



Achtergrondstudies Trendanalyse Biotechnologie 2007

Kansen en Keuzes



Inhoudsopgave

| | |
|---|----|
| Inleiding | 7 |
| 1 Mondialisering, maatschappelijke acceptatie en wetenschappelijke vooruitgang bepalend voor ontwikkeling biotechnologie | 9 |
| 1.1 Technologische ontwikkelingen | 9 |
| 1.1.1 X-omics, onderzoek op meerdere niveaus | 9 |
| 1.1.1.1 X-omics is afhankelijk van secundaire disciplines | 12 |
| 1.1.1.2 X-omics beïnvloedt onderzoek en onderwijs | 13 |
| 1.1.1.3 De rol van genomics in Nederland | 13 |
| 1.1.1.4 Forensisch DNA-onderzoek | 14 |
| 1.1.1.5 Toekomstige ontwikkelingen | 15 |
| 1.1.2 Synthetische biologie | 16 |
| 1.1.2.1 Ontwikkelingen in de synthetische biologie | 17 |
| 1.1.2.2 Is synthetisch biologie toekomstmuziek? | 18 |
| 1.1.2.3 Debat rond synthetische biologie | 19 |
| 1.1.3 Bionanotechnologie | 19 |
| 1.2 Maatschappelijke verschuivingen, wetenschap en beleid | 21 |
| 1.2.1 Publieke opinie en maatschappelijke veranderingen | 21 |
| 1.2.1.1 Verschuivingen in de publieke opinie | 21 |
| 1.2.1.2 Consumentenacceptatie | 25 |
| 1.2.1.3 De media en de publieke opinie | 25 |
| 1.2.1.4 De huidige effecten van publieke opinie en consumentenacceptatie | 27 |
| 1.2.1.5 Toekomstige ontwikkelingen | 27 |
| 1.2.2 Het publiek-maatschappelijk hanteren van maatschappelijke verschuivingen | 28 |
| 1.2.2.1 Wetenschap en risicoperceptie | 28 |
| 1.2.2.2 Beleid en de inzet van wetenschap in het maatschappelijk debat | 30 |
| 1.3 Mondiale ontwikkelingen en hun consequenties | 32 |
| 1.4 Samenvatting | 34 |
| Referenties | 35 |
| 2 Wet en Regelgeving | 39 |
| 2.1 Wet en regelgeving voor genetische modificatie | 39 |
| 2.1.1 Historie | 40 |
| 2.1.2 GGO-wet en regelgeving in Nederland | 41 |
| 2.1.2.1 Overlap tussen regelgeving in Nederland | 41 |
| 2.1.3 Europese procedures en internationaal verdrag | 42 |
| 2.1.3.1 Traceerbaarheid en etikettering | 43 |
| 2.1.3.2 Internationale verdragen | 43 |
| 2.1.4 Verschillende regelgeving in de VS en Europa | 44 |
| 2.1.5 De ggo-regelgeving, consequenties en toekomst | 45 |
| 2.2 Wet en regelgeving biotechnologie bij dieren | 46 |
| 2.2.1 Regelgeving in Nederland | 46 |
| 2.2.2 Internationale oriëntatie op regelgeving | 48 |
| 2.2.3 Evaluatie van het besluit biotechnologie bij dieren | 48 |
| 2.2.4 Toekomstige ontwikkelingen in de biotechnologie en regelgeving | 49 |

Colofon

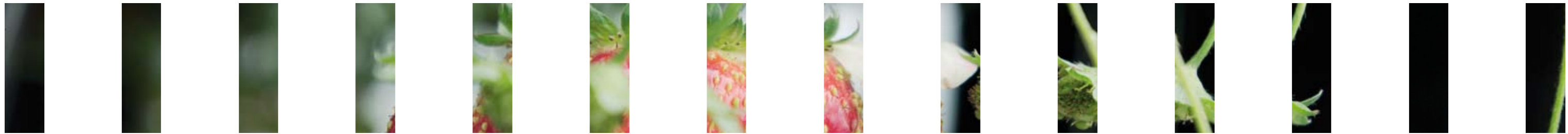
Dit is een gezamenlijke notitie van de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), de Commissie voor Genetische Modificatie (COGEM) en de Gezondheidsraad.

Mei 2007

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht

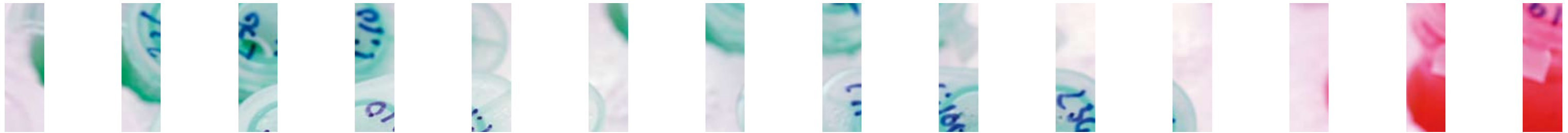
Foto's: Ivar Pel

Druk: Drukkerij Damen, Werkendam



| | | |
|------------|---|----|
| 2.3 | Wet en regelgeving medische biotechnologie | 50 |
| 2.3.1 | Geneesmiddelen | 50 |
| 2.3.2 | Diagnostische tests, screening, bevolkingsonderzoek | 50 |
| 2.3.3 | Lichamsmateriaal | 51 |
| 2.4 | Intellectual Property Rights | 53 |
| 2.5 | Samenvatting | 54 |
| | Referenties | 56 |
| 3 | Biotechnologie en plantaardige productie | 57 |
| 3.1 | Genetisch gemodificeerde gewassen: de druk op Europa neemt toe | 58 |
| 3.1.1 | Areaal bestaande gg-gewassen groeit gestaag | 58 |
| 3.1.1.1 | Europa | 59 |
| 3.1.1.2 | Effect van de wereldhandel op de productie van gg-gewassen | 60 |
| 3.1.1.3 | Veldproeven | 60 |
| 3.1.2 | Toekomstige selectie van eigenschappen richt zich op consument en maatschappij | 61 |
| 3.1.2.1 | Voedsel en veevoeder | 61 |
| 3.1.2.2 | Duurzame productie | 65 |
| 3.1.2.3 | De plant als productiefabriek | 67 |
| 3.1.2.4 | Planten reinigen de bodem | 67 |
| 3.1.2.5 | Omstreden ontwikkelingen | 68 |
| 3.1.3 | Nederlandse veredelingsbedrijven tonen weer interesse in genetische modificatie | 69 |
| 3.1.4 | De Europese Commissie worstelt met het beleid ten aanzien van gg-gewassen | 70 |
| 3.1.4.1 | Verdeeldheid tussen lidstaten leidt tot verzet | 70 |
| 3.1.4.2 | De Verenigde Staten blijven alert | 72 |
| 3.1.4.3 | Consument wordt (tersluiks) geconfronteerd met gg-producten | 72 |
| 3.2 | Conventionele (niet-gg)-gewassen versus gg-gewassen: nieuwe technieken vervagen de grens | 73 |
| 3.2.1 | Technieken ten behoeve van conventionele gewassen | 74 |
| 3.2.1.1 | Marker assisted breeding | 74 |
| 3.2.1.2 | Tilling | 74 |
| 3.2.2 | Nieuwe technieken | 74 |
| 3.2.2.1 | Cisgenese | 74 |
| 3.2.2.2 | Homologe recombinatie | 75 |
| 3.2.2.3 | Reverse breeding | 75 |
| 3.2.2.4 | Agro-inoculatie | 76 |
| 3.2.2.5 | Genetisch gemodificeerde onderstammen | 76 |
| 3.2.2.6 | Oligonucleotiden | 76 |
| 3.2.3 | Merkervrije planten | 77 |
| 3.2.4 | Nieuwe technieken vragen om nieuwe beleidskeuzes | 78 |
| 3.3 | Samenvatting | 79 |
| | Referenties | 80 |
| 4 | Biotechnologie en de industriële productie | 85 |
| 4.1 | Technologische ontwikkelingen | 85 |
| 4.1.1 | Steeds op zoek naar verbeterde productieorganismen | 86 |
| 4.1.2 | Nieuwe en verbeterde enzymen | 86 |
| 4.1.2.1 | Door verbeterde enzymen afvalstromen geschikt als grondstof | 87 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 4.2 | Biobrandstoffen | 88 |
| 4.2.1 | Biobrandstoffen, wat wordt daar onder verstaan? | 88 |
| 4.2.2 | Eerste generatie biobrandstoffen | 89 |
| 4.2.2.1 | Vele investeringen gaande | 89 |
| 4.2.2.2 | Beperkingen | 89 |
| 4.2.3 | Tweede generatie biobrandstoffen | 90 |
| 4.2.3.1 | Tweede generatie bioethanol | 91 |
| 4.2.3.2 | Bioraffinaderijen | 91 |
| 4.2.3.3 | Tweede generatie biodiesel | 92 |
| 4.2.3.4 | Voordelen en beperkingen | 92 |
| 4.2.4 | Conclusies | 93 |
| 4.3 | Langzame switch van chemicaliën naar biochemicaliën | 93 |
| 4.3.1 | Bouwstenen geïdentificeerd | 94 |
| 4.3.2 | Mogelijkheden tot productie van concurrerende biochemicaliën op bulkschaal | 94 |
| 4.3.3 | Biotechnologie dringt door in farmaceutische industrie | 95 |
| 4.3.4 | Industriële biotechnologie dringt door in voedsel | 96 |
| 4.4 | Biomaterialen | 97 |
| 4.4.1 | Enkele bioplastics op grote schaal geproduceerd maar marktaandeel blijft klein | 97 |
| 4.4.2 | Op zoek naar nieuwe toepassingen en productiemethoden voor biopolymeren | 98 |
| 4.5 | Bioremediatie en 'biomining' | 98 |
| 4.6 | Blik op de toekomst | 99 |
| 4.7 | Samenvatting | 100 |
| | Referenties | 101 |
| 5 | Medische Biotechnologie | 104 |
| 5.1 | Inleiding | 104 |
| 5.1.1 | Drijvende technologieën achter de moderne medische biotechnologie | 104 |
| 5.1.2 | Polymorfismen | 106 |
| 5.1.3 | Biobanken | 107 |
| 5.2 | Toepassingen gericht op diagnostiek van ziekten | 109 |
| 5.2.1 | Genniveau (één gen/vele genen) | 110 |
| 5.2.2 | Eiwitniveau (één eiwit/vele eiwitten) | 111 |
| 5.2.3 | Metaboliëtniveau (één metabolië/vele metaboliëten) | 111 |
| 5.2.4 | Overige toepassingen | 111 |
| 5.2.5 | Blik op de toekomst | 112 |
| 5.3 | Toepassingen bij screeningsprogramma's | 112 |
| 5.3.1 | Preïmplantatie genetische screening | 112 |
| 5.3.2 | Prenatale (invasief/non-invasief) screening | 113 |
| 5.3.3 | Neonatale screening | 113 |
| 5.3.4 | Screening naar later in het leven optredende aandoeningen | 113 |
| 5.3.5 | Overige toepassingen | 114 |
| 5.3.6 | Blik op de toekomst | 114 |
| 5.4 | Toepassingen bij de behandeling van ziekten | 115 |
| 5.4.1 | Geneesmiddelen | 115 |
| 5.4.2 | Farmacogenetica/farmacogenomics | 116 |
| 5.4.3 | Toxicogenomics | 116 |
| 5.4.4 | RNA-modificatie | 117 |



| | | |
|------------------|--|-----|
| 5.4.5 | Gentherapie | 118 |
| 5.4.6 | Stamcellen en tissue engineering | 119 |
| 5.4.7 | Xenotransplantatie | 122 |
| 5.4.8 | Blik op de toekomst | 123 |
| 5.5 | Toepassingen bij de preventie van ziekten | 123 |
| 5.5.1 | Vaccins | 123 |
| 5.5.2 | Medische biotechnologie en voeding | 125 |
| 5.5.3 | Public health en genomics | 126 |
| 5.5.4 | Blik op de toekomst | 126 |
| 5.6 | Samenvatting | 126 |
| | Referenties | 128 |
| 6 | Biotechnologie bij dieren | 132 |
| 6.1 | Dieren als transgene modellen voor ziektebeelden bij de mens en voor fundamenteel biologisch onderzoek | 132 |
| 6.2 | Dieren als transgene producenten van medicijnen en als model voor het testen van werkzaamheid en veiligheid van producten | 135 |
| 6.2.1 | Dieren als transgene producenten van medicijnen | 135 |
| 6.2.2 | Genetisch gemodificeerde proefdieren voor het testen van producten | 137 |
| 6.3 | Dieren ter bestrijding van plagen | 139 |
| 6.4 | Fokkerij van gebruiksdieren en genomics | 139 |
| 6.5 | Overige toepassingen van biotechnologische technieken bij dieren | 141 |
| 6.5.1 | Transgenese | 141 |
| 6.5.2 | Reproductief klonen | 143 |
| 6.6 | Maatschappelijke aspecten en impact van regelgeving | 144 |
| 6.6.1 | Maatschappelijke aspecten | 144 |
| 6.6.2 | Impact van regelgeving | 146 |
| 6.6.2.1 | Impact op technologie | 146 |
| 6.6.2.2 | Impact op wetenschap | 147 |
| 6.6.3 | Gebruiksdieren | 148 |
| 6.6.4 | Opvattingen van burgers en het publieke debat | 149 |
| 6.6.5 | Politiek en internationaal overheidsbeleid | 150 |
| 6.7 | Samenvatting | 151 |
| | Referenties | 152 |
| Bijlage 1 | Verslag Stakeholdersconsultatie | 154 |
| Bijlage 2 | Samenvatting TNO-rapport 'Kansen voor de biotechnologie. De economische positie van de Nederlandse biotechnologie bedrijven' | 164 |

Inleiding

In juni 2005 heeft de toenmalige staatssecretaris van VROM, namens zijn collega's van LNV en VWS en in navolging van de Trendanalyse Biotechnologie 2004, de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), Commissie Genetische Modificatie (COGEM) en de Gezondheidsraad gevraagd om wederom een trendmatige analyse van de ontwikkelingen in de biotechnologie op te stellen.

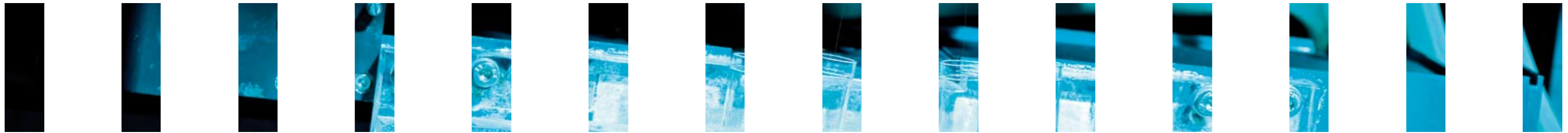
Bij de Trendanalyse Biotechnologie 2007 behoort de voorliggende notitie: de achtergrondstudie. Deze tracht een zo breed mogelijk beeld te schetsen van de belangrijkste ontwikkelingen binnen de moderne biotechnologie. Het betreft de ontwikkelingen op het gebied van de plantaardige productie, de industriële productie, de medische sector en biotechnologie bij dieren. Daarnaast wordt uitvoerig ingegaan op de verschuiving van de beleving en waarden in de maatschappij. Ook is er aandacht voor de kansen en de risico's van biotechnologie zoals de mate waarin de ontwikkelingen een bijdrage kunnen leveren aan het oplossen van maatschappelijke vraagstukken die in Nederland spelen. De mondiale context wordt hierbij niet uit het oog verloren. Ten slotte wordt ook ingegaan op de wet- en regelgeving van de diverse gebieden binnen de biotechnologie.

De in de achtergrondstudie beschreven biotechnologische ontwikkelingen vormen de basis voor de prioritaire trends die uitgediept worden in de Trendanalyse. De gehanteerde selectiecriteria voor deze trends staan vermeld in de trendanalyse zelf.

Biotechnologie is te zien als een containerbegrip waaronder tal van technieken en ontwikkelingen vallen, bijvoorbeeld genetische modificatie maar ook klassieke fermentatie. In de achtergrondstudie wordt onder biotechnologie verstaan het totaal van moderne technieken en processen om vormen van biologisch leven te analyseren en te gebruiken voor de ontwikkeling van producten en productieprocessen voor industrie, agrarische, medische en maatschappelijke toepassingen.

Deze achtergrondstudie is opgesteld door leden en secretariaten van de drie reeds genoemde organisaties. Om een zo helder mogelijk beeld van de ontwikkelingen te schetsen, hebben zij zich met name gericht op de onderwerpen die raken aan hun eigen werkveld en deskundigheid. De opsomming van ontwikkelingen in de achtergrondstudie is verkregen via de wetenschappelijke en "grijze" literatuur, interviews met experts en meningen van leden van de verschillende organisaties en de leden van de gezamenlijke projectcommissie.

Gezien de hoeveelheid informatie over de verschillende onderwerpen, is er naar gestreefd om deze te beschrijven in diverse, op zichzelf staande hoofdstukken. Dit vergemakkelijkt het lezen, maar betekent dat bepaalde onderwerpen of gegevens meer dan eenmaal vermeld kunnen zijn in de notitie.



Hoofdstuk 1

Mondialisering, maatschappelijke acceptatie en wetenschappelijke vooruitgang bepalend voor ontwikkeling biotechnologie

De ontwikkelingen in de biotechnologie volgen elkaar in een snel tempo op. Waren bepaalde toepassingen tien jaar geleden nog ondenkbaar, nu komen deze dichterbij of zijn ze zelfs al werkelijkheid geworden. Door de toegenomen kennis op dit gebied en vernieuwde technische mogelijkheden schuwt men niet om na te denken over mogelijk verre gaande toepassingen.

Maar wat stuurt deze ontwikkelingen? Ten eerste zijn dat natuurlijk de technologische ontwikkelingen. Het bestuderen van de werking van verschillende organismen is met de komst van onder meer genomics, proteomics en metabolomics, samen X-omics genoemd, in een stroomversnelling geraakt. De verkregen kennis wordt vervolgens weer gebruikt om organismen doelgericht te veranderen.

Toekomstige ontwikkelingen en toepassingen worden daarnaast mede gestuurd door publieke perceptie en maatschappelijke acceptatie van biotechnologie. De houding en acceptatie van burger en consument is niet statisch, maar onderhevig aan verschuivingen. Verschuivingen in maatschappelijke acceptatie vragen om en leiden tot aanpassingen van de wet- en regelgeving. Ook de wetgeving vormt een van de sturende krachten van technologische ontwikkelingen.

Verder is de mondialisering van grote invloed. Hoewel sommige Nederlandse burgers en consumenten negatief tegenover bepaalde ontwikkelingen staan, zullen deze hoogstwaarschijnlijk elders in de wereld toch doorgang vinden vanwege mondiale verschillen in acceptatie van biotechnologie. Europa, en Nederland, bevinden zich niet op een eiland en kunnen zich niet afschermen van deze ontwikkelingen.

In dit hoofdstuk wordt nader ingegaan op de bovengenoemde bepalende factoren en de wijze waarop zij de ontwikkelingen in de biotechnologie beïnvloeden.

1.1 Technologische ontwikkelingen

Wetenschappelijke ontwikkelingen en technologische toepassingen binnen de biotechnologie gaan gestaag door. De toename in kennis over de structuur van het genoom en over de functie van genen en hun producten, lijkt in een stroomversnelling gekomen. Niet alleen de snelheid waarmee ontwikkelingen in de biotechnologie plaatsvinden, ligt hierdoor steeds hoger, maar mogelijke toepassingen gaan ook telkens een stap verder.

Sommige wetenschappers dromen van nog verdergaande ontwikkelingen. Zo hebben onderzoekers op het gebied van de synthetische biologie de bouw van kunstmatige micro-organismen voor ogen en gaat de bionanotechnologie nog een stap verder door de biologie en fysica te laten samenkomen.

1.1.1 X-omics, onderzoek op meerdere niveaus

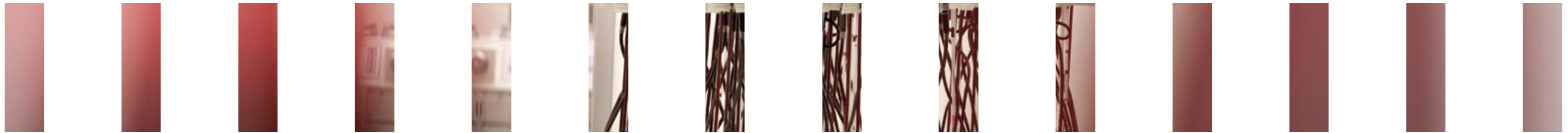
Genomics is de oudste en meest bekende van de 'X-omics' wetenschappen. Door middel van genomics is het mogelijk geworden om op grootschalige wijze de sequenties van verschillende genomen te bepalen. Om de gehele functie van de cel te kunnen doorgronden volstaat onderzoek naar genen alleen niet. Ook onderzoek op het gebied van eiwitten (proteomics) en metabole routes (metabolomics) is een essentieel onderdeel. Al deze onderzoekswijzen worden geschaard onder de noemer X-omics. In deze paragraaf zal kort worden ingegaan op de voornaamste takken van X-omics. In de latere hoofdstukken van deze achtergrondstudie zal dieper worden ingegaan op specifieke toepassingen van de X-omics in de verschillende biotechnologiegebieden.

publieke perceptie

maatschappelijke acceptatie

mondialisering

'X-omics' wetenschappen



Genomics

De identificatie van de genen verantwoordelijk voor ziekten was vroeger een taak die vele jaren onderzoek vereiste. Het analyseproces was tijdrovend en kostte veel mankracht. Tegenwoordig verlopen deze analyses geautomatiseerd waardoor grote tijdswinst geboekt is. Waar vroeger één gen per keer werd onderzocht, is het thans mogelijk om met genomics tienduizenden genen tegelijkertijd te bestuderen. Genomics behelst het onderzoek naar de samenstelling van het genoom van een organisme, de functie en de activiteit hiervan. Het op grote schaal bepalen van genoomsequenties is hierbij het meest bekende voorbeeld. In de jaren 80 van de vorige eeuw was de bepaling van genoomsequenties monnikenwerk. Het bepalen van de genoomsequentie van een plantenvirus van minder dan 8000 basenparen nam destijds vier jaar in beslag. Het 'Human Genome project (HUGO)', waarbij de sequentie van het complete humane genoom werd bepaald, duurde dertien jaar tot de voltooiing. Tegenwoordig is het mogelijk om binnen zes maanden een geheel humaan genoom op te helderen¹. Methodes zijn ontwikkeld waarmee het mogelijk is om de sequentie van 25 miljoen basenparen in vier uur te bepalen². Het Sanger instituut in Cambridge ontcijfert 70 tot 100 miljoen basen per dag. De afgelopen jaren is de capaciteit elk jaar verviervoudigd. Ook de kosten zijn spectaculair gedaald. Het HUGO-project kostte honderden miljoenen dollars, nu zijn de kosten van het bepalen van een menselijk genoom geschat op enkele tienduizenden dollars. Thans zijn van een groot aantal organismen de genoomsequentie opgehelderd. Voorbeelden hiervan zijn de muis, rat, verschillende planten en een groot aantal virussen en bacteriën^{3,4,5,6,7}.

De resultaten van het genomiconderzoek zijn merkbaar binnen de industriële productie, de medische wetenschappen, maar ook in de land- en tuinbouw. Het doel om planten met of zonder genetische modificatie resistent te maken tegen pathogenen en de opbrengst te verhogen, verloopt steeds sneller naarmate meer sequenties bekend zijn en de functies van genen beter onderzocht zijn. Hierbij snijdt het mes aan twee kanten: enerzijds worden genen bekend die met behulp van genetische modificatie te veranderen zijn, anderzijds worden genetische markers geïdentificeerd die overeenkomen met (on)gewenste eigenschappen, die van waarde zijn voor zogenaamde 'marker-assisted breeding'.

Marker assisted selection (MAS) is niet meer weg te denken uit de veredeling. Door toepassing van MAS kan de selectie op gewenste genetische eigenschappen versneld plaatsvinden. Hierdoor is het mogelijk om nakomelingen van planten in een vroegtijdig stadium te screenen nog voordat de planten tot wasdom gekomen zijn of bloeien. Ook binnen de vee fokkerij wordt deze techniek toegepast.

Ook de industrie profiteert van genomics. Eén van de vele voorbeelden is de productie van vitamine B2. Door het genoom van micro-organismen, zoals bacteriën, specifiek aan te passen kunnen deze organismen vitamine B2 produceren. Hierdoor is de chemische synthese van vitamine B2 overbodig geworden, wat naast een kostenvoordeel ook gunstig uitpakt voor het milieu⁸.

De ontwikkeling van zogenaamde 'DNA-chips' (ook wel 'DNA-arrays' of 'micro-arrays' genoemd) heeft de analyse van expressie van genen sterk vereenvoudigd. Bij een DNA-chip is een groot aantal (deel)sequenties van genen gebonden aan een drager (bijvoorbeeld een glasplaatje). Hiermee kan bepaald worden of en hoe sterk een gen tot expressie komt. Door bijvoorbeeld de genomen van gezonde personen te vergelijken met het genoom van een patiënt, kunnen genen geïdentificeerd worden die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van een ziekte of syndroom. DNA-chips worden inmiddels op grote schaal gebruikt bij onderzoeksactiviteiten aan plant, mens en dier. Voorbeelden van toepassingen zijn het vinden van de genen verantwoordelijk voor de smaak van tomaten, de bepaling van de werkzaamheid van geneesmiddelen op de genexpressie en het testen van een genetische afwijking bij de mens. Ook is een DNA-chip ontwikkeld om mutaties in genen verantwoordelijk voor taaislijmziekte te detecteren⁹. De kliniek maakt echter nog nauwelijks gebruik van DNA-chips vanwege het gebrek aan kwaliteit, reproduceerbaarheid, de relevantie van de biologische data en de hoge kosten die de analyse met zich meebrengt¹⁰.

Proteomics

Met behulp van genomics kan bepaald worden of een gen in een organisme aanwezig is en daadwerkelijk tot expressie komt. Dit zegt echter niets over de mate waarin het gen tot expressie wordt gebracht of in welke concentratie het genproduct (eiwit) in een bepaalde cel aanwezig is.

Het proteomicsonderzoek richt zich op het maken van zogenaamde eiwitprofielen, waarbij bepaald wordt welke eiwitten in welke hoeveelheden aangemaakt worden. Daarnaast worden specifieke veranderingen van eiwitten gedurende processen of veranderde omstandigheden bestudeerd en worden de

cellulaire processen

interacties tussen eiwitten onderzocht¹¹. De technieken die dergelijk onderzoek mogelijk maken zijn zeer divers en variëren van massaspectrometrie en röntgendiffractie tot biochemische activiteitsbepaling en bioinformatica.

Naast het bestuderen van eiwitprofielen, is een belangrijk doel van proteomics het bepalen van de invloed van deze profielen op cellulaire processen, zoals de celdifferentiatie¹¹. Door een verbeterd inzicht van biologische processen op eiwitniveau, wordt het mogelijk betere geneesmiddelen te ontwikkelen en goede biomarkers te vinden voor bijvoorbeeld kanker. In Nederland wordt veel succes geboekt bij de zoektocht naar biomarkers en geschikte targets voor medicijnen tegen baarmoederhalskanker¹². Een ander gebied waar proteomics veelvuldig wordt toegepast is de industriële biotechnologie. Hier wordt het vooral gebruikt bij de verbetering van enzymen zodat deze bij hogere temperaturen nog actief zijn of een veranderde stereoselectiviteit verkrijgen¹³.

Metabolomics

Naast eiwitten worden in organismen nog andere stoffen, metabolieten, gevormd. Van planten is bekend dat ze tussen de 100.000 en 200.000 metabolieten produceren. Deze zijn verantwoordelijk voor de aanmaak van bladeren, vruchten en zaden, de vorming van kleur- en smaakstoffen en de vorming van stoffen om insecten te lokken of om zich er juist tegen te beschermen¹⁴.

Organismen bezitten niet steeds hetzelfde scala aan metabolieten. Veranderingen kunnen bijvoorbeeld optreden wanneer een organisme aan biotische of abiotische stress wordt blootgesteld of een medicijn wordt toegediend. De samenstelling van de metabolieten in de cel kan hierbij van minuut tot minuut variëren. Een metabolietprofiel is daarom een momentopname, welke gezien kan worden als een vingerafdruk onder specifieke condities.

Metabolomics bestudeert deze veranderingen en de processen die hieraan ten grondslag liggen. Metabolomics wordt gedefinieerd als de kwalitatieve en kwantitatieve analyse van metabolieten in een biologisch systeem op een bepaald tijdstip onder bepaalde condities of verandering daarvan. Het metabolietprofiel kan binnen een cel of een eenvoudig celsysteem bepaald worden, maar het is ook mogelijk om multicellulaire metabolietprofielen vast te stellen van meerdere cellen in een complexe biologische omgeving. Doordat geen enkele analytische methode alle metabolieten kan meten, vereist metabolomics een multidisciplinaire aanpak, waarbij scheikundigen, biologen en informatici nauw samenwerken.

Metabolomics wordt onder meer gebruikt in de plantenveredeling. Door de analyse van verschillende metabolomicsdata zijn wetenschappers er bijvoorbeeld in geslaagd zestien metabolieten te identificeren die verantwoordelijk zijn voor de smaak van tomaat¹⁴. In de medische wereld neemt metabolomics een steeds belangrijker plaats in door de zoektocht naar biologische markers voor het stellen van diagnoses en prognoses en het monitoren van therapieën¹⁵.

Metagenomics

Metagenomics, ook wel milieugenomics of ecogenomics, bestudeert de genomen van micro-organismen afkomstig uit het milieu in de breedste zin van het woord. Bij deze tak van X-omics worden op verschillende plekken in de wereld bodem- of watermonsters genomen. Soms worden hierbij samples genomen op plekken waar extreme omstandigheden heersen, zoals in vulkanen, geisers of ijsvlakten. Veel van de micro-organismen die in deze monsters aanwezig zijn kunnen niet in een laboratorium worden gekweekt. Dit betekent niet in dat ze geen interessante eigenschappen kunnen hebben. Daarom worden technieken toegepast die het mogelijk maken om de genomen van deze organismen toch in kaart te brengen zonder ze te hoeven kweken^{16,17}.

Met behulp van metagenomics wordt op grote schaal onderzoek gedaan naar de genetische variatie van microbiële soorten. Tot september 2005 zijn met behulp van metagenomics 250 genomen van bacteriën en gisten gepubliceerd¹⁶. Dit heeft geleid tot nieuwe kennis, zoals de enorme diversiteit van genen en genoomgrootte bij bacteriesoorten. Ook is recentelijk meer inzicht verkregen in de verschillende typen virussen die aanwezig zijn in de oceanen¹⁸. Het bekendste voorbeeld van metagenomics is de oceanenexpeditie van Craig Venter. In 2004 heeft hij 148 nieuwe bacteriesoorten ontdekt door 200 liter water uit de Sargasso Zee te analyseren¹⁹. Daarna is een expeditie gestart die vanuit Canada via Australië naar Afrika voerde. In anderhalf jaar tijd zijn 7,7 miljoen 'ocean-DNA' fragmenten opgevestigd die samen zo'n zes miljoen verschillende genen bleken te bevatten²⁰.

Toxicogenomics

Giftige stoffen kunnen schade veroorzaken aan cellen en weefsels. Het onderzoeksveld dat zich richt op het bestuderen en verklaren van het werkingsmechanisme van toxische stoffen op moleculair niveau

genoomsequentie

marker assisted selection niet meer weg te denken uit veredeling

industrie profiteert van genomics

eiwitprofielen



in de cel, is de toxicogenomics. Hier bestudeert men effecten op de genexpressie, eiwitprofielen en het metabolisme²¹. De laatste jaren is deze tak sterk gegroeid vanwege enerzijds de toegenomen kennis over het genoom en anderzijds technologische ontwikkelingen. De komst van de eerder genoemde DNA-chips heeft het bijvoorbeeld mogelijk gemaakt om de invloed van toxische middelen op de expressie van zeer veel verschillende genen te bepalen²².

Tot nu toe wordt toxicologisch onderzoek voornamelijk uitgevoerd met behulp van diermodellen. Dergelijke experimenten zijn echter al jaren omstreken en zijn bovendien niet altijd één op één te vertalen naar de mens²³. Daarom wordt onder andere gestreefd naar het identificeren van specifieke markers die, na blootstelling aan giftige stoffen, een vergelijkbare reactie vertonen bij dier als bij de mens. De voorspellende waarde van het diermodelonderzoek zal zodoende sterk verhoogd worden²³. Aangezien het met toxicogenomics verder mogelijk is om per experiment zeer veel informatie te verkrijgen, zal deze technologie mogelijk leiden tot een verminderen van het aantal dierproeven.

Epigenomics

Door de toegenomen kennis van het genoom en van de genetica bleek dat niet alle processen in een cel verklaard kunnen worden door alleen de aanwezigheid van bepaalde genen, veranderingen in basenvolgorde, of verschillen tussen genen in organismen. Dit heeft geleid tot het bestuderen van overerfbare veranderingen in de functie van genen zonder dat de onderliggende DNA-sequentie is veranderd, de epigenetica of epigenomics. Epigenetische eigenschappen worden aan het DNA meegegeven via de eiwitten die aan het DNA gebonden zijn en het grote aantal chemische modificaties die deze eiwitten kunnen ondergaan. Epigenetische overerving kan plaatsvinden van cel tot cel ('mitotisch') of van generatie op generatie ('meiotisch')^{24,25}. Op deze wijze kunnen één of meerdere eigenschappen ('het fenotype') van een organisme veranderen zonder dat er sprake is van een genetische verandering ('het genotype').

Dit nieuwe wetenschapsveld is de laatste jaren sterk gegroeid. Werden in 1995 ruim 100 artikelen over epigenetica gepubliceerd, in 2005 zijn bijna 1400 publicaties over dit onderwerp verschenen²⁶. Binnen het biomedische en het veterinaire veld zijn een aantal toepassingen beschreven, vooralsnog overwegend op diagnostisch gebied²⁷. Daarnaast worden in de kliniek geneesmiddelen gebruikt om de expressie van genen te beïnvloeden. Dergelijke middelen zijn bijvoorbeeld histon-deacetylase-remmers en DNA-methyleringsremmers, die gebruikt kunnen worden bij de behandeling van kankerpatiënten²⁸.

Een fenomeen dat geassocieerd is met epigenetica is RNA interferentie (RNAi). RNAi is een natuurlijk mechanisme dat in sommige gevallen leidt tot epigenetische veranderingen²⁶. Het mechanisme is voor het eerst beschreven in petunia's waarvan men de paarse kleur wilde verdiepen door een extra "paars" gen in de plant in te bouwen. Het had echter tot gevolg dat de kleur lichter tot zelfs wit werd²⁹. Het bleek dat de expressie van het ingebrachte gen leidde tot het uitzetten van dit gen en van het al van nature aanwezige gen in de plant. Het onderliggende mechanisme van RNAi is complex en nog niet geheel opgehelderd, maar lijkt te berusten op de vorming van kleine 'small interfering' RNA (siRNA) moleculen die binden aan het boodschapper-RNA. Dit leidt tot afbraak van het boodschapper-RNA maar ook tot het methyleren van de basen van corresponderende genen. Deze methode van geninactivering wordt inmiddels op grote schaal toegepast bij het bestuderen van genfuncties in planten, dieren en in menselijke cellen. Zo zijn er 'high throughput' experimenten uitgevoerd, waarbij de expressie van duizenden humane genen is onderdrukt met behulp van RNAi. Hierbij is een aantal genen opgespoord die van betekenis zijn binnen het kankeronderzoek³⁰. Op korte termijn zullen er ook praktische toepassingen van RNAi verschijnen. Een recent voorbeeld van een toepassing van RNAi is het eetbaar maken van de zaden van de katoenplant. Amerikaanse biotechnologen hebben met behulp van deze techniek voorkomen dat gossypol, het gif dat van nature de katoenplant beschermt tegen insecten en microbiële infecties, in de zaden geproduceerd wordt. Dit maakt de zaden bruikbaar als olie- en eiwitbron³¹.

Het belang van het RNAi onderzoek wordt onderstreept door het feit dat de Nobelprijs voor geneeskunde 2006 is uitgereikt aan twee Amerikaanse onderzoekers, die actief zijn op dit gebied³².

1.1.1.1 X-omics is afhankelijk van secundaire disciplines

Bio-informatica is onmisbaar binnen X-omics

Middels X-omics is veel kennis opgedaan over processen die zich afspelen in cellen. Het bundelen van deze kennis zal naar verwachting uiteindelijk leiden tot het blootleggen van de volledige werking

van een cel. Voordat het echter zover is, moet eerst een oplossing gevonden worden voor de vraag, hoe de immense hoeveelheid data verwerkt en gebundeld kan worden? De inzet van informatica (ICT) is hiervoor onmisbaar.

In de bio-informatica worden experimenteel verkregen data verwerkt met behulp van computerprogramma's. De enorme informatiestromen van data die gegenereerd worden, zorgen voor geheel specifieke problemen zoals de fysiologische relevantie van de gevonden gegevens, datamanagement en dataopslag. Steeds grotere computers met meer rekencapaciteit en geheugenopslag en met steeds betere software worden ingezet. Hieraan zijn hoge kosten verbonden. Wetenschappers van het eerder genoemde Sanger instituut pleiten voor de oprichting van een centraal Europees gefinancierd instituut naar analogie van het CERN instituut voor fysica³³.

Een van de grootste uitdagingen voor de bio-informatica is het samenbrengen van de verzamelde gegevens voortkomend uit X-omics om zo een virtueel beeld van een cel te verkrijgen. Meerdere pogingen worden ondernomen om een digitale cel te construeren, maar op dit moment is nog niet alle benodigde informatie voorhanden. Deze digitale cel zou inzicht kunnen geven in complexe metabole reacties en mogelijk kunnen leiden tot oplossingen bij ziekten en andere vraagstukken, zoals het in kaart brengen van de manier waarop zenuwcellen signalen doorgeven³⁴.

Biobanken zijn de basis voor X-omics gebaseerd onderzoek

Van oudsher wordt biologisch materiaal bewaard. Voorbeelden hiervan zijn schimmelcultures en zaadbanken. Het opslaan van zaden en ander plantaardig materiaal maakt het mogelijk om de genetische diversiteit te bewaren. Op deze wijze beschikken veredelaars over een scala aan genetisch materiaal. Tegenwoordig wordt ook lichaamsmateriaal opgeslagen in zogenaamde biobanken. Weefselbanken bewaren bijvoorbeeld menselijke weefsels, zoals hartkleppen, huid, beenderen en hoornvliezen. Er zijn zelfs commerciële banken die stamcellen uit navelstrengbloed invriezen om in de toekomst bij ziekte van de cliënt uitkomst te kunnen bieden. Het nut hiervan is overigens zeer omstreken³⁵.

Voorts wordt ook materiaal opgeslagen voor (fundamenteel) onderzoek. Deze biobanken zijn in het leven geroepen om menselijk materiaal - waaronder weefsel, bloed en urine - te verzamelen en centraal op te slaan, te beheren en weer uit te geven voor medisch wetenschappelijk onderzoek. Op het belang en noodzaak van biobanken voor het medisch onderzoek wordt in hoofdstuk 5 van deze achtergrondstudie verder ingegaan.

1.1.1.2 X-omics beïnvloedt onderzoek en onderwijs

De werkzaamheden op het laboratorium zijn door X-omics compleet veranderd. Werd voorheen één enkel gen of eiwit bestudeerd, tegenwoordig kan men met deze technieken grote hoeveelheden genen of eiwitten onderzoeken. Niet alleen het soort experimenten verandert, ook het daarbij behorende prijskaartje. De experimenten zijn grootschalig en complex, de apparatuur en de reagentia zijn duur, de benodigde expertise is multidisciplinair. Dit heeft geleid tot het ontstaan van samenwerkingsverbanden tussen universiteiten, kennisinstellingen en bedrijven.

Meer en meer wordt gestreefd naar het verwerken van grote hoeveelheden samples. Dit vraagt om de ontwikkeling van "high throughput" technologieën en manieren om de monster voorbereiding op kwaliteit te monitoren. Deze verschuiving in het onderzoek stelt ook het onderwijs voor nieuwe opdrachten. De universiteiten en hogescholen moeten in hun curricula rekening houden met een verschuiving van de laboratoriumwerkzaamheden. Het onderwijs vergt een meer multidisciplinaire aanpak waarin ook vakken zoals biostatistiek en bioinformatica een rol spelen. Universiteiten en hogescholen springen hier al deels op in^{36,37,38}.

1.1.1.3 De rol van genomics in Nederland

In augustus 2001 is het Netherlands Genomics Initiative (NGI) opgericht. Dit is een zelfstandige taskforce met als doel het Nederlandse genomiconderzoek een impuls te geven. De speerpunten van het onderzoek binnen het NGI zijn: de relatie tussen voedsel en gezondheid, multifactoriële ziekten, infectieziekten en duurzaamheid onder meer op het gebied van grondstoffen³⁹. Daar de uitgangspositie van Nederland op het gebied van bioinformatica niet erg sterk was, wordt hieraan binnen het NGI veel aandacht besteed⁴⁰. Initieel had het kabinet middelen ter beschikking gesteld om binnen vijf jaar een kennisinfrastructuur van wereldformaat op te bouwen. Deze termijn is echter te kort om grote hoeveel-

chemische modificaties

RNA interference

Nobelprijs voor geneeskunde 2006

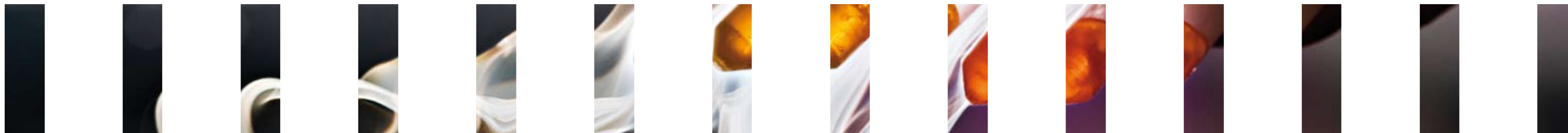
bio-informatica is onmisbaar

digitale cel

biobanken

verschuiving in onderzoek stelt onderwijs voor nieuwe opdrachten

Netherlands Genomics Initiative



heden aansprekende resultaten te mogen verwachten. Inmiddels is een strategisch plan opgesteld voor de jaren 2008-2012, waarbij voortgeborduurd wordt op de huidige projecten en ook nieuwe thema's ingepast zullen worden. De nadruk komt te liggen op de valorisatie van kennis³⁹. Op dit moment is nog niet duidelijk of de financiering van het strategisch plan 2008-2012 doorgang zal vinden.

1.1.1.4. Forensisch DNA-onderzoek

De kennis voortkomend uit X-omics heeft geresulteerd in tal van nieuwe toepassingen. Zelfs in de cosmetica-industrie wordt getracht om met behulp van X-omics nieuwe anti-huidverouderingsproducten te ontwikkelen⁴¹. Een andere toepassing is te vinden in het forensisch onderzoek. Naast het bekende DNA-profiel dat gemaakt wordt om een dader vast te stellen, wordt nu ook gewerkt aan het voorspellen van daadkenmerken op basis van het gevonden DNA-materiaal.

DNA-onderzoek werd in 1988 voor het eerst in Nederland gebruikt om vast te stellen of een verdachte daadwerkelijk de dader was van een zedenmisdrijf⁴². Getuigen meenden de verdachte te herkennen, maar het DNA-profiel van de verdachte bleek niet overeen te komen met het DNA-profiel van de biologische sporen die op de plaats van het misdrijf is aangetroffen. De verdachte werd vrijgesproken. De afgelopen tien jaar is steeds meer gebruik gemaakt van DNA-onderzoek. De technieken zijn steeds verfijnder geworden en uit minieme sporen van celmateriaal kan thans DNA worden geïsoleerd en een DNA-profiel worden opgesteld. Door vergelijking van dit profiel met dat van de potentiële dader kan vastgesteld worden of deze op de plaats van het delict aanwezig was. Een vergelijking wordt overigens vergemakkelijkt doordat in Nederland een DNA-databank aanwezig is, waarin DNA-profielen van biologische sporen en van onder andere verdachten en veroordeelden zijn opgeslagen. Eind 2006 bevatte de Nederlandse databank reeds 27.000 profielen van personen en 29.000 profielen van biologische sporen⁴³.

Naast een dergelijke vergelijking, maakt de toenemende kennis van het erfelijk materiaal het mogelijk om aan de hand van het DNA-profiel voorspellingen te doen over uiterlijk waarneembare persoonskenmerken. Op dit moment zijn de mogelijkheden hiertoe nog zeer beperkt⁴⁴. Behalve voor de handliggende gegevens als geslacht en eventuele verwantschap met het slachtoffer, kunnen in beperkte mate ook uitspraken gedaan worden over de etnische afkomst van de dader^{42,44}. Naar verwachting zullen de technische mogelijkheden om andere kenmerken te bepalen in de toekomst snel toenemen. Hiertoe zal in eerste instantie meer inzicht verkregen moeten worden in de samenhang tussen genen, hun expressie en het uiteindelijke kenmerk. Op dit moment wordt onderzoek verricht om te bepalen of kenmerken, als oog-, haar- en huidskleur, uit het DNA-profiel te achterhalen zijn. Roodharigheid bijvoorbeeld kan al met een vrij grote mate van zekerheid worden afgeleid uit het DNA⁴². Wellicht wordt het in de toekomst mogelijk om lengte, postuur en gezichtsvorm af te leiden uit het DNA⁴⁵. Het daderprofiel wordt zodoende steeds verder aangescherpt waardoor het onderzoek zich kan richten op personen die aan de juiste kenmerken voldoen.

Vanwege de toenemende mogelijkheden van het DNA-onderzoek en mogelijke privacy-schending, is sinds 2003 een wet in werking getreden die het mogelijk maakt om uit een DNA-profiel van een onbekende, mogelijke dader uiterlijke waarneembare persoonskenmerken af te leiden. Voorlopig is de wet nog slechts beperkt tot het afleiden van geslacht en ras. Deze kan echter in de toekomst gewijzigd worden, wanneer het technisch mogelijk wordt om andere uiterlijke kenmerken af te leiden⁴⁵. Het bepalen van specifieke gedragskenmerken, zoals linkshandigheid wat waarschijnlijk een sterke genetische component heeft, wordt door de wet uitgesloten⁴⁵.

Aan de ontwikkelingen op het gebied van DNA-onderzoek zitten een groot aantal haken en ogen. Het met zekerheid vaststellen van persoonskenmerken is op dit moment zeer beperkt mogelijk. In de meeste gevallen zal alleen een suggestie of enige waarschijnlijkheid gegeven kunnen worden⁴⁵. Daarnaast is DNA-onderzoek niet onfeilbaar. Hoewel de kans dat een willekeurige persoon hetzelfde DNA-profiel heeft als het aangetroffen spoor zeer zeldzaam is (bij een analyse van het volledige profiel is deze kans kleiner dan één op de één miljard), is de kans op een overeenkomst onder familieleden van de dader vele malen groter (ongeveer 1 op 30.000). Ook moet het onderzoekstraject foutloos verlopen zijn. Er mag geen contaminatie van de plaats delict optreden met biologisch materiaal afkomstig van bijvoorbeeld getuigen, ambulancepersoneel of politiemedewerkers.

Naast uiterlijk waarneembare kenmerken kunnen uit het DNA-onderzoek ook met een bepaalde mate van waarschijnlijkheid de aanleg voor erfelijke aandoeningen, zoals hemofilie, Huntington en cystische fibrose, afgeleid worden⁴². Wanneer een verdachte geen weet heeft van een erfelijke aandoening, bijvoorbeeld omdat deze zich pas op latere leeftijd manifesteert, kan dit betekenen dat hij/zij geconfronteerd wordt met een toekomstig lot. Het 'recht om niet te weten' wordt daarmee geschonden. Overigens is volgens de wet het aantonen van erfelijke aandoeningen en aanleg voor ziektes niet toegestaan bij het opsporen van een mogelijke dader.

Verder spelen nog andere dilemma's een rol bij DNA-onderzoek. Het gevonden DNA-materiaal kan bijvoorbeeld informatie aan het licht brengen over bloedverwanten. DNA-profielen van familieleden komen in zekere mate overeen met elkaar. Dit heeft tot gevolg dat het mogelijk is om op basis van het DNA-profiel van een persoon uitspraken te doen over de waarschijnlijkheid dat een naaste verwant het spoor heeft achtergelaten zonder dat deze verwante persoon zelf benaderd is en toestemming gegeven heeft voor het DNA-onderzoek.

Een ander dilemma dat (grootschalig) DNA-onderzoek met zich meebrengt betreft het bereik van het strafrechtelijk onderzoek. Een voordeel van DNA-onderzoek is dat een verdachte zijn onschuld kan aantonen terwijl dit zonder DNA-onderzoek niet of moeilijker mogelijk is. Daarentegen, zou een deel van de geselecteerden in een grootschalig DNA-onderzoek zonder het bestaan van deze technologie hun onschuld nooit hoeven te bewijzen omdat concrete individuele aanwijzingen voor betrokkenheid bij het misdrijf ontbreken⁴².

Een volgend probleem heeft betrekking op het subsidiariteitsbeginsel. Het betreft hier de vraag of DNA-onderzoek als laatste redmiddel ingezet moet worden als er ook minder ingrijpende instrumenten, met hetzelfde resultaat, voorhanden zijn. Of is het DNA-onderzoek vanuit efficiëntieaspect toelaatbaar als slagvaardiger middel? De interpretatie verschilt tussen verschillende politieteam.

Als laatste richt grootschalig DNA-onderzoek zich op niet-verdachten en daarmee op vrijwillige deelname. Maar de toepassing van het concept vrijwilligheid blijkt in de praktijk niet onproblematisch te zijn. Een persoon van wie medewerking gevraagd wordt, kan besluiten om niet deel te nemen. Aandringen om toch deel te nemen zet het vrijwillige karakter onder druk en is in strijd met de wet. Hij of zij kan ook de druk voelen vanuit zijn omgeving om deel te nemen aan het onderzoek. En waar stemt een deelnemer vrijwillig mee in? Geldt zijn toestemming bijvoorbeeld ook voor het verkrijgen van kennis over familieleden die mogelijk betrokken zijn bij een delict?

Over de effectiviteit van grootschalig DNA-onderzoek als opsporingsinstrument kunnen geen harde uitspraken gedaan worden, vanwege het geringe aantal zaken en de complexiteit ervan. Wel kan gesteld worden dat van de veertien onderzoeken die in Nederland hebben plaatsgevonden, in zes gevallen de donor van het aangetroffen spoor geïdentificeerd is. Misschien dat dit aantal in de toekomst toe zal nemen, wanneer het mogelijk is om een groot aantal kenmerken uit het DNA-profiel af te leiden. Deze kennis kan dan ingezet worden bij het maken van een signalement of bij het selecteren van personen voor een grootschalig DNA-onderzoek.

Het Ministerie van Justitie, waaronder het Nederlands Forensisch Instituut en het Wetenschappelijk Onderzoek- en Documentatiecentrum vallen, is zich sterk bewust van de mogelijkheden en de (mogelijke) complicaties welke samenhangen met het uitvoeren van DNA-onderzoek. Om openheid hierover te betrachten en om problemen onder de aandacht te brengen, heeft zij een groot aantal toegankelijke brochures, factsheets en publicaties opgesteld en bovendien een website gebouwd^{42,44,46,47,48,49}.

1.1.1.5 Toekomstige ontwikkelingen

X-omics zal de komende jaren de motor blijven van de biotechnologie en de verwachtingen zijn dan ook hoog gespannen. Nu tal van sequenties van genomen bekend zijn, is een volgende stap het begrijpen van de genetische basis van organismen. Zo zullen lijsten van verschillende organismen samengesteld kunnen worden met een beschrijving van polymorfismen, kleine deleties en andere structurele verschillen. Van sommige polymorfismen is bekend dat ze het risico op het krijgen van een ziekte beïnvloeden, maar van het merendeel van deze genetische variaties is dat onbekend. Het is daarom van belang om niet van één genoom per organisme de complete sequentie te weten, maar meerdere te vergelijken om te zien welke van nature aanwezige variaties te vinden zijn. Bovendien moet een eiwit of gen ook be-

DNA-profiel

persoonskenmerken

privacy

DNA-onderzoek niet onfeilbaar

'recht om niet te weten'

concept vrijwilligheid blijkt niet onproblematisch

de genetische basis van organismen



studeerd worden in relatie met omgevingsfactoren, daar deze elkaar sterk kunnen beïnvloeden. Verder wordt binnen de landbouw verwacht dat X-omics gegevens zal leveren die de kwaliteit en beschikbaarheid van voedsel verder kan verbeteren⁵⁰.

Genomics, proteomics en bio-informatica worden verder gebruikt om nieuwe werkzame stoffen te identificeren en te testen. Toch is de missie verre van voltooid. Er ligt nog een scala aan uitdagingen te wachten, zoals onder meer het samenbrengen van de afzonderlijke takken van de X-omics tot één geheel, de zogenaamde 'systems biology'. Met behulp van 'systems biology' trachten wetenschappers een compleet beeld te vormen van het functioneren van een cel. Op deze wijze kunnen gevonden variaties in de toekomst wellicht vertaald worden naar functionele verschillen in de reactie van het betreffende organisme op veranderende omstandigheden.

Ondertussen dromen andere wetenschappers van het bouwen van geheel nieuwe organismen onder de noemer 'synthetische biologie'.

1.1.2 Synthetische biologie

De synthetische biologie is een onderzoeksveld dat vooral in de Verenigde Staten sterk in opkomst is. Onderzoek in Nederland in dit wetenschapsveld vindt nog slechts op zeer beperkte schaal plaats. Gezien de ontwikkelingen waarover momenteel gespeculeerd wordt, kan de synthetische biologie uiteindelijk grensverleggend blijken te zijn. Om inzicht te verkrijgen in de ontwikkelingen op dit gebied, heeft de COGEM in 2006 de signalering 'Synthetische biologie; een onderzoeksveld met voortschrijdende gevolgen' uitgebracht.

In 1980 werd de term 'synthetische biologie' voor het eerst gebruikt door de uit Duitsland afkomstige Barbara Hobom. Zij beschreef hiermee bacteriën die genetisch veranderd waren door recombinante DNA-technologie. Na jarenlang in onbruik te zijn geweest, kent de term plotseling een sterke opgang. Het onderzoeksterrein is inmiddels sterk uitgebreid en heeft zich gevormd tot een gespecialiseerd veld. De inhoud van de term 'synthetische biologie' is de laatste jaren echter enigszins veranderd⁵¹. Maar een vastomlijnde definitie bestaat (nog) niet en verschillende wetenschappers geven een eigen inhoud aan de term. Deels valt de technologie nog onder de noemer genetische modificatie. De synthetische biologie richt zich immers op het veranderen van het erfelijke materiaal van bestaande organismen met als doel het verkrijgen van nuttige functies. Hiertoe worden vele genen, die afkomstig kunnen zijn uit verschillende organismen, tegelijkertijd ingebouwd^{52,53}. Echter, de aanpassingen gaan deels ook veel verder dan genetische modificatie. De technologie richt zich namelijk ook op het ontwerpen en synthetiseren van kunstmatige genen en complete biologische systemen⁵⁴. Zodoende kan de technologie uiteindelijk leiden tot totaal nieuwe ontwikkelingen.

Het ontwerpen, modelleren en bouwen van kunstmatige systemen vereist een combinatie van biologische en technische wetenschappen. De ontwikkeling van synthetische organismen vergt daarom een nauwe samenwerking van moleculair-biologen, fysici, chemici en technici.

De technologie streeft uiteindelijk naar het 'op maat' ontwikkelen en bouwen van synthetische organismen voor specifieke toepassingen bijvoorbeeld in de geneeskunde, bij bioremediatie of voor schone energie. Het onderzoeksveld is bezig aan een snelle opmars en zou een grote sprong voorwaarts kunnen betekenen. Amerika's meest bekende onderzoeker op het terrein van genomics Craig Venter, directeur van het 'J. Craig Venter Institute' in de Verenigde Staten, omschreef de ontwikkelingen in de synthetische biologie als volgt: *We're moving from reading the genetic code to writing it*⁵⁵.

Dat de technologie volop in de belangstelling staat blijkt onder meer uit de verschillende websites en weblogs die inmiddels verschenen zijn^{54,56,57,58}. Verder heeft in 2006 in Berkeley, Verenigde Staten, de tweede internationale conferentie op dit terrein plaatsgevonden, getiteld 'Synthetic Biology 2.0'⁵⁹. Verschillende universiteiten hebben afdelingen en werkgroepen opgericht die zich specifiek richten op de ontwikkeling van synthetische organismen^{60,61,62,63}. Er verschijnt een toenemend aantal publicaties en er is een groeiende aandacht in de media. De ontwikkeling van synthetische organismen wordt zelfs al omschreven als *'Pimp my genome'*⁶⁴.

Maar wat zijn precies de huidige en potentiële ontwikkelingen in de synthetische biologie? En zal het onderzoeksveld uiteindelijk wel grensverleggend zijn?

1.1.2.1 Ontwikkelingen in de synthetische biologie

Momenteel vinden veel ontwikkelingen plaats op het gebied van de synthetische biologie. In de literatuur zijn inmiddels een aantal interessante voorbeelden beschreven. Enkelen hiervan worden hieronder besproken.

Genetische netwerken

Het creëren van nieuwe complexe eigenschappen in organismen is te bereiken door het bouwen van 'genetische netwerken'. Genetische netwerken zijn samengesteld uit basiselementen waarbij (de expressie van) de som van de elementen invloed op elkaar uitoefent. De netwerken vormen een soort 'chemische assemblage'⁶⁵. Na inbouwen van een dergelijk netwerk kan de synthetische cel bijvoorbeeld voorspelbare beslissingen nemen gebaseerd op factoren uit de omgeving⁶⁶.

In de natuur zijn genen-netwerken gedurende de evolutie volledig op elkaar afgestemd. Daarentegen zijn synthetische netwerken opgebouwd uit elementen die ogenschijnlijk geen verband met elkaar hebben. De elementen moeten daarom na assemblage geoptimaliseerd worden.

De toepassing van een genetisch netwerk heeft al geleid tot de productie van een precursor van artemisinine, een medicijn tegen malaria, door bacteriën (*Escherichia coli*). Artemisinine wordt vanouds geïsoleerd uit de plant Alsem (*Artemisia annua*). Het is echter een tijdrovende en kostbare methode. Om dit te voorkomen is gekozen voor het plaatsen van een nieuwe biochemische route in bacteriën. Het netwerk is opgebouwd uit een combinatie van elementen afkomstig van *Saccharomyces cerevisiae*, *Haematococcus pluvialis* en *E. coli*. Bovendien is een synthetisch gen toegevoegd dat gebaseerd is op de sequentie coderend voor een enzym van de Alsem plant. De genen samen zijn vervolgens zodanig op elkaar afgestemd dat ze samenwerken en de productie van de synthetische variant van een precursor van artemisinine mogelijk maken⁶⁷. Inmiddels zijn onderzoekers er in geslaagd om ook bakkersgist (*S. cerevisiae*) een precursor van artemisinine te laten produceren⁶⁸. Voor zijn baanbrekend onderzoek op het gebied van de synthetische biologie, waaronder bovenstaande werkzaamheden, is Jay Keasling door het Amerikaanse tijdschrift 'Discover' in 2006 beloond met de titel 'Scientist of the year'⁶⁹.

Het bouwen van genetische netwerken is niet eenvoudig en kan veel tijd vergen. Om het bouwen te vereenvoudigen, worden bouwblokken van DNA ontwikkeld, zogenaamde BioBricks. Dit zijn DNA-fragmenten die coderen voor specifieke functies. BioBricks kunnen gebaseerd zijn op bestaande functies in de natuur, zoals ribosoombindingsplaatsen en terminators⁵⁷. Voor de regulatie van genexpressie kunnen BioBricks ook functies omvatten die vergelijkbaar zijn met computerfuncties, zoals NOT en AND functies⁷⁰. Door verschillende BioBricks achter elkaar te schakelen, wordt een totaal genoom gevormd. Alle BioBricks zijn gestandaardiseerd, wat wil zeggen dat de fragmenten dusdanig ontworpen zijn dat er een onderlinge en voorspelbare interactie bestaat. BioBricks zijn bovendien afzonderlijk uitwisselbaar, zodat de functie van een netwerk compleet kan veranderen door het vervangen van slechts één BioBrick. Onderzoekers willen uiteindelijk routinematig synthetische organismen met exact het gewenste gedrag bouwen⁷¹.

Een onderzoeksgroep van de Massachusetts Institute of Technology (MIT, Verenigde Staten) heeft op internet een catalogus ('Registry of Standard Biological Parts') met BioBricks opgezet⁵⁷. Hierin zijn zowel reeds ontwikkelde BioBricks opgenomen, als BioBricks die nog in ontwikkeling zijn.

Dat BioBricks 'hot' zijn in de wetenschappelijke wereld blijkt uit studentencompetities die de afgelopen jaren in de Verenigde Staten hebben plaatsgevonden. Onder de titel *'the first international intercollegiate Genetically Engineered Machine competition'* is in 2005 voor het eerst een internationale studentencompetitie gehouden. Studenten hebben zich bezig gehouden met het ontwerpen en bouwen van 'biologische machines' onder andere met behulp van BioBricks. De 'fotograferende' bacterie is tijdens de competitie tot stand gekomen⁷⁰. Een kweek van deze gemodificeerde *E. coli* bacteriën vormt een dunne laag, een soort biologische film, die onder invloed van licht verkleurt. Door het projecteren van een specifiek lichtpatroon op vermenigvuldigende bacteriën ontstaat een levende zwart-wit foto. Genen betrokken bij de 'waarneming' van licht zijn afkomstig van een cyanobacterium (*Synechocystis*). Als gevolg van het optimaliseren van deze genen tezamen met de eigen genen van *E. coli* ontstaat een nieuwe route in de bacterie. De aanwezigheid van het zogenaamde *lacZ* reporter gen in de bacteriën, in combinatie met het kweken op een speciale voedingsbodem, leidt ertoe dat de organismen in staat zijn om een zwarte kleurstof te vormen indien geen licht 'waargenomen' wordt. Daarentegen zal de bacterie de kleurstof niet vormen bij het 'waarnemen' van licht⁷².

'systems biology'

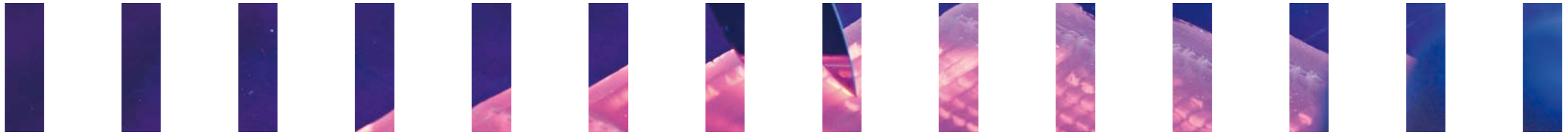
'synthetische biologie'

combinatie van biologische en technische wetenschappen

toepassing van een genetisch netwerk

BioBricks

'fotograferende' bacterie



alternatief genetisch alfabet

Alternatief alfabet

Sinds 1990 is al vele malen getracht om een alternatief genetisch alfabet te ontwikkelen. Onderzoekers zijn van mening dat een alternatief alfabet het mogelijk maakt om additionele informatie toe te voegen aan erfelijk materiaal. Op deze manier zouden eiwitten geproduceerd kunnen worden die van nature niet voorkomen. Dit kan leiden tot nieuwe toepassingen in de biotechnologie en geneeskunde. Wetenschappers noemen de ontwikkeling van nieuwe medicijnen als potentiële toepassing⁷³. Natuurlijk erfelijk materiaal is opgebouwd uit vier verschillende basen. Een alternatief genetisch alfabet kan onder andere bereikt worden door een uitbreiding van dit aantal. Enkele 'onnatuurlijke' basen zijn ontwikkeld door de volgorde en combinatie van de bindingsplaatsen van waterstofbruggen op de basen te wijzigen⁷⁴. Daarnaast zijn tevens basen geproduceerd die stabiele basenparen vormen via hydrofobe interacties in plaats van waterstofbruggen⁷⁵.

Het bereiken van een succesvol genetisch alfabet vergt meer dan slechts een wijziging in het aantal basen. Het genetische alfabet moet bijvoorbeeld ook vertaald en vermenigvuldigd kunnen worden.

Tot voor kort was de vermenigvuldiging van een alternatief alfabet nog een probleem. In 2004 is men er echter in geslaagd om DNA-fragmenten met twee onnatuurlijke basen te vermenigvuldigen met behulp van de zogenaamde polymerase chain reaction (PCR). Normaal zorgen specifieke enzymen, polymerases, tijdens de vermeerdering van het DNA voor het inbouwen van basen. Dergelijke enzymen zijn echter alleen toegespitst op het inbouwen van natuurlijk voorkomende basen en bouwen onnatuurlijke basen inefficiënt in. Om dit te verhelpen is gebruik gemaakt van een polymerasemutant. Door een mutatie is het enzym in staat om onnatuurlijke basen met een precisie van 98% in te bouwen^{74,76,77}. Het synthetische DNA-fragment bestaat uiteindelijk uit zes verschillende basen in plaats van vier. Normaliter wordt mRNA per drie nucleotiden (codon) vertaald in aminozuren. Een recent onderzoek beschrijft het inbouwen van onnatuurlijke aminozuren met behulp van tRNA dat in staat is om codons van vier nucleotiden te lezen. Om dit te bewerkstelligen zijn drie stappen vereist. Ten eerste, het bouwen van een onnatuurlijk aminozuur. Ten tweede, het ontwikkelen van een gemodificeerd tRNA dat de viervoudige codon en het bijbehorende onnatuurlijke aminozuur herkent. Als laatste, dient het enzym dat het onnatuurlijke aminozuur aan tRNA koppelt, gewijzigd te worden⁷⁸. Met het realiseren van deze stappen in de genoemde studie, is de mogelijkheid voor een uitbreiding van het genetisch alfabet een stapje dichterbij gekomen.

1.1.2.2 Is synthetisch biologie toekomstmuziek?

Uit het bovenstaande blijkt dat de synthetische biologie sterk in ontwikkeling is. Tegelijk roept de technologie vele vragen op. Is het op korte termijn mogelijk om complexe systemen te bouwen die niet gebaseerd zijn op bestaande organismen? Het is nog te vroeg om te kunnen zeggen of de synthetische biologie haar beloften waar zal maken aangezien er nog een aantal beperkende factoren zijn. Deze factoren hebben onder andere betrekking op de hoge kosten van de technologie, op een beperkte kennis van biologische systemen en op een variabel gedrag van systemen^{53,79,80}.

Momenteel vormt onder meer de te synthetiseren lengte van het erfelijke materiaal een beperking om complexe organismen te synthetiseren. De ontwikkelingen staan echter niet stil en er komen technieken beschikbaar om langere DNA-moleculen te synthetiseren^{80,81}. Maar naarmate het te synthetiseren DNA of RNA langer wordt, is de kans op het introduceren van fouten in de basenvolgorde groter⁸². Systemen kunnen hierdoor anders reageren dan verwacht of zelfs helemaal niet meer werkzaam zijn.

Een volgend probleem is het 'tot leven' brengen van synthetisch erfelijk materiaal⁸². Een mogelijke oplossing hiervoor vormt het plaatsen van het genoom in een bacterie die ontdaan is van zijn DNA⁸³. Een andere oplossing biedt de recentelijk ontwikkelde 'artificiële' cel, een primitieve versie van een 'biologische' cel. De artificiële cel is niet in staat tot deling, maar voert slechts chemische reacties uit⁸⁴.

Voor het tot stand komen van een volledig nieuw complex synthetisch organisme moeten nog veel onzekerheden opgelost worden. Hoogstwaarschijnlijk zullen dergelijke ontwikkelingen daarom niet in de zeer nabije toekomst plaatsvinden. Maar een aantal beperkende factoren zou mogelijk eerder overwonnen kunnen worden. Dit is mede toe te schrijven aan een uitbreiding van beschikbare BioBricks en een verdere ontwikkeling van technische vaardigheden.

Sommige wetenschappers hebben grote, mogelijk onrealistische, verwachtingen van synthetische biologie. Op de onlangs gehouden conferentie 'Synthetic biology 2.0' heeft Craig Venter zich uitgelaten

over de termijn waarop de eerste synthetische organismen te verwachten zijn. De onderzoeker denkt dat binnen een termijn van twee jaar de eerste synthetische bacteriën ontwikkeld zullen worden. Hij vermoedt daarnaast dat de wetenschap over tien jaar in staat zal zijn om ook synthetische eukaryotische cellen, zoals plantencellen en zelfs unieke planten, te bouwen⁸⁵. Of dit een realistisch toekomstbeeld is, valt nog te bezien.

1.1.2.3 Debat rond synthetische biologie

Op dit moment is onder het publiek nog slechts in een zeer beperkte mate een discussie gaande over ethische en maatschappelijke aspecten van synthetische biologie. Het is aannemelijk dat bezwaren vergelijkbaar zullen zijn met de huidige bezwaren tegen genetische modificatie. Wanneer de ontwikkeling van nieuwe levensvormen dichterbij komt, zal dit hoogstwaarschijnlijk verdere ethische en maatschappelijke vragen oproepen. Vermoedelijk zal de discussie zich dan nog sterker richten op de grenzen van het toelaatbare dan tot nu toe al het geval is bij genetische modificatie. De synthese van compleet nieuwe organismen zou namelijk gezien kunnen worden als het creëren van nieuwe levensvormen, ofwel vergelijkbaar zijn met 'spelen voor God'⁷³. Om in te kunnen schatten of een synthetisch organisme daadwerkelijk een nieuwe levensvorm is, zal het debat zich hoogstwaarschijnlijk ook richten op de inhoud van de term 'leven'.

Daarnaast wordt verwacht dat de discussie zich zal toespitsen op mogelijke risico's van synthetische organismen. Gezien het vroege stadium waarin de synthetische biologie zich bevindt, is het inschatten van risico's niet eenvoudig. Volgens sommige onderzoekers in dit veld zou de nieuwe technologie zelfs minder risico's met zich meebrengen dan de 'klassieke' genetische modificatie⁸³. Zij zijn van mening dat de controle over een cel groot is omdat een gewenst systeem exact gebouwd wordt aan de hand van een computermodel^{56,73,83}. Het is nog de vraag of dit in de praktijk ook het geval zal zijn.

Om risico's te voorkomen, trachten onderzoekers extra voorzorgsmaatregelen, zogenaamde 'layers of defence', in te brengen in synthetische organismen. Hierbij wordt onder meer gespeculeerd over het inbouwen van een genetisch netwerk dat het aantal celdelingen van een organisme bijhoudt. Na een vooraf vastgelegd aantal delingen volgt apoptose (zelfdoding)⁵². Het aanbrengen van combinaties van verschillende 'layers of defence' verkleint weliswaar eventuele risico's, het is echter geen garantie voor de afwezigheid en het uitblijven van onbedoelde effecten. Mutaties in het erfelijk materiaal kunnen tot gevolg hebben dat een ingebrachte 'layer of defence' niet meer effectief is.

Risico's kunnen ook optreden wanneer de technologie misbruikt wordt. Vooral het gebruik van nieuwe pathogenen als biologische wapens wordt als een gevaar gezien door sommige onderzoekers. Daarentegen zijn er ook wetenschappers die niet specifiek gevaar verwachten van synthetische organismen als biologisch wapen. Zij zijn van mening dat het bouwen van nieuwe organismen omslachtig is^{52,83}. Het kweken en vrijlaten van bestaande organismen is volgens hen eenvoudiger en goedkoper⁵².

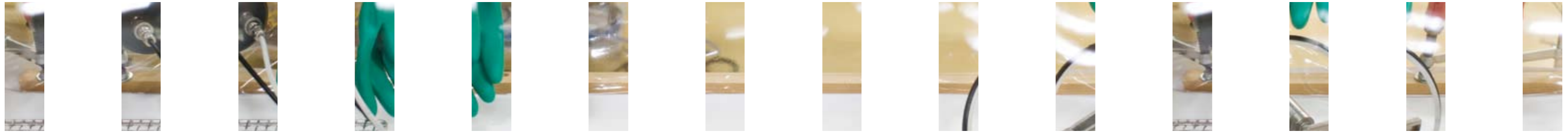
De synthetische biologie is een relatief nieuwe technologie waarvan de verwachtingen onder wetenschappers hoog zijn. Hoewel de ontwikkelingen elkaar in snel tempo opvolgen, zal de toekomst moeten uitwijzen of de technologie de hoge verwachtingen daadwerkelijk waar kan maken.

1.1.3 Bionanotechnologie

Bionanotechnologie is een relatief nieuw wetenschapsveld waarbij biologie en nanotechnologie gecombineerd worden. Nanotechnologie vormt het geheel van kennis, vaardigheden en apparatuur dat nodig is om op een schaal tussen de één en honderd nanometer functionaliteit te creëren waarbij gebruik wordt gemaakt van de specifieke eigenschappen van materie op die nanoschaal. Het voorvoegsel 'nano' heeft betrekking op de nanometer (nm), één miljardste meter⁸⁶. Materialen met afmetingen tussen 100 nm en circa 0,1 nm (de grootte van een enkel atoom) vertonen bijzondere mechanische, optische, elektrische en magnetische eigenschappen, die wezenlijk kunnen verschillen van de eigenschappen die dezelfde materialen bij grotere afmetingen bezitten. Op het niveau van de moleculen en atomen vervagen de grenzen tussen de traditionele wetenschappelijke disciplines. Nanowetenschap en nanotechnologieën vormen daarom bij uitstek een multidisciplinair onderzoeksgebied, waarin fysici, chemici,

synthetische biologie roept vele vragen op

'artificiële' cel



enabling technologies

biologen en ingenieurs steeds meer samenwerken. Vaak maken nanotechnologieën progressie mogelijk binnen andere technologieën. Het zijn daarmee enabling technologies. Bij bionanotechnologie wordt gebruik gemaakt van biologische principes om deze functionaliteit te realiseren of vindt het resultaat zijn toepassing in biologische systemen. Naar verwachting zal genetische modificatie een noodzakelijk hulpmiddel zijn om biologische systemen en nanotechnologie te laten integreren tot bionanosystemen⁸⁷.

De grenzen tussen nanotechnologie, bionanotechnologie en andere wetenschapsvelden is niet altijd duidelijk te trekken. Micro-arrays (zie paragraaf 1.1.1) worden bijvoorbeeld door veel betrokkenen ook onder bionanotechnologie geschaard. De bionanotechnologie richt zich op dit moment vooral op de ontwikkeling van biosensoren, op toepassingen binnen de procestechnologie en op inkapseling en verpakking van biologisch actieve stoffen⁸⁸. Onderzoek naar de toepassing van bionanotechnologie binnen de geneeskunde lijkt het verst gevorderd. De levensmiddelensector en andere sectoren hebben relatief laat en traag gereageerd op de ontwikkelingen en zijn daardoor minder ver gevorderd⁸⁸.

biosensoren

Het onderzoek op het gebied van biosensoren is het verst gevorderd, mede omdat tal van moleculaire detectiemethoden al beschikbaar zijn. Biosensoren kunnen zowel toegepast worden in de procestechnologie, geneeskunde (klinische diagnostiek) alsmede in de voedselindustrie. In het laatste geval wordt met behulp van snelle diagnostische methoden de gehele productieketen op een groot aantal ongewenste stoffen – zoals residuen van gewasbeschermingsmiddelen, toxines e.d. – getest. Gestreefd wordt naar volautomatische detectiemethoden.

Ook wordt gewerkt aan toepassingen gericht op inkapseling en afscherming van bioactieve stoffen. Gedacht kan hierbij worden aan nanocapsules gevuld met medicijnen, voedingsmiddelen met gezondheidsbevorderende werking (nutraceuticals), of stoffen met een bacteriedodende werking. Essentieel is hierbij dat de nanodeeltjes de juiste plek bereiken en de inhoud gecontroleerd vrijgegeven kan worden.

toxicologische risico's van nanodeeltjes

Een punt van zorg zijn de toxicologische risico's van synthetische, niet oplosbare nanodeeltjes, die nog verre van duidelijk zijn, en de ethische en sociale consequenties. Uit onderzoek van het Rathenau Instituut blijkt dat de ethische en sociale bezwaren bij het publiek voornamelijk gericht zijn tegen de nog onbekende risico's voor de gezondheid⁸⁹.

Medische toepassingen

Nanotechnologieën bieden tal van nieuwe instrumenten voor onderzoek aan de basale biochemische en biofysische processen in gezonde en ontregelde cellen⁸⁶. Deze kennis kan de basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe preventiestrategieën en therapieën. Daarnaast vindt intensief onderzoek plaats naar toepassingsmogelijkheden van nanotechnologieën in vrijwel alle disciplines binnen de geneeskunde. Dat klinische toepassingen op dit moment nog schaars zijn, is mede het gevolg van de strenge veiligheidseisen. Niettemin verwachten experts, zeker op de wat langere termijn (tien jaar en later), veel van de 'nanomedicine'.

De voornaamste ontwikkelingen worden verwacht in de diagnostiek op het gebied van *in vitro* detectie van biomarkers en in beeldvormingstechnieken voor *in vivo* onderzoek. Daarnaast wordt veel verwacht van de toepassingen binnen de ontwikkeling van geneesmiddelen, als geneesmiddel zelf of als middel om een therapeutisch molecuul op de juiste plaats te brengen. Ook worden steeds meer toepassingen bedacht waarbij gebruik gemaakt wordt van de mogelijkheid met nanodeeltjes materialen voor medische toepassing te veranderen, zoals verbandmaterialen of implantaten.

Nederland en Europa

De Stichting voor Fundamenteel Onderzoek der Materie (FOM) en Technologiestichting STW (STW) hebben in 2005 een strategiedocument opgesteld als aanzet tot een nationaal initiatief van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) op het terrein van nanowetenschap en -technologie⁹⁰. Als belangrijkste reden voor het document noemen de auteurs het ontbreken van een structurele programmafinanciering voor dit aanstormende vakgebied. Onder de drie strategische thema's die daarin zijn geformuleerd is nanomedicine prominent aanwezig. NWO heeft de gedane voorstellen integraal opgenomen in haar strategienota voor 2007-2010⁹¹. Verder zijn er in Nederland een aantal verschillende samenwerkingsverbanden tussen verschillende universiteiten en bedrijven zoals het nanovitality initiatief⁹² en nanoned⁹³.

'nanomedicine'

adequate financieringsstructuur

registratie bij toepassing van nanotechnologie

adequate 'risk assessment'

Europees gezien kampt *nanomedicine* met een gebrek aan erkenning. Het rapport "Forward-look study on nanomedicine" van de European Science Foundation (ESF) uit december 2005⁹⁴ signaleert problemen met betrekking tot het ontbreken van een adequate financieringsstructuur, gericht op *nanomedicine* als zelfstandige discipline. In het 7e Kaderprogramma van de Europese Commissie (lopend van 2007 tot 2013) zullen nanotechnologie en gezondheidszorg nog steeds twee verschillende thema's zijn, terwijl in de Verenigde Staten de *nanomedicine* programma's van het National Cancer Institute en de National Institutes of Health de komende vijf jaar resp. \$ 144 miljoen en \$ 42 miljoen kunnen investeren.

Daarnaast vreest de ESF problemen met het verkrijgen van registratie bij de toepassing van nanotechnologie in geneesmiddelen. Volgens een artikel in Nature Biotechnology van februari 2006 lijkt deze vrees enigszins overtrokken, gezien het feit dat nanogeneesmiddelen al tien jaar op de markt zijn en zonder problemen een registratie hebben verkregen⁹⁵. De Amerikaanse FDA verwacht ook geen grote problemen, mits de ontwikkeling van toxicologische assays gelijke tred houdt met de ontwikkeling van nieuwe nanotoepassingen in geneesmiddelen en de daarmee gepaard gaande mogelijk nieuwe risico's⁹⁶. Tot slot acht de ESF het noodzakelijk dat ongelijksoortige disciplines zoals genomics, farmacologie, diagnostiek en imaging, bij elkaar worden gebracht in een nauwe samenwerking om *nanomedicine* tot volle wasdom te kunnen laten komen. Daarbij is de ontwikkeling van de toxicologie van nanodeeltjes zeer belangrijk, omdat de farmacokinetiek en -dynamiek van deze moleculen sterk verschilt van die van "klassieke" geneesmiddelen.

Adequate risk assessment met betrekking tot nanotechnologie en nanomedicine wordt, ondanks het optimisme van de FDA, ook in de Verenigde Staten van groot belang geacht. Het Wilson Center stelt in zijn rapport "Nanotechnology: a research strategy for addressing risk" van juli 2006⁹⁷ dat nieuwe nanotechnologieën niet succesvol zullen zijn zonder gedegen onderzoek naar de potentiële risico's voor gezondheid, veiligheid en milieu te begrijpen en te beheersen. Ondanks het bestaande onderzoek constateert het Wilson Center substantiële lacunes in alle gebieden van de *risk assessment* in de nanotechnologie. De belangrijkste aanbevelingen uit het rapport richten zich op het afbakenen van verantwoordelijkheden met betrekking tot risico-onderzoek binnen de overheid, adequate en coherente publiek-private financiering van dit onderzoek, prioritering op korte termijn van onderzoek op al of bijna toegepaste technologieën, en de ontwikkeling van een lange termijn strategie voor risico-onderzoek.

Conclusie

Concluderend zijn nanotechnologie in het algemeen en *nanomedicine* in het bijzonder veelbelovende ontwikkelingen, die de laatste jaren al op steeds meer terreinen toegepast worden. Een duidelijke, internationale financieringsstructuur alsmede investering in toxicologische en veiligheidsonderzoek zijn echter van cruciaal belang om het momentum gaande te houden. De nadruk bij het gewenste toxicologische onderzoek ligt op het biochemisch-fysische gedrag van de extreem kleine deeltjes.

1.2 Maatschappelijke verschuivingen, wetenschap en beleid

De houding van de burger en consument ten opzichte van biotechnologie is in de loop der jaren niet gelijk gebleven. De publieke opinie wordt onder meer beïnvloed door incidenten, de media, uitingen van NGO's, actiegroepen, en het bedrijfsleven en door het optreden van de overheid. Ook ontwikkelingen buiten het directe veld van de biotechnologie kunnen van grote invloed zijn op de maatschappelijke acceptatie en publieke opinie. De vraag rijst hoe het beleid moet omgaan met deze, deels ook negatieve, gevoelens en verschuivingen daarin. Bovendien is het de vraag welke rol de wetenschap hierbij kan spelen.

1.2.1 Publieke opinie en maatschappelijke veranderingen

1.2.1.1 Verschuivingen in de publieke opinie

Er zijn nauwelijks grootschalige onderzoeken uitgevoerd waarbij de mening van de burger over biotechnologie en de verschuivingen daarin over de jaren heen in kaart gebracht wordt. Een uitzondering hierop vormt de Eurobarometer, die sinds 1991 elke drie jaar, in opdracht van de Europese commissie, wordt uitgevoerd. In 2005 is de zesde peiling gehouden onder 25.000 personen verdeeld over 25 EU-lidstaten⁹⁸. De

Eurobarometer



respondenten hebben antwoord gegeven op allerlei stellingen over biotechnologie zoals de bijdrage van de technologie aan de maatschappij en de ontwikkelingen op het gebied van genterapie, genetisch gemodificeerd (gg-) voedsel en de industriële biotechnologie. Ten opzichte van de voorgaande jaren, blijkt de Europeaan in 2005 over het algemeen optimistischer en beter geïnformeerd te zijn over biotechnologie. Het is niet mogelijk om elk onderdeel van de huidige barometer te vergelijken met eerdere onderzoeken, vanwege veranderingen in de gestelde vragen. Het trekken van conclusies over een eventuele verschuiving van opvattingen door de jaren heen is daarom niet altijd mogelijk.

Optimisme onder Europeanen

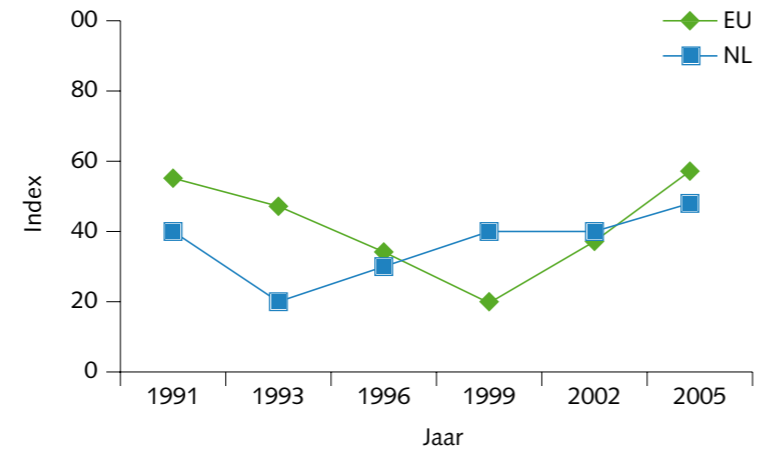
Een meerderheid van de ondervraagden is van mening dat biotechnologie de kwaliteit van leven in de toekomst zal verbeteren. Op dit moment zijn er acht optimisten ten opzichte van één pessimist. Het blijkt dat jongeren optimistischer zijn over de technologie dan ouderen.

Nadat in Europa het optimisme tot 1999 jarenlang daalde tot het laagste niveau sinds 1991, is het niveau in 2005 weer gelijk aan 1991. Het optimisme onder de Nederlandse burger is daarentegen al groeiende sinds 1993. Deze stijgende lijn zet zich ook voort in 2005 (figuur 1.1).

Figuur 1.1

Optimisme over biotechnologie

Het begrip index is gedefinieerd als het percentage optimisten minus het percentage pessimisten, gedeeld door de som van het percentage optimisten, pessimisten en degene die van mening zijn dat de technologie geen effect heeft.



Waarom het optimisme tot 1999 daalde en vervolgens weer steeg is onduidelijk. Werden de jaren 90 wellicht gedomineerd door angsten voor gg-gewassen en gg-voedsel, terwijl in de beginjaren van deze eeuw het biomedische onderzoek verscheen met zijn belofte om ziektes te genezen?

Toepassingen van biotechnologie

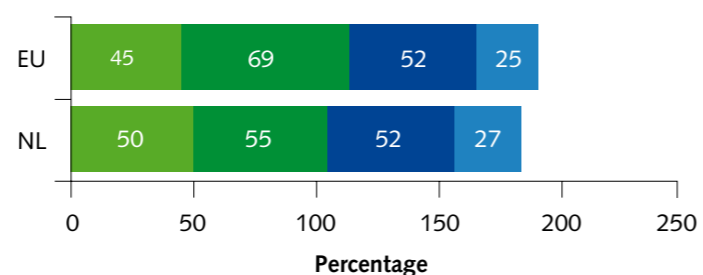
Naast hun algemene houding ten opzichte van biotechnologie, is respondenten in 2005 gevraagd naar hun bekendheid met en opinie over vier afzonderlijke toepassingen daarvan, genterapie, nanotechnologie, farmacogenetica en gg-voedsel. De genetische modificatie van voedsel blijkt bij uitstek het bekendst te zijn onder de burgers van de Europese lidstaten. Daartegenover, is slechts 27% bekend met farmacogenetica.

Europeanen keuren de ontwikkelingen op het gebied van de nanotechnologie, farmacogenetica en genterapie goed (figuur 1.2). Zij vinden deze technologieën moreel acceptabel en nuttig. Hoewel de Europese burger alleen bij genterapie risico's ziet, keuren zij de ontwikkelingen op dit gebied goed vanwege het toekomstige nut.

Figuur 1.2

Goedkeuring van biotechnologietoepassingen

- gentherapie
- nanotechnologie
- farmacogenetica
- gg-voedsel



Deze houding staat in groot contrast met de opinie over gg-voedsel. Bijna 60% van de ondervraagden is van mening dat de ontwikkeling van gg-voedsel niet gestimuleerd moet worden aangezien het moreel

Europese burgers tegen ontwikkeling van gg-voedsel

onacceptabel, niet nuttig en te risicovol is. De afwijzende houding is echter niet altijd zo groot geweest. In 1996 was nog geen 40% van de Europese burgers tegen de ontwikkeling van gg-voedsel. Sinds die tijd is het aantal tegenstanders gestaag gestegen. In Nederland daalde de steun voor de verdere ontwikkeling van gg-voedsel over dezelfde periode zelfs met 30%. De daling wordt verklaard door een afname van het aantal mensen dat de risico's ten opzichte van de toekomstige voordelen acceptabel vindt. Zelfs de introductie van regelgeving met betrekking tot gg-gewassen heeft de vrees van het Europese publiek niet kunnen wegnemen.

Hoewel minder mensen voor stimulering van de verdere ontwikkeling van gg-voedsel zijn, ziet een groep mensen wel redenen om gg-voedsel te kopen. De koopintentie van het Europese publiek wordt verderop in dit hoofdstuk toegelicht.

Europeanen positief over biobrandstoffen

Naast de voorgaande technologieën zijn respondenten gevraagd naar hun mening over industriële toepassingen van biotechnologie als biobrandstoffen, bioplastics en farmagewassen. Hoewel Europeanen in het algemeen positief zijn over de ontwikkeling van biobrandstoffen en bioplastics, wil ongeveer 40% extra geld uitgeven aan biobrandstoffen en meer dan de helft van de ondervraagden aan bioplastics. Met betrekking tot farmagewassen (waarbij de gewassen gekweekt worden in kassen) stemt ongeveer 60% van de Europeanen, en zelfs 80% van de Nederlanders, in met het gebruik van farmagewassen onder voorwaarde dat dit (strenger) gereguleerd wordt.

Stamcelonderzoek

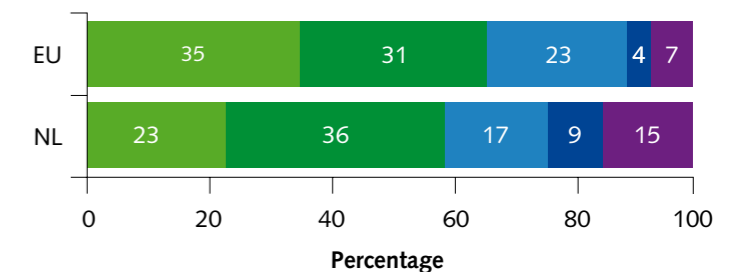
Tweederde van de Europese bevolking keurt *stamcelonderzoek* goed. Opvallend hierbij is dat het percentage mensen dat het gebruik van non-embryonale stamcellen (uit de navelstreng) goedkeurt slechts iets hoger ligt dan het percentage ondervraagden dat het gebruik van embryonale stamcellen acceptabel acht; terwijl in de meeste landen een meerderheid van de mensen een embryo direct na bevruchting als humaan beschouwt.

Driekwart van de Nederlanders keurt het gebruik van embryonale stamcellen voor onderzoek goed, zij het onder (strengere) regelgeving. Nederland behoort hiermee, naast België, Zweden en Denemarken, tot de landen waarin de steun voor dergelijk onderzoek het hoogst is (figuur 1.3).

Figuur 1.3

Opinie over embryonaal stamcelonderzoek

- goedkeuring bij bestaande regelgeving
- goedkeuring bij strengere regelgeving
- geen goedkeuring tenzij onder voorwaarden
- onder geen enkele voorwaarde goedkeuring
- weet niet



beslissingen over biotechnologie door experts

Wie neemt beslissingen over biotechnologie?

Een meerderheid van de Europeanen is van mening dat beslissingen over biotechnologie niet genomen moeten worden door het publiek maar door experts op basis van wetenschappelijke gegevens. Bijna één op de vijf respondenten wil dat ook morele en ethische kwesties overwogen worden bij het nemen van beslissingen. Wanneer deze gegevens vergeleken worden met het optimisme van de ondervraagden, blijkt dat de keuze voor een wetenschappelijke afweging door experts samenhangt met een optimistische kijk op de bijdrage van wetenschap en technologie aan de maatschappij. De mening dat het maken van beslissingen op basis van de publieke mening en op morele en ethische overwegingen dient plaats te vinden, hangt samen met een laag niveau van optimisme.

Verder is het vertrouwen in instanties die betrokken zijn bij de ontwikkeling en regulatie van biotechnologie hoog. Europeanen hebben het meeste vertrouwen in wetenschappers van universiteiten of industrie. Het minste vertrouwen heeft men in de overheid, die echter met 68% niet slecht scoort. Het vertrouwen van de Nederlanders in de deelnemende instanties is zelfs meer dan gemiddeld.

Andere onderzoeken

De Eurobarometer is de enige grootschalige, langlopende studie naar de burgeropinie over biotechnologie. In Nederland zijn de afgelopen twee jaar enkele momentopnames uitgevoerd om de mening van de burger omtrent biotechnologie en genetische modificatie in kaart te brengen.

Europeanen keuren ontwikkelingen nanotechnologie, farmacogenetica en genterapie goed



mening van de Nederlander over genetische modificatie

RTL heeft in 2007, in samenwerking met TNS NIPO, onderzoek gedaan naar de mening van de Nederlander over de genetische modificatie van zowel planten als dieren. Het blijkt dat een meerderheid van de burgers negatief (63%) tegenover het modificeren van dieren staat. Blijkt uit het Eurobarometeronderzoek een afwijzende houding van veel Nederlanders als het gaat om de stimulering van de ontwikkeling van gg-voedsel, in het RTL-onderzoek geeft meer dan 60% van de respondenten aan positief of neutraal tegenover de genetische modificatie van planten te staan. In de enquête wordt ook een aantal vragen omtrent het koopgedrag gesteld die vergelijkbaar zijn met vragen in het Eurobarometeronderzoek. Hieruit komt naar voren dat de burger positief tegenover het kopen van gg-voedselproducten staat. Deze uitkomst wijkt (deels) af van de resultaten die voortkomen uit de Eurobarometer. Uit het RTL-onderzoek blijkt verder dat de consument en burger sterk negatief staan ten opzichte van genetische modificatie van dieren voor voedselproductie. Een ruime meerderheid (69%) wil dat de overheid genetische modificatie van dieren ontmoedigt.

De COGEM heeft een onderzoek laten uitvoeren onder verschillende religies en sociale groeperingen⁹⁹. Hieruit blijkt dat de burger van mening is dat bij genetische modificatie met name rekening gehouden moet worden met de gezondheid van de mens, natuur en milieu en dierenwelzijn. In het algemeen vindt de burger de toepassing van genetische modificatie meer acceptabel wanneer ze voor de gezondheid van de mens of het milieu bedoeld zijn. Echter, toepassing van genetische modificatie voor sport en vermaak vindt geen steun onder de bevolking.

Verder heeft de COGEM een onderzoek laten uitvoeren naar de verwachtingen van Nederlanders ten aanzien van 'gentechvrije' producten¹⁰⁰. Het blijkt ondermeer dat de consument het als onredelijk lijkt te ervaren dat een meerprijs betaald moet worden voor ggo-vrije producten ten gevolge van de introductie van ggo's, waarom de consument niet gevraagd heeft. Deze uitslag bleek ook uit de Eurobarometer van 1999; 43% van de Nederlandse burgers wil geen extra geld betalen voor ggo-vrije producten. In de huidige Eurobarometer is deze vraag niet aan de orde geweest.

Naar aanleiding van de vorige trendanalyse, is, in opdracht van het ministerie van VROM, tevens een studie uitgevoerd naar burgeropvattingen over trends in de biotechnologie¹⁰¹. Hieruit volgt onder andere dat de technologie in eerste instantie een vrij negatieve reactie oproept omdat de technologie sterk geassocieerd wordt met voedselproductie. Raakt de burger echter meer geïnformeerd over andere ontwikkelingen op dit gebied, dan wordt het algemene, negatieve beeld genuanceerd.

Bovendien is in 2005, in navolging van een enquête in 2002, in opdracht van het Centre for Society and Genomics een onderzoek uitgevoerd om een beeld te krijgen van de kennis, opvattingen en attitudes van het Nederlandse publiek over genomics. In hoofdlijnen komen de resultaten van het onderzoek overeen met de uitkomsten in 2002, maar er blijken enkele opmerkelijke verschillen te zijn. Eén daarvan betreft de nadelen over onderzoek naar genen en erfelijkheid die respondenten spontaan noemen. In 2005 is vooral opgemerkt dat 'het niet goed is om ver in te grijpen in de menselijke natuur' (25%; tegenover 17% in 2002) en dat de gevolgen van dergelijk onderzoek nog niet te overzien zijn (24%; in 2005: 19%). Daarentegen heerst bij 37% van de ondervraagden in 2002 angst voor 'onnatuurlijke excessen (zoals supermens of superras)' (21% in 2005). Terwijl in 2002 nog 34% van mening was dat 'de natuur/dieren niet verstoord moet worden/er ontstaat een monocultuur, minder diversiteit', anno 2005 noemt nog slechts 6% van de ondervraagden dit nadeel¹⁰².

Een aantal vragen van de Eurobarometer is ook opgenomen in de 'International Biotechnology Survey', welke in 2005 gehouden is in de Verenigde Staten en Canada^{98, 103}. Europeanen en Canadezen blijken een vergelijkbare kijk te hebben op gg-voedsel wat betreft nut en risico. De enige uitzondering hierop is dat meer Canadezen gg-voedsel als moreel acceptabel zien. Daarentegen zien burgers uit de Verenigde Staten gg-voedsel als nuttiger voor de samenleving, minder risicovol en meer moreel acceptabel. Genetische modificatie van productiedieren wordt ook in de Verenigde Staten en Canada afgewezen.

Randbeperingen van opiniepeilingen

De resultaten van de RTL enquête en de Eurobarometer lijken elkaar deels tegen te spreken ondanks het stellen van dezelfde vragen. Opiniepeilingen kennen echter randbeperingen. De vraagstelling en de volgorde van de vragen kan de uitslag sterk beïnvloeden.

Over het Eurobarometeronderzoek uiten critici een aantal twijfels. Er wordt onder andere betwijfeld of een onderzoek onder ongeveer 1000 personen per land voldoende is om betrouwbare informatie te verzamelen (overigens heeft de RTL enquête een vergelijkbaar aantal mensen bevraagd). Aangezien er voor de Eurobarometer geen zeer precieze gegevens nodig zijn, achten de schrijvers van de Eurobarometer de groepsgrootte voldoende om met een zekerheid van 95% de juiste informatie te verkrijgen. Met betrekking tot de kritiek dat een publieke opinie niet volledig bepaald kan worden op basis van vooraf opgestelde vragen, stellen de schrijvers dat het onderzoek wel bruikbaar is om de algemene mening van het publiek te verkennen.

kennis, opvattingen en attitudes van het Nederlandse publiek over genomics

opiniepeilingen kennen randbeperingen

publieksoopvattingen

koopgedrag

keuzevrijheid

bron van informatie over gentechnologie

teneur berichtgeving in Nederland lijkt te veranderen

1.2.1.2 Consumentenacceptatie

Hoewel uit de Eurobarometer van 2005 blijkt dat minder mensen vinden dat de ontwikkeling van gg-voedsel gestimuleerd moet worden dan voorheen, betekent dit niet dat de consument geen gg-voedsel of gg-producten zal kopen. Het komt vaak voor dat het daadwerkelijke gedrag van consumenten afwijkt van het beeld dat ontstaat op basis van publieksoopvattingen. Bij het concrete koopgedrag spelen overwegingen als prijs, uiterlijk, houdbaarheid, smaak en gewoonte (men koopt altijd dezelfde hagelslag, waarbij men zelden naar de ingrediëntendeclaratie kijkt). Dat zijn overwegingen die nauwelijks een rol spelen in de oordeelsvorming over gg-voedsel. Dit blijkt onder meer uit een onderzoek waarin deelnemers bekenden dat zij in het dagelijkse leven minder aandacht aan toepassingen van gentechnologie geven dan zij in groepsdiscussies laten blijken¹⁰⁴.

Omdat het marktaanbod van genetisch gemodificeerde producten gering is, zijn er nauwelijks praktijkgegevens over het concrete koopgedrag. In het Eurobarometeronderzoek van 2005 is gevraagd wat voor de respondenten de belangrijkste reden is om toch gg-voedsel te kopen. Het blijkt dat zij geneigd zijn om dergelijk voedsel te kopen wanneer dit een positieve bijdrage levert aan bijvoorbeeld de eigen gezondheid en het milieu. Van de Europeanen antwoord bijvoorbeeld 56% de intentie te hebben om gg-voedselproducten te kopen als het gezonder zou zijn. Ten opzichte van 2002 is dit meer dan een verdubbeling. Overigens denkt 71% van de Nederlanders dat zij gg-voedsel zullen kopen als het gezonder is. Dit is eenzelfde percentage als blijkt uit de RTL enquête. De prijs van gg-voedsel lijkt geen grote rol te spelen bij de keuze van de consument. Van de Europeanen en Nederlanders is ongeveer 37% van plan om gg-voedsel te kopen wanneer het goedkoper is dan voedsel dat niet genetisch gemodificeerd is.

Bij de koopintentie speelt ook leeftijd een rol. Tweederde van de Europese jongeren tot 25 jaar zou gg-voedsel kopen wanneer het gezonder zou zijn. Terwijl nog niet de helft van de 66-plussers overweegt om gg-voedsel te kopen⁹⁸.

De koopintentie voor gg- en gg-vrije voedselproducten komt tevens aan de orde in een evaluatie van de Europese ggo-regelgeving waarin onder meer de keuzevrijheid voor consumenten onderzocht is¹⁰⁴. Uit dit onderzoek blijkt dat het betalen van een hogere prijs voor gg-vrije producten op weerstand stuit bij de consumenten. Het wordt gezien als 'de wereld op zijn kop'; men moet meer betalen voor gg-vrije producten doordat genetisch gemodificeerd voedsel op de markt komt waarom niet gevraagd is. In de evaluatie wordt een Brits onderzoek aangehaald dat is uitgevoerd in 2000. Hierin is onderzocht hoe groot de bereidheid is om niet-gemodificeerd ontbijtgraan te kopen tegen een hogere prijs. Van de ondervraagden geeft 56% aan de intentie te hebben om een dergelijk product te kopen. Wanneer gevraagd wordt welke concrete meerprijs, variërend van 2,5% tot 75%, men zou willen betalen voor een product dat niet genetisch gemodificeerd is, dan is meer dan de helft van de respondenten bereid om 10% extra te betalen. De koopbereidheid neemt echter snel af als meer dan 10% betaald moet worden.

Bijna alle Britse geïnterviewden menen dat een hogere prijs voor gg-vrije producten geen afbreuk doet aan het principe van keuzevrijheid, maar het brengt wel enige beperkingen met zich mee. Bijvoorbeeld dat mensen met een krappe beurs zich mogelijk 'gedwongen' voelen om gg-producten te kopen. De keuzevrijheid krijgt zodoende een prijskaartje.

1.2.1.3 De media en de publieke opinie

Kranten, weekbladen, en vooral televisie vormen voor het merendeel van de burgers de belangrijkste bron van informatie over gentechnologie. Ondanks dat slechts 14% van de EU burgers deze informatiebronnen vertrouwt, speelt de berichtgeving over gentechnologie in deze media een belangrijke rol bij de oordeelsvorming van burgers. Daarnaast vertrouwt men vooral op berichtgeving door consumenten- en milieuorganisaties en medici. Samen geven al die informatieverstrekkers een beeld van 'de publieke opinie' over actuele ontwikkelingen, waarbij het vaak gaat om incidenten. De pers zoekt over het algemeen de tegenstellingen en vergroot die uit omdat daar de nieuwswaarde ligt. Dit kan een versterkend effect hebben op het maatschappelijk debat.

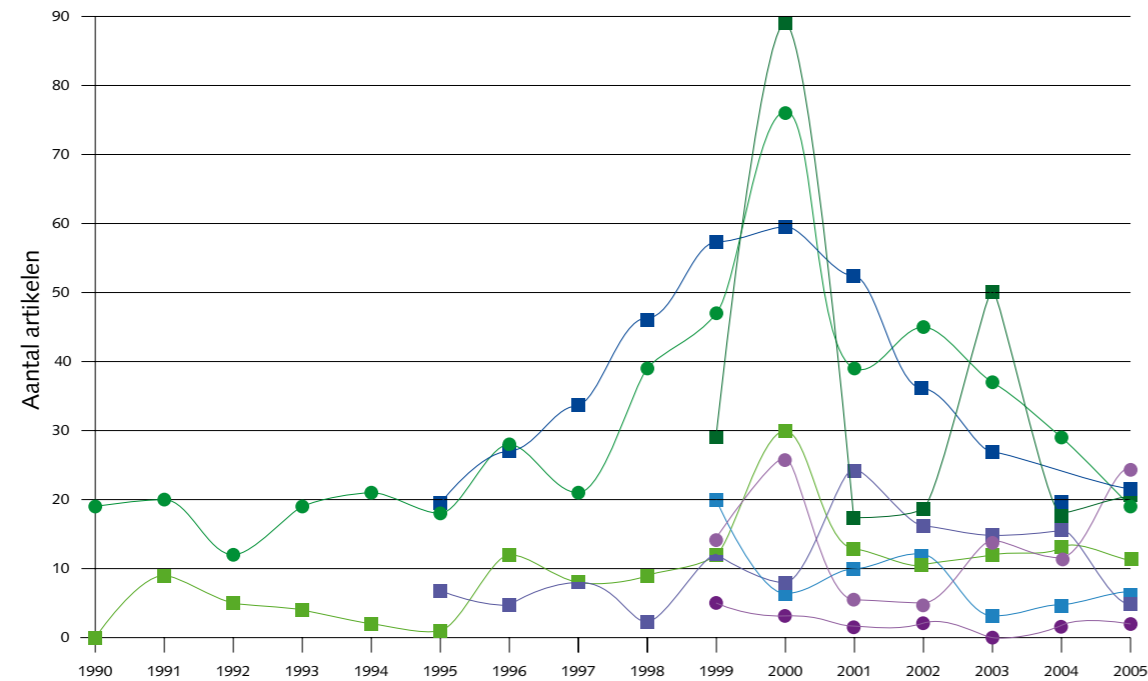
Uit een analyse van krantenberichten over genetische modificatie blijkt dat het hoogtepunt van de aandacht rond het jaar 2000 lag¹⁰⁵. In de periode daarvoor was de media-aandacht relatief gering en in de periode na 2000 neemt de aandacht geleidelijk af (zie figuur 1.4).

Opgemerkt moet worden dat tegelijkertijd ook de teneur van de berichtgeving in Nederland lijkt te veranderen. Werd in het verleden vooral aandacht geschonken aan de geluiden van de tegenstanders van genetische modificatie en biotechnologie en de risico's van bepaalde toepassingen, tegenwoordig lijken de kranten meer aandacht te hebben voor technologische doorbraken en economische kansen.



Deze analyse van de Nederlandse situatie wordt bevestigd door een vergelijkbare studie in de Verenigde Staten¹⁰⁶. Ook in de Amerikaanse situatie ligt het hoogtepunt van de media-aandacht voor genetische modificatie in de jaren 2000 en 2001.

De verminderde aandacht van de media is lastiger te duiden. De Amerikaanse onderzoekers denken dat de aandacht voor genetische modificatie verdween door de terroristische aanslag op het World-Trade Centre en de daarop volgende aandacht voor terrorisme e.d.. Een andere verklaring kan zijn dat ook een zekere vermoeidheid van de media met het onderwerp een rol speelt. De argumenten van zowel voor- als tegenstanders van genetische modificatie zijn de afgelopen decennia nauwelijks gewijzigd¹⁰⁵.



Figuur 1.4

Aantal publicaties over genetische modificatie in verschillende kranten

De gegevens zijn verkregen via Lexis Nexis. Het aantal beschikbare artikelen per krant verschilt en is belangrijk voor de interpretatie van bovenstaande gegevens. Het NRC Handelsblad: gem. 100 art./ dag, vanaf 1990, Volkskrant: 120 art./dag, vanaf 1995, Telegraaf: 170 art. per dag, vanaf 1998 en het Agrarisch Dagblad: 63 art./dag, vanaf 1998.

- Volkskrant Genetische Manipulatie
- NRC Handelsblad Genetische Manipulatie
- ▲ Telegraaf Genetische Manipulatie
- Agrarisch Dagblad Genetische Manipulatie
- Volkskrant Genetische Modificatie
- NRC Handelsblad Genetische Modificatie
- ▲ Telegraaf Genetische Modificatie
- Agrarisch Dagblad Genetische Modificatie

De Issue-attention cycle (IAC) van Downs (1972)¹⁰⁷ kan mogelijk het verloop van de maatschappelijke discussie over genetische modificatie verklaren. Volgens de theorie van de IAC zijn er vijf fasen in een dergelijke discussie te herkennen: de pre-probleemfase, de alarmerende ontdekking, het besef van kosten van oplossingen, het geleidelijk wegebben van publieke aandacht en de post-probleemfase. De eerste drie fasen zijn duidelijk te herkennen in de maatschappelijke discussie over genetische modificatie in de afgelopen jaren. Thans lijkt er sprake van het geleidelijk wegebben van de publieke aandacht. Onduidelijk is echter of de post-probleemfase al aangebroken is.

Mogelijk wordt de discussie over toepassing van genetische modificatie in Nederland nu minder gevoerd omdat er in de Europese Unie nog steeds erg weinig nieuwe gg-gewassen worden toegelaten. Bovendien zijn levensmiddelenfabrikanten terughoudend in het gebruik van genetisch gemodificeerde grondstoffen, en liggen er maar weinig producten 'in de supermarkt' die verplicht geëtiketteerde ggo's bevatten. Ook zijn er in vergelijking met eerdere perioden minder proefvelden in Nederland. De discussie over toepassing van genetische modificatie wereldwijd, vooral in ontwikkelingslanden, gaat onverminderd voort, maar is wellicht minder interessant voor burgers en pers in Nederland. De discussie over gg-landbouw spitst zich hierbij voornamelijk toe op onderwerpen als grootschalige ontbossing t.b.v. de soja-teelt of ontwrichting van de sociale structuur in boerengemeenschappen door de teelt van gg-katoen in India. Dit zijn complexe onderwerpen die ver staan van het brede publiek en daardoor minder media-aandacht genereren.

levensmiddelenfabrikanten terughoudend in gebruik genetisch gemodificeerde grondstoffen

1.2.1.4 De huidige effecten van publieke opinie en consumentenacceptatie

De meeste biotechnologische toepassingen in de medische of industriële sfeer lijken op brede steun of acceptatie te kunnen rekenen van publiek en consument. Weliswaar worden er kanttekeningen bij een aantal toepassingen geplaatst vanwege ethische of veiligheidsredenen, maar deze zijn niet belemmerend. Overal ter wereld, inclusief Nederland, worden 'biotech-medicijnen', genterapieën, DNA-diagnostica e.d. ontwikkeld. Ook vitamines, antibiotica of enzymen voor wasmiddelen worden met behulp van ggo's geproduceerd en zonder problemen verkocht.

gg-voedsel massaal afgewezen

Echter, voor genetische modificatie in de landbouw en met name voor gg-voedsel ligt dit totaal anders. In Europa en Nederland wordt dit massaal afgewezen. Genetisch gemodificeerde voedselproducten zijn nauwelijks aanwezig in de winkelschappen. Het aantal gg-producten is de laatste jaren sterk gedaald. Begin 2006 waren er nog slechts zestien levensmiddelen te koop die gg-ingrediënten bevatten¹⁰⁸. Opvallend is dat er de laatste jaren nauwelijks grote publieksacties geweest zijn tegen gg-voedsel. Gedacht wordt vaak dat de consument gg-producten mijdt. Echter, uit onderzoek blijkt dat de meeste consumenten de etikettering op producten niet lezen^{100,109}. Daarnaast bestaat er veel verwarring over de etikettering met betrekking tot genetische modificatie. De aanduiding 'bevat gemodificeerd zetmeel' wordt bijvoorbeeld verward met 'bevat genetisch gemodificeerde bestanddelen'.

publieke opinie gebruikt om ggo-beleid op te baseren

Samen met de gegevens over acceptatie op basis van publieksonderzoek wordt de publieke opinie door de Europese detailhandel en levensmiddelenindustrie gebruikt om hun ggo-beleid op te baseren¹¹⁰. Op grond hiervan heeft het merendeel van deze bedrijven besloten om het gebruik van genetische gemodificeerde ingrediënten te vermijden¹¹¹. Na het invoeren van de etiketteringsplicht in 2004 zijn de meeste producenten overgestapt op ggo-vrije grondstoffen uit angst voor het verlies van omzet en om controverses te voorkomen. Zolang ggo-vrije producten verkrijgbaar zijn tegen vergelijkbare prijzen als gg-producten en er geen gg-producten op de markt verschijnen met duidelijke voordelen voor consument of retailer, zal in deze situatie waarschijnlijk geen verandering komen. In Nederland speelt de vraag over af- of aanwezigheid van ggo's nauwelijks een rol en vormt geen profileringskenmerk voor winkelketens. In het Verenigd Koninkrijk ligt dat anders. Daar maken supermarkten of 'fast-food' ketens reclame met het feit dat hun producten geen ggo's bevatten. Melk, vlees en eieren van dieren die zijn gevoerd met gg-veevoer vallen overigens niet onder de Europese etiketteringsplicht. Daarom is er voor de producenten geen aanleiding om dergelijke producten te mijden, en is er nauwelijks vraag naar ggo-vrije veevoerders.

1.2.1.5 Toekomstige ontwikkelingen

Naast de hierboven genoemde zijn er nog meer algemene ontwikkelingen te onderscheiden die op termijn van grote invloed kunnen zijn op ontwikkelingen binnen de biotechnologie en de publieke opinie en maatschappelijke acceptatie. Dit betreft grote maatschappelijke thema's als klimaatveranderingen, het streven naar duurzaamheid, globalisering, vergrijzing etc. Biotechnologie kan mogelijk een rol spelen bij het helpen oplossen van een aantal van deze vraagstukken. Hierdoor kan de maatschappelijke acceptatie radicaal beïnvloed worden. Het gaat te ver om al deze thema's hier uitvoerig te behandelen. Deels komen ze aan de orde in de latere hoofdstukken. Echter, enkele van de voornaamste elementen zullen hier kort behandeld worden.

biobrandstoffen

Klimaatverandering tengevolge van de uitstoot van CO₂ en andere broeikasgassen door verbranding van fossiele brandstoffen heeft de roep om biobrandstoffen versterkt. Willen biobrandstoffen in ecologisch, economisch en sociaal opzicht een duurzame aanvulling gaan vormen op de fossiele brandstoffen dan zal biotechnologie ingezet moeten worden om het productieproces efficiënter te laten verlopen. In hoofdstuk drie zal hierop verder ingegaan worden. Door de opwarming van de aarde moeten er mogelijk ook aanpassingen in de teeltmethoden en raskenmerken van de belangrijkste voedingsgewassen worden doorgevoerd. Ook hier zou biotechnologie een rol kunnen spelen.

duurzaamheid

Duurzaamheid wordt een steeds belangrijker thema. In toenemende mate gaan, met name vanuit het bedrijfsleven, stemmen op om met het oog op de beleidsvorming een evenwichtiger afweging te maken van de risico's én de voordelen van toepassingen van genetisch modificatie. Van de zijde van maatschappelijke organisaties wordt al langere tijd op aangedrongen om naast een afweging van risico's voor mens, dier en milieu ook aandacht te besteden aan duurzaamheidseffecten en maatschappelijke voor- en nadelen. In een recent (concept)rapport¹¹² wijst ook de Britse Advisory Committee on Releases to the Environment (ACRE) op de noodzaak van een vergelijkende duurzaamheidsanalyse. Zeker nu nationale en Europese overheden meer sturing willen gaan geven op het benutten van de kansen van de biotechnologie lijkt verbreding van de afweging onontkoombaar.



globalisering

Ook globalisering - waar later in dit hoofdstuk nader op ingegaan zal worden - zal van grote invloed zijn. Tal van producten die in andere delen van de wereld ontwikkeld zijn, zullen aan de grens van Europa verschijnen en al dan niet illegaal geïmporteerd worden. De toenemende groei van de wereldwijde productie van ggo's zal leiden tot vermenging met niet ggo's en de keuzevrijheid van de consument onder druk zetten. Daarnaast is een voortschrijdende concentratie in het bedrijfsleven te zien. Zowel in de farmaceutische als in de agrarische industrie zijn (mega)fusies aan de orde van de dag. Deels omdat de ontwikkelingskosten van producten steeds hoger worden evenals de kosten gemoeid met het op de markt brengen, zoals registratiekosten en veiligheidsonderzoek. Deze ontwikkeling gaat gepaard met vermindering van de sturingsmacht van de nationale overheden. En kan daarmee een tegenreactie oproepen zoals regionalisering. De burger en delen van het bedrijfsleven zullen zich daarbij richten op de eigen regio, lokaal geproduceerde producten en zich proberen af te schermen van de wereldmarkt.

vergrijzing en 'lifestyle'

Ook vergrijzing en veranderingen in 'lifestyle' kunnen van grote invloed zijn. Er is steeds meer aandacht voor voedselproducten ('nutraceuticals') die een bijdrage zouden leveren bij het voorkomen van het ontstaan van ziekten en ouderdomskwalen. Ook worden 'medicijnen' ontwikkeld die ziekten moet voorkomen in plaats van genezen. De industrie springt hier gretig op in. Biotechnologie wordt daarbij gezien als een belangrijk hulpmiddel. De vraag is of deze belofte waar gemaakt kunnen worden. Hierbij moet ook worden opgelet op tal van vaak onduidelijke (internet) bedrijven die DNA tests, stamceltherapieën, of 'biotech geneesmiddelen' aanbieden. Onduidelijk is wat het effect op de publieke opinie zal zijn. Enerzijds kan biotechnologie een belangrijk hulpmiddel blijken te zijn, anderzijds wordt het publiek geconfronteerd met onbewezen claims en producten.

1.2.2 Het publiek-maatschappelijk hanteren van maatschappelijke verschuivingen

Hoewel de Europese en Nederlandse burger grotendeels negatief staat tegenover de ontwikkeling van gg-landbouw, lijkt het maatschappelijke debat over dit toepassingsgebied afgenomen. Zoals eerder gemeld, was de piek van de media-aandacht voor genetische modificatie op zijn hoogst rond 2000 en is sindsdien gestaag afgenomen¹⁰⁵. Sommigen zien in het laatste een aanwijzing dat de stemming in Nederland voorzichtig aan het omslaan is. Dit is echter de vraag. Men kan ook stellen dat het debat in Nederland beslecht is ten gunste van de tegenstanders. Er zijn nauwelijks gg-producten in de winkelshappen en ook het aantal veldproeven met gg-gewassen in Nederland is verwaarloosbaar. Echter, het debat kan weer opblazen bij incidenten, of door ontwikkelingen in het buitenland. De vraag is hoe het beleid moet omgaan met de gevoelens in de maatschappij en verschuivingen daarin en welke rol wetenschap hierin kan spelen.

1.2.2.1 Wetenschap en risicoperceptie

Zoals gezegd blijkt de Nederlandse burger en consument terughoudend over de toepassing van genetische modificatie in de landbouw. Vooral gg-voedsel kan op argwaan ten aanzien van de voedselveiligheid rekenen. De overheid probeert door middel van wetgeving, strikte toelatingseisen en de inzet van wetenschap geloofwaardigheid en draagvlak te creëren voor haar beleid ten aanzien van genetische modificatie. Echter, ook de voor- en tegenstanders van biotechnologie gebruiken de wetenschap om hun positie te onderbouwen.

Veiligheid van ggo's

Regelmatig wordt door tegenstanders van de toepassing van genetische modificatie gesteld dat de teelt van gg-gewassen en de consumptie van gg-voedsel grote risico's met zich meebrengt voor mensen, dieren en het milieu. Gewezen wordt op onvoorspelbare en nadelige effecten veroorzaakt door de modificatieprocedure of door de expressie van soortvreemde eiwitten. De voorstanders van genetische modificatie merken op dat in grote delen van de wereld gg-voedsel wordt geteeld en geconsumeerd, zonder waarneembare nadelige effecten. Dit laatste wordt weer betwist door de tegenstanders. Beide partijen verwijzen naar wetenschappelijke publicaties en rapporten om hun claims te onderschrijven.

Op de website van AgBioWorld, een pro-biotechnologie groep, staat een studie¹¹³ gepubliceerd naar artikelen in wetenschappelijke tijdschriften over voedingsexperimenten en de effecten van gg-voedsel op dieren en mensen. In totaal werden tweënvertig wetenschappelijke artikelen gevonden. Alleen pu-

blicaties waarin de resultaten van voedingsexperimenten met dieren zijn beschreven zijn in de studie opgenomen, overzichtsartikelen of opiniërende artikelen werden uitgesloten. De artikelen moesten verder gepubliceerd zijn in 'peer-reviewed' tijdschriften en de beschreven experimenten moesten controles met niet-ggo's bevatten. Bij de meeste van de beschreven experimenten werd gebruik gemaakt van landbouwhuisdieren. Een kleine minderheid betreft voedingsexperimenten met muizen en ratten. Het overgrote merendeel van de publicaties stelt dat er geen verschillen waren tussen conventioneel en gg-voedsel. In slechtst twee publicaties werden nadelige effecten beschreven. Deze artikelen stammen uit 1998 en 1999, hetgeen suggereert dat bevestiging van de resultaten niet heeft plaatsgevonden. Opgemerkt moet worden dat deze studie geen volledig beeld biedt. Enkele recente publicaties zijn niet opgenomen. Verder is door de keus voor publicaties in peer-reviewed tijdschriften een aantal belangwekkende studies niet opgenomen. Een interessant voorbeeld van een publicatie over mogelijke nadelige gevolgen van een gg-product betreft het stoppen van de ontwikkeling van een insectenresistente gg-erwt cultivar door de Australische onderzoeksorganisatie CSIRO Plant Industry¹¹⁴. In deze gg-erwt was een eiwit (amylase-remmer) afkomstig uit 'kidney beans' ingebouwd om resistentie tegen de erwtenkever (*Bruchus pisorum*) te verkrijgen. Bij voedingstesten in het kader van de toelatingseisen voor marktintroductie, bleek geheel onverwachts dat de geteste muizen een immuunrespons vertoonden en dat muizen die aerosolen met erwtenextract inademen ontstekingen in de longen ontwikkelden. De glycosylering (koppeling van suikergroepen aan de aminozuren) van het eiwit bleek in erwten anders te verlopen dan in kidney beans waardoor het eiwit allergeen werd.

Naast deze rapporten zijn nog een aantal publicaties verschenen die wijzen op mogelijke nadelige effecten van gg-voedsel. De bekendste hieronder is de studie van Pusztai^{115,116} naar de effecten van een gg-aardappelcultivar. Deze studie wordt door de gevestigde wetenschap als onvolledig en onjuist beschouwd. Echter, in kringen van tegenstanders wordt Pusztai als slachtoffer gezien van de biotechnologie-industrie en haar handlangers. Ook de controverse rond voedingsstudies met ratten van de firma Monsanto staat volop in de belangstelling. In het kader van de toelating van de gg-maïs lijn MON863 heeft Monsanto voedingsexperimenten laten uitvoeren. De resultaten van deze studies wijzen volgens tegenstanders op nadelige effecten op onder andere de lever. Organisaties zoals de EFSA hebben de studies beoordeeld en zijn tot de conclusie gekomen dat de resultaten van de studies biologisch niet significant zijn en dat er geen redenen zijn om aan te nemen dat consumptie van deze gg-maïs risico's met zich meebrengt. MON863 is in zowel de Verenigde Staten als de Europese Unie toegelaten. Onlangs is een artikel verschenen van wetenschappers, - verbonden aan een kritische organisatie over genetische modificatie-, waarin de gegevens opnieuw geanalyseerd zijn¹¹⁷. Volgens dit artikel kan op grond van de gegevens niet geconcludeerd worden dat MON863 veilig is. In reactie hierop wijzen andere wetenschappers erop dat het overgrote deel van de gegevens geen statistisch significante verschillen laat zien tussen de ratten gevoed met gg-maïs en conventionele maïs^{118,119}. Indien lang genoeg geanalyseerd wordt kan bij dit soort experimenten altijd een gering aantal kleine statistische afwijkingen worden aangetoond. Dit is inherent aan het feit dat met dieren en biologisch materiaal gewerkt wordt. De zeer kleine statistische verschillen laten daarnaast geen eenduidig beeld zien en missen biologische relevantie.

Beperkt de discussie bij gg-voedsel zich tot een relatief makkelijk meetbaar onderwerp als voedselveiligheid, bij de discussie rond de milieu-effecten van gg-gewassen spelen tal van moeilijk meetbare en breed interpreteerbare aspecten. Hierbij gaat het om de kans op verwildering, het uitkruisen en verspreiden van transgenen en de positieve en negatieve milieu-effecten van veranderingen in teeltregimes.

Dat het eenduidig bepalen van eventuele effecten van gg-gewassen op het milieu geen eenvoudige zaak is, blijkt uit het Engelse FSE-onderzoek. De 'farm scale evaluations' (FSE) is het meest omvangrijke veldonderzoek met gg-gewassen dat tot op heden uitgevoerd is. Van 2000 tot 2003 is in het Verenigd Koninkrijk onderzoek gedaan naar het effect van de teelt van genetisch gemodificeerde herbicide tolerante (GMHT) gewassen (maïs-, biet-, en winter- en zomerkoolzaad) op de biodiversiteit. Daarbij is de biodiversiteit in en om de akkers waar GMHT-gewassen geteeld worden, vergeleken met akkers waar equivalente niet gg-gewassen verbouwd worden. Uit de resultaten bleek dat er verschillen in biodiversiteit waren tussen gg-gewassen en niet gg-gewassen. Dit was echter direct te koppelen aan de toepassing van de herbiciden en het moment van bespuitingen. Verder bleek dat de verschillen in biodiversiteit tussen de teelt van een gewas en zijn gg-variant in het niet te vallen bij de verschillen tussen de teelt van verschillende gewassen. De biodiversiteit bij de teelt van maïs is slechts een fractie vergeleken bij die van bijvoorbeeld koolzaad. Wetenschappers en voorstanders van gg-gewassen concludeerden dat de verschillen terug te voeren waren op de gebruikte teeltpraktijk¹²⁰. Deels hangt die samen met de aard van het gg-gewas, maar door een ander teelt- of spuitregime te kiezen kan dit ondervangen worden,

geloofwaardigheid en draagvlak creëren voor beleid ten aanzien van genetische modificatie

discussie rond milieu-effecten

biodiversiteit

effecten van gg-voedsel op dieren en mensen



uitkruising

zoals ook bleek uit het kleinschaliger Bright-onderzoek¹²¹. Tegenstanders van gg-landbouw zagen er echter het bewijs in dat de teelt van gg-gewassen nadelig voor het milieu is en daarom verboden moest worden.

Ook rond uitkruising zijn de meningen sterk verdeeld. Tegenstanders zien uitkruising zelf als risico, waarbij het transgen zich verspreidt naar wilde verwanten of andere (niet gg-) voedingsgewassen. Voorstanders wijzen erop dat uitkruising tussen cultuurgewassen en wilde verwanten al sinds mensenheugenis optreedt en er pas sprake is van een risico als de wilde verwant door het transgen een radicaal nieuwe eigenschap zou verwerven. Eén van de weinige publicaties waaruit blijkt dat uitkruising tot milieueffecten zou kunnen leiden is van Snow et al¹²². Bij kruisingsexperimenten tussen insectenresistente gg-zonnebloemen en wilde verwanten (*Helianthus annuus*) bleken de nakomelingen, die het Bt-transgen bevatten, aanzienlijk meer zaad te produceren onder veldomstandigheden. Dit werd veroorzaakt door een sterk gereduceerde insectenvraat. Het Bt-transgen geeft de plant daarmee waarschijnlijk een fitness voordeel waardoor het gen zich zal handhaven en verspreiden door de wilde populatie. Daarbij kan een hogere zaadproductie mogelijk leiden tot een sterke verspreiding en veronkruiding van de wilde zonnebloem.

resultaten in laboratoria
soms moeilijk vertaalbaar
naar veldomstandigheden

Resultaten behaald in laboratoria zijn soms moeilijk vertaalbaar naar veldomstandigheden. In 1999 verscheen een publicatie in het wetenschappelijke tijdschrift *Nature* waarin beschreven stond dat stuifmeel van insectenresistente (Bt) gg-maïs een dodelijke effect kon hebben op larven van de monarchvlinder¹²³. Deze publicatie kreeg brede aandacht mede omdat de monarchvlinder het icoon is van de natuurbescherming in de Verenigde Staten. Later bleek dat de proefopzet gebrekkig was en veldproeven toonden aan dat de teelt van Bt-maïs geen nadelige effecten had op de monarchvlinderpopulatie. Desondanks wordt deze publicatie nog regelmatig aangehaald.

Bij de wijze waarop veel groeperingen hun standpunt met wetenschappelijke literatuur proberen te onderbouwen vallen een aantal dingen op. Ten eerste wordt er vaak op basis van één casus gegeneraliseerd. Omdat de insectenresistente gg-erwt niet veilig is, zijn alle gg-gewassen en producten onveilig. Voor sommige voorstanders lijkt het feit dat het aantal 'positieve' publicaties over de veiligheid van gg-producten het aantal 'negatieve' publicaties verre overstijgt, een aanduiding te zijn over de veiligheid van ggo's in het algemeen. Ook deze stelling gaat voorbij aan de verscheidenheid van de gg-gewassen en gg-producten die ontwikkeld zijn en worden. Daarnaast wordt er geen verschil gemaakt tussen toegelaten en niet-toegelaten gg-producten. Gg-gewassen en (vee)voedselproducten ondergaan tal van testen en veiligheidsbeoordelingen. De voorbeelden van de gg-erwt en de gg-soja met een paranoot-gen zijn het bewijs dat de veiligheidsprocedures en de eisen voor een toelatingsvergunning werken. Voor de gg-producten en gewassen die getest en toegelaten zijn en in grote delen van de wereld sinds langere tijd geteeld en geconsumeerd worden, lijkt dan ook gesteld te kunnen worden dat zij geen risico voor de (vee)voedselveiligheid vormen. De uitgesproken voorstanders van genetische modificatie wijzen op het laatste en zien daarin redenen om de strikte toelatingseisen te versoepelen. Hierbij gaan ze voorbij aan het feit dat onveilige producten nu vroegtijdig onderkend worden in het vergunningstraject. De suggestie dat het bedrijfsleven dergelijke tests altijd zal uitvoeren om een veilig product op de markt te zetten, is weinig overtuigend. Zeker niet als bedacht wordt dat de Australische gg-erwt de eerste veiligheidsexperimenten glansrijk had doorstaan.

Verder valt op dat voor- en tegenstanders soms naar dezelfde publicaties verwijzen om hun punt te bewijzen. Voorstanders van de introductie van gg-gewassen zagen door het FSE-onderzoek hun gelijk bevestigd, maar dat gold evenzeer voor de tegenstanders. Daarnaast wordt elk onderzoek met nieuwe gegevens door tegen- of voorstanders aangevallen en soms in diskrediet gebracht. Wetenschappelijke gegevens worden daarmee een speelbal in de discussie in plaats van te dienen ter beëindiging van de discussie.

wetenschappelijke gegevens
speelbal in de discussie

1.2.2.2 Beleid en de inzet van wetenschap in het maatschappelijk debat

Over hoe om te gaan met technologische innovaties, risico's en het maatschappelijk debat is al veel geschreven. Ook de COGEM en de Gezondheidsraad hebben aandacht geschonken aan deze problematiek^{124,125}. Beide benaderingen zijn in grote mate complementair.

In de COGEM signalering worden in het debat rond maatschappelijk omstreden technologische innovaties, zoals genetische modificatie in de landbouw, twee haaks op elkaar staande bewegingen onderscheiden, die aan elkaar gekoppeld zijn. Enerzijds is er de inzet van het maatschappelijke debat en

maatschappelijke debat en
wetenschappelijke
onzekerheid

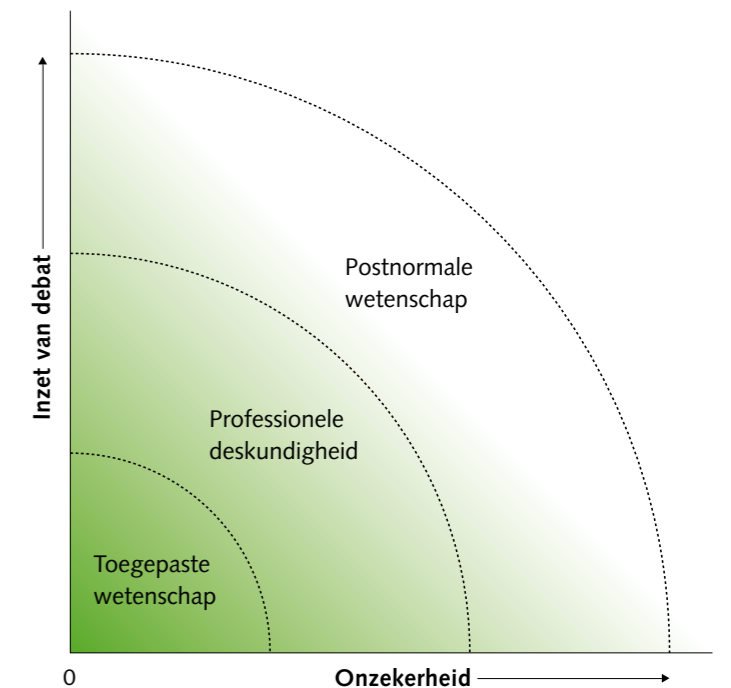
anderzijds de mate van wetenschappelijke onzekerheid of kennis. Door de wisselwerking hiertussen kunnen er drie gebieden onderscheiden worden, waarbinnen de wetenschap een specifieke rol speelt (zie figuur 1.5). Ten eerste is er het gebied van de 'toegepaste wetenschap', met een hoge wetenschappelijke zekerheid en nauwelijks maatschappelijk debat. Het tweede gebied wordt aangeduid met professionele deskundigheid, er is meer maatschappelijk debat en minder wetenschappelijke zekerheid. Ten derde is er het gebied van hoge wetenschappelijk onzekerheid en veel maatschappelijk debat, ook wel aangeduid met 'post-normale wetenschap'.

In de gebieden van de 'toegepaste wetenschap' en, in mindere mate, 'de professionele deskundigheid' kan op basis van wetenschappelijke gegevens of oordelen van wetenschappelijke experts door de overheid maatschappelijk geaccepteerde besluiten worden genomen. Bij een te grote wetenschappelijke onzekerheid of een hoge inzet van het maatschappelijke debat is dit echter niet mogelijk. Tegenstanders van een technologische innovatie beroepen zich daarom op de wetenschappelijke onzekerheden die nog bestaan rond de risico's van genetische modificatie. Door op (vermeende) wetenschappelijke onzekerheden te wijzen proberen zij het onderwerp te verschuiven naar een gebied met een hogere inzet of intensiteit van het maatschappelijke debat. Zij zullen elk nieuw wetenschappelijk bewijs aanvechten en wijzen op nog openstaande vragen of afwijkende gegevens.

Wetenschap en overheid proberen juist door onderzoek de wetenschappelijke onzekerheid te verkleinen en daardoor specifieke onderwerpen of toepassingen te verschuiven naar de gebieden 'toegepaste wetenschap' of 'professionele deskundigheid'. Echter, omdat de wetenschappelijke bevindingen aangevochten en voortdurend betwist worden door andere partijen kan deze benadering slechts gedeeltelijk succesvol zijn. Een complicerende factor hierin is dat de verschillende partijen om eenduidige antwoorden van de wetenschap vragen. De wetenschap is echter gebaseerd op discussie, het opstellen en verwerpen van hypothesen en het doen van tegenexperimenten. Een publicatie kan een momentopname zijn in de wetenschappelijke discussie. Voor de verschillende partijen kunnen ze echter de 'wetenschappelijke waarheid' vormen.

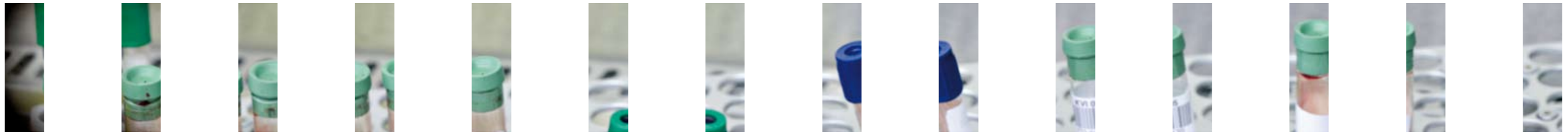
Figuur 1.5

Naar Silvio O. Funtowicz and Jerome R. Ravetz, *The Emergence of Post-Normal Science*, in: René von Schomberg, ed. (1993). *Science, Politics and Morality. Scientific Uncertainty and Decision Making*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, p. 100. Vertaling De Wilde en Reithler.



ook andere experts betrekken
bij oordeelsvorming

Een manier om uit deze impasse te komen is om bij maatschappelijk sterk omstreden technologische innovaties niet alleen wetenschappers maar ook andere experts, belanghebbenden en mensen die door het beleid worden getroffen, te betrekken bij de oordeelsvorming. Daarbij moeten niet alleen de specifieke vragen, maar ook achterliggende bredere thema's besproken worden, en teneinde tot een oplossing te kunnen komen, moeten er gedeelde ambities geformuleerd worden. Alleen als de verschillende partijen eenzelfde doel voor ogen hebben, zullen wetenschappelijke gegevens breed geaccepteerd worden. Uiteindelijk zal de overheid op transparante wijze een besluit moeten nemen en zorg dragen voor de handhaving daarvan.



In haar advies over nanotechnologie volgt de Gezondheidsraad een benadering met een enigszins andere invalshoek waarvan de uitkomsten echter nauw aansluiten bij de hierboven geschetste gedachtegang. De Gezondheidsraad gaat uit van het algemene kader voor 'risk governance' van de International Risk Governance Council (IRGC)¹²⁶ en dat aansluit bij haar eerdere publicaties over omgang met risico's. Drie problemen worden onderscheiden die de omgang met risico's bemoeilijken: complexiteit, onzekerheid en ambiguïteit. Complexiteit is hierbij het vraagstuk om oorzakelijke verbanden te kunnen leggen tussen een veelheid aan effecten en factoren. Onzekerheid is gebrek aan wetenschappelijke kennis en ambiguïteit duidt op verschillen in interpretatie van dezelfde gegevens of verschillende waarde-oordelen. Op grond hiervan worden vier probleemcategorieën onderscheiden: 'eenvoudig', 'complex', 'onzeker' en 'ambigu'. De categorie 'eenvoudig' zijn de soort problemen die via traditionele besluitvorming opgelost kunnen worden. Mogelijk zijn er risico's aanwezig maar die kunnen goed ingeschat worden en risicobeheersingsmaatregelen zijn aanwezig. Om het te plaatsen in de huidige biotechnologiepraktijk: dit valt onder de normale vergunningverlening die afgedaan kan worden door de staf van ministeries of andere vergunningverlenende instanties. Bij complexe problemen is er geen sprake meer van een 'routineprobleem'. Minder wetenschappelijke kennis is aanwezig en experts zijn noodzakelijk om de problematiek te analyseren. Hierbij zullen adviesorganen of andere externe experts ingeschakeld worden. Bij de categorie 'onzeker' volstaat dit niet meer. Het voorzorgsprincipe speelt hier een belangrijke rol en maatregelen moeten genomen worden om risico's zoveel mogelijk uit te sluiten, zonder dat daarover garanties te geven zijn. De wetenschappelijke kennis is niet afdoende om harde uitspraken te doen. Bij de behandeling van deze problemen zullen naast de eerder genoemde partijen ook belanghebbenden, zoals industrie en direct betrokken groeperingen, betrokken moeten worden. Bij de categorie 'ambigu' speelt sterk dat er in de maatschappij ook geen overeenkomst is over de richting waarheen de ontwikkelingen moeten gaan. Zolang daar geen helderheid over is, zal een dergelijk probleem niet oplosbaar zijn. Daarom moet bij dit soort problemen ook het grote publiek betrokken worden. Overigens moet opgemerkt worden dat specifieke problemen zich op verschillende aspecten in meerdere categorieën kunnen bevinden en dat de grenzen tussen de categorieën overlappend zijn. Bij elk risicovraagstuk zal moeten worden vastgesteld tot welke categorie het behoort en moeten passende instrumenten gekozen worden. Aangezien alle betrokken partijen hierbij betrokken moeten worden kan dit een langdurig en tijdrovend proces zijn.

Beide bovengenoemde benaderingen hebben grote overeenkomsten. Wanneer gekeken wordt naar de maatschappelijke discussie en biotechnologie vraagstukken, wordt duidelijk dat een groot deel van de biotechnologietoepassingen niet op debat stuit en afgehandeld kan worden door vergunningverleners en geassocieerde experts zoals adviesorganen. In de termen van respectievelijk de COGEM en de Gezondheidsraad, toegepaste wetenschap en professionele deskundigheid, en eenvoudig en complexe vraagstukken. Waar het maatschappelijke debat zich echter op toespitst zijn die vraagstukken waarin de rol van de wetenschap beperkt is. De wetenschappelijke onzekerheid is hoog omdat wetenschappelijke kennis ontbreekt of omdat wetenschappelijke kennis in twijfel getrokken wordt. De risico's van de teelt van gg-gewassen worden door de meeste deskundigen klein geacht. Echter, tegenstanders wijzen op mogelijke lange termijn effecten die lastig onderzocht kunnen worden. Hierbij speelt ook dat veel van de tegenstanders van biotechnologie in de landbouw streven naar een andere dan de huidige vorm van landbouw, die kleinschaliger en in hun ogen duurzamer is. Dit is een voorbeeld van een 'ambigu' probleem dat alleen opgelost kan worden door eerst tot een maatschappelijk breed gedragen beeld te komen hoe de landbouw georganiseerd moet worden. Daarna kan gesproken worden over welke risico's en toepassingen in dat kader acceptabel zijn.

1.3 Mondiale ontwikkelingen en hun consequenties

Wetenschap is in toenemende mate een mondiaal gebeuren. Tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw vervulden de Verenigde Staten en in mindere mate West-Europa een dominante rol, de laatste decennia komt hierin echter verandering¹²⁷. Traditioneel lag het zwaartepunt van het wetenschappelijke onderzoek op het terrein van de biotechnologie in de Verenigde Staten. Hier zijn meer financiële middelen beschikbaar voor onderzoek, lijkt de maatschappelijke acceptatie van biotechnologie hoger dan in Europa, en is het ondernemingsklimaat voor nieuwe biotechbedrijven gunstiger¹²⁸. Sinds een aantal jaren zijn vooral de Aziatische landen sterk in opkomst. Dit is enerzijds een gevolg van de economische

opkomst van deze landen. Anderzijds hebben de regeringen in landen als Singapore, China, Maleisië en Korea biotechnologie tot speerpunt uitgeroepen. Ze investeren zeer grote bedragen in wetenschappelijk onderzoek en er zijn grote goed geoutilleerde wetenschapscentra opgericht¹²⁸. Daarbij beschikken deze landen over een hoog opgeleide bevolking en staan de bèta-wetenschappen in hoog aanzien. In Aziatische landen studeren relatief meer ingenieurs af dan in de Verenigde Staten, Nederland en Europa¹²⁷.

Wil Europa zich handhaven als een kenniseconomie, dan zal het niet langer alleen met de Verenigde Staten en Japan moeten concurreren, maar ook met tal van Aziatische landen.

In verschillende delen van de wereld worden verschillende afwegingen gemaakt over biotechnologie en de aanvaardbaarheid van bepaalde toepassingen¹²⁹. Veel Europese burgers staan afwijzend tegenover gg-voedsel en gg-landbouw. In andere delen van de wereld ligt dat anders. Dit heeft tot gevolg dat binnen Europa nauwelijks gg-landbouw plaatsvindt, terwijl het wereldwijde areaal gg-gewassen jaarlijks met bijna tien procent stijgt^{130,131}. Hierop en op wat de gevolgen hiervan zijn, is eerder in dit hoofdstuk ingegaan. In het latere hoofdstuk over 'plantaardige productie en biotechnologie' wordt dit punt verder uitgewerkt. Ook met betrekking tot de afweging of bepaalde toepassingen in de medische wetenschap ethisch acceptabel zijn, zijn er onderling grote verschillen tussen landen, zowel binnen als buiten Europa. In de diverse Europese landen en in de Verenigde Staten worden bijvoorbeeld het gebruik van embryo's voor stamcelonderzoek en de toelaatbaarheid van euthanasie op verschillende manieren beoordeeld¹²⁹. Een ander voorbeeld is het inmiddels befaamde gloeivisje (een genetisch gemodificeerde zebra-visje waarin het lichtgevend GFP-gen is ingebracht), dat in Azië is ontwikkeld en op de markt is gebracht. In Europa en Californië is de verkoop van dit gg-aquariumvisje niet toegestaan, in Azië lijkt er nauwelijks discussie over de ethische toelaatbaarheid te bestaan en lijkt de maatschappelijke acceptatie hoog. Overigens is dit gloeivisje inmiddels illegaal geïmporteerd in Nederland en er is een groot aantal exemplaren van verkocht^{132,133}. Dit roept de vraag op of de ethische bezwaren in Nederland tegen genetische modificatie van dieren en tegen vermaaksdoeleinden wel zo diepgevoeld worden als publieksonderzoek lijkt aan te tonen. In hoeverre zal het gedrag van de Europese consument daadwerkelijk fundamenteel afwijken van die van consumenten uit Azië?

Misschien zullen de mondiale cultuurverschillen in de morele beoordeling van biotechnologische toepassingen minder groot blijken dan verwacht.

Gezien de verwevenheid van technologie en ethiek is in dit kader de vraag interessant of de opkomst van de Aziatische landen behalve economische gevolgen ook consequenties heeft voor de richting van de ontwikkelingen in de biotechnologie, die nieuwe morele vragen oproepen¹³⁴. De achtergrond van deze vraag is dat de cultuurverschillen tussen Europa en de Verenigde Staten enerzijds en Azië anderzijds als groter worden beschouwd dan tussen de Verenigde Staten en Europa. Tussen Europa en de Verenigde Staten bestaan weliswaar grote verschillen in de waardering voor technologie en zeker in de maatschappelijke acceptatie van genetische modificatie in de landbouw. Maar beide landen delen ook veel waarden en normen op het gebied van ethische aanvaardbaarheid van ontwikkelingen in de medische en veterinaire biotechnologie.

Bij deze veronderstelling kan een aantal kanttekeningen geplaatst worden¹³⁴. Azië is, net als Europa geen monolithisch blok. De culturele en religieuze verschillen tussen de Aziatische landen onderling zijn groot. Maleisië en Indonesië zijn islamitisch, India grotendeels hindoeïstisch, China is doordrongen van het confucianisme en taoïsme, Korea kent meer christenen dan boeddhisten, etc. Dit betekent dat de ethische afwegingen in de verschillende 'Aziatische tijgers' niet uniform behoeven uit te vallen. Verder onderschrijven ook de meeste Aziatische landen de internationale afspraken en verdragen over ethisch-juridische regels en biomedische-ethiek.

Dit neemt niet weg dat er grote culturele verschillen bestaan tussen de verschillende Aziatische landen en het westen. Sommige Aziatische leiders beroepen zich ook op gedeelde Aziatische waarden. Wat daarmee precies bedoeld wordt is echter grotendeels onduidelijk. Confuciaanse waarden lijken er een element in te vormen. Het beroep op Aziatische waarden wordt gebruikt om zich af te zetten tegen en te onderscheiden van de Westerse culturele waarden. Het kan ook een economische achtergrond hebben. Het toegenomen zelfbewustzijn heeft verder in veel Aziatische landen geleid tot een 'technonationalisme', waarbij men zich doelbewust tracht te bevrijden van de afhankelijkheid van westerse technologieën¹³⁴. De overheid speelt in veel Aziatische landen een sterke dirigistische rol. Na de economische ontwikkeling en de opbouw van industrie wordt nu geprobeerd een wetenschappelijke toppositie te

drie problemen die de omgang met risico's bemoeilijken

verschillende afwegingen gemaakt over biotechnologie

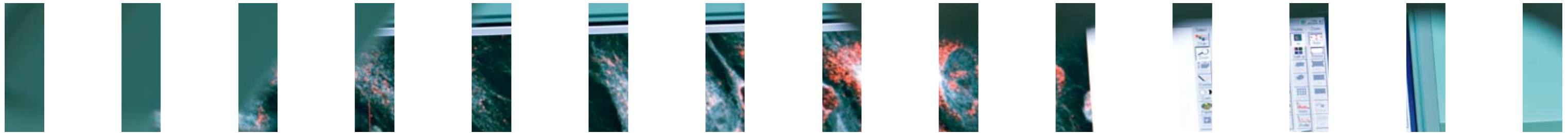
mondiale cultuurverschillen

Aziatische waarden

'technonationalisme'

wetenschap is een mondiaal gebeuren

Aziatische landen sterk in opkomst



verwerven. Naast een ruime financiering voor onderzoek en technologie-ontwikkeling is nationalisme ook een instrument om dit doel te verwezenlijken. Het technonationalisme blijkt soms aanleiding te zijn om bij besluitvorming over sommige ethische bezwaren heen te stappen. Mogelijk speelt daarnaast ook een rol dat, meer dan in Europa of de Verenigde Staten, het belang van de groep boven dat van het individu wordt gesteld en het ontzag voor hiërarchische verhoudingen groter is.

Hwang Woo-Suk

Hwang Woo-Suk groeide uit tot een nationale held in Korea vanwege zijn veronderstelde uitvindingen in het stamcelonderzoek, waarmee hij westerse wetenschappers ver achter zich liet¹³⁵. Zijn grootscheepse fraude werd mogelijk omdat hij een onaantastbare positie als leider van een onderzoeksfaciliteit bekleedde. De confuciaanse waarde voor respect en senioriteit speelde hierbij ongetwijfeld een rol. Aanvankelijk werden vragen over de herkomst van de gebruikte eicellen en de daarmee samenhangende ethische kwesties weggewuifd. En het ook in Korea gevoerde debat over de ethische aanvaardbaarheid van stamcelonderzoek of (reproductief) klonen werd aanvankelijk gesmoord door het beroep op het nationaal belang¹³⁵. Na de val van Hwang is Korea van plan de regelgeving aanzienlijk te verscherpen¹³⁶. Sommigen zien hierin een bewijs dat de Aziatische landen uiteindelijk dezelfde standaarden zullen volgen als de Westerse landen. Of hiermee de wel degelijk bestaande culturele verschillen in morele beoordeling gelijkgetrokken worden, blijft de vraag.

Nederland noch Europa kunnen zich afsluiten voor de mondiale ontwikkelingen

Ook in de toekomst zullen in andere delen van de wereld toepassingen van biotechnologie ontwikkeld worden die in Europa of Nederland als (minder) gewenst beschouwd worden. Nederland noch Europa kunnen zich afsluiten voor de mondiale ontwikkelingen, zoals ook blijkt uit de voorbeelden die genoemd worden in hoofdstuk 5 'biotechnologie bij dieren'. Alleen door in dialoog te blijven met overheden en wetenschappers in andere landen kan getracht worden sturing uit te oefenen op deze ontwikkelingen.

1.4 Samenvatting

- **X-omics vormt de grote motor achter de technologische ontwikkelingen in de biotechnologie**
- **De verwachtingen van synthetische biologie en bionanotechnologie zijn hooggespannen, maar moeten nog worden waargemaakt. Zowel de potentiële risico's als de maatschappelijke acceptatie zijn een punt van aandacht.**
- **De publieke opinie over biotechnologie is afhankelijk van het toepassingsgebied. Nederlandse burgers staan net als andere Europeanen het meest kritisch tegenover gg-voedsel. Gg-voedsel is mede daardoor nauwelijks verkrijgbaar in de Nederlandse supermarkten.**
- **De maatschappelijke acceptatie van biotechnologie verschuift in de tijd. Nieuwe toepassingen van biotechnologie in het kader van belangrijke maatschappelijke kwesties als duurzaamheid, gezondheid en vergrijzing, zullen de publieke perceptie van biotechnologie doen wijzigen.**
- **Biotechnologie is in toenemende mate een mondiaal verschijnsel. Naast Noord-Amerika en Europa wordt Azië steeds belangrijker. Er worden overal steeds meer toepassingen ontwikkeld en op de markt gebracht. Deze zullen Europa en ook Nederland al dan niet op een gereguleerde wijze bereiken.**
- **De groeiende globalisering brengt met zich mee dat nationale of regionale ethische en maatschappelijke overwegingen minder invloed hebben op wat er wereldwijd wordt ontwikkeld.**

Referenties

- 1 Williams N. (2006). Speed sequence. *Current biology* 16: R142
- 2 Rogers YH. en Venter JC. (2005). Massively parallel sequencing. *Nature* 437: 326-327
- 3 International rice genome sequencing project (2005). The map-based sequence of the rice genome. *Nature* 436: 793-800
- 4 Rat genome sequencing project consortium. (2004). Genome sequence of the brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature* 428: 493-521
- 5 Van der Hoek L. et al. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine* 10(4): 368-373
- 6 Mouse genome sequencing consortium. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420: 520-562
- 7 Parkhill J. et al. (2001). Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature* 413:523-527
- 8 Gavrilescu M. en Chisti Y. (2005). Biotechnology-a sustainable alternative for chemical industry. *Biotechnology advances* 23: 471-499
- 9 Strom CM. et al. (2004). Direct visualization of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in the clinical laboratory setting. *Clinical chemistry* 50: 836-845
- 10 Ji H., Davie RW. (2006). Data quality in genomics and microarrays. *Nature biotechnology* 24: 1112-1113
- 11 Proteomics: eiwitten staan centraal. Internet: www.watisgenomics.nl/genomics/genomics/i000736.html
- 12 Van Venrooij T (2005). Proteomics biedt kansen voor de kliniek. *Mediator* 16: 6-7
- 13 Bornscheuer UT., Pohl M (2001). Improved biocatalysts by directed evolution and rational protein design. *Current opinion in chemical biology* 5: 137-143
- 14 Bino RJ. (2003) De smaak van een tomaat en de geur van goed onderzoek. Inaugurele rede, 19-06-2003
- 15 Hollywood K., Brison D. en Goodacre R. (2006). Metabolomics: Current technologies and future trends. *Proteomics* 6: 4716-4723
- 16 Xu J. (2006). Microbial ecology in the age of genomics and metagenomics: concepts, tools, and recent advances. *Molecular ecology* 15: 1713-1731
- 17 Ward N. (2006). New directions and interactions in metagenomics research. *FEMS microbial ecol.* 55: 331-338
- 18 Angly FE. et al. (2006). The marine viromes of four oceanic regions. *Plos biology* 4: 2121-2131
- 19 Venter JC. et al (2004) Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science*, 304: 66-74
- 20 Yooseph S. et al. (2007) The Sorcerer II Global Ocean Sampling expedition: Expanding the universe of protein families. *PLoS biology* 5: e16. doi:10.1371/journal.pbio.0050016
- 21 Waters MD. en Fostel JM. (2004). Toxicogenomics and systems toxicology: aims and prospects. *Nature reviews genetics* 5: 936-948
- 22 Lane L. en Pray L. (2002). Better living through toxicogenomics. *The scientist* 16(5): 37
- 23 Netherlands Toxicogenomics Centre. Internet: www.toxicogenomics-centre.nl
- 24 Wu CT. en Morris JR. (2001). Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science* 293: 1103-1105
- 25 Haig D. (2004). The (dual) origin of epigenetics. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 69: 67-70
- 26 Nap JP., Geurts van Kessel A. (2006). Epigenetics in context. COGEM onderzoeksrapport 2006-05
- 27 Greener M. (2005). Cancer epigenetics enters the mainstream. *Scientist* 19: 18-19
- 28 Yoo CB. en Jones PA. (2006). Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nature reviews drug discovery* 5: 37-50
- 29 Van der Krol AR. et al (1990) Flavonoid genes in petunia: addition of a limited number of gene copies may lead to a suppression of gene expression. *The plant cell* 2: 291-299
- 30 Berns K. et al (2004) A large-scale RNAi screen in human cells identifies new components of the p53 pathway. *Nature* 428: 431-437
- 31 Sunilkumar G. et al (2006) Engineering cottonseed for use in human nutrition by tissue-specific reduction of toxic gossypol. *Proceedings of the national academy of sciences* 103: 18054-18059
- 32 Press Release (2006). The nobel prize in physiology or medicine 2006
- 33 De letterzeters van de genen. *Volkskrant*, 31 maart 2007
- 34 Loew LM. en Schaff JC. (2001). The virtual cell: a software environment for computational cell biology. *Trends in biotechnology* 19: 401-406
- 35 Fisk NM. et al (2005). Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified? *Plos Medicine* 2: 87-90
- 36 Radboud Universiteit Nijmegen. Masteropleiding bioinformatica
- 37 Wageningen Universiteit. Masteropleiding bioinformatica
- 38 Hogeschool Leiden. Opleiding bioinformatica
- 39 Netherlands Genomics initiative (2006). Strategisch plan Genomics 2008-2012
- 40 Netherlands Genomics Initiative. Internet: www.genomics.nl
- 41 Thompson J. (2006) Using Biotechnology to drive Consumer-noticeable benefits in skin care. *Proceedings of the 2006 World Congress on Industrial Biotechnology and Bioprocessing*
- 42 De Poot CJ., Kruisbergen EW. (2006). Kringen rond de dader; grootschalig DNA-onderzoek als instrument in de opsporing
- 43 Nederlands Forensisch Instituut. (2006) Groei Nederlandse DNA-databank. Internet: www.dnasporen.nl
- 44 Nederlands Forensisch Instituut (2006). De essenties van forensisch DNA-onderzoek. DNA-onderzoek naar uiterlijk waarneembare persoonskenmerken
- 45 Koops, BJ., Prinsen, M. (2005). Gezocht: blonde man uit Friesland; verwonderpunten bij de wet DNA-onderzoek uiterlijk waarneembare persoonskenmerken. Centrum voor Recht, Technologie en Samenleving, Tilburg
- 46 Nederlands Forensisch Instituut. Forensisch DNA onderzoek. Internet: www.dnasporen.nl



47 Nederlands Forensisch Instituut (2006). De Essenties van Forensisch DNA-onderzoek. Biologisch Sporenonderzoek

48 Nederlands Forensisch Instituut (2006). De Essenties van Forensisch DNA-onderzoek. DNA-profiel

49 Nederlands Forensisch Instituut (2006). De Essenties van Forensisch DNA-onderzoek. Interpretatie DNA-bewijs I, II en III

50 Van der Meer IM., Bovy AG. en Bosch D (2001). Plant-based raw material: improved food quality for better nutrition via plant genomics. *Current opinion in biotechnology* 12: 488-492

51 Benner SA. en Sismour, A.M. (2005). Synthetic biology. *Nature* 6: 533-543

52 Ball P. (2004). Starting from scratch. *Nature* 431: 624-626

53 Ferber D.(2004). Microbes made to order. *Science* 303: 158-161

54 Synthetic biology research community (2005). Internet: syntheticbiology.org (16 december 2005)

55 Regalado A. (2005). Biologist Venter aims to create life from scratch. *The wall street journal*

56 Salis H. Synthetic biology in practice. University of Minnesota, blogs. Internet: blog.lib.umn.edu/sali0090/synbio/ (16 december 2005).

57 Massachusetts Institute of Technology (M.I.T.) Cambridge, V.S. (2005) Internet: BioBricks.ai.mit.edu/BB_DataBook.htm (14 december 2005)

58 Weblog Biohacking, (2006) Paras Chopra. Internet: www.paraschopra.com/blog/biohacking.php (17 februari 2006)

59 Synthetic biology 2.0. (2006) Internet: pbd.lbl.gov/sbconf/ (31 juli 2006)

60 University of California, Berkeley center for Synthetic Biology, V.S. Internet: www.lbl.gov/pbd/synthbio/ (17 februari 2006)

61 Boston University, V.S. (2006), Internet: www.bu.edu/abl/ (17 februari 2006)

62 The University of Texas, Center for Systems and Synthetic Biology, V.S. (2006) Internet: speak.icmb.utexas.edu/home.html (17 februari 2006)

63 Synthetic society working group. (2006) Internet: www.openwetware.org/wiki/Synthetic_Society (17 februari 2006)

64 Davies K. (2005). Pimp my genome. Internet: www.Bio-ITworld.com (10 januari 2006)

65 Sattler B. (2004). Synthetic biology: de volgende stap in de Biotechnologische revolutie. TWA netwerk, Ministerie van Economische Zaken. Internet: www.twanetwerk.nl/default.ashx?DocumentID=2775 (5 december 2005)

66 Weiss R. et al (2003). Genetic circuit building blocks for cellular computation, commutations, and signal processing. *Natural computing, an international journal* 2: 47-84

67 Martin VJJ. et al (2003). Engineering a mevalonate pathway in Escherichia coli for production of terpenoids. *Nature biotechnology* 21: 796-802

68 Ro DK. et al. (2006). Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 440: 940-943

69 Zimmer C. (2006). Scientist of the year. *Discover*

70 Check E. (2005). Designs on life. *Nature* 438:417-418

71 Gibbs WW. (2004). Synthetic life. *Scientific American*. 290(5): 74-81

72 Levsikaya A., et al. (2005). Engineering Escherichia coli to see light. *Nature* 438: 441-442

73 European Commission, Anticipation of Scientific and Technological Needs (2005). Synthetic biology – applying engineering to biology

74 Szatmary E. (2003). Why are there four letters in the genetic alphabet? *Nature reviews* 4: 995-1001

75 Wu Y. et al (2000). Efforts toward expansion of the genetic alphabet: optimization of interbase hydrophobic interactions. *Journal of the american chemical society*. 122:7621-7632

76 Sismour AM. et al (2004). PCR amplification of DNA containing non-standard base pairs by variants of reverse transcriptase from human immunodeficiency virus-1. *Nucleic acids research* 32: 728-735

77 Sismour AM. Benner SA. (2005). The use of thymidine analogs to improve the replication of an extra DNA base pair: a synthetic biological system. *Nucleic acids research* 33: 5640-5646

78 Anderson JC. et al (2004). An expanded genetic code with a functional quadruplet codon. *Proceedings of the national academy of sciences* 101:7566-7571

79 Zimmer C. (2003). Tinker, tailor: can Venter stitch together a genome from scratch? *Science* 299: 1006-1007

80 Endy D. (2005). Foundations for engineering biology. *Nature* 438: 449-453

81 Shevchuk NA. et al (2004). Construction of long DNA molecules using long PCR-based fusion of several fragments simultaneously. *Nucleic acids research* 32: e19

82 Zimmer C. (2003). Tinker, tailor: can Venter stitch together a genome from scratch? *Science* 299: 1006-1007

83 Mitchell S. (2002). Scientists to synthesize new life form. *United Press International*

84 Noireaux V. en Libchaber A. (2004). A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(51): 17669-17674

85 Conferentie 'Synthetic biology 2.0' (2006). Berkeley, Verenigde Staten

86 Gezondheidsraad.(2006) Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publ.nr.2006/06

87 COGEM (2004). Aanbiedingsbrief en signalering bij het onderzoeksrapport "Potentiële Risico's van Bio-Nanotechnologie voor Mens en Milieu". CGM/040706-01

88 Norde W. (2006). Het zijn kleine dingen die het doen.... Inaugurale rede Wageningen Universiteit

89 Hanssen L. en van Est R. (2004). De dubbele boodschap van nanotechnologie. Een onderzoek naar opkomende publiekpercepties. Rathenau Instituut, Den Haag

90 NWO (2005). Towards a multidisciplinary national nanoscience programme. NWO, Den Haag, 2005

91 NWO (2006). Wetenschap gewaardeerd! NWO strategie 2007-2010. NWO, Den Haag, 2006

92 Nano4vitality. Innovation factory for food and health systems (2006) Internet: www.nano4vitality.com

93 Nanoned. Internet: www.nanoned.nl

94 European Science Foundation (2005). Forward-look study on nanomedicine. ESF-EMRC, Strasbourg, 2005

95 Nanomedicine lacks recognition in Europe (2006). *Nature biotechnology* 24: 121

96 Is nanotechnology ready for primetime? (2006) *Journal of the national cancer institute* 98: 9-11

97 Maynard AD. (2006). Nanotechnology: a research strategy for addressing risk. Woodrow Wilson International Center for Scholars – Project on Emerging Nanotechnologies, Washington DC

98 Gaskell et al (2006). Europeans and biotechnology in 2005: Patterns and trends. *Eurobarometer* 64.3

99 Schuttelaar en partners (2006). Moet alles kunnen wat technisch mogelijk is? Een inventarisatie van standpunten en argumenten over genetische modificatie van religieuze, levensbeschouwelijke en life style groepen. COGEM onderzoeksrapport. CGM 2006-02

100 Vriend, de HC. (2004). Mogelijkheid gentechvrije ketens: Onderzoek naar voorwaarden, knelpunten en mogelijkheden vanuit een ketenbenadering. COGEM onderzoeksrapport CGM/2004-02

101 Vriend, de HC. (2004). Burgers en trends in biotechnologie: onderzoek naar waarden en doelen. Bijlage 1 bij kabinetsreactie op Trendanalyse Biotechnologie 2004. VROM

102 Pin RR. en Gutteling JM.(2005). Publieksonderzoek Genomics 2005. Universiteit Twente

103 The Mellman Group (2005). Fourth comprehensive survey of U.S. consumer attitudes about public sentiment about genetically modified food conducted by the Pew Initiative on Food and Biotechnology (2005). Internet: www.pewagbiotech.org/research/2005update

104 Vriend de HC. (2005). Evaluatie Europese ggo-regelgeving: keuzevrijheid voor consumenten. LIS Consult

105 Van Bekkem H. (2006). Civil society en de discussie over genetische modificatie. Stageverslag COGEM

106 McInerney, C., Bird, N. en Nucci, M.(2004) The flow of Scientific Knowledge from Lab to the Lay Public: The case of Genetically Modified Food. *Science communication* 26: 44-74

107 Downs A, (1972). Up and down with ecology – The 'Issue-attention Cycle', *The public interest* 28: pp. 38-50

108 Greenpeace. Internet: www.greenpeace.nl/news/winkel-gentechvrij

109 Voedingscentrum (2004). Resultaten consumentenonderzoek genetische modificatie

110 Gegevens uit onderzoek naar de zuivel/ en aardappelketen in opdracht van het ministerie van LNV. nog niet gepubliceerd

111 Consumentenbond (2003). Geworstel met gentech. *Consumentengids december 2003*: 32-34

112 Report of the ACRE Sub-group on Wider Issues Raised by the Farm-Scale Evaluations of Herbicide Tolerant GM Crops, 17 March 2006. CONSULTATION DRAFT "Managing the Footprint of Agriculture: Towards a Comparative Assessment of Risks and Benefits for Novel Agricultural Systems"

113 Preston C. (2005). Peer reviewed publications on the safety of gm foods. *AgBioWorld*. Internet: www.agbioworld.org/biotech-info/articles/biotech-art/peer-reviewed-pubs.html

114 Prescott et al. (2005)Transgenic expression of bean -amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity. *Journal of agricultural and food chemistry* 53:9023 -9030

115 Ewen SW., Pusztai A. (1999). Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing Galanthus nivalis lectin on rat small intestine. *Lancet* 354:1353-4

116 Pusztai A. et al. (1999) Expression of the insecticidal bean alpha-amylase inhibitor transgene has minimal detrimental effect on the nutritional value of peas fed to rats at 30% of the diet. *Journal of nutrition* 129:1597-603

117 Seralini GE., Cellier D. en de Vendomois JS. (2007). New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. *Arch. Environ. Cont. Tox.* 10.1007/s00244-006-0149-5

118 Experten: Zweifel an Greenpeace-Studie zu Gen-Mais. *WeltOnline*, 14 maart 2007

119 Genmais Monsanto opnieuw ter discussie. *BioNieuws*, 24 maart 2007

120 COGEM (2003). Technisch-wetenschappelijke signalering 'Farm Scale Evaluations'. CGM/031128-01

121 Sweet J. et al. (2004) HGCA project report 353 Botanical and rotational implications of genetically modified herbicide tolerance in winter oilseed rape and sugar beet (BRIGHT Project) (2004)

122 Snow A, Pilson D, Rieseberg LH, et al., 2003. A Bt transgene reduces herbivory and enhances fecundity in wild sunflowers. *Ecological applications* 13: 279-286

123 Losey JL., Rayor LS. en Carter ME. (1999). Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature*. 399:214

124 COGEM (2005). De Farm Scale Evaluations geëvalueerd.Wat mag het beleid verwachten van de wetenschap bij maatschappelijk omstreden technologische innovaties? CGM/050408-04

125 Gezondheidsraad (2006). Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid. publicatie nr 2006/06

126 Renn O. (2005). White paper on risk governance - towards an integrative approach. Genève: International. Risk Governance Council

127 Bordoff JE. et al (2006). Promoting Opportunity and Growth through Science, Technology, and Innovation. The Hamilton project. The Brookings Institution, Washington, VS

128 TNO (2007). Kansen voor biotechnologie. De economische positie van de Nederlandse biotechnologie bedrijven. COGEM onderzoeksrapport 2007-02

129 Jasanoff S. (2005). Designs on nature. Science and democracy in Europe and the United States. Princeton University Press

130 ISAAA (2006) Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2006, ISAAA. Internet: www.isaaa.org

131 Lawrence S. (2007). Agbiotech booms in emerging nations. *Nature biotechnology* 25:271

132 Ministerie VROM (2006). VROM-inspectie ontdekt glofish in Nederland. Persbericht, 9 november 2006

133 COGEM (2006). Illegale import van genetisch gemodificeerde zebrevissen. CGM/061219-01



- 134 Van den Belt et al. (2007). Worldwide cultural differences in socio-ethical views in relation to biotechnology. COGEM onderzoeksrapport, nog niet gepubliceerd
- 135 Tae-Ho K. (2006), 'Science-technology as an ingredient of nationalism: A historical review of the role of nationalism in Hwang Woo-suk's scandal', paper for Taiwan EASTS conference, August 2006
- 136 Jin Hyun-joo (2006). 'Seoul plans to tighten life-ethics law', 3 February 2006

cultureel bepaald

wetten en regels in de biotechnologie

wetgeving kan remmend werken

Hoofdstuk 2

Wet en Regelgeving

Wetgeving is een vorm van gestolde ethiek¹. In wetten worden de maatschappelijke opvattingen vastgelegd over onderwerpen die naar de mening van burger en overheid gereguleerd moeten worden, zoals veiligheid, bescherming van het individu, aansprakelijkheid of het creëren van gelijke kansen voor bedrijven en individuen. Wetgeving is dan ook sterk cultureel bepaald en verschilt per land of werelddeel. Wetgeving is geen onveranderbaar en vaststaand gegeven. Verschuivende maatschappelijke opvattingen vragen om en leiden tot aanpassing van wet- of regelgeving. Wetgeving heeft een sterk sturende rol op maatschappelijke of technologische ontwikkelingen. Dit geldt zeker voor de biotechnologie. In dit hoofdstuk kan geen overzicht gegeven worden over de achtergronden van de deels cultureel bepaalde keuzes over wetgeving voor biotechnologie en de gevolgen daarvan op de ontwikkelingen binnen bepaalde landen of werelddelen. Om alleen al de verschillen tussen de Verenigde Staten en Europa uit te diepen, is een studie van honderden bladzijden noodzakelijk². Dit hoofdstuk beperkt zich tot de belangrijkste aspecten van wetgeving voor de ontwikkelingen in de biotechnologie.

Biotechnologie en regelgeving

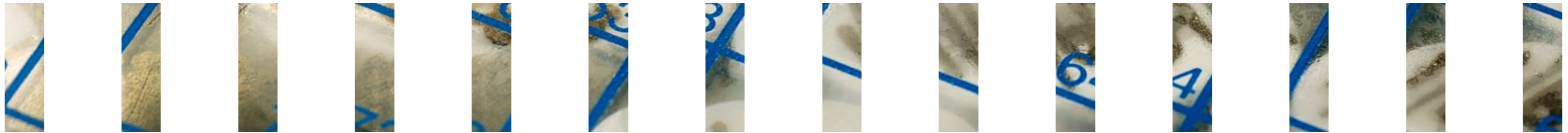
Biotechnologie is een zeer breed en veel omvattend veld. Door de breedte van het veld spelen tal van wetten en regels een rol bij de verschillende toepassingen in de biotechnologie. Het gaat te ver om hier alle regels te beschrijven. In dit hoofdstuk zullen de belangrijkste onderwerpen worden toegelicht.

Allereerst is daar de uitvoerige regelgeving betreffende genetische modificatie, waarmee nagenoeg elk veld binnen de biotechnologie geconfronteerd wordt. Ten tweede zal in dit hoofdstuk ingegaan worden op de Nederlandse regelgeving voor transgenese bij dieren. Dit is de enige regelgeving waarbij een ethische afweging gemaakt wordt of het nut van genetische modificatie opweegt tegen de nadelen. Ten derde zullen de verschillende wetten en regels besproken worden waarmee de medische biotechnologie te maken heeft. Als laatste zal kort ingegaan worden op de bescherming van intellectueel eigendom in de vorm van octrooiëring. Octrooien kunnen gezien worden als een noodzakelijke voorwaarde voor innovatie en technologische vooruitgang. Echter er kleven ook nadelen aan het octrooisysteem.

Wetgeving kan remmend werken. Dit kan bedoeld zijn door de wetgever, die maatschappelijk niet acceptabele ontwikkelingen wil afremmen of voorkomen. Uit wet- en regelgeving kunnen ook onbedoelde effecten voortkomen. Hoge regeldruk kan leiden tot administratieve lastenverzwaring. De concurrentiepositie van het bedrijfsleven kan aangetast worden als er in andere landen minder of lichtere regels gelden. Dit vraagt van de overheid een continue afweging tussen enerzijds de noodzaak van regelgeving om de veiligheid te waarborgen of bepaalde ethische en maatschappelijke waarden te beschermen en anderzijds de ruimte te bieden aan het benutten van maatschappelijke en economische kansen. In de vorige kabinetsperiode is besloten om de lastendruk te verlagen door vermindering van de regeldruk, stroomlijning van wetten en regels en het schrappen van vergunningen. Ook de wet en regelgeving in dit hoofdstuk is onderwerp van deze operatie.

2.1 Wet en regelgeving voor genetische modificatie

Genetische modificatie is samen met kernenergie zonder twijfel het meest gereguleerde wetenschapsveld in de geschiedenis. Nergens binnen de wetenschap zijn zoveel wetten, verordeningen en regels van toepassing om de veiligheid van mens en milieu te waarborgen. Deze uitvoerige regelgeving is daarbij niet specifiek voor Nederland en Europa. Elk land ter wereld heeft regelgeving of het nu experimenten in laboratoria, veldproeven of commerciële toepassingen betreft.



vergunning voor elk experiment is nodig in Nederland

Een vergunning voor elk experiment is nodig in Nederland. Ten behoeve van vergunningaanvragers geeft het ministerie van VROM een boekwerk³ uit met daarin de zogenaamde 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen' met de verschillende bijlagen. In dit boekje van honderdtweëntwintig bladzijden kan de wetenschapper nalezen aan welke voorwaarden zijn werkruimtes moeten voldoen en hoe hij de experimenten moet inschalen op zijn vergunningaanvraag. Een aanvraag om een gg-gewas of product op de Europese markt te brengen vraagt vele jaren en een omvangrijke dossieropbouw met gegevens over veiligheidstesten. Door velen wordt geklaagd over de talrijke regels en de hoge lastendruk die hiermee gepaard gaat. Toch zijn het de wetenschappers zelf die de noodzaak inzagen voor regels om de veiligheid te waarborgen.

2.1.1 Historie

Begin jaren zeventig van de vorige eeuw slaagden onderzoekers er voor het eerst in om erfelijk materiaal van twee verschillende bacteriën te combineren. Ongeveer tegelijkertijd voerde de Amerikaanse wetenschapper Berg een experiment uit waarbij hij genen uit een bacteriofaag in het genoom van het SV40 virus plaatste. Naar aanleiding van de heftige kritiek van collega's op zijn voorgenomen vervollexperiment om het recombinante virus in de darmbacterie *E. coli* te plaatsen, besloot Berg pas op de plaats te maken en een brief naar 'Science' te schrijven. In deze brief⁴ wees hij op de mogelijke risico's van recombinant DNA onderzoek en riep hij op tot een voorlopig vrijwillig moratorium. Hierna gingen de ontwikkelingen snel. Een commissie werd door de 'National Institute of Health' (NIH) ingesteld, met Berg als voorzitter. Deze commissie riep op tot een internationale bijeenkomst om de stand van zaken en maatregelen om eventuele risico's te hanteren, te inventariseren.

Het is deze Asilomar conferentie in 1975 die een bepalende invloed heeft op de latere ontwikkelingen in de wereld. Hier worden de eerste regels gesteld om experimenten te mogen uitvoeren, waarbij verschillende klassen van experimenten worden onderscheiden aan de hand van de mogelijke risico's die ermee verbonden zijn. Al voor de Asilomar conferentie was in de Verenigde Staten de 'recombinant DNA advisory Committee' (RAC) ingesteld, die zich buigt over het opstellen van richtlijnen. De rest van de wereld volgt na Asilomar snel. In Nederland wordt meteen in 1975 door de KNAW de 'ad hoc commissie DNA recombinatie' ingesteld naar voorbeeld van het Amerikaanse RAC⁵. De Verenigde Staten is in deze beginjaren leidend. Regels die in andere landen worden ingevoerd zijn vaak eender of afgeleid van de Amerikaanse regels. Maar terwijl in de Verenigde Staten de wetenschappers hun centrale positie blijven behouden, neemt in Europa de overheid al snel het initiatief over.

Asilomar conferentie

maatschappelijke onrust

Hiervoor zijn verschillende redenen aan te wijzen maar de belangrijkste zijn waarschijnlijk de maatschappelijke onrust die ontstaat in Europa over de veronderstelde gevaren van genetische modificatie, het verschil in opvattingen over de rol van overheid, en de vorming van de Europese Unie. Al in 1977 plaatsen de eerste tegenstanders in Nederland bedenkingen bij genetische modificatie. De bezwaren, risico's en angsten die daarbij worden genoemd zullen vele decennia lang herhaald worden; zoals de aanmaak van biologische wapens, het ontstaan van gevaarlijke ziekten en oncontroleerbare organismes. In de Verenigde Staten ebde de bezorgdheid juist weg. Veel wetenschappers kwamen terug op hun eerste bedenkingen en de publieke bezorgdheid, die in Europa zo'n grote rol speelde, bleef grotendeels achter. Naast de maatschappelijke onrust die overheden dwingt tot maatregelen, is ook de vorming van de Europese Unie van grote invloed geweest. De Europese Commissie (EC) heeft van het begin af aan biotechnologie als sleutelgebied beschouwd² voor beleidsinterventie en heeft een sterke coördinerende rol op zich genomen, zowel wat betreft veiligheidswetgeving als stimulering van innovatie. Als derde mag niet vergeten worden dat de overheid in Europa van oudsher een sterke rol heeft. De overheid wordt gezien als degene die bij uitstek perk en paal stelt aan ongewenste ontwikkelingen en de veiligheid moet waarborgen. In de Verenigde Staten speelt de eigen verantwoordelijkheid en de mogelijkheid om aansprakelijk gesteld te worden voor de gevolgen van het eigen handelen een grotere rol.

Dit alles heeft ertoe geleid dat zowel de Verenigde Staten als Europa een uitgebreid stelsel van wetten en regels voor genetische modificatie hebben, maar dat er aanzienlijke verschillen zijn tussen de grondslagen en uitwerking van deze regels.

nationale overheden hebben weinig bewegingsruimte

2.1.2 GGO-wet en regelgeving in Nederland

De wet- en regelgeving binnen de EU-lidstaten wordt bepaald door de Europese Unie en internationale verdragen. De nationale overheden hebben dan ook weinig bewegingsruimte om eigen regelgeving te hanteren of regelgeving te versoepelen.

De EU-regelgeving is vastgelegd in een aantal Europese Richtlijnen en Verordeningen. De belangrijkste twee richtlijnen zijn: 2001/18/EG⁶, betreffende 'de doelbewuste introductie van ggo's in het milieu' en 98/81/EG⁷, over ingeperkt gebruik. Met ingeperkt gebruik worden experimenten bedoeld in laboratoria, plantenkassen, dierverblijven e.d. Hierbij is het mogelijk om de experimenten fysiek in te perken door veiligheidsmaatregelen te treffen in de werkruimten zoals filters, onderdruk of veiligheidskasten. Onder introductie in het milieu worden veldproeven met gewassen of andere ggo's, commerciële teelt e.d. verstaan. Kortom alle omstandigheden waarbij fysieke inperking niet mogelijk is.

Naast deze twee richtlijnen zijn nog een aantal verordeningen van belang, zoals die voor genetisch gemodificeerd voedsel en veevoeder (1829/2003/EG), traceerbaarheid en etikettering van ggo's (1830/2003/EG), en grensoverschrijdend transport van ggo's (1946/2003/EG). Het verschil tussen een richtlijn en een verordening is dat een verordening rechtstreeks van toepassing is in elke Europese lidstaat. Een richtlijn moet daarentegen eerst worden omgezet in de nationale wetgeving van de lidstaten. Hierbij mag de lidstaat zelf vorm en middelen kiezen.

Opgemerkt moet worden dat de Richtlijn 98/81 bedoeld is ter bescherming van het milieu. Dit betekent dat het de nationale overheden vrij staat om strengere (maar niet minder strenge) regels op te leggen dan de richtlijn voorschrijft, indien dit noodzakelijk geacht wordt in het belang van het milieu. De Richtlijn 2001/18 heeft als hoofddoel het harmoniseren van de interne markt. Dit betekent dat nationale overheden de richtlijn één op één moeten implementeren in hun wetgeving. De laatste richtlijn regelt ook marktintroducties en speelt binnen de ggo-regelgeving de grootste rol. In deze richtlijn staat onder meer gedefinieerd wat als ggo beschouwd moet worden.

De Europese regelgeving is geïmplementeerd in de Nederlandse wetgeving door vastlegging in de Wet Milieubeheer, het Besluit GGO en de Regeling GGO bij de Wet milieugevaarlijke stoffen. Bij de implementatie van Richtlijnen in de nationale wetgeving van de lidstaten moet rekening gehouden worden met het eigen wetgevingssysteem. In Nederland betekent dit onder meer dat in het kader van de Algemene wet bestuursrecht het publiek inspraak moet kunnen hebben bij de verlening van vergunningen voor veldproeven. Dit houdt in dat in Nederland vergunningen enkele weken ter inzage liggen voor het publiek, terwijl dit in sommige andere EU-landen niet hoeft waardoor de vergunningprocedures in Nederland langer kunnen duren.

In Nederland, zoals in alle andere Europese landen, mag alleen met ggo's gewerkt worden met een vergunning. Het ministerie van VROM verleent de vergunningen op basis van het Besluit GGO. Dit geldt alleen voor vergunningen voor ingeperkt gebruik en veldproeven. Voor vergunningen voor marktintroducties, zoals commerciële teelt, import of verkoop geldt een gecentraliseerde Europese procedure.

Het ministerie geeft elk jaar honderden vergunningen af voor experimenten onder ingeperkt gebruik. Naast een vergunning van het ministerie van VROM voor het uitvoeren van (ingeperkt gebruik) experimenten is ook een vergunning vereist voor de ruimte waarbinnen de experimenten uitgevoerd worden op grond van de Wet Milieubeheer en het Inrichtingen- en vergunningenbesluit. In de Wet milieubeheer-vergunning worden eisen vastgelegd waaraan inrichtingen moeten voldoen. Deze vergunningen worden doorgaans afgegeven door de gemeente of provincie waarin de inrichting zich bevindt.

2.1.2.1 Overlap tussen regelgeving in Nederland

Gezien het feit dat er altijd een VROM-vergunning noodzakelijk is bij werkzaamheden met ggo's is het onvermijdelijk dat er soms een overlap is met andere regelgeving. Bij experimenten en andere werkzaamheden moet voldaan worden aan regels die ook gelden voor vergelijkbare niet-ggo activiteiten, zoals de Bestrijdingsmiddelenwet, de Warenwet, de Arbowet, de quarantaineregelgeving voor ziekteverwekkers bij planten of dieren, het Besluit immunologische middelen etc.

Daarnaast kunnen er voor ggo-activiteiten andere specifieke vergunningen nodig zijn. Een voorbeeld hiervan is het genetisch modificeren van dieren, waarop in een andere paragraaf verder zal worden



overlappende
vergunningprocedures

ingegaan. Bij onderzoek aan mensen, zoals genterapie, moet ook de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek⁸ (CCMO) toestemming verlenen. Deze laatste overlappende vergunningprocedures hebben tot veel discussie geleid. Het CCMO en daaraan verbonden onderzoekers hebben verschillende keren te kennen gegeven de VROM-vergunning als onnodige ballast te beschouwen. Het ministerie van VROM stelde hier tegenover dat de CCMO in haar medisch-ethische afweging de risico's voor de patiënt beoordeelt, terwijl de VROM-procedure gericht is op de risico's voor de mensen rond de patiënt zoals behandelaars en familie. Bij de beoordeling van genterapie-onderzoek zijn behalve de CCMO en het ministerie van VROM ook de Hoofdinspecteur voor de Farmacie en Medische Technologie van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) betrokken. In het kader van het Besluit Immunologische farmaceutische producten (BIF) beoordeelt deze de kwaliteit van het toe te dienen genterapeuticum, indien het een immunologisch werkingsprincipe heeft.

'loket genterapie'

In 2005 is besloten tot de oprichting van een 'loket genterapie'. De aanvrager heeft voortaan te maken met één aanspreekpunt en ook de verschillende formulieren zijn gecombineerd. Overigens is het aantal genterapie-aanvragen in Nederland minder dan drie per jaar.

2.1.3 Europese procedures en internationaal verdrag

Het op de markt brengen van producten die geheel, of gedeeltelijk bestaan uit ggo's is in de Europese Unie geregeld via een gecentraliseerde procedure. De bedoeling hiervan is te voorkomen dat producten in het ene land wel en het andere land niet toegelaten worden, waardoor een verstoring van de interne markt zou ontstaan. Hierbij zijn twee Europese procedures van belang. Voor het merendeel van de producten wordt een procedure gehanteerd op basis van de Richtlijn 2001/18. Hieronder valt ook de teelt of import van gg-gewassen. De andere procedure is specifiek voor geneesmiddelen voor mens en dier en is gebaseerd op Verordening 2309/93⁹.

toelating voor landbouw of
(vee)voedseldoeleinden

Toelating van een ggo voor landbouw of (vee)voedseldoeleinden op de Europese markt is gebonden aan strikte eisen en regels. De procedure zelf kan vele jaren kosten. Voor toelating moeten gegevens overlegd worden waaruit blijkt dat er geen risico's zijn voor de voedselveiligheid, verwildering en veronkruiding, effecten op niet doelorganismen, etc. Gg-producten behoren hiermee tot de best gekarakteriseerde en geteste producten die op de markt verschijnen.

EFSA

Een aanvraag voor een vergunning voor teelt of import van een ggo en voedseldoeleinden moet ingediend worden bij de 'European Food Safety Administration' (EFSA). De EFSA coördineert het vergunningsaanvraagproces tot en met het afgeven van een advies. De EFSA is opgericht in 2002 naar aanleiding van enkele voedselschandalen eind jaren negentig. Deze voedselveiligheidsautoriteit coördineert op Europees niveau de activiteiten op het gebied van risicobeoordeling, wetenschap en risicocommunicatie van de diverse Europese voedsel- en warenautoriteiten. Ook adviseert de EFSA de EC hierover. Alle lidstaten worden bij de procedure betrokken en worden in de gelegenheid gesteld om commentaar en vragen in te dienen. De besluitvorming over een vergunningsaanvraag vindt eerst plaats in de 'Standing Committee on the Food Chain and Animal Health'. In dit comité zijn alle lidstaten vertegenwoordigd. Indien geen gekwalificeerde (tweederde) meerderheid voor of tegen is, wordt gestemd in de ministerraad. Indien de lidstaten niet - met een gekwalificeerde meerderheid - tot een besluit komen, zal het dossier vervolgens doorgeschoven worden naar de EC. Het afgelopen jaar is gebleken dat de EC, op basis van een positief EFSA advies, meestal positief besluit.

Op dit moment nemen de meeste landen binnen de Europese Unie een negatief standpunt in over de toelating van ggo's voor voedsel of landbouw. Alleen Nederland, Finland en het Verenigd Koninkrijk behoren tot de groep van meer uitgesproken voorstanders. Omdat veel landen zich vaak onthouden van stemming wordt geen gekwalificeerde meerderheid behaald. Hierdoor heeft de EC ruimte om een besluit te nemen. Echter vanuit verschillende hoeken, wordt kritiek geuit op het democratische gehalte van deze procedure.

toelating ggo als medicijn

Ook voor de commerciële toelating van een ggo als medicijn wordt een gecentraliseerde Europese procedure gehanteerd⁹. Deze procedure verloopt via de 'European Medicines Agency' (EMA). De procedure wijkt op verschillende punten af van die voor de andere ggo's maar ook in deze procedure worden de lidstaten betrokken en kunnen ze commentaar geven en vragen stellen. Rond de toelating van geneesmiddelen spelen echter minder politieke en beleidsmatige afwegingen, mede

omdat de maatschappelijke acceptatie veel hoger ligt. Wel is er in het verleden kritiek uitgeoefend op de EMEA met betrekking tot een gebrek aan openheid, en onduidelijkheid in welke mate de door de lidstaten gemaakte opmerkingen meegenomen werden in de uiteindelijke afweging en het advies aan de EC¹⁰.

2.1.3.1 Traceerbaarheid en etikettering

Binnen de Europese Unie is de traceerbaarheid en etikettering van ggo's voor voedsel- en voederdoeleinden verplicht gesteld¹¹. De belangrijkste doelstelling van deze maatregel is de keuzevrijheid van de consument te garanderen door ggo's-bevattende producten te etiketteren. De verplichting geldt voor alle levensmiddelen of diervoeders die met ggo's zijn geproduceerd onafhankelijk of transgeen DNA of eiwit aanwezig zijn. Hierdoor moet soja-olie ook geëtiketteerd worden, ondanks dat dit product als zodanig niet te herkennen of te detecteren is als ggo.

Een drempelwaarde voor 0,9 % wordt gehanteerd voor de verplichting tot etikettering. Vermenging of aanwezigheid van in de Europese Unie toegelaten ggo's onder deze drempelwaarde is vrijgesteld van de etiketteringsverplichting.

Voor niet-toegelaten ggo's geldt overigens een nul-drempelwaarde. Deze drempelwaarde is 0,5 % voor ggo's die nog geen vergunning hebben, maar die al wel wetenschappelijk positief beoordeeld zijn.

etiketteringsverplichting

2.1.3.2 Internationale verdragen

Naast de Europese regelgeving spelen nog een aantal verdragen op mondiaal niveau een rol, die een doorwerking hebben in de Nederlandse wetgeving. Deze verdragen hebben onder meer als doel het behouden van de biodiversiteit, het waarborgen van de veiligheid bij grensoverschrijdend transport van ggo's en de toegang van de burger tot milieu-informatie.

Verdrag inzake biologische diversiteit

Het biodiversiteitsverdrag¹² is na jaren van onderhandeling uiteindelijk in 1992 in Rio de Janeiro¹³ geopend voor ondertekening. Het VN-verdrag is inmiddels door 180 landen ondertekend, waaronder Nederland en de Europese Unie. Het doel van het verdrag is het behouden van de biologische diversiteit, het duurzame gebruik van de bestanddelen daarvan en de eerlijke verdeling van opbrengsten die voortvloeien uit het gebruik ervan. Het verdrag verplicht de ondertekenaars om nationale strategieën te ontwikkelen om de biologische biodiversiteit te beschermen.

Cartagena-protocol

Het 'Cartagena-protocol inzake bioveiligheid'¹⁴, of Bioveiligheidsprotocol (BSP), is een uitvoerend protocol onder het biodiversiteitsverdrag. Het protocol bevat voornamelijk regels over de grensoverschrijdende verplaatsing van ggo's. In het geval van grensoverschrijdende verplaatsing van levende ggo's die bedoeld zijn voor introductie in het milieu (voor bijvoorbeeld veldproeven) moet de exporteur het land van import vooraf informeren, en moet wachten op instemming van het land van import. Voor grensoverschrijdend transport van ggo's die als voedsel of diervoeder zullen worden gebruikt, of direct in producten zullen worden verwerkt, is een informatie-uitwisselingspunt in het leven geroepen (het BioSafety Clearing House, BCH). Momenteel hebben 130 landen het protocol geratificeerd. In het kader van het BSP wordt het opbouwen van kennis en expertise (capacity-building) op dit terrein ondersteund. Door het 'United Nations Environment Programme' (UNEP) en het 'Global Environment Facility' (GEF) wordt tevens aan landen hulp aangeboden bij het ontwerpen van een National Biosafety Framework (NBF).

Aarhus-verdrag

Het Aarhus-verdrag¹⁵ gaat over de toegang tot milieu-informatie, participatie bij besluitvormingsprocessen over milieuzaken en toegang tot de rechter bij milieuzaken. In het verdrag is een bepaling opgenomen over ggo's (het elfde lid van artikel 6). Daarin staat dat landen binnen hun eigen wetgeving, daar waar mogelijk en toepasbaar, het publiek moeten betrekken bij de besluitvorming over de introductie in het milieu van ggo's. Nederland voldoet aan dit lid, omdat bij de introductie in het milieu van ggo's de Algemene wet bestuursrecht van toepassing is. Deze regelt de inspraak van burgers in bestuurlijke besluitvorming.

regels over de
grensoverschrijdende
verplaatsing van ggo's



World trade organization (WTO)

De Wereldhandelsorganisatie of World Trade Organization (WTO) is een intergouvernementele organisatie met als doel het bevorderen van de internationale handel, de beslechting van handelsconflicten en de opheffing van handelsbarrières. De WTO-verdragen spelen een belangrijke rol in de ontwikkeling van biotechnologie.

Onder invloed van een sterk negatieve publieke opinie heeft de Europese Unie van 1998 tot 2003 een zogenaamd *de facto* moratorium gekend voor de toelating van nieuwe gg-gewassen. Dit moratorium hield in dat er geen besluit werd genomen over de toelating, waardoor vergunningaanvragen bleven hangen. Mede onder druk van een door de Verenigde Staten en enkele andere landen (Australië, Argentinië, Brazilië, Canada, India, Mexico en Nieuw Zeeland) aangespannen rechtszaak bij de WTO werd het *de facto* moratorium in 2004, met de toelating van een gg-maïs variant opgeheven. Voorjaar 2006 werd de Verenigde Staten en hun medestanders door de WTO in het gelijk gesteld. Omdat het moratorium al opgeheven was, waren de consequenties voor de Europese Unie beperkt. Echter het oordeel van de WTO betekent dat het voor de Europese Unie moeilijk tot onmogelijk wordt om de toelating van gg-landbouwproducten op basis van ethisch-maatschappelijke bezwaren te blokkeren.

Codex Alimentarius

De 'Codex Alimentarius Commission' (Codex) is een internationaal forum dat internationale normen voor voedselproducten ontwikkelt met als doel de volksgezondheid te beschermen en de eerlijkheid van de handel in voedselproducten te bevorderen. De Codex is een VN-organisatie, onder de vlag van zowel de Internationale Voedsel- en Landbouworganisatie (FAO) en de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

2.1.4 Verschillende regelgeving in de Verenigde Staten en Europa

De Verenigde Staten beroept zich erop dat bij de risicobeoordeling en toelating van ggo's alleen de wetenschap een rol speelt ('science based'), hiermee suggererend dat dit bij andere landen, - lees Europa -, niet zo is. Bij de beoordeling wordt alleen gekeken naar de eigenschappen van het product. Indien dit eender is aan een product verkregen via conventionele wijze, kan het gederuleerd worden. Een dergelijke productbenadering is ook gekozen door Canada. Echter, in Canada moet elke nieuwe plant(en-variëteit) met een nieuwe eigenschap een risico-analyse ondergaan onafhankelijk of deze via genetische modificatie of conventionele wijze is verkregen, terwijl in de Verenigde Staten alleen gg-producten beoordeeld hoeven te worden.

In Europa is een andere benadering gekozen. Hierbij is als in steek gekozen dat aan genetische modificatie inherent risico's kleven. En daarom moeten alle producten die via genetische modificatie verkregen zijn aan een risico-analyse onderworpen worden; de zogenaamde procesbenadering. Deze tegenstelling tussen 'product' of 'procesbenadering' heeft geleid tot lastig overbrugbare verschillen in terminologieën en opvattingen. In de Verenigde Staten speelt een term als 'substantial equivalence' een belangrijke rol bij de beoordeling. Tot onbegrip van de Verenigde Staten speelt dit begrip nauwelijks een rol in de Europese regelgeving en overwegingen omdat de procesbenadering gelijkwaardigheid tussen conventionele producten en gg-producten grotendeels uitsluit. In Europa wordt het voorzorgsprincipe als belangrijkste beleidinstrument gehanteerd. Dit principe is vastgelegd bij 'het verdrag van Rio'¹³. Het voorzorgsprincipe stelt dat nieuwe technologieën niet zonder voorzorgen mogen worden toegepast als ze risico's voor het milieu of de gezondheid lijken op te leveren, zelfs als wetenschappelijk onderzoek die risico's (nog) niet onomstotelijk heeft vastgesteld. Het voorzorgsprincipe legitimeert daarmee het ingrijpen van de overheid bij afwezigheid van sluitend wetenschappelijk bewijs. Het gebruik van het voorzorgsprincipe is één van de voortdurende twistpunten tussen de Verenigde Staten en Europa.

Overigens moeten er kanttekeningen geplaatst worden bij de tegenstellingen over de 'product- en procesbenadering' en het voorzorgsprincipe. Bij de uiteindelijke risico-beoordeling van een ggo kunnen alleen de eigenschappen van het organisme een rol spelen. Dit is ook de reden, waarom in de EU richtlijn 2001/18 weinig van de achterliggende procesbenadering is terug te vinden. Zowel de proces- als productbenadering brengen in de praktijk problemen met zich mee. Hoe te beoordelen of iets echt gelijk is? En anderzijds is het door de voortschrijdende ontwikkelingen thans mogelijk om met behulp van genetische modificatie een organisme te produceren dat geen transgene sequenties

of andere veranderingen bevat en niet te onderscheiden is van een conventioneel product. Het gebruik van het voorzorgsprincipe is niet beperkt tot biotechnologie en Europa, maar is een algemeen beleidsinstrument dat wereldwijd op tal van terreinen wordt gehanteerd om de burger te vrijwaren van mogelijke gevaren.

De Verenigde Staten heeft de Europese Unie herhaaldelijk fel aangevallen over haar regelgeving en positie ten opzichte van biotechnologie, en uiteindelijk zelfs een WTO-rechtszaak aangespannen over de toelating van gg-gewassen en producten. Hierbij moet niet uit het oog verloren worden dat deze discussie zich focust op gg-gewassen en gg-voedsel. Europa is terughoudend en zelfs wantrouwend als het op gg-voedsel aankomt, terwijl de Verenigde Staten de voornaamste exporteur is. Als het echter regelgeving betreft over biotechnologie en mensen is de Verenigde Staten vaak aanmerkelijk terughoudender dan veel Europese landen. Omdat de economische belangen hierbij minder of geen rol spelen, leidt dit echter niet tot conflicten.

2.1.5 De ggo-regelgeving, consequenties en toekomst

De toelating voor teelt of import van gg-gewassen en producten is overal ter wereld streng gereguleerd. De meeste landen hanteren daarbij een nul-grens voor vermenging met niet-toegelaten ggo's. De aanwezigheid van niet-beoordeelde en toegelaten ggo's door onbedoelde vermenging in partijen leidt daarmee tot importverboden, en vernietiging van het product. De consequentie hiervan is dat producenten hun producten in alle belangrijke afzetgebieden voor toelating aanmelden. Onafhankelijk van het feit of men daadwerkelijk van plan is om het product daar te importeren of als zaai-goed te verkopen. Op deze wijze wordt voorkomen dat onbedoelde vermenging leidt tot vernietiging van geïmporteerd materiaal en aansprakelijkheidclaims. De kosten voor een toelatingsdossier zijn hoog, met name de voedselveiligheidstesten zijn zeer duur. Deze kosten worden verder verhoogd omdat de dossiervereisten voor de verschillende landen uiteenlopen. Dit betekent dat de kosten voor het verkrijgen van wereldwijde toelating, de ontwikkelingskosten van het gewas overstijgen. Als totale kosten worden bedrag tussen de 7 en 10 miljoen euro genoemd, waarvan slechts 1 miljoen productontwikkeling en de rest dossierkosten betreft. Door de hoge kosten kunnen alleen grote bedrijven het zich veroorloven gg-gewassen te ontwikkelen en op de markt te zetten. Verder zijn de kosten alleen terug te verdienen bij grootschalige teelt over meerdere jaren, en mits de teler bereid is een meerprijs te betalen voor de zaden of het pootmateriaal. Dit is één van de redenen dat de teelt van gg-gewassen tot op heden hoofdzakelijk beperkt is gebleven tot wereldwijd verbouwde gewassen, zoals maïs, soja en katoen.

Het handhaven van nul-waarden voor vermenging en de controle daarop zal in de komende jaren steeds meer onder druk komen te staan. Europa is de afgelopen twee jaar meerdere malen geconfronteerd met vermenging met niet-toegelaten ggo's. Er zijn zowel incidenten geweest met gg-maïs als gg-rijst (voor meer informatie zie paragraaf 3.1.4.3 van deze achtergrondstudie). Opvallend is dat het in alle gevallen contaminaties betrof met onderzoekslijnen die ook in het land van teelt niet toegelaten zijn voor commerciële teelt of verkoop. Verder zijn het de bedrijven zelf of een NGO die melding hebben gemaakt en is de vermenging pas later na gerichte controle aangetroffen in scheepsladingen. Bij dit laatste moet aangetekend worden dat het kunnen detecteren van vermenging ook afhankelijk is van de aanwezigheid van een goede detectiemethode. Deze methode wordt door de producent als verplichting voor toelating ontwikkeld. Voor onderzoekslijnen hoeven geen detectiemethoden beschikbaar te zijn. Met de groei van het areaal gg-gewassen en het aantal veldproeven neemt de kans op contaminaties steeds verder toe. De kans op detectie en daarmee handhaving van het nul-beleid blijft echter klein.

In de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw hebben wetenschappers de eerste grondslagen gelegd voor de risico-analyse van ggo's in de overtuiging dat met het toenemen van de ervaring met en de kennis over ggo's het aantal regels en voorzorgmaatregelen teruggebracht of aangepast kon worden. Een dergelijke ontwikkeling is inderdaad te zien voor experimenten onder laboratoriumomstandigheden. Experimenten die in het begin onder de hoogste veiligheidscondities moesten plaatsvinden, kunnen nu soms onder bijna gewone laboratoriumomstandigheden plaatsvinden.

productbenadering

procesbenadering

voorzorgsprincipe

WTO-rechtszaak

kosten voor toelatingsdossier zijn hoog

handhaven van nul-waarden voor vermenging onder druk



eisen karakterisering ggo voor een marktintroductie toegenomen

De groeiende wetenschappelijke kennis en mogelijkheden leiden echter ook tot onverwachte ontwikkelingen. De eisen die gesteld worden aan de karakterisering van een ggo voor een marktintroductie zijn juist toegenomen. Immers analysetechnieken die vroeger niet beschikbaar waren, kunnen nu toegepast worden. Ook blijkt ervaring met ggo's niet altijd te leiden tot snellere en eenvoudiger toelatingsprocedures. In de Verenigde Staten, die wereldwijd de meeste ervaring hebben met de toelating van gg-gewassen en gg-voedselproducten, duurt de vergunningsprocedure thans twee keer zo lang als vijf jaar geleden¹⁶. Dit blijkt niet te kunnen worden toegeschreven aan een grotere complexiteit van de aangevraagde gg-gewassen of grotere aantallen aanvragen. Vaak wordt gesteld dat de trage vergunningprocedures veroorzaakt worden door een terughoudende overheid die rekening moet houden met maatschappelijke weerstand tegen gg-producten. Dit geldt mogelijk voor de Europese Unie maar niet voor de Verenigde Staten. De maatschappelijke weerstand in de Verenigde Staten tegen gg-gewassen is klein, en de overheid staat zeer positief tegenover toepassingen van genetische modificatie in de landbouw. Een verklaring lijkt ergens anders gezocht te moeten worden. De overheid heeft de plicht de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen en zal het maximale doen om dit te kunnen nastreven. Het is mogelijk dat juist de toename van de wetenschappelijke kennis en inzichten leidt tot de vraag om meer analyses zodat eerder niet voorziene of theoretische risico's uitgesloten kunnen worden. Het analyseren en controleren van deze gegevens kost meer tijd waardoor het vergunningtraject steeds trager verloopt.

2.2 Wet en regelgeving biotechnologie bij dieren

2.2.1 Regelgeving in Nederland

Nederland heeft in aanvulling op de regelgeving zoals beschreven in hoofdstuk 2.1 speciale regelgeving op het gebied van biotechnologie bij dieren (zie tabel 2.1). Voor biotechnologische handelingen bij dieren moet in Nederland een terughoudend beleid worden gevoerd, dat bekend staat als het "Nee-tenzij" beleid. Dit beleid heeft er toe geleid dat er, behorende bij de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, een Besluit werd opgesteld betreffende biotechnologie bij dieren (Besluit Biotechnologie bij Dieren). Het Nederlandse beleid ten aanzien van biotechnologie bij dieren is hiermee meer restrictief dan in andere Europese landen¹⁷ en ook buiten Europa is dit het geval. Bovendien is er sprake van redundantie in de uitvoering van regelgeving. De Gezondheids- en welzijnswet voor dieren verbiedt het verrichten van biotechnologische handelingen bij (embryo's van) dieren, met inbegrip van meercellige ongewervelde dieren. Dit beleid is ethisch gemotiveerd, aspecten van biologische veiligheid en de bescherming van (proef)dieren waren al in andere wet- en regelgeving geregeld (Wet milieugevaarlijke stoffen, het ministerie van VROM, en Wet op de dierproeven, VWS). Biotechnologie bij dieren is daarmee vergunningplichtig via een derde ministerie (LNV).

Tabel 2.1 Chronologisch overzicht wetgeving dierproeven in Nederland

| Wetgeving | |
|-----------|--|
| 1977 | Wet op de Dierproeven (Wod) |
| 1986 | Europese richtlijn dierproeven |
| 1996 | Nieuwe Wod, implementatie Europese regelgeving + (alleen Nederland) DEC toetsing |
| 1997 | Besluit Biotechnologie bij Dieren (Gezondheids- en welzijnswet voor dieren, LNV) |

De juridische definitie van biotechnologie bij dieren includeert het introduceren van genetisch materiaal in (embryo's van) dieren wanneer dit ook integreert in de kiembaancellen, ongeacht de bedoeling of de (on)mogelijkheid om dit embryo tot een dier te laten ontwikkelen. Hiermee is deze bepaling restrictiever t.a.v. de genetische modificatie van kiembaancellen bij menselijke embryo's. Daar geldt een dergelijk verbod enkel wanneer met het gewijzigde genetisch materiaal een zwangerschap tot stand zal worden gebracht¹⁸. Somatische chimaeren, kloneren door klieving van embryo's en voortplantingstechnieken vallen niet onder de wettelijke definitie van biotechnologie bij dieren. De wetgever heeft

de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier

in het Besluit biotechnologie bij dieren tevens een kader gesteld voor de aanwijzing van stoffen met hormonale werking maar dit is niet ingevuld omdat dit is uitgewerkt binnen de regelgeving met betrekking tot diergeneesmiddelen of veevoederadditieven en deze regelgeving is binnen de Europese Unie volledig geharmoniseerd.

Uitgangspunt van de huidige Wet op de dierproeven is de erkenning van de intrinsieke waarde van het dier. Ook het verbod op biotechnologie bij dieren (Gezondheids- en welzijnswet voor dieren) is aldus gemotiveerd. Het 'nee, tenzij' – beleid houdt in dat de minister onder bepaalde voorwaarden een vergunning kan verlenen, na advies door de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD). In het Besluit Biotechnologie bij dieren is in detail ingegaan op de aanvraagprocedure voor een vergunning, de samenstelling en taakstelling van de CBD. De CBD bestaat uit deskundigen op het gebied van een aantal met name genoemde wetenschappelijke disciplines. Een vergunning kan worden aangevraagd bij de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV), Bureau Regelingen. Een vergunning wordt in het algemeen verleend door de minister van LNV als:

- de handelingen geen onaanvaardbare gevolgen hebben voor de gezondheid en het welzijn van dieren en
- tegen de handelingen geen ethische bezwaren bestaan.

ethische aanvaardbaarheid

Het bovenstaande (Art. 66, lid 3) is in absolute bewoordingen gesteld maar vraagstukken rond ethische aanvaardbaarheid zijn onderwerp van afweging door de CBD. Bij de afweging wordt nagegaan of deze ethische bezwaren doorslaggevend zijn, met andere woorden of deze in moreel opzicht van groter gewicht zijn dan het honoreren van het wetenschappelijk of maatschappelijk belang dat met de genetische modificatie wordt beoogd. De CBD meent dat het criterium genoemd in artikel 66, lid 3 onder b van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren aldus dient te worden uitgelegd. De CBD onderwerpt elke vergunningaanvraag aan een ethische toets om te bepalen of aan de hierboven onder a. en b. genoemde voorwaarden voldaan wordt. In het licht van het feit dat het denken over de ethische aanvaardbaarheid van biotechnologische handelingen bij dieren zich nog steeds ontwikkelt, is de CBD de taak toebedeeld om stapsgewijze, dus *case by case*, op zoek te gaan naar de grenzen van het aanvaardbare. De CBD heeft ook jaarlijks in haar openbare jaarverslagen (1997 tot en met 2006)¹⁹ tekst en uitleg gegeven over dat toenemend inzicht. De wetgever heeft in haar overwegingen aangegeven dat toetsing van vergunningaanvragen noodzakelijk is om uiteindelijk te komen tot algemene regels met betrekking tot de aanvaardbaarheid van bepaalde handelingen. Voor deze toetsing worden twee functies onderscheiden:

- opheldering en versterking van de morele positie van het dier ten opzichte van de opkomende biotechnologie;
- vroegtijdige signalering, formulering en beoordeling van problematische ontwikkelingen.

De toetsing moet daarbij het materiaal opleveren voor de confrontatie van opvattingen die in onze pluriforme samenleving leven en voor de publieke discussie hierover.

De uniforme openbare voorbereidingsprocedure (Afdeling 3.4 Algemene Wet Bestuursrecht) omvat de mogelijkheden van een hoorzitting en het inbrengen van zienswijzen, en de mogelijkheid voor belanghebbenden hebben om bij het College van Beroep voor het Bedrijfsleven in beroep gaan tegen een besluit van de minister.

Ten aanzien van biotechnologische handelingen met dieren is tevens het Besluit genetisch gemodificeerde organismen op basis van de Wet milieugevaarlijke stoffen van toepassing (zie paragraaf 2.1.2). Voorts is – indien sprake is van een dierproef in de zin van die wet – de Wet op de dierproeven van toepassing. Op grond van artikel 113 van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren zijn beide wetten in dat geval onverkort van toepassing. De Wet op de dierproeven (herziening 1996) voorziet in de wettelijke erkenning van Dierexperimentencommissies (DEC's) die eveneens toetsen of er geen alternatieven beschikbaar zijn en of het belang van de dierproef opweegt tegen de aantasting van de belangen van de betrokken dieren, met inbegrip van de dieren die betrokken zijn bij biotechnologische handelingen.

Het belangrijkste verschil tussen de ethische toetsing door de CBD en die van de DEC is dat de CBD adviseert over een vergunning met een maximale looptijd van acht jaar (Besluit biotechnologie bij dieren) terwijl de eisen gesteld aan het detailniveau van de DEC toetsing²⁰ impliceren dat over onderzoeksplannen van beperktere duur wordt geadviseerd. De Wod bepaalt dat de proefdierdeskundige (Art. 14 Wod,

Dierexperimentencommissies



een speciaal opgeleide deskundige die namens de vergunninghouder Art. 2 Wod toezicht op het welzijn van de dieren houdt) de DEC adviseert.

2.2.2 Internationale oriëntatie op regelgeving

Er is Europese regelgeving op het gebied van dierproeven en biologische veiligheid. Er is echter geen aparte Europese regelgeving met betrekking tot biotechnologie bij dieren die vergelijkbaar is met de Nederlandse Gezondheids- en welzijnswet voor dieren. Evenmin is er enig ander land ter wereld dat dergelijke afzonderlijke, en deels overlappende, regelgeving kent. Wel gelden in verschillende landen wettelijke voorschriften die beperkingen stellen aan bepaald onderzoek bij mensen, zoals xenotransplantatie en het gebruik van menselijke embryonale stamcellen. Hieronder worden de ervaringen Zwitserland belicht²¹:

- In Zwitserland functioneert een nationale ethiekcommissie voor het 'nietmenselijke' gebruik van gentechnologie. Deze commissie adviseert aan de Zwitserse overheid en het parlement ook over regelgeving en beleid ten aanzien van dierlijke biotechnologie, maar niet over individuele vergunningverlening.
- Deze ethiekcommissie concentreert zich op de ethische advisering en onderscheidt deze fundamenteel van juridische en bestuurlijke implementatie:
 - In haar advisering maakt de commissie een scherp onderscheid tussen ethische overwegingen en de bestuurlijk-juridische vertaling ervan.
 - De samenstelling van de commissie is dusdanig dat tenminste 50% van de leden een ethiekachtergrond heeft.
- Discussie met de samenleving en het ondersteunen van meningsvorming van burgers zijn een kerntaak van de Zwitserse commissie. Van alle adviezen brengt de Zwitserse commissie breed toegankelijke rapporten uit.

Daarnaast hebben bioethische denktanks in verschillende landen een integrale visie over dit onderwerp gepubliceerd²².

2.2.3 Evaluatie van het besluit biotechnologie bij dieren

In 2001 en 2005 is het Besluit biotechnologie bij dieren geëvalueerd, met als onderdeel daarvan een zelfevaluatie van de CBD. Deze evaluatie heeft als eerste slotconclusie dat in Nederland de procedure met betrekking tot biotechnologie bij dieren in een juridisch discours is geraakt. Dit is ook zichtbaar in de observatie dat de Commissie in de vergunningprocedure erg dicht tegen de besluitvormende rol aan zit. Het besluit van de minister is steeds inhoudelijk identiek aan het advies van de Commissie. Zelfs bij verdeelde adviezen heeft de minister zonder uitzondering het meerderheidsadvies gevolgd.

Tevens signaleert de CBD, ook in haar openbare jaarverslagen, dat de meerderheid van de zienswijzen van insprekers betrekking heeft op bezwaren tegen dierproeven in het algemeen, en niet zozeer het aspect biotechnologie of het specifieke onderzoeksdoel. De CBD heeft in de afgelopen jaren nu ruim honderd aanvragen beoordeeld. Vrijwel alle aanvragen voor onderzoek hadden betrekking op biomedische onderwerpen. De case bij case benadering heeft voor de ethische beoordeling van biomedische proeven niet geleid tot richtinggevende normen. Uit de standaardformuleringen en de telkens terugkerende voorwaarden die de CBD opneemt in de adviezen, kan echter worden opgemaakt dat er sprake is van een leerproces met betrekking tot de ethische aanvaardbaarheid van biotechnologie bij dieren". De CBD onderkent dat het biomedisch onderzoek ethisch aanvaardbaar wordt geacht en heeft in 2002 voorgesteld om de ongewervelde dieren in biomedisch onderzoek, als erkend alternatief voor het gebruik van gewervelde dieren, onder een vrijstellingsregeling te brengen. Het toenemend inzicht in de ethische aanvaardbaarheid van biotechnologie bij dieren voor biomedisch onderzoek zal naar verwachting niet leiden tot volledige maatschappelijke consensus over richtinggevende normen. De procedure heeft echter wel bijgedragen aan een verheldering van de ethische problematiek. Alle belangrijke ethische argumenten met betrekking tot het onderzoek en de biotechnologische handelingen die in Nederland in het kader van biomedisch onderzoek plaatsvinden, zijn in de procedure aan de orde geweest en gewogen.

In het algemeen kan worden gesteld dat als de aanvragers het aanvraagformulier zorgvuldig invullen en de antwoorden op de vragen duidelijk motiveren, er in het algemeen een positief advies wordt gegeven, voor zover in het betreffende onderzoek gebruik wordt gemaakt van de muis als proefdier en er beproefde technieken worden gebruikt om de dieren te modificeren.

De terreinen buiten de biomedische toepassingen zijn onderbelicht gebleven omdat de vrijwel geen aanvragen voor andere doeleinden zijn ingediend, en dan alleen voor het gebruik van ongewervelden. De commissie heeft daardoor geen uitspraak kunnen doen over de ethische aanvaardbaarheid van het modificeren van dieren voor die andere doeleinden. Het lijkt er op dat potentiële aanvragers vanwege de uitgebreide procedure die in Nederland moet worden doorlopen en de mogelijk negatieve maatschappelijke houding in Nederland ten aanzien van het genetisch modificeren van dieren zeer terughoudend zijn om aanvragen in te dienen. Zonder wijziging van het beleid zal naar verwachting die situatie zo blijven. De kans is aanwezig dat onderzoeken voor andere doeleinden bij voorbaat niet in Nederland worden uitgevoerd. Dit belemmert feitelijk de realisatie van de doelstellingen waarmee het Besluit biotechnologie tot stand kwam, namelijk 1. de opheldering en versterking van de morele positie van het dier ten opzichte van de opkomende biotechnologie; en 2. vroegtijdige signalering, formulering en beoordeling van problematische ontwikkelingen. De toetsing moest daarbij het materiaal opleveren voor de confrontatie van opvattingen die in onze pluriforme samenleving leven en voor de publieke discussie hierover. Verplaatsing van de activiteiten naar het buitenland onttrekt deze aan de zichtbaarheid en het maatschappelijk debat in Nederland.

Over het andere uiteinde van het spectrum van potentiële toepassingen van biotechnologie bij dieren, doet het parlement eigener beweging uitspraken. Op geleide van voorbeelden uit het buitenland worden politieke besluiten genomen over het genetische modificeren van dieren, bijvoorbeeld een verbod om dat te doen voor sport en plezier. Aanleiding daartoe was de gloeivis, die al in het buitenland en in het kader van milieutoxicologisch onderzoek was gemaakt. Secundair bleek de vis ook aantrekkelijk voor sommige aquariumhouders. Dit is echter wel een indicatie dat tussen de toepassing van genetische modificatie van dieren voor biomedische doeleinden en de toepassing voor sport en plezier ergens een ethische grens wordt overschreden.

De ontwikkelingen van wereldwijde toepassingen, zoals beschreven in hoofdstuk 6, geven aan dat zowel buiten Europa als binnen Europa de ontwikkelingen verder gaan. In dat licht en tevens met het oog op de opstelling van de Europese Unie is het zinnig om over die toepassingen serieus de ethische en maatschappelijke discussie te gaan voeren. Een case bij case benadering zoals tot dusver in Nederland gebeurt vormt, naar het zich laat aanzien, wel een middel om de maatschappelijke en ethische grenzen verder te verkennen, maar leidt vervolgens niet tot aanpassing van de regelgeving op een systematische wijze.

2.2.4 Toekomstige ontwikkelingen in de biotechnologie en regelgeving

Te verwachten is dat de verdere ontwikkeling van biotechnologische technieken (in de brede zin van het woord) ook zal leiden tot meer toepassingsmogelijkheden bij dieren. De verwachting is dat het inbrengen van soortvreemde genen in de fokkerij van dieren voor de voedselproductie (melk, vlees, eieren) niet op korte termijn een grote vlucht zal nemen in Europa omdat daarvoor het maatschappelijk draagvlak ontbreekt.

Voor biomedische toepassingen, zoals de productie van bepaalde eiwitten voor vaccins of medicijnen, zijn dieren geschikt en in bepaalde gevallen te verkiezen potentieel boven andere productiewijzen vanwege betere effectiviteit en veiligheid en lagere productiekosten. Dergelijke producten zijn al toegelaten in Europa en daarmee in Nederland.

De overheid staat hiermee voor de uitdaging om de spanning tussen enerzijds de tegenstand tegen biotechnologie bij dieren en anderzijds de feitelijke werkelijkheid dat producten van biotechnologie bij dieren in toenemende mate beschikbaar komen, bespreekbaar te maken en zo mogelijk te verminderen. Sommigen betrokkenen zullen om heroverweging van de bestaande regelgeving vragen met een beroep op de positie van Nederland in de internationale context van wetenschapsbeoefening en technologieontwikkeling, en het streven minder regels en lastenverlichting. Overigens hoeft een dergelijk beleid het publieke debat niet overbodig maken, maar zou dit anders vormgegeven kunnen worden in plaats van als onderdeel van vergunningprocedures.

Europese regelgeving op het gebied van dierproeven en biologische veiligheid

potentiële aanvragers zijn terughoudend

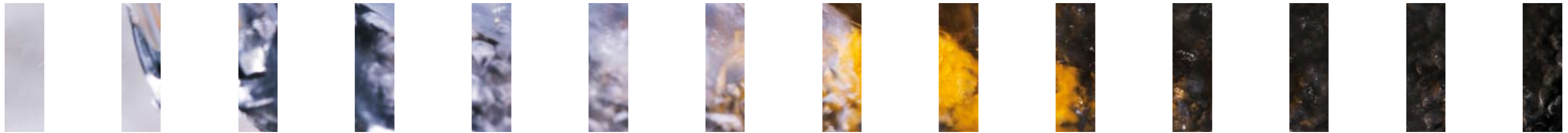
verplaatsing van activiteiten naar het buitenland

juridisch discours

bezwaren tegen dierproeven

toenemend inzicht in de ethische aanvaardbaarheid van biotechnologie bij dieren

maatschappelijk draagvlak ontbreekt



2.3 Wet en regelgeving medische biotechnologie

De ontwikkeling en toepassing van producten en behandelvormen op het vlak van de medische biotechnologie bestrijken diverse terreinen. Daarbij gaat het met name om geneesmiddelen en vaccins, diagnostische tests, screening, bevolkingsonderzoek, en het gebruik van lichaamsmateriaal. Hiervoor bestaat een ruim scala aan wet- en regelgeving. De maatschappelijke en ethische discussies spelen zich momenteel vooral af op het terrein van onderzoek of therapeutisch gebruik van lichaamsmateriaal: met name cellen en weefsels van embryonale of somatische oorsprong. Het wettelijk instrumentarium op dit gebied is de laatste jaren uitgebreid.

Hieronder passeren de belangrijkste vormen van wet- en regelgeving de revue.

2.3.1 Geneesmiddelen

Geneesmiddelen – vaccins vallen daar ook onder – mogen alleen in de handel worden gebracht als ze geregistreerd zijn door het College ter Beoordeling van geneesmiddelen (CBG). Hiertoe beoordeelt het CBG de geneesmiddelen op basis van criteria die staan in de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG) en stelt de voorwaarden vast voor toelating op de Nederlandse markt. De farmaceutische industrie moet voor de beoordeling een dossier aanleveren met alle benodigde gegevens die uit wetenschappelijk onderzoek zijn verkregen. Daarbij staan de werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit van het geneesmiddel centraal. Voor een nationale handelsvergunning van het CBG staan twee procedures ter beschikking: de nationale procedure en de procedures voor wederzijdse erkenning. Als de nationale procedure wordt gevolgd, komt het geneesmiddel alleen in Nederland op de markt. Als een wederzijdse erkenningsprocedure wordt gevolgd, komt het geneesmiddel in meerdere landen in Europa op de markt. De coördinatie van de centrale procedure berust bij het Europese bureau voor de beoordeling van geneesmiddelen: de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).

Niet-geregistreerde middelen mogen niet zomaar bij patiënten worden toegepast. Wil men patiëntgebonden onderzoek doen, dan is een positief oordeel nodig van een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) en toetsing op hoofdlijnen door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). De CCMO waarborgt de bescherming van proefpersonen betrokken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek, door toetsing aan de daarvoor in de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) vastgelegde bepalingen.

Voorts bestaat er regelgeving voor de toelating van nieuwe geneesmiddelen tot het verzekerde pakket. Deze fase volgt op de nationale of Europese beoordeling door het CBG respectievelijk de EMA. De beoordeling van vergoeding in het kader van de zorgverzekering geschiedt op verzoek van de fabrikant. Deze taak berust bij het College voor zorgverzekeringen (CVZ). De nadruk ligt daarbij op de vraag in hoeverre het nieuwe geneesmiddel verschilt van andere reeds op de markt verschenen middelen om toegelaten te worden tot het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het CVZ, in casu de *Commissie Farmaceutische Hulp*, beoordeelt de onderlinge vervangbaarheid, de therapeutische waarde (werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid, gebruiksgemak) en doelmatigheid, maar kijkt ook naar aanvullende criteria zoals 'ziektelast' en 'voor eigen rekening en verantwoording'. De beoordelingsprocedure valt onder de zogeheten Europese transparantierichtlijn die aangeeft dat een land transparante criteria moet hanteren om tot een vergoedingsbeslissing te komen. Ook schrijft de richtlijn voor dat een lidstaat 90 dagen heeft om tot een vergoedingsbeslissing te komen en nog eens 90 dagen als er over de prijs onderhandeld wordt.

2.3.2 Diagnostische tests, screening, bevolkingsonderzoek

In de zorgpraktijk maar ook daarbuiten neemt de toepassing van diagnostische tests voor preventief onderzoek (zoals een jaarlijkse check-up), diagnose of prognose toe. Het aantal vrij verkrijgbare tests, via apotheker, drogist, supermarkt of het internet, groeit snel. Ook het aantal ziekten waarvoor een landelijk bevolkingsonderzoek nuttig kan zijn, wordt inmiddels wat groter. De verruiming van dit aanbod is te danken aan snelle wetenschappelijke en (bio)technologische ontwikkelingen.

Er bestaan diverse vormen van wet- en regelgeving waarmee de overheid de kwaliteit en veiligheid bij het gebruik van tests tracht te waarborgen. Het in de handel brengen van consumentenproduc-

ten valt onder de Warenwet. Preventieve, diagnostische en prognostische procedures vallen onder professionele standaarden en ook onder de regelgeving die op de kwaliteit en veiligheid van instellingen of individuele beroepsbeoefenaren betrekking heeft²³. Regelgeving die specifiek gericht is op de toepassing van diagnostische testen is het Besluit in-vitro-diagnostica, eind vorige eeuw opgesteld in het kader van de Europese Richtlijn 98/79/EG van 27 oktober 1998 over medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek, en op grond van artikel 3 van de Wet op de Medische hulpmiddelen. De bepalingen in dit besluit betreffen niet alleen de toepassing van testen in de gezondheidszorg maar ook het gebruik van zelftesten door de consument. De chemische en fysische eigenschappen van in-vitro diagnostica moeten zodanig zijn dat gezondheidsrisico's, zoals infectiegevaar, worden vermeden. Ook is CE-markering vereist.

Voorts verdient de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO) vermelding. Deze wet, die in 1996 werd ingevoerd, is bedoeld om de bevolking te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken waarvan het eventuele nut niet opweegt tegen de potentiële risico's voor de lichamelijke of geestelijke gezondheid. Bij bevolkingsonderzoek wordt aan een persoon die geen medische klachten heeft, onderzoek aangeboden. De uitkomst van het onderzoek kan iemand dan confronteren met ingrijpende informatie (bijvoorbeeld over een ongeneeslijke ziekte). Ook kan de onderzoeksmethode risicovol zijn voor de lichamelijke gezondheid, zoals bij invasieve testen. Nieuwe sreeningsmethoden kunnen afhankelijk van nadere beoordeling worden ingezet in door de overheid opgezette programma's. Ze worden ook steeds vaker aangeboden via zelfstandige klinieken, zorgverzekeraars en internet²⁴. Vragen over betrouwbaarheid en veiligheid zijn daarbij nogal eens moeilijk te beantwoorden. De WBO heeft alleen betrekking op categorieën van bevolkingsonderzoek waarvoor een vergunning nodig is, te weten: 1) onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van ioniserende straling; 2) onderzoek naar kanker; en 3) onderzoek naar ernstige ziekten of afwijkingen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is. Toetsing van vergunningsaanvragen geschiedt door een commissie van de Gezondheidsraad die de minister van VWS adviseert over het verlenen van vergunningen.

2.3.3 Lichaamsmateriaal

Het gaat hierbij om onderzoek of therapeutisch gebruik van lichaamsmateriaal zoals cellen of stamcellen en weefsels die gewonnen kunnen worden uit embryo's, of uit organen of weefsels van volwassenen, kinderen, of foetussen, dan wel uit navelstrengbloed. Op dit omvangrijke terrein bestaat een uitgebreid stelsel van wet- en regelgeving. Zo is het beschikbaar stellen van organen of weefsels voor verschillende doeleinden geregeld in de Wet op de Orgaandonatie (WOD) en bevat de Wet inzake de Bloedvoorziening (WBV) de regelgeving voor de gangbare bloeddonatie. De Wet Bijzondere medische verrichtingen (WBMV) stelt eisen aan de concentratie en kwaliteit van bijzondere zorgfuncties, waaronder stamceltransplantaties. Bepalingen voor het gebruik van foetaal weefsel zijn neergelegd in de Wet Foetaal weefsel (WFW) en die op het terrein van embryo's en geslachtscellen in de Embryowet. De Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) bevat regelgeving ter bescherming van proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek^a.

Onlangs is ook de Wet Kwaliteit en veiligheid lichaamsmateriaal (WKVL) ingevoerd die in regelgeving voorziet voor een verantwoord gebruik van lichaamsmateriaal. Mogelijk wordt in de nabije toekomst nog een aparte wet ingesteld die de zeggenschap regelt over lichaamsmateriaal dat donoren hebben afgestaan aan een weefselbank (dit vraagstuk speelt met name bij private banken).

Hieronder wordt nog kort ingegaan op enkele wetten.

De Embryowet

Deze wet die op 1 september 2002 in werking is getreden, stelt uit respect voor het menselijk leven voorwaarden en grenzen aan het gebruik van geslachtscellen en embryo's. De Embryowet maakt het mogelijk om – onder strikte voorwaarden – onderzoek te doen met menselijke restembryo's na

Besluit in-vitro-diagnostica

Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO)

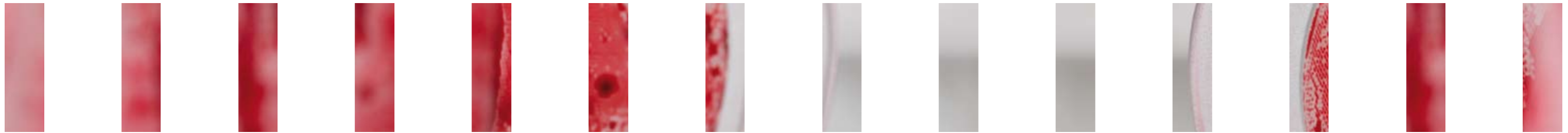
stelsel van wet- en regelgeving

College ter Beoordeling van geneesmiddelen (CBG)

Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek

preventief onderzoek

^a De CCMO vervult een belangrijke rol in het kader van de WMO. Zij heeft tot taak METC's te erkennen en houdt daarnaast toezicht op de werkzaamheden van deze commissies. Ook beoordeelt de CCMO zelf vormen van onderzoek die zo nieuw zijn dat deskundigheid op dat terrein nog te schaars is. Voor centrale toetsing door de CCMO zijn aangewezen: gentherapie, xenotransplantatie, niet-therapeutisch onderzoek bij wilsonbekwamen, embryo-onderzoek, celtherapeutisch onderzoek, en onderzoek met niet-geregistreerde geneesmiddelen (beoordeling op hoofdlijnen).



restembryo's

IVF-behandeling en daarmee ook met stamcellen die uit restembryo's zijn verkregen. Dergelijk onderzoek is alleen toegestaan als het redelijkerwijs zal leiden tot nieuwe inzichten op het terrein van de medische wetenschap die niet langs andere weg verkregen kunnen worden. Ook is toetsing vereist van het onderzoeksprotocol door de CCMO. Daarnaast moet toestemming voor het gebruik van het restembryo worden verkregen van degenen van wie het materiaal afkomstig is (het donorpaar van de oorspronkelijke geslachtscellen). Vooralsnog is het verboden (art 24, lid a) om een embryo speciaal tot stand te brengen en te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek en andere doeleinden dan het tot stand brengen van een zwangerschap. Bij de evaluatie van de Embryowet kwam naar voren dat dit verbod op 'instrumenteel gebruik' momenteel al een belemmering zou betekenen voor de voortgang van enkele onderzoeksrichtingen in de voortplantingsgeneeskunde en fundamenteel onderzoek op enkele specifieke terreinen.²⁵ Mogelijk zou het verbod op termijn ook een belemmering vormen voor wetenschappelijk onderzoek naar celtherapie zoals celkerntransplantatie, directe 'reprogrammering', of farmacotherapie. In Europa lijkt de terughoudendheid in de wetgeving over wetenschappelijk onderzoek met embryo's af te nemen. Zo is celkerntransplantatie, ook wel 'therapeutisch kloneren' genoemd (daarbij wordt een celkern van een patiënt in een ontkernde menselijke eicel gebracht), in ons land nog altijd verboden, maar is wel toegestaan in onder meer het Verenigd Koninkrijk en België. In de Embryowet is al wel rekening gehouden met de mogelijkheid om op een zeker moment de bedoelde verbodsbepaling (art 24, lid a) te herzien. De wet noemt ook een aantal onderzoeksgebieden waarvoor in de toekomst embryo's dan speciaal tot stand zouden mogen worden gebracht.

De Wet Bijzondere medische verrichtingen (WBMV)

Artikel 2 van de Wet Bijzondere medische verrichtingen (WBMV) regelt de concentratie en kwaliteit van bijzondere zorgfuncties (topklinische functies). Dit betreft zorgvormen zoals orgaantransplantatie, bijzondere neurochirurgie, radiotherapie, maar ook DNA-diagnostiek, chromosoomonderzoek en erfelijkheidsadviesing. In het kader van orgaantransplantatie vallen ook hematopoëtische transplantaties onder dit wetsartikel, zodat alleen ziekenhuizen met een vergunning deze verrichtingen in ons land mogen uitvoeren. Reeds in 1987 bracht de Gezondheidsraad een advies uit over beenmergtransplantatie, waarin de eisen zijn aangegeven waaraan dergelijke transplantatiecentra moeten voldoen. Mede op basis van adviezen van de Gezondheidsraad uit 1994 en 1995 zijn deze criteria in de wet vervolgens ook geldig verklaard voor transplantatie van hematopoëtische stamcellen. De medio 2006 gezezen bezorgdheid over onzorgvuldige introductie via commerciële behandelcentra (buiten goed opgezet wetenschappelijk onderzoek om) van stamceltherapie voor uiteenlopende aandoeningen heeft de minister van VWS doen besluiten een extra aanpassing op te nemen in de onlangs onder de WBMV bijgestelde Regeling stamceltransplantatie. Niet alleen is het transplanteren van hematopoëtische stamcellen om herstel van beenmergfunctie te verkrijgen en/of kwaadaardige ziekten te bestrijden aan een vergunning ex artikel 2 WBMV gebonden. Voortaan valt ook stamceltherapie, bedoeld als het transplanteren van stamcellen om deze te laten differentiëren tot cellen voor het (re)genereren van weefsels of organen onder de werking van dit wetsartikel²⁶. Dergelijke behandelvormen zijn volgens de bijgestelde regeling nog experimenteel en kunnen alleen in de context van medisch-wetenschappelijk onderzoek worden toegestaan. Elk experiment moet dan voldoen aan de vereisten van de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Dit houdt onder meer in dat het onderzoeksvoorstel een positief oordeel moet hebben van de CCMO.

De Wet Kwaliteit en veiligheid lichaamsmateriaal (WKVL)

Deze wet regelt het gebruik voor het doel waarvoor lichaamsmateriaal is afgestaan. Het gaat daarbij om kwaliteitseisen voor de donatie, de verwerking en de toepassing van materiaal, waarborging van non-commercialiteit, en bescherming van donor en ontvanger. De bepalingen van de WKVL hangen samen met de in 2004 van kracht geworden *Europese richtlijn, de Directive Tissue and cells*²⁷. Voorts verplicht de WKVL om lichaamsmateriaal dat beschikbaar komt en bestemd is voor therapeutisch gebruik aan te bieden aan een door het ministerie van VWS erkende publieke of private weefselbank.

Momenteel lijkt er sprake te zijn van (ongewenste) competitie tussen private en publieke navelstrengbloedbanken. De in 1994 in ons land ingestelde stichting EuroCord Nederland is een landelijke, publieke navelstrengbloedbank. Deze coördineert de inzameling van navelstrengbloed voor

navelstrengbloedbank

stamceltransplantaties bij niet-verwante ontvangers en werkt samen met twee regionale publieke navelstrengbloedbanken. Dit navelstrengbloed is op niet-commerciële wijze beschikbaar voor iedere patiënt die voor een allogene stamceltransplantatie in aanmerking komt. Daarnaast tekent zich echter een trend af waarbij ouders verzoeken om bij de partus afgenomen navelstrengbloed van het eigen kind bij commerciële banken (tegen een fors bedrag) voor privégebruik te laten invriezen en op te slaan²⁸. Gezien bijvoorbeeld de geringe hoeveelheid stamcellen in één navelstreng kan het nut ervan worden betwijfeld. Ook lijkt het invriezen van eigen beenmerg in opmars te zijn. Deze ontwikkelingen, waar commerciële instellingen op inspelen, hangen mogelijk samen met de in de media geprezen therapeutische potentie van stamcellen. Het wetenschappelijk bewijs voor zinvolle en veilige toepassing ervan is, afgezien van behandeling met hematologische stamcellen bij bloedziekten, nog beperkt.

Aan stamcel- en navelstrengtransplantaten dienen hoge kwaliteitseisen te worden gesteld. EuroCord Nederland maakt deel uit van de internationale organisatie NetCord die met de Amerikaanse Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) internationale standaards voor stamcelbanken heeft opgesteld.

2.4 Intellectual Property Rights

'intellectual property rights (IPR)'

Het beschermen van 'uitvindingen' door middel van 'intellectual property rights (IPR)' wordt door de meesten gezien als een drijvende kracht achter technologische innovatie en vooruitgang. Anderen wijzen op de nadelen, zoals monopolievorming en het uitsluiten van sociaal-economisch zwakkere landen en groeperingen, en pleiten voor beperking van octrooirechten.

IPR is een containerbegrip voor alle vormen van juridisch-economische bescherming van ideeën en vindingen. Onder IPR vallen zaken zoals het kwekersrecht, merkenrecht, beeldrecht, auteursrecht en octrooiën. Over de voor- en nadelen van het beschermen van intellectueel eigendom is al veel gediscussieerd en geschreven. Hierbij gaat het meestal om octrooiëring (of patentering).

Het octrooierechtstelsel bestaat al eeuwen en even lang wordt er gediscussieerd over de voor- en nadelen. Octrooiwetgeving is bedoeld om de technologische vooruitgang te stimuleren. Door de uitvinder een alleenrecht voor meerdere jaren te geven over zijn uitvinding kan deze zijn investeringen terug verdienen. Een dergelijk monopolie kan echter ook nadelen met zich meebrengen. Maatschappelijk gewenste innovaties kunnen vertraagd ingevoerd worden omdat de patenthouder een te hoge prijs wil voor zijn uitvinding. Anderzijds kent het octrooierecht de mogelijkheid van de dwanglicentie. De overheid kan afdwingen dat derden een licentie verkrijgen wanneer dit uit maatschappelijk oogpunt noodzakelijk is.

technologische vooruitgang stimuleren

maatschappelijk gewenste innovaties vertraagd

De afgelopen jaren is de octrooiwetgeving in relatie tot de gezondheidszorg, medische onderzoek en innovatie regelmatig aan de orde geweest in de Tweede Kamer. Dit naar aanleiding van de implementatie van de Europese richtlijn betreffende de rechtsbescherming van biotechnologische uitvindingen in de Nederlandse Rijksoctrooiwetgeving. Verschillende organisaties hebben zich over deze materie gebogen. De Raad voor Volksgezondheid en Zorg (RVZ) heeft op verzoek van het ministerie van VWS een advies uitgebracht over octrooiëring van biotechnologische uitvindingen in relatie tot de volksgezondheid en gezondheidszorg²⁹. Ook de KNAW³⁰ en stakeholder-organisaties zoals de NIABA hebben zich uitgelaten over de octrooiwetgeving. Gezien de vele beschikbare rapporten en opinies en het feit dat deze zaak al uitvoerig aan de orde is geweest in de Eerste en Tweede Kamer zal in deze paragraaf deze materie slechts oppervlakkig worden behandeld.

In de maatschappelijke discussie rond biotechnologie is één van de discussiepunten de toelaatbaarheid van het octrooiëren of patenteren van vindingen. Hierbij spelen dezelfde argumenten een rol als bij de discussie rond octrooiëring van geneesmiddelen of rond de effecten op ontwikkelingslanden. De discussie wordt verder aangewakkerd door de steeds verder groeiende samenwerking tussen industrie en wetenschappelijke instellingen. Een dergelijke kennisvalorisatie biedt grote voordelen, maar wordt ook gezien als bedreigend. Verder beschouwen sommigen het als het octrooiëren van het leven zelf. Door het genomics onderzoek is een stortvloed aan nieuwe sequentiegegevens en genen beschikbaar gekomen. Dit roept vragen op over wie het *eigendomsrecht* heeft. Het is hierbij wel van belang te bedenken



dat in Europa sequenties en genen niet octrooieerbaar zijn. Alleen als er sprake is van een toepassing (die nieuw, inventief en technisch toepasbaar is) kan een octrooi verleend worden. Toch kan het octrooieren leiden tot ongewenste gevolgen en maatschappelijke onrust. Onderzoek onder Amerikaanse en Canadese burgers liet zien dat enerzijds het nut van octrooieren voor innovatie werd onderkend, anderzijds gaven grote groepen in beide landen (respectievelijk 45 en 50%) aan zich onbehaaglijk te voelen bij biotechnologie patenten³¹. Ook wetenschappers zelf blijken zorgen te hebben over ongebreideld octrooieren.

Januari 2001 kende het 'European Patent Office' aan het Amerikaanse bedrijf Myriad Genetics octrooien toe betreffende de sequenties en toepassingen van het BRCA1 (borstkanker-1) gen. Een octrooiaanvraag voor het BRCA2 gen was nog in behandeling. In de Verenigde Staten waren de octrooien op beide genen al verleend. BRCA1 & 2 zijn genen die bijdragen aan aanleg voor borstkanker. Het testen op mutaties in beide genen werd al sinds 1994 routinematig toegepast door laboratoria in ziekenhuizen en erfelijkheidscentra. Door toekenning van het patent verkreeg het bedrijf een monopolie op het BRCA1 gen en op diagnostische testen naar afwijkingen in het gen bij patiënten. Sterker nog, ook nog onbekende mutaties vielen onder het octrooi. Myriad genetics eiste een licentiebijdrage voor elke test die door laboratoria werd uitgevoerd. Indien er sprake was van een onbekende mutatie eiste het bedrijf dat de analyse door Myriad genetics in de Verenigde Staten uitgevoerd zou worden. Hierdoor vertienvoudigden de kosten voor deze routinetest. Een storm van protest stak op. De Europese laboratoria weigerden de licentiebijdrage te betalen en voerden daarmee de testen feitelijk illegaal uit. Het octrooieren van deze genen leidde tot vragen over het 'bezit' van genen en of hier sprake was van een 'ontdekking' of een 'uitvinding'. In 2004 herzag het Europese octrooibureau zijn besluit en schrapte de patenten. Myriad genetics is overigens hierin tegen beroep gegaan. De Nederlandse Rijksoctrooiwet is in 2004 gewijzigd. Daarin is opgenomen dat de aanvrager van een octrooi de functie van een gensequentie moet beschrijven, er staat echter niet in dat het octrooi ook tot deze functie beperkt blijft. Het opnemen van een dergelijke beperking zou veel van de bovengenoemde problemen kunnen voorkomen. Het RVZ heeft hier ondermeer voor gepleit³².

Ook het octrooieren van genetisch gemodificeerde planten en organismen in de landbouw is omstreden. Voor de ontwikkelaars van de gg-gewassen is dit de enige manier om de hoge kosten terug te verdienen. Anderen zien er een inbreuk in op de vanouds geldende praktijken en rechten binnen de landbouw met rampzalige gevolgen. Wat hierbij een belangrijk element is dat het octrooirecht veel verder gaat dan het kwekersrecht en de octrooihouder veel meer rechten toekent. Met name het feit dat boeren geen recht meer hebben hun eigen uitgangsmateriaal, zoals zaden, te vermeerderen, stuit bij velen op weerstand. Vooral boeren in ontwikkelingslanden zouden hiervan de dupe worden³³. Dit is verder aangewakkerd door de zaak rond de Canadese boer Schmeiser. Deze boer werd er door Monsanto van beschuldigd inbreuk te maken op haar patent op herbicidentolerante maïs, door zaden te vermeerderen en uit te zaaien. Schmeiser beweerde dat de herbicidentolerantie door inkruising van naburige velden met gg-maïs in zijn materiaal terecht was gekomen. Het juridische gevecht heeft enige jaren voortgesleept tot in mei 2004 Monsanto door het Canadese Hooggerichtshof in het gelijk werd gesteld.

Een probleem van heel andere aard is de looptijd van een octrooi. De maximale wettelijke duur van een octrooi is in bijna alle gevallen twintig jaar. Deze termijn gaat in op het moment van indienen van het octrooi. Vooral bij (biotechnologische) geneesmiddelen kan dit op problemen stuiten. Octrooien worden aangevraagd in een vroegtijdig stadium, wanneer de ontwikkeling nog in volle gang is. Gezien de tijdsduur die de verdere ontwikkeling, de vele testen en de (pre)klinische onderzoeken in beslag neemt, zal de feitelijke beschermde termijn waarin de kosten terugverdiend kunnen worden veel korter zijn dan twintig jaar.

2.5 Samenvatting

- De EU bepaalt veelal de wetgeving op het gebied van biotechnologie. Nederland heeft weinig mogelijkheden tot inspraak. Indien veranderingen op nationaal niveau gewenst zijn, moet dit via de EU geregeld worden.

- Nederland is uniek in de wereld met een ethische afweging voor genetische modificatie van dieren in haar wetgeving. Het is de enige regelgeving waarbij het nut van genetische modificatie wordt afgezet tegen de nadelen die de dieren ondervinden.
- Biotechnologie is samen met kernenergie het meest gereguleerde wetenschapsveld in de geschiedenis.

'ontdekking' of 'uitvinding'

octrooirecht
kwekersrecht



Referenties

- 1 Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (2003). WRR rapport Beslissen over Biotechnologie
- 2 Jasanoff S. (2005). Designs on nature. Science and democracy in Europe and the United States. Princeton University Press
- 3 VROM (2005). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen
- 4 Berg P. et al. (1974). Biohazards of recombinant DNA. Science 185: 3034
- 5 Zoeteman BCJ., Berendsen M. en Kuyper P. (2005). Dialoog der Doven. Dertig jaar genetische modificatie in Nederland. COGEM, Bilthoven
- 6 Richtlijn 2001/18/EG van het Europees parlement en de raad inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad
- 7 Richtlijn 98/81/EG van de Raad van 26 oktober 1998 tot wijziging van Richtlijn 90/219/EEG inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen
- 8 Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). www.ccmo.nl
- 9 Verordening 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling
- 10 COGEM (2003). Signalering. Maatschappelijke verantwoorde toelating van ggo-geneesmiddelen. CGM/030416-01
- 11 Verordening (EG) nr. 1830/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 betreffende de traceerbaarheid en etikettering van genetisch gemodificeerde organismen en de traceerbaarheid van met genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde levensmiddelen en diervoeders en tot wijziging van Richtlijn 2001/18/EG
- 12 Convention on Biological diversity (CBD). Internet: www.biodiv.org/convention/articles.asp?lg=0 (23 april 2007)
- 13 VN conferentie over milieu en ontwikkeling die heeft plaatsgevonden in Rio de Janeiro (1992). Het betreft het vaststellen van de "principes van Rio" (waaronder het principe van de gemeenschappelijke en gedifferentieerde verantwoordelijkheden van landen en het voorzorgsprincipe), het uitvoeringsplan "Agenda 21" en drie verdragen (het Klimaatverdrag, het Biodiversiteitsverdrag en het woestijnverdrag)
- 14 Cartagena Protocol on Biosafety to the convention on biological diversity. Text and Annexes. Internet: www.biodiv.org/doc/legal/cartagena-protocol-en.pdf. (23 april 2007)
- 15 United Nations Economic Commission for Europe. Aarhus convention: Convention on Access to Information, Public Participation in Decision-making and Access to Justice in Environmental Matters Internet: unece.org/env/pp/gmo.htm (27 april 2007)
- 16 Jaffe G. (2006). Regulatory slowdown on GM crop decisions. Nature biotechnology 24:748-749
- 17 Ministerie van Justitie. Verdere vereenvoudiging regelgeving biotechnologie. Rapport in het kader van het programma Bruikbare rechtsorde (Augustus 2006)
- 18 ZonMw. Evaluatie Embryowet. Rapport in het kader van het programma Evaluatie regelgeving (Reeks evaluatie regelgeving: deel 20) (januari 2006)
- 19 Jaarverslagen CBD
- 20 Dierproevenbesluit (1985)
- 21 USBO advies (2005) Evaluatie van het besluit biotechnologie bij dieren (BBD). Internet: www.minlnv.nl/cdlpub/servlet/CDLServlet?p_file_id=14094
- 22 Nuffield Council on Bioethics (2005) The ethics of research involving animals. Internet: www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/animalresearch/publication_178.html
- 23 De Wet Kwaliteit zorginstellingen en de Wet BIG
- 24 Gezondheidsraad (2006). Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2006. Publicatie nr 2006/10
- 25 ZonMw (2006). Evaluatie Embryowet
- 26 Besluit van de Minister van VWS van 25 oktober 2006. CZ/IZ-2721951, houdende regels ten aanzien van stamceltransplantatie (Regeling stamceltransplantatie)
- 27 Directive 2004/03/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation and distribution of human tissues and cells
- 28 Braat DDM. et al. (2006). Invriezen van navelstrengbloed en beenmerg voor eigen gebruik: hedendaagse kwakzalverij? Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 150: 2410-2414
- 29 Raad voor Volksgezondheid en Zorg (1999). Advies 'Octrooiering biotechnologie' en Achtergrondnota bij het advies octrooiering biotechnologie 'Technologische, juridische en ethische aspecten van biotechnologie'
- 30 KNAW (2003). De gevolgen van het octrooieren van humane genen voor wetenschappelijk onderzoek in Nederland
- 31 Caulfield A. et al. (2006). Trust, patents and public perceptions: the governance of controversial research. Nature biotechnology 24: 1352-1354
- 32 RVZ (2005). Nieuwsberichten. Octrooier de functies van een gen. Internet: www.rvz.net/cgi-bin/nieuws.pl?niew_srcID=105
- 33 Hardon J. (2004). Plant patents beyond control. Biotechnology, farmer seed systems and Intellectual Property Rights. Agrospecial 2. Agromisa. Wageningen

Hoofdstuk 3

Biotechnologie en plantaardige productie

De landbouw staat voor grote uitdagingen. De groei van de wereldpopulatie en de toenemende welvaart vragen niet alleen om een hogere voedselproductie, maar ook om een gevarieerder aanbod van voedselproducten. Daarnaast zien velen een rol weggelegd voor de landbouw in het kader van grondstofvoorziening voor biobrandstoffen. Ondertussen staat het landbouwareaal onder druk door de groei van de wereldbevolking, verzilting van gronden, erosie en verwoestijning. Biotechnologie kan een belangrijk hulpmiddel vormen om aan deze uitdagingen het hoofd te bieden¹.

Eén van de meest in het oog springende biotechnologische toepassingen binnen de agri-food sector is de genetische modificatie van (landbouw)gewassen. Vanaf het eerste begin, ruim twintig jaar geleden, heeft deze toepassing tot de verbeelding gesproken en de aandacht van de media weten te trekken. Ook na de vorige trendanalyse stonden ontwikkelingen rondom genetisch gemodificeerde (gg-)planten garant voor belangstelling van de pers. De beëindiging van het Europese *de facto* moratorium kwam in de Nederlandse kranten uitvoerig aan bod evenals het Nederlandse coëxistentieconvenant waardoor teelt van genetische gemodificeerde (gg-)gewassen mogelijk wordt^{2,3,4}. Ook de blauwe gg-anjer die in 2005 op de Europese markt werd gezet, sprak tot de verbeelding en haalde de media^{5,6}.

Echter, biotechnologie in de landbouw is veel meer dan genetische modificatie. Minder in de schijnwerpers, maar zeker voor de veredelingswereld van groter belang, is de inzet van biotechnologische technieken bij de conventionele veredelingspraktijken. Kennis van het erfelijke materiaal en van biologische processen die zich in de plant afspelen en de daaruit voortvloeiende technieken maken een snellere en meer efficiënte veredeling mogelijk. Biotechnologische technieken, zoals het gebruik van moleculaire merkers, zijn hier uitstekende hulpmiddelen om een gewenste eigenschap op te sporen in de nakomelingen die ontstaan in veredelingsprogramma's.

In de vorige trendanalyse werd het belang van genomics en daaruit voortvloeiende technologieën voor de huidige landbouw- en veredelingspraktijken al aangehaald. Enerzijds ondersteunt genomics de conventionele veredelingspraktijken en leidt tot de ontwikkeling van nieuwe technieken, anderzijds komen steeds meer genen beschikbaar die toepasbaar zijn bij genetische modificatie. Hierbij blijkt nog meer dan voorheen dat genomics 'slechts' als uitgangspunt gezien moet worden. De verschuiving van kennis van de functie van een enkel gen naar kennis en inzicht in netwerken van genen die biologische processen sturen, biedt de mogelijkheid om deze netwerken (pathways) te reguleren waardoor gewenste eigenschappen ontstaan.

Om de biologie van planten te begrijpen blijkt sequentie-informatie alleen niet voldoende te zijn. Naast het vergaren van gegevens van genen onder de noemer genomics is een sterke opkomst te zien aan andere 'X-omics' disciplines, zoals proteomics en metabolomics. Eiwitprofielen kunnen gekoppeld worden aan eigenschappen en daardoor als selectiemerker fungeren. Door een voor de veredeling interessante metabool, bijvoorbeeld een smaakstof, te koppelen aan een genetische merker wordt het mogelijk te selecteren op deze eigenschap in een stadium ver voor vruchtzetting. Een voorbeeld hiervan is de recente identificatie van metabool merkers bij tomaat⁷. Door op grote schaal metaboolprofielen en fenotypen te analyseren konden deze gekoppeld worden aan eigenschappen zoals vruchtbaarheid, het aantal geproduceerde zaden of opbrengst.

De opmars van biotechnologie in de veredeling heeft hier tot grote veranderingen geleid. Veredelingsbedrijven zijn uitgegroeid tot bedrijven met grote biotechnologische onderzoeksafdelingen.

De toenemende kennis van het plantengenoom en de biologische processen die zich in de plant afspelen door de X-omics technieken maken dat op zowel het gebied van de genetische modificatie als op de andere deelgebieden van de biotechnologie snelle ontwikkelingen plaatsvinden. Bestaande technieken worden verfijnd en nieuwe technieken, zoals reverse breeding, worden ontwikkeld. De grens tussen gg- en conventionele (niet-gg-)gewassen lijkt daarbij te vervagen⁸. Afstemming van de huidige wet- en regelgeving op de nieuwe ontwikkeling wordt daarbij onvermijdelijk.

biotechnologie in de landbouw

genomics

'X-omics'

snelle ontwikkelingen

3.1 Genetisch gemodificeerde gewassen: de druk op Europa neemt toe

Jarenlang heeft Europa de introductie van nieuwe gg-gewassen afgehouden. De bezorgdheid bij de Europese consument en de burger leidde in 1998 tot het instellen van een Europees *de facto* moratorium. Teelt en import van nieuwe gg-gewassen en hiervan afgeleide producten werden daarmee volledig stopgezet. Opheffen van het moratorium was alleen mogelijk als de bestaande wet- en regelgeving voor milieuresisicobeoordeling en monitoring werd aangepast en nieuwe wet- en regelgeving voor etikettering van gg-producten werd ingevoerd.

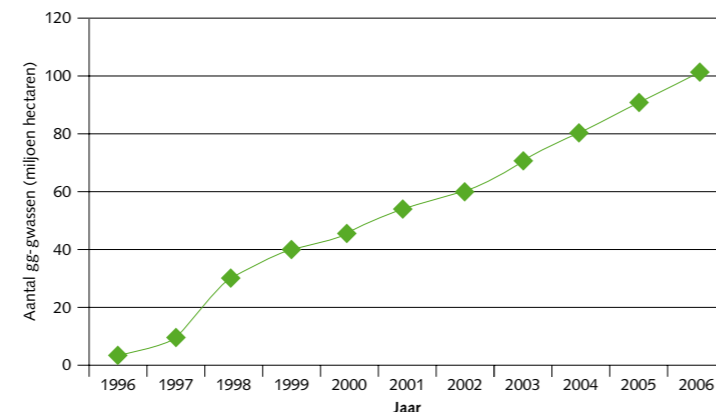
Deze houding maakte dat binnen Europa commerciële teelt van voor het *de facto* moratorium goedgekeurde gg-gewassen slecht mondjesmaat plaatsvond en veldproeven niet langer werden vergund. De Europese veredelingsbedrijven trokken hun conclusies en verplaatsten hun activiteiten ten aanzien van gg-planten naar andere werelddelen⁴. Ook de burger werd niet tot nauwelijks geconfronteerd met gg-voedsel. De voedselverwerkende-industrie bleek in staat haar grondstoffen vooralsnog uit gg-vrije gebieden betrekken. Weinig gg-producten haalden de schappen van de supermarkt.

Handhaven van deze (ogenschijnlijke) rustige situatie wordt echter steeds problematischer. Met het opheffen van het *de facto* moratorium in 2004, onder druk van een aantal landen onder leiding van de Verenigde Staten, is import en teelt van gg-gewassen weer mogelijk. Desondanks is het areaal gg-gewassen en het aantal levensmiddelen met gg-ingrediënten op de winkelschappen nog steeds beperkt. De aversie van Europa tegen gg-gewassen heeft echter weinig invloed gehad op de ontwikkelingen op dit terrein elders in de wereld. Commerciële teelt van de gg-gewassen neemt wereldwijd gestaag toe. Daarnaast wordt gewerkt aan een nieuwe generatie gg-gewassen. Gewassen waarvan gesteld wordt dat die behalve voordelen bieden aan teler en de producent ook voordelen bieden aan consument en maatschappij. Dit zal er toe leiden dat de Europese en Nederlandse overheid, burger en consument vaker zal worden geconfronteerd met genetische gemodificeerde gewassen. Zeker nu blijkt dat ook het Nederlandse bedrijfsleven weer een meer positieve instelling ten aanzien van genetische gemodificeerde gewassen krijgt⁴.

3.1.1 Areaal bestaande gg-gewassen groeit gestaag

Sinds de eerste commerciële teelt in 1996 is het geschatte areaal gg-gewassen wereldwijd inmiddels gegroeid tot 102 miljoen hectare in 2006 (zie figuur 3.1)⁹. Dit is ruim 29 maal de oppervlakte van Nederland. De in de vorige achtergrondstudie¹⁰ uitgesproken verwachting dat in 2008 een groei tot aan 100 miljoen hectare gg-gewassen behaald wordt, is daarmee nu al overtroffen.

Figuur 3.1
Historisch overzicht teelt gg-gewassen

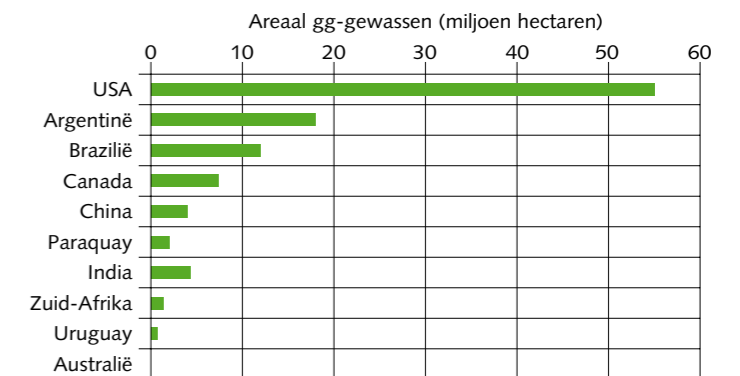


Het huidige areaal gg-gewassen is grotendeels beperkt tot vier landbouwgewassen. Soja is met een areaal van 58,6 miljoen hectare het meest voorkomende gg-gewas en beslaat daarmee meer dan de helft (circa 60%) van het totale areaal gg-gewassen. Mais is met 25,2 miljoen hectare na soja het meest geteelde gg-gewas. Met respectievelijk 13,4 en 4,8 miljoen hectare sluiten katoen en koolzaad de rij (cijfers 2006)⁹. Ten opzichte van de vorige trendanalyse is er weinig verschil met de eigenschappen die worden ingebouwd en de gewassen die geteeld worden. Herbicidentolerantie blijft de meest voorkomende ingebouwde eigen-

schap (circa 71%), gevolgd door insectenresistentie (circa 18%) en de combinatie van beide eigenschappen (circa 11%). Minder dan 0.1% betreft andere eigenschappen waaronder virusresistentie in paprika, mais en tomaat, petunia's met een aangepaste bloemkleur en tomaten met een vertraagde vruchtrijping.

Een groot deel van de teelt van gg-gewassen vindt plaats in de Verenigde Staten. Zij zijn verantwoordelijk voor 54% van het areaal gg-gewassen (54,6 miljoen hectare), gevolgd door Argentinië (18%), Brazilië (11%), Canada (6%) en India (4%) (zie figuur 3.2). Teelt in de overige landen is in korte tijd snel toegenomen¹¹. De landen Paraguay, China, Zuid-Afrika, Uruguay en de Filipijnen zijn samen verantwoordelijk voor ruim zeven miljoen hectare gg-gewassen^{9,12}.

Figuur 3.2
Areaal teelt gg-gewassen per land



De groei van het areaal gg-gewassen vindt voor een belangrijk deel plaats in ontwikkelingslanden. Van het areaal gg-gewassen wordt 40% verbouwd in deze landen. Hierbij worden overigens landen als Argentinië en Paraguay onder de noemer ontwikkelingslanden geschaard⁷⁹. Met name de teelt van insectenresistente gg-katoen wint sterk in populariteit. China en India zijn landen die sterk in opkomst zijn. Het areaal gg-katoen groeit in India hard en is zelfs groter dan in China (3,8 miljoen versus 3,5 miljoen hectare)⁹. Toch worstelen veel ontwikkelingslanden met gg-gewassen en hiervan afgeleide producten. Enerzijds worden voordelen van gg-gewassen als een verhoogde opbrengst gezien, anderzijds wordt gevreesd de afzetmarkt naar Europa te verliezen en staan handelsbelangen op het spel¹³. Ook de implementatie van regelgeving, voortvloeiend uit het Cartagena Protocol^{14a, 14b}, die de veiligheid voor mens en milieu moet garanderen, stuit bij veel ontwikkelingslanden nog op problemen^{15,16}. Daarnaast wordt betwijfeld of gentechnologie een oplossing kan bieden voor de problemen waarmee ontwikkelingslanden worstelen, zoals droogte, gebrek aan meststoffen, slechte toegang tot de wereldmarkt, handelsbelemmeringen, etc. Critici zijn van mening dat biotechnologie (de boeren in) ontwikkelingslanden in een nog afhankelijker positie brengen. Anderen, zoals de onafhankelijke Britse 'Nuffield Council on Bioethics' zijn aanzienlijk positiever over de mogelijkheden die gg-gewassen ontwikkelingslanden kunnen bieden^{17,18}.

3.1.1.1 Europa

Europa blijft qua teelt van gg-gewassen sterk achter bij de rest van de wereld (68.500 ha in 2006)¹⁹. Mais is het enige gg-gewas dat commercieel geteeld wordt in de Europese Unie. Spanje is binnen de Europese Unie met circa 60.000 hectare maïs (12% van het totale areaal in Spanje), de grootste gg-maïsteler. Frankrijk, Duitsland en Portugal en sinds 2005 Tsjechië verbouwen gg-maïs slechts op kleine schaal (900 tot 5000 hectare). De in Europa verbouwde gg-maïs is voornamelijk bestemd voor veevoeder. Daarnaast wordt een klein deel gebruikt voor zetmeelproductie in de industrie¹². Overigens is ook teelt van de blauwe gg-anjer 'Florigene moondust' sinds 1997 toegestaan in de Europese Unie. Verder heeft de Europese Commissie recentelijk voorgesteld om de gg-aardappel 'Amflora' toe te laten voor teelt. Het zetmeel van deze aardappel bestaat hoofdzakelijk uit amylopectine, dat gebruikt zal worden als grondstof in onder meer lijn en papier. Deze aardappel is dus niet bedoeld voor consumptie²⁰.

Voor de vier genoemde gewassen soja, maïs, katoen en koolzaad, is Europa alleen zo goed als zelfvoorzienend voor maïs. Producten, waaronder voedingsmiddelen en veevoeder, afkomstig van de drie overige gewassen worden op grote schaal geïmporteerd. Zo wordt jaarlijks circa 40 miljoen ton aan ruwe soja in Europa geïmporteerd. Deze is hoofdzakelijk afkomstig uit Brazilië, Argentinië en de Verenigde Staten¹⁰. Wordt in de Verenigde Staten en in Argentinië bijna uitsluitend gg-soja geteeld, in Brazilië



soja

betreft tweederde van de teelt conventionele soja. De beperkte gg-teelt komt mede voort uit een verbod voor teelt van gg-soja dat tot oktober 2004 gold in Brazilië. De gerapporteerde cijfers met betrekking tot de omvang van teeltarealen moeten overigens met enige voorzichtigheid betracht worden. In Brazilië kwam bijvoorbeeld voor 2004 officieel geen teelt van gg-soja voor. In werkelijkheid werd in het grensgebied met Argentinië op grote schaal illegaal herbicidentolerante soja geteeld^{21,22}.

3.1.1.2 Effect van de wereldhandel op de productie van gg-gewassen

gg-vrije producten

Het wereldwijd steeds verder toenemende areaal gg-gewassen kan gevolgen hebben voor de beschikbaarheid en prijs van gg-vrije producten²³. In het rapport 'The global GM market: implications for the European food chain' uitgebracht in opdracht van de 'Agricultural Biotechnology in Europe (ABE)'²⁴ wordt de verwachting uitgesproken dat het in de komende jaren moeilijker en duurder zal worden om op de wereldmarkt gg-vrije soja in te kopen. Braziliaanse telers ontvangen geen hogere prijs voor gg-vrije soja en zien een netto meerprijs voor herbicidentolerante gg-soja. Abrasem, de Braziliaanse Associatie van Zaadproducenten, verwachtte voor het seizoen 2005/2006 dat circa 35% van de soja in Brazilië genetisch gemodificeerd zou zijn²⁵. Soja wordt veel gebruikt in de veevoeder-, vetten- en oliësector zodat de gevolgen vooral in deze sectoren voelbaar zullen zijn. De recente overeenkomst tussen Brazilië en de Verenigde Staten betreffende samenwerking op het gebied van biobrandstoffen kan een verdere impuls geven aan de groei van het areaal gg-soja²⁶. Soja-olie wordt gebruikt voor de productie van biodiesel.

marktaandeel

Anderzijds besluiten producenten ook om geen gg-gewassen te gaan verbouwen onder druk van hun afnemers of uit angst marktaandeel te verliezen. De introductie van gg-vlas ('triffid flax') in Canada en de productie van transgene tarwe door Monsanto heeft geen doorgang gevonden omdat de Canadese en Amerikaanse boeren bang waren Europa als afzetmarkt te verliezen²⁷.

Eerder was de introductie van gg-aardappelen mislukt. Enerzijds was er weinig belangstelling van boeren voor dit gewas aangezien goede alternatieven aanwezig waren en anderzijds stuitte dit product op maatschappelijke weerstand. Nadat grote afnemers als McDonalds en McCain aankondigden geen genetisch gemodificeerde aardappelen te zullen afnemen, besloot de producent Monsanto, het product van de markt te halen²⁸. Importeerde Europa voorheen koolzaad hoofdzakelijk uit Canada, tegenwoordig is Polen de grootste leverancier. Polen verbouwt geen genetisch gemodificeerd koolzaad, terwijl in Canada het grootste deel van het areaal genetisch gemodificeerd is.

3.1.1.3 Veldproeven

Een door de COGEM uitgevoerde inventarisatie naar (aangevraagde) veldproeven laat zien dat wereldwijd duizenden veldproeven met een grote variëteit aan gg-gewassen plaatsvinden²⁹. Veel van deze veldproeven vinden plaats in landen waar momenteel ook commerciële teelt plaatsvindt. Ook hier geldt dat de Verenigde Staten vooroploopt (zie tabel 3.1), gevolgd door landen als Argentinië, Brazilië en China. Echter, ook in landen zoals Costa Rica en Bangladesh of (delen) van continenten, zoals Afrika en het Midden-Oosten vinden veldproeven met gg-gewassen plaats. Ook voor het onderzoek geldt dat ontwikkelingslanden sterk in opkomst zijn. In totaal vinden in circa 65 landen veldproeven plaats of zijn ze aangevraagd^{30,31}.

Tabel 3.1

Veldproeven (per eigenschap) in de Verenigde Staten

| | Agromisch | Kwaliteit product | Herbicide Tolerantie | Pesticide Resistentie | Overigen |
|------|-----------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| 1995 | 40 | 206 | 209 | 346 | 48 |
| 1996 | 30 | 145 | 248 | 387 | 61 |
| 1997 | 103 | 151 | 419 | 496 | 75 |
| 1998 | 151 | 284 | 657 | 954 | 99 |
| 1999 | 157 | 297 | 366 | 732 | 126 |
| 2000 | 88 | 155 | 390 | 521 | 163 |
| 2001 | 113 | 221 | 352 | 609 | 189 |
| 2002 | 107 | 295 | 438 | 529 | 95 |
| 2003 | 103 | 211 | 304 | 251 | 105 |
| 2004 | 130 | 231 | 360 | 287 | 140 |
| 2005 | 172 | 249 | 269 | 194 | 135 |

Een groot aantal gewassen wordt in veldproeven getest²⁹. Naast voedingsgewassen, waaronder noten, vruchten en granen, zijn ook tuinplanten, (snij)bloemen, bomen en grassen terug te vinden in veldproeven. Van veel gangbare landbouwgewassen zoals rijst, aardappel, tarwe, gerst, (suiker)bieten, kool, sla, koffie, cassave, alfalfa en maïs staan wereldwijd genetische gemodificeerde varianten op de proefvelden. Dit geldt eveneens voor vruchtgewassen waaronder aardbei, banaan, ananas, appel, druif, meloen, framboos en bosbes. Bij bomen gaat de aandacht uit naar bomen die ingezet worden bij hout- en papierproductie waaronder populier en spar en bij tuinplanten en bloemen naar onder meer rododendron, roos en petunia³⁰. De overzichten van veldproeven geven een indicatie aan welke producten veredelaars en bedrijven werken. Een veldproef leidt daarentegen niet automatisch tot een commercieel product. Slechts een deel van de geteste gewassen zal uiteindelijk op de markt verschijnen. Een belangrijke reden die hiervoor aan te voeren is, zijn de hoge kosten, bijna 10 miljoen euro, die de ontwikkeling van een gg-gewas met zich meebrengt. Het merendeel hiervan heeft betrekking op de dossieropbouw voor toelating van het gewas. Vooral toxicologisch onderzoek naar voedsel- of veevoederveiligheid is duur. Deze kosten zijn alleen terug te verdienen over meerdere jaren bij grootschalige teelt en mits de teler bereid is een meerprijs te betalen voor de zaden of het pootmateriaal. Dit is één van de redenen dat de teelt van gg-gewassen tot op heden hoofdzakelijk beperkt is gebleven tot de vier eerder genoemde wereldwijd verbouwde gewassen. Daarnaast spelen acceptatie van de consument en andere afzetmogelijkheden een grote rol.

10 miljoen euro

3.1.2 Toekomstige selectie van eigenschappen richt zich op consument en maatschappij

eigenschappen gg-gewassen

Al eeuwenlang vindt bij het telen van gewassen selectie plaats op voor de mens gunstige eigenschappen. Een verhoogde opbrengst of oogstzekerheid zijn daarbij belangrijke selectiecriteria. Ook bij de ontwikkeling van de eerste gg-gewassen stonden deze twee aspecten centraal. Met als resultaat dat de gg-gewassen die momenteel wereldwijd in grote aantallen op de akkers staan, bijna allemaal voorzien zijn van een eigenschap die tot oogstzekerheid en indirect tot een verhoogde opbrengst leidt, doordat onkruiden kunnen worden bestreden en insectenschade kan worden voorkomen. Veldproeven die wereldwijd worden uitgevoerd voorspellen dat Europa in de toekomst niet alleen te maken zal krijgen met herbicidentolerante en insectenresistente soja, katoen, maïs en koolzaad, maar met een breder scala aan gg-gewassen.

Hierbij zullen eigenschappen als ziekteresistenties en stresstoleranties (biotische en abiotische stressfactoren) belangrijk blijven maar zullen ook meer kwaliteitsverhogende eigenschappen ingebouwd worden. Gedacht kan hierbij worden aan voor de consument interessante kwaliteitskenmerken zoals smaak en voedingswaarde en voor de verwerkingsindustrie interessant kenmerken zoals verbeterde textuur en langere houdbaarheid.

Of eigenschappen via de traditionele veredeling of via genetische modificatie in het gewas ingebracht zullen worden zal afhangen van meerdere factoren. Deels zal dit bepaald worden door ontwikkelingen op het technische vlak en welke eigenschap geïntroduceerd wordt; sommige eigenschappen zijn op conventionele wijze niet of nauwelijks in te brengen. Daarnaast zijn de heersende wet- en regelgeving, maar uiteraard ook de acceptatie van de consument en producent van belang.

acceptatie van gg-gewassen

Dat acceptatie van gg-gewassen afhankelijk kan zijn van de ingebouwde eigenschap werd onlangs geïllustreerd door de ontwikkelingen rondom gg-tarwe. Zoals eerder vermeld leidde de aankondiging dat er een herbicidentolerant tarweras op de markt gebracht werd tot protest onder de Amerikaanse tarwetelers uit angst afzetmarkt te verliezen. Echter een recent door Syngenta ontwikkelde gg-tarwe met resistentie tegen de schimmel *Fusarium* ondervindt beduidend minder weerstand. Amerikaanse organisaties voor tarwetelers hebben zich zelfs positief uitgesproken over gg-tarwe met fusariumresistentie. De schimmel *Fusarium* kan tarwe besmetten en produceert mycotoxines welke giftig zijn bij consumptie. Hierdoor leiden infecties met *Fusarium* tot grote opbrengstverliezen waardoor telers jaarlijks miljoenen dollars mislopen³².

3.1.2.1 Voedsel en veevoeder

Met een groeiende wereldpopulatie (van 6 miljard naar een geschatte 9 miljard in 2050) en een toenemende welvaart blijft de vraag naar voedsel toenemen. De consument verlangt niet alleen meer, maar



ook een gevarieerder aanbod aan voedsel. Het verbeteren van de levensstandaard in ontwikkelingslanden verhoogt deze vraag eveneens. Naast een verhoogde productie van voedingsgewassen zal dit leiden tot vergroten van de veestapel. Deze laatste ontwikkeling leidt tot een verhoogde vraag naar meer en kwalitatief beter veevoeder en derhalve tot een verhoogde productie van voedergewassen. Eenzelfde verhaal geldt voor houtproductie. Toenemende welvaart en bevolkingsgroei verhogen de vraag naar bouwmaterialen, en dus ook naar hout.

Resistentie en stresstolerantie

Voor veredelaars en producenten van gg-gewassen hebben gewaskenmerken die tot een hogere opbrengst en oogstzekerheid leiden de hoogste prioriteit. Plaa- en ziektenresistenties blijven daarbij een belangrijke rol spelen omdat ze de optredende opbrengstverliezen beperken.

Dit blijkt ook uit een analyse van wereldwijd uitgevoerde veldproeven. Veel van de thans geteste gewassen zijn evenals hun voorgangers voorzien van herbicidentolerantie en insectenresistentie. Rijst is in dit kader een interessant gewas. Gg-rijst wordt nog nauwelijks commercieel geteeld. Maar het aantal veldproeven wijst erop dat tal van variëteiten binnenkort op de markt zullen verschijnen. In de Verenigde Staten is gg-rijst voorzien van herbicidentolerantie (LLRICE62) inmiddels toegelaten. Naast het veelvuldige gebruikte *Bacillus thuringiensis* (Bt)-gen worden ook andere genen getest. Chinese onderzoekers hebben bijvoorbeeld een trypsine-remmend gen afkomstig uit 'cowpea' (*CpTI*)^{33,34,35} ingebouwd om resistentie tegen het plaaginsect de rijstboorder te verkrijgen. Sinds 2001 vinden in China veldproeven met beide soorten insectenresistente gg-rijst plaats. Momenteel bevinden de Chinese veldproeven zich in het laatste stadium voor commercialisering³⁶. Naast China zijn de Filipijnen en India eveneens belangrijke spelers op het terrein van genetisch gemodificeerde rijst³⁷. Overigens hebben de veldexperimenten in China geleid tot vermenging van rijst verkocht aan consumenten. Boeren bleken illegaal gg-rijst te verbouwen³⁸.

Ook wordt gewerkt aan ziekteresistenties, waaronder schimmel-, bacterie- en virusresistentie maar ook aan stresstoleranties zoals koude-, hitte- en droogtetolerantie^{29,39,40}.

Door de introductie van stresstoleranties hopen veredelaars en plantenbiotechnologen voedselgewassen te ontwikkelen die aangepast zijn aan gebieden die tot thans landbouwkundig ongeschikt zijn of ongeschikt zijn geworden. Naar verwachting zal zoetwater gezien de groei van de wereldbevolking in veel gebieden steeds schaarser worden. Door irrigatie verzilten gebieden waardoor de teelt van gewassen wordt bemoeilijkt. Het gebruik van droogtetolerante of zouttolerante gg-gewassen zou soelaas kunnen bieden. Veel aandacht gaat hierbij uit naar belangrijke voedselgewassen als tarwe, rijst en maïs en veevoedergewassen als soja en grassen. Recent deelden Monsanto en BASF mee dat zij gezamenlijk een groot onderzoeksprogramma zullen starten op dit gebied. Voor deze samenwerking is een bedrag van 1,2 miljard euro beschikbaar⁴¹.

Droogte en zouttolerantie berusten op complexe mechanismen waarbij cascades van genen betrokken zijn. Het genomicsonderzoek aan een modelplant als de zandraket, *Arabidopsis thaliana*, heeft een belangrijke impuls gegeven aan de zoektocht naar de mogelijkheid van het verkrijgen van stresstoleranties⁴². Veel werk richt zich op de genen betrokken bij de inductie van de zogenaamde stressgerelateerde genen. In Mexico is in maart 2004 voor het eerst een veldproef ingezaaid met droogtetolerante tarwe⁴³. Eerder uitgevoerde kasexperimenten lieten volgens het betrokken onderzoeksinstituut bemoedigende resultaten zien⁴⁴. Chinese onderzoekers experimenteren sinds 1998 op hun velden met droogte- en zouttolerante rijst⁴⁵. Veldexperimenten met rijstplanten die het zogenaamde SNAC 1 gen tot overexpressie brengen lieten zien dat de gg-rijst onder droogtecondities 22 tot 34% meer korrels vormt dan de controle planten⁴⁶. In Canada zijn drie jaar lang veldproeven gedaan met gg-koolzaad⁴⁷. De gg-planten bleken onder ongunstige droogtecondities een hogere zaadproductie te hebben dan de niet transgene controle planten. De modificatie leek verder geen invloed te hebben op de opbrengst onder normale of optimale condities. In Australië is een veldproefaanvraag ingediend voor veldexperimenten met droogtetolerante tarwelijnen⁴⁸.

De hierboven genoemde gewassen zijn slechts bedoeld ter illustratie. Op dit moment wordt aan tal van gewassen met ingebouwde stresstoleranties gewerkt. Laboratoriumexperimenten en veldproeven worden uitgevoerd om droogteresistente maïs, suikerriet, soja, erwt, pinda en alfalfa, zouttolerante rijst, aardappel, tabak, tarwe, komkommer en sorghum, maar ook koudetolerante petunia, dadelpruim, katoen, bahiagrass en koolzaad te verkrijgen²⁹. Op een beperktere schaal vinden experimenten plaats met gg-gewassen die tolerant zijn voor ijzertekort (onder andere rijst en soja) of aluminium (onder andere tarwe, suikerbiet en kruipend struisgras ('creeping bentgrass'))²⁹.

Wanneer, en of, droogte en zouttolerante gg-gewassen op de markt verschijnen is lastig te voorspellen. Bedrijven als Pioneer en Monsanto verwachten binnen vijf tot zeven jaar stresstolerante gewassen op de markt te brengen^{49,41}. Andere wetenschappers wijzen op het complexe karakter van stresstoleranties en verwachten dat het langer zal duren voordat deze gewassen beschikbaar komen⁵⁰.

Productkwaliteit

Steeds meer aandacht is er voor de verbetering van de samenstelling van het product, vruchten, zaden, knollen e.d. en het afstemmen daarvan op het verwerkingsproces. Een hardere textuur van een vrucht verlaagt de uitval tijdens het transport evenals een langere houdbaarheidsperiode door vertraagd afrijpen. Een verhoogd oliegehalte vermindert het aantal benodigde zaden en door een verhoogde voedingswaarde van een voederknol kunnen relatief meer runderen worden gevoed. Gg-maïs met een verhoogd lysinegehalte ten behoeve van de veevoederindustrie wordt in Amerika al geteeld en verwerkt⁵¹. In Europa is een aanvraag tot vergunning van deze maïs ingediend voor import en verwerking⁵².

Eigenschappen ten behoeve van de productkwaliteit komen veel voor in gg-gewassen in veldproeven. Gedacht moet hierbij worden aan een verbeterde voedingswaarde of economisch een meer aantrekkelijke samenstelling zoals een veranderd zetmeelgehalte, aminozuurgehalte en oliegehalte. Een bekend voorbeeld zijn de door AVEBE en BASF ontwikkelde amylose en amylopectine vrije aardappelen. In aardappelen komen twee soorten zetmeel voor, amylopectine en amylose. Amylopectine is een hoogwaardig zetmeel dat gebruikt wordt bij specifieke technisch hoogwaardige toepassingen in onder andere de textiel- en papierindustrie. Amylose wordt gebruikt in voedseltoepassingen. Door gebruik van gg-aardappelen zal of de amylose- of amylopectinewinning vereenvoudigd worden wat leidt tot een verminderd verbruik van chemicaliën, water en energie^{53,54}.

Opmerkelijke voorbeelden van producten met een 'verbeterde' productkwaliteit zijn koffie met een verlaagd cafeïnegehalte⁵⁵ en nicotinearme tabak⁵⁶. Wetenschappers hebben in een verwant van de koffieplant (*Coffea canephora*) een van de genen gevonden die verantwoordelijk is voor de aanmaak van cafeïne. Door het betreffende gen gedeeltelijk te inactiveren bevatten de koffieplanten 50 tot 70% minder cafeïne⁵⁵.

In vruchtgewassen worden naast de teeltverbeterende eigenschappen, met name genen ingebouwd die leiden tot een mooiere vleeskleur, betere textuur en langere houdbaarheidsperiode. In Australië worden veldexperimenten uitgevoerd met gg-tomaten die een vertraagde afrijping hebben. Door extra kopieën van het gen, coderend voor alcohol-dehydrogenase in te brengen verhogen de onderzoekers de activiteit van het enzym. Het zacht worden van de vrucht wordt daardoor vermoedelijk tegengegaan. Dit heeft volgens het testpanel een gunstig effect op de smaak van de tomaat⁵⁷.

In bloemen tellen ook eigenschappen zoals bloemkeur en bloeiperiode mee. Met name de blauwe kleur afkomstig uit petunia, ridderspoor en irissen is een kleur, die veredelaars graag ingebouwd zien in bloemen als anjer en roos²⁹.

Gezond en veilig voedsel

Bedrijven en instellingen lijken in hun verdelingsprogramma's steeds meer aandacht te geven aan producten waaraan een claim van 'gezondheidsbevorderend' gehangen kan worden. Dit kan zowel gericht zijn op de westerse consument of op problemen in ontwikkelingslanden

Een tekort aan voedsel is voor ontwikkelingslanden niet de enige zorg. Ook het te eenzijdig voedselgebruik leidt tot grote problemen. De bevolking krijgt niet alle benodigde (micro)nutriënten, vitamines en mineralen binnen met ernstige ziektes als gevolg. Zo kan een tekort aan vitamine A gehele of gedeeltelijke blindheid tot gevolg hebben en ziekten als diarree en mazelen bij kinderen verergeren. De WHO schat dat circa 250 miljoen kinderen en een groot aantal zwangere vrouwen in ontwikkelingslanden bedreigd worden door een vitamine A tekort⁵⁸. Door te veredelen op gewassen met een verbeterde nutriëntensamenstelling wordt door sommige wetenschappers geprobeerd een technologische oplossing te bieden voor deze problemen³⁰. Harvest Plus, een internationaal interdisciplinair onderzoeksprogramma richt zich op het verhogen van de nutriëntensamenstelling van voor ontwikkelingslanden belangrijke gewassen als rijst, cassave, maïs en zoete aardappel⁵⁹.

Eenzijdig wordt met behulp van biotechnologische technieken binnen (oude) rassen of wilde verwanten gezocht naar genen die verantwoordelijk zijn voor een betere nutriëntensamenstelling om deze planten vervolgens te gebruiken in traditionele veredelingsprogramma's. Anderzijds worden genen (vaak afkomstig van niet verwante soorten) in gewassen ingebouwd om deze verbeterde kwaliteit te verkrijgen.

herbicidentolerantie en insectenresistentie

aardappelen

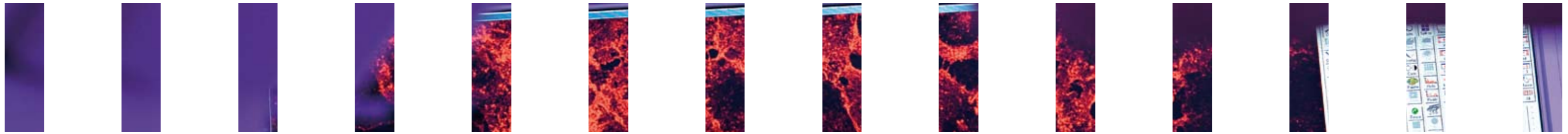
koffie

tomaten

ontwikkelingslanden

stresstoleranties

laboratoriumexperimenten en veldproeven



omstreden

Het zoeken naar een technologische oplossing voor een maatschappelijk probleem is niet onomstreden. Voedseltekorten en eenzijdige voeding in ontwikkelingslanden hangen immers nauw samen met armoede en onevenredige verdeling van rijkdom in de wereld. Critici wijzen erop dat het eenzijdige voedselgebruik een verdelingsvraagstuk is en niet een technologisch vraagstuk betreft. De discussie rond het inbouwen van het 'betacaroteen-gen' van narcis in rijst, waardoor het zogeheten 'golden rice'⁶⁰ met een verhoogde concentratie vitamine A ontstond, geeft een goede illustratie van deze problematiek. Sommigen wijzen er onder andere op dat de concentratie vitamine A in de rijst te laag is om een positief effect te bewerkstelligen⁶¹. Als antwoord hierop hebben Britse en Amerikaanse wetenschappers gg-rijst ontwikkeld die drieëntwintig maal meer betacaroteen bevat. Bij deze vernieuwde 'golden rice' is het betacaroteen-gen afkomstig uit maïs in plaats van narcis ingebouwd^{62,63}. Echter, critici blijven van mening dat gg-rijst 'de verkeerde oplossing voor een verkeerd probleem' is. Zij wijzen erop dat een tekort aan vitamine A consumptie samenhangt met armoede en dat er genoeg visproducten zijn die afdoende hoeveelheden vitamine A bevatten.

Westerse wereld

Ook in de Westerse wereld krijgt 'gezondheidsbevorderend' voedsel veel aandacht. Een ongezonde leefstijl, door de combinatie van te veel eten en weinig bewegen, leidt in de westerse wereld tot vetzucht en daarmee tot zogeheten welvaartsziekten, met name diabetes. De samenstelling van de voeding kan de kans op hart- en vaatziekten, constipatie, tandbederf en andere aandoeningen verlagen. Met voorlichtingscampagnes over bewegen en gezond eten proberen regeringen en gezondheidsorganisaties de burger aan te zetten tot een gezondere leefstijl en hem bewust te maken van hetgeen hij eet. Dit heeft geleid tot meer belangstelling van de westerse consument voor de samenstelling van het product. Producenten proberen op de wensen van de consument in te spelen en hun bedrijfsresultaten te verbeteren door lage vetpercentages en 'gezondheidsbevorderende' componenten op hun waar aan te prijzen. De effectiviteit van deze aanpassingen op de gezondheid van de consument is overigens vaak twijfelachtig.

gezondheidsbevorderende eigenschappen

De belangstelling van de consument is ook voor veredelaars aanleiding zich nog meer te richten op gewassen waaraan een claim voor gezondheidsbevorderende eigenschappen kan worden verbonden. Een voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van een nieuwe soja-variëteit met een verlaagd linolzuurgehalte in de geproduceerde sojaolie. Daardoor kan volgens het veredelingsbedrijf een stabielere sojaolie worden geproduceerd met een betere smaak⁶⁴. Een belangrijk bijkomend voordeel volgens de producent is dat de verwerkende industrie het product kan gebruiken als alternatief voor gehydrateerde soja-olie. Bij het hydreren tijdens het productieproces kunnen transvetzuren worden gevormd. Transvetzuren verhogen de kans op hart- en vaatziekten. De Amerikaanse firma Kellogs heeft aangekondigd de gg-olie in 2007 in haar producten te gaan verwerken⁶⁵. Ook is een veredelingsprogramma opgezet voor sojabonen die een hoger gehalte aan 'gezonde omega-3 vetzuren' bevatten. Beide variëteiten worden verkregen via traditionele veredelingsprogramma's^{66,67}. Daarnaast wordt gewerkt aan gg-soja met een verhoogd omega-3 gehalte. DuPont heeft bekend gemaakt een gg-soja te hebben ontwikkeld die 40% (van het totale oliegehalte) omega-3 vetzuren bevat. Ook andere bedrijven werken aan 'omega-3' gg-varianten van onder andere koolzaad (canola) en brassicasoorten^{68,69}. Hoge gehalten aan omega-3 vetzuren zijn overigens in sommige conventionele gewassen al van nature aanwezig, zoals bij lijnzaad (55%)⁷⁰. Bij het doen van uitspraken over het gezondheidseffect van deze vetzuren moet voorzichtigheid worden betracht. Het optreden van een positief effect is nog onzeker, en er zijn ook zorgen in verband met gemelde associaties met prostaatkanker⁷¹.

Bij consument en bedrijfsleven staan ook anti-oxidanten zoals vitamine C, vitamine E, carotenoïden en flavonoiden in de belangstelling. Inmiddels zijn er onder meer gg-tomaten ontwikkeld met een verhoogd flavonoïdegehalte. In een voedingsexperiment met gg-muizen, die het humane CRP eiwit tot expressie brengen, bleek dat de consumptie van de gg-tomaten het CRP niveau aanzienlijk verlaagde⁷². CRP wordt in de lever geproduceerd en is een indicator voor cardiovasculaire ziektes en diabetes-II. Of een dergelijk construct eenzelfde effect heeft op mensen, zal nog moeten blijken.

De hierboven genoemde voorbeelden zijn slechts enkele van de producten waaraan gewerkt wordt. Voedingsdeskundigen zetten niettemin grote vraagtekens bij deze claims. Ondanks deze kritische geluiden gaat het bedrijfsleven onverminderd door met het ontwikkelen van en investeren in innovaties op het gebied van 'gezondheidsbevorderende' voeding. Of deze producten uiteindelijk ook op de Europese markt geïntroduceerd worden zal mede afhangen van in hoeverre de claims wetenschappelijk kunnen worden onderbouwd^{73,74}.

allergieën

Naast de voornoemde welvaartsziekten nemen in de beleving van de burger ook allergieën en overgevoeligheid voor pollen en voedsel in de westerse samenleving snel toe. Objectieve bewijzen hiervoor

ontbreken echter⁷⁵. Wetenschappers en bedrijven werken onderwijl aan mogelijkheden om allergische reacties voor grassen en bomen te verminderen of misschien zelfs te voorkomen. Ook op het terrein van voeding zijn al resultaten geboekt. Met behulp van biotechnologische technieken hebben onderzoekers inmiddels eiwitten en genen in appel geïdentificeerd die verantwoordelijk zijn voor de allergische reactie. Productie van een laag-allergeen appelras is de volgende stap⁷⁶.

De zoektocht naar gezondheidsbevorderende effecten beperkt zich niet tot planteigen stoffen als vitamines en mineralen, onverzadigde vetzuren of allergenen, maar richt zich ook op niet-planteigen stoffen zoals mycotoxines. Mycotoxines worden door schimmels onder bepaalde omstandigheden in de voeding gevormd. Granen, noten (aardnoten, pistachenoten, brazielnoten), vijgen, maïs, maar ook kruiden als nootmuskaat en pili-pili kunnen de mycotoxines bevatten⁷⁷. Mycotoxines kunnen onder meer worden verminderd door de schimmels te bestrijden. Het veredelen op gewassen die minder vatbaar zijn voor de diverse schimmels kan de hoeveelheid schadelijke mycotoxines sterk beperken. Bovendien wordt een 'anti-fungus' gg-ras gezien als een goed alternatief voor het gebruik van fungiciden⁷⁸. Of de ingebouwde genen die coderen voor eiwitten met een fungicide werking beter voor de mens zijn dan minieme residuen van bestrijdingsmiddelen (zoals fungiciden) is nog onduidelijk.

mycotoxines

2.2.2.2 Duurzame productie

Veredelingspraktijken sluiten aan op de wens van overheden om op duurzame wijze land- en bosbouw te voeren, waarbij het milieu zo veel mogelijk wordt gespaard. Door te veredelen op rassen met plaagen ziekteresistenties kan het gebruik van bestrijdingsmiddelen in principe teruggedrongen worden. De afhankelijkheid van kunstmest kan worden verminderd door gewassen te selecteren die bijvoorbeeld in staat zijn op efficiëntere wijze stikstof of andere kunstmestcomponenten uit de bodem op te nemen en om te zetten in bouwstoffen. Dergelijke gewassen kunnen leiden tot een minder milieubelastende teelt. Californische wijnboeren, die voorheen nogal sceptisch stonden tegenover het gebruik van biotechnologie hebben uitgesproken dat zij hopen dat biotechnologie op de lange termijn kan bijdragen aan een duurzame druiventee⁷⁹.

Ook selectie op eerder genoemde eigenschappen die leiden tot een verhoogde of efficiëntere productie zijn voordelig voor het milieu. De groei van het areaal voeder- en voedingsgewassen en bosbouw, dat ten koste gaat van de natuur, kan hierdoor worden gematigd.

Gewasbeschermingsmiddelen en gg-gewassen

Aan de teelt van gg-gewassen kunnen zowel milieuvoordelen als -nadelen verbonden zijn. De toelating van gg-gewassen is strikt gereguleerd, ondermeer uit angst dat een gg-gewas zich ontpopt tot een moeilijk te bestrijden onkruid of dat uitkruising met wilde verwanten en verspreiding van de ingebrachte transgenen leidt tot nadelige effecten voor het milieu. Gg-gewassen kunnen ook milieuvoordelen met zich meebrengen, zoals een reductie van het pesticidengebruik, gebruik van minder gevaarlijke herbiciden en een vermindering van de CO₂ uitstoot^{80,81}.

Goed onderbouwde gegevens over de milieuvoordelen of nadelen ontbreken echter vaak en generaliserende uitspraken zijn lastig te maken. Of de teelt van gg-gewassen leidt tot meer of minder gebruik van gewasbeschermingsmiddelen hangt sterk af van het soort gg-gewas en de praktijken die worden toegepast bij de teelt van het gg-gewas, in vergelijking met de conventionele teeltpraktijken die worden vervangen. Per gewas zijn er grote verschillen in de diversiteit en in de grootte van de plaagdruk c.q. onkruiddruk.

Recentelijk zijn de resultaten van een grootschalig onderzoek verschenen waarin de effecten van de teelt van gg-katoen op pesticidengebruik, oogst en de biodiversiteit is onderzocht in Arizona⁸². Het gebruik van insecticiden bleek significant lager te zijn in de gg-teelt. De betreffende gg-katoen (Bt-katoen) is resistent tegen de voornaamste belager, de 'pink bollworm'. Naast dit insect zijn er ook nog verschillende andere plaaginsecten. In de conventionele katoenteelt wordt intensief gespoten met breed werkende insecticiden die zowel de 'bollworm' als andere plaaginsecten bestrijden. Het feit dat het pesticidengebruik lager was bij de teelt van Bt-katoen betekent dat de bestrijding van de secundaire plagen mogelijk was met beperkte inzet van insecticiden. Dit kan echter sterk afhankelijk zijn van de aanwezige plagen en is geografisch verschillend⁸².

Ook voor andere landen, zoals India en China, zijn gunstige effecten van de teelt van Bt-katoen op het gebruik van pesticiden gemeld^{83,84}. De voordelen van Bt-katoen kunnen echter binnen een aantal jaren

milieuvoordelen als -nadelen

Bt-katoen



insecticiden

verdwijnen. Chinese boeren die in het eerste jaar dat ze Bt-katoen verbouwen nog 70% minder insecticiden gebruikten, bleken na zeven jaar evenveel insecticiden te spuiten als boeren met conventionele katoen⁸⁵. De populaties secundaire plaaginsecten zijn dusdanig toegenomen dat boeren tot twintig keer per teeltseizoen spuiten. De mate van toename van secundaire plagen is grotendeels afhankelijk van de gehanteerde teeltpraktijk. Vooral het toepassen van 'refuge' zones met niet gg-gewas, vanwege resistentie management, kunnen het aantal predatoren van plaaginsecten sterk verhogen. Uit de Chinese gegevens kan dan ook niet geëxtrapoleerd worden dat deze situatie in dezelfde mate zal optreden in andere landen of gebieden waar andere teeltregimes gehanteerd worden of andere plagen voorkomen⁸⁵. Overigens is een toenemende ziektedruk van secundaire plagen of ziekten een algemeen kenmerk bij bestrijding van plantenziektes. Dit is niet gerelateerd aan de teelt van gg-gewassen maar komt algemeen voor bij de introductie van nieuwe bestrijdingsmiddelen of beheersmaatregelen.

herbicidengebruik

Naast insectenresistente gg-gewassen worden wereldwijd vooral herbicidentolerante gg-gewassen geteeld. Of de teelt van deze gewassen leidt tot een toename van het gebruik van herbiciden is niet in algemene zin te zeggen en hangt in individuele gevallen sterk af van het gewas, de teeltomstandigheden en de klimaatsomstandigheden, als ook van het conventionele herbicidengebruik. Publicaties betreffende het herbicidengebruik bij gg-gewassen spreken elkaar tegen. In sommige publicaties wordt een (wereldwijde) afname van herbiciden gerapporteerd^{80,86}, andere publicaties wijzen juist op een toename van het herbicidengebruik door gg-gewassen⁸⁷. In Brazilië is het gebruik van glyfosaat (het actieve herbicidebestanddeel waarvoor de meeste gg-soja tolerant is) sinds de introductie van gg-soja met 95% gestegen⁸⁸. Uit de eerder genoemde grootschalige studie naar de teelt van gg-katoen in Arizona bleek dat het gebruik van herbiciden bij gg-teelt en conventionele teelt gelijk was. Ook hier is het soort gewas en de gehanteerde teeltpraktijk, zoals het moment van bespuitingen, van grote invloed op het totale herbicidengebruik.

'no (of low) tilling'

De toepassing van herbicidentolerante gewassen heeft in een aantal gevallen de overgang naar 'no (of low) tilling' gestimuleerd. Dit betekent dat het land niet wordt omgeploegd, maar dat met herbicidenbespuitingen volstaan kan worden. Verminderd omploegen van het akkerland heeft een aantal voordelen. Bij het ploegen komt CO₂ uit de grond vrij en ook door het brandstofgebruik van de tractoren bij het ploegen wordt CO₂ uitgestoten. Door niet of verminderd te ploegen wordt meer koolstof in de bodem opgeslagen^{89,90}. Verder wordt de bodemstructuur niet verstoord, is er een rijker bodemleven, bevat de bodem een hoger gehalte aan organisch materiaal en is er minder erosie. 'No tillage' heeft echter ook een aantal nadelen, waaronder de toename van bepaalde ziekten, plagen en onkruiden; er treden grote verschuivingen in het aanwezige spectrum op. Doordat het gehele jaar plantmateriaal aanwezig is, kunnen ziekteverwekkers zich beter handhaven. Dit kan weer leiden tot de noodzaak van meer beheersmaatregelen zoals bespuitingen. Wat betreft onkruiden en herbiciden wordt de kans op resistentie vergroot door de eenzijdige volledige afhankelijkheid van herbiciden.

Met betrekking tot de situatie in Nederland moet opgemerkt worden dat de thans beschikbare insectenresistente gg-gewassen niet van belang zijn voor de Nederlandse teelt. Wel is het aannemelijk dat een gg-aardappel resistent tegen de aardappelziekte (*Phytophthora infestans*) leidt tot een reductie van het volume fungiciden dat toegepast wordt in Nederland.

Biobased economy

Een ontwikkeling waar momenteel veel aandacht naar uit gaat, is het veredelen van gewassen voor de 'biobased economy'. In een zogenaamde 'biobased economy' draait de economie op duurzaam gewonnen grondstoffen. Een van deze grondstoffen is biomassa afkomstig van planten. Biomassa wordt gebruikt als 'groene grondstof' voor de productie van (petro)chemische producten zoals plastics, verven en brandstof. Processen waarbij nu gebruik gemaakt wordt van fossiele brandstoffen. Fossiele brandstoffen worden echter in de toekomst schaars doordat de bestaande olie-, en gasvoorraden uitgeput zullen raken. Bovendien draagt de verbranding van fossiele brandstoffen bij aan het broeikaseffect. De Europese Unie heeft een krachtig beleid ingezet om de inzet van fossiele brandstoffen in te perken en de klimaatsgevolgen terug te dringen⁹¹. De inzet van biobrandstoffen zou een bijdrage kunnen leveren aan de oplossing voor dit probleem.

De netto opbrengst van zogenaamde eerste generatie biobrandstoffen is echter beperkt omdat de moderne landbouw zelf een grootverbruiker is van fossiele brandstoffen. Bovendien staat de afwezigheid van beschikbare arealen grootscheepse toepassing van deze biobrandstoffen in de weg. Daarbij kan

duurzaam gewonnen grondstoffen

'biopharming'

voedingsgewassen

bioremediatie

zware metalen

de toepassing van eerste generatie biobrandstoffen leiden tot het kappen van oerwouden ten bate van olieplantages en werkt het prijsopdrijvend op de voedselprijzen in ondermeer ontwikkelingslanden. In hoofdstuk 3 'industriële biotechnologie' wordt uitvoerig op deze problematiek ingegaan.

3.1.2.3 De plant als productiefabriek

Planten worden gezien als een goed alternatief voor het produceren van hoogwaardige componenten. De kosten zijn relatief laag, de opbrengst hoog en er kan voortgebouwd worden op bestaande agrarische kennis. Bovendien zijn er geen plantenvirussen bekend die mensen kunnen infecteren en kan de ontwikkeling in een korter tijdsbestek plaatsvinden⁹².

Een ontwikkeling die al geruime tijd op dit gebied gaande is, is de productie van farmaceutische middelen, zoals vaccins en geneesmiddelen in planten, 'biopharming' genaamd.

Argentijnse wetenschappers hebben een alfalavariëteit ontwikkeld die een vaccin produceert tegen mond- en klauwzeer. Genen coderend voor eiwitten van het mond- en klauwzeervirus (FDMV (*Food and mouth disease virus*) VP1 en FMDV 3c) worden in alfalfa tot expressie gebracht. Testen op laboratoriummuizen waren succesvol, zij vertoonden een verhoogde immuniteit⁹³. Vaccins uit gg-planten voor onder meer cholera en Hepatitis B zijn in ontwikkeling⁹².

Ook de productie van geneesmiddelen in planten is een bekende strategie⁹². Het Amerikaanse bedrijf Plant Biotechnology heeft tabak voorzien van het humane eiwit CaroRx dat cariës tegen gaat. Het eiwit voorkomt dat de bacteriën verantwoordelijk voor tandplak, zich hechten aan het tandglazuur⁹⁴.

Productie van niet-planteigen stoffen en met name geneesmiddelen in voedingsgewassen is ondanks de hierboven genoemde voordelen echter omstreden. Dit werd onder meer duidelijk zichtbaar toen het Amerikaanse bedrijf Venteria Biosciences voor commerciële teelt van gg-rijst, voorzien van biomedische componenten een vergunning in Missouri aanvraag. Levensmiddelenproducenten waren fel gekant tegen teelt van dergelijke gg-gewassen. Vermenging met hun 'gewone' voedingsmiddelen of veevoeder viel niet uit te sluiten en dit zou hun producten onverkooptbaar maken. De grootste bierproducent in Amerika, Anheuser-Busch, dreigde niet langer rijst af te nemen van telers uit Missouri⁹⁵.

De COGEM heeft in 2004 een signalering over 'farmagewassen' uitgebracht waarin zij onder meer ingaat op de risico's voor het milieu van farmagewassen, op de discussie omtrent vermenging en aanbeveelt voor deze technologie geen voedingsgewassen gebruiken⁹⁶.

Vanwege de bovengenoemde bezwaren wordt tegenwoordig ook gewerkt aan productie van farmaceutica in plantencelsystemen, waarbij gebruik gemaakt wordt van fermentoren. Of plantencellen hierbij grotere voordelen bieden dan alternatieve systemen zoals diercellen, bacteriën of gisten en dergelijke valt nog te bezien.

3.1.2.4 Planten reinigen de bodem

Sommige plantensoorten zijn in staat zeer hoge concentraties van een metaal of andere toxische verbinding uit de bodem op te nemen (hyperaccumulatie) of onschadelijk te maken zonder nadelige gevolgen voor de plant zelf. Deze stoffen worden opgeslagen in de plant of omgezet in andere minder schadelijke stoffen of gassen die door de plant worden uitgescheiden via de huidmondjes. Ook kunnen planten verontreinigingen in de grond omzetten naar andere verbindingen waardoor de verontreinigingen gestabiliseerd worden en geen milieurisico meer vormen⁹⁷. Het gebruik van planten om bodemverontreinigingen op te ruimen wordt aangeduid met bioremediatie of fyto-remediatie. Planten die hiervoor het meest geschikt zijn moeten beschikken over een groot wortelstelsel, de verontreinigingen in de bovengrondse delen opslaan, een snelle groei vertonen en grote hoeveelheden biomassa produceren⁹⁷. Fyto-remediatie wordt al geruime tijd toegepast bij lage tot middelmatige bodemverontreinigingen. Een van de voordelen van fyto-remediatie is dat het relatief goedkoop is⁹⁸. Een nadeel is echter dat het reinigen van de grond via deze weg een langdurig proces is⁹⁹.

Echter lang niet alle planten, die van nature in staat zijn om bepaalde verontreinigingen op te nemen, zijn geschikt voor fyto-remediatie. Vaak zijn het kruidachtige soorten met een lage biomassa productie of een klein wortelstelsel. Ook kunnen niet alle stoffen, met name sommige zware metalen, door planten worden opgenomen. De wortels van de plant moeten een stof kunnen uitscheiden waardoor de metalen in opgeloste vorm komen, en na opname moet de plant in staat zijn om de metalen te detoxificeren, te transporteren en op te slaan in de stam of bladeren¹⁰⁰. Opheldering van de onderliggende mechanismen en de identificatie van de eiwitten en genen die hierbij betrokken zijn, zoals membraan-



transporteiwitten en phytochelatines, heeft het mogelijk gemaakt om gg-planten te ontwikkelen met een verhoogde efficiëntie voor bioremediatie¹⁰¹.

Het gebruik van gg-planten voor bioremediatie heeft als voordeel dat gebruik gemaakt kan worden van plantensoorten met een hoge biomassa productie en grote wortelstelsels, zoals bomen, in plaats van de vaak kruidachtige soorten die van nature in staat zijn zware metalen te accumuleren. Daarnaast wordt het door genetische modificatie mogelijk om meerdere verschillende metalen door een plant te laten opnemen. In de natuur is hyperaccumulatie namelijk overwegend specifiek voor één metaal¹⁰¹.

Het is verder mogelijk om bacteriële genen in te bouwen om eigenschappen te verkrijgen die normaliter niet voorkomen in planten. Een voorbeeld hiervan is kwik, dat voor zover bekend niet door planten kan worden opgenomen. Door echter het bacteriële ‘*mercuric ion reductase*’ gen in populieren in te bouwen, kunnen deze bomen kwikverontreinigingen uit de bodem opnemen. Het voordeel van populieren is dat ze snel groeien, een grote hoeveelheid biomassa produceren, een groot wortelstelsel hebben, en een plantensoort is die niet voor (vee)voedsel doeleinden geteeld wordt. In de Verenigde Staten werd het eerst melding gemaakt van veldexperimenten waarbij gg-populieren (*Populus deltoides*) werden ingezet om met kwik verontreinigde grond te reinigen¹⁰². Op het grondgebied van voormalige Duitse kopermijnen is men eveneens gestart met veldexperimenten waarmee getracht wordt met zowel gg-populieren als wildtype populieren de zware metalen uit de bodem te verwijderen. De voorlopige resultaten laten zien dat de transgene populieren een hogere capaciteit hebben verworven voor de accumulatie van zware metalen wanneer dit vergeleken wordt met wildtype bomen. Dit was echter alleen het geval op sterk vervuilde gronden. Controle gebieden met minder verontreiniging lieten geen verschil zien tussen transgene en niet transgene populieren⁹⁹.

Ook zijn gg-planten ontwikkeld die arsenicum en cadmium kunnen opnemen of sterke verhoogde gehalten aan lood of zink kunnen opslaan. Veel van deze experimenten worden echter uitgevoerd met een voedselgewas, *Brassica juncea* (sareptamosterd of Indische bruine mosterd). Bij veldexperimenten zullen niet alleen maatregelen getroffen moeten worden om vraat door insecten of dieren tegen te gaan, maar ook om vermenging met voor menselijke consumptie bestemde gewassen tegen te gaan. Daarbij vormt uitkruising met wijdverbreid voorkomende verwanten bij brassica-soorten een probleem⁹⁶.

Niet alleen bij grond- maar ook bij watervervuiling zou fyto-remediatie een efficiënte oplossing kunnen bieden. Een nieuwe ontwikkeling op dit gebied is de inzet van gg-helofytenfilters met een verhoogde fyto-remediatie capaciteit. Helofytenfilters zijn moerasplanten die in staat zijn om vervuild water te zuiveren. Voor de ontwikkeling van transgene varianten van moerasplanten zoals Amerikaans slijkgras (*Spartina alterniflora*), riet (*Phragmites australis*) en de grote lisdodde (*Typha latifolia*) zijn onderzoeksprogramma’s opgezet¹⁰³.

3.1.2.5 Omstreden ontwikkelingen

De toepassing van genetische modificatie in de landbouw is van oudsher omstreden. De discussie spitst zich voornamelijk toe op milieu- en voedselveiligheid. De argumenten van voor- en tegenstanders van genetische modificatie zijn de afgelopen decennia nauwelijks veranderd^{104,105}. Veldproeven zijn de afgelopen jaren in Nederland maar ook in andere Europese landen stelselmatig vernietigd. Elders in deze achtergrondstudie wordt dieper ingegaan op het maatschappelijke debat. Echter, enkele nieuwe ontwikkelingen in de landbouw verdienen hier vermelding.

Bomen en grassen

De thans uitgevoerde veldproeven met bomen dienen een tweeledig doel. Enerzijds betreft het opbrengstverhogende eigenschappen als ziekteresistenties, insectenresistenties, herbicidentolerantie en dwerggroei^{29,106,107}. Dwerggroei heeft onder meer als voordeel dat de productiviteit van het gewas verhoogd wordt doordat de boomgaard dichter beplant kan worden. Anderzijds wordt veel onderzoek gedaan naar bomen (voornamelijk populieren en eucalyptussen) ten behoeve van een verbeterde opbrengst¹⁰⁶. Tevens worden veldproeven uitgevoerd met bomen met een verlaagd ligninegehalte¹⁰⁸. Een laag ligninegehalte vermindert de afhankelijkheid van chemicaliën die bij de papierproductie noodzakelijk zijn om lignine af te breken.

Eveneens opvallend is de toename die te zien is in veldproeven met gg-grassen. Een aanzienlijk deel van deze gg-grassen, waaronder ‘creeping bentgrass’ heeft de golfbaan als bestemming, maar ook gg-grassen voor het grasveld thuis zijn in ontwikkeling¹⁰⁹. Monsanto en Scotts hebben in ‘creeping bentgrass’ (*Agrostis stolonifera*) herbicidentolerantie ingebouwd^{110,111}. Op deze wijze zal het mogelijk worden om de ‘greens’

vrij te houden van onkruiden door bespuitingen met herbiciden. Anderen werken aan het inbouwen van schaduwtolerantie in golfgras om ook schaduwrijke plekken van goed gras te kunnen voorzien. Evenals bomen zijn grassen voorzien van genen die van invloed zijn op de pollenproductie en tot een verminderde allergeniciteit leiden¹¹². Ook wordt gewerkt aan zout en droogtetolerantie. In potproeven met genetisch gemodificeerd ‘creeping bentgrass’ met een verhoogd abscisinezuurgehalte, bleek dat gg-planten hogere zoutconcentraties en droogtecondities konden overleven dan niet gemodificeerde planten¹¹³.

Teelt van gg-bomen en grassen is wereldwijd zeer omstreden. Critici wijzen erop dat bomen een lange levenscyclus hebben, dat pollen van bomen over grote afstanden verspreid worden en dat uitkruising met wilde verwanten en daarmee verspreiding van de ingebrachte genen niet te voorkomen valt¹¹⁴. Een voorval in China, waar meer dan een miljoen gg-bomen zijn aangeplant om onder meer verdere woestijnvorming in de Gobi-woestijn tegen te gaan wordt door critici als exemplarisch gezien voor de problematiek. De gg-bomen zijn voorzien van een ziekteresistentie. Naar verluidt zijn de bomen echter zo wijdverspreid aangeplant dat momenteel onduidelijk is waar de gg-bomen zich bevinden¹¹⁵. Hierdoor is het monitoren van eventuele effecten onmogelijk. Ook het verwijderen van de bomen bij nadelige effecten is onmogelijk.

Ook voor grassen wordt gewaarschuwd voor de lange afstanden die het pollen kan overbruggen en de gevolgen daarvan. Onderzoek toonde aan dat het pollen van ‘creeping bentgrass’ zich over ruim 20 kilometer kan verspreiden¹¹⁶. Recent heeft een Amerikaanse rechter veldproeven met het hierboven genoemde ‘creeping bentgrass’ ontwikkeld door Scotts, verboden. De rechter oordeelde dat de kans dat gg-grassen zich vestigen in beschermde graslanden niet verwaarloosbaar klein is¹¹⁷.

Stapelen van eigenschappen (‘stacked traits’)

Een duidelijke trend die te onderscheiden is, betreft het inbouwen van meerdere genen in één plant. Enerzijds om een plant van meerdere eigenschappen te voorzien (‘stacked traits’), anderzijds om eigenschappen in te bouwen die door een combinatie van genen, polygeen, zijn bepaald. Voor het verkrijgen van bijvoorbeeld veel stresstoleranties verwachten onderzoekers dat meerdere genen in de plant moeten worden ingebouwd.

Het stapelen van eigenschappen is al geruime tijd gaande. Op dit moment bevat 13% van de commerciële geteelde gg-gewassen de combinatie van herbicidentolerantie en insectenresistentie. In 2006 groeide het aandeel van deze gewassen met 30%, tegen respectievelijk 10% en 17% van gewassen met de afzonderlijke eigenschappen⁹. Het stapelen blijft echter niet beperkt tot deze combinatie en deze eigenschappen. In China vinden veldproeven plaats met gg-aardappelen voorzien van zowel herbiciden- als zouttolerantie. En op de Filippijnen is een veldproef met gg-rijst in voorbereiding waarin zowel schimmel-, insect- en bacterieresistentie als zouttolerantie is ingebouwd³⁰.

De ontwikkelingen op het gebied van het stapelen van genen en stresstoleranties leiden tot discussie bij ecologen die betrokken zijn bij de beoordeling van de introductie van gg-gewassen in het milieu. Zij stellen dat bij de huidige generatie van gg-gewassen, waarbij één of twee (relatief eenvoudige) eigenschappen zijn ingebouwd, de ecologische risico’s voorspelbaar en beoordeelbaar zijn. Indien combinaties van veel verschillende eigenschappen worden ingebouwd is een mogelijke interactie of synergetisch effect op het ecologische fenotype van de plant moeilijk voorspelbaar. Risicobeoordelingen van individuele eigenschappen kunnen derhalve niet eenvoudig bij elkaar ‘opgeteld’ worden. Bij stresstoleranties speelt de vraag welke rol het inbouwen van stresstoleranties heeft op het gedrag van planten.

3.1.3 Nederlandse veredelingsbedrijven tonen weer interesse in genetische modificatie

Uit contacten met Nederlandse veredelingsbedrijven blijkt dat deze genetische modificatie van planten niet langer schuwen. De ontwikkelingen die wereldwijd op het gebied van gg-gewassen gaande zijn hebben ook hun effect op de houding van Europese en Nederlandse veredelaars. Zij kunnen niet achterblijven bij de technologische ontwikkelingen. De overname van Seminis, marktleider op het gebied van groente- en fruitzaden, door Monsanto¹¹⁸ heeft dat gevoel aangewakkerd. Verwacht wordt dat na de overname, biotechnologie en met name genetische modificatie ook bij Seminis een belangrijke rol binnen de veredelingsprogramma’s gaat spelen.

Ook de ontwikkelingen die zich binnen Europa op dit terrein afspelen, dragen wellicht bij aan een toenemende interesse van Nederlandse veredelingsbedrijven. Het *de facto* moratorium voor import en

gg-populieren

arsenicum en cadmium

helofytenfilters

bomen

grassen

wereldwijd zeer omstreden

discussie bij ecologen



teelt van gg-gewassen binnen Europa is opgeheven, de WTO zaak, waarop hieronder nader zal worden ingegaan, is in het voordeel van de Verenigde Staten beslecht en Europa begint zich in te stellen op coëxistentie binnen de landbouw.

Met een toenemende interesse van Europese veredelingsbedrijven is het aannemelijk dat het aantal veldproeven binnen Europa zal stijgen⁴⁰. Wellicht kan dit een indicator zijn voor een eventuele toename van commerciële teelt.

3.1.4 De Europese Commissie worstelt met het beleid ten aanzien van gg-gewassen

Met de uitspraak van de wereldhandelsorganisatie WTO (World Trade Organisation), juni 2006, dat Europa haar grenzen moet openstellen voor gg-gewassen of afgeleide producten hiervan, lijkt het eind van een jarenlang handelsconflict met de Verenigde Staten, Canada en Argentinië in zicht. Het argument van de drie genoemde landen dat wetenschappelijke rechtvaardiging voor een feitelijk moratorium ontbreekt, werd gegrond verklaard. Economische sancties dreigen als Europa zich niet aan de uitspraak houdt¹¹⁹.

De Europese Unie heeft de uitkomst van de rechtzaak echter niet afgewacht. In mei 2004 verleende de Europese Commissie (EC) toestemming voor de import van Bt-11 suikermaïs¹²⁰ en luidde daarmee het einde van het Europees *de facto* moratorium op import en teelt van gg-gewassen in. Kort daarvoor werd de EU-wetgeving voor etikettering en traceerbaarheid van kracht¹²¹. Producten waarin ggo's zijn verwerkt, worden sindsdien voorzien van een gg-etiket. Regelgeving om te zorgen dat teelt van gg-gewassen naast teelt van conventionele en biologische gewassen mogelijk wordt binnen Europa, is de volgende stap.

Deze opsommingen van gebeurtenissen en besluiten van de EC doen vermoeden dat de Europese Unie uiteindelijk toch bereid is gg-gewassen, onder bepaalde voorwaarden, toe te laten. Ondanks dit besluit zijn de gemoederen bij de Europese burgers en een aantal lidstaten bij lange na niet bedaard. Lidstaten die jarenlang geageerd hebben tegen de import van gg-gewassen of hiervan afgeleide producten, zien zich, ondanks herhaaldelijk verzet, geconfronteerd met gg-gewassen. Zij zijn verontwaardigd over de wijze waarop de besluitvorming tot stand komt en spreken openlijk hun twijfel uit over de democratie van Europa^{122,123}. Daarbij lijkt de heersende ggo- wet- en regelgeving niet te kunnen voorkomen dat de Europese consument (tersluiks) met gg-producten te maken krijgt.

3.1.4.1 Verdeeldheid tussen lidstaten leidt tot verzet

Sinds april 2004, wanneer de eerste toelating na afkondiging van het moratorium aan de orde is, blijkt er bij de beoordeling van aanvragen verdeeldheid te heersen tussen de lidstaten. De meerderheid van de lidstaten die verantwoordelijk worden gehouden voor het *de facto* moratorium én een aantal van de nieuwe lidstaten zijn tegen import en teelt van gg-gewassen of onthouden zich van stemming. De benodigde tweederde meerderheid van de stemmen vóór toelating wordt echter niet gehaald, een blokkerende minderheid om toelating te voorkomen evenmin. Het is derhalve aan de Europese Commissie om de patstelling te doorbreken en een besluit te nemen. Onder druk gezet door de klacht van de Verenigde Staten, Canada en Argentinië bij de WTO heeft de EC zich tot op heden, tot groot ongenoegen van de tegenstanders, uitsluitend positief uitgesproken. De toestemmingen beperken zich vooralsnog tot import en verwerking¹²⁰. Toestemmingen voor teelt van genetische gemodificeerde gewassen binnen de Europese Unie zijn vooralsnog niet afgegeven, maar het is de vraag of dit zo zal blijven.

Naast een toenemende onvrede over het ondemocratische gehalte van een dergelijk gang van zaken, wordt door tegenstanders ook openlijk getwijfeld over de kwaliteit van de risicobeoordelingen¹²⁸. De meerderheid van de lidstaten vindt de wetenschappelijke onderbouwingen voor de toegestane markt-toelatingen onvoldoende en pleit voor aanscherping¹²⁴. Slechts Nederland, Groot-Brittannië en Ierland waren van mening dat de huidige risicobeoordeling volstaat¹²⁵.

De ontevredenheid onder de lidstaten heeft er in geresulteerd dat de Europese Commissie april 2006 een voorstel ter verbetering heeft gedaan om de wetenschappelijke consistentie en de transparantie van afweging te verhogen¹²⁶. Deze verbeteringen zijn er met name op gericht meer consensus te verkrijgen tussen de lidstaten. In hoeverre aanpassing van de risicobeoordeling de toelating van gg-gewassen be-

vordert, blijft echter de vraag. Niet volledig uit te sluiten valt dat in plaats van een versoepelde toelating van gg-gewassen een nieuw Europees breed *de facto* moratorium zich aandient. Enerzijds doordat de voorgestelde procedure uitnodigt tot een slepende besluitvorming, anderzijds door schommelingen in het stemgedrag van lidstaten. Een belangrijk deel van, vooral de nieuw toetredende, EU-lidstaten heeft zich de afgelopen twee jaar onthouden van stemming¹²⁷. Echter, ook de meeste van deze landen staan weinig positief ten opzicht van toepassing van genetische modificatie in de landbouw. Zo verzet de Poolse regering zich meer en meer tegen gg-teelt en heeft zij aangegeven een verbod voor heel het land te willen instellen. Slechts een drietal landen waaronder Nederland behoort op dit moment tot de 'voorstanders'. Indien minder landen zich van stemming onthouden en 'tegenstemmen' kan dit leiden tot gekwalificeerde meerderheden tegen toelating. Bedacht moet worden dat kleine politieke verschuivingen binnen lidstaten grote gevolgen kunnen hebben voor de stempositie en daarmee de verdeling van stemmen binnen Europa.

Coëxistentie

Ook het invoeren van coëxistentiebeleid waardoor teelt van gg-gewassen naast conventionele en biologische gewassen binnen Europa mogelijk moet worden gaat niet zonder slag of stoot^{128,129}. Vanwege de grote verscheidenheid in landbouwpraktijken binnen Europa heeft de Europese Unie, na lang wikken en wegen, besloten om niet over te gaan op Europees brede wet- en regelgeving maar dit over te laten aan de lidstaten. Wel worden vanuit de Europese Unie randvoorwaarden gesteld^{130,131}.

Denemarken, Duitsland en Portugal en de zes 'länder' van Oostenrijk hebben maatregelen vastgelegd in speciale wetgeving. In Nederland werd, onder leiding van Jaap van Dijk, de commissie Coëxistentie Primaire Sector opgericht, waarin naast de veredelingsbedrijven ook vertegenwoordigers van biologische telers plaats hadden¹³². Met het opstellen van een coëxistentieverordening¹³³ naar aanleiding van het rapport van de Commissie van Dijk¹³⁴ is in theorie de teelt van gg-maïs, aardappel en (suiker)biet in Nederland vanaf 2005 mogelijk.

Hoewel dit mogelijk indruist tegen de Europese wet- en regelgeving én de uitspraak van de WTO, hebben verschillende lidstaten aangekondigd teelt van gg-gewassen te weren door zichzelf ggo-vrij te verklaren of binnen hun grenzen gentechvrije regio's aan te wijzen. Oostenrijk, Frankrijk, Duitsland, Griekenland en Luxemburg hebben in het verleden voor een aantal ggo's, met een beroep op de vrijwaringsclausules ('safeguard clauses') in de EU-richtlijnen, nationale importverboden ingesteld die nog altijd van kracht zijn. De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) concludeerde voorjaar 2006 dat er geen milieu- of gezondheidsrisico's waren die een beroep op de vrijwaringsclausule rechtvaardigen¹³⁵. Voorstellen tot opheffing van de clausules zijn door de EU-raad van ministers verworpen¹²⁷.

Verdeeldheid binnen Nederland

Hoewel Nederland binnen de context van de Europese Unie bekend staat als voorstander van genetische modificatie, zijn ook binnen Nederland de meningen sterk verdeeld. Het coëxistentieconvenant is niet zonder slag of stoot tot stand gekomen en vindt niet bij iedereen goedkeuring. Platform Biologica, namens de biologische telers deelnemer aan de Commissie van Dijk en medeopsteller van het convenant, distantieerde zich van het convenant vlak voor overhandiging aan minister Veerman van LNV. Zij riepen, onder druk van hun achterban, op om teelt voorlopig niet toe te staan totdat duidelijk zou zijn hoe de overige Europese lidstaten invulling geven aan coëxistentie¹³⁶. Hoewel Platform Biologica het uiteindelijke convenant toch ondertekende, pleitte het Platform voor wet- en regelgeving op Europees niveau.

Vergelijkbare gevoelens heersen er bij de Nederlandse NGO's die zich verenigd hebben in de 'Gentech coalitie'. Deze brede coalitie, bestaande uit ondermeer de Dierenbescherming, Goede Waar & Co, Greenpeace, Milieudefensie, en XminY, verzocht de minister van LNV in een door hen opgestelde petitie het convenant niet te aanvaarden en teelt van gg-gewassen binnen Nederland niet toe te staan¹³⁷. Zij veroordelen de wijze waarop het convenant tot stand is gekomen en zien het als een sluwe daad van de regering om de biologische boeren 'mede schuldig' te maken aan teelt van gg-gewassen.

Vooralsnog lijkt het aanvaarden van het coëxistentieconvenant niet te leiden tot grote arealen gg-gewassen in Nederland. Op dit moment vindt er in Nederland geen commerciële teelt van gg-gewassen plaats en de verwachting is dat hierin op korte termijn geen verandering komt. De Europese vergunningaanvragen voor teelt van gg-gewassen hebben veelal betrekking op gg-gewassen die óf niet in Nederland geteeld kunnen worden zoals katoen en soja óf die voorzien zijn van eigenschappen die voor Nederland niet of minder interessant zijn zoals resistentie tegen de maïsboorder.

World Trade Organisation

Europese Commissie

kwaliteit van de risicobeoordelingen

commissie Coëxistentie Primaire Sector

gentechvrije regio's

coëxistentieconvenant

'Gentech coalitie'



zetmeelaardappelen

De verwachting voor Nederland is dat de teelt van gg-gewassen zich op korte termijn voornamelijk zal beperken tot gg-zetmeelaardappelen. Vergunning voor commerciële teelt is echter nog niet aangevraagd. Dat gg-aardappelen waarschijnlijk eerder de Nederlandse akkers zullen halen dan bijvoorbeeld gg-maïs komt mede voort uit de relatief beperkte problemen die er bij aardappel zijn te verwachten ten aanzien van pollenverspreiding en verontreiniging van niet-gg-partijen¹³⁸. Bij aardappelen wordt uitgegaan van pootgoed. Bovendien worden de zetmeelaardappelen (vooralsnog) gebruikt voor industriële toepassingen. Restproducten worden normaliter wel verwerkt tot veevoeder, maar momenteel vernietigd.

3.1.4.2 De Verenigde Staten blijven alert

De WTO, de Verenigde Staten, Argentinië en Brazilië houden de ontwikkelingen in Europa met argusogen in de gaten. De oproep om de Europese veiligheidsbeoordeling verder aan te scherpen zal bij hen niet in goede aarde vallen. Hoewel de Verenigde Staten als winnaar van de WTO-zaak wordt aangemerkt is deze zaak niet naar volle tevredenheid van de Verenigde Staten afgerond. De Europese regels voor traceerbaarheid en etikettering zijn nog steeds een doorn in het oog en worden gezien als handelsbelemmering.

Ook de rest van de wereld zal de situatie in Europa met belangstelling blijven volgen. Zoals ook in de vorige trendanalyse werd signaleerd zijn er landen die zich verschuilen achter Europa. Zij voeren de afkeurende en afwijzende houding van Europa als reden op om zelf geen gg-gewassen te verbouwen. Het verlies van afzetmarkt wordt hierbij als belangrijkste argument genoemd. De vraag is of de WTO-uitspraak en het opheffen van het moratorium hierin verandering brengen. Zolang de Europese consument afwijzend staat ten opzichte van genetisch gemodificeerd voedsel blijft dit argument actueel.

3.1.4.3 Consument wordt (tersluiks) geconfronteerd met gg-producten

Of er voor de Europese en Nederlandse consument op korte termijn iets verandert in het aanbod van gg-producten, is nog maar de vraag. Het is aan de grote voedingsmiddelenconcerns en grootwinkelbedrijven zoals Unilever en Albert Heijn om te bepalen of zij de consument confronteren met genetisch gemodificeerd voedsel. Vooralsnog lijkt dat niet het geval. Hoewel zij stellen dat van terughoudendheid bij de consument niet tot nauwelijks sprake is¹³⁹, zijn producten met een ggo-label steeds meer uitzondering dan regel¹⁴⁰.

aanbod gg-producten

ggo-label

De afwezigheid van een ggo-label betekent echter niet dat het product geen kleine hoeveelheden ggo kan bevatten. De WTO-zaak heeft niet als enige doel het openbreken van de markt. Een minstens zo belangrijke reden is het voorkomen van schadeclaims indien onbedoeld kleine hoeveelheden gg-producten worden aangetroffen in niet-gg-partijen. Alleen als een ggo in Europa is vergund, is een lichte verontreiniging tot 0,9% met deze ggo in niet-gg-partijen toegestaan. Het verontreinigde product hoeft dan niet voorzien te worden van een gg-etiket. Dit biedt producenten de mogelijkheid gg-vrije producten te exporten vanuit regio's waar tevens gg-teelt plaatsvindt en waar nultoleranties onhoudbaar zijn. Daarbij maakt een dergelijke drempelwaarde een lichte vermenging tijdens het verwerkingsproces geoorloofd. Voor niet toegelaten ggo's ligt de grens overigens op nul¹²¹.

Dat door Europese toelating van gg-producten het aantal onbedoelde vermenging zal toenemen, en de consument meer geconfronteerd zal worden met ggo's is aannemelijk.

De consument zal dit waarschijnlijk niet beseffen, evenmin als de consument momenteel nauwelijks weet heeft welke grote rol genetische modificatie speelt bij de productie van voedingsgewassen en voedingsmiddelen die niet als ggo gelabeld zijn. Voedingsadditieven, vitamines, smaakstoffen en dergelijke die geproduceerd zijn door gg-micro-organismen hoeven niet van een gg-etiket te worden voorzien. Ook vlees, melk, eieren en ander producten afkomstig van dieren, die zich gevoed hebben met gg-veevoeder, vallen buiten de etiketteringsplicht¹²¹.

Incidenten

In de afgelopen jaren is de Europese Unie verschillende keren geconfronteerd met vermenging in handelspartijen met niet-toegelaten ggo's. In 2005 bleek dat de voor import toegelaten gg-maïslinje Bt11 vermengd was geraakt met de onderzoekslinje Bt10¹⁴¹. Bt10 was ook in de Verenigde Staten niet toegelaten voor teelt of consumptie. Tijdens de productie van zaadgoed van de Bt11 maïslinje was er een vergissing begaan, waardoor sommige zaadproductielijnen van Bt11 gecontamineerd waren geraakt met Bt10. Als

gg-maïs

gg-rijst

gevolg hiervan heeft het Zwitserse biotechnologie-concern Syngenta in de periode van 2001 tot 2004 een mengsel van de maïslijnen Bt10 en Bt11 verkocht¹⁴². Maximaal 0,002% van de totale Amerikaanse Bt11-maïsexport bevatte volgens Syngenta Bt10 maïs. Dit komt ongeveer overeen met 1 miljoen kilogram. Een deel daarvan heeft de Europese markt bereikt door middel van de Bt11 exportkanalen om hier verwerkt te worden in voedsel en veevoeder.

In 2006 meldde Bayer Crop Science de autoriteiten in de Verenigde Staten en Europa dat de niet-toegelaten gg-rijst variant (LLRICE601) vermengd was geraakt in gewone partijen rijst¹⁴³. Na controles in Europese landen bleek in verschillende scheepsladingen vermenging te hebben plaatsgevonden. Voor LLRICE601 is nooit een toelatingsvergunning is aangevraagd in de Verenigde Staten of de Europese Unie. Naar aanleiding van het incident heeft Bayer in de Verenigde Staten een licentie aangevraagd voor LLRICE601. Interessant is dat eerder het toezicht door de USDA-APHIS op veldproeven zwaar bekritiseerd is en dat deze Amerikaanse overheidsinstantie verbeteringsmaatregelen aan het doorvoeren is¹⁴⁴.

Naast de vermenging van rijst uit de Verenigde Staten werd vermenging in Chinese rijst ook gemeld. Greenpeace en Friends of the Earth meldden gg-rijst in geïmporteerde rijstproducten uit China te hebben aangetroffen in onder andere Aziatische specialiteitwinkels in Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en Duitsland. Het zou hierbij een voortzetting betreffen van een eerder door hen gemeld incident met experimentele Bt-rijst in China. In China is gg-rijst niet toegelaten voor teelt of voedseldoeleinden. Een importeur heeft naar aanleiding van deze berichten rijstvermicelli van de schappen gehaald¹⁴⁵.

overeenkomsten

Al deze incidenten vertonen een aantal overeenkomsten. Het betreft vermenging met onderzoekslijnen die ook in het land van productie niet toegelaten waren voor commerciële toepassingen en de meldingen zijn afkomstig van het bedrijf zelf, of van een NGO. Pas bij latere gerichte controle werd de vermenging door de overheid aangetoond. Na de meldingen heeft de Europese Unie onmiddellijk maatregelen genomen zoals verscherpte controles en het weigeren van gecontamineerde handelspartijen. Overigens moet worden opgemerkt dat de voedsel- en milieuveiligheid nooit in het geding is geweest^{141,146}.

Wel roepen de incidenten vragen op over de handhaafbaarheid van het EU-beleid. Immers de controle op niet-toegelaten ggo's is verre van waterdicht en het valt te betwijfelen of bedrijven vermenging met ggo's, die in het land van productie wel toegelaten zijn, melden.

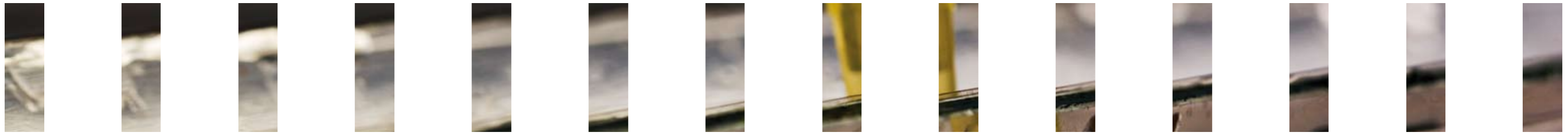
vermenging

Gezien het steeds grotere teeltareaal zal de vermenging met dergelijke ggo's hand over hand toenemen. Controle hierop lijkt grotendeels overgelaten te worden aan de marktpartijen. Officiële richtlijnen of standaarden voor testen op vermenging ontbreken echter. Het bedrijfsleven geeft thans vele miljoenen uit voor testen (bijvoorbeeld voor zaadzuiverheid) die niet algemeen geaccepteerd worden en waarvan onduidelijk is of deze voldoen. Het is de vraag of het mogelijk is om standaardtesten of richtlijnen te bedenken voor de detectie van onbekende ggo's. Incidenten met vermenging kunnen aanzienlijke economische gevolgen hebben. Het incident met LLRICE601 heeft ertoe geleid dat de Europese Unie sinds eind 2006 alle uit de Verenigde Staten geïmporteerde langkorrelige gg-rijst bij binnenkomst test op aanwezigheid van niet-toegelaten ggo's. Het probleem is hierbij dat het helaas niet mogelijk is te testen op onbekende ggo's die nooit voor markttoelating zijn beoordeeld. Verantwoordelijkheid voor de kosten van deze testen ligt bij de producent van de gg-rijst¹⁴⁷.

3.2 Conventionele (niet-gg)-gewassen versus gg-gewassen: nieuwe technieken vervagen de grens

De hernieuwde interesse van het Nederlandse bedrijfsleven in gg-gewassen betekent niet dat zij genetische modificatie en overige biotechnologische technieken afgelopen jaren links hebben laten liggen, integendeel. De Nederlandse agro-foodsector is toonaangevend mede dankzij zijn kennis van en zijn investeringen in de biotechnologie.

De kennis die uit onderzoek naar plantengenen (genomics), -eiwitten (proteomics), -metabolieten (metabolomics) beschikbaar komt wordt gebruikt om bestaande veredelings technieken te verfijnen of te ontwikkelen. Technieken waarvoor soms onduidelijk is of nakomelingen of producten die hiermee verkregen zijn, wel of niet als ggo moeten worden aangemerkt. De tweedeling in gg-gewas en niet-gg-gewassen lijkt niet altijd langer hanteerbaar. Afstemming van de huidige wet- en regelgeving op deze ontwikkeling lijkt onvermijdelijk⁸.



3.2.1 Technieken ten behoeve van conventionele gewassen

3.2.1.1 Marker assisted breeding

Een techniek als 'marker assisted breeding' waarbij voor de selectie van gewenste eigenschappen gebruik wordt gemaakt van genetische merkers, wordt in de conventionele veredeling al jarenlang succesvol toegepast⁸. Het gebruik van genetische merkers maakt grootschalige toetsingen van nakomelingen op de gewenste eigenschap al in een vroeg stadium mogelijk. De bloemkleur van nakomelingen kan bepaald worden ver voordat de bloemvorming op gang komt. Bovendien biedt de techniek de mogelijkheid om op efficiënte wijze te zoeken naar gewenste eigenschappen in oude landrassen of wilde verwanten en deze eigenschappen te herintroduceren in de veredelingsprogramma's.

3.2.1.2 Tilling

Een vrij recent ontwikkelde techniek die evenals 'marker assisted breeding' dient ter ondersteuning van de traditionele veredelingsprogramma's is tilling (Targeting Induced Local Lesions In Genomes)^{148,149}. Bij tilling wordt gebruik gemaakt van mutagentia in combinatie met een specifieke moleculaire selectiemethode. Enerzijds kunnen door het uitschakelen van genen met behulp van mutagentia de functies van deze genen worden bepaald en kunnen deze geselecteerd worden voor veredelingsprogramma's. Anderzijds biedt de techniek de mogelijkheid om voor één of meerdere genen betrokken bij een eigenschap de mate van genexpressie en daarmee de bewuste eigenschap te reguleren.

Onderzoekers hebben met behulp van tilling de zetmeelsamenstelling van tarwekorrels weten te veranderen, waardoor deze bijna uitsluitend het hoogwaardige amylopectine bevatten. De productie van het minder interessante amylose werd door een combinatie van mutaties in de zogeheten 'waxy' genen uitgeschakeld¹⁴⁹.

Het resultaat, een verhoogd amylopectinegehalte in tarwezetmeel, op zich is niet uniek. Mei 2005 gingen in Australië veldproeven van start met genetisch gemodificeerde 'waxy' tarwe¹⁵⁰ die vergelijkbare kenmerken heeft als de 'waxy' tarwe verkregen met behulp van tilling. In de gg-variant zijn een aantal genen betrokken bij de zetmeelsynthese uitgeschakeld en is het antibioticumresistentiegen *nptII* van de bacterie *Escherichia coli* ingebouwd. De nakomelingen van de laatstgenoemde tarwe zijn wel genetisch gemodificeerd en moeten derhalve voldoen aan de bijbehorende wet- en regelgeving. De 'waxy' tarwe verkregen met tilling daarentegen hoeft aan deze wet- en regelgeving niet te voldoen. Het aanbrennen van mutaties door gebruik van mutagentia is namelijk vrijgesteld van de wet- en regelgeving voor ggo's¹⁵¹.

3.2.2 Nieuwe technieken

Bij de bovenstaande situatie is de grens tussen gg- en niet-gg-gewas duidelijk gedefinieerd; het gebruik van mutagentia is vrijgesteld. Daarbij bezitten nakomelingen van de genetische gemodificeerde 'waxy' tarwe onder meer het als merker gebruikte antibioticumresistentiegen *nptII* afkomstig uit de bacterie *E. coli* en zijn ze daarmee onmiskenbaar ggo's.

Nieuwe technieken of technieken afgeleid van bestaande technieken kunnen echter ook leiden tot nakomelingen waarbij het onderscheid met de niet-gg-variant van het gewas niet aantoonbaar of op zijn minst bediscussieerbaar is. Het is mogelijk dat ouderplanten wel genetisch gemodificeerd zijn, maar dat hun nakomelingen of de eindproducten het ingebrachte transgen niet bevatten. Voor een aantal technieken bestaat onduidelijkheid of deze al dan niet onder de definitie van genetische modificatie geschaard moeten worden¹⁵².

3.2.2.1 Cisgenese

Cisgenese is een vorm van genetische modificatie waarbij uitsluitend genen worden ingebracht afkomstig van organismen binnen de zogenaamde kruisingsgrenzen. Dit betekent dat het cisgene organisme alleen eigenschappen of genen kan verwerven die ook via klassieke kruisingen verworven kunnen worden. De gg-plant verwerft daarmee alleen eigenschappen die ook via traditionele verdeling ingekruist kunnen worden. Bij gg-gewassen die momenteel wereldwijd geteeld worden is veelal een 'soortvreemd'

voordeel van cisgenese

gen ingebouwd. De genen voor de twee belangrijkste ingebouwde eigenschappen, herbicidentolerantie en insectenresistentie, zijn van bacteriële afkomst.

Het voordeel van cisgenese ten opzichte van traditionele veredeling zit met name in de tijdsduur waarin een nieuwe gewas tot stand kan komen. Veredelaars kunnen met behulp van cisgenese een winst van tientallen jaren behalen. Bovendien kan met behulp van cisgenese 'linkage drag' worden overkomen. Hierbij kan een gewenste eigenschap gekoppeld zijn aan een ongewenste eigenschap, een koppeling die met veredelen op de traditionele wijze moeilijk tot niet te verbreken is.

Het gegeven dat de ontstane plant ook via de 'natuurlijke traditionele weg' kan ontstaan, is reden voor sommige onderzoekers en veredelaars om bij het gebruik van soorteigen genen bij genetische modificatie versoepeling van de regelgeving te verzoeken¹⁵³.

3.2.2.2 Homologe recombinatie

Algemeen kan gesteld worden dat bij genetische modificatie het ingebrachte gen op een willekeurige plek in het genoom integreert. De willekeurige integratie in het genoom van transgenen leidt tot een onvoorspelbare structuur van het transgene locus (zoals het aantal kopieën van het geïntegreerde gen, de onbedoelde co-integratie van ander DNA en aanzienlijke maar onvoorspelbare verschillen in de expressie van hetzelfde transgen in verschillende transformanten). Om deze effecten te voorkomen wordt gewerkt aan de ontwikkeling van meer specifieke methoden. Getracht wordt om door middel van homologe recombinatie genen in één enkele kopie op een van te voren bepaalde plaats in het genoom in te bouwen¹⁵⁴.

Daarvoor worden aan beide zijden van het in te brengen gen sequenties aangebracht die identiek zijn aan de plek op het plantengenoom waar de insertie gewenst is. Na een dubbele recombinatie (zowel één links als één rechts van het gen) wordt het gen naadloos in het plantengenoom ingebouwd. Homologe recombinatie verhoogt het slagingspercentage (een insertie op een verkeerde plaats leidt vaak tot afwijkingen) en kan daardoor de kosten van het ontwikkelen van een ras sterk terugdringen.

Naast dat op deze wijze gericht vreemd DNA kan worden ingebouwd biedt de techniek tevens de mogelijkheid om soorteigen genen uit te schakelen of te veranderen. Op vergelijkbare wijze kan een gen waarin een ongewenste mutatie aanwezig is, gerepareerd worden. Evenals bij gebruik van soorteigen genen (cisgenese) zal het onderscheid met conventionele veredeling in het eindproduct niet altijd zichtbaar zijn.

Hoewel de eerste resultaten van insertie van een DNA-construct door middel van homologe recombinatie in planten zijn geboekt¹⁵⁵, is de efficiëntie van de methode nog zo gering dat de techniek vooralsnog niet breed kan worden toegepast. Onderzoek naar het werkingsmechanisme, waaronder naar enzymen die betrokken zijn bij DNA recombinatie, is in volle gang. Meer inzicht zou uiteindelijk moeten leiden tot een efficiënte methode¹⁵⁶.

3.2.2.3 Reverse breeding

Eén van de nieuwe technieken waarbij in het productieproces ouderplanten wel genetisch gemodificeerd worden, maar de uiteindelijke nakomelingen (het eindproduct) niet het ingebouwde gen bevatten, is 'reverse breeding'. Bij dit veredelingsproces is de volgorde van veredelen ten opzichte van de traditionele veredeling in wezen omgedraaid. Van planten met een interessante eigenschap worden de ouderlijnen 'teruggehaald'. Door in te grijpen bij de aanleg van geslachtscellen wordt voorkomen dat recombinatie, een proces dat van nature optreedt bij de vorming van deze cellen, optreedt.

Dit heeft als resultaat dat de geslachtscellen geen chromosomen zullen bevatten die opgebouwd zijn uit recombinaties tussen verschillende delen van de ouderchromosomen, zoals die in de natuur zouden ontstaan na kruising. Vervolgens kan geselecteerd worden op planten met interessante sets van chromosomen. Het erfelijk materiaal van deze cellen wordt daarna kunstmatig verdubbeld. Deze planten dienen vervolgens als zaadproducent. Het recombinatieproces kan worden stilgelegd met behulp van 'RNA interference' (RNAi, zie epigenetische effecten). Hiertoe wordt in de plant één kopie van het RNAi-transgen ingebouwd¹⁵⁷. Expressie van het ingebouwde gen leidt tot het stilleleggen van de genen die verantwoordelijk zijn voor het optreden van recombinatie. Er is dus sprake van een gg-ouderplant. Bij de verdeling van het erfelijke materiaal over de geslachtscellen zal echter slechts de helft van de cellen het construct bevatten. De nakomelingen die zijn ontstaan uit geslachtscellen waarin het transgen niet is ingebouwd bezitten geen vreemd DNA en kunnen als niet genetisch gemodificeerd beschouwd worden, evenals het zaad en de nakomelingen afkomstig van deze planten.

slagingspercentage

volgorde van veredelen

'RNA interference'

tarwe

grens tussen gg- en niet-gg-gewas



3.2.2.4 Agro-inoculatie

De bacterie *Agrobacterium tumefaciens* is in staat om bij een infectie DNA over te dragen naar de cellen van een plant. Op deze manier kan een gen coderend voor een gewenste eigenschap in een cel gebracht worden. Deze cel kan worden geregeneerd tot een transgene plant met de gewenste eigenschap.

De bacterie kan ook gebruikt worden voor agro-inoculatie¹⁵⁷. Hierbij vindt inbouw van het DNA in het plantengenoom niet of slechts in beperkte mate plaats. Op deze manier wordt geen transgene plant gemaakt, maar worden slechts een aantal cellen in de plant getransformeerd. Bij agro-inoculatie wordt met behulp van een injectiespuit *A. tumefaciens* in de plant (meestal in een blad) ingespoten waarbij expressie van het vreemde DNA in het geïnfecteerde weefsel plaatsvindt. Door *A. tumefaciens* voorzien van een avirulentiegen van een pathogeen in planten te injecteren, wordt het bijvoorbeeld mogelijk om vrij eenvoudig planten te toetsen op aanwezigheid van bijbehorende resistentiegenen tegen het betreffende pathogeen.

Veredelingsbedrijven pleiten er voor om zaden afkomstig van agro-geïnoculeerde planten als ggo-vrij aan te merken en vrij te stellen van ggo-wet- en regelgeving. Zij stellen daarbij dat het niet aannemelijk is dat het geïnjecteerde vreemde DNA in de zaden terecht komt of overerfbaar zal zijn.

De COGEM heeft onderzoek uitgezet om te bepalen of het 'vreemde DNA' inderdaad niet in de nakomelingen terecht komt en of zaad niet besmet is geraakt tijdens de handelingen met *A. tumefaciens*. Alleen indien aan bovenstaande voorwaarden wordt voldaan kan aannemelijk worden gemaakt dat nakomelingen niet als ggo moeten worden gezien. Resultaten van dit onderzoek worden medio 2007 verwacht.

3.2.2.5 Genetisch gemodificeerde onderstammen

Enten is een al eeuwenoude techniek die veelvuldig wordt toegepast in de fruit- en rozenteelt en waarbij op een worteldragende onderstam een knopdragende ent wordt geplaatst. Het gebruik van onderstammen heeft als voordeel dat gunstige eigenschappen van de onderstam gecombineerd kunnen worden met de aantrekkelijke eigenschappen van de ent. Voor de onderstam kan hierbij gedacht worden aan resistentie of tolerantie tegen ziekten of afstemming op de grondsoort. Een onderstam biedt tevens de mogelijkheid om verschillende rassen op één stam te plaatsen, waardoor de productie en bestuiving worden verbeterd.

Gunstige eigenschappen in onderstammen kunnen uiteraard ook worden bereikt met behulp van genetische modificatie. Door op een gg-onderstam een niet-genetisch gemodificeerde ent te plaatsen ontstaat een halfproduct én een interessante discussie. Voor zaad- en vruchtzettende gewassen levert dit de vraag op of vruchten en zaden afkomstig van een dergelijk halfproduct wel of niet genetisch gemodificeerd zijn.

Hierover zijn de meningen verdeeld. Eventuele nakomelingen van deze zaden zullen niet de ingebrachte eigenschap bezitten van de gg-onderstam. De ent (en zijn producten) bevat geen transgeen DNA maar kan echter wel de producten van het transgen uit de onderstam bevatten. De ontwikkelingen op dit terrein zijn al in een vergevorderd stadium. Israëliische onderzoekers hebben een onderstam van komkommer voorzien van een resistentiegen gericht tegen de bodempathogeen CFMMV (*Cucumber fruit mottle mosaic virus*)¹⁵⁸. De vraag is of komkommers van deze plant als genetisch gemodificeerd beschouwd en geëtiketteerd moeten worden of niet¹⁵⁹.

Zowel bij agroinoculatie als gg-onderstammen hoeven de gevolgen van de ingebrachte constructen zich niet te beperken tot de plaats van inoculatie of tot de onderstam. Met beide technieken is het tevens mogelijk om veranderingen elders in de plant óf zelfs in nakomelingen te bewerkstelligen. Zo kan een gg-onderstam aangezet worden tot de productie van specifieke kleine RNA-moleculen (21 nucleotiden) die via het transportsysteem van de plant (het floëem) naar de bovenent worden getransporteerd. Binding van dit zogeheten small interfering RNA (siRNA) aan specifiek complementair boodschapper-RNA leidt tot afbraak van dit boodschapper-RNA. Het door dit RNA gecodeerde eiwit wordt dan niet langer meer gevormd.

Mocht het echter lukken om een overerfbare eigenschap te verkrijgen door het gebruik van gg-onderstammen of agroinoculatie, dan levert dit wederom de vraag op of nakomelingen met deze nieuwe eigenschap als ggo's aangemerkt moeten worden of niet. Immers ze bevatten geen veranderingen in de nucleotidenvolgorde van het genoom maar beschikken wel over veranderde eigenschappen die veroorzaakt zijn door een ggo.

3.2.2.6 Oligonucleotiden

In bovengenoemde voorbeelden wordt gebruik gemaakt van DNA-constructen die in de plant zijn ingebracht, waarbij het construct dient als producent van siRNA. De ouderplanten in het geval van agro-

inoculatie en de onderstam zijn daarmee onmiskenbaar genetisch gemodificeerd. Het is echter ook mogelijk om het siRNA, even als andere oligonucleotiden, chemisch te synthetiseren en aan de plant toe te dienen¹⁶⁰. Oligonucleotiden zijn moleculen die zijn opgebouwd uit verschillende nucleotiden van het DNA of het RNA die een interactie kunnen aangaan met DNA, RNA of eiwitten van de plant. Bij het gebruik van DNA-oligo's kunnen gericht veranderingen in het DNA van de plant worden aangebracht. RNA-oligo's daarentegen zijn niet bedoeld om veranderingen in het genoom teweeg te brengen, maar om eiwitproductie te verstoren of om epigenetische effecten zoals hierboven omschreven te veroorzaken. De COGEM heeft juli 2005 een advies uitgebracht aan het ministerie van VROM waarin de toepassing van oligonucleotiden in kaart zijn gebracht¹⁶¹.

In vergelijking tot zoogdiercellen is het minder eenvoudig om enkel- en dubbelstrengs RNA en DNA in plantencellen te brengen. Plantencellen bezitten een celwand die veel minder goed doordringbaar is dan het celmembraan van een zoogdiercel. Bij zoogdiercellen kan bijvoorbeeld volstaan worden met toevoeging van het RNA of het DNA door middel van injectie in het weefsel. Bij planten wordt in plaats daarvan vaak gebruik gemaakt van 'microprojectile bombardment', waarbij kleine kogeltjes voorzien van het RNA of DNA de plant in worden geschoten. Echter, een aantal recente publicaties laat zien dat opname van DNA en RNA via bijvoorbeeld de stengel van de plant mogelijk is. Een ander optie is om oligo's toe te voegen aan plantencellen zonder celwand (= protoplasten) waarna deze cellen opgekweekt worden tot planten met de gewenste eigenschap¹⁶².

Waar bij de eerder genoemde technieken de vraag rijst of nakomelingen al dan niet terecht aangemerkt worden als ggo's komt hier de vraag boven of de techniek, het gebruik van oligonucleotiden, wel of niet onder de regelgeving geplaatst moet worden. Moet het gebruik van DNA-, of RNA- of oligonucleotiden op zich als genetische modificatie worden gezien of moet bijvoorbeeld alleen het gebruik van oligo's die een doelbewuste verandering in het genoom veroorzaken, worden aangemerkt als genetische modificatie?

Ook is het mogelijk om aan oligonucleotiden mutagentia te koppelen waardoor een plaatsgerichte mutatie aangebracht kan worden. Dit kan zowel een chemisch mutagens zijn als een radio-isotoop. Het gebruik van mutagentia (zonder koppeling aan een oligo) leidt tot willekeurige mutaties. Zoals eerder opgemerkt valt het gebruik van mutagentia buiten de ggo-wet- en regelgeving. Aangezien het oligonucleotide hier alleen dient om het mutagens op de juiste positie te brengen en zelf geen effect uitoefent, is er naar de mening van de COGEM sprake van een vorm van 'klassieke' mutagenese. Daarmee kan gerichte mutagenese met behulp van oligonucleotiden worden vrijgesteld van de ggo-wet- en regelgeving¹⁵².

3.2.3 Merkvrije planten

Het produceren van transgenvrije nakomelingen met behulp van genetische modificatie borduurt verder op een ontwikkeling die gaande is om selectiemerkers te weren uit gg-planten. Een selectiemerker heeft als doel om tijdens de productie van gg-planten, planten met de ingebrachte eigenschap eenvoudig te kunnen selecteren. De kans van een geslaagde inbouw wordt over het algemeen als klein beschouwd. Veelgebruikte selectiemarkers zijn genen coderend voor antibioticum- of herbicidenresistentie.

De weerstand van het Europese publiek en NGO's tegen het gebruik van bovengenoemde selectiemarkers en het verbod van de Europese Commissie op de aanwezigheid van antibioticumresistentiegenen in gg-gewassen heeft ertoe geleid dat onderzoekers en veredelaars op zoek zijn gegaan naar alternatieven^{163,164}.

Bij het merendeel van de alternatieven wordt de selectiemerker in eerste instantie wel ingebouwd, maar wordt deze naderhand, na bewezen diensten, uit het genoom verwijderd. Enerzijds door kruisingen te maken met als doel het gewenste gen vrij te krijgen van de selectiemerker, anderzijds door de selectiemerker met behulp van enzymatische reacties uit het genoom te verwijderen¹⁶⁵.

Veelgebruikte merkvrije technieken maken gebruik van het zogeheten *Cre/lox*-plaatsspecifieke recombinatie-systeem¹⁶⁶. Door de selectiemerker aan beide zijden te voorzien van een herkenningsplaats ('lox-sites') voor het enzym Cre-recombinase kan de selectiemerker door het enzym recombinase uit het genoom worden verwijderd. Wat rest is een van beide 34bp grote lox-sites. Een andere mogelijkheid is om via natuurlijke veredeling het recombinase-gen kwijt te raken. Genetisch gemodificeerde merkvrije aardappelen, tomaten en tabakplanten zijn al ontwikkeld. Het is echter ook mogelijk om gg-planten te selecteren zonder selectiemerker¹⁶⁷.

zaden

gunstige eigenschappen

nakomelingen

plantencellen

wel of niet onder regelgeving

selectiemerker

merkvrije technieken



Als reactie op deze ontwikkeling werd door onderzoekers gesuggereerd om de 'merkervrije systeem-techniek' ook in te zetten voor het transgen vrij maken van planten¹⁶⁸. Door het recombinase-gen alleen tot expressie te laten komen in specifieke weefsels of na toediening van chemicaliën kan het ingebrachte transgen op het gewenste moment uit het genoom worden verwijderd. Dit biedt bijvoorbeeld de mogelijkheid om zaden en pollen vrij te maken van het transgen.

De onderzoekers merken hierbij op dat de techniek nog niet voldoende geoptimaliseerd is om te kunnen garanderen dat elk ingebracht gen ook daadwerkelijk verwijderd wordt. Bij het gebruik van chemicaliën of weefselspecifieke promoters rijst daarbij de vraag of chemicaliën voldoende tot de gewenste plaats doordringen of dat in elke cel in het weefsel het recombinasegen wordt geactiveerd. Ook biedt de techniek geen garantie dat het vrijgekomen gen niet elders in het genoom weer wordt ingebouwd.

3.2.4 Nieuwe technieken vragen om nieuwe beleidskeuzes

In de huidige (Europese) wet- en regelgeving (Richtlijn 2001/18)¹⁵¹ wordt een ggo gedefinieerd als: "een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is". Verder staat in deze richtlijn "volgens deze definitie: a) vindt in elk geval genetische modificatie plaats indien een van de in bijlage I A, deel 1, genoemde technieken wordt toegepast".

Hiermee wordt enerzijds gesteld dat een ggo veranderd genetisch materiaal moet bevatten en anderzijds gesteld dat er sprake is van genetische modificatie indien bepaalde technieken worden gehanteerd. Dit geeft ruimte voor verschillende interpretaties. Bij de definitie van een ggo wordt een productbenadering gehanteerd (het eindproduct is gemodificeerd), terwijl bij de definitie op basis van technieken een procesbenadering gehanteerd wordt (bij het productieproces is gebruik gemaakt van bepaalde technieken). Ten tijde van het opstellen van de wetgeving vormde dit geen probleem, toepassing van de vermelde technieken resulteerde in een organisme met veranderd genetisch materiaal. Echter met het voortschrijden van de technologie is het nu mogelijk om gebruik te maken van recombinant DNA technieken zoals reverse breeding zonder dat een organisme ontstaat met veranderingen aan het genoom. Hierdoor is het dilemma ontstaan welke interpretatie gehanteerd moet worden. Valt een organisme dat geen genomische veranderingen bevat en daarmee op geen enkele wijze te onderscheiden valt van een niet-gemodificeerd organisme onder de ggo-regelgeving? Of moet de procesbenadering gehanteerd worden, met als achterliggende gedachte dat aan de toepassing van recombinant DNA technieken inherent veiligheidsrisico's zijn verbonden die in producten tot uiting komen en waarover de consument tenminste geïnformeerd moet worden. Bij deze vraagstellingen spelen naast juridische, technisch-wetenschappelijke en veiligheidsargumenten ook ethisch-maatschappelijke overwegingen. De verdere ontwikkeling van deze technieken stukt omdat producenten en ontwikkelaars geen duidelijkheid hebben of de producten van de technieken onder de ggo-regelgeving vallen. Naar aanleiding hiervan heeft de COGEM een advies c.q. signalering over een aantal nieuwe technieken uitgebracht¹⁶¹. Daarnaast heeft het ministerie van VROM eind november 2006 een workshop georganiseerd. Daarin heeft zij aangegeven dat nakomelingen (zonder transgen) van planten die verkregen zijn met de techniek 'reverse breeding' mogelijk niet als ggo beschouwd kunnen worden. Verder is opgemerkt dat nakomelingen van planten die een agroinoculatie behandeling hebben ondergaan, waarschijnlijk ook niet als ggo aangemerkt zullen worden mits vrij van *A. tumefaciens* en het transgen.

De situatie voor organismen die geproduceerd zijn met oligonucleotiden gekoppeld aan mutagentia ligt echter anders. Organismen geproduceerd via 'klassieke' mutagenese zijn vrijgesteld. Hoewel er sprake is van een methode waarvan het werkingsmechanisme gelijk is aan 'klassieke' mutagenese en waarvan de risico's kleiner zijn, ziet het ministerie van VROM geen mogelijkheden om de producten vrij te stellen. De EU Richtlijn 2001/18 zou dit onmogelijk maken omdat hier een oligonucleotide een rol speelt. Dit is een typisch gevolg van de gevolgde procesbenadering en de daarmee samenhangende juridische kaders.

Veel betrokkenen zijn van mening dat een productbenadering gehanteerd moet worden, waarbij de risico's van het ontstane organisme centraal staan, zodat een deel van de eerder genoemde technieken waarbij genetische modificatie wordt toegepast in het proces en mutagenese buiten de regelgeving geplaatst kunnen worden. Indien dit niet mogelijk is, zou op zijn minst de regelgeving voor een aantal van deze technieken versoepeld moeten worden¹⁶¹.

Dit is in lijn met de wet- en regelgeving in Canada waar voor gg-gewassen geen speciale regelgeving wordt gehanteerd. Dergelijke gewassen vallen echter onder wet- en regelgeving die geldt voor gewassen met nieuwe eigenschappen, 'novel traits'¹⁶⁹. Een gg-gewas met een eigenschap welke ook van nature in de plant (en soort) voorkomt, wordt daardoor op gelijke wijze beoordeeld als conventionele gewassen.

Uit voorgaande paragrafen blijkt dat de huidige wet- en regelgeving niet ten alle tijde lijkt te volstaan voor nieuw ontwikkelde technieken of op zijn minst vragen oproept. Van de overheid wordt door industrie en wetenschappers verwacht dat zij meer duidelijkheid verschaft over de status van bepaalde technieken en eindproducten. Daarbij lijkt een indeling in louter gg- en niet-gg-gewassen niet langer hanteerbaar.

3.3 Samenvatting

- Het areaal aan gg-gewassen is wereldwijd sinds de eerste commerciële teelt in 1996 gegroeid tot meer dan 100 miljoen hectare. Een belangrijk deel van de groei van het areaal gg-gewassen is toe te schrijven aan ontwikkelingslanden. Toch worstelen veel van deze landen met de introductie van gg-gewassen die enerzijds een hogere opbrengst bieden maar anderzijds kunnen leiden tot verlies van de afzetmarkt.
- Door het toenemend gg-areaal wordt verwacht dat het de komende jaren moeilijker en duurder zal worden om op de wereldmarkt gg-vrije producten in te kopen.
- Wereldwijd worden duizenden veldproeven met een grote variëteit aan gg-gewassen uitgevoerd. Naast herbicidentolerantie en insectenresistentie worden ook steeds meer andere teeltverbeterende eigenschappen ingebouwd zoals ziektenresistenties en stresstoleranties. Daarnaast worden gg-gewassen vaker ingezet om grond of water te zuiveren door middel van fyto-remediatie of voor de levering van energie ter stimulering van de 'bio-based economy'. Ook voor veldproeven geldt dat ontwikkelingslanden sterk in opkomst zijn.
- Europa blijft sterk achter in deze ontwikkelingen, onder meer door het *de facto* moratorium dat gold tussen 1998 en 2004. Toch blijken met name veredelingsbedrijven in Nederland na het opheffen van dit moratorium genetische modificatie van planten niet langer te schuwen. Dit betekent echter niet dat er geen discussie meer bestaat over dit onderwerp bij de Europese burgers en diverse lidstaten.
- Europa zal in de toekomst te maken krijgen met een nieuwe generatie gg-gewassen die niet vooral voordelen biedt voor teler en producent maar ook voor de consument. Het gaat om gewassen met kwaliteitsverhogende eigenschappen op het gebied van smaak, uiterlijk, houdbaarheid en gezondheid.
- De productie van farmaceutische middelen zoals vaccins en geneesmiddelen in planten wordt steeds meer gezien als goed alternatief voor de 'traditionele' wijze van verwaardiging.
- Het is aan de grote voedingsmiddelenconcerns en grootwinkelbedrijven om te bepalen of zij de consument willen voorzien van gg-producten. Dit leidt echter tot een spanningsveld tussen producenten - voedingsmiddelenconcerns en de consument.
- De afwezigheid van een ggo-label op levensmiddelen betekent niet dat het product geen resten ggo kan bevatten. In de afgelopen jaren is de Europese Unie geconfronteerd met vermenging in handelspartijen met niet-toegelaten ggo's. Gezien het steeds grotere teeltareaal zal de kans op vermenging met ggo's toenemen.
- Biotechnologische technieken worden steeds vaker ingezet bij conventionele veredelingspraktijken. Dit maakt een snellere en meer efficiënte veredeling mogelijk. De huidige wet- en regelgeving lijkt echter niet te volstaan voor deze nieuw ontwikkelde technieken omdat een indeling in gg- en niet-gg gewassen niet langer hanteerbaar is. Wetenschappers en industrie verwachten van de overheid meer duidelijkheid over de status van bepaalde technieken en eindproducten in de wet- en regelgeving.

wet- en regelgeving

dilemma

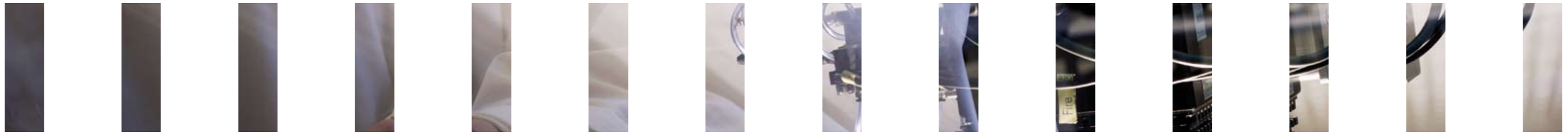
'klassieke' mutagenese

productbenadering



Referenties

- 1 European Technology Platform 'Plants for the future'. The way there. Stakeholders proposal for a strategic research agenda 2025. Including draft action plan 2010
- 2 Volkskrant. Afstand verplicht tussen genetische en gewone teelt. 3 november 2004
- 3 Trouw. Veerman mikt op beperkte groei gentech. 3 november 2004
- 4 Telegraaf. Gentech-akkoord komt te laat om industrie te lokken. 6 november 2004
- 5 Trouw. Genetisch veranderde anjer bij Nederlandse Bloemist. 21 mei 2005
- 6 Volkskrant. De helblauwe roos, droom van iedere teler. 26 mei 2005
- 7 Schauer N. et al. (2006). Comprehensive metabolic profiling and phenotyping of interspecific introgression lines for tomato improvement. *Nature biotechnology* 24: 447-454
- 8 COGEM (2006). Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie. CGM/061024-02
- 9 ISAAA. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2006. Internet: www.isaaa.org
- 10 CBD/CCMO/COGEM (2004). Achtergrondstudies behorende bij de Trendanalyse Biotechnologie 2004 p. 28
- 11 Lawrence S. (2007). Agbiotech booms in emerging nations. *Nature biotechnology* 25: 271
- 12 GMO Compass. Information on Genetically Modified Organisms. Internet: www.gmo-compass.org (juni 2006)
- 13 Checkbiotech. Genetically modified crops pose dilemma for developing countries. Internet: www.checkbiotech.org (12 mei 2005)
- 14 a Convention on Biological Diversity (2000) Protocol van Cartagena inzake bioveiligheid
- 14 b VN protocol onder het Verdrag van Rio de Janeiro inzake biologische diversiteit (1992)
- 15 COGEM (2006). Signalering Gentechnologie en Mondialisering: Suggesties voor overheidsbeleid op het gebied van gentechnologie in het licht van de toenemende mondialisering. (CGM/060202-02)
- 16 De Cock Buning T. et al. (2005). UNEP-GEF Toolkits Evaluation: Stakeholder Review
- 17 Nuffield Council on Bioethics (1999). Genetically Modified Crops. Genetically modified crops: the ethical and social issues
- 18 Nuffield Council on Bioethics (2003). Genetically Modified Crops. The use of genetically modified crops in developing countries: a follow-up Discussion paper
- 19 GMO compass. Commercial GM Crop Production. GM Maize Growing in Five EU Member States. Internet: www.gmo-compass.org. (27 maart 2007)
- 20 EU Commissie. Persbericht 5 december 2006. Committee delivers no opinion on Commission proposal to place on the market a GM starch potato
- 21 Projectgroep biotechnologie (2003), Nieuwsbrief Biotechnologie Nr.23, 23 september 2003
- 22 Ewing R. Brazil soy trade to pay Monsanto royalties. Reuters, 28 januari 2004
- 23 Trouw. Brazilië bekeert zich tot genetisch veranderde soja. 2 april 2005
- 24 Brookes G., Craddock, N. en Kniel, B. (2005). The Global GM Market: Implications for the European Food Chain, an analysis of labelling requirements, market dynamics and cost implications
- 25 Brazilië: 13 lokale ggo-sojavariëteiten beschikbaar voor 2005-2006. Internet: www.projectgroepbiotechnologie.nl (25 juli 2005)
- 26 U.S. Department of State. Persbericht 9 maart 2007. Memorandum of understanding between the United States and Brazil to advance cooperation on biofuels. Sao Paolo, Brazilië
- 27 Kuntz GM. (2001). Transgenic Wheat; Potential price impacts for Canada's wheat export market University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada
- 28 Martin AK. CNN nieuws 28 april 2000. Why McDonalds pulles Frankenfries from menu
- 29 COGEM (ongepubliceerd). Inventarisatie veldproeven wereldwijd. Gebruik is gemaakt van informatie in de databases: www.biosafety.abc.hu/bio-safe_eng.html; biotech.jrc.it/deliberate/gmo.asp; www.ogtr.gov.au/index.htm; www.sagpya.mecon.gov.ar; webdomino1.oecd.org/ehs/biotrack.nsf; www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/triesse.shtml; www.s.affrc.go.jp/docs/sentan/eguide/edevelop.htm; www.ermanz.govt.nz/no/index.asp; www.isb.vt.edu/cfdocs/globalfieldtests.cfm; www.agbios.com/dbase.php?action=ShowForm; nbiap.biochem.vt.edu/cfdocs/biopetitions1.cfm
- 30 Runge CF. et al. (2004). The Global Diffusion of Plant Biotechnology: International Adoption and Research in 2004. The Council on Biotechnology Information, Washington, USA
- 31 Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2005). Status of research and application of crop biotechnologies in developing countries
- 32 Gillam C. U.S. wheat groups working to bring back GM wheat. Internet: www.checkbiotech.org. (6 februari 2006)
- 33 Xu D. et al. (1996). Constitutive expression of a cowpea trypsin inhibitor gene, CpTi, in transgenic rice plants confers resistance to two major rice insect pests. *Molecular breeding* 2: 167-173
- 34 Bell HA. et al. (2001). Effect of dietary cowpea trypsin inhibitor (CpTI) on the growth and development of the tomato moth *Lacanobia oleracea* (Lepidoptera:Noctuidae) and on the success of the gregarious ectoparasitoid *Eulophus pennicornis* (Hymenoptera: Eulophidae)Pest management science. 57:57-65
- 35 Zhao J. et al. (2006). Transformation of modified cowpea trypsin inhibitor gene and anti-bacterial peptide gene in *Brassica pekinensis* protoplasts mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Euphytica* 149: 317-326
- 36 Huang J. et al. (2005). Insect-resistant GM rice in farmers' fields: assessing productivity and health effects in China. *Science* 308: 688-690
- 37 Rijst: een wereldgewas. Bijlage bij de CB&LS e-mail nieuwsbrief nr.21/2005
- 38 Xun Z. (2005). GM rice forges ahead in China amid concerns over illegal planting. *Nature biotechnology* 23: 637
- 39 GMO Compass. Disease resistance. Internet: http://www.gmo-compass.org/eng/agri_biotechnology/breeding_aims/148.disease_resistant_crops.html (19 januari 2007)
- 40 Joint Research Centre. List of SNIFs circulated under article 9 of Directive 90/220/EEC
- 41 BASF and Monsanto announce R&D and Commercialization collaboration agreement in plant biotechnology. Persbericht Monsanto 21 maart 2007
- 42 Zhang J. et al. (2004). From laboratory to field. Using information from arabidopsis to engineer salt, cold, and drought tolerance in crops. *Plant physiology* 135: 615-621
- 43 Internation maize and wheat improvement center. In quest for drought-tolerant varieties, CIMMYT sows first transgenic wheat field trials in Mexico. Internet: www.cimmyt.org (12 march 2004)
- 44 Internation maize and wheat improvement center. Results of transgenic wheat trial look promising. Internet: www.cimmyt.org, (september 2004)
- 45 Jia H. (2004). China ramps up efforts to commercialize GM rice. *Nature biotechnology*. 22:642
- 46 Hu H. et al. (2006). Overexpressing a NAM, ATAF, and CUC (NAC) transcription factor enhances drought resistance and salt tolerance in rice. *Proceedings of the National Academy of Science* 103: 12987-12992
- 47 Wang Y. et al. (2005). Molecular tailoring of farnesylation for plant drought tolerance and yield protection. *Plant journal* 43: 413-424
- 48 Application for licence for intentional release of GMOs into the environment: Application No. DIR 071/2006. Internet: www.ogtr.gov.au/ir/dir071.htm (26 maart 2007)
- 49 Pioneer Hi-bred International. Drought tolerance corn. Internet: www.pioneer.com (februari 2007)
- 50 Passioura J. (2007). The drought environment: physical, biological and agricultural perspectives. *Journal of experimental botany* 58: 113-117
- 51 Agbios GM-database. Internet: www.agbios.com (22 maart 2007)
- 52 GMO Compass. GMO database. Ly038 maize. Internet: www.gmo-compass.org/eng/gmo/db/85.docu.html (22 maart 2007)
- 53 COGEM (2005). Kleinschalige veldproef met genetisch gemodificeerde aardappelplanten met een verlaagd amylopectinegehalte (CGM/051206-02)
- 54 COGEM (2005). Kleinschalige veldproef met genetisch gemodificeerde aardappelplanten met een verlaagd amylosegehalte (CGM/051206-03)
- 55 Ogita S. (2003). Producing decaffeinated coffee plants. *Nature* 423: 823
- 56 The Alliance of Boulder County on Tobacco and Health. Genetically modified tobacco plants yield nicotine-free cigarettes. *Environmental News Network* 30 juli 2001
- 57 Speirs J. et al. (1998). Genetic Manipulation of Alcohol Dehydrogenase Levels in Ripening Tomato Fruit Affects the Balance of Some Flavor Aldehydes and Alcohols, *Plant physiology*. 117: 1047-1058
- 58 World Health Organization (WHO). Micronutrient deficiencies. Vitamin A deficiency. Internet: www.who.int (juni 2006)
- 59 Harvest Plus. Breeding Crops for better nutrition. Research activities Internet: www.harvestplus.org
- 60 Ye X. et al. (2000). Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science* 287:303-305
- 61 Dawe D. et al. (2002). Golden rice: what role could it play in alleviation of vitamin A deficiency? *Food policy* 27: 541-560
- 62 Paine JA. et al. (2005).Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A. *Nature biotechnology* 23: 482 - 487
- 63 Grusak MA. (2005). Golden rice gets a boost from maize. *Nature biotechnology* 23: 429-430
- 64 Monsanto. Monsanto Launches VISTIVE Soybeans; news & media 01-09-2004. Internet: www.monsanto.com
- 65 Associated press (2006). Kellogg trimming trans fats from lineup. Internet: www.msnbc.msn.com/id/10398319
- 66 Nieuwsbrief Consument, Biotechnologie en Life Sciences. Gezonde soja moet consument over de streep trekken (4 april 2005)
- 67 Monsanto products and solutions. Soybeans can reduce trans fats. Internet: www.monsanto.com
- 68 Food Navigator (2006). Industry races to get green, gm omega-3 from plants. Internet: www.foodnavigator.com/news/printNewsBis.asp?id=69506
- 69 Wu G. et al. (2005). Stepwise engineering to produce high yields of very long-chain polyunsaturated fatty acids in plants. *Nature biotechnology* 23: 1013-1017
- 70 Voedingscentrum. Vezuursamenstelling. Internet: www.voedingscentrum.nl/voedingscentrum/Public/Dynamisch/hoe+eet+ik+gezond/voedingsstoffen/vet/vet+in+eten/tabel+vetzuursamenstelling.htm (19 januari 2007)
- 71 Leitzmann MF. et al. (2004). Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *American journal of clinical nutrition* 80:204-16.
- 72 Rein D. et al. (2006). Transgenic flavonoid tomato intake reduces c-reactive protein in human c-reactive protein transgenic mice more than wild-type tomato. *Journal of nutrition* 2006 136: 2331-2337
- 73 Verordening (EG) nr. 1924/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 20 december 2006 inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen
- 74 Pronk MEJ. (2005). Functionele voedingsmiddelen en voedingssupplementen: inventarisatie van wetgeving en richtlijnen ten aanzien van claims en veiligheid. RIVM rapport 350610001/2005
- 75 Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/07
- 76 Gilissen LJWJ. et al. (2004). Production of hypoallergenic plant foods by selection, breeding and genetic modification. In: Gilissen, LJWJ, Wichers, HJ, Savelkoul, HFJ, et al. eds. Allergy matters: new approaches to allergy prevention and management: the international conference on allergy prevention, Wageningen, The Netherlands 4-6 february 2004. Springer
- 77 Vlaams Informatiecentrum over Land- en Tuinbouw (VILT). Mengvoederfirma's controleren graan op mycotoxines. 23 augustus 2005
- 78 Clausen M. et al. (2000).Antifungal activity of a virally encoded gene in transgenic wheat. *Nature biotechnology* 18: 446
- 79 Checkbiotech. Winemakers toast biotech benefits: biotechnology holds promise for healthier vineyards, wines and profits. Internet: www.checkbiotech.org (7 februari 2006)
- 80 Brookes G., Barfoot P. (2006). Global impact of biotech crops: socio-economic and environmental effects in the First ten years of commercial use. *AgBioForum* 9: 139-151
- 81 Traxler G. (2006). The GMO experience in north & South America – where to from here? *International journal of technology and globalisation* 2: 46-64



82 Cattaneo MG. et al. (2006). Farm-scale evaluation of the impacts of transgenic cotton on biodiversity, pesticide use, and yield. *Proceedings of the national academy of science USA* 103: 7571-7576

83 Qaim M. en Zilberman D. (2003). Yield effects of genetically modified crops in developing countries. *Science* 299: 900-901

84 Pray CE. et al. (2002). Five years of Bt cotton in China – the benefits continue. *Plant journal* 31: 423-430

85 Cornell University (2006). Annual Meeting American Agricultural Economics Association. Long Beach California, 25 juli 2006

86 Ag-West Biotech Inc. GM crops reduce pesticide use (2001). *AgBiotech Bulletin* 9(6)

87 Benbrook C (2003). Economic and environmental impacts of First generation genetically modified crops. Lessons from the United States. International Institute for Sustainable Development. Winnipeg , Canada

88 Checkbiotech. Brazil: transgenic soybean seeds invrese herbicides. (2007) Internet: www.checkbiotech.org

89 Uri ND. (2001). Conservation practices in U.S.. agriculture and their impact on carbon sequestration. *Environmental Monitoring and Assessment* 70: 323–344

90 Hooker BA. et al. (2005). Long-term Effects of Tillage and Corn Stalk Return on Soil Carbon Dynamics. *Soil science society of America journal* 69:188–196

91 Europese Richtlijn 2003/30/EC on the promotion of the use of biofuels or other renewable fuels for transport

92 Elberhri A (2005). Biopharming and the food system: Examining the potential benefits and risks. *Agbioforum* (8)3

93 Dus SM. et al. (2005). Development of transgenic alfalfa plants containing the foot and mouth disease virus structural polyprotein gene P1 and its utilization as an experimental immunogen. *Vaccine* 23: 1838-1843

94 Demande d'autorisatoin auprès de la Commission d'Etude de la Dissémination des Produits issus du Génie Biomoléculaire. Essai en champ de Tabac produisant une nouvelle protéine, CaroRx, se liant spécifiquement à des bactéries responsables de la carie dentaire (2002)

95 Eaglesham A. et al. (2005). Agricultural biotechnology: beyond food and energy to health and the environment. NABC report 17

96 COGEM (2004). Farmaceutische gewassen. CGM/041214-01/02

97 Eapen S., D'Souza SF. (2005). Prospects of genetic engineering of plants for phytoremediation of toxic metals. *Biotechnology advances* 23: 97-114

98 Meagher RB. en Heaton ACP. (2005). Strategies for the engineered phytoremediation of toxic element pollution: mercury and arsenic. *Journal of Industrial microbiology and biotechnology* 32: 502-513

99 Peuke AD. en Rennenberg H. (2005). Phytoremediation. *EMBO* 6: 497-501

100 Lasat MM. (2002). Phytoextraction of toxic metals: a review of biological mechanisms. *Journal of environmental quality* 31: 109-120

101 Krämer U., en Chardonens AN. (2001). The use of transgenic plants in the bioremediation of soils contaminated with trace elements. *Applied microbiology and biotechnology* 55: 661-672

102 The University of Georgia (2003). UGA researchers involved in first trial using transgenic trees to help clean up toxic waste site. Internet: www.uga.edu/news-bin/artman/exec/view.cgi?archive=6&num=473&printer=1

103 Czako M. et al. (2005). Genetic modification of wetland grasses for phytoremediation. *Zeitschrift für naturforschung C* 60: 285-91

104 Zoeteman BC., Berendsen M., Kuyper P. (2005). Dialoog der Doven. Dertig jaar genetische modificatie in Nederland. COGEM, Bilthoven

105 Van Bekkem H. (2006). Civilsociety en de discussie over genetische modificatie. Stageverslag COGEM

106 Boerjan W. (2005). Biotechnology and the domestication of forest trees. *Current opinion in biotechnology* 16: 159-166

107 Herrera S. (2005). Struggling to see forest through the trees. *Nature biotechnology* 23:165-167

108 Li L. et al. (2003). Combinatorial modification of multiple lignin traits in trees through multigene cotransformation. *Proceedings of the national academy of science* 100: 4939-4944

109 MacBryde B. (2006). White Paper: Perspective on Creeping Bentgrass, *Agrostis stolonifera* L. USDA/APHIS/BRS. USA, Riverdale, Maryland

110 Jones PBC. (2005) Approval for genetically engineered bentgrass creeps through agency turfs. ISB News Report

111 US Environmental Protection Agency (2004). Federal Register Environmental Documents. Monsanto Co. and The Scotts Co.; Availability of Petition for Determination of Nonregulated Status for Genetically Engineered Glyphosate-Tolerant Creeping Bentgrass; Request for Information and Comment

112 Prem L. et al. (1999). Antisense-mediated silencing of a gene encoding a major ryegrass pollen allergen. *Proceedings of the national academy of science* 96: 11676–11680

113 Aswath CR. et al. (2005). Trangensic plants of creeping bent grass harboring the stress inducible gene, 9-cis-epoxycartenoid dio-oxygenase, are highly tolerant to drought and NaCl stress. *Plant growth regulation* 47: 129-139

114 Williams CG. (2005). Framing the issues in transgenic forests. *Nature biotechnology* 23; 530-532

115 Pearce F. (2004). China's gm trees get lost in bureaucracy. *New scientist* 20 september 2004

116 Watrud LS. et al. (2004). Evidence for landscape-level, pollen-mediated gene flow from genetically modified creeping bentgrass with CP4 EPSPS as a marker. *Proceedings of the national academy of science* 101: 14533–14538

117 Fox LF. (2007). US federal court cites risks, halts transgenic grass field tests. *Nature biotechnology* 25: 269

118 Agribusiness: Monsanto buying leading fruit-vegetable seed company. Internet:www.westernfarmpress.com (24 januari 2005)

119 European Union. Europe's rules on GMOs and the WTO. Internet: europa.eu.int

120 Biotechnology & GMO's. Deliberate releases and placing on the EU market of Genetically Modified Organisms (GMOs). Internet: gmoinfo.jrc.it

121 Verordening (EG) nr. 1830/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 betreffende de traceerbaarheid en etikettering van genetisch gemodificeerde organismen en de traceerbaarheid van met genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde levensmiddelen en diervoeders en tot wijziging van Richtlijn 2001/18/EG

122 Verslag van de 2697e vergadering van de Raad Milieu, Brussel, 2 december 2005

123 Brief van Staatssecretaris Van Geel aan de Tweede Kamer 20 febr. 2006

124 European Commission. News: Commission calls for more scientific consistency towards GMO's. Internet: www.ec.europa.eu (20 april 2006)

125 Stichting Consument en Biotechnologie. Meerderheid Europese Milieuraad wil aanpassing van toelatingsbeleid genotech gewassen. Nieuwsbrief 6 (20 maart 2006)

126 European Commission press release IP/06/498. Commission proposes practical improvements to the way the European GMO legislative framework is implemented (12 april 2006)

127 Consument en Biotechnologie. Het stemgedrag van de EU-lidstaten over diverse toelatingen van genetisch gemodificeerde gewassen, stand juni 2005

128 Euractiv. Cracks start to show in EU GMO policy. Internet: www.Euractiv.com (12 april 2006)

129 Co-existence of genetically modified crops with conventional and organic farming. Speech of M. Fischer Boel, member of the EC responsible for Agriculture and rural development held at the Conference on co-existence Vienna, 5 april 2006

130 De Commissie brengt verslag uit over de nationale maatregelen om coëxistentie van genetisch gemodificeerde gewassen met conventionele en biologische landbouw mogelijk te maken. Europese Commissie, persbericht IP/06293, 10 maart 2006

131 Europese Commissie COM. Communication from the Commission to the council and the European parliament. Report on the implementation of national measures on the coexistence of genetically modified crops with conventional and organic farming. (2006) 104 final., 9 maart 2006

132 Coëxistentie gg-gewassen, conventionele en biologische gewassen; Brief minister over de stand van zaken aangaande coëxistentieoverleg. Kamerstuk 29404 nr. 4

133 Verordening HPA coëxistentie teelt 2005. Hoofdproductschap Akkerbouw JBA.nr.322

134 Coëxistentie primaire sector. Rapportage van de tijdelijke commissie onder voorzitterschap J. van Dijk. November 2004

135 Opinion of the Scientific Panel GMO related to genetically modified crops (Bt176 maize, MON810 maize, T25 maize, Topas 19/2 oilseed rape and Ms1xRf1 oilseed rape) subject to safeguard clauses invoked according to Article 16 of Directive 90/220/EEC. The EFSA Journal (2006) 338, 1-15

136 Brief van Platform Biologica aan minister Veerman, september 2005

137 Petitie: Waarborging gentechvrije ketens. Garantie keuzevrijheid boer en consument opgesteld door De Nederlandse Gentech Coalitie. Internet: www.aseed.net (15 juni 2005)

138 COGEM (2004). Coëxistentie in de landbouw. Vermenging, uitkruising en isolatie-afstanden CGM/041013-01

139 Van der Klei, O. (2005). De sturende werking van de Europese Unie op de implementatie van gg-gewassen in ontwikkelingslanden Het EU beleid en de beperkende factoren. Stageverslag COGEM

140 Greenpeace Nederland (2004). Winkel gentechvrij! Internet: www.greenpeace.nl/news/winkel-gentechvrij

141 COGEM (2005). Signalerende brief contaminatie met niet-vergunde Bt-10 maïs CGM/050406-01

142 Syngenta Fact Sheet Biotech Corn release. Maart 2005

143 Vermij P. (2006). Liberty Link rice raises specter of tightened regulations. *Nature biotechnology* 24: 1301-1302

144 Audit Report (2005). Animal and Plant Health Inspection Service controls over issuance of genetically engineered organism release permits. Office of Inspector General Southwest Region, U.S. Department of Agriculture

145 De Limburger. Bedrijf haalt genetisch verontreinigd voedsel uit schappen. 17-9-2006

146 EFSA (2006). Statement of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms in response to the request of the European Commission on inadvertent presence of genetically modified rice LLRICE601 adopted on 14 September 2006

147 GM-rice: Commission to propose strict counter testing of US rice imports. Press release IP/06/1437, 19 oktober 2006

148 Slade AJ. et al. (2004). A reverse genetic, nontransgenic approach to wheat crop improvement by TILLING. *Nature biotechnology* 23: 75 - 81

149 Slade AJ. en Knauf VC. (2005). TILLING moves beyond functional genomics into crop improvement. *Transgenic research* 14(2):109-115

150 Application for license for dealings involving an intentional release into the environment. Dir 054/2004. Field trails of genetically modified wheat (*Triticum aestivum* L.) with altered grain starch. Australian Government

151 Richtlijn 2001/18/EG van het Europees parlement en de raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad

152 COGEM (2006). Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie CGM/061024-02

153 COGEM (2006). Vereenvoudiging van regelgeving bij genetische modificatie met planteigen genen, cisgenese, een reële optie? CGM/060428-05

154 Ow DW. (2002). Recombinase-directed plant transformation for the post-genomic era. *Plant molecular biology* 48: 183-200

155 Terada R. et al. (2002). Efficient gene targeting by homologous recombination in rice. *Nature biotechnology* 20: 1030-1034

156 Puchta H. (2002). Gene replacement by homologous recombination in plants. *Plant molecular biology*, 48.: 173-182(10)

157 COGEM (2006). Advies en signalering nieuwe technieken CGM/061024-02

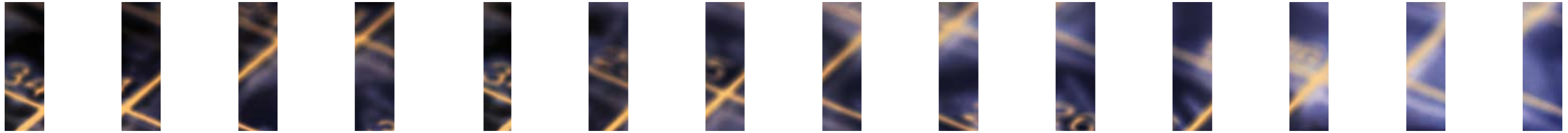
158 Gal-On A et al. (2005). Transgenic cucumbers harboring the 54-kDa putative gene of cucumber fruit mottle mosaic tobamovirus are highly resistant to viral infection and protect non-transgenic scions from soil infection. *Transgenic research*. 14: 81-93

159 Fukusaki E. et al (2004). Flower color modulations of *Torenia hybrida* by downregulation of chalcone synthase genes with RNA interference. *Biotechnology* 111: 229-240

160 Beetham PR. et al. (1999). A tool for functional plant genomics: Chimeric RNA/DNA oligonucleotides cause in vivo gene-specific mutations. *Proceedings of the national academy of science* 96: 8774-8778

161 COGEM advies. Toepassingen van oligonucleotiden. Effecten en potentiële genomveranderingen. CGM/050707-02

162 Roberts MR (2005). Fast-track applications: The potential for direct delivery of proteins and nucleic acids to plant cells for the discovery of gene function. *Plant methods*. 15: 1-12



- 163 De Vetten N. et al. (2003). A transformation method for obtaining marker-free plants of a cross-pollinating and vegetatively propagated crop. *Nature biotechnology* 21:439-42
- 164 Zubko E., Scutt C., Meyer P. (2000). Intrachromosomal recombination between attP regions as a tool to remove selectable marker genes from tobacco transgenes. *Nature biotechnology* 18: 442-445
- 165 Darbani B. et al. (2007). Methods to produce marker-free transgenic plants. *Biotechnology journal*. 2: 83-90
- 166 Ghosh, K. en van Duyn GD. (2002). Cre-loxP *Biochemistry methods* 28: 374-383
- 167 De Vetten N. et al. (2003). A transformation method for obtaining marker-free plants of a cross-pollinating and vegetatively propagated crop. *Nature biotechnology* 21: 439-442
- 168 Keenan RJ en Stemmer WPC (2002). Nontransgenic crops from transgenic plants. *Nature biotechnology* 20: 215-216
- 169 Plant Biosafety Office. Regulation of plants with novel traits

biobased economy'

biobrandstoffen in de belangstelling

enzymen

Hoofdstuk 4

Biotechnologie en de industriële productie

Industriële productie wordt vaak geassocieerd met de uitstoot van schadelijke stoffen naar lucht, water en bodem. Daarnaast worden voor productieprocessen en energievoorziening vaak fossiele brandstoffen gebruikt. Als gevolg van onder andere de klimaatveranderingen die gaande zijn wordt de roep om schonere productiemethoden steeds luider. In deze lijn wordt ook steeds vaker voor een 'biobased economy' gepleit. Dat wil zeggen een economie die gebaseerd is op hernieuwbare grondstoffen zoals suiker, hout en stro en niet meer geheel op olie.

Industriële biotechnologie, waarbij producten gemaakt worden met behulp van (genetisch gemodificeerde) productieorganismen of geïsoleerde enzymen, maakt momenteel voornamelijk gebruik van suikers als grondstof tijdens het productieproces. Hiernaast is het de verwachting andere hernieuwbare grondstoffen in de toekomst ook steeds vaker gebruikt gaan worden. Daarom kan industriële biotechnologie bij het realiseren van een 'biobased economy' een grote rol gaan spelen. Omdat industriële biotechnologie vaak geassocieerd wordt met een schone manier van produceren, wordt deze tak van biotechnologie ook wel aangeduid als witte biotechnologie.

Enzymen die gebruikt worden in de industriële biotechnologie maken biologische reacties mogelijk of versnellen deze. Productieorganismen worden ingezet voor de vervaardiging van allerlei stoffen zoals vitamines, antibiotica, enzymen en geur- en smaakstoffen. Traditioneel worden als productieorganismen, bacteriën, schimmels of gisten ingezet. Tegenwoordig wordt ook gebruik gemaakt van cellijnen en staan algen en sponzen steeds meer in de belangstelling.

Binnen de industriële biotechnologie staan vooral biobrandstoffen in de belangstelling. Met behulp van deze technologie is het namelijk mogelijk brandstoffen te produceren uit rest- en afvalstromen van de agrarische industrie waardoor minder fossiele brandstoffen verbruikt worden. Dit alles zou positieve gevolgen voor het broeikas effect kunnen hebben. Voor- en tegenstanders discussiëren hierbij over de haalbaarheid en wenselijkheid van het op grote schaal inzetten van biobrandstoffen.

Industriële biotechnologie wordt echter op veel meer plekken ingezet dan alleen bij de productie van biobrandstoffen. Zo wordt bij de vervaardiging van enzymen, vitamines, voedingsadditieven, plastics en farmaceutische grondstoffen in toenemende mate gebruik gemaakt van biotechnologie. De chemische stappen die traditioneel in deze productieprocessen voorkwamen, zijn veelal vervangen door biotechnologische.

De industriële biotechnologie is dus volop in beweging en in de komende paragrafen zullen de ontwikkelingen binnen de industriële biotechnologie worden besproken.

4.1 Technologische ontwikkelingen

In het verleden konden de producten van de industriële biotechnologie vaak moeilijk concurreren met de producten uit de petrochemische industrie vanwege inefficiënte omzettingen, lange ontwikkeltijden en hoge grondstofprijzen. Door de technologische ontwikkelingen van de afgelopen tijd kan de industriële biotechnologie haar grote potentieel echter steeds meer waarmaken.

De technologische ontwikkelingen vinden plaats op verschillende terreinen¹. In de eerste plaats is het van belang goede enzymen oftewel biokatalysatoren te verkrijgen die ingezet kunnen worden tijdens specifieke productieprocessen. Enzymen zijn namelijk de motor van de industriële biotechnologie. Zonder enzymen zouden geen omzettingen van koolstofbronnen kunnen plaatsvinden en daarmee geen producten geproduceerd kunnen worden. Enzymen kunnen aanwezig zijn in productieorganismen of los worden toegevoegd om reacties plaats te laten vinden.

Daarnaast moeten de biokatalysatoren zich in de juiste omgeving bevinden zodat ze goed kunnen functioneren. Er wordt daarom gezocht naar verschillende manieren om bijvoorbeeld pH, temperatuur en belichting tijdens de fermentatie te optimaliseren. Ten slotte dient na de fermentatie het product opgewerkt te worden, de zogenaamde 'downstream processing'. Een optimalisatie van deze processen zou veel winst kunnen opleveren omdat 50% tot 70% van de totale productiekosten hier worden gerealiseerd¹.



Het onderzoek dat de komende jaren op deze drie terreinen volgens sommige experts verricht moet worden, is zeer uitvoerig beschreven in twee rapporten die recent zijn uitgebracht door het Europese technologie platform voor duurzame chemie (SusChem)^{1,2}. In deze achtergrondstudie zal alleen ingegaan worden op het eerste terrein, de enzymen en productieorganismen, omdat hierbij veelal gebruik gemaakt wordt van genetische modificatie.

4.1.1 Steeds op zoek naar verbeterde productieorganismen

Voor industriële toepassingen is het van belang dat de productieorganismen robuust zijn en gewenste stoffen zoals vitamines, enzymen, antibiotica of smaakstoffen kunnen produceren. De organismen moeten bestand zijn tegen wisselende omstandigheden zoals verschillen in grondstofkwaliteit of een hoge concentratie van toxische stoffen. Tevens wordt altijd gestreefd naar de ontwikkeling van een organisme met een zo hoog mogelijke 'productiecapaciteit'. Ook is men steeds op zoek naar organismen met nieuwe eigenschappen die gebruikt kunnen worden in het productieproces.

Om bestaande productiestammen te verbeteren wordt veel gebruik gemaakt van de toenemende kennis van het genoom van vele organismen^{3,9}. Waar vroeger het accent lag op het respectievelijk verwijderen of tot overexpressie brengen van genen, wordt tegenwoordig steeds meer aandacht geschonken aan de afstemming van de expressie middels het toepassen van zogenaamde 'metabolic engineering'¹.

Alleen kennis van het genoom is hierbij niet meer afdoende. Andere zogenaamde X-omics technieken zoals proteomics, metabolomics en transcriptomics, hebben daardoor ook hun opmars gemaakt binnen de industriële biotechnologie. Inmiddels zijn met behulp van de afzonderlijke takken voortkomend uit X-omics productiestammen verbeterd^{4,5}.

Het is echter niet mogelijk met de afzonderlijke kennis van de X-omics, de cellulaire fysiologie en de regulatiemechanismen van een organisme helemaal te doorgronden⁴. Als deze wel bekend zouden zijn, zou een verdere optimalisatie van productieorganismen tot de mogelijkheden behoren. Er wordt daarom door het bedrijfsleven ook geïnvesteerd in de integratie van data voortkomend uit al deze X-omics technieken, de zogenaamde 'systems biology'. Er zijn al enkele voorbeelden bekend van waarbij een combinatie van meerdere X-omics technieken heeft geleid tot de verbetering van een productiestam⁵. Een echte integratie van alle X-omics data tot een voorspellend model is echter nog toekomstmuziek⁴.

Bioinformatica kan een belangrijke bijdrage leveren aan deze integratie. Er is de afgelopen jaren door bedrijven en instituten een enorme hoeveelheid data gegenereerd. Het gat tussen de informatie en de daadwerkelijke toepassingen die voortkomen uit de X-omics is hierdoor echter alleen maar groter geworden. Om dit gat te dichten en de grote stapel aan gegenereerde data daadwerkelijk te gelde te maken is, zoals al in hoofdstuk één is beschreven, bioinformatica onontbeerlijk. De verwachting is dan ook dat hier in de komende jaren veel aandacht naar uit zal gaan.

Behalve naar het verbeteren van bestaande productieorganismen wordt ook gezocht naar nieuwe organismen met gewenste eigenschappen. Een veel gebruikte methode die hierbij toegepast wordt is de zogenaamde 'bioprospecting'². Bij 'bioprospecting' worden monsters van micro-organismen genomen op diverse plaatsen in de wereld waaronder plaatsen waar extreme omstandigheden heersen zoals vulkanen, ijsvlakten of zeeën. Door middel van screeningsmethoden worden de organismen met gewenste eigenschappen geselecteerd.

Ten slotte gaat veel aandacht uit naar de ontwikkeling van een zogenaamde 'minimaal genoom bacterie'. Dit is een bacterie met een zo klein mogelijk genoom⁶. Om een 'minimaal genoom' te verkrijgen, wordt bestudeerd hoeveel genen een bacterie, bijvoorbeeld *Mycoplasma genitalium*, minimaal nodig heeft om zich te kunnen vermenigvuldigen in een specifiek kweekmedium⁷. Door het uitschakelen van de overige genen, zou uiteindelijk een onschadelijk, minimalistisch organisme overblijven⁸. In de verre toekomst is het misschien ook mogelijk om via synthetische biologie, een minimaal organisme te creëren¹.

Het voordeel van een minimaal genoom bacterie is dat deze organismen een relatief simpel metabolisme bezitten waardoor ze gemakkelijk gemodificeerd en geherprogrammeerd kunnen worden¹.

4.1.2 Nieuwe en verbeterde enzymen

Sinds de opkomst van de gentechnologie in de jaren tachtig van de vorige eeuw heeft de productie van enzymen een grote vlucht genomen. Het merendeel van de enzymen wordt momenteel geproduceerd

door genetisch gemodificeerde productieorganismen⁹. Alleen bij de voedingstoepassingen ligt dit percentage lager vanwege de geringere consumentenacceptatie. Wereldwijd bedraagt de geschatte afzetmarkt van industriële enzymen momenteel 2,3 miljard dollar¹⁰.

Het gebruik van enzymen heeft als voordeel dat processen onder milieuvriendelijke condities kunnen plaatsvinden (in waterige oplossingen met een milde temperatuur en pH), dat de afvalstromen veelal kleiner zijn en dat een specifieke werking verkregen kan worden¹¹. Enzymen die van nature voorkomen zijn echter vaak niet geschikt om gebruikt te worden in de huidige industriële processen waar dikwijls organische oplosmiddelen, hoge of lage pH en extreme temperaturen toegepast worden. Tevens vormen in het verleden de hoge productiekosten ten gevolge van het langdurige ontwikkelingstraject een belemmering voor de inzet van enzymen in industriële processen. Ook zijn veel enzymen met wellicht interessante eigenschappen nog niet ontdekt.

Om deze problemen te ondervangen is er veel geïnvesteerd in de ontwikkeling van nieuwe methoden om de productiekosten te verlagen en om enzymen te kunnen ontwikkelen met nieuwe of verbeterde eigenschappen. Drie methoden hadden en hebben nog steeds een grote invloed op de enzymontwikkeling en worden momenteel veelvuldig toegepast: 'rational design', 'directed evolution' en 'bioprospecting'¹².

'Rational design' gaat uit van bekende enzymen waarbij gerichte veranderingen ('site directed mutagenesis') worden aangebracht met behulp van informatie voortkomend uit computermodellen¹³. Een nadeel van deze benadering is dat veel informatie over het enzym bekend moet zijn. Zowel de enzymstructuur als de relatie tussen sequentie, structuur en mechanisme of functie van het enzym zijn benodigd. De beschikbaarheid van eiwitsequenties is de afgelopen jaren echter enorm toegenomen. Ook zal de opheldering van eiwitstructuren naar verwachting in de toekomst steeds gemakkelijker verlopen¹³. Door toepassing van 'rational design' zijn recent onder meer enzymen verkregen die bestand zijn tegen hoge temperaturen^{14, 15}. Bij 'directed evolution' worden willekeurig delen van genen of chromosomen "gehusseld" of worden specifieke mutaties aangebracht waardoor op een snelle manier een grote genetische variatie wordt verkregen. Het evolutieproces wordt als het ware versneld. Met behulp van 'high throughput screening' worden vervolgens gewenste enzymen geïdentificeerd¹³. Op deze wijze zijn het afgelopen decennium enzymen verkregen met een veranderde activiteit, stabiliteit, selectiviteit, substratspecificiteit en oplosbaarheid¹².

Bij de identificatie van nieuwe productieorganismen wordt ook bij de zoektocht naar nieuwe enzymen veelvuldig gebruik gemaakt van het eerder beschreven 'bioprospecting'. Veel van de micro-organismen die op deze wijze geïsoleerd worden kunnen echter niet worden gekweekt onder laboratoriumomstandigheden. Dit kan in sommige gevallen oplopen tot 99%¹⁶. Dit houdt echter niet in dat ze geen interessante enzymen kunnen bevatten. Om dit probleem te ondervangen zijn er nieuwe technieken ontworpen die het mogelijk maken om de genetische diversiteit van deze organismen toch in kaart te brengen zonder ze te moeten kweken. Deze technieken worden aangeduid als 'metagenomics'¹⁶. Vele nieuwe organismen met hun nog onbekende genen worden hierbij op micro-schaal geïdentificeerd en vervolgens worden de gewenste zymeigenschappen geselecteerd.

Sinds de opkomst van 'metagenomics' hebben veel bedrijven geïnvesteerd in deze techniek¹⁷. Het Amerikaanse bedrijf Diversa is een pionier op dit gebied en heeft 'directed evolution' and 'bioprospecting' gecombineerd en op deze wijze de afgelopen jaren verschillende doorbraken geboekt¹⁸. Met behulp van hun geavanceerde screeningstechnieken claimen zij tegenwoordig één miljard samples per dag te kunnen screenen door gebruik te maken van 1-miljoen-wellsplaten¹⁹.

4.1.2.1 Door verbeterde enzymen afvalstromen geschikt als grondstof

Zoals eerder vermeld maakt de industriële biotechnologie traditioneel gebruik van suikers als grondstof. Een nadeel van deze grondstoffen is de relatief hoge kostprijs. Er is dan ook veel energie gestoken in de ontwikkeling van goedkopere alternatieven. Eén van deze alternatieven is het gebruik van de zogenaamde lignocellulosefractie van de plant als grondstof. Lignocellulose komt bijvoorbeeld voor in maïsstoppels, aardappelschillen, stro en bietenloof. Ook houtsnippers, gras, gebruikt papier of speciale energiegewassen zoals olifantsgras of 'switchgrass' bevatten lignocellulose.

Lignocellulose bestaat uit cellulose (een keten van C6-suikers), hemicellulose (een keten van C5- en C6-suikers) en lignine. Alleen cellulose en hemicellulose kunnen vooralsnog gebruikt worden als grondstof in de industriële biotechnologie. Cellulose en hemicellulose kunnen namelijk door gebruik te maken van enzymen relatief eenvoudig worden omgezet in fermenteerbare suikers.

Voorheen waren de enzymen voor de omzetting van cellulose en hemicellulose naar suikers erg kost-

productiestammen
verbeteren

X-omics

bioinformatica kan bijdrage
leveren

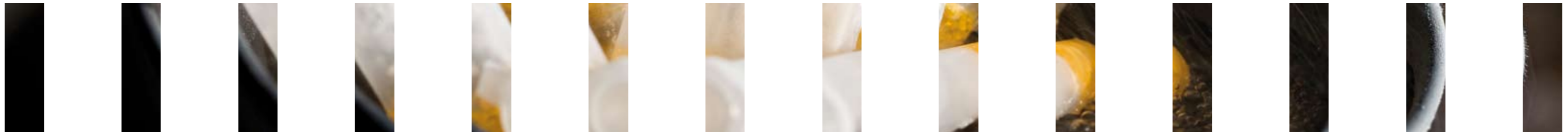
'minimaal genoom bacterie'

'rational design'

'directed evolution'

'bioprospecting'

alternatieven



baar. Door vele optimalisatiestappen is de kostprijs voor deze enzymen onlangs met een factor 20 tot 30 verlaagd^{20,21}. Desondanks zal nog een verdere optimalisatie nodig zijn om lignocellulose op grote schaal te kunnen gebruiken als grondstof in de industriële biotechnologie²¹. Lignine wordt momenteel doorgaans ingezet als brandstof voor elektriciteits- en warmteproductie. Er zijn echter ook initiatieven gaande om de conversie van lignine naar hoogwaardige grondstoffen en producten te kunnen realiseren²².

4.2 Biobrandstoffen

groeiende aandacht

De toenemende aandacht voor de industriële biotechnologie is voornamelijk te danken aan de groeiende aandacht voor biobrandstoffen. Door de stijgende vraag naar olie uit China en India, de afnemende olievoorraden en de onrust in het Midden-Oosten zijn de olieprijsen de laatste tijd drastisch gestegen van \$35 per vat in 2004 tot gemiddeld \$60 in 2006²³. Daarnaast is de stijgende zeespiegel door de steeds opwarmende aarde hoogstwaarschijnlijk als gevolg van CO₂-uitstoot, onder meer het resultaat van het gebruik van fossiele brandstoffen.

Wereldwijd is men doordrongen van deze problematiek en is bijvoorbeeld het verdrag van Kyoto opgesteld om de uitstoot in CO₂ te verminderen²⁴. Naar aanleiding van dit verdrag heeft de Europese Unie zich doelen gesteld over het terugdringen van de CO₂-uitstoot. Zij wil dit onder meer bereiken door het gebruik van biobrandstoffen. In 2005 moest 2 procent van alle brandstoffen bestaan uit biobrandstof. Voor 2010 is dit percentage opgeschroefd naar 5,75% en in 2020 moeten 20% van alle conventionele brandstoffen vervangen zijn door alternatieve brandstoffen²⁵. Staatssecretaris van Geel heeft onlangs een beleidsbrief naar de Tweede Kamer gestuurd waarin hij maatregelen noemt om het streefpercentage in 2010 te halen²⁶.

De Verenigde Staten hebben daarnaast hun zorgen over hun afhankelijkheid van het Midden-Oosten waar het olie betreft uitgesproken. In zijn State of the Union van 2006 meldde president Bush dan ook dat de Verenigde Staten in het jaar 2025 een vermindering van 75% olie-import vanuit het Midden-Oosten hopen te verwezenlijken²⁷. Het gebruik van biobrandstoffen kan hieraan bijdragen. Recent heeft president Bush dan ook aangegeven de komende tien jaar 20% van de fossiele brandstoffen te willen vervangen door biobrandstoffen²⁸.

4.2.1 Biobrandstoffen, wat wordt daar onder verstaan?

bioethanol en biodiesel

Er bestaan veel verschillende biobrandstoffen. Momenteel staan bioethanol en biodiesel verreweg het meest in de belangstelling. Bioethanol wordt middels een fermentatieproces voornamelijk gewonnen uit suikerriet (*Saccharum spp.*) of maïs (*Zea mays*). Ook worden suikerbiet (*Beta vulgaris*) en tarwe (*Triticum spp.*) gebruikt. Biodiesel wordt gewonnen uit oliehoudende gewassen zoals koolzaad (*Brassica napus*), raapzaad (*Brassica rapa*), zonnebloem (*Helianthus annuus*), oliepalm (*Elaeis guineensis*), of soja (*Glycine max*).

waterstofgas

Een andere biobrandstof waar al decennia lang aandacht naar uit gaat is waterstofgas. Momenteel wordt waterstof hoofdzakelijk op thermochemische wijze geproduceerd uit methaangas, kolen, methanol of benzine. Het gebruik van deze grondstoffen is echter duur en het totale energetisch rendement van de gehele keten van productie tot en met eindgebruik beperkt²⁹. Er zijn daarom vele inspanningen gaande waterstof op andere manieren te kunnen produceren. Hierbij valt te denken aan het vergassen van biomassa of productie middels een fotobiologisch proces waarbij microalgen en cyanobacteriën worden gebruikt om water met behulp van zonlicht omzetten in waterstof en zuurstof. Er wordt gekeken naar de inzet van genetische modificatie om de omzetting naar waterstofgas efficiënter te laten verlopen^{29,30}. Deze processen verkeren echter nog in de R&D fase en veel onderzoek is nodig voor de commerciële implementatie van de technologie²⁹. Daarom zal er in deze achtergrond studie niet nader op worden ingegaan.

andere biobrandstoffen

Andere biobrandstoffen zoals Pure Plantaardige Olie (PPO), biogas, synthese gas, biobutanol, biomeethanol, en de benzineadditieven biomethylether, biomethyl-tertio-butylether en bioethyl-tertio-butylether, staan minder in de belangstelling of worden naar verwachting niet binnen afzienbare tijd op grote schaal geproduceerd. Ook aan deze laatste biobrandstoffen zal in deze achtergrondstudie daarom geen verdere aandacht besteed worden.

eerste en tweede generatie biobrandstoffen

Biobrandstoffen worden over het algemeen opgedeeld in eerste en tweede generatie biobrandstoffen. De eerste generatie biobrandstoffen worden vervaardigd uit biomassa die ook gebruikt kan worden voor voedseldoeleinden. Voorbeelden hiervan zijn bioethanol uit maïskolven en biodiesel uit sojabonen. Eerste generatie biobrandstoffen worden reeds op commerciële schaal geproduceerd. Bij de tweede generatie brandstoffen kunnen ook rest- en nevenstromen uit de agrifood sector worden ingezet. Hierbij kan gedacht worden aan de productie van ethanol uit aardappelschillen, stro en bietenloof. Ook houtsnippers, gebruikt papier of speciale energiegewassen kunnen hiervoor benut worden. Voor de omzetting van rest- en nevenstromen is de inzet van de industriële biotechnologie vereist. Deze productietechnologieën dienen nog verder ontwikkeld te worden voordat commerciële productie van tweede generatie biobrandstoffen op grote schaal mogelijk is.

4.2.2 Eerste generatie biobrandstoffen

De biobrandstoffen die momenteel op grote schaal geproduceerd worden behoren allen tot de eerste generatie. In 2005 werd 46 miljard liter ethanol geproduceerd waarbij Brazilië en de Verenigde Staten de grootste producerende landen waren. De productie van biodiesel bedroeg toen 13 miljard liter per jaar³¹. Ter vergelijking, in datzelfde jaar werd ongeveer 3000 miljard liter olie gewonnen³².

omzetting van biomassa naar brandstof

Met behulp van moderne biotechnologie wordt getracht de omzetting van biomassa naar brandstof te optimaliseren. Ethanol wordt geproduceerd uit zetmeel dat door middel van enzymen wordt omgezet in suikers. Deze suikers worden hierna door gisten omgezet in ethanol. Veel onderzoek wordt verricht aan de optimalisatie van de enzymen en gisten^{33,34}. Ook wordt genetische modificatie of moderne veredeling toegepast om gewassen te ontwikkelen met een verhoogd of veranderd zetmeel- of oliegehalte waardoor uiteindelijk een verhoogde ethanolproductie te behalen is^{35,36}.

4.2.2.1 Vele investeringen gaande

Mede dankzij de beleidsvoornemens van zowel Europa als de Verenigde Staten, zijn er wereldwijd vele initiatieven gaande om bioethanol en biodiesel van de eerste generatie te produceren. In de Verenigde Staten bijvoorbeeld zijn er plannen voor de bouw van 59 ethanolfabrieken³⁷. In Nederland heeft Nedalco vergoederde plannen voor de bouw van een nieuwe fabriek met een geplande productiecapaciteit van 220 miljoen liter per jaar³⁸. Eind 2006 is men in de Eemshaven begonnen met de bouw van een biodiesel-fabriek³⁹. De Rotterdamse haven heeft inmiddels veertien aanvragen voor de bouw van biodieselfabrieken en vier voor de bouw van bioethanolfabrieken ontvangen⁴⁰.

4.2.2.2 Beperkingen

kritische geluiden

Ondanks deze verregaande plannen zijn er ook veel kritische geluiden te horen over de productie van eerste generatie biobrandstoffen^{41,42,43,44,45}. Hoewel deze brandstoffen uit hernieuwbare grondstoffen zijn gemaakt blijken ze volgens velen niet zo milieuvriendelijk te zijn als de naam 'bio' doet vermoeden.

Om aan de vraag van biobrandstoffen te kunnen voldoen moet het areaal voedingsgewassen aanzienlijk worden uitgebreid. Critici wijzen op de onherstelbare schade aan regenwouden en savannen die optreedt om de beplanting met soja en oliepalmen mogelijk te maken. Oeganda is bijvoorbeeld van plan grote gebieden van voorheen beschermd oerwoud over te dragen aan commerciële firma's die daar plantages willen beginnen⁴⁶.

Ondanks de uitbreiding aan arealen kan zeer waarschijnlijk niet aan de vraag naar brandstoffen voldaan worden. Het Amerikaanse blad Fortune heeft berekend dat om een 'SUV' af te kunnen vullen met bioethanol (= 95 liter), een hoeveelheid maïs moet worden omgezet waarmee een mens zich een jaar kan voeden⁴⁷. Andere berekeningen laten zien dat indien de gehele Amerikaanse soja- en maïsogst wordt aangewend voor respectievelijk de productie van biodiesel of bioethanol slechts 2,9% en 2,4% van de Amerikaanse vraag naar diesel en benzine vervangen kan worden⁴⁸.

Door de alsmatig groeiende wereldbevolking en toenemende welvaart zal de vraag naar voedsel toenemen. Indien voedingsgewassen worden ingezet voor biobrandstofproductie zal daarmee de beschikbaarheid van voedsel afnemen en zullen de voedselprijzen stijgen. Een voorbeeld hiervan is de recent gestegen prijs van maïs, door de toegenomen vraag naar biobrandstoffen. In de media is veel aandacht geschonken aan de Mexicaanse tortillacrisis waarbij een deel van de Mexicaanse bevolking zich geen maïstortilla's meer kon veroorloven als gevolg van de hoge maïsprijzen⁴⁹. Velen zijn daarom dan ook



van mening dat het verstandiger is om voor de productie van biobrandstoffen geen voedingsgewassen te gebruiken^{41,44,45,54}.

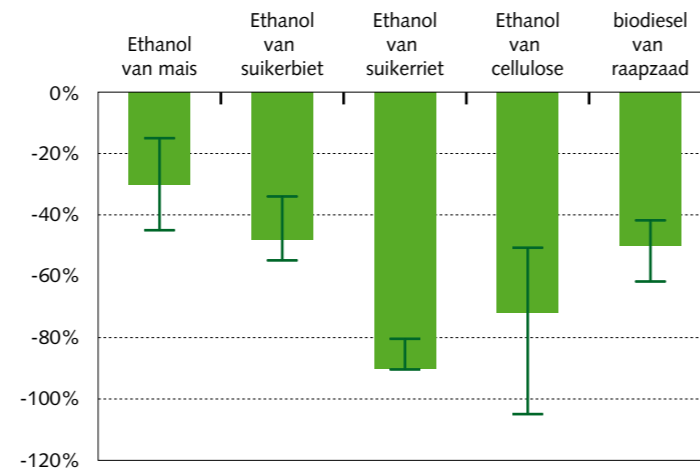
Eveneens is een discussie gaande of de genoemde voordelen van biobrandstoffen zoals een verminderde uitstoot van broeikasgassen en een verlaging in het gebruik van fossiele brandstoffen wel werkelijk opgaan voor eerste generatie biobrandstoffen. De bepaling van deze cijfers is complex en in de literatuur lopen de cijfers hierover uiteen⁵⁰.

Bij de berekeningen worden verschillende aspecten betrokken. Zo wordt een schatting gemaakt van de hoeveelheid brandstof (olie, gas en steenkool) die nodig is om het gewas te laten groeien (bijvoorbeeld brandstoffen die gebruikt worden bij de productie van kunstmest of bij de irrigatie van de akker), te oogsten, te vervoeren en om te zetten naar ethanol. Daarnaast worden aannames gemaakt over het gebruikte gewas. Wat is de opbrengst per hectare en wat is de conversiefactor? Ten slotte wordt het verschil in efficiency van een verbrandingsmotor meegenomen. Hoeveel kilometer kan een auto afleggen op één liter biobrandstof in vergelijking met één liter fossiele brandstof?

In de berekeningen die gemaakt zijn, worden verschillende aannames gemaakt, resulterend in verschillende uitkomsten. Een belangrijke factor in deze is de gebruikte grondstof. Wanneer suikerriet als grondstof wordt gebruikt vallen de getallen positiever uit dan wanneer maïs wordt aangewend (zie figuur 4.1).

Figuur 4.1

'Well to wheel' CO₂-reductie per kilometer van verschillende biobrandstof/grondstof combinaties, in vergelijking met conventionele brandstof. Ethanol is vergeleken met benzine auto's en biodiesel met diesel auto's. De verticale zwarte balken vertegenwoordigen de variatie in de schattingen⁵⁰.



Sommige berekeningen laten zien dat de hoeveelheid benodigde energie in de vorm van fossiele brandstof groter is dan de energieopbrengst voortkomend uit de verbranding van biobrandstof⁵¹. Andere berekeningen spreken dit overigens tegen^{52,53}. Ook de hieraan gerelateerde cijfers over de 'well-to-wheel' uitstoot van broeikasgassen van biodiesel en bioethanol in vergelijking met fossiele brandstoffen lopen sterk uiteen en variëren van een reductie van -30% tot 38% voor bioethanol geproduceerd uit maïs en 44% tot 63% voor biodiesel geproduceerd uit oliehoudende gewassen⁵⁰. Well to wheel studies brengen alle emissies van de energieketen in kaart zoals die van de teelt van de gewassen, kunstmest, distributie, raffinage en de verbranding van de brandstof.

Medio 2006 is een rapport verschenen van de projectgroep duurzame productie van biomassa waarin onder andere duurzaamheidscriteria voor productie en bewerking van biomassa in biobrandstoffen staan gegeven⁵⁴. Zo worden onder andere 'biodiversiteit' en 'concurrentie met voedsel, lokale energievoorziening, medicijnen en bouwmaterialen' als criteria genoemd waaraan mee rekening gehouden moet worden. Zij adviseren de overheid daarnaast alleen biobrandstoffen te subsidiëren als deze tenminste 30% CO₂-winst oplevert. In 2011 schuift deze grens op naar 50%. De subsidie wordt bovendien hoger naarmate de CO₂-winst hoger is. Dit zou een extra stimulans kunnen zijn voor de ontwikkeling van tweede generatie biobrandstoffen. De criteria zijn echter nog niet overgenomen door de overheid.

4.2.3 Tweede generatie biobrandstoffen

Gezien de beperkingen van de eerste generatie brandstoffen en het feit dat tot voor kort biobrandstoffen door de hoge grondstofprijzen niet konden concurreren met fossiele brandstoffen, steekt men inmiddels veel energie in de ontwikkeling van nieuwe productieprocessen en het zoeken naar mogelijke



alternatieven in de vorm van tweede generatie biobrandstoffen. Het gebruik van de eerder genoemde (hemi)cellulose als grondstof krijgt hierbij verreweg de meeste aandacht.

4.2.3.1 Tweede generatie bioethanol

Door de productie van bioethanol uit (hemi)cellulose kunnen ook de rest- en nevenstromen uit de foodsector gebruikt worden als grondstof. Ook energiegewassen zoals olifantsgras (*Miscanthus x giganteus*) en vingergras oftewel switchgrass (*Panicum virgatum*), wilg (*Salix alba*), populier (*Populus spp.*) en eucalyptus (*Eucalyptus spp.*) zijn een bron van (hemi)cellulose. De schatting is dat wereldwijd 442 miljard liter ethanol uit nevenstromen en energiegewassen gewonnen kan worden⁵⁵.

Cellulose en hemicellulose zijn relatief eenvoudig samengestelde polymeren die respectievelijk bestaan uit een keten van C6-suikers of C5- en C6-suikers. Ze zijn voor de mens niet verteerbaar maar kunnen wel worden afgebroken tot losse suikers met behulp van specifieke enzymen.

Na omzetting met behulp van enzymen in suikers worden de suikers gefermenteerd tot ethanol. Traditioneel wordt bioethanol gefermenteerd uit C6-suikers met behulp van bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*). Traditionele bakkersgist kan echter geen C5-suikers omzetten, die voorkomen in de hemicellulosefractie van biomassa. Daarom wordt gezocht naar micro-organismen die C5-suikers wel kunnen omzetten. Het gehalte aan C5-suikers kan oplopen tot 15% van alle suikers. Op deze wijze kan zo een hogere ethanolproductie worden behaald omdat niet alleen de C6- maar ook de C5-suikers uit de lignocellulosefractie van de plant worden benut.

Recent is een Nederlands succes geboekt waarbij een bakkersgist is ontwikkeld die C5-suikers efficiënt kan omzetten in ethanol⁵⁶. De onderzoekers verwachten een grootschalige industriële implementatie van de gist binnen vijf jaar⁵⁷. Ook elders heeft men niet stilgezeten en heeft men micro-organismen gecreëerd die C5-suikers kunnen omzetten in ethanol^{58,59}.

Om het proces van bioethanolproductie verder te optimaliseren wordt momenteel onderzoek verricht naar micro-organismen die zowel cellulose en hemicellulose kunnen afbreken tot fermenteerbare suikers, als deze suikers kunnen fermenteren tot ethanol²¹.

Niet alleen wordt getracht het productieproces te optimaliseren. Ook wordt veel energie gestoken in de verbetering van energiegewassen met behulp van diverse veredelings technieken. Zo wordt gewerkt aan gewassen die kunnen groeien onder stresscondities zodat ze geteeld kunnen worden in gebieden die minder geschikt zijn voor landbouw. Gewassen met een verhoogde opbrengst per hectare of gewassen die minder afhankelijk zijn van kunstmest zijn eveneens vanuit economisch oogpunt interessant voor de bioethanolindustrie. Ook worden planten gecreëerd die efficiënter naar biobrandstof om te zetten zijn door een veranderde samenstelling van C5/C6 suikers, een verlaagd ligninegehalte of door de productie van enzymen in de plant zodat minder enzymen tijdens het ethanolproductieproces benodigd zijn^{60,61,62, 63, 64,65,66}.

Met de opening van een proefraffinaderij van het Canadese bedrijf Iogen Corporation in 2004 is een stap gezet naar de grootschalige productie van ethanol uit (hemi)cellulose. Iogen kan momenteel 2,5 miljoen liter ethanol per jaar produceren⁶⁷. Inmiddels hebben grote multinationals zoals Shell en Volkswagen samenwerkingsovereenkomsten met Iogen getekend om de mogelijkheden van grootschalige productie van bioethanol te verkennen⁶⁸. In Europa zijn recent ook twee 'tweede generatie bioethanol fabrieken' gebouwd, te weten in Zweden en Spanje⁷⁴. Het Nederlandse bedrijf Nedalco heeft recent bekend gemaakt in Sas van Gent een bio-ethanol fabriek voor de productie van tweede generatie biobrandstoffen te willen gaan bouwen⁶⁹.

Een opmerkelijk gegeven is dat Volkswagen onlangs gevraagd heeft politieke steun te geven aan tweede generatie brandstoffen. Zij omschreef de eerste generatie biobrandstoffen als een 'wolf in schaapskleren' en keerde zich hiermee nadrukkelijk tegen de eerste generatie biobrandstoffen⁷⁰. Ook Shell heeft aangegeven dat biobrandstoffen alleen via tweede en derde generatie technologieën moet worden geproduceerd⁷¹. Onderzoek onder Nederlandse consumenten heeft laten zien zij alleen biobrandstoffen willen afnemen die ook echt beter voor het milieu zijn als fossiele brandstoffen. De overgrote meerderheid van het ondervraagden vindt het onacceptabel om tropisch regenwoud te kapen ten bate van biobrandstofproductie⁷².

4.2.3.2 Bioaffinaderijen

Hoewel lignine, zoals hierboven gesteld, nog niet direct omgezet kan worden in fermenteerbare suikers kan het toch een waardevolle bijdrage leveren aan het productieproces. Het kan namelijk worden

genoemde voordelen van biobrandstoffen

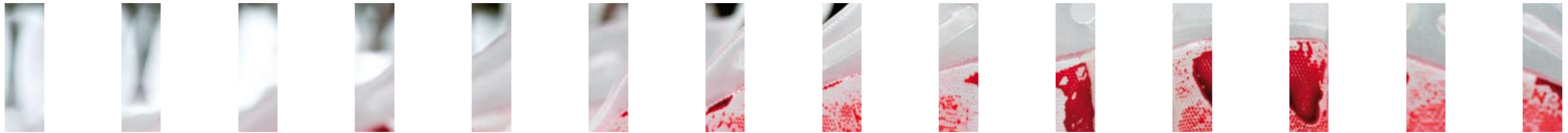
berekeningen

rest- en nevenstromen uit de foodsector

cellulose en hemicellulose

verbetering van energiegewassen met behulp van verdelings technieken

duurzaamheidscriteria



gebruikt voor de opwekking van elektriciteit en warmte. Deze energie kan vervolgens weer gebruikt worden als energievoorziening voor de ethanolproductie of worden afgezet als bio-electriciteit. Dit is het begin van het 'bioraffinaderijconcept' waar momenteel veel aandacht naar uit gaat.

In een bioraffinaderij vindt de omzetting van biomassa naar brandstoffen, energie en chemicaliën op een geïntegreerde wijze plaats. Biomassa beperkt zich hier niet alleen tot plantaardige oorsprong. Ook biomassa afkomstig van micro-organismen, die bijvoorbeeld ingezet zijn tijdens de productie, kan hierbij gebruikt worden.

Het biedt de kans om op efficiënte wijze met een minimaal verlies aan energie en biomassa te komen tot producten die fossiele grondstoffen vervangen of aanvullen. Het proces is te vergelijken met de huidige aardolieraffinaderijen waar een breed scala aan verschillende producten zoals brandstoffen, smeermiddelen en asfalt uit verschillende aardoliefracties worden geproduceerd. In toekomstige bioraffinaderijen is het doel eerst chemicaliën met een hoge toegevoegde waarde zoals geur- en smaakstoffen of nutraceuticals die al aanwezig zijn in de gebruikte biomassa, te extraheren. De restproducten zullen daarna verwerkt worden tot biobrandstoffen, biochemicaliën of biomaterialen⁶⁶. Op deze wijze kan de gehele biomassa op efficiënte wijze worden gebruikt. Voordat bioraffinaderijen op grote schaal efficiënt kunnen worden ingezet is echter nog veel onderzoek noodzakelijk.

Omdat velen van mening zijn dat een grote toekomst is weggelegd voor bioraffinaderijen en ze kunnen bijdragen aan het realiseren van een 'biobased economy' zijn zowel in de Verenigde Staten als in Europa vele initiatieven gaande voor de ontwikkeling van bioraffinaderijen^{73, 74}.

4.2.3.3 Tweede generatie biodiesel

Behalve bioethanol kan biodiesel ook uit lignocellulose gewonnen worden middels het zogenaamde 'Fischer-Tropsch proces'. Biomassa wordt hier, bij een beperkte toevoer van zuurstof, thermisch omgezet in een synthetisch gas, dat verder geraffineerd wordt tot een synthetische dieselvloeistof die in dieselmotoren gebruikt kan worden⁷⁵. De methode is al ontwikkeld in de jaren 20 van de vorige eeuw. Voordat een grootschalige productie mogelijk is zal de behandeling van het synthetisch gas en de hoge drukvergassers verder ontwikkeld dienen te worden. Daarnaast worden de noodzakelijke, zeer hoge benodigde kapitaalinvesteringen voor het productieproces als bezwaar genoemd⁷⁵. Er zijn ook andere vormen van tweede generatie biodiesel mogelijk. Hierbij valt te denken aan het gebruik van afval-oliën of vetten zoals frituurvet als grondstof.

Onder andere Shell en Volkswagen zijn actief op het gebied van tweede generatie biodiesel. Zij hebben een samenwerkingsverband gesloten met het Duitse bedrijf Choren dat middels het 'Fischer-Tropsch proces' zo'n 15.000 ton biodiesel per jaar produceert⁷⁶.

4.2.3.4 Voordelen en beperkingen

Ten opzichte van de eerste generatie biobrandstoffen biedt de tweede generatie veel voordelen. De CO₂-reductie ten opzichte van fossiele brandstoffen zal veelal hoger uitvallen en alleen de resten van voedselgewassen kunnen worden gebruikt waardoor de eetbare delen kunnen dienen als voedselvoorziening. Ook afvalstromen zoals huishoudelijk afval of gebruikt papier kunnen worden aangewend. De grondstofprijzen zullen waarschijnlijk lager zijn waardoor, als de technologie goed is ontwikkeld, de biobrandstoffen beter kunnen concurreren met de huidige fossiele brandstoffen.

Ondanks de voordelen kennen deze tweede generatie biobrandstoffen echter ook hun beperkingen. Ten eerste kan de productie in tegenstelling tot de eerste generatie biobrandstoffen nog niet op grote schaal plaatsvinden. Veel onderzoek naar productieoptimalisatie en rendement is namelijk nog vereist, wil er rendabel geproduceerd kunnen worden. Van verschillende kanten is de hoop uitgesproken dat een grootschalige commerciële productie binnen vijf tot tien jaar mogelijk zal zijn^{34, 77, 78}.

Daarnaast zal ook voor de productie van tweede generatie brandstoffen een aanzienlijk areaal nodig zijn om te kunnen voldoen aan de vraag. In het geval energiegewassen ingezet worden, is de verdringing van de voedselproductie wederom aan de orde. De reststromen die momenteel aanwezig zijn zullen waarschijnlijk tevens niet voldoende zijn om de hoeveelheid fossiele brandstoffen waar momenteel vraag naar is te kunnen vervangen. De hoeveelheid biomassa (organische afvalstromen en gewassen) die bijvoorbeeld in Nederland beschikbaar is, is niet voldoende om te kunnen voldoen aan de doelstellingen die Nederland zich op de lange termijn (2040) gesteld heeft⁷⁹.

omzetting van biomassa naar brandstoffen, energie en chemicaliën

'Fischer-Tropsch proces'

hoeveelheid biomassa is niet voldoende

4.2.4 Conclusies

Door de beleidsvoornemens van zowel Europa als de Verenigde Staten en de daaraan gekoppelde subsidies en belastingvoordelen, zijn velen er van overtuigd dat een grote toekomst is weggelegd voor biobrandstoffen. Er wordt momenteel veel geld geïnvesteerd in de ontwikkeling van zowel eerste als tweede generatie biobrandstoffen. Bij beide generaties wordt gebruik gemaakt van biotechnologische processen.

De concurrentiekracht van biobrandstoffen is in grote mate afhankelijk van de olieprijs ten opzichte van de prijs van biomassa. Met de almaar stijgende olieprijsen wordt het voor de industrie steeds aantrekkelijker om bioethanol te produceren. Door de toenemende vraag naar bioethanol is echter recent ook de suiker- graan- en maïs prijs gestegen^{80, 81, 82}. Het is de verwachting dat de voedselprijzen als gevolg hiervan ook zullen stijgen. Ook de prijs van olie is aan fluctuaties onderhevig wat leidt tot onzekerheden voor de producent.

Het is de verwachting dat in eerste instantie de productie van de eerste generatie brandstoffen zal stijgen omdat deze al op commerciële schaal te produceren zijn is en zo minder investeringen vraagt en minder economische risico's met zich meebrengt dan de tweede generatie biobrandstoffen. Er kleven echter aanzienlijke nadelen aan de eerste generatie biobrandstoffen. Zo wordt een vermindering van de CO₂-uitstoot door gebruik van de eerste generatie door velen in twijfel getrokken en kan slechts een beperkte hoeveelheid fossiele brandstoffen vervangen worden door eerste generatie biobrandstoffen. De tweede generatie brandstoffen lijkt enkele evidente voordelen te bieden ten opzichte van de eerste generatie. Voordat de productie van tweede generatie biobrandstoffen een succes zal worden zijn echter nog veel investeringen vereist in onderzoek en productiecapaciteit.

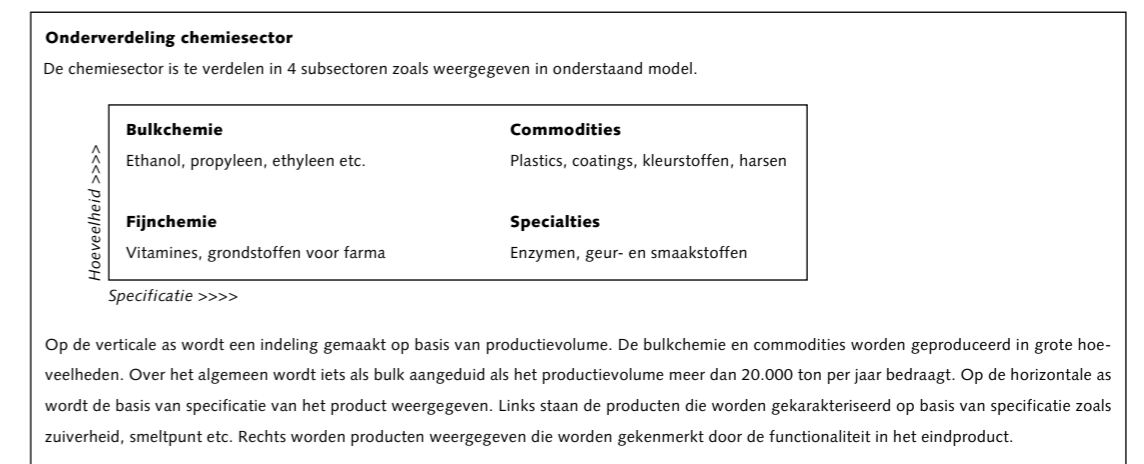
concurrentiekracht van biobrandstoffen is afhankelijk van de olieprijs

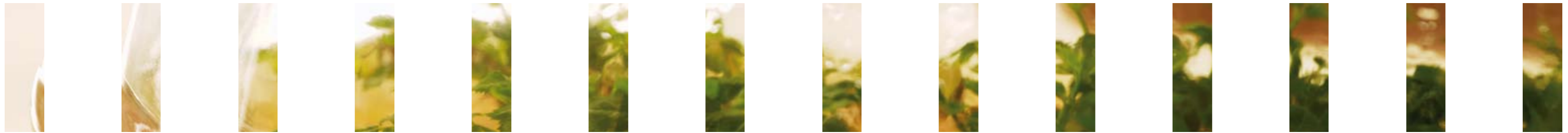
4.3 Langzame switch van chemicaliën naar biochemicaliën

Verreweg het grootste gedeelte van de industriële chemicaliën zoals vitaminen, farmaceutica, kunststoffen, en geur-, kleur- en smaakstoffen worden momenteel op petrochemische wijze vervaardigd. In 2005 werd slechts 7% van de opbrengst gerealiseerd door biologisch geproduceerde chemicaliën⁸³. Op basis van studies uitgevoerd door McKinsey and Company is het de verwachting dat dit percentage in 2010 is gestegen tot 10%. Hiervan zullen naar schatting 30% tot 60% van de fijnchemicaliën en 6% tot 12% van de polymeren en bulkchemicaliën met behulp van biotechnologie worden geproduceerd⁸⁴. Hierbij is in de meeste gevallen geen sprake van een 1-op-1 vervanging van het gehele productieproces maar worden enkele chemische stappen vervangen door biotechnologische. Ook na 2010 is het de verwachting dat de groei doorzet.

Figuur 4.2

De klassieke onderverdeling in de chemiesector⁸⁵





verwachte groei

De verwachte groei is mede gebaseerd op de eerder genoemde technologische ontwikkelingen. Hierdoor wordt het steeds beter mogelijk om chemische processen te vervangen door biotechnologische processen. De interesse van bedrijven is groot omdat met behulp van industriële biotechnologie de afvalstromen veelal gereduceerd kunnen worden, en de productieprocessen door de inzet van enzymen, selectief en onder milde condities (waterige oplossingen, lage temperatuur) plaats kunnen vinden.

De 'switch van chemisch naar biotechnologisch' zal in veel takken van de chemie terug te vinden zijn. Hieronder wordt daar verder op ingegaan.

4.3.1 Bouwstenen geïdentificeerd

De basis van de chemie ligt besloten in enkele grondstoffen, de zogenaamde bouwstenen, die in vele producten zijn om te zetten, van plastics tot vitamines en van textiel tot cosmetica. De fundamenteen van de petrochemische industrie rusten op 8 tot 9 chemische bouwstenen⁸⁶. Enkele voorbeelden van deze bouwstenen zijn benzeen, toluen, chloor en butaan.

Enige tijd geleden zijn voor de industriële biotechnologie ook dergelijke bouwstenen geïdentificeerd (zie kader). Deze kunnen uit duurzame grondstoffen worden geproduceerd en vervolgens via secundaire chemicaliën en intermediairs worden omgezet naar eindproducten. Een voorbeeld van zo'n bouwsteen is glycerol. Dit kan onder andere worden omgezet in 1,3 propaandiol, propyleen glycol, maleïne, propylalcohol en verschillende epoxides. Uit deze stoffen kan uiteindelijk een scala van producten gemaakt worden waarvan de vezel Sorona van het Amerikaanse bedrijf DuPont vaak wordt genoemd als voorbeeld van de mogelijkheden van de industriële biotechnologie^{86, 87}.

Veel onderzoek wordt momenteel verricht naar de optimalisatie van de productieprocessen van deze bouwstenen zodat deze in de toekomst daadwerkelijk kosteneffectief uit duurzame grondstoffen geproduceerd kunnen worden. Hierbij kan gedacht worden aan optimalisatie van de omzetting van grondstof in bouwsteen door bijvoorbeeld genetische modificatie van het productieorganisme, vergroting van het productievolume, een hogere opbrengst, omzetting van bouwsteen naar intermediair onder milde condities of omzetting in één stap^{88, 89}.

Bouwstenen voor de industriële biotechnologie

- 1,4 barnsteen-, fumaar- en maleïnezuur
- 2,5 furan carbonzuur
- 3 hydroxy propionzuur
- asparaginezuur
- glutaarzuur
- glutaminezuur
- itacon zuur
- levulinezuur
- 3 hydroxy butyrolactone
- glycerol
- sorbitol
- xylitol/arabinitol

optimalisatie van de productieprocessen

4.3.2 Mogelijkheden tot productie van concurrerende biochemicaliën op bulkschaal

Momenteel worden zo'n 20 biochemicaliën op bulkschaal (> 20.000 ton per jaar) geproduceerd. Ethanol, glucose, fructose, L-glutamic acid, sorbitol, citroenzuur en L-lysine worden zelfs in hoeveelheden van meer dan 200.000 ton vervaardigd. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat dit slechts fracties zijn van de totale chemische productie.

Recent is door de Universiteit van Utrecht een zeer uitvoerige studie uitgevoerd waarin de mogelijkheden tot het produceren van biochemicaliën op bulkschaal is onderzocht⁹⁰. Zij laten hierbij zien dat de mate van succes van de industriële biotechnologie in de chemiesector, en dan vooral in het bulksegment waar de marges op de producten relatief klein zijn, sterk afhankelijk van het verschil tussen de olie- en de suikerprijs. Bij een aannahme van 70 per ton suiker en \$25 per vat olie, stellen de schrijvers dat in de toekomst waarschijnlijk 14 biochemicaliën waaronder ethanol, azijnzuur, ethyleen en polymelkzuur (PLA) als bulk geproduceerd kunnen worden. Bij een suikerprijs van € 250 per ton (augustus 2006) en een olieprijs van \$25 per vat, kunnen nog maar 7 chemicaliën concurrerend in bulk worden geproduceerd⁹⁰. Ook voor de andere sectoren waarin de industriële biotechnologie actief is, is het verschil tussen olie- en suikerprijs sterk bepalend voor het succes. Voordat een echte overstap door de industrie gemaakt wordt zal het verschil in prijs van aardolie en suiker langdurig moeten bestaan omdat de grote investeringen die hiervoor gemaakt moeten worden anders te riskant zullen zijn.

mogelijkheden tot het produceren van biochemicaliën op bulkschaal

Eind 2005 hebben de Europese ministers akkoord bereikt over de hervormingen van de Europese suikermarktordening waarin maatregelen worden aangekondigd die er voor moeten zorgen dat de chemische en farmaceutische industrie over suikergrondstoffen van wereldmarktprijsniveau kan beschikken⁹¹.

4.3.3 Biotechnologie dringt door in farmaceutische industrie

Bij de productie van sommige farmaceutica speelt industriële biotechnologie een steeds grotere rol. Een voorbeeld hiervan zijn de antibiotica. Antibiotica vertegenwoordigen na ethanol de grootste marktwaarde, 30 miljard euro, van de biochemicaliën⁹². Ze worden bijna uitsluitend geproduceerd door micro-organismen. Vanwege hun complexe structuur is een volledig chemische synthese namelijk erg lastig en in sommige gevallen zelfs vrijwel onmogelijk. Behalve antibiotica worden ook andere farmaceutica door micro-organismen geproduceerd zoals cholesterol verlagende middelen, immunosuppressiva en anti-tumor medicijnen⁹³.

De toepassing van enzymen als biocatalysatoren maakt ook een opmars binnen de farmaceutische industrie⁹². Door gebruik van enzymen kan het aantal synthetische stappen in het productieproces drastisch verlaagd worden waardoor de vervaardiging efficiënter kan verlopen. Tevens kunnen enzymen op selectieve wijze enantiomeren produceren. Het komt in de chemie vaak voor dat stoffen een chiraal karakter hebben wat inhoudt dat er van de stof twee versies bestaan die elkaars spiegelbeeld (enantiomeer) zijn⁹⁴. Vaak bezit slechts één versie de gewenste eigenschap. Tijdens de chemische productie worden vaak beide vormen gemaakt die daarna gescheiden moeten worden. Met behulp van enzymen is het mogelijk specifiek de gewenste variant van het product te produceren. Kosten die samenhangen met de opwerking van het product kunnen op deze wijze worden verlaagd.

Een voorbeeld van een farmaceutische bouwstof waarbij bij de productie steeds vaker gebruik gemaakt wordt van biocatalysatoren zijn de zogenaamde Active Pharmaceutical Ingredients (API's), de werkzame stoffen van een geneesmiddel. Dit omdat API's in 80% van de gevallen een chiraal karakter hebben. In het verleden werd er een relatief beperkt aantal API's geproduceerd met behulp van enzymen. Door de recente ontwikkelingen op het gebied van genomics, 'directed evolution', 'genome shuffling' en de daarbij behorende 'high throughput screening' zullen in de toekomst nieuwe enzymen gevonden worden die op een selectieve manier API's kunnen produceren⁹⁵. Ook micro-organismen kunnen zo vaker worden ingezet voor de productie.

Eind 2004 heeft DSM verschillende met behulp van biotechnologie geproduceerde API's op de markt gebracht die dienen als grondstoffen voor verschillende antibiotica⁹⁶. Het Nederlandse Diosynth (een dochter van Akzo Nobel) is eveneens een belangrijke producent van API's⁹⁷.

Nederlandse bedrijven en instellingen, zoals Solvay, Intervet, Nobilon en het Nederlands Vaccin Instituut (NVI), zijn ook actief op het gebied van grootschalige vaccinproductie waar biotechnologie steeds vaker wordt toegepast.

Tot een korte tijd geleden bestond onder de farmaceuten weinig animo voor het produceren van vaccins. Strenge regelgeving en een lage winstmarge lagen hier mede aan ten grondslag⁹⁸. Door recente uitbraken van 'emerging diseases', zoals SARS en de vogelgriep, zijn vaccins weer een 'hot topic' geworden. Ook zijn enkele doorbraken geboekt waardoor vaccins gemakkelijker te produceren zijn of sneller ontwikkeld kunnen worden⁹⁸.

Door middel van recombinant DNA-technieken kunnen vaccins met minder bijwerkingen of met een krachtigere werking verkregen worden. Voorbeelden hiervan zijn het anthrax of het hepatitis-B vaccin⁹⁸. Daarnaast wordt een vaccin tegen meningitis ontwikkeld met een bredere bescherming dan de huidige vaccins⁹⁹.

Een Nederlands bedrijf dat groot is geworden met het ontwikkelen van (recombinant DNA) technieken waarmee vaccins geproduceerd kunnen worden is Crucell. Momenteel zijn vaccins gebaseerd op deze technologie en gericht tegen Ebola, West-nijlvirus, influenza, malaria en tuberculose in ontwikkeling¹⁰⁰.

Solvay, gevestigd in Weesp, heeft een systeem op basis van 'Madin Darby Canine Kidney' (MDCK) cellen' ontworpen waarmee op grootschalige wijze influenzavaccin kan worden geproduceerd. Het vaccin tegen het influenzavirus wordt van oudsher geproduceerd in kippeneieren. Deze productie kent echter een aantal nadelen. Zo kunnen allergische reacties optreden door de aanwezigheid van het kippeneiwit. Ongeveer 5% van de wereldbevolking is allergisch voor kippeneiwitten die door het pro-

antibiotica

enzymen als biocatalysatoren maken opmars

Active Pharmaceutical Ingredients

vaccins zijn 'hot topic'



ductieproces in het vaccin kunnen terecht komen. Bovendien is de kwaliteit niet altijd constant. Omdat het over grote aantallen kippeneieren gaat, Solvay gebruikt bijvoorbeeld tientallen miljoenen eieren per jaar, dienen de eieren lang van te voren besteld te worden¹⁰¹. Op deze manier is het niet mogelijk om op korte termijn een grote productieverbodiging te realiseren mocht dat nodig zijn. Dit zou het geval kunnen zijn wanneer de gevaarlijke variant van de vogelgriep, H5N1, zich ontwikkelt tot een pandemie. Door cellen te gebruiken kan op elk gewenst moment begonnen worden met de productie van een vaccin en kan de productiecapaciteit sterk verhoogd worden¹⁰². Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat de vaccinproductie per cel relatief laag ligt wanneer deze wordt vergeleken met de vaccinproductie in eieren. Binnenkort wil Solvay beginnen met de productie van griepvaccins in cellen.

Naar verwachting zal er, wanneer eieren worden gebruikt in het productieproces, steeds meer aandacht uitgaan naar de ontwikkeling van nieuwe productiemethoden zodat spoedig aan een plotselinge vraag van een vaccin voldaan kan worden. Volgens sommigen dient hierbij wel opgemerkt te worden dat de toelatingsprocedure en de stijgende kosten die vaak gepaard gaan met een nieuw productieproces een aanzienlijke drempel kunnen vormen voor nieuwe ontwikkelingen⁹⁸.

4.3.4 Biotechnologie dringt door in voedsel

Bij geur- en smaakstoffen is het chirale karakter van de stof vaak bepalend voor de uiteindelijke eigenschappen. Het is dan ook de verwachting dat enzymen, met name lipases, in toenemende mate worden ingezet voor de productie van deze stoffen¹⁰³. Niet alleen het productiegemak, maar ook de kwestie over natuurlijkheid speelt hierbij een rol. Indien geur- en smaakstoffen geëxtraheerd worden uit natuurlijke bronnen of worden vervaardigd middels enzymatische of microbiële processen mogen zij het etiket 'natuurlijk' dragen. Stoffen die identiek zijn maar via een chemische weg geproduceerd, mogen dit predikaat niet voeren¹⁰⁴. Uit marketingoverwegingen is het aantrekkelijker ingrediënten te gebruiken die 'natuurlijk' zijn. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat deze ingrediënten qua kostprijs niet veel hoger mogen liggen dan hun chemische equivalent.

Het is momenteel al mogelijk om de belangrijkste smaakcomponent van vanille, vanilline, met behulp van een genetisch gemodificeerde bacterie, goedkoop te produceren. Vanwege de geringe consumentenacceptatie van ggo's is dit product echter nog niet op de markt gelanceerd¹⁰⁵. Ook frambozensmaakstof, de geur van rozijn, perziken of boter zijn voorbeelden van stoffen die met behulp van biotechnologie geproduceerd worden^{104, 106}.

Kleurstoffen worden eveneens in toenemende mate met behulp van biotechnologie gemaakt. Enkele voorbeelden die nu al op de markt te krijgen zijn, zijn de zalmroze kleurstof astaxantine die wordt toegevoegd aan het voedsel van kweekzalm zodat deze een 'natuurlijke' roze kleur verkrijgt, een blauwe en een rode voedselkleurstof¹⁰⁶. Ook hier speelt de mogelijkheid tot het geven van het label 'natuurlijk' aan de kleurstof een rol.

De vitamine B2, B12, C en H (biotine) worden geheel of deels geproduceerd met behulp van micro-organismen. Een voorbeeld hiervan is de productie van vitamine B2 met behulp van de bacterie *Bacillus subtilis*. Door genetische modificatie heeft DSM de bacterie zo weten aan te passen dat een 300.000 maal verhoging van de vitamine B2 productie bereikt werd in vergelijking met de wild-type stam. Gerelateerd aan de conventionele productiemethode daalde de productiekosten door gebruik te maken van de bacterie met 50%⁹².

Aminozuren worden tegenwoordig vaak gebruikt als voedingsadditief in voedsel en veevoeder. Waar vroeger slechts een klein aandeel van de aminozuren werd geproduceerd door industriële biotechnologie worden tegenwoordig bijna alle 20 standaard chirale aminozuren waar eiwitten uit zijn opgebouwd, vervaardigd door fermentatie of enzymtechnologie. De bekendste voorbeelden zijn L-glutaminezuur en L-lysine met respectievelijk een productie van 1,5 miljoen ton en 350.000 per jaar. Glutaarzuur wordt gebruikt in de vorm van monosodium glutamaat (een smaakversterker) en lysine wordt vooral aan veevoeder toegevoegd. Ook L-threonine en L-tryptofaan, L-fenylalanine en L-cysteïne worden met behulp van micro-organismen commercieel geproduceerd¹⁰⁷.

In plaats van hele productieorganismen worden ook gezuiverde enzymen ingezet voor de productie van aminozuren. Deze productiewijze is echter wel kostbaarder zodat in de toekomst waarschijnlijk over gegaan zal worden op fermentaties. Het inzetten van enzymen zal waarschijnlijk wel de voorkeur blijven genieten bij de productie van aminozuren die niet voorkomen in humane eiwitten en bij aminozuurderivaten die gebruikt kunnen worden in bijvoorbeeld farmaceutica¹⁰⁷.

4.4 Biomaterialen

Biomaterialen worden ook wel aangeduid als biopolymeren. Ze zijn ruwweg in te delen in synthetische polymeren van petrochemische oorsprong en natuurlijke polymeren zoals zetmeel, eiwitten, DNA of natuurrubber¹⁰⁸.

Het overgrote deel van de plastics (>99%) die momenteel verkrijgbaar zijn, zijn synthetische polymeren. De productie van deze polymeren is echter niet duurzaam. Sinds de jaren '80 is de roep om duurzaam geproduceerde of bio-afbrekbare plastics luider geworden en is veel geïnvesteerd in onderzoek naar deze polymeren. Polymeren (gedeeltelijk) geproduceerd uit hernieuwbare grondstoffen (biopolymeren) zijn hierbij een relevante optie.

De concurrentie met de conventionele plastics zal echter hard zijn. Plastics die momenteel op de markt zijn, hebben vaak een sublieme kwaliteit, zijn gemakkelijk te produceren en zijn daardoor erg goedkoop. De vervanging van een bestaande kunststof zal daarom lastig zijn. Toch zijn er een aantal veelbelovende initiatieven waarop in de volgende paragrafen zal worden ingegaan.

Naast plastics kunnen biopolymeren ook onder andere worden toegepast in de medische of de verfsector. Deze nichemarkten zijn vergeleken met de plasticindustrie een stuk kleiner maar de producten hebben wel een hogere toegevoegde waarde waardoor ze gemakkelijker kunnen concurreren met conventionele polymeren. Het is eveneens mogelijk dat biopolymeren gevormd worden die via de conventionele chemische weg niet geproduceerd kunnen worden.

4.4.1 Enkele bioplastics op grote schaal geproduceerd maar marktaandeel blijft klein

Een biopolymeer kan op verschillende manieren vervaardigd worden¹⁰⁹. Zo kan gebruik gemaakt worden van natuurlijke polymeren zoals zetmeel en cellulose. Deze polymeren worden vervolgens gemodificeerd maar het grootste deel blijft hierbij intact. Deze polymeren zijn terug te vinden in speelgoed, auto-onderdelen en bioafbrekbare compostzakken. De Nederlandse firma Rodenburg Biopolymers is één van de marktleiders op het gebied van bioafbrekbare zetmeelpolymeren. Zij maken hun polymeer Solanyl® van aardappelafval dat overblijft in de food-sector. Ten opzichte van vergelijkbare plastics besparen ze naar eigen zeggen 40% energie tijdens de productie¹¹⁰.

Een andere wijze is de vervaardiging van biomonomeren door fermentatie waarna de monomeren gepolymeriseerd worden tot biopolymeren. Een bekend voorbeeld hiervan is polymelkzuur (PLA) wat bijvoorbeeld kan worden omgezet in verschillende verpakkingsmaterialen of het venster van vensterenveloppen.

De laatste manier is de directe productie van biopolymeren in genetisch gemodificeerde planten of micro-organismen. Het bekendste voorbeeld is de productie van polyhydroxyalkanoaten (PHA). In de jaren '90 heeft Monsanto veel onderzoek gedaan naar PHA-producerende planten. Het bedrijf heeft in 1998 echter haar activiteiten op dit terrein gestaakt¹¹¹. Het Amerikaanse bedrijf Metabolix ziet nog wel toekomst in de PHA-productie en is nog steeds bezig met de ontwikkeling van zowel planten als micro-organismen voor de productie van PHA. Samen met de fermentatiegigant Archer Daniels Midland Company (ADM) is ze van plan een fabriek te bouwen met een capaciteit van 50.000 ton per jaar. In 2008 moeten de eerste zakken met PHA van de band rollen¹¹². Desondanks twijfelen velen aan de economische haalbaarheid van de bulkproductie van PHA¹⁰⁹.

Het hierboven genoemde PLA wordt sinds 2001 grootschalig geproduceerd in een volume van 140.000 ton per jaar. Van de toenmalige producenten Cargill en Dow, is inmiddels alleen Cargill nog over. Dow heeft in 2005 het samenwerkingsverband verbroken omdat het zich wil richten op producten met een kortere levenscyclus¹¹³.

PLA wordt momenteel gemaakt uit maïszetmeel, maar Cargill heeft plannen om in de toekomst ook de lignocellulose fractie van maïs te gaan gebruiken¹¹⁴. Cargill richt zich zowel op verpakkingsmaterialen (Natureworks® PLA) als op vezels voor de textielindustrie (Ingeo™). Cargill verwacht dat de productiekosten van PLA in de toekomst zullen dalen zodat de afzetmarkt zal groeien. In juli 2006 lag de kostprijs van PLA 20% lager dan de kosten van polyetheentereftalaat (PET), onder andere bekend van de PET-flessen¹¹⁵.

Een biopolymeer dat op het punt staat om op grote schaal geproduceerd te worden is poly-trimethyleentereftalaat (PTT) dat wordt geproduceerd uit 1,3-propaandiol. PTT heeft vergelijkbare fysische eigenschappen met het PET polymeer.

nieuwe productiemethoden

geur- en smaakstoffen

vitamine

aminozuren

biopolymeren

biomonomeren door fermentatie

productie van biopolymeren in genetisch gemodificeerde planten of micro-organismen

PLA

PTT



PTT wordt momenteel al grootschalig gefabriceerd met behulp van een petrochemisch proces. Gezamenlijke research-inspanningen van DuPont, Tate & Lyle en in het verleden Genencor hebben geresulteerd in de ontwikkeling van een *E.coli* bacterie die dextrose uit maïs kan omzetten in 1,3-propaandiol. DuPont verwacht met de productie van bio-1,3-propaandiol een energiebesparing van 40% te kunnen realiseren. In 2007 zal de eerste bio-PTT in de vorm van de vezel Sorona op de markt geïntroduceerd worden. Eind 2007 zal ook het thermoplastische elastomeer Hytre[®] commercieel verkrijgbaar zijn¹¹⁶. Het is de verwachting dat PTT voornamelijk zal worden toegepast in de textiel- en verpakkingindustrie. Het is echter niet waarschijnlijk dat de schappen van de supermarkt binnenkort vol zullen staan met PTT-flessen¹⁰⁹.

Een uitvoerige studie van het Europese Institute for Prospective Technological Studies (IPTS) laat zien dat energieverbruik en uitstoot van CO₂ bij productie van bioplastics ten opzichte van plastics op petrochemische basis relatief laag ligt. Als echter gekeken wordt naar absolute besparingen die gehaald kunnen worden binnen de Europese chemische industrie bedragen deze slechts enkele procenten¹⁰⁹. Ondanks de geringe absolute besparingen laat de studie zien dat er wel een groei te verwachten is in de productie van biopolymeren met een percentage van 40-50% per jaar in de jaren 2000 tot 2010 en een percentage van 6-12% per jaar in 2010-2020. Omdat echter niet alleen een groei in biopolymeren maar ook een groei in petrochemische polymeren verwacht wordt (een groei van 1 miljoen ton biopolymeren gaat gepaard met een groei van 10 miljoen ton petrochemische polymeren) zal het marktaandeel van biopolymeren erg klein blijven: in de orde van 1-4% in 2020¹⁰⁹.

4.4.2 Op zoek naar nieuwe toepassingen en productiemethoden voor biopolymeren

Natuurlijke polymeren worden tegenwoordig in de moderne geneeskunde gebruikt. Men kan hierbij denken aan heparine als antistollingsmiddel, collageen als dragermateriaal voor weefselkweek of gelatine voor de omhulling van medicijnen. Het nadeel van deze polymeren is dat ze over het algemeen gewonnen worden uit dierlijk materiaal. Hoewel de kans op contaminatie met dierpathogenen, zoals virussen en prionen, gezien de huidige productiemethoden zeer klein is, is men sinds de jaren '90 toch op zoek gegaan naar alternatieve productiemethoden. De inzet van biotechnologie heeft hierbij een oplossing geboden¹¹⁷. Door de productie te laten plaatsvinden in micro-organismen of cellijnen kan de veiligheid en kwaliteit beter gegarandeerd worden¹¹⁷. Eveneens kan gemakkelijker grootschalige productie plaatsvinden omdat men niet meer afhankelijk is van slachtafval. De productiekosten zijn momenteel echter nog evident hoger dan wanneer gebruik gemaakt wordt van de klassieke productiemethoden.

Hoewel het idee van de biotechnologische productie van biopolymeren dus niet nieuw is, wordt er wel nog steeds gewerkt aan de optimalisering van de productie en het ontwerpen van nieuwe biopolymeren zodat nieuwe doelen kunnen worden behaald.

Recent worden aan verschillende biopolymeren medicinale toepassingen toegedicht. Het betreft hier de zogenaamde glycosaminoglycanen zoals hyaluronzuur en heparine. Binnen Nederland zijn Wageningen Universiteit, de Rijksuniversiteit Leiden en Organon-Diosynth, samen op zoek naar specifieke technologieën waarmee deze polymeren gesynthetiseerd kunnen worden. Het uiteindelijke doel is mogelijkheid om polymeren te produceren waarvan exact bekend is wat de monomeervolgorde, de samenstelling en het molecuulgewicht is¹⁰⁸.

4.5 Bioremediatie en 'biomining'

Toxische organische verbindingen, zoals aromaten en zware metalen, zijn wereldwijd terug te vinden in de bodem. Om deze vervuilde grond te reinigen wordt steeds vaker gebruik gemaakt van micro-organismen of planten. Deze reiniging duidt men aan met de term bioremediatie. Bioremediatie door planten wordt ook wel fyto-remediatie genoemd. In hoofdstuk 3 waarin biotechnologische ontwikkelingen in de plantensector worden beschreven, wordt hier nader op ingegaan.

Naast reiniging van de bodem kunnen micro-organismen ook worden ingezet voor de zuivering van grondwater. Voor bioremediatie van de bodem worden zowel micro-organismen gebruikt die van nature in de bodem aanwezig zijn als van niet-transgene bacteriën die gekweekt zijn in een laboratorium.

Onderzoeken met genetisch gemodificeerde bacteriën zijn gaande om zo een groter bereik te verkrijgen van stoffen die kunnen worden afgebroken. Recent zijn de genomen van vier verschillende bacteriën gesequenced die relevant kunnen zijn voor de toepassing in bioremediatie¹¹⁸. Ook zijn bacteriën gemodificeerd om een verbeterde of veranderde reiniging te kunnen bewerkstelligen^{119, 120}.

Tot op heden zijn de genetisch gemodificeerde bacteriën echter nog niet op grote schaal in het milieu geïntroduceerd en zijn alleen enkele veldproeven gedaan^{120,121}. Men is zo terughoudend omdat nog maar relatief weinig bekend is van interacties tussen bacteriën die zich in de bodem afspelen. Het is hierdoor moeilijk te voorspellen wat er zal gebeuren als de bacteriën in de grond gebracht worden.

Om verspreiding van gg-bacteriën door de grond te voorkomen zijn allerhande oplossingen bedacht. Een voorbeeld is het gebruik van een plasmide waardoor de bacterie 'zelfmoord' pleegt als de vervuulende component, in dit geval 3-methylbenzoesuur, is afgebroken¹²⁰.

Het is echter niet de verwachting dat binnen afzienbare tijd bioremediatie met behulp van genetisch gemodificeerde bacteriën op grote schaal zal worden toegepast.

In de mijnbouw heeft men tevens het doel metalen uit de bodem te verwijderen. Ook hier maakt men gebruik van micro-organismen om dit proces te faciliteren wat 'biomining' wordt genoemd. Hierbij wordt het erts van metaalsulfiden zoals koper, nikkel, zink en kobalt, in grote reactoren gemengd met micro-organismen. De vloeibare metaalsulfaten die dan ontstaan kunnen gemakkelijk gewonnen worden. Tevens kan goudwinning met de inzet van micro-organismen vergemakkelijkt worden¹²².

Het grote voordeel van biomining is dat de uitstoot van zwaveldioxide (grootste bijdrager aan zure regen) die normaliter vrij komt bij metaalwinning, verleden tijd is. Daarnaast wordt minder energie verbruikt en kan uit lage kwaliteit erts, wat als afval wordt beschouwd bij conventionele mijnbouw, op rendabele wijze metaal worden gewonnen¹²³.

Om de processen die ten grondslag liggen aan 'biomining' beter te begrijpen en zo de efficiëntie van het proces te kunnen verhogen worden sinds kort verschillende X-omics technieken ingezet¹²⁴. De bacterie die tot op heden het meest is onderzocht is *Acidithiobacillus ferrooxidans*. Toch worden nog weinig micro-organismen genetisch gemodificeerd. Deels door technische problemen om de bacteriën te kweken en te modificeren en deels door de publieke opinie ten aanzien van genetische modificatie¹²³.

4.6 Blick op de toekomst

Zoals uit voorgaande paragrafen blijkt, is de industriële biotechnologie volop in beweging. Op allerlei terreinen zijn initiatieven gaande waarbij de ontwikkelingen op het gebied van de biobrandstoffen momenteel het meest in de belangstelling staan. Behalve economische kansen biedt de industriële biotechnologie ook kansen voor het milieu. Door de toepassing van de industriële biotechnologie kan de uitstoot van broeikasgassen worden teruggedrongen en zo een deel van de Kyoto-doelstellingen behaald. Ook afvalstromen zullen in veel gevallen kleiner zijn dan wanneer producten worden vervaardigd op petrochemische wijze.

Niet alleen het bedrijfsleven en de overheid zien de voordelen van industriële biotechnologie. Ook de Europese burger en consument staan er positief tegenover. De pas uitgebrachte Eurobarometer laat zien dat er een brede steun bestaat voor de ontwikkeling van biobrandstoffen en bioplastics¹²⁵.

Uit alle rapporten blijkt echter dat de industriële biotechnologie feitelijk nog in de kinderschoenen staat. De verwachtingen voor deze sector zijn echter wel hooggespannen en in de toekomst wordt dan ook een groei verwacht op vele gebieden⁸⁴. Een economie die draait op hernieuwbare grondstoffen, de veel genoemde bio-based economy, komt hiermee dichterbij.

Naar verwachting zal door technologische ontwikkelingen het marktaandeel van de 'gespecialiseerde producten' die voor hun winstgevendheid niet zo zeer afhankelijk zijn van de grondstofprijzen, zoals geur- en smaakstoffen, farmaceutische intermediairen en vitamines, de komende jaren stijgen. De ontwikkelingen maken het namelijk mogelijk dat steeds meer chemische productieprocessen vervangen kunnen worden door biotechnologische.

Bij de ontwikkeling van de bulkproducten, zoals bioplastics of bulkchemicaliën, zal de verhouding tussen de olieprijs en de prijs van hernieuwbare grondstoffen, zoals al eerder aangegeven, echter sterk bepalend zijn voor de mogelijke groei in deze sectoren. Momenteel is men nog grotendeels afhankelijk van suiker of voedingsgewassen als grondstof voor de productie. Met de hoge olieprijs van het moment kunnen veel producten, geproduceerd door de industriële biotechnologie, de concurrentie met

energieverbruik en uitstoot van CO₂ bij productie van bioplastics

optimalisering van de productie en het ontwerpen van nieuwe biopolymeren

zuivering van grondwater

terughoudend

metalen uit de bodem verwijderen

industriële biotechnologie in beweging

industriële biotechnologie in de kinderschoenen

ontwikkeling van de bulkproducten



‘traditioneel vervaardigde producten’ steeds beter aan. Indien lignocellulose op grootschalige wijze ingezet kan worden als grondstof, zal de concurrentiepositie naar verwachting sterk verbeteren.

Het is echter nog niet zover. Voordat lignocellulose op grote schaal gebruikt kan gaan worden zijn nog technologische doorbraken vereist die de omzetting van lignocellulose naar fermenteerbare suikers efficiënter en daarmee goedkoper laten plaatsvinden. Ook op andere gebieden zijn veel onderzoek en investeringen noodzakelijk om te kunnen concurreren met de producten voortkomend uit de petrochemische industrie. De echte doorbraak van de industriële biotechnologie wordt hier daarom niet op korte termijn verwacht.

Experts hebben hun verwachting uitgesproken dat de productie van industriële biotechnologie op het gebied van bulkproducten zich eerst zal ontwikkelen in landen waar de suikerprijs laag is zoals in Zuid-Amerika waar men beschikt over goedkope rietsuiker. Europese bedrijven zullen waarschijnlijk daarom meer gaan investeren in Zuid-Amerika. Pas wanneer lignocellulose afkomstig uit rest- en nevenstromen op grote schaal kan worden omgezet in fermenteerbare suikers zullen de mogelijkheden die Europa biedt waarschijnlijk weer benut worden⁹⁰.

4.7 Samenvatting

- **Door technologische vooruitgang worden steeds meer enzymen en productieorganismen met interessante eigenschappen ontdekt die vervolgens toegepast kunnen worden in het productieproces. (Petro)chemische stappen of gehele processen in het productieproces kunnen daardoor vaker vervangen worden door biotechnologische.**
- **Bij de productie van chemicaliën zoals vitamines, geur- en smaakstoffen maar ook bepaalde farmaceutica, zal steeds vaker biotechnologie ingezet worden. De consument zal op deze wijze vaker tersluiks worden geconfronteerd met producten die zijn vervaardigd met behulp van biotechnologie.**
- **Bij de ontwikkeling van de bulkproducten zoals bioplastics of bulkchemicaliën zal de verhouding tussen de olieprijs en de prijs van hernieuwbare grondstoffen sterk bepalend zijn voor de mogelijke groei in deze sectoren. Indien lignocellulose op grootschalige wijze ingezet kan worden als grondstof, zal de concurrentiepositie naar verwachting sterk verbeteren.**
- **Mede dankzij de beleidsvoornemens van zowel Europa als de Verenigde Staten, zijn wereldwijd vele initiatieven gaande om biobrandstoffen van de eerste generatie te produceren. Deze biobrandstoffen leveren echter geen tot nauwelijks milieuvoordeel op. Er zijn ook ethische en maatschappelijke bezwaren aan verbonden. Tweede generatie biobrandstoffen waarbij afval- en reststromen uit de agrofoodsector kunnen worden ingezet bieden betere kansen voor het milieu. Deze biobrandstoffen worden echter nog niet binnen afzienbare tijd op de markt verwacht.**
- **Bij vaccinproductie in eieren zal naar verwachting steeds meer aandacht uitgaan naar de ontwikkeling van nieuwe productiemethoden in cellen. Op deze wijze kan namelijk beter ingesprongen worden op een plotselinge grootschalige vraag naar een vaccin.**
- **Ondanks de bovengenoemde ontwikkelingen staat de industriële biotechnologie feitelijk nog in de kinderschoenen. Voordat het volledige potentieel van deze technologie kan worden benut is nog veel onderzoek noodzakelijk.**

Referenties

- 1 European technology platform for sustainable chemistry (SusChem) (2005). Innovating for a better future. Research Sustainable Chemistry Strategic Research Agenda 2005
- 2 European technology platform for sustainable chemistry (SusChem) (2006). Innovating for a better future. Putting sustainable chemistry into action. Implementation actionplan 2006, draft version
- 3 Novozymes. Internet: www.novozymes.com/en/MainStructure/OurScience/Bioinformatics
- 4 Lee SY., Lee DY. en Kim TY. (2005). Systems biotechnology for strain improvement. Trends in biotechnology 23: 349-358
- 5 Park SJ. et al. (2005). Global physiological understanding and metabolic engineering of microorganisms based on omics studies. Applied microbiology and biotechnology 68: 567-579
- 6 Hutchison III CA. et al. (1999). Global transposon mutagenesis and a minimal mycoplasma genome. Science 286: 2165-2169
- 7 Marshall E. (2002). Venter gets down to life's basics. Science 298: 1701
- 8 Zimmer C. (2003). Tinker, tailor: can Venter stitch together a genome from scratch? Science 299: 1006-1007
- 9 Adrio JL. en Demain AL. (2006). Genetic improvement of processes yielding microbial products. FEMS microbiology reviews 30: 187-214
- 10 Lorenz P. en Eck J. (2005). Metagenomics and industrial applications. Nature reviews microbiology 3: 510-516
- 11 Cherry JF. en Fidantsef AL. (2003). Directed evolution of industrial enzymes: an update. Current opinion in biotechnology 14: 438-443
- 12 Rubin-Pitel SB. en Zhao H. (2006). Recent advances in biocatalysis by directed enzyme evolution. Combinatorial chemistry and high throughput screening 9: 247-257
- 13 Bornscheuer UT. en Pohl M. (2001). Improved biocatalysts by directed evolution and rational protein design. Current opinion in chemical biology 5: 137-143
- 14 Sriprang R. et al. (2006). Improvement of thermostability of fungal xylanase by using site-directed mutagenesis. Journal of biotechnology: 126:454-62
- 15 Lin LL. et al. (2006). Identification of glutamate residues important for catalytic activity or thermostability of a truncated bacillus sp. strain TS-23 alpha-amylase by site-directed mutagenesis. The protein journal 25: 232-239
- 16 Schloss PD. en Handelsman J. (2003). Biotechnological prospects from metagenomics. Current opinion in biotechnology 14: 303-310
- 17 Cowan D. et al. (2005). Metagenomic gene discovery: past, present en future. Trends in biotechnology 23: 321-329
- 18 Mathur EJ. et al. (2005). A biodiversity-based approach to development of performance enzymes. Applied metagenomics and directed evolution
- 19 Baum B. Diversa (2006). Presentatie op world congress on industrial biotechnology and bioprocessing, Toronto 2006 en www.diversa.com
- 20 Novozymes (2006). Novozymes response to the state of the union. 1 februari 2006, persbericht
- 21 Schubert C. (2006). Can biofuels finally take centre stage? Nature biotechnology 24: 777-784
- 22 SenterNovem (2007). Hoogwaardige grondstoffen en producten uit lignine (LignoValue)
- 23 Organization of the Petroleum Exporting Countries (OPEC). Internet: www.opec.org/home/basket.aspx. (3 november 2006)
- 24 United Nations (1998). Kyoto protocol to the united nations framework convention on climate change
- 25 Europese Richtlijn 2003/30/EC on the promotion of the use of biofuels or other renewable fuels for transport
- 26 Van Geel PLBA (2006) Beleidsbrief biobrandstoffen
- 27 State of the Union, 31 januari 2006. Uitgesproken door de president van de Verenigde Staten George W. Bush
- 28 State of the Union 2007. Twenty In Ten: Strengthening America's Energy Security
- 29 Reith JH. et al. (2003). Status and perspectives of biological methane and hydrogen production. Publicatie van the Dutch Biological Hydrogen Foundation
- 30 US department of energy (2006). DOE hydrogen program. 2006 annual progress report
- 31 EMO (2006). World biodiesel production 1991-2005. Internet: www.emerging-markets.com/biodiesel/worldbiodieselproduction19912005.html
- 32 OPEC (2006). Annual statistics bulletin 2005
- 33 Genencor international. Grain milling. Internet: www.genencor.com/wt/gcor/grain
- 34 Novozymes (2006). Broin and Novozymes to collaborate on development of ethanol from cellulosic biomass. Companies build further on strong partnership to develop second generation process for ethanol from biomass. Persbericht Novozymes 26 oktober 2006
- 35 Bothast RJ. et al. (2005). New technologies in biofuel production. Proceedings Agricultural outlook forum 2005. Internet: www.ethanolresearch.com/research/Bothast.pdf
- 36 Checkbiotech.org (2006). Scientists look for plants with most ethanol. Internet: www.checkbiotech.org
- 37 American coalition for ethanol (2006). Ethanol production list. Internet: www.ethanol.org/productionlist.htm, 26 oktober 2006
- 38 Koninklijke Nedalco (2006). Nedalco start voorbereidingen productie 220 miljoen liter bio-ethanol. Persbericht 16 maart 2006
- 39 Dagblad van het Noorden (2006). Biovalue maart 240 miljoen liter biodiesel. 20 oktober 2006
- 40 Ernst en Young (2006). Biobrandstoffen steeds belangrijker in Rotterdamse haven. Persbericht Ernst en Young (via Nieuwsbank)
- 41 Het Financiële Dagblad, 7 juli 2006. Biodiesel heeft geen toekomst
- 42 ISIS (2006). Ethanol from cellulose biomass not sustainable nor environmentally benign. Persbericht 15 maart 2006
- 43 Productschap MVO (2006). NGO's vragen aandacht voor duurzaamheidsaspect biobrandstoffen
- 44 Borren S., Köhler F. en Langeveld S. (2005). Biobrandstof kan het milieu sterk schaden. NRC handelsblad 22 augustus 2005
- 45 Reijners L. (2005). Biobrandstoffen: behoorlijk dom. Milieudefensie magazine 9: 24-25
- 46 International Institute for Environment and Development (2006). Planned carve-up of Uganda's protected forests sparks mass resignation. 14 december 2006. Internet: www.iied.org



47 Brown L. (2006). Ethanol could leave the world hungry. *Fortune* 21 augustus 2006

48 Hill J. et al. (2006). Environmental, economic, and energetic costs and benefits of biodiesel and ethanol biofuels. *Proceedings of the national academy of science* 103: 11206-11210

49 Zoon C. (2007). Mexico kan zichzelf niet meer te eten geven. *Volkskrant* 1 februari 2007

50 International Energy Agency (2004). Biofuels for transport. An international perspective

51 Pimentel D., Patzek TW. (2005). Ethanol production using corn, switchgrass, and wood: biodiesel production using soybean and sunflower. *Natural resources research* 14: 65-75

52 Greene N. en Roth R. (2006). Ethanol: Energy well spent. A review of corn and cellulosic ethanol energy balances in the scientific literature to date. *Industrial biotechnology* 2: 36-39

53 Hill J. et al. (2006). Environmental, economic, and energetic costs and benefits of biodiesel and ethanol biofuels. *Proceedings of the national academy of science* 103: 11206-11210

54 Cramer J. et al. (2006). Criteria voor duurzame biomassa productie. Eindrapport van de projectgroep "Duurzame productie van biomassa"

55 Kim S. en Dale E. (2004). Global potential bioethanol production from wasted crops and crop residues. *Biomass and bioenergy* 26: 361-375

56 Kuyper M. et al. (2004). Minimal metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for efficient anaerobic xylose fermentation: a proof of principle. *FEMS yeast research* 4: 655

57 TU-Delft (2006). Productie bio-ethanol uit landbouwafval stap dichterbij. 6 juni 2006, persbericht

58 Sedlak M. en Ho NWY. (2004). Production of ethanol from cellulosic biomass hydrolysates using genetically engineered *Saccharomyces* yeast capable of cofermenting glucose and xylose. *Applied biochemistry and biotechnology* 113-116: 403-416

59 Lindsay SE., Bothast RJ. en Ingram LO. (1995). Improved strains of recombinant *Escherichia coli* for ethanol production from sugar mixtures. *Applied microbiology and biotechnology* 43: 70-75

60 Sticklen M. (2006). Plant genetic engineering to improve biomass characteristics for biofuels. *Current opinion in biotechnology* 17: 315-319

61 Rath A. (2006). The promise of dedicated Energy Crops. *Proceedings third annual of the world congress on industrial biotechnology and bioprocessing*

62 Ferguson B. (2006). Enhanced Energy Crops for Cellulosic Ethanol. *Abstract third annual of the world congress on industrial biotechnology and bioprocessing*

63 Edenspace. Internet: www.edenspace.com (20 november 2006)

64 Ceresbiotech. Internet: ceresbiotech.com (20 november 2006)

65 Agrivida. Internet: www.agrivid.com (20 november 2006)

66 Ragauskas A.J. et al. (2006). The path forward for biofuels and biomaterials. *Science* 311: 484-489

67 Iogen Corporation. Internet: www.ioegen.ca/news_events/faq/index.html#Q21b (27 oktober 2006)

68 Iogen Corporation (2006). Volkswagen, Shell and Iogen study feasibility of producing cellulose ethanol in Germany

69 Koninklijke Nedalco (2007). Nedalco bouwt 2de generatie bio-ethanolfabriek. *Persbericht* 1 maart 2007

70 Volkswagen calls for preferential status for second-generation biofuels. *Persbericht* 12 september 2006

71 Van der Veer J. (2007). Hofstadlezing 8 maart 2007

72 Ministerie van LNV (2007). Consumentenplatform: Biobrandstoffen alleen als het écht groen is. *Persbericht* 16 maart 2007

73 National Renewable Energy Laboratory. Biorefinery development activities. Internet: www.nrel.gov/biomass/biorefinery.html (3 november 2006)

74 Commissie van de Europese Gemeenschappen (2005). Mededeling van de commissie, actieplan biomassa. {SEC (2005) 1573}

75 Annevelink E., Bakker RR. en Meeusen MGJ (2006). Quick scan kansen op het gebied van biobrandstoffen. Met nadruk op de agro-sector. *Agro technology & Food Innovations B.V. Lid van Wageningen UR*

76 Shell (2005). Shell partners with CHOREN in the world's first commercial SunFuel development. *Persbericht* 17 augustus 2005

77 Mandil CFRW. (2004). Biofuels For Transport. Organisation for Economic Co-operation and Development

78 American coalition for ethanol (2006). Internet: www.ethanol.org/FAQs.htm (6 november 2006)

79 De Jong E. et al. (2005). Biorefineries for the chemical industry – A Dutch point of view. in Kamm, B., Kamm, M., Gruber, P. (Eds.): *Biorefineries - Bio-based Industrial Processes and Products. Status Quo and Future Directions*, WILEY-VCH, Weinheim

80 AgriHolland (2006). Ethanolproductie in VS drijft prijs voor maïs op.

81 AgriHolland (2005). Hoge suikerprijs door grote vraag biobrandstoffen

82 AgriHolland (2006). Wereldmarktprijs voor graan naar recordhoogte

83 Riese J. (2006). *Proceedings Third Annual Congress on Industrial Biotechnology 2006*

84 EuropaBio (2003). White Biotechnology: Gateway to a more sustainable future

85 Klerk B., Jansen L en Roosenboom M. (2005). Verslag debat transitiek duurzame chemie. Sectie chemie van de Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging (KNCV)

86 Werpy T. en Petersen G. (2004). Top value added chemicals from biomass. Volume I – Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas

87 DuPont™ Sorona Polymer®. Internet: www2.dupont.com/Sorona/en_US (7 november 2006)

88 Knietzsch A. et al. (2003). Identification and characterization of coenzyme B12-dependent glycerol dehydratase- and diol dehydratase-encoding genes from metagenomic DNA libraries derived from enrichment cultures. *Applied and environmental microbiology* 69: 3048-3060

89 Kim DY. et al. (2004). Batch and continuous fermentation of succinic acid from wood hydrolysate by *Mannheimia succiniciproducens* MBEL55E. *Enzyme and Microbial Technology* 35: 648-653

90 Patel M. et al. (2006). Medium and Long-term Opportunities and Risks of the biotechnological production of bulk chemicals from renewable resources – The potential of white biotechnology. *The Brew Project*

91 Veerman C. (2005). Akkoord hervorming suikermarktordering. *Kamerrespondentie IZ. 2005/2999*

92 Gavrilescu M. en Chisti Y. (2005). Biotechnology—a sustainable alternative for chemical industry. *Biotechnology advances* 23: 471-499

93 Demain AL. (2000). Small bugs, big business: The economic power of the microbe. *Biotechnology advances* 18: 499-514

94 Breuer M. et al. (2004). Industrial methods for the production of optically active intermediates. *Angewandte chemie international edition* 43: 788-824

95 Schoenmaker HE., Mink D. en Wubbolts MG. (2003). Dispelling the myths – Biocatalysis in industrial synthesis. *Science* 299: 1694-1697

96 DSM (2004). *DSMPureActivies™ A new standard in Antibiotics. Persbericht DSM 7 december 2004*

97 Diosynth. Internet: www.diosynth.com (7 november 2006)

98 Ulmer JB. et al. (2006). Vaccine manufacturing: challenges and solutions. *Nature biotechnology* 24: 1377-1383

99 Pizzia M. et al. (2000). Identification of caccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 287: 1816-1820

100 Crucell Factsheet. Per.C6® Technology. Internet: www.crucell.com/page/downloads/PER_C6_Factsheet_February_2007.pdf

101 Solvay. Bezoek minister Hoogervorst. *Persbericht* 10 mei 2006

102 Solvay. Solvay pharmaceuticals bouwt fabriek voor influvac® tc, griepvaccin uit cellenweek. *Persbericht* 30 januari 2003

103 Serra S., Funganti C. en Brenna E. (2005). Biocatalytic preparation of natural flavours and fragrances. *Trends in biotechnology* 23: 193-198

104 Richtlijn 88/388/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgeving der Lid-staten inzake aroma's voor gebruik in levensmiddelen en de uitgangsmaterialen voor de bereiding van aroma's. 22 juni 1988

105 Schrader J. et al. (2004). Applied biocatalysis for the synthesis of natural flavour compounds- current industrial processes and future prospects. *Biotechnology letters* 26: 463-472

106 Soetaert W. en Vandamme E. (2006). The impact of industrial biotechnology. *Biotechnology journal* 1: 756-769

107 Leuchtenberger W., Huthmacher K. en Drauz K. (2005). Biotechnological production of amino acids and derivatives: current status and prospects. *Applied microbiology and biotechnology* 69: 1-8

108 Eggink G. (2006). Industriële Biotechnologie: een duurzaam proces. Inaugurale rede uitgesproken op 13 april 2006 in de Aula van Wageningen Universiteit

109 Wolff O. et al. (2005). Techno-economic feasibility of large-scale production of biopolymers in Europe. *Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)*

110 Rodenburg biopolymers. Internet: www.biopolymers.nl. 8 november 2006

111 Monsanto. *Metabolix Purchases Biopol Assets From Monsanto. Persbericht Monsanto*

112 Metabolix (2006). ADM names Clinton, Iowa as location for PHA plant. *Persbericht Metabolix en ADM, 14 maart 2006*

113 Katsnelson A. (2005). Dow pulls out of bioplastics due to slow sector maturation. *Nature biotechnology* 23: 638

114 NatureWorks PLA. How is NatureWorks PLA produced today? in the Future? Internet: natureworks.custhelp.com. (Augustus 2006)

115 Riese J. (2006). Industrial biotech- shaking up energy and chemicals. Presentatie gehouden op het 3th congress on industrial biotechnology and bioprocessing

116 DuPont (2006). DuPont engineering polymers previews plans to produce a new family of high-performance polymers made with renewable resources. *Persbericht DuPont* 20 juni 2006

117 Báez J. et al. (2005). Recombinant microbial systems for the production of human collagen and gelatin. *Applied microbiology and biotechnology* 69: 245-252

118 Parales RE. en Haddock JD. (2004). Biocatalytic degradation of pollutants. *Current opinion in biotechnology* 15: 374-379

119 Lorenzo P. et al. (2003). Design of catabolic cassettes for styrene biodegradation. *Antonie van Leeuwenhoek* 84: 17-24

120 Davison J. (2005). Risk mitigation of genetically modified bacteria and plants designed for bioremediation. *Journal of industrial microbiology and biotechnology* 32: 639-650

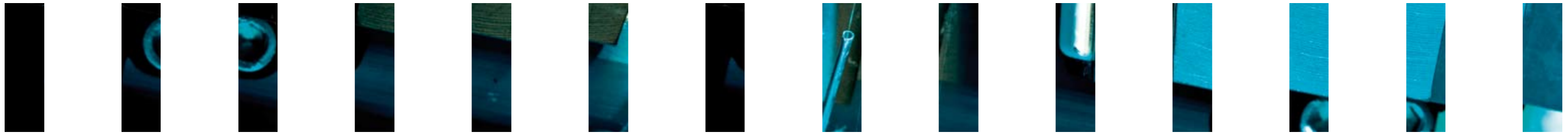
121 Watanabe ME. (2000) Can bioremediation bounce back? *Nature biotechnology* 19: 1111-1115

122 Rawlings DE et al. (2003). Biominalisation of metal-containing ores and concentrates. *Trends in biotechnology* 21: 38-44

123 Rawlings DE. (2002). Heavy metal mining using microbes. *Annual reviews of microbiology* 56: 65-91

124 Valenzuela L. (2006). Genomics, metagenomics and proteomics in biomining microorganisms. *Biotechnology advances* 24: 197-211

125 Gaskell G. et al. (2006). Europeans and biotechnology in 2005: Patterns and Trends. *Eurobarometer* 64.3



Hoofdstuk 5

Medische Biotechnologie

5.1 Inleiding

De waarde die aan gezondheid wordt gehecht zal naar verwachting de komende jaren verder toenemen, mede gezien de vergrijzende bevolking (met daarmee een toename van het aantal chronisch ziekten) en nieuwe medische mogelijkheden. De Nederlandse overheid is zich daarvan terdege bewust, zoals weerspiegeld wordt in recent opgestelde beleidsstukken^{1,2,3}. De verwachtingen van (toepassingen van) de medische biotechnologie om voor tal van vraagstukken op het gebied van volksgezondheid en zorg oplossingen te vinden zijn hoog gespannen. In dit hoofdstuk worden verschillende technologische ontwikkelingen en hun toepassingen besproken, onderverdeeld naar diverse toepassingsniveaus zoals diagnostiek, screening, behandeling en preventie.

Een deel van deze ontwikkelingen werd al aangekondigd in de vorige trendanalyse. Onderstaande beschrijvingen van ontwikkelingen in de medische biotechnologie geven zowel een overzicht van de stand van zaken als van nieuwe trends in de medisch biotechnologie.

5.1.1 Drijvende technologieën achter de moderne medische biotechnologie

In de biotechnologie en in de genomics draait het allemaal om DNA, RNA en eiwitten. DNA is in vrijwel alle levende wezens de drager van erfelijke eigenschappen. Het zit als een soort opgerolde wenteltrap in de kern van de cel. RNA, dat in de kern en in het plasma van de cel voorkomt, bestaat in verschillende vormen. Het meest voorkomende type RNA is mRNA (messenger RNA of boodschapper RNA), dat een soort kopie is van stukjes DNA (genen), die in aparte fabriekjes in de cellen wordt vertaald in allerlei eiwitten, zoals enzymen. Dit proces van het aflezen van het RNA voor de vorming van eiwitten heet translatie. De mate waarin genen worden overgeschreven in mRNA heet genexpressie. Een andere, voor genomics toepassingen mogelijk belangrijke, vorm van RNA is het small interfering RNA (siRNA, ook wel microRNA genoemd), dat een rol speelt bij de regulering van genexpressie.

In de achtergrondstudie van de vorige trendanalyse werd al aangegeven dat het genomics onderzoek algemeen werd gezien als de drijvende kracht achter de technologische ontwikkelingen binnen de biotechnologie. Dat is niet veranderd. Inmiddels is als spin-off van de “klassieke” genomics een breed scala aan ‘omics’ technologieën ontstaan, die met elkaar gemeen hebben dat het gaat om uitgebreide, high-throughput en high tech analyse methoden, waarin biomarkers centraal staan. De afgelopen vier jaar zijn deze technologieën uitgedaagd tot zelfstandige onderzoeksdomeinen. High throughput technologieën onderscheiden zich van de ‘gewone’ methoden omdat naar vele biomarkers tegelijkertijd wordt gekeken. Hierbij wordt veel gebruik gemaakt van arrays, dragers waarop duizenden verschillende DNA, RNA of eiwit fragmenten kunnen worden aangebracht.

De overgang van genotype naar fenotype kan worden gevolgd met transcriptomics, proteomics, peptidomics, metabolomics en epigenetica, aangevuld met farmacogenomics en nutrigenomics, die de invloed van respectievelijk geneesmiddelen en voeding bestuderen. Het integreren van deze technologieën kan een krachtige impuls geven aan verdere ontwikkeling van de ‘systeem biologie’. De belangstelling voor systeem biologie vormt in feite een paradigma shift: de moleculaire biologie is lang gedomineerd door functionele analyses van de werking van één (of enkele) genen. Door analyse en integratie van de ‘omics’ technologieën komt de nadruk meer te liggen op voorspellende en hypothese genererende mathematische modellen om de cel, een orgaan of organisme op systeem niveau te begrijpen.

Bij de ontwikkeling van toepassing van de genoemde technologieën in de klinische praktijk moet nog een aantal hordes genomen worden. Technieken voor databeheer (biostatistiek, bioinformatica) en op-

slag en verwerking van monsters dienen gestandaardiseerd en gevalideerd te worden. Daarnaast is de apparatuur voor het gebruik van bijvoorbeeld proteomics en metabolomics kostbaar en legt deze een groot beslag op computervermogen en dure reagentia. Tot slot zal ervaring opgedaan moeten worden met de verwerking van “echte”, complexe klinische monsters zoals bloedplasma.

Hieronder wordt kort beschreven wat onder biomarkers en de verschillende omics-technologieën wordt verstaan. In de paragrafen 5.2 t/m 5.5 zullen de toepassingen ervan worden belicht.

Biomarkers

Bij (het onderzoek naar) (medische) toepassingen van bovengenoemde technologieën wordt veel gebruik gemaakt van het begrip biomarker. Er zijn vele definities in omloop⁴, maar een goede, korte omschrijving voor biomarker is: “een kenmerk dat objectief gemeten en geëvalueerd kan worden als een indicator van normale biologische processen of van de farmacologische respons op een therapeutische interventie⁵”. Een biomarker kan moleculair zijn (op DNA, RNA, eiwit of metabolietniveau), maar ook andere biomarkers (bijvoorbeeld resultaat van CT- of PET-scan, bezinking) kunnen een specifieke indicator zijn voor een gezonde, zieke of behandelde toestand.

Een nieuwe klasse van moleculaire biomarkers zijn de small interfering RNA's (siRNA of microRNA). Deze worden tot dusver met name bestudeerd in het kankeronderzoek^{6,7}. siRNA's zijn korte dubbelstrengs RNA's die kunnen binden aan enkelstrengs RNA en aan een eiwittencomplex dat uiteindelijk het messenger RNA (mRNA), de link tussen de erfelijke code in het DNA en de aan de hand van die code uiteindelijk gevormde eiwitten vernietigt. Hierdoor kan een gen niet tot expressie komen. siRNA's worden daarmee niet gebruikt om eiwitten te maken, maar spelen een rol bij het deactiveren van genen. Het systeem van genregulatie dat gebruikmaakt van siRNA, noemt men RNA interferentie (RNAi, zie 5.4.2).

Veel van het medisch onderzoek richt zich op het identificeren van nieuwe biomarkers. Zo'n biomarker wordt gebruikt als indicator of ter ondersteuning voor:

- het bepalen van het risico op een aandoening;
- vroegdiagnostiek;
- diagnose;
- het bepalen in welk stadium een aandoening zich bevindt, en daarmee ook de prognose;
- de keuzen van therapie (er is dan sprake van geïndividualiseerde behandeling);
- het bepalen van de reactie op een therapie.

Genomics

De wetenschap die de structuur en functies van het genoom en specifieke genen bestudeert wordt genomics genoemd. Het bepalen van de DNA volgorde en het lokaliseren van genen op chromosomen valt onder de structurele genomics, die een medische toepassing heeft in de ontwikkeling van nieuwe technieken als aanvulling op of als alternatief voor de klassieke genotypering (zie paragraaf 5.2.1). Het bestuderen van de functie, expressie en regulering van genen valt onder het functionele genomics onderzoek. Afgeleide technologieën daarvan zijn transcriptomics, proteomics en metabolomics (zie onder).

Transcriptomics

Transcriptomics betreft het onderzoek naar de expressie van genen waarbij bijvoorbeeld met behulp van microarrays de hoeveelheid mRNA (als maat voor genexpressie) wordt gemeten. Aandoeningen die het gevolg zijn van al dan niet erfelijk bepaalde genetische veranderingen (deletie, mutatie, verlies van chromosomen etc.), kunnen geïdentificeerd worden door veranderingen (verhoging/verlaging) van genexpressie te bepalen en op basis daarvan (voor ziekte, gezonde of behandelde toestand) specifieke expressieprofielen te identificeren.

Proteomics en peptidomics

Proteomics betreft high throughput onderzoek naar eiwitten. De ontwikkeling van die technologie biedt perspectief voor het begrijpen van de moleculaire basis van ziektes⁸. Het begrijpen van omzetting- en signaaltransductieroutes van eiwitten in zieke en gezonde toestand is cruciaal om uiteindelijk in staat te zijn ziekte op een effectieve manier te behandelen. Vanuit het oogpunt van behandeling grijpen de meeste geneesmiddelen ook aan op eiwitten en niet op DNA. Analyse van het proteoom (het totaal van alle eiwitten in een cel) laat niet alleen verschillen in expressie zien, maar maakt het ook

gezondheid en medische biotechnologie

genomics

high-throughput methoden

'systeem biologie'

databeheer

small interfering RNA's

genomics

proteomics



mogelijk verschillen in eiwitmodificaties, eiwit-eiwit interacties, cellulaire en subcellulaire verdeling en expressiepatronen in de tijd te identificeren.

peptidomics

Peptidomics ligt in het verlengde van proteomics en is in feite de samenvoeging van 'peptide' en 'proteomics'. Het richt zich op de uitgebreide kwalitatieve en kwantitatieve analyse van alle peptiden (kleine eiwitten) in een biologisch systeem op een bepaald moment⁵. Peptiden worden gegenereerd door splitsing van langere eiwitten in kleinere eenheden. Het peptidoom is een natuurlijke verzameling van substraten en producten van zowel specifieke als niet-specifieke eiwitsplitsing. Eiwitsplitsing is een belangrijk mechanisme waarmee vele biologische processen worden gecontroleerd, zoals DNA replicatie, celdeling, wondheling, immuniteit, vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese) en geprogrammeerde celdood (apoptose). Er bestaan verschillende technieken voor het scheiden en identificeren van eiwitten en peptiden in complexe mengsels. Tegenwoordig is het gebruik van geavanceerde massaspectrometrische (MS) technieken de gouden standaard. Een massaspectrometer kan worden beschouwd als een buitengewoon nauwkeurige weegschaal voor deeltjes met een laag gewicht (massa). Massaspectrometrie van peptiden is bovendien geschikt te maken voor klinisch chemische, routinematige toepassing.

Metabolomics

Metabolomics wordt gedefinieerd als het bestuderen van stofwisselingsprocessen (metabole routes) en -producten (metabolieten) in een systeem (cel, weefsel of organisme) onder bepaalde condities. Het metaboloom is het kwantitatieve geheel van alle moleculen met een laag molecuulgewicht (de metabolieten) die in dat gegeven systeem aanwezig zijn. Veranderingen in het metaboloom zijn enerzijds het gevolg van veranderingen in genexpressie, anderzijds van veranderingen in de vorming van mRNA en eiwitten in een cel. Metabolomics maakt het mogelijk om subtiele verstoringen in de complexe biochemische organisatie van een levend organisme te detecteren^{9,10}. En daarmee kan men inzicht krijgen in veranderingen ten gevolge van ziekteprocessen, geneesmiddeltoxiciteit en celfunctie. Naast massaspectrometrie, wordt MR (magnetic resonance) spectroscopie veel gebruikt voor metabolomics onderzoek.

metaboloom

Epigenetica

De genetische code, vastgelegd in het genoom, is niet de enige erfelijke informatie die cellulaire processen reguleert. Modificaties van de histoneiwitten die het DNA oprollen (in chromosomen) en methylering van het DNA blijken ook overerfbaar. Dit wordt bestudeerd in de epigenetica. Door verschillen in DNA oprolactiviteiten en/of methylering kunnen andere delen van het genoom actief afgelezen worden. Daarmee kan deze "epigenetische code" bepalend zijn voor verschillen in expressie in verschillende cellen.

epigenetica

5.1.2 Polymorfismen

De laatste jaren wordt in de geneeskunde het belang van genetische polymorfismen (kleine variaties in de genetische code) in de bevolking steeds duidelijker. Zo hebben sommige mensen een afwijkende vorm van het enzym alcoholdehydrogenase, als gevolg van een variatie in de basevolgorde in het gen, waardoor ze slecht tegen het drinken van alcohol kunnen. Dit komt relatief veel voor bij Aziaten, maar is ook aanwezig bij westerlingen.

Variaties op een specifieke plaats in het DNA waar individuele genen op slechts 1 basepaar verschillen en die bij meer dan 1% van de algemene bevolking voorkomen worden *single nucleotide polymorphisms* (SNP's) genoemd. Ze komen circa 1 op de 1200 basen voor in het genoom en vormen het meest voorkomende type genetische variatie. In totaal zijn er ongeveer 10 miljoen SNP's in het humane genoom. SNP-profiel analyses worden gebruikt voor identificatie van genen die relevant zijn voor het ontstaan of beloop van een ziekte of voor het bestuderen van aangeboren (erfelijke) en verworven genetische veranderingen¹¹. Wereldwijd is het Hap-Map project gestart om genetische variaties in combinaties van een aantal nauw gekoppelde genen (haplotypes), die voorkomen in vier populaties van verschillende delen van de wereld, te identificeren en te catalogiseren^a.

genetische polymorfismen

multifactoriële aandoeningen

Bij multifactoriële aandoeningen wordt inmiddels de betrokkenheid verondersteld van meerdere genen, in samenspel met exogene invloeden die specifiek zouden inspelen op variaties (polymorfismen) of afwijkingen in de betrokken genen¹².

a Het Hap-Map project is een initiatief van wetenschappers en fondsen uit Canada, China, Japan, Nigeria, UK en de VS, zie <http://www.hapmap.org/whathishapmap.html>.

Het inzicht in de genetische variabiliteit tussen mensen en etnische groepen en in de consequenties van deze variabiliteit voor de gevoeligheid voor exogene invloeden heeft gevolgen voor de wijze waarop in de nabije toekomst diagnostiek en behandeling van aandoeningen zal plaatsvinden. Bovendien zal het consequenties hebben voor het klinische wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld met betrekking tot het kiezen van controlegroepen en het stratificeren van interventiegroepen^{12,13}.

etniciteit

De komende jaren zal een gedegen discussie moeten worden gevoerd over hoe het bestaan van polymorfismen betrokken kan worden in het medisch en medisch biotechnologisch onderzoek. Omdat etniciteit vaak relatief eenvoudig is aan te duiden (in de Verenigde Staten wordt al geruime tijd gewerkt met zelf gerapporteerde etniciteit (self-reported ethnicity) bij bijvoorbeeld het eerste bezoek aan een arts of ziekenhuis), zullen in deze discussie ethische vragen (bijvoorbeeld over het registreren van etniciteit en de daarmee samenhangende maatschappelijke gevoelens), maar ook meer praktische vragen (zoals welke definities van etnische groepen wil men hanteren) aan de orde komen.

Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de ervaringen uit in de Verenigde Staten, waarbij wel opgemerkt dient te worden dat etnofarmacologie daar een gevoelig onderwerp is. Ook in Nederland is al wel ervaring met het registreren van afkomst, bijvoorbeeld bij Sanquin bij de werving van nieuwe bloeddonoren (registratie van het geboorteland van de kandidaat bloeddonor) en bij consultatiebureaus (maken gebruik van dit type (geboorteplaats ouders en grootouders) gegevens uit de gemeentelijke basisadministratie). In Nederlandse ziekenhuizen worden vooralsnog geen gegevens rond de etnische achtergrond van patiënten geregistreerd.

het belang van geslacht en leeftijd

Parallel aan het groeiende besef van het belang van polymorfismen is een groeiend bewustzijn te constateren met betrekking tot het belang van geslacht en leeftijd voor het voorkomen en de behandeling van ziekten. Zo worden nieuwe geneesmiddelen vaak getest in groepen blanke mannen van 35-45 jaar oud, terwijl steeds duidelijker wordt dat bijvoorbeeld kinderen en ouderen een ander metabolisme hebben dan de "standaard" testpopulatie. Mede vanwege dit inzicht heeft de WHO in opdracht van het Nederlandse voorzitterschap van de Europese Unie in 2004 het rapport *Priority Medicines for Europe and the World* uitbracht, waarin onder andere aan de ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen en ouderen groot belang wordt gehecht¹⁴. In Nederland zijn deze en andere prioriteiten uit dit rapport vervolgens opgenomen in de doelstellingen van het in 2006 opgestarte Top Institute Pharma, dat de publiek-private samenwerking op het gebied van geneesmiddelenontwikkeling beoogt te versterken¹⁵. In Europa hebben de genoemde prioriteiten een plaats gekregen in het zevende kaderprogramma¹⁶.

5.1.3 Biobanken

In biobanken wordt lichaamsmateriaal opgeslagen met de daaraan gekoppelde medische, genetische of andere gegevens. Het materiaal dient meestal voor wetenschappelijk onderzoek of ondersteuning van de directe patiëntenzorg, maar kan ook een altruïstisch doel hebben (opslag van gedoneerd materiaal zoals huid, bloed, bot, hartkleppen, of hoornvlies). Ons land kent dan ook diverse soorten biobanken in ziekenhuizen, onderzoeksinstituten of andere instellingen. De meeste bevatten lichaamsmateriaal (bijvoorbeeld weefsel, celmateriaal, bloed, urine, speeksel) van een bepaalde groep patiënten. Er dient daarbij onderscheid te worden gemaakt tussen biobanken die momenteel prospectief en vooral voor onderzoeksdoeleinden worden opgezet (zie hierna: het 'Parelsnoer-initiatief') en bestaande, retrospectief opgezette biobanken waarbij gebruik wordt gemaakt van materiaal dat in eerste instantie alleen is opgeslagen voor patiëntenzorg. Het laatste geldt bijvoorbeeld voor het omvangrijke landelijk pathologisch archief PALGA. Deze landelijke database is gekoppeld aan de archieven van de pathologielaboratoria van alle ziekenhuizen. Het ontsluiten en in stand houden van dergelijke archieven is een belangrijk vraagstuk en aan strenge regels gebonden, hetgeen met name retrospectief epidemiologisch onderzoek bemoeilijkt. Een ander bekend bestand met een retrospectieve opzet is het hielprikscreeningsprogramma van het RIVM (het landelijke programma voor neonatale screening).

biobanken

het nut van biobanken

De laatste jaren is in ons land meer aandacht ontstaan voor het wetenschappelijke en maatschappelijke nut van biobanken waarin lichaamsmateriaal is opgeslagen, gekoppeld aan medische gegevens van grote patiëntengroepen en/of specifieke populatiecohorten. Het ontsluiten en analyseren van de biomedische informatie die in de bevolking aanwezig is, biedt volgens een signaleringsrapport van het Forum voor Biotechnologie en Genetica (FBG) kansen voor verbetering van de volksgezondheid en voor bevordering van de 'kenniseconomie'¹⁷. Het rapport bepleitte de mogelijkheden van het opzetten van een algemene of nationale biobank na te gaan.



Ook een recent KNAW-rapport gaat uitgebreid in op het nut van biobanken¹⁸. Van nieuwe kennis en toepassing van *high-throughput* technologieën – waarvan de ontwikkeling zich in een hoog tempo voltrekt – verwacht men dat deze het onderzoek op het gebied van multifactoriële aandoeningen aanzienlijk zullen bevorderen.

Multifactoriële aandoeningen betreffen uiteenlopende chronische, vaak moeilijk te behandelen ziekten zoals reuma, dementie, multiple sclerose, diabetes, astma, COPD, hart- en vaatziekten, en diverse vormen van kanker (borstkanker, longkanker, darmkanker, lymfomen). Deze aandoeningen vormen nu en in de komende jaren (vergrijzing) een grote ziektelast in de bevolking. Zoals al eerder ter sprake kwam, wordt voor het ontstaan ervan de interactie verondersteld van diverse genen en van exogene factoren die inspelen op variaties of afwijkingen in de betrokken genen. Om het ziekteproces (pathogenese) beter te kunnen doorgronden is informatie nodig over al deze variaties en over de mogelijke omgevingsinvloeden. Het aantal aandoeningen waarvoor dit samenspel geheel is ontrafeld, is nog steeds gering; dit in tegenstelling tot de relatief kleine groep van monogene aandoeningen waarvan de ontrafeling al flink is gevorderd¹². Volgens het KNAW-rapport bestaat daarom behoefte aan één of meer breed toegankelijke algemene biobanken, die materiaal en gegevens bevatten van een deel van de bevolking en zich niet beperken tot één ziekte. Dit zou kunnen worden bereikt door bestaande en (aanvullende) nieuwe biobanken aan elkaar te koppelen. Een allesomvattende nationale biobank zou niet nodig zijn. Een nieuw op te zetten nationale biobank zou bovendien voor veel aandoeningen pas na een lange periode (ongeveer tien jaar) informatie opleveren waarmee gedegen genetisch onderzoek kan worden verricht.

Het Parelsnoer-initiatief

Om de positie van het Nederlandse medisch-wetenschappelijk onderzoek te versterken heeft de overheid eind 2006 besloten om 35 miljoen euro te investeren in het opzetten van een landelijke infrastructuur voor nationale biobanken. Het is een initiatief van het ministerie van OCW en de acht Universitair Medische Centra (UMC's). Met de landelijke infrastructuur wordt de expertise van alle UMC's gebundeld. In de biobanken zullen op een gestandaardiseerde manier klinische gegevens over genen, eiwitten, en metaboliëten worden opgeslagen, maar ook lichaamsmateriaal. Door de combinatie van gedegen onderzoek en topreferente patiëntenzorg bevatten patiëntencohorten, die uit de patiënten van de acht UMC's zijn samengesteld, meestal ook alle patiënten in Nederland met de desbetreffende aandoening. Door de samenwerking kunnen databestanden met klinische gegevens van patiënten onderling worden gekoppeld. Ook ontstaat hiermee een brede basis voor prospectief onderzoek. Elke UMC krijgt de verantwoordelijkheid voor een biobank rond één bepaalde aandoening (de 'parel'). De planning is om in vier jaar tijd de infrastructuur – een parelsnoer van acht landelijke biobanken – gereed te hebben. Met de volgende aandoeningen wordt gestart: chronische darmziekten, degeneratieve hersenziekten, beroerte, leukemie/lymfomen, reuma, erfelijke darmkanker, diabetes, en nierfalen. Omdat de basisinvestering in de infrastructuur ook bruikbaar is voor andere aandoeningen, wordt verwacht dat databanken voor andere ziekten snel zullen volgen.

Etniciteit en wetenschappelijk onderzoek

Ook voor biobanken vraagt etniciteit (zie ook paragraaf 5.1.2) aandacht. De genetische aanleg voor bepaalde aandoeningen kan variëren tussen verschillende etnische groepen en kan consequenties hebben voor behandelopties. Zo kan bij gebruik van geneesmiddelen de genetische achtergrond van de patiënt bepalend zijn voor de meest geschikte behandeling. Etniciteit is daarmee een belangrijk element geworden in de geneeskunde. In relatie tot de genetica is etniciteit, zeker binnen Europa, echter een beladen onderwerp. Momenteel wordt de etnische achtergrond van patiënten en proefpersonen in ons land niet geregistreerd. Het ontbreken van gegevens over etnische achtergrond vormt echter een belemmering bij wetenschappelijk onderzoek, maar ook bij genetische diagnostiek, screening of bevolkingsonderzoek. Bij het wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële aandoeningen worden de verbanden tussen genetische aanleg en multifactoriële aandoeningen alleen duidelijk als de etnische achtergrond van patiënten en controlepersonen bekend is. Dat is nu meestal niet het geval. Bij zogenoemde associatiestudies die worden gebruikt bij het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen zoekt men naar kleine veranderingen (polymorfismen) in het DNA die specifiek zijn geassocieerd met de kans op het krijgen van een bepaalde aandoening. Steeds vaker blijkt dat de bevindingen van dergelijke studies in een bepaalde etnische groep niet vertaalbaar zijn naar een andere etnische groep.

Juridische en ethische aspecten, wet- en regelgeving

Biobanken lijken van groeiende betekenis voor de toekomst ter bevordering van wetenschappelijk onderzoek naar (met name) multifactoriële aandoeningen en verbetering van de patiëntenzorg. Het nut

juridische en ethische aspecten

van biobanken wordt in die zin algemeen erkend. Rond biobanken spelen echter ook vragen van technische, juridische en ethische aard. De juridische en ethische aspecten hebben grotendeels betrekking op de privacybescherming, de goedkeuring voor opslag en gebruik van lichaamsmateriaal en de bewaartijd van patiëntengegevens.

Op het vlak van wet- en regelgeving bestaat inmiddels het nodige, vooral wat betreft de verwerking van medische gegevens (van toepassing zijn de Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Wet bescherming persoonsgegevens). Voorts bestaat er zelfregulering met name via de gedragscodes van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen voor onderzoek met persoonsgegevens (Code Goed Gedrag) en respectievelijk lichaamsmateriaal (Code Goed Gebruik). Daarnaast zijn er internationale richtlijnen zoals de International Declaration on Human Genetic Data (Unesco 2003). Voor biobanken waarin gedoneerd materiaal is opgeslagen regelt de Wet Kwaliteit en veiligheid lichaamsmateriaal (WKVL) het gebruik voor het doel waarvoor lichaamsmateriaal is afgestaan (kwaliteitseisen voor de donatie, de verwerking en de toepassing van materiaal, waarborging van non-commercialiteit, en bescherming van donor en ontvanger). Er zijn ook plannen voor een aparte wet die de zeggenschap over dergelijk lichaamsmateriaal regelt.

Commerciële navelstrengbloedbanken

Ten slotte kan vermeld worden dat zich de laatste tijd een (ongewenste) competitie lijkt af te spelen tussen private en publieke navelstrengbloedbanken¹⁹. Via publieke banken (zoals de stichting EuroCord) is navelstrengbloed niet-commercieel beschikbaar voor iedere patiënt die (allogene) stamceltransplantatie moet ondergaan. Daarnaast zijn er commerciële bloedbanken die ouders aanbieden om navelstrengbloed van hun kind in te vriezen en op te slaan voor privé-gebruik, vaak tegen een fors bedrag. In de toekomst zou dat bij ziekte uitkomst bieden. Het nut ervan is wetenschappelijk omstreden.

navelstrengbloedbanken

5.2 Toepassingen gericht op diagnostiek van ziekten

In de achtergrondstudie van de vorige trendanalyse werd al geconstateerd dat de toename in kennis van het menselijk genoom in de laatste twee decennia heeft geleid tot een grote toename van het gebruik van genetische testen in het kader van erfelijkheidsadviesing.

Erfelijkheidsadviesing wordt gevraagd (of aangeboden) in het kader van een kinderwens (kans van het toekomstige kind op een erfelijke aandoening) of met betrekking tot het eigen leven (prognose, familieonderzoek).

In het kader van een kinderwens bestaan de volgende mogelijkheden:

- Preconceptieel dragerschaponderzoek bij een verhoogd risico op een erfelijke aandoening bij een toekomstig kind. Deze ontwikkeling betreft het testen op dragerschap van sommige genetische aandoeningen vóór de zwangerschap^{20,21}. Dit zou het beste kunnen gebeuren op basis van een uitgebreide familie-anamnese. De gedachte hierbij is dat dragers vooraf kunnen nadenken over het al dan niet doorzetten van vervulling van de kinderwens en over de consequenties van eventueel prenatale diagnostiek, mocht het wel tot een zwangerschap komen.
- Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Hierbij wordt een cel, geïsoleerd uit een *in vitro* tot stand gebracht embryo, onderzocht, met als doel een sterk verhoogd risico op een ernstige genetische aandoening uit te sluiten. In 2006 voerde de Gezondheidsraad in zijn advies Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening PGD aan als alternatief voor invasieve prenatale diagnostiek van erfelijke aandoeningen²². Het gaat hierbij momenteel om circa 100 gevallen per jaar.
- Prenatale diagnostiek. Hierbij wordt getest op chromosomale afwijkingen, zoals trisomie 21 (downsyndroom), trisomie 18 (syndroom van Edwards), trisomie 13 (syndroom van Patau) en numerieke afwijkingen van de X en Y chromosomen, maar ook op specifieke DNA afwijkingen. Per jaar gaat het in Nederland om circa 11.000 testen.

Bij erfelijkheidsadviesing met betrekking tot het eigen leven gaat het om persoonlijke risicobepaling. Als een bepaalde aandoening zich manifesteert in een familie, waarvan bekend of zeer waarschijnlijk is dat deze erfelijk is, kunnen familieleden zich laten testen op dragerschap (en daarmee een persoonlijke risicobepaling doen). De uitslag daarvan kan de betreffende persoon bijvoorbeeld de mogelijkheid bieden maatregelen te nemen ter primaire of secundaire preventie.

In de volgende paragrafen worden diagnostische ontwikkelingen in de geneeskunde beschreven op gen-, eiwit- en metaboliëtniveau (5.2 t/m 5.4).

genetische testen

landelijke infrastructuur nationale biobanken

etniciteit in de geneeskunde



5.2.1 Genniveau (één gen/vele genen)

DNA diagnostiek

DNA diagnostiek heeft een bescheiden toepassing gevonden in de prenatale diagnostiek voor de detectie van specifieke genetische afwijkingen, voortkomend uit een specifiek familierisico. Van de circa 11000 aanvragen voor prenatale diagnostiek gaat het in circa 400 gevallen om DNA diagnostiek. Tot nu toe bestond de prenatale diagnostiek voornamelijk uit karyotypering op materiaal verkregen met een vlokentest (weefsel uit de placenta, te verkrijgen vanaf de 10e week van de zwangerschap) of een vruchtwaterpunctie (cellen uit het vruchtwater, te verkrijgen vanaf de 16e week van de zwangerschap). Karyotypering is een kleuringmethode waarmee chromosomen aan de hand van hun specifieke bandenpatroon onder de microscoop zichtbaar kunnen worden gemaakt.

Voor DNA diagnostiek heeft het gebruik van placentaweefsel de voorkeur (vlokentest), omdat het eerder afgenomen kan worden, waardoor er sneller een uitslag is. Een dergelijk onderzoek vindt meestal plaats als de kans op een afwijking van de foetus relatief groot is.

Naast de klassieke karyotypering zijn nieuwe detectiemethoden voor prenatale diagnostiek in ontwikkeling met een duidelijke biotechnologische achtergrond²³, zoals:

- **Kwantitatieve fluorescentie PCR (QF-PCR).** Hierbij worden kleine stukjes DNA vermeerderd (geamplificeerd) en fluorescent gelabeld, waardoor het gemeten kan worden. Deze techniek kan direct worden toegepast op vruchtwatercellen of placentavlokken om vast te stellen hoe vaak een gen (of stuk chromosoom) aanwezig is in vruchtwater of placentacellen. Daarmee is QF-PCR geschikt om te testen op afwijkende chromosoomaantallen (aneuploidieën), zoals op trisomieën. Het resultaat van QF-PCR is beschikbaar na een paar uur.
- **Fluorescence in-situ hybridisation (FISH).** FISH is een snelle (resultaten binnen 24-48 uur), moleculair cytogenetische techniek die gebruik maakt van fluorescent gelabelde DNA-probes om afwijkingen aan te tonen met een fluorescentiemicroscoop. FISH kan worden toegepast op ongekweekte cellen om afwijkingen in het aantal chromosomen aan te tonen. Daarnaast kan in gekweekte cellen gezocht worden naar specifieke, kleine afwijkingen. Meestal wordt daarbij gebruik gemaakt van een mengsel van verschillende probes, zodat in één keer alle afwijkingen tegelijk in beeld worden gebracht.
- **Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).** Ook MLPA is geschikt voor relatieve kwantificering van circa 40 verschillende DNA sequenties in één reactie. Hiervoor kan een kit worden gebruikt die door een Nederlands bedrijf is ontwikkeld²⁴. Deze test maakt gebruik van het vermeerderen van bekende DNA fragmenten. Ook hiermee wordt vooral gekeken naar aneuploidieën (trisomie 13,18,21 en X of Y), maar de techniek biedt veel meer mogelijkheden.

In essentie geldt voor al deze technieken dat gebruik wordt gemaakt van ongekweekte cellen. Daarmee is sneller en gericht chromosoomonderzoek mogelijk. Bovendien is het onderzoek goedkoper en kunnen grote aantallen monsters tegelijk verwerkt worden. Inmiddels zijn grote aantallen (>20.000) testresultaten van de snelle testmethoden vergeleken met de resultaten van conventionele karyotypering^{25,26}. Zowel QF-PCR, FISH als MLPA, blijken snel, eenvoudig en betrouwbaar te zijn^{27,28,29}.

In het Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2006 van de Gezondheidsraad wordt geconstateerd dat voor- en nadelen van deze nieuwe technieken nog niet goed in kaart zijn gebracht²³. Met de voortgaande discussie binnen de beroepsgroepen en eventuele aanvullende advisering van de Gezondheidsraad, is bredere implementatie van deze technieken in de prenatale screening in de komende vijf jaar niet onwaarschijnlijk. Het Centrum voor Ethiek en Gezondheid zal in de loop van 2007 hierover een signalement uitbrengen.

Een toepassing die niet in het kader van erfelijkheidsadviesing wordt gebruikt ligt in de oncologie. Daar wordt ervaring opgedaan met farmacogenetische predispositietesten en moleculaire kanker diagnostiek om de gevoeligheid voor bepaalde geneesmiddelen vooraf te kunnen bepalen (bijvoorbeeld de test op overexpressie van de HER2/neu receptor om te bepalen of behandeling met Herceptin (trastuzumab) zinvol is bij vrouwen met borstkanker)³⁰.

DNA, mRNA arrays

De eerste op genomics en transcriptomics gebaseerde high throughput technologieën zijn in de oncologie geïntroduceerd met als doel inzicht te geven in de prognose van de patiënt. Voor borstkanker en lymfeklierkanker worden sinds kort arrays gebruikt waarmee de expressie van vele genen tegelijk wordt gemeten. Deze genexpressieprofielen blijken een indicatie te geven van de kans op metastasen en de terugkeer van de kanker zelf^{31,32,33,34,35,36}. Een probleem bij deze arrays is dat de werkelijke waarde nog onvoldoende bewezen is. Validatie ontbreekt nog grotendeels. In Amsterdam is inmiddels een grote validatiestudie met betrekking tot een borstkankerarray gestart.

Voor verschillende typen van kanker zijn dergelijke arrays in ontwikkeling. De toepassing daarvan in klinisch onderzoek zal niet lang op zich laten wachten, al is routinematige klinische toepassing niet meteen aan de orde. Voor andere aandoeningen dan kanker (bijvoorbeeld reuma, hart- en vaatziekten) is het echter nog lang niet zo ver.

Een andere interessante ontwikkeling in de oncologie is dat met behulp van arrays te bepalen is welke oncogene routes aan staan. Er zijn aanwijzingen dat het specifiek richten van therapie op die routes effectief is^{37,38}.

Een andere array techniek is de microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH). Dit is een technologie die het mogelijk maakt om (ook) subtiele deleties en duplicaties op te sporen in het humane genoom. Hiermee is het mogelijk het gehele humane genoom te scannen op chromosoomafwijkingen die met een microscoop niet te zien zijn^{39,40,41}. Array CGH komt neer op het vergelijken van twee volledige genomen, die voorzien zijn van verschillende gekleurde labels en geanalyseerd worden op een drager (de array). Aan de hand van het zichtbare kleurenpatroon kan worden bepaald of er grove afwijkingen zoals deleties en duplicaties bij een patiënt aanwezig zijn. Voor het interpreteren van de verschillen zijn geavanceerde analyseprogramma's nodig, die resulteren in individuele genoomprofielen. Er zijn in Nederland verschillende klinische toepassingen bekend. Zo wordt array-CGH bijvoorbeeld ingezet voor diagnostiek van patiënten met mentale retardatie, postnatale syndroomdiagnostiek en in het klinische kankeronderzoek⁴⁰. In het buitenland (onder andere de Verenigde Staten) wordt ervaring opgedaan met array CGH in de prenatale diagnostiek.

5.2.2 Eiwitniveau (één eiwit/ vele eiwitten)

Proteomics is vooralsnog vooral een onderzoeksinstrument, dat vooral wordt toepast in het kankeronderzoek. Een voorbeeld van het gebruik van proteomics is de surface enhanced laser desorption ionisation (SELDI) eiwit chip. Deze is onder andere gebruikt bij het bepalen van relatieve hoeveelheden prostaat specifiek membraan antigeen (PSMA) in serum. Hiermee bleek het mogelijk om, in combinatie met het prostaat specifiek antigeen (PSA), onderscheid te maken tussen goedaardige prostaat vergrotingen en prostaatkanker^{42,43}. Een SELDI analyse is ook gebruikt om eiwitpatronen bij eierstokkankerpatiënten te identificeren, die een vroege diagnose mogelijk zou kunnen maken. Hoewel dit onderzoek reeds is gepubliceerd in 2002, blijkt het niet eenvoudig de resultaten te valideren en breed toepasbaar te maken⁴⁴. Proteomics technieken worden mogelijk toepasbaar voor de diagnostiek van andere aandoeningen dan kanker. Door het identificeren van de genomen en bijbehorende eiwitten van ziekteverwekkers kunnen nieuwe mogelijkheden voor snelle diagnostiek^{45,46}, maar ook voor nieuwe geneesmiddelen en vaccins^{47,48} worden aangeboden.

5.2.3 Metabolietniveau (één metaboliet/vele metabolieten)

Metabolomics is een typisch toepassingsgedreven wetenschap. Vooral het identificeren van nieuwe biomarkers (in dit geval metabolieten) die indicatief zijn voor een aandoening heeft een grote vlucht genomen. Zo is het met behulp van metabolomics bijvoorbeeld mogelijk gebleken om biomarkers te identificeren voor de snelle diagnose van coronaire hartaandoeningen en het Lesch-Nyhan syndroom^{49,50}. Een andere toepassing die onderzocht wordt is de analyse van de uitscheidingsproducten van IVF embryo's in het kweekmedium om de ontwikkeling (i.e. de levensvatbaarheid) van deze embryo's te volgen, voorafgaand aan implantatie, zonder invasieve technieken⁹.

5.2.4 Overige toepassingen

Epigenetische analyse van foetaal DNA afkomstig uit plasma van de moeder

Non-invasieve prenatale diagnostiek is al enige tijd mogelijk met celvrij foetaal DNA uit maternaal plasma. Hiermee kunnen onder andere de foetale rhesus status, beta thalassemie en geslachtsgebonden aandoeningen worden aangetoond. In dit onderzoeksveld is lang gezocht naar een manier om foetale genetische markers te kunnen onderscheiden van het DNA van de moeder. Onlangs is aangetoond dat dit mogelijk is door gebruik te maken van epigenetische kenmerken, zoals DNA-methylering, en specifieke SNP's in een bepaald DNA gebied^{51,52}.

karyotypering

nieuwe detectiemethoden voor prenatale diagnostiek

array-CGH

onderzoeksinstrument in kankeronderzoek

metabolomics

oncologie

non-invasieve prenatale diagnostiek



Integreren verschillende omics-technologieën

Op verschillende terreinen wordt veel verwacht van geïntegreerd 'omics' onderzoek, in de zoektocht naar biomarkers en inzicht in ziekteprocessen, zoals in de neuropsychiatrische aandoeningen en hart- en vaatziekten^{53,54,55}. Validatie van de eerste onderzoeksresultaten blijkt echter moeilijk.

5.2.5 Blik op de toekomst

De mogelijkheden en beloften op het gebied van de diagnostiek zijn schier eindeloos:

- De speurtocht naar nieuwe biomarkers neemt een enorme vlucht. Biomarkers worden geïdentificeerd met alle 'omics' technologieën, voor alle soorten aandoeningen.
- Bij de prenatale diagnostiek zullen snelle, goedkope moleculaire technieken zoals array CGH en MLPA langzamerhand de klassieke methoden vervangen.
- Tests voor het beoordelen van de prognose van een aandoening, het stratificeren van patiëntengroepen en het bepalen van de effectiviteit van behandeling zullen in versneld tempo aangeboden worden.
- Met het bekend worden van steeds meer ziekteveroorzakende mutaties in het menselijk genoom, nemen de mogelijkheden voor het aantonen van erfelijke aandoeningen toe en mogelijk ook de vraag naar diagnostiek. Commerciële partijen spelen hier al op in, door het aanbieden van allerlei diagnostische (zelf)tests (onder andere op internet). In het Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2007 van de gezondheidsraad zal hier aandacht aan besteed worden.

Bij alle voorgenoemde voorbeelden speelt echter het probleem van validatie: biomarkers die voortkomen uit het onderzoek moeten klinisch gevalideerd worden en in een voldoende specifieke en gevoelige gestandaardiseerde diagnostische test worden omgezet, voordat ze in de kliniek gebruikt kunnen worden. Bij de nieuwe technieken die genoemd worden als opvolgers van de klassieke technieken in de prenatale diagnostiek is dat nog steeds niet het geval.

De overheid en de onderzoekswereld hebben hierin een taak door validatie- en vergelijkingsonderzoek te entameren, bijvoorbeeld naar het stramien van het Center for Translational Molecular Medicine⁵⁶. Op dit moment komt echter vooral innovatief onderzoek voor financiering in aanmerking.

Een ander aandachtspunt binnen de diagnostiek is dat inzicht in genetische polymorfismen gevolgen heeft voor de wijze waarop in de nabije toekomst diagnostiek en behandeling van aandoeningen zal plaatsvinden, maar ook voor de wijze waarop bevolkingsonderzoek of screening wordt opgezet (zie paragraaf 5.1.2).

5.3 Toepassingen bij screeningsprogramma's

In de voorgaande paragraaf is ingegaan op de (biotechnologische) ontwikkelingen met betrekking tot het bepalen van de aanwezigheid van of het risico op een genetische aandoening bij individuele personen. In bepaalde situaties kan worden overwogen grotere groepen in principe gezonde mensen de mogelijkheid te bieden zich te laten testen op genetische aandoeningen of predispositie daarvoor, zonder dat zij persé deel uitmaken van een risicogroep. In dat geval spreekt men van screening. In Nederland lopen screeningsprogramma's voor onder andere borstkanker, baarmoederhalskanker, het gehoor bij pasgeboren kinderen en aangeboren ziekten.

In de Nederlandse praktijk is een belangrijk criterium voor screening dat de betreffende aandoening in beginsel behandelbaar moet zijn, dan wel dat de kennis van dragerschap en/of de beschikbare behandeling van symptomen van de ziekte een substantiële bijdrage leveren aan de kwaliteit van leven en aan een weloverwogen besluitvorming over bijvoorbeeld kinderwens. Dit legt beperkingen op aan het initiëren van screeningsprogramma's.

In deze paragraaf wordt ingegaan op de meest recente toepassingen van medische biotechnologie in screeningsprogramma's en de verwachtingen op dit terrein voor de komende jaren.

5.3.1 Preïmplantatie genetische screening

Bij preïmplantatie genetische diagnostiek worden, zoals in voorgaande paragraaf besproken, enkele embryo's die in vitro tot stand zijn gebracht, getest op een in de betreffende familie voorkomende

ernstige erfelijke aandoening, voor inbrengen in de baarmoeder van de moeder. Het gaat hierbij om individuele gevallen.

Preïmplantatie genetische screening (PGS) betreft het routinematig testen van alle IVF embryo's op numerieke afwijkingen in het aantal chromosomen voor terugplaatsing bij de moeder, met als doel de succeskans van de doorgaande zwangerschap na terugplaatsing te verhogen. Hoewel met name in de Verenigde Staten PGS in toenemende mate wordt gepresenteerd als onderdeel van de "normale" IVF zorg, blijkt uit literatuuronderzoek van de Gezondheidsraad²² dat de effectiviteit en veiligheid van PGS nog niet zijn bewezen. In Nederland wordt PGS daarom nog niet routinematig uitgevoerd.

5.3.2 Prenatale (invasief/non-invasief) screening

Per 1 januari 2006 worden alle Nederlandse vrouwen geïnformeerd over de mogelijkheid op screening op downsyndroom en neurale buisdefecten. Voor het screenen op downsyndroom wordt gebruik gemaakt van de combinatietest: een echoscopische nekplooiemeting van de foetus en een bloedtest op pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) en de vrije bèta subunit van humaan choriongonadotropine (hCG) tussen de elfde en veertiende week van de zwangerschap. Alleen vrouwen van 36 jaar en ouder krijgen deze combinatietest vergoed. Op neurale buisdefecten wordt gescreend door middel van een echoscopisch onderzoek in de twintigste week van de zwangerschap. Deze 20-wekenecho maakt per 1 januari 2006 deel uit van het basispakket en wordt dus voor alle zwangere vrouwen vergoed^{23,57,58}.

Zoals in paragraaf 5.2 (diagnostiek) al is beschreven, zijn voor het vervolgonderzoek na een afwijkende combinatietest verschillende nieuwe vormen van prenatale diagnostiek in ontwikkeling. Deze zoeken gericht op chromosomale afwijkingen dan de volledige karyotypering. Met name QF-PCR en MLPA lenen zich goed voor toepassing in prenatale screening, omdat sneller en gericht chromosoomonderzoek mogelijk is, in combinatie met de mogelijkheid grote aantallen monsters tegelijk te verwerken. Behalve deze tests zijn er ook technieken in ontwikkeling die naast een snel testresultaat, juist uitgebreider zijn dan de karyotypering, zoals array-CGH. Hiermee is het mogelijk het hele menselijke genoom te onderzoeken op chromosoomafwijkingen die met de microscoop (beperkende factor in de karyotypering) niet zichtbaar zijn.

Bredere implementatie van deze technieken in de prenatale screening is in de komende vijf jaar niet onwaarschijnlijk, mits de voor- en nadelen goed in kaart worden gebracht.

5.3.3 Neonatale screening

Per 1 januari 2007 is de neonatale screening (hielprik) uitgebreid van 3 naar 17^b aandoeningen op basis van een Gezondheidsraadadvies^{59,60}. Op deze aandoeningen wordt metabool getest, dat wil zeggen dat gezocht wordt naar een verstoring in de niveaus van verschillende stofwisselingsproducten (er wordt dus niet gescreend op genetische mutaties). Het is een mooi voorbeeld van *multiplex testing*, waarbij op een (groot) aantal verschillende aandoeningen tegelijk wordt getest.

Met voortgaande technische en biologische ontwikkelingen is het voorstelbaar dat de neonatale screening op den duur verder uitgebreid zal worden. Een kandidaat-aandoening voor de korte termijn (binnen vijf jaar) is cystic fibrosis. Hoewel deze aandoening niet te genezen is, is door vroegtijdige opsporing de voedingsstatus van de patiënt aanzienlijk te verbeteren en de ziektelast aanmerkelijk te verminderen. Dit betekent een aanzienlijke gezondheidswinst.

5.3.4 Screening naar later in het leven optredende aandoeningen

Kanker

In de oncologie wordt continu gezocht naar manieren om kanker in een vroeg stadium op te sporen. Voor verschillende vormen bestaan bevolkingsonderzoeken (baarmoederhals, borst), waarbij op dit moment gebruik wordt gemaakt van "klassieke" technieken, zoals respectievelijk cytologie en mammografie.

^b Per 1 januari was de intentie op 17 aandoeningen te testen. Medio februari is de test op tyrosinemie type 1 tijdelijk opgeschort wegens te veel fout-positieve uitslagen met de gebruikte bepaling.

mogelijkheden

validatie

gezonde mensen

testen van alle IVF embryo's

downsyndroom en neurale buisdefecten

nieuwe vormen van prenatale diagnostiek

hielprik



DNA-technieken staan echter op het punt hun intrede te doen bij deze screenings. In Nederland worden vrouwen al circa 30 jaar gescreend op baarmoederhalskanker door middel van een 5-jaarlijks uitstrijkje. Omdat aan dit type kanker meestal een infectie van het humaan papilloma virus (HPV) ten grondslag ligt, wordt gesproken over het aanvullen van het klassieke uitstrijkje met een DNA bepaling op de HPV-typen met een hoog risico. Eind 2007 zullen de resultaten bekend worden van een proefbevolkingsonderzoek hiernaar⁶¹.

Bij de screening op prostaatkanker wordt onderzocht of autoantistofprofielen betere resultaten geven dan de klassieke PSA-test. De eerste resultaten op dat gebied zijn bemoedigend⁶².

Bij de screening op dikkedarmkanker wordt veel verwacht van DNA-tests op fecesmonsters, waarbij gezocht wordt op tumor DNA⁶³. In Nederland zijn drie haalbaarheidsonderzoeken bezig ter voorbereiding op een landelijk bevolkingsonderzoek. Daarin wordt onder andere de standaard fecale occult bloed test (FOBT) vergeleken met nieuwe immunochemische varianten, zoals OC Sensor. De eerste resultaten van deze onderzoeken worden eind 2007 verwacht²³.

Multifactoriële aandoeningen

Op dit moment wordt in Nederland nog niet gescreend op andere multifactoriële aandoeningen dan kanker. Met de ontwikkelingen in de genomics, proteomics en metabolomics komen toepassingen op dat gebied wel dichterbij.

Op de langere termijn is ook voorstelbaar dat *multiplex testing* (het testen op meerdere aandoeningen tegelijk) op genetische predispositie voor multifactoriële aandoeningen, zoals hypertensie, diabetes en obesitas mogelijk zal worden. De verwachting is niet dat het screenen van de bevolking op deze manier en op die aandoeningen binnen vijf jaar een vlucht zal nemen.

Zelftests

Met het beschikbaar komen van meer genetische en fenotypische kennis en daaraan gekoppelde testen, neemt ook het aanbod op internet op genetische zelftests toe. Dat dit niet een onverdeeld gunstige ontwikkeling is, blijkt uit het feit dat veel van deze tests slecht gevalideerd en onbetrouwbaar zijn. De bedrijven die deze tests aanbieden misleiden de consument met wervende teksten en grote beloften, maar kunnen hun claims niet waarmaken.

5.3.5 Overige toepassingen

Een toepassing in de mogelijk nabije toekomst zou het screenen op dragerschap van bepaalde genetische aandoeningen in de preconceptiezorg kunnen zijn. Nu al worden personen op eigen verzoek getest op dragerschap, soms in het kader van cascadescreening van een familie met een erfelijke aandoening. Genetisch gezien is een uitgebreide familieanamnese waarschijnlijk het meest effectief voor het ontdekken van een mogelijk verhoogde kans op een erfelijk bepaalde aandoening bij de nakomelingen.

De Gezondheidsraad brengt medio 2007 een advies uit over preconceptiezorg, waarin onder andere ingegaan wordt op de vragen rond een algemeen aanbod voor dragerschapsscreening bijvoorbeeld voor relatief veel voorkomende aandoeningen als cystic fibrosis en hemoglobinopathieën. In sommige andere Europese landen waar de laatste aandoeningen frequent voorkomen wordt reeds op dragerschap in de preconceptiefase gescreend^{64,65,66}.

Een andere toepassing van preconceptiescreening zou kunnen plaatsvinden op het gebied van de infectieziekten. Nu wordt in het eerste trimester van de zwangerschap vaak getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen rode hond en tegen de parasiet toxoplasmose. Ook een HIV test wordt aangeboden. In het rapport 'Toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma'⁶⁷ wordt aangegeven dat voor vrouwen met een kindervens (her)vaccinatie tegen rode hond, mazelen en kinkhoest van belang kan zijn. Het bepalen van de bestaande antistof concentraties is dan een eerste stap. Verbeterde biotechnologische tests zouden aan het screenen op antistoffen een bijdrage kunnen leveren. Deze toepassing is echter vooralsnog niet aan de orde.

5.3.6 Blik op de toekomst

Zoals in de paragraaf over diagnostiek al is aangegeven, zijn de biotechnologische ontwikkelingen in de diagnostiek van ziekten, met name kanker, stormachtig te noemen. Een aantal toepassingen zal

bruikbaar worden voor screening c.q. bevolkingsonderzoek of is dat nu al. In de komende vijf jaar zal daarmee het aantal toepassingen van biotechnologische principes en technieken in screening ongetwijfeld toenemen.

5.4 Toepassingen bij de behandeling van ziekten

De toepassing van biotechnologie in de geneesmiddelenvoorziening kent verschillende vormen. De oudste toepassing ligt in de productie van geneesmiddelen, zoals antibiotica door bacteriën in grote fermentoren. Zoals in de vorige trendanalyse al werd aangegeven is een belangrijke doorbraak van de laatste jaren de productie van geneesmiddelen door zoogdiercellen. Het kan hierbij bijvoorbeeld gaan om monoclonale antilichamen (Remicade bij reuma) (zie paragraaf 5.4.1). De andere toepassing van biotechnologie ligt in het gebruik van recombinant DNA technieken voor de kunstmatige synthese van geneesmiddelen of in de toepassing van DNA of RNA zelf als geneesmiddel. Tot op heden richtte de behandeling van aandoeningen waarbij een ontbrekend eiwit of enzym tot de ziekteverschijnselen leidt, zich op het zuiveren van dit ontbrekende eiwit/enzym uit bijvoorbeeld bloedplasma van gezonde donoren en het toedienen ervan aan de patiënt. Recombinant DNA technieken worden nu gebruikt bij de synthese van eiwitten voor de behandeling van de verscheidene erfelijke aandoeningen zoals stollingsziekten (onder andere hemofilie) en lysosomale stapelingsziekten (bijvoorbeeld ziekte van Fabry)⁶⁸. Tot slot wordt biotechnologie gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Zowel toxicogenomics als farmacogenomics spelen hierbij een belangrijke rol (zie paragrafen 5.4.2 en 5.4.3).

5.4.1. Geneesmiddelen

De medische biotechnologie is in de vorige eeuw begonnen met het ontwikkelen van de recombinant DNA technologie en de celfusietechniek om monoklonale antilichamen te maken. Dit heeft geleid tot een aantal succesvolle biotechnologische producten zoals groeifactoren, cytokines, hormonen en monoklonale antilichamen. Ook in de afgelopen jaren zijn verschillende van deze typen biofarmaceutische geneesmiddelen op de markt gekomen, vooral op het gebied van kanker, reuma en voor een aantal zeldzame monogenetische aandoeningen.

Op het terrein van de behandeling van kanker heeft wetenschappelijk onderzoek geleid tot aangrijpingspunten voor gericht behandel(en) met minder bijwerkingen. Als voorbeeld kunnen genoemd worden de behandeling van chronische myeloïde leukemie (bcr-abl) met imatinib (Glivec®). HER2/neu bij de behandeling van borstkanker met trastuzumab (Herceptin®), c-kit bij de behandeling van gastro-intestinale tumoren met het al eerder genoemde imatinib (Glivec®), EGFR (epidermal growth factor receptor) bij de behandeling van longkanker met erlotinib (Tarceva®).

Op het terrein van de behandeling van reuma is Remicade® een doorbraak geweest, maar daarnaast zijn er veel activiteiten op het gebied van nieuwe ontstekingsremmers³.

Voor de behandeling van zeldzame, monogenetische aandoeningen is eveneens een aantal biofarmaceutica in gebruik, zoals voor een aantal stollingsziekten en metabole aandoeningen. De meerderheid van deze geneesmiddelen is inmiddels geregistreerd als weesgeneesmiddel (orphan drug). Weesgeneesmiddelen zijn bedoeld voor de behandeling van zeldzame aandoeningen. In Europa wordt is een ziekte zeldzaam genoemd wanneer niet meer dan 5 op de 10.000 mensen aan de aandoening lijden. Dat betekent voor Nederland dat maximaal ongeveer 8.000 patiënten deze aandoening hebben⁶⁹. De kosten van het gebruik van weesgeneesmiddelen zijn doorgaans hoog vanwege de hoge ontwikkelings- en registratiekosten voor een kleine groep patiënten. Een voordeel is mogelijk dat met de orphan drug status marktexclusiviteit kan worden verkregen voor het ontwikkelen van een geneesmiddel voor een beperkte medische indicatie. Zo fungeren zeldzame ziekten vaak als model voor meer frequente aandoeningen^{69,70}.

Genomics heeft een grote impact op de ontwikkeling van klassieke geneesmiddelen (gebaseerd op kleine chemische verbindingen), want het aantal potentiële targets voor het screenen van nieuwe én oude chemische verbindingen zal sterk toenemen. Veel van die targets zijn overigens gebaseerd op geïdentificeerde nieuwe biomarkers. Verder zijn voor de klassieke geneesmiddelenontwikkeling ook de farmacogenomics en toxicogenomics van belang (zie paragrafen 5.4.2 en 5.4.3).

De verwachting was dat de nieuwe generatie biofarmaceutica zou bestaan uit DNA / RNA, peptiden en genetisch gemodificeerde cellen. Die verwachting is nog niet uitgekomen, mede omdat de technische

internet

preconceptiezorg

biotechnologie en geneesmiddelen

geneesmiddelen voor kanker, reuma

weesgeneesmiddelen

genomics



problemen om deze producten tot effectieve geneesmiddelen te maken groot zijn. De ontwikkelingen rondom RNA modificatie, genterapie en stamcellen worden in de volgende paragrafen besproken. Een ontwikkeling die wel heeft doorgezet is die van de immunotherapie, waarvoor hele cellen of peptiden worden gebruikt als therapeutische vaccins. Een voorbeeld van immunotherapie met hele cellen is het gebruik van autologe tumorcellen in combinatie met een immunomodulerend BCG vaccin bij de behandeling van dikkedarmkanker^{71,72}. Een voorbeeld van immunotherapie met peptiden is een humaan papilloma virus (HPV) vaccin om het afweersysteem te stimuleren een HPV-geïnduceerde tumor op te ruimen^{73,74,75}. Een therapeutisch vaccin van een heel ander soort is het vaccin tegen roken, dat een immuunrespons opwekt tegen nicotine⁷⁶. Hoewel bescheiden successen zijn geboekt, is een brede toepassing van therapeutische vaccins nog niet aan de orde.

5.4.2 Farmacogenetica/farmacogenomics

In het algemeen kan gesteld worden dat het merendeel van de medicijnen bij hooguit dertig tot vijftig procent van de patiënten werkt zoals bedoeld. De oorzaak hiervan ligt in de verschillende genetische opmaak van patiënten, met gevolgen voor de manier waarop en de snelheid waarmee geneesmiddelen worden omgezet in actieve stoffen, dan wel (inactieve) afbraakproducten⁷⁷.

Er zijn twee nauw verwante, nieuwe onderzoeksgebieden die zich bezighouden met de genetische polymorfismen en geneesmiddelen. De eerste is de farmacogenetica die zich richt op specifieke interindividuele genetische polymorfismen, die invloed hebben op geneesmiddel metaboliserende enzymen en geneesmiddel targets (bijvoorbeeld receptoren). De farmacogenomics betreft onderzoek naar het volledige spectrum van genen die invloed hebben op de werking van geneesmiddelen, zowel wat betreft polymorfismen, als expressie^{30,78}. De farmacogenetica en farmacogenomics worden geschaard onder de noemer PGx. Dit is een opkomend interdisciplinair onderzoeksterrein, waar kennis van geneeskunde, ICT, cel- en moleculaire biologie, diverse 'omics' technologieën, epidemiologie en farmacologie samenkomt. Ontwikkelingen in PGx zouden een positief effect moeten en kunnen hebben op de farmaceutische en de gezondheidszorgsector, maar die verwachtingen zijn nog niet waargemaakt. In zijn algemeenheid is de PGx-kennisbasis nog niet uitontwikkeld: veel onderzoek is 'in uitvoering' en nog weinig producten zijn op de markt.

De potentiële toepassingsgebieden van PGx zijn als volgt:

- Het ontdekken van nieuwe aangrijpingspunten voor geneesmiddelen (drug targets), waardoor betere geneesmiddelen en beter inzicht in ziektemechanismen verkregen kan worden. Dit is van belang voor geneesmiddelenontwikkeling.
- Het ontwikkelen van instrumenten om de veiligheid en werking van nieuwe en bestaande geneesmiddelen te verbeteren door het toepassen van nieuwe genomics technologieën. Dit is van belang voor ontwikkeling van diagnostische tests.
- Het verbeteren van de veiligheid en werkzaamheid in de klinische setting door geïndividualiseerde farmacotherapie, gebaseerd op genetische testen.

PGx is dus vooralsnog een 'gereedschapskist' voor zowel de geneesmiddelontwikkeling, als voor het ontwikkelen van diagnostische tests.

De belofte van personalized medicine (therapie op maat), aangejaagd door PGx is (nog) niet ingelost. Oorzaken daarvoor liggen in de grote complexiteit van de menselijke stofwisseling en in het feit dat geneesmiddelen voor kleinere groepen mensen (maar groter dan bij zeldzame aandoeningen), commercieel minder aantrekkelijk zijn.

5.4.3 Toxicogenomics

Binnen de toxicologie heeft zich een nieuwe discipline ontwikkeld: toxicogenomics. In essentie vertegenwoordigt toxicogenomics een onderzoeksterrein dat de klassieke toxicologie combineert met de nieuwe high throughput transcriptomics, proteomics en metabolomics technieken en zo in staat is veel variabelen tegelijk te meten. Het doel ervan is het bepalen van de toxiciteit en veiligheid van stoffen (bijvoorbeeld geneesmiddelen of fijne chemicaliën) door het bepalen van veranderingen in expressie van genen en/of eiwitten die een rol spelen in de omzetting van die stoffen in het lichaam.

De verwachtingen ten aanzien van toxicogenomics in de geneesmiddelenontwikkeling zijn hooggespannen. Betere methoden om de moleculaire mechanismen van toxiciteit te bepalen zijn dringend

gewenst (bij voorkeur tegelijkertijd met de moleculaire werkingsmechanismen), om zo de preklinische en klinische ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te versnellen en verbeteren⁷⁹.

Toxicogenomics biedt mogelijkheden om:

- Onderscheid te maken tussen *compound*- specifieke effecten en 'klasse'- specifieke effecten;
- Werkingsmechanisme op te helderen en toxiciteit te verklaren;
- Tussen directe en indirecte effecten te onderscheiden en te differentiëren;
- De werking van *compounds* of klassen van *compounds* (geneesmiddelgroepen) te vergelijken.

Vooraf de combinatie van grootschalige genexpressie studies en gegevens van meer traditionele toxiciteit studies, kan veel informatie opleveren.

De basis voor toxicogenomics is derhalve het inrichten van grote referentiedatabases. Er zijn er een aantal in ontwikkeling, zowel in de publieke als in de private sector⁷⁹. Publieke toxicogenomics databases zijn: de CEBS (Chemical Effects in Biological Systems) database van NIH/NIEHS, ArrayTrack van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA)/NCTR, ArrayExpress van het European Bioinformatics Institute (EBI) en GEO (Gene Expression Omnibus) van het National Center for Biotechnology Information (NCBI). Maar er zijn ook private initiatieven: het COMET-project (een consortium van 6 farmaceutische bedrijven en Imperial College in Londen). Dit betreft een studie die zich richt op het analyseren van biovloeistoffen als urine en het profileren van monsters om geneesmiddel toxiciteit te kunnen bepalen⁸⁰. In het kader van het COMET-project worden referentie databases opgebouwd waarin zich de gegevens bevinden van 100.000 MR metaboliet spectra van biovloeistoffen van dieren die zijn behandeld met model-toxinen⁸¹. Een ander privaat initiatief is DrugMatrix van Iconic Biosciences. Deze database combineert de genexpressie gegevens van honderden *compounds* met gestandaardiseerde klinisch chemische, hematologische en histopathologische gegevens, alsmede gewichten per orgaan. Uiteindelijk is het de bedoeling om gebruik makend van de DrugMatrix database, DrugSignatures op te stellen. Een DrugSignature is een geaggregeerde, voorspellende of diagnostische biomarker voor (groepen van) geneesmiddelen.

In Nederland richt het Nederlands Toxicogenomics Center (één van de genomics centra van NGI, www.toxicogenomics.nl) zich op 3 lijnen van onderzoek: alternatieven voor dierproeven bij chemische carcinogenese (nu nog worden *compounds* getest in knaagdieren gedurende twee jaar onder constante toediening van hoge doses van de mogelijk kankerverwekkende stof), omzetting van lange termijn en hoge dosis testen naar korte termijn en lage dosis testen, waarbij vooral gekeken wordt naar immunotoxiciteit en reproductieve toxiciteit en ten slotte, het evalueren van multiple gen expressievariëaties door kankerverwekkende stoffen, afgemeten aan DNA-beschadiging.

Routinematige, brede toepassing van toxicogenomics is nog niet aan de orde.

5.4.4 RNA-modificatie

RNA-modificatie therapie richt zich op RNA, om daarmee de expressie van een genetisch defect te beïnvloeden. Er zijn verschillende mogelijke methoden van aanpak, waaronder antisense oligonucleotiden en RNA interferentie (RNAi)⁶⁸.

Antisense oligonucleotiden

Antisense oligonucleotiden (oligo's; korte DNA of RNA ketens) kunnen op twee manieren worden gebruikt. De eerste manier is om met enkelstrengs DNA fragmenten, doorgaans 18-30 nucleotiden lang, de afbraak van complementaire mRNA's te induceren en zo de expressie van dat gen te verlagen of stil te leggen. Deze manier is geschikt voor aandoeningen die worden veroorzaakt door overexpressie van een bepaald gen.

Probleem bij deze behandeling is vooral de stabiliteit van de antisense oligo. Desalniettemin is het eerste antisense geneesmiddel inmiddels op de markt, voor de behandeling van cytomegalovirus retinitis in AIDS patiënten⁸².

Met antisense oligo's kan ook een verkeerd leesraam (ontstaan door een mutatie, waardoor de code voor een eiwit niet meer klopt) worden hersteld. Dit principe is succesvol toegepast in de eerste klinische trial met antisense RNA bij patiënten met de ziekte van Duchenne (DMD): door herstel van het leesraam wordt een semi-functioneel dystrophine eiwit gevormd. Deze Nederlandse studie (wereldwijd de "first in man" trail waarin bovenstaand beschreven principe werd toegepast) is recent met succes afgerond.

immunotherapie

nieuwe onderzoeksgebieden

potentiële toepassingsgebieden

mogelijkheden

basis zijn grote referentiedatabases

Nederlands Toxicogenomics Center

antisense geneesmiddel



Een vervolgfase I/II test is gepland voor 2007/2008 en naar verwachting zullen in de komende 5 jaar belangrijke vorderingen gemaakt worden in de richting van de klinische implementatie^{83,84,85}.

RNA interferentie (RNAi)

RNAi is een natuurlijk proces waarbij klein (22 baseparen) dubbelstrengs RNA (ook wel bekend als microRNA, zie paragraaf 5.1) bewerkt wordt door een enzym dat dicer wordt genoemd, waarna een RNA-silencing complex ontstaat dat de afbraak van het (complementaire) RNA bevordert en daarmee translatie van het mRNA in een eiwit voorkomt. RNAi is een belangrijk natuurlijk afweersysteem tegen virussen, maar wordt in het moleculair genetisch onderzoek vooral gebruikt om de genexpressie te bestuderen en te beïnvloeden. Daarnaast lijkt injectie van dubbelstrengs RNA in cellen een manier van gentherapie te kunnen zijn. De belangrijkste problemen om op te lossen voordat RNAi als genetisch medicijn kan worden toegepast zijn: de efficiëntie (duurt het effect lang genoeg), specificiteit (ook onbedoelde mRNAs worden afgebroken), en vooral het afleveren op de goede plaats. Dat laatste is lastig, want RNAi moleculen transporteren lastig over het celmembraan maar moeten in het cytoplasma van een cel terecht komen om werkzaam te kunnen zijn. Bovendien heeft RNAi een korte halfwaardetijd in bloed⁸⁶. Om een bepaald gen permanent uit te schakelen kan ook een kunstmatig gen, dat het geschikte siRNA/RNAi produceert, in het genoom van de cellen worden ingebouwd. Dit soort genen kunnen in de celkern worden gebracht met een virale vector. Er zijn momenteel twee gecombineerde gentherapie/RNAi therapieën voor de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen (spinale cerebellaire ataxie en de ziekte van Huntington) in ontwikkeling in muizen^{87,88}.

Verder wordt nog onderzoek gedaan naar de (klinische) gebruiksmogelijkheden van andere RNA regulerende processen, zoals trans-splicing en ribozymen.

Hoewel er veel inspanningen worden geleverd om bovenstaande technologieën om te zetten in nieuwe therapieën, heeft het feit dat er nog geen genetische geneesmiddelen beschikbaar zijn alles te maken met het feit dat het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen nu eenmaal vele jaren in beslag neemt (12-15 jaar) alvorens een middel geregistreerd wordt voor gebruik. De nieuwe technologieën zijn daarvoor waarschijnlijk nog niet robuust genoeg.

5.4.5 Gentherapie

Gentransfer

Gentransfer (ook wel gentherapie) is de meest voor de hand liggende oplossing voor het corrigeren van een genetisch defect in een enkel gen. Het heeft als doel om ziekten te behandelen door gerichte veranderingen aan te brengen in de cellen van een patiënt. Hiervoor wordt in een beperkt aantal lichaamscellen een therapeutisch gen binnen gebracht. Deze genetische verandering kan plaats vinden binnen het lichaam van de patiënt (*in vivo*), of in cellen die uit de patiënt worden geïsoleerd en na de genetische modificatie weer worden teruggeplaatst in de patiënt (*ex vivo*). *Ex vivo* gentherapie kan bijvoorbeeld met beenmerg, maar ook met autologe fibroblasten waarin het Factor VIII gen wordt geïntroduceerd om hemofilie te behandelen. *In vivo* gentherapie is de meest directe strategie. Maar behalve dat daarbij het therapeutische gen specifiek de beoogde cellen moet binnen gaan ('targeten'), moet het ingebrachte gen er in voldoende aantallen terecht komen om het klinische fenotype te corrigeren. Voor het overbrengen van de genen worden zogenaamde vectoren gebruikt. Worden de genen verpakt als virus, dan spreekt men van virale vectoren. De meest gebruikte zijn onder andere adenovirus, adeno-associated virus (AAV) en retrovirus. In virale vectoren worden (een deel van) de virusgenen vervangen door het therapeutische gen. De resulterende vectoren zijn door het ontbreken van essentiële virale genen onschadelijk gemaakt en niet langer in staat om ziekten te veroorzaken. Retrovirus vectoren zijn in het algemeen efficiënt, maar hebben het risico van het veroorzaken van mutaties bij de gastheer bij het inbouwen van het "gewenste" gen (insertionele mutagenese) en een immuunrespons tegen de vectoren. Naast de virale vectoren, bestaan synthetische of niet-virale vectoren, waarbij de genen worden verpakt in een kunstmatige mantel (liposomen, polymeren). Deze vectoren zijn eenvoudiger te maken, maar vaak minder efficiënt dan virale vectoren. Virale en niet-virale vectoren worden ook gebruikt als drager voor therapeutische vaccins.

Ondanks vele succesvolle muizenmodellen, blijkt het corrigeren van een humane erfelijke afwijking niet eenvoudig. Sinds de eerste klinische trial in 1990 met ADA-SCID (een dodelijke afweerstoornis), zijn wereldwijd meer dan 1000 goedgekeurde gentherapie trials gestart, onder andere voor de behandeling van hemofilie (met Factor VIII, Factor IX), taaislijmziekte (met CFTR), spierdystrofie (met Dystrophine),

klinische toepassing

familiaire hypercholesterolemie (met LDL receptor) en een groot aantal zeldzame monogenetische aandoeningen als de ziekte van Gaucher, Fanconi anemie, X-linked-SCID en Canavan ziekte. De ontwikkeling naar brede klinische toepassing blijkt echter gecompliceerd. Zo werd in 2000 de eerste gentherapeutische genezing van een kind met X-SCID gemeld, maar in 2004 bleken drie van de elf patiëntjes uit het betreffende onderzoek leukemie te hebben ontwikkeld, waarvan er één overleed⁸⁹. Het onderzoek naar gentherapie bij deze aandoening heeft hierdoor een tijd stilgelegd, maar komt weer op gang. Tot op heden heeft nog iedere vector zijn eigen beperkingen. Met adenovirus vectoren zijn alleen tijdelijke expressieresultaten bereikt⁹⁰. En de AAV-vectoren hebben een relatief 'kleine' ruimte om een therapeutisch gen te plaatsen⁹¹. Toch is de situatie nu zo dat de lopende trials uitwijzen dat gentherapie in mensen haalbaar lijkt, dat blijvende expressie van het therapeutische gen mogelijk is, en dat het tevens mogelijk is daarmee fenotypische modificatie te induceren al is dat op genexpressie niveau. De grootste uitdaging blijft voldoende therapeutische expressie te bereiken zonder het immuunsysteem van de gastheer te prikkelen en tevens het risico van insertionele mutagenese zo veel mogelijk te beperken. Het oplossen van deze problemen zal nog de nodige tijd kosten. Daarnaast wordt gentherapie in Nederland, Europa en de VS terecht nog altijd omringd door grote zorg voor veiligheid voor de patiënt (bijv met betrekking tot bijwerkingen van de virale vectoren) én voor het milieu (met betrekking tot de risico's van uitgescheiden virale vectoren). Hierdoor zijn er binnen vijf jaar geen grootschalige toepassingen te verwachten.

In China gaat men voortvarender te werk. Daar is in 2003 Gencidine geïntroduceerd voor de behandeling van verschillende vormen van kanker^{92,93}. Gencidine is een adenovirus met een ingebouwd p53 tumorsuppressor. De verwachting was dat eind 2006 circa 50.000 patiënten behandeld zouden zijn met dit gentherapeuticum, het tienvoudige van alle patiënten in de rest van de wereld, die deelgenomen hebben aan klinische gentherapie studies. In haar signalering 'Ontwikkelingen gentherapie in China'⁹³, constateert de COGEM dat het onduidelijk is in hoeverre in China eventuele risico's voor het milieu een rol spelen in de toelatingsprocedure voor gentherapeutica. Door medisch toerisme worden ook westerse landen, inclusief Nederland geconfronteerd met deze mogelijke risico's. Door de snelle ontwikkelingen in China met betrekking tot gentherapie (nieuwe middelen, productiefaciliteiten) zullen Europa en de VS de komende jaren steeds meer te maken krijgen met Chinese gentherapeutica en mogelijk geassocieerde risico's.

gentherapie in China

5.4.6 Stamcellen en tissue engineering

De wetenschappelijke en maatschappelijke belangstelling voor het gebruik van stamcellen is de laatste jaren sterk toegenomen⁹⁴. Stamcellen hebben langdurig het vermogen om zichzelf te reproduceren en kunnen tevens uitgroeien tot meer dan één type eindcel (differentiatie). Men hoopt dat stamcelonderzoek ertoe leidt dat in de toekomst regeneratieve celtherapie mogelijk wordt bij tal van ziekten, zoals neurologische aandoeningen (ziekte van Parkinson, multiple sclerose), maar ook bij hartziekten, suikerziekte of reuma.

Embryonale stamcellen

Men maakt onderscheid tussen embryonale stamcellen en lichaamscellen, ook wel somatische of adulte stamcellen genoemd. Embryonale stamcellen zijn voor onderzoekers het meest aantrekkelijk⁹⁵. Ze zijn eindeloos te vermeerderen in celweek en zijn pluripotent: ze kunnen uitrijpen tot bijna ieder celtype. Wetenschappelijk onderzoek aan embryonale stamcellen vindt al ruim vijftig jaar plaats bij proefdieren, vooral muizen en ratten. Daarbij is men er in geslaagd verschillende celtypen te laten ontstaan, waaronder zenuwcellen, hartspiercellen en insulineproducerende cellen. Sinds 1998 worden ook embryonale stamcellen bij de mens geïsoleerd en gekweekt⁹⁶. Vanwege de ethische en juridische aspecten rond het begin van menselijk leven is het onderzoek met dergelijke stamcellen in veel landen wettelijk aan banden gelegd. Zo mag in ons land alleen onderzoek worden uitgevoerd met embryonale stamcellen die afkomstig zijn uit restembryo's na een IVF-behandeling.

Cellijnen

In het laboratorium kunnen deze embryonale stamcellen worden gekweekt, waardoor een embryonale stamcellijn ontstaat. Wereldwijd zijn op deze wijze de laatste jaren tientallen stamcellijnen geproduceerd. Onderzoek daaraan kan verder inzicht verschaffen in stamcelontwikkeling, in aanvulling op experimenten met dierlijke stamcellijnen. Mocht het onderzoek naar stamcellen uitmondend in thera-

kunstmatig gen

vectoren



pieën, dan zullen er waarschijnlijk veel meer cellijnen nodig zijn⁹⁷. De bestaande cellijnen zijn beperkt in hun genetische variatie, wat een ruime toepassing in de weg staat (risico op afstoting).

Therapeutisch kloneren

Veel onderzoek richt zich momenteel op het verkrijgen van voldoende hoeveelheden patiënteigen embryonale stamcellen via zogeheten therapeutisch kloneren. Zou op basis hiervan een therapie ontwikkeld kunnen worden, dan is daarbij het voordeel dat de geproduceerde stamcellen en uitgerijpte cellen niet lichaamsvreemd zijn waardoor ze niet afgestoten worden.

Therapeutisch kloneren, ofwel celkerntransplantatie, houdt in dat een celkern van een lichaamcel van een patiënt in een ontkernde menselijke eicel wordt gebracht⁹⁸. Het embryo dat ontstaat wordt gebruikt als bron van stamcellen voor therapie. Deze werkwijze wordt ook wel kerntransfer genoemd, of in het Engels: *Somatic Cell Nuclear Transfer* (SCNT). De methode is in ons land op grond van de Embryowet verboden, maar is wel toegestaan in onder meer de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk, België en Korea.

Eerst in mei 2004 en daarna in mei 2005 trok de Koreaanse onderzoeker Hwang wereldwijd aandacht met een publicatie in *Science*, omdat hij er als eerste in geslaagd zou zijn via therapeutisch kloneren (na inbrengen van de kern van menselijke huidcellen in een ontkernde eicel) humane embryonale stamcellen te produceren^{99,100}. Enkele maanden na de tweede publicatie bleek dat fraude in het spel was. Aan het licht kwam dat de stamcellen niet verkregen waren uit gekloonde embryo's, maar uit gewone restembryo's na IVF¹⁰¹. De publicaties zijn daarna teruggetrokken. Therapeutisch kloneren is dus nog geen werkelijkheid. Vanwege de ethische aspecten maar ook gezien de wettelijke belemmeringen in diverse landen, zoekt men voor het produceren van embryonale stamcellen naar alternatieven. Zo zou een Amerikaans bedrijf er onlangs in geslaagd zijn om stamcellen te kweken vanuit een enkele cel, afgenomen van een tiencellig embryo. Het embryo zou daarbij geen schade ondervinden en niet vernietigd hoeven te worden¹⁰².

Een andere optie is 'interspecies SNCT', waarbij een menselijke somatische celkern in een ontkernde dierlijke eicel wordt gebracht. Als voordeel is geopperd dat mogelijk geen menselijke embryo's ontstaan, zodat de morele en juridische aanvaardbaarheid minder problematisch zouden zijn. Een ander voordeel is dat men niet afhankelijk is van menselijke donorecellen. Het spaarzame onderzoek naar deze methode laat vooralsnog tegenvallende resultaten zien¹⁰³. Bij deze methode kunnen chimere (mens-dier-embryo's) ontstaan. Dit kan ook door menselijke embryonale stamcellen in te brengen in een dierlijk embryo. De Embryowet zou, blijkens de recente evaluatie van de wet, voor het maken van dergelijke chimere geen belemmering vormen (definitiekwestie)^{104,105}. Over de vraag in hoeverre het aanvaardbaar is zulke chimere te doen ontstaan en bijvoorbeeld uit te laten groeien in een dierlijke draagmoeder, bestaat toenemende (inter)nationale discussie.

Somatische stamcellen

In tegenstelling tot embryonale stamcellen bezitten somatische stamcellen een beperkt vermogen tot differentiatie. Ze worden multipotent genoemd: in de juiste omgeving kunnen ze zich in een beperkt aantal, weefselgebonden richtingen ontwikkelen. Ze zijn vaak in kleine hoeveelheden aanwezig, moeilijk zuiver in handen te krijgen en hun vermogen om zich te vermenigvuldigen lijkt minder dan dat van embryonale stamcellen. Waarschijnlijk beschikt vrijwel ieder type weefsel over eigen stamcellen om bij weefselbeschade cellen te vervangen. Bij de mens kunnen ze worden gewonnen uit organen en weefsels van volwassenen, kinderen, foetussen, of uit navelstrengbloed.

Somatische stamceltherapie is niet nieuw. Hematopoëtische ofwel bloedvormende stamcellen worden al tientallen jaren toegepast in de vorm van allogene of autologe beenmergtransplantatie bij kwaadaardige bloedziekten zoals leukemieën en lymfomen, en verschillende niet-kwaadaardige (voornamelijk immunologische) bloedziekten¹⁰⁶. De kennis over hematopoëtische stamcellen is veel verder ontwikkeld dan die van andere stamceltypen. Ze lenen zich goed voor onderzoek en therapie, omdat ze in grote hoeveelheden in het beenmerg voorkomen en daaruit relatief gemakkelijk zijn te isoleren.

Behalve in het beenmerg zijn somatische stamcellen bij mens en dier onder meer te vinden in huid, vetweefsel, darm, netvlies en zenuwweefsel. De behandeling van huidwonden zoals brandwonden of een 'open been' door wondbedekking met patiënteigen in het laboratorium opgekweekte huidstamcellen lijkt in veel landen inmiddels een standaardtherapie¹⁰¹.

Onderzoek met somatische stamcellen is de laatste jaren geïntensiveerd. Een fenomeen dat momenteel veel wetenschappelijke vraagtekens oproept is 'plasticiteit'^{107,108,109}. Lange tijd heeft men aangenomen dat somatische stamcellen alleen hun eigen weefsel-specifieke cellen kunnen voortbrengen. Sommige onderzoekers vonden echter dat hematopoëtische stamcellen ook kunnen veranderen in levercellen, longcellen, skeletspiercellen en hartspiercellen. Dit proces, 'transdifferentiatie' genoemd, zou dan be-

rusten op plasticiteit. In hoeverre dit mechanisme bestaat is onderwerp van wetenschappelijke discussie, nu er aanwijzingen zijn dat beenmerg tevens stamcellen herbergt met een andere weefsel-specificiteit. Zo is inmiddels duidelijk dat het beenmerg naast hematopoëtische stamcellen ook mesenchymale stamcellen bevat. Deze kunnen onder meer tot bot, kraakbeen of vetcellen uitrijpen. In de reconstructieve orthopedie wordt toepassing van mesenchymale stamcellen al beproefd. Ook is gevonden dat injectie van autologe mesenchymale cellen in een gewricht met kapot kraakbeen tot kraakbeenherstel kan leiden. Mogelijk leidt deze bevinding ooit tot een behandelvorm voor gewrichtsreuma. De komende jaren zal de werkzaamheid van dergelijke therapievormen verder moeten worden onderzocht.

Verder is men op zoek naar succesvolle toepassing van stamcellen afkomstig uit beenmerg of navelstrengbloed bij ernstige neurologische aandoeningen^c (amyotrofische laterale sclerose, ziekte van Parkinson, multiple sclerose, beroerte, dwarslaesie), hartziekten en suikerziekte. Tot nog toe zijn bij geen van deze voorbeelden overtuigende aanwijzingen gevonden (althans via deugdelijk wetenschappelijk onderzoek) dat patiënten baat hebben bij een dergelijke behandeling¹¹⁰. Bij het hartinfarct lieten twee van vier goed opgezette gerandomiseerde klinische trials zien dat inspuiting in het hart van al dan niet eigen beenmergstamcellen een bescheiden verbetering opleverde. Het effect is vermoedelijk toe te schrijven aan lokale vorming van nieuwe bloedvaten (angiogenese) en niet aan spierherste¹¹⁹. Het bevorderen van angiogenese via stamceltherapie lijkt momenteel dan ook een interessante ontwikkeling. Zo heeft een onderzoek in Japan de werkzaamheid van behandeling met (autologe) beenmergstamcellen bij ernstig perifeer vaatlijden aangetoond¹¹¹. Ten slotte zijn onlangs in Brazilië bemoedigende resultaten behaald met immuunsuppressie gevolgd door autologe beenmergstamceltransplantatie bij patiënten met beginnende suikerziekte (diabetes type 1)¹¹². Het betreft een klinische studie zonder controlegroep. In de follow-up periode hoefden veertien van de vijftien patiënten gedurende enkele tot vele maanden geen insuline meer te spuiten (de gemiddelde insulinevrije periode bedroeg 19 maanden). De verklaring van het gunstige effect is niet helemaal duidelijk. De tijd zou nu rijp zijn voor een degelijk opgezet gerandomiseerd onderzoek.

Onvoldoende inzicht in moleculaire processen

Er bestaat nog onvoldoende inzicht in de ingewikkelde moleculaire processen die bij stamcellen het langdurige vermogen tot celdeling bepalen en ervoor zorgen dat stamcellen differentiëren naar gespecialiseerde celtypen. Bij differentiatie lijken bovendien zowel eiwitten binnen de cel een rol te spelen, zoals transcriptiefactoren (factoren die een gen activeren) als eiwitten buiten de cel, afkomstig van naburige cellen en weefsels. Deze 'niche', de micro-omgeving van stamcellen, speelt een belangrijke rol¹¹³. Het zou mooi zijn als het lukt om in vitro slechts vanuit een gering aantal stamcellen een grote hoeveelheid voor autologe transplantatie geschikte cellen te produceren, of stamcellen te laten uitgroeien tot volledige, goed functionerende organen. Maar zo ver is het nog lang niet. De meeste stamcellen neigen er echter toe in vitro snel hun regenererend vermogen (*self renewal*) te verliezen. Ook blijft het lastig om stamcellen gecontroleerd te laten uitrijpen tot het gewenste celtype. Gaat het uitrijpen mis, dan kunnen zich onbedoelde weefselvarianten vormen. Zo bestaat bij transplantatie van embryonale stamcellen die te weinig zijn uitgerijpt, mogelijk het risico dat teratoomachtige tumoren ontstaan¹⁰⁷. Ook is onlangs gemeld dat embryonale stamcellen die werden ingespoten in de hersenen van ratten, gebruikt als proefdiermodel voor patiënten met de ziekte van Parkinson, behalve in dopamine-vormende cellen ook leken te onttaarden in hersentumoren¹¹⁴.

Tissue engineering

Ten slotte is tissue engineering, vooral met behulp van stamcellen een techniek die de laatste jaren aandacht krijgt¹¹⁵. Hierbij probeert men vitale weefsels of organen te vervaardigen door cellen te laten uitgroeien in een mal (*scaffold* genoemd). Ontwikkelingen op dit gebied richten zich vooral op het gebruik van geschikte cellen (via biopsie verkregen autologe, weefsel-specifieke lichaamscellen, of mesenchymale stamcellen) biologisch afbreekbare *scaffolds*, het vervaardigen van drie-dimensionale struc-

^c Medio 2006 ontstond in ons land bezorgdheid toen twee commerciële behandelcentra stamceltherapie, met stamcellen uit navelstrengbloed, aanprezen voor diverse ernstige, met name neurologische aandoeningen. Dit trok, tijdelijk, Britse patiënten aan om de, in hun land verboden, dure behandeling poliklinisch in Nederland te ondergaan. Daarnaast lieten o.m. Nederlandse patiënten die een herseninfarct hadden doorgemaakt zich onder begeleiding van zo'n behandelcentrum in een buitenlandse privé-kliniek eigen beenmergstamcellen in de hersenen transplanteren. Eén van hen kreeg daarna epileptische insulten. De veiligheid en werkzaamheid van deze stamceltherapieën zijn onbewezen. Ingrijpen door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en een aanvullende maatregel in de wetgeving (Wet Bijzondere medische verrichtingen) moesten aan deze praktijken een halt toeroepen.

'interspecies SNCT'

moleculaire processen

beenmergtransplantatie

'transdifferentiatie'

herstellen van huid- of kraakbeendefecten

'emerging technology'

turen waarin bloedvaten kunnen uitgroeien, en matrix-vorming^{114,115,116}. Tot nog toe is nog maar een beperkt aantal toepassingen klinisch beproefd. Dit betreft voornamelijk het herstellen van huid- of kraakbeendefecten. Ook is men er onlangs in geslaagd een nieuwe urineblaas te kweken uit (via biopsie uit de zieke blaas verkregen) lichaamcellen bij zeven kinderen met een open ruggetje (spina bifida)¹¹⁷. Deze ontwikkeling, hoewel aangemerkt als een 'mijlpaal', staat in experimentele zin nog in de kinderschoenen¹¹⁸. Men hoopt dat deze methode in de toekomst wellicht een optie kan bieden voor andere aandoeningen van de blaas zoals blaaskanker.

Tissue engineering met behulp van stamcellen lijkt nog grotendeels een 'emerging technology'. Alleen de toepassing van huidstamcellen om huiddefecten te behandelen gebeurt al veel in de praktijk. Daarnaast worden in de reconstructieve orthopedie mesenchymale stamcellen, met gebruikmaking van *scaffolds* soms al bij patiënten experimenteel toegepast. Een belangrijke hindernis bij de ontwikkeling van tissue engineering van organen is het op peil houden van voldoende aanvoer van nutriënten en afvoer van afvalstoffen. Hoewel sommige weefsels, zoals hartkleppen, deze aan- en afvoer volledig via diffusie tot stand brengen, hebben de meeste weefsels en organen een uitgebreid microvasculair vaatbed nodig om hier in te voorzien. Het vervaardigen van zo'n systeem blijft een lastige opgave. Op het vlak van tissue engineering bestaan, samenvattend, hoopvolle ontwikkelingen, maar er is voor de meeste toepassingsgebieden nog veel fundamenteel en klinisch onderzoek nodig.

5.4.7 Xenotransplantatie

Met het transplanteren van dierlijke organen, weefsels of cellen bij de mens, ofwel xenotransplantatie, hoopt men ooit een min of meer permanente oplossing te vinden voor het toenemende orgaantekort dat in tal van landen bestaat¹¹⁹. Dieren kunnen immers onbeperkt gefokt worden om aan de vraag naar vervangende organen of weefsels te voldoen. Vooral het varken zou dan als potentieel donordier in aanmerking komen. Probleemloos is xenotransplantatie echter niet. De verschillen in weefseleigenschappen tussen mens en dier zijn veel groter dan tussen mensen onderling. Het menselijk immuunsysteem reageert direct op een getransplanteerd dierlijk orgaan door dit via de bloedcirculatie binnen uren tot luttele minuten volledig af te stoten en onbruikbaar te maken. Met conventionele onderdrukking van het immuunsysteem is deze onmiddellijke afstoting - ook wel genoemd: hyperacute afstoting (*hyperacute rejection*, HAR) - niet tegen te gaan. Wel bleek men hyperacute afstoting te kunnen omzeilen via genetische modificatie van het donordier, waarbij genen voor immuunregulerende eiwitten werden ingebouwd. Zo bleven de transgene varkensorganen in ontvangerdieren (apen) enkele weken tot maanden functioneren.

Een tweede vorm van orgaanafstoting is acute vasculaire afstoting (*Acute Vascular Rejection*: AVR). Dit ontstaat als het afweersysteem in contact komt met het endotheel, de binnenbekleding van de bloedvaten van het getransplanteerde dierlijke orgaan. Acute vasculaire afstoting treedt binnen enkele weken op. Conventionele onderdrukking van het immuunsysteem helpt ook hier niet¹²⁰. Met de ontwikkeling van het transgene GT-KO-varken¹²¹ (waarin het voor vasculaire afstoting belangrijkste epitoom genetisch niet tot expressie komt, waardoor de ontvanger van het varkensorgaan dit niet zomaar als lichaamsvreemd herkent) zijn bemoedigende resultaten behaald. Verschillende bavarianen die een varkenshart ontvingen, bezweken niet aan acute vasculaire afstoting en bleven soms tot 180 dagen in leven, in plaats van enkele weken.

Het transplanteren van dierlijke cellen lijkt dichterbij klinische toepassing te staan dan die van volgroeide organen¹²². Dierlijke cellen zijn, in tegenstelling tot organen, niet vatbaar voor beide, hierboven genoemde vormen van afstoting. De afweer moet weliswaar op afstand gehouden worden, maar bijzondere ingrepen zoals genetische modificatie van het donordier, zijn niet nodig. De meeste aandacht gaat uit naar xenotransplantatie van de insuline producerende eilandjes van Langerhans, die zich in de alvleesklier bevinden. Eilandjestransplantatie kan er dan voor zorgen dat bij mensen met type 1 diabetes de insulineproductie, die zeer gebrekkig is, weer genormaliseerd wordt en deze patiënten hun bloedsuikerspiegel niet meer hoeven te reguleren met insuline-injecties. In de jaren 2000-2004 hebben onderzoekers in Mexico deze vorm van xenotransplantatie bij 12 patiënten beproefd¹²³. Daarmee probeerden ze de eerste schreden te zetten op de weg naar klinische toepassing. De proeven werden om technische redenen (wisselende uitkomsten) en ethische redenen (de proefpersonen waren minderjarig) onder wetenschappers slecht ontvangen^{124,125}. Ook bleken positieve resultaten niet reproduceerbaar te zijn¹²⁶.

Een prille ontwikkeling in xenotransplantatie is organogenese. Daarbij richt men zich op het transplanteren van dierlijke organen die nog in embryonale ontwikkeling zijn. Het voordeel is dat men dan organen kan transplanteren die nog geen bloedvaten hebben, waardoor de acute vasculaire afweerreactie

(AVR) kan worden vermeden. Tijdens de ontwikkeling van het embryo moet het precieze moment van transplantatie zorgvuldig worden uitgezocht¹²⁷. Als het primordiale orgaan te vroeg getransplanteerd wordt, is er te weinig groei en differentiatie opgetreden om het in zijn nieuwe omgeving goed te laten functioneren en is ook de kans op het ontstaan van teratomen ('monstergezwellen') aanzienlijk. Een te late transplantatie daarentegen betekent dat de eerste bloedvatontwikkeling in het orgaan al heeft plaatsgevonden, zodat de acute vasculaire afweerreactie dan weer een probleem vormt.

Xenozoönose

Het grootste struikelblok bij de verdere ontwikkeling van xenotransplantatie is wellicht de angst voor het optreden van infecties en de eventuele verspreiding daarvan onder mensen (xenozoönose). Het gevaar van intersoortelijke infectie, of het ontstaan van nieuwe virussen afkomstig van dieren en de mens-dier combinatie, lijkt reëel te zijn maar is ook omgeven met tal van onzekerheden. Bij xenotransplantatie worden de natuurlijke grenzen en verdedigingslijnen van het lichaam overschreden. Ziekteverwekkers die normaliter niet besmettelijk zijn voor de mens, zouden dat wel kunnen zijn in geval van xenotransplantatie¹²⁸. Het gebruik van middelen die het immuunsysteem onderdrukken, zou het infectiegevaar nog eens kunnen vergroten.

De onrust rond het infectiegevaar is vooral te danken aan de aanwezigheid van endogene retrovirussen in het genetische materiaal van het varken (het meest in aanmerking komende donordier voor xenotransplantatie), aangeduid als PERV's (*Porcine Endogenous Retro Virus*). Een kenmerk van retrovirussen is dat ze 'overleven' in het genoom van de gastheer als onderdeel ervan, in plaats van zich te gedragen als lichaamsvreemde ziektemaker¹²⁹. Methoden om PERV's direct uit het genoom te verwijderen zijn niet beschikbaar¹³⁰. Naast deze endogene micro-organismen herbergen varkens nog een heel scala aan andere potentiële pathogenen. Het fokken van dieren in een pathogenvrije omgeving is wel als oplossing gesuggereerd¹³¹. Dergelijke dieren zouden dan als specified pathogen free (SPF) kunnen worden aangeduid. Dit veronderstelt wel dat alle mogelijke ziekteverwekkers bekend zijn. In de literatuur wordt aangegeven dat het grootste risico op xenozoönose wordt veroorzaakt door pathogenen die nog niet geïdentificeerd zijn, niet ziekmakend zijn voor het donordier of zich handhaven in een latente staat. Volgens diverse onderzoekers zal het infectiegevaar bij xenotransplantatie nooit nul zijn, ongeacht de gegroeide wetenschappelijke kennis van de laatste jaren^{132,133}.

5.4.8 Blik op de toekomst

Therapieën die gebaseerd zijn op herstel/correctie van een genetisch defect door middel van gentherapie, RNA-modificatie of stamcellen zijn ofwel het onderzoeksstadium nog niet ontgroeid, ofwel nog niet klinisch gevalideerd. Maar in de komende vijf jaar zouden de eerste beloftes mogelijk wel kunnen worden ingelost.

Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen zal gaan profiteren van in potentie krachtige instrumenten als farmacogenomics en toxicogenomics.

Voordat succesvolle toepassing van diverse stamceltypen bij de mens mogelijk wordt, zal nog veel fundamenteel en klinisch-experimenteel onderzoek nodig zijn, waarbij ook de risico's verder bestudeerd moeten worden. Met uitzondering van de therapie voor hematologische ziekten, huidwonden, bot- of kraakbeenaandoeningen, en het hartinfarct verkeren de meeste vormen van stamceltherapie nog grotendeels in een stadium van preklinisch onderzoek.

Xenotransplantatie bevindt zich nog in het (dier)experimentele stadium. Experimentele toepassing bij de mens heeft nog nauwelijks plaatsgevonden en is met het oog op risico van infectieverspreiding lastig. De onderzoeksinspanningen lijken te verschuiven naar landen met minder beperkende regelgeving.

5.5 Toepassingen bij de preventie van ziekten

5.5.1 Vaccins

In het Gezondheidsraad advies De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma is een paragraaf opgenomen over nieuwe technieken, waaruit blijkt dat biotechnologische technieken steeds meer centraal

dierlijk orgaan

transplanteren van dierlijke cellen

endogene retrovirussen in varken



komen te staan bij de ontwikkeling en productie van vaccins⁶⁷. Grofweg zijn vijf manieren te onderscheiden waarop deze technieken worden ingezet.

Ten eerste genereren ze kennis waarmee werkzame vaccins ontwikkeld kunnen worden. Als bekend is welk gen of welke genen van micro-organismen relevant zijn voor de afweer, kunnen DNA-technieken gebruikt worden om het gen te karakteriseren en eventueel aan te passen voor vaccinontwikkeling. Als niet bekend is welke genen precies betrokken zijn kan *reverse genetics* worden ingezet om te bepalen welke functie bij bepaalde genen hoort. *Reverse genetics* lijkt ook veelbelovend om levende virusvaccins te maken die door genetische manipulatie zijn verzwakt. Gebruikmakend van die methode worden op dit moment bijvoorbeeld vaccins ontwikkeld tegen influenza, parainfluenza en respiratoir syncytieel virus.

In de tweede plaats kunnen genen die coderen voor beschermende eiwitten in cellen van bacteriën of gisten worden ingebouwd. Na expressie van deze genen kunnen de antigenen worden gezuiverd en gebruikt als niet-infectieus vaccin. Die benadering wordt nu al gebruikt bij het recombinant-hepatitis B-vaccin. Andere recombinantvaccins liggen in het verschiet.

Ten derde lijkt het mogelijk vaccins te ontwikkelen door micro-organismen genetisch zo te veranderen dat ze vreemde antigenen aanmaken. Het levende micro-organisme kan vervolgens *als vector* voor de antigenen gebruikt worden. Vooral natuurlijk voorkomende, niet of weinig pathogene micro-organismen of kunstmatig verzwakte micro-organismen komen als vector in aanmerking. Voorbeelden zijn levende verzwakte bovine tuberculosebacteriën, koepokvirussen (vaccinia) en adenovirussen. Een potentieel voordeel van deze benadering is dat verscheidene genen tegelijkertijd kunnen worden ingebouwd, waardoor combinatievaccins mogelijk zijn.

In de vierde plaats kunnen recombinant DNA-technieken gebruikt worden voor het maken van vaccins voor orale toediening (via de mond). Verscheidene probiotica, bijvoorbeeld lactobacillen, worden al jaren gebruikt in de voedingsmiddelenindustrie en zijn veilig bij orale toediening in grote hoeveelheden. Lactobacillen die vaccinantigenen op hun celwand dragen, kunnen in principe gebruikt worden voor grootschalige vaccinatie met behulp van orale vaccins. Sommige lactobacillen bezitten immuunstimulerende eigenschappen. Daardoor kunnen lactobacillenvaccins ook gebruikt worden voor de ontwikkeling van vaccins die een beschermende afweerreactie opwekken aan de slijmvliezen (mucosa).

De mogelijkheid om met behulp van planten eetbare vaccins te maken wordt onderzocht. In dat geval brengen recombinantplanten het antigeen tot expressie. Deze benadering staat nog in de kinderschoenen en heeft te kampen met het basale probleem dat er voor veel antigenen die het lichaam via het darmstelsel bereiken immunologische tolerantie ontstaat.

Ten slotte kunnen DNA-vaccins gemaakt worden. In de huidige vaccins bestaat het werkzame bestanddeel uit één of meer van de eiwitten die overeenkomen met die van het betreffende micro-organisme. Onderzoek is gaande om, in plaats van eiwit, DNA te gebruiken dat voor het eiwit codeert. Het voordeel van dergelijke DNA-vaccins is vooral technisch van aard. Veranderingen in de samenstelling van het vaccin kunnen relatief snel en eenvoudig worden aangebracht; de productie is relatief eenvoudig. DNA-vaccins zijn ook relatief veilig, omdat ze in tegenstelling tot levende verzwakte virussen of bacteriën geen ziekte kunnen veroorzaken als door genetische veranderingen de virulentie terugkeert. Verder kunnen DNA-vaccins, door aanwezigheid van specifieke -motieven het aangeboren immuunsysteem stimuleren. Het voornaamste struikelblok voor de ontwikkeling van DNA-vaccins voor de mens, is het risico dat bij vaccins gebaseerd op virussen, het DNA uit het vaccin zich nestelt in het DNA van de ontvanger en daar een kankergen zou aanschakelen. Hoe groot dat gevaar in werkelijkheid is, kan alleen gemeten worden na grootschalige toepassing. Op deze route is een strike regelgeving van toepassing. De ontwikkeling van DNA-vaccins is, mede hierdoor, minder snel gegaan dan aanvankelijk werd gedacht. Ook blijkt het vaak niet mogelijk om afdoende beschermende immuniteit op te wekken met een enkel eiwit (als genproduct). Wel werden gunstige resultaten gezien van heterologe *prime-boost* strategieën, waarbij de toediening van DNA gevolgd werd door toediening van vaccin op basis van een recombinantvirus (vaccinia- of adenovirus) dat hetzelfde antigeen tot uiting brengt.

Tabel 5.1 geeft een overzicht van nieuwe technieken voor vaccinontwikkeling, naar een recent review artikel van Plotkin¹³⁴.

De toenemende mogelijkheden voor veilige, specifieke, maar ook duurdere vaccinontwikkeling zorgen ook voor druk op het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma. Steeds moet de afweging gemaakt worden of en waarom een nieuwe vaccinatie toegevoegd moet worden. De kosteneffectiviteit en verwachte gezondheidswinst spelen hierbij een belangrijke rol¹³⁵.

welke genen relevant voor afweer?

recombinantvaccins micro-organismen als vector

orale vaccins

DNA-vaccins

levende bacteriën via voedsel

effect van voeding op genoom

Tabel 5.1

Recente technieken voor vaccinontwikkeling

| Strategie | Voorbeelden van ziekten |
|--|--|
| Productie van recombinant-eiwit | Hepatitis B-oppervlakte-antigeen, Lyme outer surface protein A, CMV gB protein |
| Levende recombinant micro-organismen met genen van gerelateerde pathogenen | Dengue-genen in gele koorts-17D, parainfluenza 1+2-genen parainfluenza 3, M. tuberculosis in BCG |
| Recombinant vectoren met geïncorporeerde genen van pathogenen | HIV, CMV |
| Alfa virus replicons | HIV, hemorrhagische koorts |
| Niet-replicerende virus-like particles | HPV, SARS |
| Naakte DNA-plasmiden | HIV en andere |
| Prime-boost strategieën met DNA en/of vectoren | HIV, malaria, tuberculose |
| Reverse-vaccinologie | Meningokokken B |
| Microarrays voor expressie van virulentiegenen | Diverse bacteriële infecties |
| Synthetische eiwitten | Kanker, CTL-vaccins |
| Synthetische polysacchariden | Hib |
| Reverse genetics | Influenza, parainfluenza, RSV |

Hib=Haemophilus influenzae type b, IPV=geïnactiveerd poliovaccin, T=tetanus, d=volwassen dosis difterie, CMV=cytomegalovirus, HPV=human papillomavirus, RSV=respiratoir syncytieel virus, HIV=human immunodeficiëntie virus, CTL=cytotoxische T-lymfocyt.

In de strijd tegen de opmars van nieuwe en oude infectieziekten bij mens (SARS, west-nilevirus, malaria, tuberculose) en dier (vogelgriep, varkenspest, zie ook hoofdstuk 6) en antibioticaresistentie word veel verwacht van nieuwe typen vaccins, mogelijk gemaakt door biotechnologische toepassingen.

5.5.2 Medische biotechnologie en voeding

Probiotica

Probiotica zijn levende bacteriën, die via het voedsel wordt toegediend en in staat zijn de darm te bereiden om daar een gunstige invloed uit te oefenen. Sommige probiotica gaan deels verloren in het maag-darmkanaal. Onderzoek naar de toepassing van probiotica heeft de afgelopen jaren een grote vlucht genomen. Hoewel nog steeds grote trials nodig zijn om de effecten onomstotelijk aan te tonen, zijn er aanwijzingen dat probiotica in bepaalde gevallen effectief is. Dit geldt met name voor de preventie en behandeling van diarree bij kinderen, gastro-intestinale bijwerkingen van antibiotica, maar er lijkt ook een rol weggelegd voor probiotica in de het verminderen van post-operatieve complicaties^{136,137,138}. De therapeutische effecten van probiotica, zoals gemeld in de vorige trendanalyse, op andere dan gastro-intestinale factoren zijn nog niet aangetoond.

In het Gezondheidsraad advies Voedselallergie wordt geconcludeerd dat nog verre van duidelijk is of pre- en probiotica voedselallergie kunnen voorkomen¹³⁹. Het enige onderzoek naar het effect van een probioticum op voedselallergie biedt geen aanwijzingen voor een preventief effect. Er is geen onderzoek naar het effect van prebiotica op voedselallergie. Prebiotica worden in het betreffende advies omschreven als koolhydraten die in de dunne darm van de mens niet verteerd worden en die in de dikke darm de groei en/of de activiteit van bepaalde groepen bacteriën kunnen stimuleren.

Nutrigenomics

Nutrigenomics wordt gedefinieerd als het bestuderen van het effect van voeding en omgevingsfactoren op een individueel genoom. Meer specifiek: hoe reguleren voedingsstoffen gen expressie, eiwitsynthese en omzetting en hoe dragen verstoringen van voedingsgerelateerde signaal transductie routes in individuele organen (bijvoorbeeld. lever of darm) bij aan veranderingen in homeostase (en vervolgens de ontwikkeling van ziekte). Het betreft ook vragen met betrekking tot 'gevoelige' genotypes en geschikte, orgaan-specifieke, biomarkers. In het nutrigenomics onderzoek was al vroeg besef van het potentieel dat integratie van de verschillende 'omics' technologieën zou kunnen bieden. Het vaststellen van directe effecten van dieet en individuele voedingsmiddelen op het humane metaboloom, en het vertalen van de resultaten in min of meer accurate voorspellingen over goede of slechte gezondheidseffecten



van voeding, is echter niet zo eenvoudig. Nutrigenomics wordt verder gezien als mogelijk instrument om de volksgezondheid te bewaken en te verbeteren. Om die reden is recent de Europese Nutrigenomics Organisatie gevormd¹⁴⁰. In Nederland richt het Nutrigenomics Consortium (één van de genomics centra van Netherlands Genomics Initiative¹⁴¹) zich vooral op het bestuderen van de effecten van vette voeding op het ontstaan van metabole stress, een symptoomloos voorstadium van metabool syndroom (met reversibele insuline resistentie – diabetes type 2 – als gevolg van obesitas).

5.5.3 Public health en genomics

Genomics bestudeert het hele humane genoom. In tegenstelling tot de genetica (die de functie en effecten van individuele genen bestudeert) onderzoekt de genomics niet alleen de werking van individuele genen, maar ook de interactie van verschillende genen met elkaar en met de omgeving. Daarom kan genomics potentieel een grote bijdrage leveren aan het verbeteren van de volksgezondheid. Het inzien en begrijpen van de mogelijke voordelen van genomics vereist een systematische aanpak van de potentiële bijdragen en begrip van de informatie en andere factoren die nodig zijn om de vertaling van onderzoeksresultaten naar public health strategieën te kunnen faciliteren. Hierdoor zullen bijvoorbeeld preventieve interventies meer gericht en dus effectiever en doelmatiger kunnen worden ingezet, en zou tegelijkertijd voorkomen kunnen worden dat personen, bij wie bepaalde interventies minder goed of niet werken, deze toch voorgeschoteld krijgen.

Vanuit dit besef is de public health genomics ontstaan. De Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) formuleren public health genomics als een nieuw veld dat het effect bestudeert van genen en hun interactie met gedrag, voeding en andere omgevingsfactoren op de volksgezondheid¹⁴². De CDC richt zich hierbij op het uitvoeren van public health genomics onderzoek, het evalueren van genetische testen voor praktisch gebruik en de integratie van genomics in de public health praktijk. Voorbeelden van activiteiten en onderzoeksprojecten in dit kader zijn de EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) werkgroep, het HuGENet (Human Genome Epidemiology Network)^{143,144} en het onderzoek naar de prevalentie van genvarianten die coderen voor enzymen, betrokken bij het metabolisme van nicotine en carcinogenen.

Ook in Europa komt meer aandacht voor public health genomics, getuige de door de Europese Unie financieel gesteunde oprichting van het Public Health Genomics European Network (PHGEN)¹⁴⁵. De doelen van dit project zijn onder andere het inventariseren en prioriteren van public health genomics issues in Europa en het stimuleren van de samenwerking en informatie-uitwisseling tussen deskundigen in de verschillende deelnemende landen.

5.5.4 Blik op de toekomst

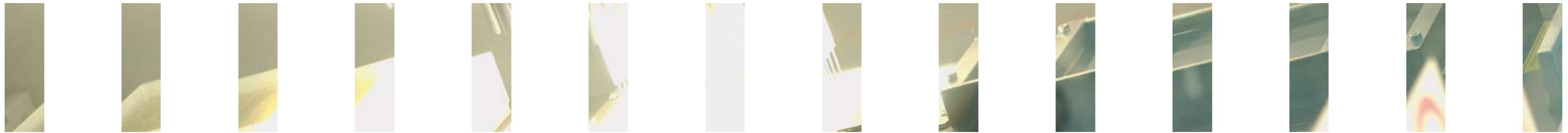
Met het voortschrijden van het medisch biotechnologisch onderzoek zal ook gezocht blijven worden naar toepassingen van onderzoeksresultaten ten bate van public health. De Nederlandse overheid volgt de ontwikkelingen daarbij op de voet en neemt al initiatieven op dit terrein, getuige de Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie, de Internationale Onderzoeksagenda Medische Biotechnologie, de brochure Maatschappelijke Opgaven Volksgezondheid en Gezondheidszorg, waarin een prominente rol wordt gezien voor de toepassing van biotechnologie bij de oplossing van de problemen rond de preventie en behandeling van veel voorkomende aandoeningen zoals kanker, hart- en vaatziekten en diabetes^{1,2,3}. Daarbij wordt gedacht aan het identificeren van (genetische) oorzaken van ziekten, het vinden van aangrijpingspunten voor therapie (target finding) en de ontwikkeling van (al dan niet genetische) geneesmiddelen.

5.6 Samenvatting

- De mogelijkheden voor behandeling blijven achter bij het explosief groeiende arsenaal aan diagnostische toepassingen. Er is een toenemend gat tussen diagnostische en therapeutische mogelijkheden. De enorme vlucht die het identificeren van nieuwe biomarkers heeft genomen, vertaalt zich vooral in nieuwe diagnostische mogelijkheden. Dat be-

treft vooral mogelijkheden tot diagnosticeren van ziekten waarvan de genetische oorzaak is geïdentificeerd, klinische diagnostiek ten behoeve van inzicht in de prognose van een patiënt met een bepaalde aandoening en in de gevoeligheid van een patiënt voor een medicamenteuze behandeling van de ziekte. Validatie van de nieuwe vindingen is echter nog een probleem. Daarnaast worden de mogelijkheden voor diagnostiek worden steeds groter, terwijl tegelijkertijd de ontwikkelingen voor behandeling, zoals nieuwe geneesmiddelen met minder bijwerkingen, gentherapie, RNA-modificatie en stamcellen achter blijven bij de verwachtingen. De toenemende diagnostische mogelijkheden kunnen bovendien leiden tot een toenemende vraag naar screening bij de bevolking. Ook de vraag naar behandelingen zal toenemen, wat op zijn beurt leidt tot een toenemende druk op de gezondheidszorg. Daarnaast blijkt er een toenemend aanbod van zelftests waarvan de kwaliteit onvoldoende is. Als laatste is er een toenemende behoefte om medische biotechnologie te betrekken bij oplossingen van public health problemen rond de preventie van veel voorkomende aandoeningen, zoals kanker, hart- en vaatziekte en diabetes.

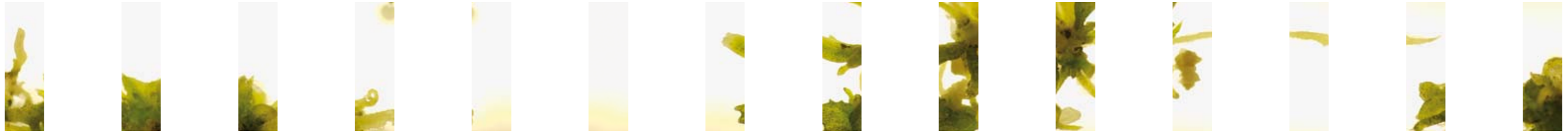
- Er is een groeiend inzicht in het belang van genetische polymorfismen voor preventie, diagnostiek en behandeling van ziekten. Inzicht in het vóórkomen van genetische polymorfismen in het algemeen en die in etnische subgroepen in het bijzonder, heeft gevolgen voor de wijze waarop in de nabije toekomst diagnostiek en behandeling van aandoeningen zullen plaatsvinden, voor de wijze waarop bevolkingsonderzoek of screening wordt opgezet en voor het klinische wetenschappelijk onderzoek. Dit vereist de komende jaren een gedegen discussie, met name wanneer het gaat om ethische vragen omtrent registratie van gegevens en maatschappelijke gevoelens rondom etniciteit.
- De wetenschappelijke en maatschappelijke belangstelling voor het gebruik van stamcellen is de afgelopen jaren sterk toegenomen. De verwachtingen in de samenleving inzake stamceltherapie voor ernstige neurologische aandoeningen, hartziekten, suikerziekte of reuma zijn hooggespannen. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van dergelijke stamceltherapieën nog niet of onvoldoende bewezen zijn, worden deze soms al door commerciële behandelcentra in diverse landen aangeboden. Het is niet te verwachten dat over vijf jaar voor genoemde aandoeningen een wetenschappelijk verantwoorde vorm van stamceltherapie beschikbaar zal zijn. Voor het ontwikkelen van stamceltherapieën zijn embryonale stamcellen het meest interessant omdat ze kunnen uitrijpen tot bijna ieder celtype. Vanwege de ethische en juridische aspecten rond het begin van menselijk leven is het onderzoek met dergelijke stamcellen in veel landen (vooral nog) wettelijk aan banden gelegd. Echter, steeds weer steken ethische en juridische vragen de kop op over nieuwe ontwikkelingen. Dit betreft bijvoorbeeld het gericht doen ontstaan van menselijke embryo's via kerntransfer, ofwel therapeutisch kloneren en om het eventueel doen ontstaan van mens-dier-hybride embryo's ofwel chimereën. Over de aanvaardbaarheid en de eventuele implicaties van deze methode bestaat toenemende (inter)nationale discussie.
- Hoewel het beleid rond vaccinaties in het kader van de Nederlandse volksgezondheid goed georganiseerd is (o.a. door het rijksvaccinatieprogramma), worden mens en dier geconfronteerd met een opmars van oude en nieuwe infectieziekten en antibioticaresistentie. Door de toepassing van moderne biotechnologische technieken worden de mogelijkheden voor de ontwikkeling en de productie van vaccins tegen deze ziekten aanzienlijk vergroot. De overheid staat voor een keuze: zij kan vertrouwen op het rijksvaccinatieprogramma en verder af wachten of andere partijen in binnen of buitenland met de ontwikkeling van passende vaccins beginnen of zij kan zelf een (al dan niet Europees) initiatief tot aanvullende vaccinontwikkeling entameren.



Referenties

- 1 Ministerie van VWS (2006). Internationale agenda medische biotechnologie
- 2 Ministerie van VWS (2006). Maatschappelijke Opgaven Volksgezondheid en Gezondheidszorg
- 3 Raad voor Gezondheidsonderzoek (2006). Onderzoeksagenda medische biotechnologie. RGO, 2006/53
- 4 Raad voor Gezondheidsonderzoek (2006). Agenda Medische Biotechnologie.; Biomarkers en kankerbestrijding: Gebruik van biomarkers bij erfelijkheidsonderzoek, diagnostiek en behandeling, KWF Kankerbestrijding, 2007
- 5 Schulz-Knappe P., Schrader M., Zucht HD. (2005). The peptidomics concept. *Combinatorial chemistry & high throughput screening* 8: 697-704
- 6 Calin GA., Croce CM. (2006). MicroRNA signatures in human cancers. *Nature Reviews* 6: 857-866
- 7 Wang X., Wang X. (2006). Systematic identification of microRNA functions by combining target prediction and expression profiling. *Nucleic acids research* 34: 1646-1652
- 8 Verrills NM. (2006). Clinical proteomics: Present and future prospects. *Clinical biochemistry reviews* 27: 99-116
- 9 Hollywood K., Brison DR, en Goodacre R (2006). Metabolomics: Current technologies and future trends. *Proteomics* 6: 4716-4723
- 10 Rochfort S. (2005). Metabolomics reviewed: A new 'omics' platform technology for systems biology and implications for natural product research. *Journal of Natural Production*. 68: 1813-1820
- 11 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (2006). Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk
- 12 Leschot NJ. (2006). "Multifactoriële aandoeningen in het genomics tijdperk"; kanttekeningen bij een recent rapport van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen. *Nederlands tijdschrift voor de geneeskunde* 150: 2350-2352
- 13 *Nature genetics* (2004). Genetics for the human race, special supplement issue. 36(11S)
- 14 Kaplan W., Liang R. (2004). Priority medicines for Europe and the world. WHO
- 15 Top Institute Pharma. Internet: www.tipharma.com
- 16 Cordis Europe. Seventh Research Framework Programme. Internet: cordis.europa.eu/fp7/home_en.html
- 17 Forum Biotechnologie en Genetica (2005). Signalement Biobanken
- 18 Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (2006). Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk
- 19 Braat DDM. et al. (2006). Invriezen van navelstrengbloed en beenmerg voor eigen gebruik: hedendaagse kwakzalverij? *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 150:2410-2414
- 20 Hennehan L. (2002). Preconceptional cystic fibrosis carrier screening. Desirability and feasibility in the Netherlands. Doctoral thesis. Amsterdam
- 21 Weijers-Poppelaars FAM. (2004) Preconceptional cystic fibrosis carrier screening. Opportunities for implementation. Doctoral thesis. Amsterdam
- 22 Gezondheidsraad (2006). Preimplantatie genetische diagnostiek en screening. publicatie nr 2006/01
- 23 Gezondheidsraad (2006). Jaarbericht Bevolkingsonderzoek. publicatie nr 2006/10
- 24 MRC-Holland. Internet: www.mrc-holland.com
- 25 Gerdes T. et al. (2005) Computer-assisted prenatal aneuploidy screening for chromosome 13, 18, 21, X and Y based on multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *European journal of human genetics* 13: 171-175
- 26 Cirigliano V. et al. (2004). Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR. Assessment on 18,000 consecutive clinical samples. *Molecular human reproduction* 10: 839-846
- 27 Caine A. et al. (2005). Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment. *Lancet* 366: 123-128
- 28 Slater HR. et al. (2003). Rapid, high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA). *Journal of medical genetics* 40: 907-912
- 29 Grimshaw GM. et al. (2003). Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Health technology assessment* 7: 1-146
- 30 IPTS (2006). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: State-of-the-art and potential socio-economic impact in the EU
- 31 Staal FJ. et al. (2006). Consensus guidelines for microarray gene expression analyses in leukemia from three European leukemia networks. *Leukemia* 20:1385-92
- 32 Verhaak RG. et al. (2006). HeatMapper: powerful combined visualization of gene expression profile correlations, genotypes, phenotypes and sample characteristics. *BMC bioinformatics* 12:37
- 33 Weigelt B., Peterse JL., en van 't Veer LJ. (2005). Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature reviews cancer* 5:591-602
- 34 Wang Y. et al. (2005). Gene expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node negative primary breast cancer. *Lancet* 365: 671-679
- 35 Glas AM. et al. (2006). Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 7: 278
- 36 Agendia (2007). Internet: www.agendia.com
- 37 Bild AH. et al. (2006). Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 439: 353-357
- 38 Dressman HK. et al. (2007). An integrated genomic-based approach to individualized treatment of patients with advanced-stage ovarian cancer. *Journal of clinical oncology* 25(5): 517-525
- 39 Cheung SW. et al. (2005). Development and validation of a CGH microarray for clinical cytogenetic diagnosis. *Genetics in medicine* 7: 422-432
- 40 Vissers LE. et al. (2005). Identification of disease genes by whole genome CGH arrays. *Human molecular genetics* 2005; 14 Special no. 2: R215-R223
- 41 Rickman L. et al. (2006). Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array-CGH. *Journal of medical genetics* 43: 353-361
- 42 Xiao Z. et al. (2001). Quantitation of serum prostate-specific membrane antigen by a novel protein biochip immunoassay which discriminates benign from malignant prostate disease. *Cancer research* 61: 6029-6033

- 43 Xiao Z. et al. (2005). Proteomic patterns: their potential for disease diagnosis. *Molecular and cellular endocrinology* 230:95-106
- 44 Petricoin EF. et al. (2002). Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 359:572-577
- 45 Bakh YY. et al. (2004). Antigens secreted from mycobacterium tuberculosis: identification by proteomics approach and test for diagnostic marker. *Proteomics* 4: 3299-3307
- 46 Ren Y. et al. (2004). The use of proteomics in the discovery of serum biomarkers from patients with severe acute respiratory syndrome. *Proteomics* 4: 3477-3484
- 47 Lasonder E. et al. (2002). Analysis of the Plasmodium falciparum proteome by high accuracy mass spectrometry. *Nature* 419: 537-542
- 48 Nouwens AS. et al. (2002). Proteomic comparison of membrane and extracellular proteins from invasive (PAO1) and cytotoxic (6206) strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proteomics* 2: 1325-1346
- 49 Brindle JT. et al. (2002). Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using 1H-NMR-based metabolomics. *Nature medicine* 8: 1439-1444
- 50 Ohdoi C., Nyhan WL., en Kuhara T. (2003). Chemical diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome using gas chromatography-mass spectrometry detection. *Journal of chromatography. B, analytical technologies in the biomedical and life sciences* 792:123-130
- 51 Dennis Lo YM. (2006). Fetal DNA in maternal plasma: Progress through epigenetics. *Annals of the New York academy of science*, 1075: 74-80
- 52 Dennis Lo YM et al. (2007). Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nature medicine advance online publication*, 7 januari
- 53 Prabakaran S. et al. (2004). Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Molecular psychiatry* 9: 684-697
- 54 Mayr M et al. (2004). Vascular proteomics: linking proteomic and metabolomic changes. *Proteomics* 4:3751-3761
- 55 Mayr M et al. (2006). Proteomics-based development of biomarkers in cardiovascular disease: mechanistic, clinical and therapeutic insights. *Molecular & cellular proteomics* 5:1853-64
- 56 Center for translational molecular medicine (2007). Internet: www.ctmm.nl
- 57 Gezondheidsraad (2001). Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routine echoscopie. publicatie nr 2001/11
- 58 RIVM (2007) Internet: www.rivm.nl/zwangerschapsscreening
- 59 Gezondheidsraad (2005). Neonatale screening. publicatie nr 2005/11
- 60 RIVM (2007) Internet: www.rivm.nl/hiepriek
- 61 Bulkman NW. et al. (2004). POBASACM, a population based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening" design, methods and baseline data of 44,102 women. *International journal of cancer* 110: 94-101
- 62 Wang X. et al. (2005). Autoantibody signatures in prostate cancer. *New england journal of medicine* 353:1224-1235
- 63 Traverso G. et al. (2002). Detection of proximal colorectal cancers through analysis of fecal DNA. *Lancet* 359: 403-404
- 64 Van Rhee MA., Holm JP. en Niermeijer MF. (1998). Dragerschapsonderzoek naar hemoglobinoopathieën: de Nederlandse situatie vergeleken met de Engelse. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 142: 996-997
- 65 Cao A. (2002). Carrier screening and genetic counselling in beta-thalassemia. *International journal of haematology* 76 supplement 2:105-13
- 66 Boulet SL., Parker C. en Atrash H. (2006). Preconception care in international settings. *Maternal and child health journal* 10: S29-S35
- 67 Gezondheidsraad (2007). De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Publicatie nr 2007/02
- 68 O'Connor TP., Crystal RG. (2006). Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. *Nature reviews Genetics* 7: 261-275
- 69 Stuurgroep Weesgeneesmiddelen (2007). Internet: www.weesgeneesmiddelen.nl
- 70 Raad voor Gezondheidsonderzoek (1997). Advies orphan drugs. Publicatie nr 16
- 71 Vermorken JB. et al. (1999). Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 353: 345-350
- 72 Uyl-De Groot CA. et al. (2005). Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits. *Vaccine* 23: 2379-2387
- 73 Vambutas A. et al. (2005). Therapeutic vaccination with papillomavirus E6 and E7 long peptides results in the control of both established virus-induced lesions and latently infected sites in a pre-clinical cottontail rabbit papillomavirus model. *Vaccine* 23:5271-80
- 74 Van der Burg SH. et al. (2006). Improved peptide vaccine strategies, creating synthetic artificial infections to maximize immune efficacy. *Advanced drug delivery review* 58:916-30
- 75 Markowitz LE. et al. (2007) Quadrivalent human papilloma virus vaccine. *MMWR Recommendations and reports* 56: 1-24
- 76 Heading CE. (2007). Drug evaluation: CYT-002-NicQb, a therapeutic vaccine for the treatment of nicotine addiction. *Current opinion in investigational drugs*. 8:71-77
- 77 Sioud M. en Melien O. (2007) Treatment options and individualized medicine. *Methods in molecular biology* 361:327-340
- 78 Phillips KA. (2006). The intersection of biotechnology and pharmacogenomics: health implications. *Health Affairs* 25: 1271-1280
- 79 Ganter B. et al. (2006). Toxicogenomics in drug discovery and development: mechanistic analysis of compound/class-dependent effects using the DrugMatrix database. *Pharmacogenomics* 7: 1025-1044
- 80 Lenz EM. et al. (2004) Metabonomics, dietary influences and cultural differences: a 1H NMR-based study of urine samples obtained from healthy British and Swedish subjects. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 36:841-849
- 81 Bollard ME. et al. (2005). Comparative metabonomics of differential hydrazine toxicity in the rat and mouse. *Toxicology and applied pharmacology* 204:135-151
- 82 ISIS pharmaceuticals. Vitravene®. Internet: www.isispharm.com/vitravene.html (30 april 2007)



83 Aartsma-Rus A. et al. (2006). Exploring the frontiers of therapeutic exon skipping for Duchenne muscular dystrophy by double targeting within one or multiple exons. *Molecular therapy* 14: 401-407

84 't Hoen PA. et al. (2006). Gene expression profiling to monitor therapeutic and adverse effects of antisense therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Pharmacogenomics*. 3:281-297

85 van Deutekom JC. en van Ommen GJ. (2003). Advances in Duchenne muscular dystrophy gene therapy. *Nature reviews genetics* 4: 774-783

86 Dykxhoorn DM. en Lieberman J (2005). The silent revolution: RNA interference as basic biology, research tool and therapeutic. *Annual reviews medicine* 56: 401-423

87 Harper SQ. et al. (2005). RNA interference improves motor and neuropathological abnormalities in a Huntington's disease mouse model. *Proceedings of the national academy of sciences* 102: 5820-5825

88 Xia H. et al. (2004). RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nature medicine* 10: 816-820

89 European Society for Gene Therapy (2003). French gene therapy group reports on the adverse event in a clinical trial of gene therapy for X-linked severe combined immune deficiency (X-SCID). Position statement from the European Society of Gene Therapy. *Journal of gene medicine* 5:82-84

90 Perricone MA. et al. (2001). Aerosol and lobar administration of a recombinant adenovirus to individuals with cystic fibrosis II. Transfection efficiency in airway epithelium. *Human gene therapy* 12: 1383-1394

91 Carter BJ. (2005). Adeno-associated virus vectors in clinical trials. *Human gene therapy* 16: 541-550

92 Pearson S. et al. (2004). China approves first gene therapy. *Nature biotechnology* 22: 3-4

93 COGEM (2006). Ontwikkelingen in de gentherapie in China. CGM/060502-01

94 EMBO (2006). Stem cell research. Status, prospects, prerequisites. European Molecular Biology Organization (EMBO)

95 Gezondheidsraad (1997). Onderzoek met embryonale stamcellen. Publicatie nr 1997/27

96 Thomson JA. et al. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282:1145-1147

97 Gezondheidsraad (2002). Stamcellen voor weefselherstel. Onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Publicatie nr 2002/09

98 Gezondheidsraad (2005). Embryonale stamcellen zonder morele pijn? In: Signalering ethiek en gezondheid. Publicatienr 2005/07

99 Hwang WS. et al. (2004). Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 303: 1669-1674 (teruggetrokken)

100 Hwang WS. et al. (2005). Patientspecific embryonic stem cells derived from human SNCT blastocysts. *Science* 308:1777-1783 (teruggetrokken)

101 Mummery CL. en van Laake LW. (2006). Vooruitgang en strubbelingen bij het onderzoek naar stamceltherapie. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 150: 943-946

102 New York Times (2006). Stem cells without embryo loss. Editorial. 26 augustus

103 Gezondheidsraad (2005). Embryonale stamcellen zonder morele pijn? In: Signalering ethiek en gezondheid. Publicatie nr 2005/07

104 Olsthoorn-Heim ETM. et al. (2006). Evaluatie Embryowet. Reeks evaluatie regelgeving, deel 20. Den Haag: ZonMw

105 Dondorp WJ. (2007). De toekomstbestendigheid van de Embryowet. *Tijdschrift voor gezondheidsrecht* 31:110-116

106 Gezondheidsraad (2003). Hematopoietische stamcellen. Publicatienr 2003/17

107 Haan G. de, Fibbe WE. en Boer GJ. (2005). Stamcellen. In: Het medisch jaar 2005 (red.: Keeman JN., de Leeuw PW., Mazel JA., Zitman FG.). Houten: Bohn Stafleu van Loghum: 64-89

108 Janssen JJWM. en Huijgens PC. (2006) Stamcellen: hype en hoop. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 150:1494-1496

109 Wagers AJ. en Weismann IL. (2004). Plasticity of adult stem cells. *Cell* 116: 639-648

110 Tan SS. et al. (2006). Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket. ErasmusMC, Institute for Medical Technology Assessment, rapport nr. 06.80, Rotterdam

111 Tateishi-Yuyama E. et al. (2002). Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 360:427-435

112 Voltarelli JC. et al. (2007). Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 297:1568-1576

113 Moore KA. en Lemischka IR. (2006). Stem cells and their niches. *Science* 311:1880-1885

114 Roy NS. et al. *Nature medicine* 12:1259-1268

115 Kim KM, Evans GRD. (2005). Tissue engineering: the future of stem cells. *Topics in tissue engineering* 2:2-21

116 Stock UA. en Vacanti JP.(2001). Tissue engineering: current state and prospects. *Annual reviews medicine* 52:443-451

117 Atala A. et al. (2006). Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 367:1241-1246

118 Chung SY. (2006). Bladder tissue-engineering: a new practical solution? *Lancet* 367:1215-1216

119 Hammer C. (2004). Xenotransplantation: will it bring the solution to organ shortage? *Annals of transplantation* 9: 7-10

120 Cox A. en Zhong R. (2005). Current advances in xenotransplantation. *Hepatobiliary pancreatic diseases international* 4: 490-494

121 Bucher P., Morel P. en Bühler LH. (2005). Xenotransplantation: an update on recent progress and future perspectives. *Transplant international* 18: 894-901

122 Zhong R. en Platt J. (2005). Current status of animal-to-human transplantation. *Expert opinion on biological therapy* 5: 1415-1420

123 Valdes-González RA. et al. (2005). Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: a 4-year study. *European journal of endocrinology* 153: 419-427

124 Salazar A. en Wright JR Jr. (2006). Islet xenotransplantation clinical trial: does histology show islet cells? *European journal of endocrinology* 154: 917-918

125 Sykes M. en Cozzi Z. (2006). Xenotransplantation of pig islets into Mexican children: Were the fundamental ethical requirements to proceed with such a study really met? *European journal of endocrinology* 154: 921-922

126 Rood PPM. en Cooper DKC. (2006). Islet Xenotransplantation: Are we really ready for clinical trials? *American journal of transplantation* 6: 1269-1274

127 Hammerman MC.(2005). Windows of opportunity for organogenesis. *Transplant Immunology* 15: 1-8

128 Takeuchi Y., Magre S. en Patience C. (2005). The potential hazards of xenotransplantation: an overview. *Revue scientifique et technique (international office of Epizootics)* 24: 323-334

129 Patience C., Takeuchi Y. en Weiss RA. (1998). Zoonosis in xenotransplantation. *Current opinion in immunology* 10 :539-542

130 Sihvonen L. (2002). Xenotransplantation and a potential threat of animal pathogens in humans. *Acta. veterinaria scandinavica. supplement* 99: 35-37

131 Gezondheidsraad (1998). Commissie Xenotransplantatie: Xenotransplantatie. Publicatie nr 1998/01

132 Fishman JA. (1997). Xenosis and xenotransplantation: addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney international* 5:541-545

133 Fishman JA. en Patience C. (2004). Xenotransplantation: Infectious Risk Revisited. *American journal of transplantation* 4: 1383-1390

134 Plotkin SA. (2005). Vaccines-past, present and future. *Nature medicine* 11: 55-511

135 Keeman JN. et al. (2004). Het rijksvaccinatieprogramma, waar ligt de grens? Uit: Het medisch jaar 2004. Houten

136 Meier R. en Steuerwald M. (2005). Place of probiotics. *Current opinion in critical care* 11: 318-25

137 Snelling A (2005). Effects of probiotics on the gastrointestinal tract. *Current opinion in infectious disease* 18: 420-426

138 Correia MI. en Nicoli JR. (2006). The role of probiotics in gastrointestinal surgery. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 9: 618-621.

139 Gezondheidsraad (2007). Voedselallergie. Publicatie nr. 2007/10

140 The European Nutrigenomics Organisation. Internet: www.nugo.org/everyone

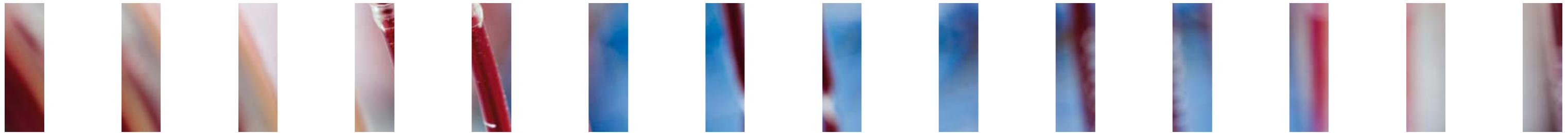
141 Centre for human Nutrigenomics. Internet: www.nutrigenomics.nl

142 Centers for Disease Control and Prevention, Office of Genomics and Disease Prevention. (2005) *Genomics and Population Health 2005*. Atlanta GA

143 National Office of Public Health Genomics. Internet: www.cdc.gov/genomics/activities/pib/egapp.htm

144 Human Genome Epidemiology Office. Internet: www.cdc.gov/genomics/hugenet

145 Public health Genomics European Network (2007). Internet: www.phgen.nrw.de/typo3/index.php?id=home



Hoofdstuk 6

Biotechnologie bij dieren

biotechnologie is een ruim begrip

Biotechnologie is een ruim begrip waarvan de contouren niet strak gedefinieerd zijn. Bij de moderne biotechnologie wordt in ieder geval gerefereerd aan de moleculaire biologie die genen en de expressie daarvan betreft (macromoleculen: DNA, RNA, eiwitten). Nederland kent wetgeving omtrent biotechnologie bij dieren die toeziet op de gerichte modificatie van de genetische code bij (embryo's van) dieren, maar deze definitie van biotechnologie dekt niet de recente ontwikkelingen van genomics en andere "omics" technologieën bij dieren waarop deze trendanalyse zich richt. Derhalve wordt in dit hoofdstuk aandacht besteed aan de toepassingsgebieden van (gen)omics technologieën bij dieren, en de maatschappelijke impact daarvan.

De betekenis voor dierenwelzijn en diergezondheid geeft een genuanceerd beeld te zien. In analogie aan de ontwikkelingen in de medische wetenschappen leveren de X-omics technologieën een bijdrage aan het bevorderen van de diergezondheid, door de bijdrage aan de ontwikkeling van de veterinaire diagnostiek, veterinaire therapeutica en vaccins, en door het ondersteunen van fokselectie tegen ziektegevoeligheid en erfelijke ziekten. Ze zijn ook toepasbaar om productie-eigenschappen van dieren door snellere en meer specifieke genetische selectie te beïnvloeden. Dit kan erop gericht zijn om de efficiëntie van de productie te verbeteren (onder andere een voordeel voor het milieu, maar in potentie nadelig voor het dier), hetzij om te komen tot dierlijke producten met een meer verantwoorde voedingswaarde voor de mens. Ook bij de genetische modificatie van proefdieren is het beeld genuanceerd: de wetenschappelijke opbrengst per dier neemt toe, en de mogelijkheden om het ongerief te beperken, gelijktijdig ook. Intussen groeien de fokbestanden.

Dit alles betekent dat moderne biotechnologie gevolgen heeft voor de wijze waarop dieren worden gehouden, gebruikt en gefokt, en dat daarbij het welzijn van de dieren in het geding kan zijn. Niet alleen het welzijn, maar ook de integriteit, zoals die tot uitdrukking komt in het 'telos' van het dier (de eigenheid en individualiteit, uiterlijk, gedrag en zelfredzaamheid). Het begrip 'integriteit' geeft een praktisch toepasbare invulling aan het meer abstracte begrip 'intrinsieke waarde'¹ dat zowel bij de totstandkoming van de Gezondheids- en welzijnwet voor dieren als in de considerans van de Wet op de dierproeven naar voren komt. Het respecteren van de intrinsieke waarde van dieren impliceert dat we als samenleving, waarin veel verschillende visies op het gebruik van dieren bestaan, moeten blijven nadenken over de impact van moderne biotechnologie daarop. Immers, de zorg voor gezondheid en welzijn van dieren is onze verantwoordelijkheid, hierover is consensus in Nederland, maar de wijze waarop deze zorg wordt ingevuld wordt mede beïnvloed door wat er technisch mogelijk is. Deze technische mogelijkheden nemen snel toe en worden grotendeels buiten Nederland, en dus buiten de kaders van Nederlands beleid, ontwikkeld. Daarmee biedt de moderne biotechnologie een grote uitdaging voor maatschappelijke en ethische evaluatie. Deze evaluatie leidt tot voortschrijdend inzicht maar kan niet afgesloten worden zolang er nog sprake is van dynamische ontwikkelingen, ontwikkelingen die vaak zeer snel verlopen en terrein winnen.

In dit hoofdstuk wordt aandacht besteed aan de toepassingsgebieden van (gen)omics technologieën bij dieren, en de maatschappelijke impact daarvan.

6.1 Dieren als transgene modellen voor ziektebeelden bij de mens en voor fundamenteel biologisch onderzoek

opheldering van de functie van genen

Dieren hebben binnen het biologisch en biomedisch onderzoek altijd een grote rol gespeeld bij de opheldering van de functie van genen. Sinds het begin van de vorige eeuw werden fokprogramma's

'knock-out'

transgenese

biomedisch onderzoek

fundamenteel gericht biologisch onderzoek

opgezet en inteeltlijnen gemaakt die zicht boden op de functie van genen en het effect van de expressie van verschillende allelen. Allelen zijn varianten van een gen die op de chromosomenparen dezelfde plaats innemen en in verhouding tot elkaar het fenotype, de uiterlijke verschijningsvorm en andere eigenschappen bepalen. Deze benadering is nog steeds actueel bij de fokkerij van huisdieren, bijvoorbeeld om bepaalde kleuren te verkrijgen of om bepaalde aandoeningen te elimineren uit de populatie. Bij genetisch onderzoek werd vroeger gebruik gemaakt van inteelt-fok en van methoden om de mutatiefrequentie te verhogen, bijvoorbeeld ioniserende straling of mutagene stoffen. Na de ontdekking van het DNA en de wijze waarop eiwitten worden gesynthetiseerd en gemodificeerd namen de mogelijkheden om genetische informatie te analyseren en toe te passen sterk toe. In het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw werd het bovendien mogelijk om stukken van een DNA-keten, bijvoorbeeld een gen, in te brengen in een embryo, zodanig dat dit ook aan het nageslacht werd overgedragen (transgenese). Rond 2000 waren zowel van de mens als van de diersoorten die bij dergelijk onderzoek een grote rol spelen (de worm *C. elegans*, de fruitvlieg *Drosophila* en de muis) grote delen van het genoom 'gesequenced'.

Het toevoegen van stukken DNA, overigens van beperkte lengte, bleek mogelijk bij verschillende zoogdiersoorten. Het uitschakelen van een gen ('knock-out'), zodanig dat ook het nageslacht het gen niet meer bezit, is bij gebruikmaking van de modificatie van onipotente embryonale stamcellen vooral nog alleen mogelijk bij de muis. Bij andere diersoorten is dit inmiddels mogelijk via een veel omslachtiger weg, namelijk door middel van de transplantatie van een celkern naar een bevruchte eicel van dezelfde diersoort waar eerst de kern uit verwijderd is. Een dergelijke celkern kan dan voorafgaand daaraan vanuit een kweek van normale lichaamscellen gemodificeerd en geselecteerd worden. Het tot (verhoogde) expressie brengen van ingebrachte genen (transgenese), of het uitschakelen van een gen door dit uit te wisselen met een construct dat niet meer leidt tot de aanmaak van een bepaald eiwit (knock-out), speelt tegenwoordig een essentiële rol bij het fundamenteel biologisch en biomedisch onderzoek. Het uitschakelen van genen geeft inzicht in hun werking, en ook in de wijze waarop bepaalde lichaamsfuncties al of niet ongewijzigd plaatsvinden door de rol van andere processen die niet van dat ene gen afhankelijk zijn. Bij transgenese worden eiwitten tot expressie gebracht waarna de functie daarvan bestudeerd kan worden. Beide technieken zijn inmiddels zodanig verfijnd dat de modificatie beperkt kan worden tot een bepaald cel- of weefseltype, en ook gericht geschakeld of gestimuleerd kan worden. Dit betekent een nadrukkelijke inperking van de belasting van de dieren, in ieder geval van de fokdieren, en verder een begrenzing van effecten in de tijd en een beperking tot het te bestuderen orgaan. De methoden zijn inmiddels goed beschreven in handboeken. Aangezien er wereldwijd vrijwel wekelijks nieuwe variaties op dit thema beschikbaar komen, wordt er hier geen uitputtende opsomming van gegeven.

Afgaande op de vergunningaanvragen Biotechnologie sinds 1997 vindt genetische modificatie van (embryo's van) dieren meestal plaats in het kader van biomedisch onderzoek. Men wil genen modificeren op grond van een hypothese die verwijst naar een ziektebeeld bij de mens, met als doel het ziektebeeld op te helderen of een diermodel te creëren dat kan bijdragen tot beter preventie, diagnostiek en/of behandeling. In het algemeen worden hiervoor muizen gebruikt, maar ook wel ratten, klauwkikkers, zebrafissen, fruitvliegjes en wormen.

Bij het meer fundamenteel gericht biologisch onderzoek (bijvoorbeeld ontwikkelingsbiologie) staat het beantwoorden van een wetenschappelijke vraag meer op de voorgrond. Naast muizen worden daarvoor ook embryo's gebruikt die zich daarna niet ontwikkelen tot een dier. Deze zijn vaak afkomstig van diersoorten waar het embryo zich onafhankelijk van het ouderdier ontwikkelt (worm, fruitvliegje, zebrafis, klauwkikker).

Bij 'lagere' diersoorten (in biologische zin zijn dat diersoorten met een minder complex zenuwstelsel, dat wil niet zeggen dat ze in ethische zin minder waarde vertegenwoordigen) worden er in het kader van fundamenteel genetisch onderzoek vaak heel veel verschillende mutanten gemaakt en gekruist. Bij 'hogere' diersoorten is het organisme waarin het transgen wordt geïntroduceerd niet sterk ingeteelt. De dominante positie van de muis in het wetenschappelijk onderzoek heeft te maken met het feit dat geschikte inteeltlijnen beschikbaar zijn, maar ook met de mogelijkheid om via een genetisch gemodificeerde lijn van onipotente stamcellen weer tot een muis te komen. Ratten werden en worden veel gebruikt voor het farmacologisch en veiligheidsonderzoek, het gedragsonderzoek, de experimentele chirurgie en nog een aantal andere toepassingen. Een overzicht uit 2005 maakt melding van 104 genetisch gemodificeerde rattenlijnen waarover is gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur in de periode 1990 - 2004². Voor de productie daarvan werd gebruikgemaakt van verschillende technieken. Slechts één keer is gepubliceerd over een (geslaagde) poging om transgene resusapen te maken, maar hieraan is verder geen vervolg gegeven³. Uiteraard trok de eerstgeborene genetisch gemodificeerde resusaap (ANDi genaamd, afgeleid van 'inserted DNA') wel de aandacht van de wetenschap en het algemeen publiek. Konijnen worden wel



genetisch modificeren van dieren betekent een principiële doorbraak voor het biomedisch en fundamenteel biologisch onderzoek

genetisch gemodificeerd voor productie van biomedische (glyco)proteïnen in de melk, en varkens met het oog op xenotransplantatieonderzoek, later wordt hierop nader ingegaan. Voorts worden diverse diersoorten (nutsdieren) gemodificeerd in het kader van onderzoek naar dierziekeresistentie.

De mogelijkheid tot het genetisch modificeren van dieren betekent een principiële doorbraak voor het biomedisch en fundamenteel biologisch onderzoek. Door het in kaart brengen van het genoom van een aantal diersoorten is inzicht verkregen in de verschillen en overeenkomsten in de genetische opmaak van de verschillende diersoorten, inclusief de mens. Voor 1980 was men voor het maken van specifieke diermodellen aangewezen op het maken van inteeltlijnen in de hoop dat bepaalde kenmerken zouden 'uitleiden' (dat wil zeggen: tot uitdrukking komen in de homozygote staat). Dit werd in veel gevallen ondersteund met technieken voor het dosisafhankelijk aanbrengen van random mutaties door bestraling of chemische mutagenese. Het daaropvolgende fokprogramma resulteerde in meer homozygotie (inteelt), die in veel gevallen leidde tot verlies aan vitaliteit en vruchtbaarheid en in een enkel geval een diermodel opleverde dat een afwijking vertoonde die gelijkenis vertoonde met een menselijke aandoening. Deze aanpak kostte relatief veel dieren, had een laag rendement en betekende in veel gevallen een substantiële aantasting van welzijn en gezondheid. Het verkregen model had dan 'face value' op grond van de gelijkenis met een humaan ziektebeeld maar het was niet of moeizaam aan te tonen dat de modelmatige overeenkomst ook op dezelfde wijze tot stand kwam als bij de menselijke patiënt.

De doorbraak die transgenese heeft gebracht is principieel van aard: de rol van verschillende genen in het ziekteproces wordt onderzocht op afwijkende genotypen en genexpressie die bij patiënten, of in tumorweefsel, wordt aangetroffen. Dit onderzoek is gebaseerd op hypothesevorming rond oorzaak en ontstaan van de ziekte. Inzicht in de oorzaak en het verloop van ziekten is een voorwaarde voor de ontwikkeling van betrouwbare diagnostiek en nieuwe, effectieve vormen van preventie, vroege detectie, diagnostiek van patiënten, en behandeling. In veel vakgebieden verliest een meer traditionele benadering dan ook snel terrein. Deze ontwikkelingen hebben tevens geleid tot een veel gericht gebruik van proefdieren, met minder aantasting van welzijn en gezondheid anders dan in relatie tot de ziekte die wordt onderzocht.

methoden voor de mutatie van het genoom

De diverse methoden voor de mutatie van het genoom hebben betrekking op de wijze van introductie van het genetisch materiaal (bijvoorbeeld met gebruik van virale vectoren), of de wijze waarop de expressie van een gen wordt geremd (RNAi-genen, het genproduct interfereert op het niveau van vertaling van het gen naar eiwit via mRNA). Bij sommige methoden wordt bewust gebruik gemaakt van de mogelijkheid om de mutatie afhankelijk te maken van een zekere mate van toeval, dit om een groot aantal verschillende mutanten te maken. Zij kunnen later, na DNA analyse en karakterisering, dienen als een groot aantal verschillende 'founders' (stamouders) van nieuwe mutante lijnen. Eén van de hertoe gebruikte methoden is de zogenaamde conditionele induceerbare insertie mutagenese met behulp van 'verplaatsbare' stukjes DNA, zogenaamde transposons. Nog in 2005 beoordeelde de CBD een aanvraag voor borstkankeronderzoek in een muismodel met gebruikmaking van het zogenaamde 'Sleeping Beauty' transposon systeem dat specifiek in de melkklier tot expressie kan worden gebracht⁴. Andere random methoden om (punt)mutaties te induceren bouwen voort op klassieke methoden door middel van chemische mutagenese of ioniserende straling en worden tegenwoordig gebruikt in combinatie met analyse van het genoom van kandidaat-founderdieren. Een recente studie toont aan dat het zogenaamde transposon piggyBac beter integreert in het genoom van zoogdieren dan de tot nu toe gebruikte transposons⁵. Het zou mogelijk een routinemethode voor random transgenese kunnen worden⁵.

Het aantal relevante wetenschappelijke publicaties over genetisch gemodificeerde diermodellen belooft vele honderden per jaar en wint nog jaarlijks terrein ten opzichte van de klassieke methoden (zie laatste paragraaf van dit hoofdstuk). Het uitputtend citeren daarvan overstijgt het doel van deze trendanalyse.

In de praktijk neemt het aantal dierproeven niet verder af, en zou mogelijk kunnen toenemen onder invloed van deze ontwikkelingen. In de vorige trendanalyse 2004 is hierop reeds gewezen. Gelijktijdig neem het aantal proefdieren toe doordat voor de fok van genetisch gemodificeerde dieren, en kruisingsprogramma's, het aantal dieren in de fokbestanden groeit. Voor zover deze dieren ongerief ondervinden van de modificatie worden ze in Nederland als dierproef aangemerkt. Bij de meeste fokdieren heeft de mutatie (genotype) echter geen effect op gezondheid of welzijn van het dier (fenotype), onder andere door de mutatie onder nadere 'sturing' te brengen. Daarbij kan de mutatie op een tevoren bepaald moment tot expressie worden gebracht (induceerbaar, conditioneel) en ook kan de expressie van de mutatie specifiek worden beperkt tot het orgaan of celtype waarvan de functie wordt onderzocht.

a Een 'springend gen' (jumping gene) dat in het genoom van plaats kan wisselen

Anderzijds zijn, door de toenemende mogelijkheden om het mechanisme van effecten meer gedetailleerd te onderzoeken (X-omics technologieën) en effecten op het dier in de tijd te volgen, minder dieren nodig om de vraagstelling van het onderzoek te beantwoorden. Dit geldt niet alleen voor genetisch gemodificeerde dieren maar ook voor niet-genetisch gemodificeerde dieren, en kan sterk bijdragen tot de vermindering van het aantal dieren per onderzoek en het definiëren van een vroeger wetenschappelijk eindpunt, waarbij het ongerief dus verder ingeperkt wordt.

6.2 Dieren als transgene producenten van nieuwe medicijnen en als model voor het testen van werkzaamheid en veiligheid van producten

6.2.1 Dieren als transgene producenten van medicijnen

Biotechnologische eiwitten worden met behulp van verschillende biologische systemen (micro-organismen, dierlijke of menselijke cellijnen of dieren) ontwikkeld en geproduceerd. Deze eiwitten zijn bedoeld als medicijnen en voor andere toepassingen. Bij medicijnen wordt met name gebruik gemaakt van het gezuiverde product. Dergelijke stoffen kunnen worden gewonnen uit een normaal dier (bijvoorbeeld het varkensinsuline, in gebruik tot eind jaren '80 van de vorige eeuw), maar er treedt een verschuiving op naar biotechnologische productiewijzen. Het gewenste eiwit (bijvoorbeeld een menselijk eiwit, of, voor vaccinproductie, een microbieel eiwit) wordt dan geproduceerd in een gecontroleerd biologisch systeem dat daartoe genetisch gemodificeerd is. Kippeneieren en melk zijn voor de hand liggende bronnen voor het winnen van oplosbare eiwitten. De opzuivering en concentratie van de te winnen producten uit kippeneieren en melk is relatief eenvoudig. Inmiddels zijn er verschillende methoden beschikbaar. Bij eventuele transgenese van dieren voor dit doel is daarom de blik gericht op productiedieren die via melk of eieren het gewenste eiwit kunnen uitscheiden. Transgenese van herkauwers (koe, geit) en konijnen, om een eiwit uit de melk te kunnen winnen, bestaat al langer en heeft inmiddels geleid tot de eerste toegelaten medicijnen, terwijl andere zich nog in de ontwikkelingspijplijn bevinden. Van recenter datum is de mogelijkheid om tot een stabiele transgene kippenlijn te komen. Enkele producten zitten in het registratietraject voor toelating op de markt of zijn al toegelaten voor 'compassionate use' (de behandeling van patiënten waarvoor alternatieven ontbreken). Ook viseieren worden beproefd als mogelijke 'bioreactoren' voor de productie van glycoproteïnen, bijvoorbeeld het 'luteïnizing hormone'⁶.

De productiewijze bepaalt mede de kwaliteit van het te winnen eiwit, met name vanwege de glycosylering (het 'aanhangen' van complexe suikers door de cel die het eiwit maakt). Deze varieert afhankelijk van de gebruikte methode, want ze wordt bepaald door het producerend (micro)organisme. De productiewijze is ook van belang voor de mate van zuiverheid die bereikt kan worden na winning uit kweekmedium, melk of eieren (downstream processing). Verschillen in deze eigenschappen uit zich in verschillen in biologische activiteit (werkzaamheid) en de mate waarin een immuunrespons wordt opgewekt bij degene aan wie het wordt toegediend. De immuunrespons is gunstig waar het gaat om vaccins, maar zeer ongewenst als het toegediende eiwit een lichaamsfunctie moet ondersteunen, omdat het dan na herhaalde toediening onwerkzaam kan worden of zelfs overgevoeligheid kan induceren. De kosten van geneesmiddelen zijn ook zeer relevant, zeker bij de behandeling van chronische ziekten. Een voorbeeld hiervan is het prijsniveau van de diverse interferon-beta preparaten voor de behandeling van Multipole Sclerose (circa 1600 USD per maand).

Nieuwe geneesmiddelen worden eerst getest met tal van laboratorium-methoden en, waar het gaat om veiligheid en werkzaamheid, in proefdieren. Als deze fase (preklinisch onderzoek) succesvol verloopt, volgen studies met mensen. Fase I klinische studies worden verricht met gezonde proefpersonen, met het oog op veiligheid en farmacologische eigenschappen. In fase II wordt een beperkte groep patiënten (of de risicogroep, bij vaccins) behandeld met het nieuwe preparaat, en tenslotte wordt het onderzoek in fase III uitgebreid naar een groot aantal patiënten. Door deze gefaseerde opbouw bevinden de meeste actuele ontwikkelingen op het terrein van geneesmiddelenproductie zich in het stadium van preklinisch onderzoek.

melk of eieren

onderzoek



biotechnologiebedrijven

Enkele instellingen en bedrijven hebben zich specifiek toegelegd op de productie van (glyco)proteïnen bij dieren. Daarbij werken de betrokken biotechnologieondernemingen meestal intensief samen met academische onderzoekers. Gespecialiseerde biotechnologiebedrijven zijn zelf actief in het preklinisch onderzoek en vestigen intellectuele eigendomsrechten op 'technologieplatforms' en werkzame eiwitten. Voor de verdere ontwikkelingen wordt samengewerkt met farmaceutische bedrijven, dit mede vanwege de zeer hoge kosten van het klinisch onderzoek.

Het Nederlandse bedrijf *Pharming* was één van de pioniers die zich richtten op de productie van medicijnen in de melk van transgene herkauwers (i.c.: koeien)⁷ en later in de melk van konijnen. Problemen bij het verkrijgen van een vergunning hiervoor (op grond van het Besluit Biotechnologie bij dieren), leidden tot de strategische keuze om de genetische modificaties in het buitenland uit te voeren.

Andere biotechnologiebedrijven die zich specifiek richten op de productie van biomedische (glyco)proteïnen in dieren zijn *GTC Biotherapeutics* (geiten, Verenigde Staten), *BioProtein Technologies* (konijnen, Frankrijk) en *Oxford BioMedica* (onder andere kippen, Verenigd Koninkrijk). Zij claimen dat het opschalen van de productie zal leiden tot een goedkoper product dan met andere methoden wordt bereikt. Tevens stellen zij dat de producten voordelen hebben op het gebied van werkzaamheid (optimale glycosylering) en veiligheid (weinig immunogeen, effectieve uitsluiting van ziekteverwekkers die wel voor kunnen komen in biologische producten die bij celkweek worden gebruikt).

De firma *PharmAthene* in de Verenigde Staten is gespecialiseerd in de biotechnologische productie van middelen ter bescherming tegen chemische en biologische wapens, bijvoorbeeld ten gevolge van bioterrorisme. In maart 2007 maakte *PharmAthene* samenwerking met *GTC Biotherapeutics* bekend – de onderneming die de recombinante vorm van antitrombine ATryn[®] ontwikkelde – voor de verdere commerciële productie van het beschermingsmiddel Protexia[®].

biomedische eiwitten

Onderstaande tabel 1 geeft een aantal voorbeelden van biomedische eiwitten die momenteel worden ontwikkeld als biotechnologisch product dat uit melk of eieren gewonnen kan worden. Veelal zijn van deze werkzame moleculen al producten beschikbaar, gewonnen uit menselijk bloed of culturen van micro-organismen of zoogdier-cellijnen. Het commerciële perspectief vloeit in die gevallen voort uit de beperkingen of nadelen die de bestaande producten en productiemethoden hebben. Producten uit menselijk donorbloed kennen inherente risico's op infectie met onbekende pathogenen, en de natieve vorm van het eiwit kan een ongunstige farmacokinetiek hebben (snelle afbraak) met als gevolg de noodzaak tot frequente toediening en een hoog verbruik. Biotechnologisch geproduceerde stoffen kennen deze nadelen minder, maar, zoals gezegd, het productieplatform bepaalt het patroon van glycosylering.

Tabel 6.1
Productie van biomedische (glyco)proteïnen in de melk van zoogdieren en in kippenieren

| Diersoort/matrix | Product (merknaam, bedrijf, land) | Indicatie /werkingsmechanisme | Stadium van ontwikkeling/ registratie |
|----------------------|---|---|--|
| Geit/melk | rhAntithrombine-alpha (ATryn [®] , GTC, USA) | Thrombose/ substitutie bij antithrombine-deficiënte patiënten | Toegelaten (EU), fase III in USA |
| Geit/melk | rhBChE (Protexia [®] , PharmAthene/GTC, USA) | Butyryl cholinesterase, therapie ter bescherming bij intoxicatie met cholinesteraseremmers, m.n. zenuwgassen | preklinisch |
| Konijn/melk | rhC1INH, (Rhucin [®] , Pharming, NL) | Erfelijk angio-oedeem/ substitutie bij C1-esterase-deficiënte ^b patiënten | aanvraag registratie in behandeling (EU), Fase III in USA |
| Konijn/melk | rhLF, (Pharming, NL) | Bacteriële infecties/ natuurlijk antibacterieel eiwit, niet zijnde een immunoglobuline | Fase II afgesloten, GRAS ^c -status aangevraagd in USA |
| Konijn/melk | rhFibrinogeen, (Pharming, NL) | Fibrinevorming, als 'weefsellijm'/ voorlopermolecuul voor stolselvorming | preklinisch |
| Konijn/melk | rhCOL, (Pharming, NL) | Collageen type I, als bindweefselmatrix toe te passen bij medische implantaten en voor cosmetische doeleinden | preklinisch |
| Konijn/melk | Rota virus-like particles (BioProtein Technologies, Fr.) | Vaccincomponent tegen ernstige darmontsteking als gevolg van rotavirusinfectie bij de mens ^d | preklinisch |
| Konijn/melk | rhEPO (BIOPHARM, Tsjechië) | Bloedarmoede / erythropoetine ^{d,9,10} stimuleert aanmaak rode bloedcellen | preklinisch |
| Kip/ei ¹¹ | miR24 (Oxford BioMedica/Roslin Institute/Viragen, UK) | ScFv-Fc mini-antibody met specificiteit bestemd voor de behandeling van maligne melanoom | preklinisch |
| Kip/ei ¹³ | rhIFN beta-1a (Oxford BioMedica/Roslin Institute/Viragen, UK) | Interferon beta remt de progressie van Multipole Sclerose ^e | preklinisch |

b C1-esterase breekt complement factor 1 af, komt bij gezonde personen in grote hoeveelheden in het bloed voor en wordt momenteel daaruit gewonnen
c GRAS = generally regarded as safe
d In ontwikkelingslanden sterven jaarlijks circa 500.000 kinderen onder de vijf jaar aan een rotavirusinfectie. Het klassieke vaccin kan darmafsluiting als ernstige bijwerking hebben.
e hEPO wordt al gemaakt in Chinese Hamster Ovary cells, maar onderzoekers streven naar optimalisering van glycosylering
f GRAS = generally regarded as safe

De Europese Commissie verleende op 2 augustus 2006 goedkeuring voor de toelating van ATryn[®], het eerste door transgene dieren geproduceerde preparaat, op de markt van de lidstaten van de Europese Unie^{12,13}. Het door transgene geiten geproduceerde antitrombine alfa (ATIII) wordt toegepast bij patiënten met een aangeboren tekort aan antitrombine. Dit is een relatief zeldzame aandoening die bij 1 op de 3000-5000 mensen voorkomt. In risicosituaties, zoals bij chirurgische ingrepen en tijdens de bevalling moet aan deze patiënten antitrombine toegediend worden ter voorkoming van diep-veneuze thrombose (DVT) en thrombo-embolieën. Een verdere toepassing van ATryn[®], bij patiënten met een verkregen antitrombine tekort, zoals dat bij stollingsstoornissen (bijvoorbeeld diffuse intravasale stolling, een complicatie bij bacteriële bloedvergiftiging) optreedt, is in ontwikkeling. Behandeling van zowel aangeboren als verworven antitrombine deficiëntie met ATIII vindt ook nu al plaats, het eiwit wordt tot op heden gewonnen uit menselijke bloedconserven, met alle daaraan verbonden nadelen en risico's. ATryn[®] wordt geproduceerd door transgene geiten die het menselijke eiwit in hun melk uitscheiden. Het proces verloopt in verschillende stappen: 1) het verkrijgen van de eerste transgene dieren; 2) de vorming door kruising van een productiekudde bestaande uit de dochters van de 'founder' dieren; 3) het winnen van de therapeutische eiwitten uit de melk van de transgene dieren. Elke geit produceert ongeveer drie liter melk per dag. Er kan ongeveer zes gram grondstof per liter gewonnen worden, wat uiteindelijk drie gram zuiver product per liter oplevert. Daarmee kan per jaar per geit circa 1 kilogram van het menselijke eiwit gewonnen worden¹⁴. Het preparaat wordt door het Amerikaanse bedrijf geproduceerd en zal in 2007 door de Deense firma LEO Pharma in Europa in de handel gebracht worden¹⁵. Het productieproces en de leefomstandigheden van de transgene dieren zijn onderworpen aan de bepalingen van de Amerikaanse autoriteiten^{8,16}.

biologische matrices

Vanuit medisch oogpunt kunnen naast oplosbare eiwitten ook complexe biologische matrices van belang zijn. Zij dienen onder andere voor het verkrijgen of coaten van biocompatibele implantaten (klassiek voorbeeld: hartkleppen van het varken voor de mens). Een ander doel is het verkrijgen van cellen voor transplantatie, zoals zenuwcellen van transgene varkensembryo's ter behandeling van neurodegeneratieve ziekten bij de mens. Daarbij dient afstoting voorkomen te worden. Een actueel voorbeeld is de ontwikkeling van een hCTLA4-Ig transgeen varken om zenuwcellen voor transplantatie te verkrijgen¹⁷. Het toegevoegde gen komt inderdaad tot expressie in het foetale zenuwstelsel van het varken en in weefselkweek remt het uitgescheiden eiwit (immunoglobuline) de activiteit van menselijke afweercellen, van belang om (plaatselijk) de afweer te onderdrukken.

Genetische modificatie kan worden toegepast ter productie van soorteigen, maar genetisch veranderde stoffen. Dat geschiedt eveneens veelal ten behoeve van biomedische toepassingen. Een voorbeeld is de productie van biocompatibele matrices, een skelet van macromoleculen waarop cellen kunnen gedijen. Dieren die van nature 'materiaal' produceren en uitscheiden, bijvoorbeeld spinnen en rupsen en in het bijzonder de zijderups, zijn aantrekkelijke modellen.

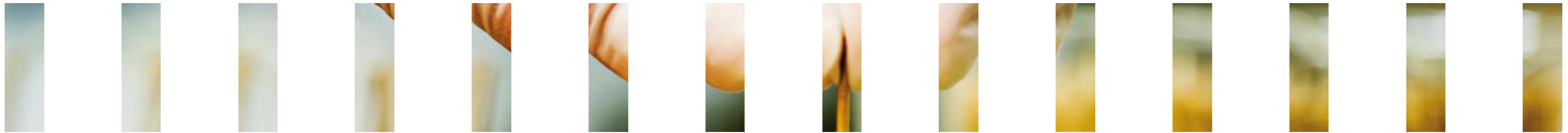
Net als de transgene productie van geneesmiddelen bevindt ook die van transgene biomaterialen zich nog in een – vroeg – experimenteel stadium. In juli 2006 maakte een onderzoeksteam van het Neuroscience Centre aan de Queen Mary University of London successen bij de ontwikkeling van Spidrex[®] bekend: een biocompatibele zijde die wordt geproduceerd door genetisch gemodificeerde zijderupsen¹⁸. Dit product zou kunnen worden toegepast als skelet om zenuwcellen langs te laten groeien ter overbrugging van een defect. Deze matrix kan op maat van het defect gemaakt worden en zenuwcellen en Schwanncellen groeien erlangs (althans in weefselkweek). Eerder onderzoek had al aangetoond dat humane myofibroblasten langs Spidrex[®] kunnen groeien¹⁹. Chinese onderzoekers hebben laten zien dat natuurlijke zijde vergelijkbare eigenschappen heeft²⁰.

6.2.2 Genetisch gemodificeerde proefdieren voor het testen van producten

Proefdieren worden van oudsher ingezet voor het testen van de werkzaamheid en veiligheid van producten. Dat is allereerst het geval bij de ontwikkeling van medicijnen. Daar vinden de tests op werkzaamheid en veiligheid plaats in alle stadia van ontwikkeling en productie. Nieuwe moleculen worden doorgaans eerst getest op relevante eigenschappen in biochemische en biologische modelsystemen, in het algemeen celkweken of geïsoleerde membranen, et cetera. Na deze sterk selectieve stap, waarbij veel stoffen afval-

ontwikkeling van medicijnen

g American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC)



len omdat ze niet de gewenste eigenschappen bezitten of toxisch voor de cellen blijken te zijn, wordt een veel geringer aantal kandidaat-moleculen getest in kleinschalige dierproeven. Ook daarbij vallen weer stoffen af. Tenslotte wordt een klein aantal stoffen geselecteerd op grond van werkzaamheid en veiligheid om ontwikkeld te worden tot een geneesmiddel. In deze fase van het proces worden meerdere en deels omvangrijke dierproeven opgezet. Wanneer die probleemloos verlopen, volgen studies met mensen. Het totale ontwikkel- en testproces neemt meer dan tien jaar in beslag. In een registratiedossier van geneesmiddelen moet eveneens worden opgenomen hoe geproduceerde batches worden getest op hun kwaliteit (werkzaamheid, veiligheid). Bij die routine kwaliteitscontrole kunnen weer dierproeven zijn voorzien.

Genetisch gemodificeerde dieren kunnen een bijdrage leveren aan het verfijnen en verminderen van dierproeven in het kader van medicijnproductie. In het oog springende ontwikkelingen op dat gebied zijn muizen die ontwikkeld worden om batches van het poliovaccin te testen, dit ter vervanging van studies in apen en in materiaal van apen. De muizen worden voor deze toepassing geschikt gemaakt door via transgenese het menselijke gen dat zorgt voor de aanhechting van het poliovirus op de darmwand tot expressie te brengen²¹.

Studies die worden uitgevoerd om te beoordelen of een stof of product bij langdurige opname door consumenten of patiënten de kans op kanker verhoogt, vormen een tweede voorbeeld van het gebruik van proefdieren in tests. Voor deze zogenaamde carcinogeniteitsstudies worden, volgens de klassieke methode, grote aantallen dieren ingedeeld in dosisgroepen. Zij krijgen langdurig lage doseringen van de te onderzoeken stof toegediend (meestal via het voer). Vervolgens wordt nauwkeurig bestudeerd of de tumorincidentie (het aantal en soort tumoren dat zich tijdens de veroudering ontwikkelt) is veranderd onder invloed van de te onderzoeken stof. De grote aantallen dieren zijn nodig voor statistische betrouwbaarheid omdat hierbij wordt gekeken naar tumorincidentie tegen een achtergrond van spontane pathologie. De klassieke proefopzet is zeer kostbaar (enkele miljoenen euro's per onderzoek). Een verbeterde aanpak kan aanzienlijke economische waarde genereren.

Muizen met een defect in de reparatie van DNA-schade zijn veel gevoeliger voor het ontwikkelen van geïnduceerde tumoren. Wanneer dergelijke dieren voor dit type onderzoek worden gebruikt, komen tumoren die het gevolg zijn van de teststof eerder tot expressie. Bovendien behoeft het onderscheid met spontane tumoren niet te worden gemaakt, omdat de dieren dan nog niet veel spontane pathologie als gevolg van veroudering vertonen. Dit betekent dat de groepsgrootte veel geringer kan zijn en ook dat de totale duur van het onderzoek beperkt wordt. Dit leidt tot het gebruik van minder dieren, met minder ongerief, en ook het economisch voordeel is aanzienlijk: de testen worden sneller en goedkoper^{22,23}. In Nederland wordt onder andere de XPA-muis (gemodificeerd in de jaren '90) voor dit doel gevalideerd, met het oog op internationale toepassing binnen het geharmoniseerde stelsel van wettelijk vereiste testen.

Een derde voorbeeld is de inzet van genetisch gemodificeerde dieren in tests ter bescherming van het milieu. Aquatische organismen (vissen en meerdere soorten ongewervelden) worden ingezet als modelorganismen om de kwaliteit van oppervlaktewater te monitoren en voor de bepaling van de schadelijkheid van effluënten. Ook alle stoffen die verwerkt worden in producten die in het milieu worden geïntroduceerd moeten op schadelijke eigenschappen worden onderzocht met oog op markttoelating. In het kader van dergelijk onderzoek worden dieren gemodificeerd, opdat zij met een specifieke en goed afleesbare snelle reactie reageren op schadelijke stoffen. Dit is met name essentieel voor de monitoring van de kwaliteit van oppervlaktewater. Een voorbeeld van een dier dat daarbij kan worden ingezet is de gloeivis die, als gevolg van het ingebrachte gen voor Green Fluorescent Protein, fluorescerend oplicht in respons op schadelijke stoffen. Dat deze vis tevens belangstelling heeft gekregen van sommige aquariumliefhebbers doet aan de oorspronkelijke doelstelling niet af.

Bij bovenstaande voorbeelden moet worden aangetekend dat nieuwe testmethoden uitgebreid moeten worden gevalideerd alvorens ze opgenomen kunnen worden in internationale schema's van testmethoden die worden geaccepteerd voor de wettelijke toelating van stoffen. Deze internationale harmonisatie is op zichzelf van groot belang voor het wereldwijd beperken van dierproeven (de geharmoniseerde testen worden daarmee geaccepteerd door alle OECD-aangesloten landen, en in aansluiting daarop ook door de meeste ontwikkelende landen). Het accepteren van nieuwe testen, op basis van validatie, kost echter veel tijd (10 – 15 jaar), vooral omdat bij de betrokken internationale organisaties volledige consensus tussen experts moet worden bereikt. Dit is in het algemeen een belemmering voor een snelle invoering van alternatieven voor dierproeven, maar daarmee ook voor diersparende modellen die gebaseerd zijn op genetisch gemodificeerde dieren.

6.3 Dieren ter bestrijding van plagen

De introductie van genetisch gemodificeerde insecten biedt nieuwe en hoopgevende perspectieven voor de bestrijding van ziekten en plagen. De vrijlating in het milieu vereist echter hoge veiligheidsstandaards vanwege de mogelijk verstrekkende gevolgen voor ecologie en biodiversiteit. De ontwikkelingen op dit terrein zijn een voor de hand liggend vervolg op biologische bestrijdingsmethoden, zoals de introductie van door bestraling steriel gemaakte mannetjes om insectenplagen te beheersen door de voortplanting af te remmen.

Een belangrijke ontwikkeling in dit kader is het onderzoek naar transgene muggen. Een genetische verandering zorgt ervoor dat de mug de malariaparasiet niet meer op de mens kan overdragen^{24,25}. Dit zou een doorbraak kunnen betekenen bij de bestrijding van malaria, een ziekte die wereldwijd jaarlijks miljoenen slachtoffers maakt. Eventuele nadelige gevolgen van de genetische modificatie, bijvoorbeeld door spontane verdere verandering van de muggen, zijn onomkeerbaar wanneer de muggen eenmaal in het milieu vrijgelaten zijn²⁶. De COGEM wijdde in 2005 een signalering aan de ontwikkelingen rond transgene muggen²⁷. Ze kwam tot de conclusie dat meer onderzoek naar veiligheid en effectiviteit van deze methode geboden is. Het stappenplan dat in Nederland gebruikt wordt bij het in het milieu brengen van genetisch gemodificeerde organismen, zou hierbij gebruikt kunnen worden.

In de Verenigde Staten werd door het Pew Initiative on Food and Biotechnology in 2004 een zeer omvangrijke studie gepubliceerd "Bugs in the system? – Issues in the science and regulation of genetically modified insects"²⁸. Het rapport analyseert de ontwikkelingen rond transgene malariamuggen, paratransgene kussende wantsen (*Rhodnius prolixus*) die Chagas' disease overbrengen, ziekte-parasieten- en insecticide-resistente honingbijen en de *pink bollworm* die de katoenoogst bedreigt. De onderzoekers wijzen erop dat nu de vrijlating van genetisch gemodificeerde insecten dichtbij komt, veiligheidsaspecten, ethische kwesties en de maatschappelijke acceptatie versterkt aandacht vragen. Er is behoefte aan adequate regelgeving in verband met de gevolgen van vrijlating van genetisch gemodificeerde insecten voor het milieu en de volksgezondheid. In de Verenigde Staten bestaat er tot nu toe slechts zeer beperkte regelgeving met betrekking tot genetisch gemodificeerde insecten, deze betreft overwegend gewasbedreigende insecten. Het toezicht is ondergebracht bij de Animal Plant Health Inspection Services²⁹. Het Pew Initiative dringt aan op snelle regulering.

6.4 Fokkerij van gebruiksdieren en genomics

Bij de fokkerij van gebruiksdieren wordt niet zozeer ingezet op de ontwikkeling van genetische gemodificeerde dieren. Op dit terrein worden wel omvangrijke ontwikkelingen doorgemaakt met betrekking tot kennis van het genoom van huisdiersoorten en bij de selectie van fokdieren. Tevens is DNA analyse een onmisbaar hulpmiddel voor de verificatie van de afstamming van dieren en de herkomst van dierlijke producten geworden. Voorheen geschiedde dit aan de hand van de aanwezigheid van bepaalde eiwitten, een voorbeeld is het bloedgroepenonderzoek bij runderen in Nederland.

Het bevoordelen van gewenste eigenschappen en de eliminatie van ongewenste eigenschappen door fokselectie – een sinds mensenheugenis toegepaste methode – vond eertijds alleen aan de hand van (vererving van) gebruikseigenschappen plaats. Tegenwoordig is dit op zeer verfijnde wijze mogelijk door middel van marker-assisted breeding. Wanneer de genetische determinanten (*markers*) van bepaalde gewenste eigenschappen – bijvoorbeeld ziekteresistentie, of de kwaliteit van melk of vlees – bekend zijn, kan zeer gericht gefokt worden door dieren met juist deze eigenschappen via genoomanalyse te identificeren en selectief te kruisen. Marker-assisted breeding impliceert dus een verschuiving van selectie op fenotype naar selectie op genotype.

Genomics technologie bij landbouwhuisdieren is onmisbaar geworden voor de fokkerij van productiedieren. Genetische karakterisering wordt gebruikt voor de volgende doeleinden:

- Kennis genereren voor de verbetering van de fokstrategie en dierlijke productie;
- Middelen verschaffen om een bepaald fokdoel sneller te bereiken;
- De bestrijding van dierziekten, en met name ook zoonosen (ziekten die van dier op mens over kunnen gaan);
- Verbetering van meetmethoden voor voedselkwaliteit en herkomstcontrole;
- Bewaking van de biodiversiteit bij landbouwhuisdieren;
- Inzichten verkrijgen in ziekten die modelleren voor aandoeningen bij de mens.

carcinogeniteitsstudies

tests ter bescherming van het milieu

transgene muggen

veiligheidsaspecten, ethische kwesties en de maatschappelijke acceptatie

marker-assisted breeding



Bij dit type onderzoek hebben de Verenigde Staten een voorsprong (onder andere bij de analyse van het genoom bij kippen en runderen). In Europa dreigt een achterstand op het vlak van kennisontwikkeling en dierfokkerij.

De kwantitatieve genetica kan aanzienlijk profiteren van genoomanalyse. Ook wordt door genomics onderzoek meer inzicht verkregen in de interactie van het dier met zijn omgeving. Veel belangrijke kwantitatieve kenmerken worden bepaald door meerdere genen en kennen een gradueel verloop. Ze zijn echter wel herleidbaar tot bepaalde delen van chromosomen. Ze worden aangeduid als 'quantitative trait loci' (QTL). Daarbinnen zijn ook relevante genen geïdentificeerd. Deze informatie leidt tot de indentificatie van marker-genen die gebruikt kunnen worden bij de fokkerij. De effecten van QTLs zijn niet altijd even consistent, bijvoorbeeld door variatie in de rest van het genoom of interactie van het dier met de omgeving, de noodzaak tot nauwkeuriger definitie van de beoogde eigenschap, of hiaten in de statistische modellen (bioinformatica). Niettemin is 'Marker-assisted breeding' onmisbaar geworden om gerichte genetische vooruitgang te boeken.

De brede toepasbaarheid van 'marker assisted breeding' blijkt onder andere uit de evaluatie van het 5e kaderprogramma van de Europese Unie: *Genomics research in livestock – what does it offer*³⁰? Aan de volgende onderwerpen zijn onderzoeksprojecten gewijd:

- **Genomics voor vlees- en melkkwaliteit; kwaliteit van rundvlees; genetica versus milieu; mapping voor melkkwaliteit; Mastitis resistentie in vee**
Deze projecten hebben, samengenomen, tot doel om door het vergelijken van eigenschappen van verschillende rassen en hun (clusters van) genetische markers verbanden te leggen tussen productie-eigenschappen (eetlust, vleesaanzet en vleeskwiteit, melkproductie, melkkwaliteit, vruchtbaarheid), ziekteresistentie (met name weerstand tegen uierontsteking).
- **Genomics, kippen en immuniteit**
Hier wordt nagegaan welke genen verhoogd tot expressie komen na vaccinatie of infectie met model-pathogenen die ook in de praktijk een rol spelen, bij intensief gehouden kippen of juist bij extensief gehouden kippen.
- **Verbetering van kwaliteit en veiligheid van producten afkomstig van schapen; Rol van de biodiversiteit in plattelandontwikkeling; Uitroeien van scrapie^h**
Schapen zijn zeer belangrijke landbouwhuisdieren in marginale landbouwgebieden. De projecten richten zich op weerstand tegen uierontsteking, melkkwaliteit (met name vetzuursamenstelling) en melkgift, vruchtbaarheid en weerstand tegen parasieten. De traditionele rassen vormen een zeer belangrijke bron van eigenschappen om dieren te fokken, die de ontwikkeling van de marginale landbouwgebieden ondersteunen. Tientallen schapen- en geitenrassen in 16 landen worden in het inventariserend onderzoek betrokken.
- **Genen, welzijn van varkens en kwaliteit van varkensvlees; Kwaliteit van varkensvlees gerelateerd aan spierontwikkeling**
Projecten die voortbouwen op het klassieke gegeven dat bepaalde varkensrassen met een uitstekende opbrengst aan mager vlees ook relatief stress-gevoelig zijn. Voordat moleculaire methoden beschikbaar waren, was al een 'halothaan-gen' bekend dat, wanneer aanwezig, zowel de gevoeligheid voor het inhalatieanestheticum halothaan als de stressgevoeligheid verhoogde. De halothaan-gevoeligheidstest werd in de jaren '70 en '80 gebruikt om de frequentie van voorkomen van dit allel in de populatie sterk te reduceren. Inmiddels is ook voortgang geboekt bij het leggen van verbanden tussen de expressie van (groepen van) genen en groei-eigenschappen en vleeskwiteit. In dit onderzoek worden ook traditionele rassen betrokken, onder andere uit China, omdat biodiversiteit van grote waarde is om gericht productiedieren te kunnen fokken.
- **Schaal- en schelpdieren in relatie tot bescherming van de consument**
Er zijn ook genomics toepassingen die niet gericht zijn op de fokkerij, maar op de bescherming van consumenten en de visstand. In dit project gaat het om de identificatie van de soorten die in visproducten zijn verwerkt, onder andere ten behoeve van eerlijkheid in de handel en de bescherming van soorten waarop een vangstbeperking of vangstverbod rustⁱ.

^h Scrapie (schuurziekte) is een prionziekte (TSE= Transmissible Spongiforme Encephalopathie) die algemeen voorkomt bij schapen en geiten en al sinds 1732 bekend is. In Nederland wordt al enkele jaren middels een fokprogramma waarbij TSE-ongevoelige rassen worden ingezet de potentiële prevalentie van Scrapie in de toekomst omlaag gebracht. Sinds 2005 mogen alle schapenhouders (beroepsmatig en hobbymatig) alleen nog TSE-ongevoelige rassen inzetten. Voor enkele met name genoemde bijzondere schapenrassen is een uitzondering gemaakt daar er te weinig resistente rassen in de totale populatie van het ras zijn.

ⁱ Het project met seafood loopt in het kader van dit programma. Routinematig wordt onder andere in Nederland de analyse van DNA-merkers al langere tijd gebruikt om na te gaan of vleesproducten afkomstig zijn van de diersoorten die worden vermeld, en niet van andere diersoorten.

7e kaderprogramma van de Europese Unie

In het 7e kaderprogramma van de Europese Unie wordt dergelijk onderzoek voortgezet als onderdeel van het thema "Food, Agriculture and Biotechnology". In voorbereiding daarop is in juli 2006 in Brussel een workshop gehouden, georganiseerd door de EC-US *Task Force on Biotechnology Research*, met als titel "The future of livestock genomics". Deze Europees-Amerikaanse samenwerking is zeer toe te juichen omdat onnodige handelsbelemmeringen beter vermeden kunnen worden, en onbelemmerde uitwisseling van fokmateriaal en informatie zeer gewenst is. Naast het belang voor de dierlijke productie en diergezondheid hoopt men ook, op grond van diersoortverschillen, grote databestanden en kwantitatieve genetica, indirect een bijdrage te kunnen leveren aan de kennis omtrent het menselijk genoom, en de variatie daarin, in een biomedische context ('quantitative trait loci', epigenetica).

varkens

Een volgende mogelijke toepassing van genomics kennis in de fokkerij van gebruiksdieren betreft het gericht fokken van varkens die geen zogenaamde berengeur dragen. Mannelijke varkens hebben een patroon van steroidhormonen dat verschilt van dat van de mens. Deze hormonen voorzien, door hun vluchtigheid, het vlees van een berengeur waarvoor een beperkt percentage van de consumenten gevoelig is. Het vlees van geslachtsrijpe intacte beren wordt daarom afgekeurd voor humane consumptie. Om te voorkomen dat beren geslachtsrijp zijn ten tijde van het slachten worden vrijwel alle mannelijke biggen bestemd voor vleesproductie gecastreerd. Voor het overige zijn niet-gecastreerde beren betere vleesvarkens (betere productie-eigenschappen dan de castraten). Dieren bestemd voor de baconproductie worden aanzienlijk jonger geslacht en behoeven nu al niet gecastreerd te worden. Wanneer het lukt om de verantwoordelijke genen weg te selecteren zal castratie van mannelijke biggen in het geheel niet meer toegepast hoeven te worden³¹. Dat zou zowel voor het dier als voor de producent en consument een belangrijke verbetering betekenen.

koeien

Met genomics kennis wordt het mogelijk om koeien te fokken die melk met een specifieke samenstelling kunnen produceren. Het gaat bijvoorbeeld om melk die door een hoog gehalte aan kaaseiwit speciaal geschikt is voor de productie van kaas, of om melk die meer selenium bevat, wat een bescherming tegen kanker zou bieden. Het project 'Melk op Maat' heeft een omvattend projectplan uitgewerkt waarin diverse zuivelproducenten en kennisinstellingen (onder andere de universiteit Wageningen) participeren^{32,33}.

katten

Sinds de zomer van 2006 brengt de Amerikaanse firma ALLERCA hypo-allergene katten op de markt (www.allerca.com) De dieren worden aangeduid als GD: *genetic divergent*, en dus niet als GM: *genetically modified*. Allergie voor katten wordt volgens de informatie van de firma, veroorzaakt door het glycoproteïne Fed d 1, dat bij katten door diverse klieren zoals talg- en speekselklieren wordt afgescheiden en op de vacht, in speeksel, en urine voorkomt. Het Fed d 1 gen zorgt voor de aanmaak van dit eiwit, maar dit gen komt niet bij alle katten voor. Katten die een spontane genetische deficiëntie van het Fed d 1 gen hebben zijn normaal gezond, doch veroorzaken geen allergische reactie bij mensen die allergisch zijn voor het normale Fed d 1 glycoproteïne. Uitgaande van dergelijke dieren heeft ALLERCA een speciaal fokprogramma opgezet, waarvoor patent is aangevraagd. Een kat kost ca. 2000 USD (april 2007). Hierbij komen circa \$ 1000 afleveringskosten binnen de Verenigde Staten (testen op allergenen, opfok tot tien weken leeftijd, vaccinaties en castratie/sterilisatie, transportbox geschikt voor vervoer per vliegtuig, aflevering door gespecialiseerd koeriersbedrijf vanuit San Diego in Californië). De katten kunnen online besteld worden, de levertijd bedraagt tussen 1 en 2 jaar. Mogelijk een uitkomst voor fervente kattenliefhebbers die allergisch zijn voor hun favoriete huisdier.

6.5 Overige toepassingen van biotechnologische technieken bij dieren

6.5.1 Transgene nutsdieren

dierveredeling ten behoeve van de dierlijke productie

In de begindagen van de mogelijkheden tot genetische modificatie van dieren werd ook perspectief gezien voor de dierveredeling ten behoeve van de dierlijke productie. De eerste onderzoeken waren echter teleurstellend. De infame 'Beltsville pigs' vormen het meest expliciete voorbeeld. Pursel (USDA, Beltsville (Maryland), Verenigde Staten) en medewerkers maakten schapen en varkens transgeen door de introductie van het gen voor humaan groeihormoon³⁴. De schapen leverden geen nageslacht met



significante genexpressie, maar de varkens wel. Die dieren groeiden weliswaar niet sneller, maar ze verbruikten veel minder voer en hadden nauwelijks rugspek. Er waren echter ook ernstige neveneffecten van deze genetische modificatie: lethargie, kreupelheid, stressgevoeligheid, parakeratose en stoornissen van het immuunsysteem. Daarnaast waren de dieren feitelijk onvruchtbaar. Dit was aanleiding tot grote bezorgdheid en veel kritiek en noopte tot veel grotere zorgvuldigheid bij het toepassen van biotechnologische technieken in de dierveredeling. Recentere reviews over de stand van zaken tonen een aanzienlijk toegenomen prudentie met betrekking tot de genetische modificatie van nutsdieren^{35,36}. Genetische modificatie ter verkrijging van humane eiwitten is wel van maatschappelijk belang, zie elders in dit rapport.

Dit betekent echter niet dat genetische modificatie geen enkele toepassing heeft bij gebruik van nutsdieren in het genetisch onderzoek. Zeer recent, in januari 2007, maakte een groep Amerikaanse onderzoekers de succesvolle productie van runderen bekend, die het prion proteïne missen (PrPc-deficiënt). Ziekteveroorzakende foutieve prion-eiwitten, zoals die bij BSE in vee en bij Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in mensen voorkomen, kunnen zich daardoor niet vermeerderen. De genetisch gemodificeerde koeien zijn op een leeftijd van 20 maanden klinisch, fysiologisch en reproductief normaal. Deze bevinding is consistent met het effect van het uitschakelen van het gen dat muizen gevoelig maakt voor BSE. De beschikbaarheid van deze runderen opent, volgens de onderzoekers, allereerst perspectieven voor BSE research³⁷.

Onderzoekers van het Amerikaanse ministerie van landbouw berichtten in 2005 over eerste successen bij het verkrijgen van mastitis resistentie bij melkkoeien. Dit betreft echter een klein aantal dieren in een onderzoeksetting³⁸. De gevolgen voor het product, namelijk de melk voor menselijke consumptie, worden nog nader onderzocht.

De universiteit van Ontario ontwikkelde de “Enviropig” (en Ontario Pork beschermde de rechten op het intellectueel eigendom)³⁹. Dit transgene varken scheidt het enzym phytase uit in het speeksel en verteert daarmee fytaat (inositolhexafosfaat), de belangrijkste vorm waarin fosfor in plantaardige producten voorkomt. Dit reduceert aanzienlijk de hoeveelheid fosfaat die aan het voeder moet worden toegevoegd. Ook de toevoeging van tweewaardige kationen die met fytaat een onoplosbaar zout vormen (kalk, ijzer, zink) maar die het dier wel nodig heeft, kan worden teruggebracht. Het reduceren van de toevoeging van fosfaat en mineralen en sporenelementen reduceert de uitscheiding via de mest en daarmee de milieubelasting. Reeds in de jaren '90 was de toevoeging van microbiële fytase aan het voer voor dit doel effectief (een Nederlandse uitvinding, ontwikkeld door Gist-Brocades), maar de Enviropig doet het efficiënter en natuurlijk kan de toevoeging van microbiële fytase voor dit dier achterwege blijven. De marktintroductie van dit type varkens wordt voorbereid met milieusubsidie van het Ontario Ministry of Agriculture, Food and Rural affairs⁴⁰.

Aan de ontwikkeling van transgene zalm met verhoogde groeisnelheid wordt sinds 1993 gewerkt. Gezien de vorderingen op dit gebied en naar aanleiding van vragen van het ministerie van VROM bracht de COGEM in 2003 advies uit “Transgene zalm, een veilig product?” Centraal staan de risico's die voor het milieu en met name voor de natuurlijke zalm populaties kunnen ontstaan door de productie van transgene zalm. Men dient ervan uit te gaan dat ontsnapping van transgene vissen niet te voorkomen zal zijn. Eén van de conclusies van het advies luidde dat gezien de vele onduidelijkheden en tegenstrijdigheden in het onderzoek geen gefundeerde risicoschatting mogelijk is en dat alleen casusgewijs een beoordeling mogelijk is. Wat betreft de ethische en maatschappelijke aspecten wees de COGEM erop dat bepaalde modificaties, met name sterk verhoogde groeisnelheid, voor deze dieren fysieke gevolgen kunnen hebben die het welzijn van de dieren aantasten.

Hoe ver is het nu met de ontwikkeling van transgene zalm? De website van Aqua Bounty Technologies (www.aquabounty.com), de onderneming die als een van de eerste transgene zalm ontwikkelde, presenteert een indrukwekkend spectrum aan biotechnologische producten voor de aquacultuur en omvangrijke viskweekbestanden in San Diego (Verenigde Staten) en St. John's, New Foundland, Canada. De indruk wordt gewekt dat het hier een gangbaar product betreft. Nadere inspectie van het interim financieel jaarverslag over het eerste halfjaar van 2006 (dd. 20 september 2006) leert echter dat de voorbereiding van de marktintroductie van de AquAdvantage Salmon volgens plan verloopt, en in 2009 verwacht wordt.

Andere transgene vissen, met name forel en tilapia, en ook schaaldieren, zijn in ontwikkeling; van een tijdstip van introductie op de markt is nog geen sprake. Het gaat bij dit onderzoek om het introduce-

ren van eigenschappen op het vlak van ziekteresistentie. Zo tracht men de resistentie tegen bacteriële infecties te verhogen door het inbrengen van het gen voor lysozyme afkomstig van de kip⁴¹. Lysozyme is een enzym dat in het ei weerstand tegen bacteriële infecties verzorgt. Ook wordt er onderzoek verricht naar de mogelijkheid van verhoging van de kwaliteit van het visvlees voor menselijke consumptie, bijvoorbeeld door wijziging van de verhouding tussen omega-3 en omega-6 vetzuren met behulp van zalmgenen⁴². Voor dergelijk onderzoek wordt veelal de zebravis als model gebruikt. Deze vis groeit snel, de cycli zijn goed te volgen en de vis is klein en daardoor gemakkelijk te houden.

Eveneens om nutritionele redenen wordt getracht bij varkens de verhouding tussen de omega-3 en omega-6 vetzuren in voor de mens gunstige zin te veranderen. Onderzoekers van de universiteit van Missouri, Verenigde Staten, slaagden erin varkens met genetisch gemodificeerd fat-1 gen te produceren met behulp van klonering. Daartoe werden donorcellen genetisch gemodificeerd en na het tot stand brengen van gekloonde dieren werd het dier met de hoogste expressie van de gewenste eigenschap geselecteerd voor een verder fokprogramma⁴³. De onderzoekers hopen dat de beschikbaarheid van deze dieren nieuwe inzichten zal opleveren over de rol van vetzuren in velerlei aandoeningen en dat de productie van voor de mens gezonder varkensvlees mogelijk zal worden.

Het is de vraag of en in hoeverre de verbeteringen – voor de menselijke consumptie - in de vleeskwaliteit van bijvoorbeeld varkens en vissen ook langs conventionele weg, zoals een verbeterd dieet, bereikt kunnen worden. Indien dit het geval zou zijn, komt althans in Nederland, de toepassing van genetische modificatie onder druk te staan.

Het is wel een feit dat ook bij genetisch gemodificeerde of door fokken genetisch geselecteerde dieren de voeding een uiterst belangrijke rol speelt. Genetische aanleg alleen is niet voldoende voor een optimaal resultaat⁴⁴. Op dit moment is er nog geen éénduidig wetenschappelijk onderbouwd standpunt te formuleren over deze materie en over de ontwikkelingen op dit gebied.

Naast de grote betekenis van ‘marker-assisted breeding’ en de weinige voorbeelden van genetische modificatie van huisdieren (met alleen een wetenschappelijk doel of met het oogmerk om deze dieren in te zetten bij de fokkerij van productiedieren) zijn er nog andere toepassingen voor moderne biotechnologie bedacht die weliswaar innovatief mogen heten maar niet binnen afzienbare tijd tot een toepassing zullen leiden.

6.5.2 Reproductief klonen

Sinds 2000 bood de Amerikaanse firma en veterinaire biobank Genetic Savings & Clone Inc. aan katteneigenaren de mogelijkheid hun geliefde huisdier na diens overlijden te laten klonen. Daartoe diende tijdens het leven of zeer kort na de dood van het dier een weefselbiopt aan de firma gestuurd te worden, dat als uitgangsmateriaal voor het tot stand brengen van de ‘kopie’ moest dienen. De media berichtten dat sinds 2000 weliswaar vijf gekloonde katten tot stand gebracht werden, maar slechts twee daarvan verkocht, voor bedragen tussen de \$32,000 en \$50,000.⁴⁵ De firma heeft haar activiteiten inmiddels gestaakt⁴⁶.

In augustus 2005 publiceerde de Zuid-Koreaanse onderzoeksgroep onder leiding van Hwang Woo Suk de geboorte van ‘Snuppy’, een gekloonde Afghaanse windhond⁴⁷. Het toepassen van de kloontechniek bij honden zou belangrijk zijn voor het biomedisch onderzoek. Nadat echter dezelfde onderzoeksgroep in diskrediet geraakte vanwege wetenschappelijke fraude met betrekking tot menselijke embryonale stamcellen, is deze publicatie uitgebreid gecorrigeerd. Wel heeft dezelfde groep nadien nog gepubliceerd over het klonen van honden (uitgaande van somatische celkernen)⁴⁸ en van wolf naar hond⁴⁹. De efficiëntie is bij deze diersoorten echter zo gering dat een toepassing voor andere dan wetenschappelijke doeleinden ondenkbaar is.

Het spannende project waarin een poging werd gedaan de buidelwolf Thylacine (Tasmaanse Tijger) te herscheppen uit geconserveerd DNA in het Australian Museum, werd begin 2005 opgegeven. Vanwege de slechte kwaliteit van het beschikbare DNA bleek het niet mogelijk een genomische bibliotheek (het bestand van alle benodigde genen) te construeren, die als blauwdruk voor het genoom van een nieuw dier zou kunnen dienen.⁵⁰ De voormalige directeur van het museum, professor Mike Archer, wil de pogingen echter aan de University of New South Wales voortzetten.

De verwachting is dat een praktische toepassing nog lang op zich zal laten wachten. Bovendien zijn er bij dergelijke ontwikkelingen ook kanttekeningen te plaatsen, want deze biotechnologische omweg

BSE in vee

mastitis resistentie bij melkkoeien

“Enviropig”

transgene zalm

andere transgene vissen

varkens met genetisch gemodificeerd fat-1 gen

vijf gekloonde katten

klonen van honden

Tasmaanse Tijger



resulteert niet in het behoud van uitstervende diersoorten of het behoud van uitgestorven diersoorten op een duurzame wijze. Het past niet zonder meer in een integrale visie op natuurbescherming.

kerntransplantatie

Het klonen door middel van kerntransplantatie in een bevruchte eicel waar de embryonale kern uit verwijderd is, kan bij meerdere diersoorten leiden tot een nieuw individu. Op laboratoriumschaal worden ook modellen ontwikkeld waarbij de kern getransplanteerd wordt naar de bevruchte eicel van een andere, niet verwante, diersoort. Dit gebeurt in het kader van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, en tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat op deze wijze nieuwe individuen (althans zoogdieren) verkregen worden, of dat dat het oogmerk is van het onderzoek. Toch bestaat er bezorgdheid over de ethische toelaatbaarheid van dergelijke experimenten. In Nederland vallen bedoelde handelingen onder het Besluit biotechnologie bij dieren en zijn daarmee onderhevig aan vergunningplicht. Bij de evaluatie van de Embryowet (2006) bleek niet voorzien te zijn in een wettelijke regeling voor het gebruik van menselijke celkernen op deze wijze.

'kweekvlees'

Dierlijke stamcellen zijn het uitgangsmateriaal voor het zogenaamde 'kweekvlees'. De universiteiten van Utrecht, Eindhoven en Amsterdam werken samen om te onderzoeken of de productie van vlees voor menselijke consumptie in de toekomst wellicht kan plaatsvinden in weefselkweek. Dit zou allerlei bezwaren tegen het houden en doden van dieren voor de vleesproductie elimineren. Voor het project wordt durfkapitaal geïnvesteerd en het trekt wereldwijd de aandacht van de media. Van een bruikbaar product is echter binnen de afzienbare tijd nog geen sprake.

6.6 Maatschappelijke aspecten en impact van regelgeving

De maatschappelijke en politieke aandacht voor onze omgang met dieren is de afgelopen decennia sterk toegenomen. Zo blijkt uit publieksonderzoek naar opvattingen over de veehouderij (2003) dat 59% van de ondervraagden van mening is dat dieren evenveel waard zijn als mensen. Bijna de helft van de burgers kent aan dieren dezelfde grondrechten toe als aan mensen⁵¹. Het is dan ook niet verwonderlijk dat in het Nederlandse politieke debat over biotechnologie altijd veel aandacht uitgaat naar de ethische aspecten van de toepassing van biotechnologie bij dieren.

6.6.1 Maatschappelijke aspecten

Halverwege de jaren tachtig kwam in Nederland de maatschappelijke discussie over biotechnologie op gang. De mogelijkheden om gewervelde dieren genetisch te modificeren kregen al snel aandacht. Toen in 1990 bekend werd dat de eerste genetisch gemodificeerde stier Herman¹ was geboren volgden er felle reacties zowel van maatschappelijke organisaties als de politiek. De vraag werd gesteld of hierbij geen ethische grenzen werden overschreden. De discussie leidde er toe dat een het concept voor de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren een apart hoofdstuk over biotechnologie bij dieren werd toegevoegd. Er werd een "nee, tenzij"- beleid ten aanzien van biotechnologie bij dieren vastgelegd. Deze onderdelen van de wet werden uitgewerkt in het Besluit Biotechnologie bij dieren dat onder andere de instelling van een toetsingscommissie regelde, de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD). Deze zou door middel van een *case by case* benadering toenemend inzicht verschaffen in de morele positie van dieren en de ethische aanvaardbaarheid van toepassingen van biotechnologie bij dieren. Deze commissie bouwde voort op de werkzaamheden van eerdere adviescommissies, die aanvankelijk echter niet werkten op basis van een verbod aangevuld met een vergunningplicht.

Besluit Biotechnologie bij dieren

j De dochters van Herman zouden in hun melk de menselijke variant van het ontstekingsremmende eiwit lactoferrine produceren. Dit vond plaats op een onderzoeksinstituut van het ministerie van LNV, het instituut voor Veeteeltkundig Onderzoek in Zeist. Op dat instituut paste dit binnen de missie, gezien een mogelijke rol bij de bestrijding van uierontsteking. Dit instituut ging later op in het CDI (Lelystad). Het genetisch modificeren van runderen met het oog op winning van een humaan eiwit uit de melk ter bestrijding van darminfecties bij de mens, ging later over naar het nieuwe biotechnologiebedrijf Pharming. Ook is het nog bezien door de babyvoeding-industrie, voor hetzelfde doel.

icoonvorming

Ook andere biotechnologische technieken, zoals klonen door middel van kerntransplantatie, werden toepasbaar in zoogdieren. Zo werd op 22 februari 1997 het eerste gekloonde schaap geboren, Dolly. De gebeurtenis oogstte grote en aanhoudende publiciteit: Dolly werd het symbool/de icoon voor 'klonen'. Ook stier Herman werd onderwerp van icoonvorming, zoals treffend beschreven in het Leids universiteitsblad Mare^k.

Biotechnologie bij dieren is een moreel relevant onderwerp in Nederland. In de procedure van de toetsing van aanvragen voor biotechnologie bij dieren worden publieke hoorzittingen gehouden, en ook vinden er publieksconsultaties plaats zoals de Eurobarometer. De hoorzittingen en de ingediende bedenkingen hebben in de beginperiode van de vergunningplicht ertoe bijgedragen dat de CBD haar argumenten en formuleringen in de adviezen kon aanscherpen. De laatste jaren is er echter geen fundamentele wijziging in het ethische toetsingskader van de CBD te zien, net zo min als in dat van de indieners van andere zienswijzen. In toenemende mate zijn de bedenkingen gericht tegen het toestaan van dierproeven in het algemeen, ongeacht de inhoud van het ontwerp-Besluit. Dat suggereert dat de modificatie van dieren voor biomedisch onderzoek door de bij de hoorzittingen betrokkenen niet meer als een bijzondere vorm van dierproeven wordt gezien.

verdieping van de ethische discussie rondom biotechnologie bij dieren

De hoorzittingen hebben overigens hun beperkingen als instrument om kennis te nemen van de opvattingen in de samenleving. Een verdieping van de ethische discussie rondom biotechnologie bij dieren, en dan in het bijzonder de biotechnologie bij dieren buiten de biomedische sfeer, zou dan ook veeleer moeten gebeuren in een open debat met de samenleving. Zoals blijkt uit de tweede Evaluatie Biotechnologie bij dieren (2005)⁵² bestaat er meer waardering voor de thematische halfjaarlijkse discussiebijeenkomsten die over dit onderwerp gehouden werden.

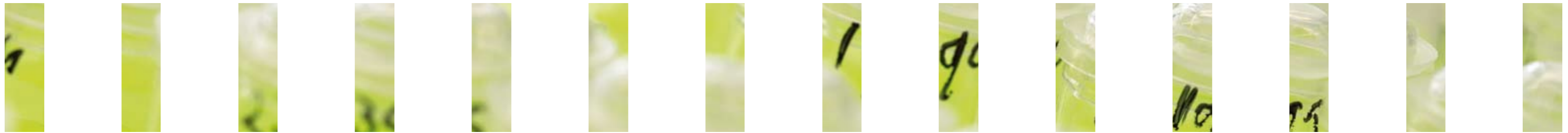
doeleinden

Het verkennen van de grenzen van het ethische toelaatbare zou gefaciliteerd worden, indien aanvragen een groter spectrum aan doeleinden zouden bestrijken. De verwachting is dat er niet lichtvaardig aanvragen voor biotechnologie bij dieren voor andere dan biomedische doeleinden zullen worden ingediend. De indruk bestaat dat bij potentiële indieners de onzekerheid over een positief resultaat van hun aanvraag zo groot is, dat ze het zekere voor het onzekere nemen en geen aanvragen in Nederland indienen voor onderzoek aan of ontwikkeling van genetische gemodificeerde dieren voor andere doeleinden⁵³.

procedures voor het verkrijgen van vergunningen

In de andere landen van de Europese Unie of daarbuiten zijn de procedures voor het verkrijgen van vergunningen voor dit soort proeven eenvoudiger. Nederland is het meest restrictief ten aanzien van de toelating van proeven voor biotechnologie bij dieren. In landen zoals Australië, Nieuw Zeeland, Verenigd Koninkrijk, Denemarken, Oostenrijk, Zwitserland en in China bestaat er regelgeving op het gebied van biotechnologie bij dieren. Sommige landen in Europa, zoals het Verenigd Koninkrijk, Denemarken, Frankrijk en Zwitserland, hebben door de overheid ingestelde ethische commissies die uit-

k Mare, 8 april 2004): "In Memoriam: Stier Herman (1990 – 2004). Leidens meest prominente inwoner is niet meer. Stier Herman, de eerste genetisch gemanipuleerde stier ter wereld is afgelopen vrijdag op dertienjarige leeftijd overleden op de faculteit der diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Het wereldberoemde rund werd korte tijd geleden van zijn stal bij museum Naturalis overgebracht naar Utrecht omdat hij te veel last had van artrose. Daar kreeg Herman sinds 2002 medicijnen voor, alleen zonder succes. Omdat dierenartsen vaststelden dat de stier pijn leed, werd besloten tot euthanasie. De overblijfselen van Herman zijn onmiddellijk na diens dood vernietigd. Aangezien Herman een genetisch gemanipuleerde levensvorm was, schreef de wet dit voor. Wel is zijn huid afgenomen en vervolgens geconserveerd. Die gaat naar museum Naturalis. Herman werd door het Leidse biobedrijf Pharming uitgerust met een menselijk gen, waardoor zijn dochters melk met lactoferrine konden produceren, een eiwit dat ontstekingen tegengaat. De geboorte van Herman op 16 december 1990 startte een discussie in Nederland over de wenselijkheid van het genetisch manipuleren van dieren. In 1992 besloot een ethische commissie dat het transgene rund zich mocht voortplanten. Herman kreeg in de twee jaar daarna 55 nakomelingen, waarvan zijn dochters echter maar weinig lactoferrine produceerden. Op last van het ministerie van Landbouw werden deze dochters vervolgens gedood, een lot dat aanvankelijk ook Herman te wachten stond nu de experimenten ten einde waren. Aangezien dierenwelzijnorganisaties zich daartegen verzetten, besloot de toenmalige minister van Landbouw, Van Aartsen, de stier te laten leven, als hij tenminste geen nieuwe nakomelingen zou verwekken. Na vervolgens op een boerderij in Polsbroek te hebben gestaan, belandde Herman uiteindelijk in een speciale, 227 000 euro kostende, stal bij museum Naturalis. Samen met de gekloonde koeien Holly en Belle was hij onderdeel van een permanente expositie over biotechnologie. Ook in zijn laatste levensjaren zorgde Herman nog voor opschudding. Eigenaar Pharming meldde in 2002 de kosten voor het onderhoud van Herman a 45 000 euro per jaar niet meer te kunnen opbrengen. Uiteindelijk stelden uitvaartverzekeraar Yarden en designbedrijf Nedap NV zich garant voor de kosten van de verzorging van Herman, Holly en Belle. Daartoe werd door Naturalis en Pharming de stichting Stier Herman opgericht. Overigens zal de geconserveerde huid van Herman niet voor het publiek in Naturalis tentoongesteld worden. Dit uit piëteit en omdat het museum geen standpunt wil innemen in het maatschappelijk debat. Decaan van Wiskunde & Natuurwetenschappen (W&N) Frans Saris zal het jammer vinden. Vorig jaar pleitte Saris er in De Gids voor Herman op te zetten in Naturalis. Zo zou iedereen die hem aaide steeds moeten stilstaan bij de wenselijkheid van genetische manipulatie. (DB)".



spraken doen over biotechnologie bij dieren. Daar is echter het abstractie niveau veelal hoger en in de meeste gevallen niet gekoppeld aan individuele aanvragen voor proeven. In andere landen worden vanuit de overheid of door wetenschappelijke instituten wel aanzetten gegeven om te komen tot ethische discussies, maar is men niet overgegaan tot specifieke regelgeving.

6.6.2 Impact van regelgeving

Nederland kent, zoals aangegeven, een 'Nederlandse kop' op de Europese regelgeving⁵⁴. Het rapport "Verdere vereenvoudiging regelgeving biotechnologie", besteedt in kwalitatieve zin aandacht aan de mogelijke negatieve impact van extra restrictieve bepalingen en deels overlappende procedure-vereisten. Het zet echter niet in op een evaluatie van de impact voor de ontwikkeling van wetenschap en technologie in Nederland in de afgelopen jaren, hetgeen ook niet het bestek van de evaluatie vormde. Waar het gaat om geneeskundige innovatie zijn er in potentie ook belangen van patiënten of risicogroepen in het geding, omdat het translationeel onderzoek en de eerste klinische studies vaak 'dicht bij huis' worden uitgevoerd. In dit verband is het nuttig om te proberen zicht te krijgen op de impact van de regelgeving op wetenschap en technologie in Nederland.

6.6.2.1 Impact op technologie

De ontwikkeling van het Nederlandse biotechnologiebedrijf *Pharming* illustreert het belang van goede ontwikkelingsvoorwaarden. *Pharming* werd in de jaren '80 in Leiden opgebouwd als pioniersbedrijf, door dr. Herman de Boer die zijn kennis en ervaring had opgedaan in de Verenigde Staten. Het eerste project richtte zich op het modificeren van koeien, opdat zij humaan lactoferrine in hun melk zouden uitscheiden. Deze ontwikkeling kwam tot stand in samenwerking met instituten van de Directie Landbouwkundig Onderzoek, het ministerie van LNV en resulteerde in de ontwikkeling van stier Herman en later zijn dochters.

In 1997 werd het Besluit Biotechnologie bij dieren van kracht. *Pharming* kreeg een vergunning voor het genetisch modificeren van muizenlijnen, om de expressie van biomedisch eiwitten in de melkklieer te onderzoeken en bijbehorende methoden te ontwikkelen. De onderdelen van de aanvraag die betrekking hadden op andere diersoorten (konijnen, runderen) werden afgewezen waarna *Pharming* omzag naar mogelijkheden in het buitenland. Inmiddels, bijna tien jaar later, verricht *Pharming* dit gedeelte van haar Research & Development niet meer in Nederland en worden de eerste biomedische producten geproduceerd in de melk van transgene zoogdieren, geregistreerd voor toepassing bij patiënten.

De ontwikkelingen rond het product Myozyme[®] van *Pharming* scheppen eveneens een beeld van de ontwikkelingen in Nederland. In 1996, ontwikkelde het Nederlandse bedrijf de productie - door middel van transgene konijnen - van recombinant humaan alfa-glucosidase ter behandeling van een erfelijke spierziekte, de ziekte van Pompe. Dit is een relatief zeldzame erfelijke aandoening, die wordt veroorzaakt door het ontbreken of niet goed werken van het enzym alfa-glucosidase. Dit resulteert in de dood binnen het eerste levensjaar, of in een progressieve spierziekte die leidt tot volledige invaliditeit en op latere leeftijd een dodelijke afloop. De rechten voor de productie van het geneesmiddel en van een diagnostische test werden in 2001 verkocht aan de Amerikaanse *Genzyme Corporation* die het product verder ontwikkelde en verschillende concurrerende productiemethoden uittestte. Gekozen werd voor commerciële ontwikkeling van de productie in transgene hamster ovarium cellen (CHO). Dit is een procedé dat niet direct in transgene dieren, maar met behulp van cellijnen in een bioreactor plaatsvindt. In maart/april 2006 werd het geneesmiddel Myozyme[®] door de EMEA en de FDA op respectievelijk de Europese en de Amerikaanse markt toegelaten⁵⁵. Een dergelijke toelating is gebaseerd op bewezen werkzaamheid en veiligheid. De konijnen van *Pharming* produceerden tot acht gram grondstof voor het opgezuiverde alfa-glucosidase per liter melk, echter, de melkproductie van konijnen is relatief gering. Koeien daarentegen produceren tot 8000 liter melk per jaar. De jaarlijkse wereldbehoefte aan het medicament tegen de ziekte van Pompe is bij de huidige indicatiestelling circa 150 kg. Uit de melk van 1 daartoe genetisch gemodificeerde koe zou jaarlijks, bij vergelijkbare efficiëntie (8 g/l) circa 30 kg zuivere stof gewonnen kunnen worden. Dit betekent dat in de wereldbehoefte meer dan voorzien zou kunnen worden door in totaal vijf koeien, terwijl voor dezelfde hoeveelheid ongeveer 4500 konijnen nodig zijn. Ook is het melken van konijnen omslachtiger dan het melken van koeien of geiten, en daardoor duurder.

recombinant humane C1 inhibitor

Inmiddels heeft *Pharming* een recombinant humane C1 inhibitor (rhC1NH, Rhucin[®]) ontwikkeld, die wederom wordt geproduceerd in de melk van konijnen. Dit is het C1-esterase dat Complement factor 1 snel afbreekt en bij gezonde mensen in grote hoeveelheden in het bloed aanwezig is. Klinisch onderzoek naar de toepassing van dit middel bij erfelijk angio-oedeem bevindt zich in Fase III, dat wil zeggen dat het vooruitzicht op registratie en toelating reëel is. Deze aandoening komt voor bij 1 op 50.00 tot 150.00 personen, manifesteert zich in de puberteit maar wordt vaak pas laat gediagnosticeerd. Aanvallen kunnen levensbedreigend zijn als de luchtwegen geblokkeerd raken door de zwelling van slijmvliezen (15 - 33% van de patiënten overlijdt hieraan), en zijn overigens ook ziekmakend. Op 6 oktober 2006 maakte *Pharming* bekend dat de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA het preparaat de zogenaamde weesgeneesmiddelen status verleend heeft en een subsidie voor verdere klinische ontwikkeling ter beschikking stelt. In januari 2007 werd ook in Europa voor rhC1NH, Rhucin[®] de status van weesgeneesmiddel verkregen voor gebruik bij de preventie van Delayed Graft Function (DGF), een ernstig probleem dat na orgaantransplantatie kan optreden. Onderzoek naar gebruik van rhC1NH voor andere indicaties bevindt zich momenteel in Fase I.

De Europese Commissie verleende op 2 augustus 2006 goedkeuring voor de toelating van ATryn[®], het eerste door transgene dieren geproduceerde preparaat, op de markt van de lidstaten van de Europese Unie^{12,56} (zie ook paragraaf 6.2.1).

De Europese toelating van ATryn[®] stuitte aanvankelijk (februari 2006) op een afwijzing. Het Europese agentschap EMEA had een deel van de experimenteel behandelde patiënten met erfelijk angio-oedeem buiten beschouwing gelaten, zodat het aantal te gering was voor de beoordeling. Het ging om patiënten die een grote chirurgische ingreep moesten ondergaan of bevallen van een baby, en alleen de eerste categorie werd beoordeeld. Ook ontbraken gegevens over een eventuele immunrespons. Op verzoek van de aanvrager werden de gegevens nader bekeken en werden alsnog alle patiënten geïnccludeerd.

Het is duidelijk dat de Europese en Amerikaanse autoriteiten die de toelaatbaarheid van medicijnen beoordelen (EMEA en FDA) deze nieuwe producten op de gebruikelijke wijze bezien: ze moeten werkzaam en veilig zijn, en bij voorkeur voorzien in een ongedekte behoefte (er zijn geen middelen beschikbaar of de beschikbare middelen zijn kwalitatief minder goed dan het nieuwe preparaat).

De recente geschiedenis rond *Pharming* geeft aanwijzingen dat het Nederlandse Besluit Biotechnologie bij dieren *Pharming* er toe bracht haar R&D activiteiten naar het buitenland te verplaatsen. Weliswaar geldt er in Nederland geen absoluut verbod op de transgenese van dieren voor de productie van biomedische eiwitten in de melk, maar de regelgeving voorziet in een "Nee, tenzij..."-beleid. Dit is een ethisch criterium dat (volgens het vigerende toetsingsmodel) impliceert dat het genetisch modificeren van dieren voor dit doel niet toegestaan wordt als er reële alternatieven zijn om dezelfde producten te maken. In het beginstadium van de ontwikkeling van een medicijn valt echter nog weinig te zeggen over de eigenschappen van de preparaten die via de verschillende alternatieve productiewijzen zullen worden gemaakt. Het kwaliteitsverschil tussen de verschillende productiewijzen (micro-organisme, cellijn of zoogdier) is niet gelegen in de primaire eiwitstructuur (dezelfde DNA-code leidt tot dezelfde streng van aminozuren), maar in de wijze waarop het eiwit gevouwen wordt en er complexe suikergroepen aan worden gehangen (glycosylering). De glycosylering wordt bepaald door de cel die het eiwit maakt en kan verschillen tussen diersoorten en celtypen, met verschillen in werkzaamheid als gevolg. Andere belangrijke aspecten van beschikbaarheid en gebruik (bijvoorbeeld de kosten) maken geen deel uit van het toetsingsmodel.

Het beleid van extra restrictieve regelgeving in Nederland leidt tot het volgende morele dilemma: is het verdedigbaar dat een geneesmiddel dat niet in Nederland ontwikkeld mag worden wel beschikbaar komt voor de behandeling van Nederlandse patiënten? Of, in omgekeerde redenering, als Nederlandse patiënten wel met deze middelen behandeld worden (een logisch gevolg van Europese toelating), is het Nederlandse standpunt over deze vorm van biotechnologie bij dieren dan nog houdbaar?

6.6.2.2 Impact op wetenschap

Het gebruik van genetisch gemodificeerde proefdieren is in Nederland de laatste jaren gedaald. De systematiek van de registratie in de jaren voor 2000 voorzag niet in een afzonderlijke registratie van genetisch gemodificeerde dieren. De gepresenteerde gegevens hebben alleen betrekking op het gebruik van gewervelde dieren voor onderzoek.

Pharming

Research & Development niet meer in Nederland

recombinant humaan alfa-glucosidase

EMEA en FDA

moreel dilemma



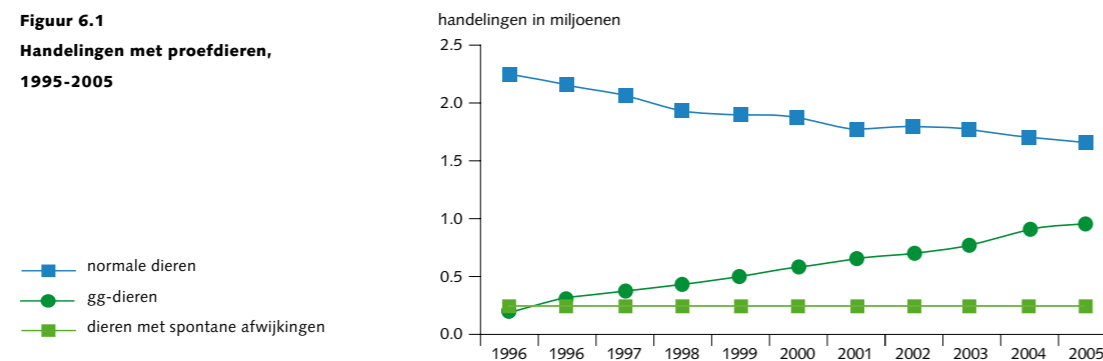
Tabel 6.2
Proefdiergebruik in Nederland⁵⁷

| Jaar | Totaal dierproeven | Genetisch gemodificeerde dieren | Totaal muizen | Genetische gemodificeerde muizen (% van totaal muizen) |
|------|--------------------|---------------------------------|---------------|---|
| 2000 | 745.064 | 89.994 | 307.248 | 89.422 (29,1 %) |
| 2001 | 714.449 | 87.281 | 289.638 | 82.313 (28,4 %) |
| 2002 | 724.025 | 126.356 | 337.517 | 121.625 (36,0 %) |
| 2003 | 620.875 | 98.585 | 296.210 | 94.468 (31,9 %) |
| 2004 | 633.155 | 90.439 | 289.448 | 87.616 (30,3 %) |
| 2005 | 612.809 | 81.608 | 286.342 | 79.552 (27,8 %) |

Het grootste deel van de genetisch gemodificeerde dieren, omstreeks 95%, zijn muizen. Het overige deel betreft beperkte aantallen ratten en konijnen en grotere aantallen amfibieën en vissen.

Om enigszins zicht te krijgen op de impact van de regelgeving in Nederland (Besluit Biotechnologie bij dieren) is het zinvol te vergelijken met enkele buurlanden die ook over meerdere jaren statistische gegevens over het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren voor onderzoek hebben bijgehouden en gepubliceerd.

Figuur 6.1
Handelingen met proefdieren,
1995-2005



Bovenstaande grafiek is ontleend aan een officiële rapportage over het proefdiergebruik in het Verenigd Koninkrijk⁵⁸. Terwijl in Nederland een dalende trend te zien is in het gebruik van genetische gemodificeerde proefdieren, is de trend in het Verenigd Koninkrijk het tegenovergestelde. In 1995 was het aandeel gemodificeerde dieren daar 8 % van het totaal en in 2005 33% van het totaal aantal proefdieren⁵⁸. Hierbij moet wel de aantekening worden gemaakt dat een vergelijking tussen Nederland en het Verenigd Koninkrijk mogelijk niet geheel opgaat, omdat de definitie van genetisch gemodificeerd proefdier niet geheel gelijk is. Aan de tendensen zullen deze definitieverschillen echter weinig afbreuk doen.

Ook in de Bondsrepubliek Duitsland is er een trendmatige toename van het gebruik van genetisch gemodificeerde muizen zichtbaar, over de laatste jaren een toename van ongeveer 50.000 per jaar, tot 348 duizend in 2005 (24% van de muizen). Teruggerekend betekent dat een aantal van ongeveer 100.000 in het jaar 2000 (Nederland in dat jaar circa 90.000).

Het beeld dat hieruit ontstaat - ook in de Verenigd Koninkrijk en Duitsland is wetenschap het belangrijkste doel van het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren - is dat de ontwikkeling van de biomedische wetenschap in Nederland een relatieve voorsprong had, maar is afgeremd door restrictieve regelgeving, dit in weerwil van de grote subsidieprogramma's ter stimulering van biomedisch onderzoek en biotechnologie. Een nadere evaluatie van dergelijke statistieken is wenselijk, in samenhang met een analyse van de (aard en kwaliteit) van de wetenschappelijke output en de eventuele 'gemiste kansen' tot het verfijnen van dierproeven en het reduceren van het aantal dieren per onderzoeksproject. De tijd is hiervoor rijp, omdat nu over een voldoende lange termijn retrospectief onderzoek kan worden uitgevoerd.

6.6.3 Gebruiksdieren

Het Europese landbouwbedrijfsleven investeert niet in de ontwikkeling van genetisch gemodificeerde productiedieren omdat daarvoor geen grote markt wordt voorzien. Men zet wel intensief in op de toepassing van (gen)omics technologieën bij de dierfokkerij, onder andere voor herkomstverificatie en

'marker-assisted breeding', voor diergezondheid (bijvoorbeeld ziekteresistentie) en gewenste productie-eigenschappen³⁰. Om allerlei redenen is dit beleid verdedigbaar. Het voorziet alleen niet in de introductie van soortvreemde genen waar dat eventueel nuttig zou zijn (bijvoorbeeld de eerder beschreven "Enviropig" met expressie van plantaardige fytase in het speeksel, dat de beschikbaarheid van fosfor en een aantal mineralen uit de voeding verbetert en daarmee de milieubelasting vermindert).

Overigens zijn bijna alle genetisch bepaalde eigenschappen die in de populatie voorkomen en waarin natuurlijke variatie bestaat, door gericht fokken te beïnvloeden. De huidige regelgeving is niet belemmerend voor de ingezette koers. Voor de verdere toekomst is het voor Nederland van groot belang hoe het beleid in Europa zich verder ontwikkelt (landbouwbeleid en technologiebeleid).

6.6.4 Opvattingen van burgers en het publieke debat

Publieke discussie over toepassing van genetische modificatie bij dieren beperkt zich Nederland in feite tot het biomedische gebied, geïnstitutionaliseerd en gejuridiseerd binnen de context van de vergunningprocedure voor biotechnologie bij dieren. Deze formele discussie, die tijdens de hoorzittingen wordt gevoerd, levert niet of nauwelijks nog nieuwe ethische inzichten op. De status quo, zoals eerder gesteld, is dat vrijwel uitsluitend wordt geageerd tegen dierproeven in het algemeen, niet de genetische modificatie in het bijzonder. Ook is het zichtbaar dat het aantal aanwezigen bij hoorzittingen geleidelijk afneemt. Mede daardoor, maar mogelijk ook vanwege een gevoel van machteloosheid, daalt eveneens het aantal indieners van zienswijzen volgend op de hoorzittingen.

Door het ministerie van LNV zijn in dit kader tevens gedurende een aantal jaren halfjaarlijkse bijeenkomsten gehouden over biotechnologische vraagstukken. Daarbij was een gevarieerder publiek dan bij de hoorzittingen aanwezig, zij het dat het aanwezige publiek evenmin kon worden gezien als een doorsnee van de Nederlandse bevolking. De onderwerpen die tijdens deze bijeenkomsten aan de orde zijn gesteld zijn:

1. het concept van de dierlijke integriteit;
2. de discussie over alternatieven;
3. de afweging van het belang van de doelstelling;
4. de verdieping van de gehele afweging met betrekking tot biotechnologie bij dieren.

Een conclusie van die thematische bijeenkomsten was dat biotechnologie een onderwerp is waarover in de maatschappij niet direct algemene overeenstemming zal worden bereikt, met name als het gaat om specifieke toepassingen. Een belangrijke winst van deze discussies was wel dat de complexiteit van de materie voor een ieder zichtbaar werd. Het maakte het inleven in standpunten van een ander gemakkelijker, waardoor de vaak vastgeroeste standpunten mogelijk wat losgelaten zouden kunnen worden. Toch kan niet voorbij worden gegaan aan de blijkbaar heersende huiver over de toepassingen van biotechnologie in plant en dier bij de bewoners in grote delen van Europa, waaronder Nederland (zie ook paragraaf 1.2 van deze achtergrondstudie). In delen van Europa zullen de bezwaren zijn ingegeven vanuit levensbeschouwing en geloofsovertuiging. Afwijzing van het 'spelen voor God' is bijvoorbeeld een belangrijk motief.

In de Verenigde Staten speelt vooral een maatschappelijke en politieke discussie over het gebruik van materiaal van menselijke embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Deze discussie is in belangrijke mate religieus gedreven, maar strekt zich nauwelijks uit tot het gebruik van dierlijke embryo's of de genetische modificatie van dieren. Ook in de ontwikkelende economieën van Azië en Zuid-Amerika zijn er wel ethische bezwaren, al of niet ingegeven door religie, maar deze leiden vooralsnog niet tot het opleggen van stringente beperkingen. Studies naar de maatschappelijke perceptie van biotechnologie bij dieren zijn schaars. Studies over de maatschappelijke houding ten opzichte van genetische modificatie bij planten geven aan dat er tussen werelddelen, landen en binnen landen grote verschillen bestaan. In het algemeen heeft de bevolking in Europa een grotere weerstand tegen ecologische risico's verbonden met de introductie van genetisch gemodificeerde planten dan in Amerika en Azië. Die verschillen zijn het grootst als het gaat om planten die als voedsel worden gebruikt, waarbij in Europa veel waarde aan de natuurlijkheid van voedsel wordt gehecht.

Door het Danish Center for Bioethics and Risk Assessment is een studie verricht naar de wijze van participatie van burgers in Frankrijk, Denemarken en Noorwegen in de discussie over biotechnologie⁵⁹. Het blijkt dat er verschillende modellen mogelijk zijn, die vooral voortkomen uit de verhouding tussen de inspraak van de bevolking en de rol van een democratisch gekozen parlement.

vergelijken met enkele buurlanden

hoorzittingen

halfjaarlijkse bijeenkomsten

maatschappelijke perceptie van biotechnologie bij dieren



In de Eurobarometer van 2002 is op het vlak van biotechnologie bij dieren alleen onderzoek gedaan naar de opvatting van burgers over xenotransplantatie. Uit deze studie blijkt dat zowel in Europa als geheel als ook in Nederland gemiddeld de bevolking iets positiever staat ten opzichte van xenotransplantatie dan in de jaren daarvoor. In de speciale Eurobarometer over "Social Values, Science & Technology" van 2005⁶⁰ is, voor zover het dieren betreft, gevraagd naar de maatschappelijke acceptatie van het klonen van dieren ten behoeve van onderzoek naar humane ziekten. In Europa was gemiddeld 31 % pertinent tegen deze vorm van biotechnologie voor dit doel. De rest was bereid het te accepteren, zij het dat de meeste ondervraagden het alleen in speciale omstandigheden accepteerden of als het goed geregeld en gecontroleerd werd. Tussen de lidstaten onderling bestaan grote verschillen in acceptatiegraad. Van 15 % nooit toelaten in Litouwen tot 49 % in Luxemburg. In Nederland vond 27 % van de ondervraagden het niet toelaatbaar.

6.6.5 Politiek en internationaal overheidsbeleid

De discussie over biotechnologie wordt ook buiten Nederland veelvuldig gevoerd. In de internationale context is voor Nederland vooral Europa van belang. In Europa is de politieke discussie over biotechnologie bij dieren, en dan met name de genetische modificatie bij dieren, beperkt van omvang. De Europese Commissie constateert in haar strategische visie van 2002⁶¹ dat het openbare debat over biotechnologie op gang is gekomen, maar dat de publieke opinie is gepolariseerd bij kwesties als genetisch gemodificeerde organismen en specifieke ethische vragen.

De onzekerheid over de maatschappelijke acceptatie heeft in Europa veel aandacht gevraagd ten koste van aandacht voor andere factoren.

De Europese Unie heeft vastgelegd dat biotechnologie een speerpunttechnologie is, maar dat in de verdere ontwikkeling daarbij een aantal voorwaarden van belang zijn. Zij constateert dat:

1. Biowetenschappen en biotechnologie mogelijkheden bieden om aan talrijke mondiale behoeften inzake gezondheid, ouder worden, levensmiddelen, milieu en duurzame ontwikkeling tegemoet kunnen komen, maar dat
2. Een brede maatschappelijke steun essentieel is, waarbij de nodige aandacht moet worden besteed aan ethische en maatschappelijke implicaties en bezorgdheden. Hoe kan Europa een doeltreffend, geloofwaardig en verantwoord beleid voeren dat het vertrouwen en de steun van de burger geniet?
3. De wetenschappelijke en technologische revolutie wereldwijd een realiteit is, die voor alle landen ter wereld, rijk of arm, nieuwe kansen en uitdagingen biedt.

De vraag waar de Europese Unie zich voor gesteld ziet, is hoe Europa het best de menselijke, industriële en financiële capaciteiten kan aantrekken om deze technologieën te ontwikkelen en toe te passen en tegelijk aan de maatschappelijke behoeften tegemoet kan komen en haar concurrentiepositie kan verstevigen. Hoe kan Europa het best deze mondiale uitdaging aangaan, het interne beleid bepalen met een duidelijke blik naar de buitenwereld en op internationaal vlak zijn belangen verdedigen? Het is duidelijk dat deze discussie niet is afgerond, maar een steeds terugkerend vraagstuk in internationaal verband zal blijven. Wel heeft de Europese Unie aangegeven dat biotechnologie op een aantal terreinen het meest gestimuleerd zou kunnen worden. Voor zover dieren gebruikt worden zijn dit:

1. de gezondheidszorg
2. de voedingsindustrie

De gezondheidszorg heeft wereldwijd een grote behoefte aan een nieuwe en vernieuwende aanpak ten behoeve van een bevolking met een steeds langere levensverwachting. Bovendien kennen vele ziekten nog steeds geen genezing en hebben bestaande behandelingen, bijvoorbeeld voor chronische ziekten, nadelen omdat bijwerkingen optreden. Bestaande geneesmiddelen zoals antibiotica worden minder effectief ten gevolge van resistentievorming bij de pathogene bacteriën. De biotechnologie maakt het mogelijk dat een groter aantal zowel traditionele als nieuwe geneesmiddelen en medische diensten op een goedkopere, veiliger en ethisch meer verantwoorde manier worden geproduceerd.

De Europese Unie heeft aangegeven dat het succes van elke kenniseconomie schuilt in het genereren, verspreiden en toepassen van nieuwe kennis. Daarom zijn investeringen in onderzoek en ontwikkeling, opleiding en scholing en nieuwe manieren van management van groot belang om de uitdagingen van de biowetenschappen en de biotechnologie aan te kunnen. Echter, het totaal van de Europese investe-

ringen in onderzoek en ontwikkeling ligt achterop bij onder anderen de Verenigde Staten. Bovendien kent Europa fragmentatie van de overheidssteun voor onderzoek. Ook blijft het niveau van de interregionale samenwerking inzake onderzoek en ontwikkeling tussen bedrijven en instellingen uit diverse streken en lidstaten laag.

De Europese Unie stelt dat zonder een brede maatschappelijke acceptatie en steun de ontwikkeling en het gebruik van de biowetenschappen en de biotechnologie in Europa controversieel zal blijven. Dit betekent een belemmering van de voordelen ervan en mogelijk een rem op het concurrentievermogen. Er bestaat in Europa brede steun voor een aantal fundamentele waarden en doelstellingen. Sommige daarvan, zoals de vrijheid van onderzoek, de intrinsieke waarde van kennis, of de morele plicht ziekten en honger te helpen bestrijden, pleiten eerder voor een ontwikkeling en verdere toepassing van deze nieuwe technologieën. Andere vragen om verduidelijking van de criteria en voorwaarden voor de ontwikkeling en toepassing van biowetenschappen en biotechnologie, zoals het belang dat gehecht wordt aan het rekening houden met morele en maatschappelijke implicaties, aan transparantie en verantwoordingsplicht bij het nemen van besluiten, de beperking van de risico's en de vrijheid van keuze voor de consument. De publieke acceptatie hangt volgens de Europese Unie grotendeels af van de gepercipiëerde voordelen van biowetenschappen en biotechnologie. De enquêtes van Eurobarometer wijzen uit dat het grote publiek niet al te veel verwacht van de biotechnologie, met uitzondering van vooruitgang op medisch gebied. Over sommige toepassingen heerst ook grote onzekerheid en men staat huiverig tegenover de maatschappelijke impact en de risico's van deze technologieën.

fundamentele waarden en doelstellingen

6.7 Samenvatting

- De genetische modificatie van (proef)dieren voor wetenschappelijk onderzoek neemt wereldwijd sterk toe. De mogelijkheid om daarmee de rol van genen te duiden heeft de plaats ingenomen van klassieke onderzoeksmethoden en draagt bij aan alternatieven voor dierproeven (vermindering, verfijning, vervanging). Dit geldt ook voor andere X-omics technieken die het mogelijk maken om complexe processen in het lichaam als kanker, veroudering en ontwikkeling op het niveau van orgaan en weefsel op een integrale manier te bestuderen en het dier in de tijd te vervolgen.
- Voor de dierfokkerij wordt door de diverse sectoren niet ingezet op genetische modificatie, maar op 'marker-assisted breeding' voor versnelde fokselectie met oog op diergezondheid, productkwaliteit, productie-eigenschappen en kwaliteitscontrole (verificatie van afstamming, of van herkomst van dierlijk eiwit in producten). Deze ontwikkeling wordt ook in het Europese technologiebeleid krachtig ondersteund. Daarnaast zijn er enkele voorbeelden van genetische modificatie van gebruiksdieren t.b.v. het milieu en productkwaliteit. Gerichte fokselectie blijft het meest aantrekkelijk, maar wordt tegenwoordig ondersteund door genomische analyse (van fenotype naar genotype).
- Reproductief klonen en genetische modificatie van huisdieren heeft brede aandacht in de media gekregen. Het is echter alleen relevant en haalbaar voor researchdoeleinden. Andere initiatieven (bijvoorbeeld voor het opnieuw tot leven brengen van uitgestorven diersoorten) zijn tot nu toe niet mogelijk gebleken.
- Biotechnologie bij dieren voor medische doeleinden roept bij de Europese burger relatief weinig morele weerstand op. Ook het voorschrijdend inzicht dat gevormd is bij de uitvoering van het Besluit biotechnologie bij dieren (ethische toets in het kader van speciaal vergunningstraject) wijst dat uit. Er zijn aanwijzingen dat deze extra wettelijke regeling in Nederland een rem heeft betekend voor het biomedisch onderzoek en heeft geleid tot verplaatsing daarvan naar het buitenland. De diverse wetsevaluaties die de afgelopen jaren hebben plaatsgevonden hebben zich niet gericht op onderzoek van deze impact op wetenschapsbeoefening en technologieontwikkeling, noch het verantwoord gebruik van proefdieren daarvoor (o.a. ontwikkeling en gebruik van alternatieven die proefdieren en dierproeven besparen).
- Medicinale stoffen (eiwitten) kunnen geproduceerd worden in daartoe gemodificeerde dieren, indien daaraan voordelen verbonden zijn zoals een grotere mate van zuiverheid, betere werkzaamheid/minder immunogeniciteit of lagere kosten (vooral van belang voor de behandeling van chronische of aangeboren ziekten). Deze ontwikkeling is in Nederland gestuit op het Besluit biotechnologie bij dieren, maar inmiddels komen dergelijke geneesmiddelen in Nederland beschikbaar (Europese registratie). Dit scheidt een dilemma voor het beleid.

biotechnologie een speerpunt

gezondheidszorg

investeringen



Referenties

- 1 Dol, M. et al. (1999). Animals in Philosophy and Science: Recognizing the intrinsic value of animals. *Beyond animal welfare*. 3:93-96
- 2 Tesson, L. et al. (2005). Review: Transgenic modifications of the rat genome. *Transgenic research* 14:531-546
- 3 Chan A.W S. et al. (2001) Transgenic Monkeys Produced by Retroviral Gene Transfer into Mature Oocytes, *Science* 291:309-312
- 4 Commissie Biotechnologie bij Dieren (2006). Jaarverslag 2005. p. 10-11
- 5 Wu SC-Y. et al. (2006). PiggyBac is a flexible and highly active transposon as compared to Sleeping Beauty, Tol2 and Mos1 in mammalian cells. *Proceedings of the national academy of sciences* 103:15008-15013, E-pub ahead of print
- 6 Morita T. Yoshizaki G. en Takeuchi T. (2004). Fish eggs as bioreactors : the production of bioactive luteinizing hormone in transgenic trout embryos. *Transgenic research* 13:551-557
- 7 Pharming (2007). Internet: www.Pharming.com/index.php?act=prod
- 8 GTC Biotherapeutics (2007) Internet: www.gtc-bio.com/presreleases/pr030207.html
- 9 Mikus T. et al. (2004). Generation and phenotypic analysis of a transgenic line of rabbits secreting active recombinant human erythropoietin in the milk. *Transgenic research* 13:487-498
- 10 Kwon D-N. et al. (2006). Dynamic control of oligosaccharide modification in the mammary gland: linking recombinant human erythropoietin. *Transgenic research* 15:37-55
- 11 Lillico SG. et al. (2007). Oviduct-specific expression of two therapeutic proteins in transgenic hens. *Proceedings of the national academy of sciences* 104:1771-1776
- 12 European Medicines Agency. Internet : www.emea.europa.eu/
- 13 Schmidt C. (2006). Belated approval of first recombinant protein from animal. *Nature biotechnology* 24:877
- 14 GTC Biotherapeutics. Internet: www.gtc-bio.com/science/howitworks.html
- 15 Leo Pharma. Internet: www.leo-pharma.com
- 16 Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. (1995). Points to Consider in the Manufacture and Testing of Therapeutic Products for Human Use Derived from Transgenic Animals
- 17 Martin C. et al., (2005). Transgenic expression of CTLA4-Ig by fetal pig neurons for xenotransplantation. *Transgenic research* 14: 373-384
- 18 Persbericht Queen Mary University of London (2006): Queen Mary scientists regrow damaged nerves using silk fibres. Internet: www.qmul.ac.uk/news/newsrelease.php?news_id=216. 13 april 2006
- 19 Hakimi O. et al. (2005). Interaction of Myofibroblasts with Silk Scaffolds. *European cells and materials* 10: 46 (Supplement 2)
- 20 Yang Y. et al. (2007). Biocompatibility evaluation of silk fibroin with peripheral nerve tissues and cells in vitro. *Biomaterials* 28:1643-1652
- 21 Dragunsky EM. (2006). Further development of a new transgenic mouse test for the evaluation of the immunogenicity and protective properties of inactivated poliovirus vaccine. *Journal of infectious diseases* 194:804-807
- 22 Wijnhoven SW. en Van Steeg H. (2003). Transgenic and knockout mice for DNA repair functions in carcinogenesis and mutagenesis. *Reviews in toxicology*. 193:171-187
- 23 Van der Laan JW. en Spindler P. (2002). The in vivo rodent test systems for assessment of carcinogenic potential. *Regulatory toxicology and pharmacology* 35:122-5
- 24 Catteruccia F., Benton J. en Crisanti A. (2005). An Anopheles transgenic sexing strain for vector control. *Nature biotechnology* 23:1414-1417
- 25 Atkinson P. (2005). Green light for mosquito control. *Nature biotechnology* 23:1371-1372
- 26 Knols B. et al. (2006). GM sterile mosquitoes — a cautionary note. *Nature biotechnology* 24:1067-1068
- 27 COGEM (2005). Signalering :Transgene muggen als wapen in de strijd tegen malaria. *CGM/050202-05*
- 28 Pew Initiative on Food and Biotechnology. (2004). "Bugs in the system?" Issues in the science and regulation of genetically modified insects. January 2004
- 29 United States Department of Agriculture: animal and plant health inspection service. Internet: www.aphis.usda.gov
- 30 European Commission (2003). Genomics research in livestock – what does it offer? evaluation EC 5th Framework, Strategic Support Actions in the Sixth Framework Programme
- 31 Maanen Van, G. (2006). Biggencastratie wordt overbodig. *Weekblad voor Wageningen UR* 8e jaargang / 15.06.2006
- 32 Stichting Food Valley. (2005). Projectplan – Melk op Maat, gebiedsgericht innovatie beleid (augustus 2005)
- 33 Arendonk Van J. (2005). Milk genomics als basis voor product innovatie in de zuivelketen. Jaarverslag STW 2005. Project WGC.6917
- 34 Pursel, V.G. (1987). Progress on gene transfer in farm animals. *Veterinary immunology and immunopathology* 17: 303-312
- 35 Wheeler MB., Walters EM. en Clark SG. (2003). Transgenic animals in biomedicine and agriculture: outlook for the future *Animal Reproduction*. *Science*. 79 265-289
- 36 National Research Council. (2002). *Animal Biotechnology: Science based concerns*. National Academy Press, Washington D.C.
- 37 Richt JA., et al. (2007). Production of cattle lacking prion protein. *Nature Biotechnology* 25:132-138
- 38 Donovan DM., Kerr DE. en Wall RJ. (2005). Engineering disease resistant cattle. *Transgenic research* 14:563-567
- 39 Forsberg CW., et al. (2002) The Enviropig physiology, performance, and contribution to nutrient management advances in a regulated environment: the leading edge of change in the pork industry. *Journal of animal science*. 81E. Supplement 2: E68-E77
- 40 EN13: The Enviropig™: From the research Lab to the Market Place
- 41 Yasawa R., Hirono I., en Aoki T. (2006). Transgenic zebrafish expressing chicken lysozyme show resistance against bacterial disease. *Transgenic research* 15:385-391
- 42 Allimudin et al. (2005). Enhancement of EPA and DHA biosynthesis by over-expression of masu salmon $\Delta 6$ -desaturase-like gene in zebrafish. *Transgenic research* 14:159-165
- 43 Prather RS. (2006). Cloned transgenic heart-healthy pork? *Transgenic research* 15:405-407
- 44 Arendonk van J. (2005) Milk genomics als basis voor product innovatie in de zuivelketen. Jaarverslag STW 2005. Project WGC.6917
- 45 CBC news (2006). Internet: www.cbc.ca/money/story/2006/10/12/cloned-cats.html
- 46 ViaGen, Genetic savings and clone. Internet: www.savingsandclone.com
- 47 Lee BC., et al (2005) Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature*;436:641
- 48 Kim MK (2007) Birth of viable female dogs produced by somatic cell nuclear transfer. *Theriogenology*. 67:941-947
- 49 Kim MK (2007) Endangered wolves cloned from adult somatic cells. *Cloning stem cells*. 9:130-137
- 50 Australian museum online. Thylacine project (2005) Internet: www.amonline.net.au/archive.cfm?id=1980
- 51 Verhue D. en Verzijden D. (2003). Burgeroordelen over de veehouderij: Uitkomsten publieksonderzoek, Bureau Veldkamp, onderzoek uitgevoerd in opdracht van het Rathenau Instituut
- 52 USBO, Universiteit Utrecht. (2005). Evaluatie Besluit Biotechnologie bij Dieren mei 2005
- 53 Evaluaties Besluit biotechnologie bij dieren. 2001, 2005
- 54 "Verdere vereenvoudiging regelgeving biotechnologie", rapport in opdracht van het ministerie van Justitie, Den Haag, Augustus 2006, in het kader van het programma Bruikbare Rechtsorde
- 55 Myozyme. Internet : www.myozyme.com
- 56 Schmidt C, (2006). Belated approval of first recombinant protein from animal. *Nature biotechnology* 24:877
- 57 "Zo doende" 2000-2005, jaaroverzichten van de Voedsel en Waren Autoriteit over dierproeven en proefdieren
- 58 Secretary of State for the Home Department (2005). Statistics of scientific procedures on living animals Great Britain" p. 10
- 59 Danish Centre for Bioethics and Risk Assessment, (2004). Public participation in bio-technology assessment
- 60 Europese Commissie (2005). Social Values, Science & Technology. Speciale Eurobarometer 225
- 61 Europese Commissie (2002). Biowetenschappen en biotechnologie – een strategie voor Europa, COM (2002) 27



Bijlage 1

Verslag stakeholdersconsultatie

Vrijdag 30 maart 2007, Hoog Brabant te Utrecht

De bijeenkomst wordt geopend door de dagvoorzitter Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman (voorzitter stuurgroep Trendanalyse en voorzitter van de COGEM). Zoeteman heet alle aanwezigen van harte welkom en leidt het doel van de bijeenkomst kort in.

De Trendanalyse wordt in opdracht van VROM en de mede betrokken departementen van VWS en LNV geschreven. De COGEM, Gezondheidsraad en CBD zijn gevraagd om een trendmatige analyse van biotechnologische ontwikkelingen op te stellen en deze in 2007 te presenteren. Hiertoe is een stuurgroep opgericht die de voortgang van de trendanalyse bewaakt. Deze stuurgroep bestaat uit de voorzitters en secretarissen van de drie organisaties. Daarnaast is er een projectcommissie benoemd, die de verantwoordelijkheid draagt voor de totstandkoming van de trendanalyse.

De trendanalyse bestaat uit een analyse waarin 8 prioritaire trends worden aangegeven en een achtergrondstudie waarin een overzicht van de ontwikkelingen in de verschillende sectoren wordt gepresenteerd.

Zoeteman besluit zijn inleiding met het expliciteren van het doel van deze workshop: het bespreken van de bevindingen en de analyse van de projectcommissie op de volgende punten: 1.) zijn de gehanteerde argumenten van de trends volledig, 2.) zijn belangrijke trends wellicht vergeten en 3.) welke wetenschappelijke dilemma's zijn met de trends verbonden?

Zoeteman geeft het woord aan Prof. dr. Nico Leschot, voorzitter van de projectcommissie, om de concepttrendanalyse toe te lichten.

Leschot start zijn presentatie met een aantal definities van biotechnologie. Vervolgens geeft hij aan dat bij de trendanalyse is gekozen voor een pragmatische aanpak waarbij biotechnologie voornamelijk staat voor datgene wat de media, het beleid en het grote publiek onder biotechnologie verstaan.

Er is gekozen om een beperkt aantal trends onder de aandacht te brengen die op dit moment aandacht van politiek en beleid verdienen. Dit om te voorkomen dat door opsomming van alle trends, dilemma's en kansen het overzicht verloren gaat en de beleidsurgentie van sommige trends onderbelicht wordt. In de Achtergrondstudie wordt een breed overzicht geboden van alle actuele ontwikkelingen in de biotechnologie.

Leschot licht toe welke criteria hebben meegewogen bij de keuze voor de trends. Deze criteria worden gevormd door de impact van een ontwikkeling, beleids- of maatschappelijke relevantie, tijdsduur van 5 jaar waarop de trend zichtbaar zal worden, realiteitsgehalte en tenslotte de nieuwigheids-waarde.

Vervolgens geeft Leschot een aantal voorbeelden van trends die zijn afgefallen en de achterliggende redenen. Hieronder vallen onder andere stamceltherapie, bionanotechnologie en forensisch onderzoek. Daarna worden de prioritaire trends die op dit moment zijn opgenomen in de concepttrendanalyse door hem gepresenteerd. Aanwezigen in de zaal nodigt hij uit tot het stellen van vragen.

De prioritaire trends:

Trend 1: Milieu

Gevraagd wordt waarom biobrandstoffen als prioritaire trend worden aangemerkt terwijl het naar verwachting nog vele jaren zal duren voordat een daadwerkelijke toepassing verwacht wordt. Leschot geeft aan dat de tweede generatie biobrandstoffen veelbelovend is en dat op korte termijn actie nodig is op het gebied van beleid en investeringen. Daarom is deze trend wel opgenomen.

Trend 2: Wetgeving

Gevraagd wordt waarom er in Europa eigenlijk is gekozen voor een proces-benadering om ggo's te beoordelen. Leschot antwoordt dat dit historisch zo is gegroeid. Vanuit de zaal wordt dit antwoord aangevuld met de opmerking dat veel mensen in de samenleving willen weten of er tijdens het productieproces gebruikt gemaakt wordt van genetische modificatie en dat daarom een onderscheid gemaakt moet worden indien gentechnologie gebruikt is in de productieketen.

Trend 3: Voeding

Vanuit de zaal wordt opgemerkt dat de afwijzende houding van de consument in de trend overdreven wordt. De burger is wel terughoudend of voorzichtig, al is het merendeel van de consumenten van mening dat de technologie verder ontwikkeld moet worden en wel voornamelijk op medisch gebied en ook daar waar het de ontwikkeling van "gezondheidsbevorderend" voedsel betreft. Er wordt daarbij gerefereerd aan het onderzoek van RTL 4.

Leschot geeft aan dat de consument weliswaar niet geheel afwijzend tegenover biotechnologische toepassingen staat, maar dat zij op zijn minst erg voorzichtig en terughoudend ten aanzien van deze ontwikkelingen blijven.

Vanuit de zaal wordt opgemerkt dat de algemene houding in Europa toch over het algemeen meer afwijzend is. Een ander is van mening dat bij dit soort zaken niet enkel naar Europa als geheel gekeken moet worden omdat er in de verschillende landen grote verschillen bestaan in de houding ten opzichte van ggo's.

Trend 4: Dieren

Sommigen zijn van mening dat deze trend geen ggo-specifieke problematiek vertegenwoordigt. Er worden in Nederland meer importproducten aangeboden die in Nederland zelf op die manier niet geproduceerd mogen worden.

Iemand merkt op dat de discussie over de vraag of deze producten al dan niet moeten worden aangeboden een non-issue is. Men kan ervoor kiezen om de patiënten te benadelen door ze de medicijnen niet te verstrekken of ervoor te kiezen om inconsequent te zijn. De overheid zal beide opties niet ondersteunen.

Opgemerkt wordt dat er wel een duidelijk onderscheid gemaakt moet worden tussen een biotechnologische en een maatschappelijke ontwikkeling. Biotechnologische ontwikkelingen en politiek debat dienen gescheiden te blijven.

Vanuit de zaal wordt aangegeven dat deze producten op basis van gg-dieren in theorie in Nederland gemaakt kunnen worden. In de wet- en regelgeving worden echter strikte voorwaarden gesteld waardoor de productie van dergelijke farmaceutica in gg-dieren in Nederland naar alle waarschijnlijkheid niet zal plaatsvinden. Op dit gebied kan het ondernemersklimaat in Nederland momenteel slecht genoemd worden.

Daarnaast wordt erop gewezen dat in deze trend een duidelijk onderscheid gemaakt moet worden tussen ggo-productie voor sport en vermaak, zoals de gloeivisjes, en ggo-productie voor bijv. farmaceutische middelen. Dit zijn twee verschillende zaken.

Trend 5: Vaccins

Leschot geeft aan dat deze trend nog ter discussie staat en dat de projectgroep nog tot een eindoordeel moet komen.

Trend 6: Diagnostiek

Vanuit de zaal wordt bevestigd dat de diagnostische mogelijkheden sterk toenemen. Het probleem is echter niet altijd dat er geen medicatie voorhanden is of geen behandeling mogelijk is, maar dat deze behandeling te kostbaar is. Medicijnen komen niet op de markt omdat ze te duur zijn.

Daarnaast wordt opgemerkt dat het belang van een diagnose voor (toekomstige) patiënten niet onderschat moet worden. Diagnose levert ook een bevestiging en in veel gevallen een prognose. Dit kan patiënten een enorme zoektocht besparen. De vraag van wel of niet testen als er geen behandelingsperspectief is, is daarom niet aan de orde volgens deze spreker.



Trend 7: Etniciteit

Leschot licht deze trend kort toe met enkele voorbeelden waaruit blijkt dat etniciteit van belang kan zijn bij diagnostiek en onderzoek.

Trend 8: Economie

De vraag wordt gesteld welke definitie van biotechnologie bij deze trend is gehanteerd. Als gekeken wordt naar de productie van biobrandstoffen zou de agrarische sector ook in beschouwing moeten worden genomen. Er wordt geantwoord dat het hier alleen de gespecialiseerde biotechnologie bedrijven betreft. Iemand anders merkt op dat de doorgroei van bedrijven niet alleen in de biotechnologiesector een probleem is. Ook in de ICT sector is dit een bekend fenomeen. Er wordt opgemerkt dat de ontwikkelfase van een biotechnologieproduct echter aanmerkelijk langer is dan die van een ICT-toepassing en dat dit de doorgroei extra bemoeilijkt.

Algemene opmerkingen

In het kader van algemene opmerkingen over de trends, wordt opgemerkt dat de trends weinig samenhang vertonen door de diversiteit van de onderwerpen. Ze verschillen erg in omvang en grootte en zijn moeilijk vergelijkbaar. Door overkoepelende thema's als waarden, normen en religie in ogenschouw te nemen kan een betere vergelijking worden gemaakt en wordt het beter inzichtelijk waar de trends vandaan komen. Zoeteman reageert op deze opmerking door te bevestigen dat de gekozen trends inderdaad een grote diversiteit hebben en ook een verschillende lading. Deze diversiteit illustreert de verschillende waarden in de mondiale maatschappij en de vragen die dit in Nederland oproept.

Leschot nodigt de aanwezigen uit om de acht gekozen trends te bespreken in drie parallelle sessies. De aanwezigen zijn al naar gelang hun expertise ingedeeld in drie groepen (landbouw, industrie en medisch/dieren). Per trend zal worden besproken in hoeverre de thema's aan de orde komen en/of eventueel nog aangevuld moeten worden. Daarnaast is er de gelegenheid om aan te geven welke trends of thema's worden gemist. Na afloop van de discussie zal elke groep zijn bevindingen plenair toelichten.

Discussiegroep landbouw

Aanwezigen: Fentener van Vlissingen (Erasmus MC), De Vriend (Lis Consult), Hogervorst (Ministerie van VROM), Glandorf (Bureau GGO), Meijer (Oxfamnovib), Van den Hurk (Plantum NL), Van den Assum (Ministerie van LNV), Uitzetter (Ministerie van Economische Zaken), Van der Kamp (Niaba, TNO), Van Loon (BVF platform), Van de Sande (Ministerie van Buitenlandse Zaken, DGIS).

De Vriend zal optreden als gespreksleider in de discussie. Van der Kamp zal de resultaten van de discussie presenteren aan de andere groepen. In de discussie zullen achtereenvolgens trend nr. 2 en trend nr. 3 worden besproken. Daarna is er de gelegenheid om eventuele aanvullende trends te bespreken.

Trend 2: Wetgeving

Van den Hurk geeft aan dat Nederland sterk staat op het gebied van de ontwikkelingen in de plantenveredeling. Er zijn allerlei nieuwe technieken onderweg, waarvoor de huidige regelgeving tekort schiet. Het is niet duidelijk of bepaalde technieken al dan niet onder de gg-regelgeving EU 2001/18 vallen. In de concept trendanalyse wordt gemeld dat een aantal van de nieuwe technieken onder deze regeling vallen. Dit is echter nog niet zeker en juist de vraag.

Fentener van Vlissingen merkt op dat etikettering bovendien lastig wordt wanneer de gg-claims niet te meten zijn omdat het eindproduct geen ggo is (in die zin dat het eindproduct geen genetische modificatie meer bevat). Dit is voornamelijk een probleem voor de export van producten. Van der Kamp is het daarmee eens. De EU heeft in haar regelgeving gekozen voor een productbenadering, maar in het eindproduct is dit niet altijd te achterhalen. Zo blijkt steeds meer bij de nieuwe technieken dat hoewel er genetische modificatie is toegepast in het productieproces het eindproduct geen genetische modificatie meer bevat. Men zou meer aandacht kunnen besteden aan het werken met een certificeringsketen.

Van Loon wijst erop dat er bovendien meer aandacht moet komen voor de positieve aspecten van gg-gewassen. Door genetische modificatie technieken kunnen bestrijdingsmiddelen (pesticiden en herbiciden), vervangen worden. De discussiegroep is het erover eens dat zowel de regelgeving als de definities die daarin voorkomen vaak niet duidelijk zijn. Bovendien is het de vraag of etikettering wel zinvol en mogelijk is. Sommige gg-producten zijn straks niet meer te onderscheiden in genetische opmaak of in gebruik van niet-gg-producten.

Er wordt opgemerkt dat het onderzoek wordt belemmerd door onduidelijk regelgeving. Dit is ook mede de oorzaak van het gebrek aan innovatie in Nederland. Het is simpelweg niet mogelijk om nieuwe ontwikkelingen door te voeren. Van den Hurk wijst erop dat de Nederlandse plantenveredelingsector, 2de in de wereld, nog steeds erg innovatief is en dat ook wil blijven. Het is daarvoor echter wel van belang dat de regelgeving meegroeit en deze innovatie niet belemmert. Daardoor loopt de plantenveredelingsector echter vooruit op de regels. Van Loon is van mening dat de regels innovatie in zekere zin beperken. De huidige ggo-regelgeving past niet op wat er gaande is in het veld. Bijvoorbeeld bij technieken waarbij de nakomelingen technisch gezien geen ggo meer zijn omdat zij geen genetische modificatie meer bevatten, is het de vraag of dan geldt dat "eens een ggo, altijd een ggo".

De Vriend stelt voor de discussie als volgt samen te vatten: 1.) de Nederlandse plantenveredeling heeft een sterke positie, nieuwe technieken doen echter de grens tussen ggo en niet-ggo vervagen, 2.) de procesbenadering die Nederland hanteert zal daarom opnieuw onder de loep genomen moeten worden, 3.) naast een keuze voor een proces- of productbenadering zal hier inhoud aan moeten worden gegeven waardoor onduidelijkheden die in de huidige wetgeving bestaan, worden weggenomen, 4.) de interpretatie van de definities en regels in de huidige regelgeving behoeft ook aandacht omdat zij niet altijd goed toe te passen zijn op de actuele situatie met de introductie van nieuwe technieken.

Van Loon stelt dat er eigenlijk geen product zo veilig is als een gg-product. Er zijn weinig producten die zo grondig gecontroleerd en getest worden als gg-producten. Tot nog toe zijn zowel de procedures om ggo's te maken als de eindproducten veilig gebleken. De onrust die ontstaat bij burger en consument komt voort uit onzekerheid over keuzevrijheid en veiligheid.

Wil de consument alles weten? Van den Hurk stelt de vraag hoe ver de keuzevrijheid voor de consument eigenlijk moet gaan. Zeker als er straks geen fysiek onderscheid meer te maken is, of niet meer aantoonbaar is of een product of gewas genetisch gemodificeerd is of niet.

Van der Kamp wijst er wederom op dat een goed certificeringssysteem tijdens de productie hier uitkomst zou kunnen bieden. Hogervorst oppert het idee dat men ook producten zou kunnen labelen waarin juist geen genetische modificatie is gebruikt tijdens het productieproces. Net zoals dat dit nu voor biologische producten gedaan wordt. Er wordt opgemerkt dat een etikettering voor niet-ggo's het product juist bijzonder maakt en in een uitzonderingspositie plaatst.

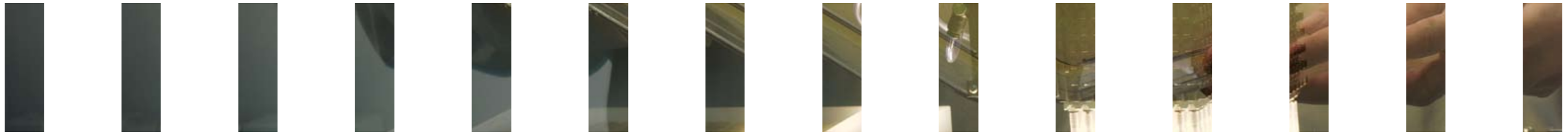
Van Loon komt terug op de beoordeling van trend nr. 2: De trend is herkenbaar, maar er moet meer onderstreept worden dat de huidige regelgeving onduidelijk is. De overheid zal hierover moeten nadenken, en kan dit het beste doen in de vorm van definities en kansen op zowel biologisch (het voorkomen van ziekten en plagen bij planten) als economisch (bijvoorbeeld grotere opbrengst) vlak. Genetische modificatie van gewassen kan meer garantie bieden voor zowel productbeleid als veiligheid.

De gevolgen van een onduidelijke en wisselende regelgeving heeft ook internationaal impact. De wet en regelgeving voor gg-gewassen is verwarrend en kan bovendien leiden tot handelsconflicten. Hierover zouden mondiale afspraken gemaakt moeten worden.

Van der Kamp vat de discussie over trend nr 2. nogmaals samen: 1.) de plantenveredeling in Nederland is een sterke sector, door nieuwe technieken vervaagd de grens tussen ggo en niet-ggo en zijn definities moeilijker toepasbaar om een helder onderscheid te maken, 2.) de product- procesbenadering is een issue. Het gaat hierbij zowel om de keuze voor een van beide benaderingen als de inhoud / definitie van deze benadering, 3.) de toename van ggo's en de verschillende benaderingen / regelgeving leidt tot handelsconflicten. De toename van het areaal aan gg-gewassen zal dit versterken, 4.) de voordelen voor zowel sector als consument moeten meer benadrukt worden, op zowel economisch als biologisch vlak.

Trend 3: Voeding

Er wordt gemeld dat de consument juist niet wordt geconfronteerd met ggo's. Over gg-producten of ingrediënten in veevoer, wasmiddelen en zuivel wordt nooit gesproken. De consument gebruikt deze



producten zonder zich waarschijnlijk bewust te zijn van het feit dat het gg-producten bevat. Uit angst voor de reactie van de consument zullen bedrijven dit aspect ook niet benadrukken op hun producten. Fentener van Vlissingen merkt op dat de reactie van de consument op gg-producten sterk tijdsgebonden is en verwijst hierbij naar de recente RTL4 enquête waarin de consument zich nauwelijks afwijzend uitspreekt over gg-producten. Bovendien blijkt dat een groot deel van de consumenten niet bereid is om meer te betalen voor ggo-vrije producten.

Van der Kamp merkt op dat in de bestaande situatie veel (afgeleide) ggo's niet zichtbaar zijn. De nieuwe situatie wordt dat het zichtbare deel zal toenemen of meer expliciet vermeld zal worden. Misschien moet de trend worden opgesplitst in een gedeelte over bedoelde en onbedoelde aanwezigheid van ggo's (in de zin van onbedoelde vermenging) en een gedeelte over zichtbare confrontatie met ggo's (in de vorm van labels) en niet zichtbare confrontatie met ggo's. Door de toename van het gg-areaal zal ook het aantal incidenten van onbedoelde vermenging toenemen. Van het totale soja-areaal is bijvoorbeeld al 60% genetisch gemodificeerd, vermenging wordt hierdoor op een zeker moment onvermijdelijk.

De Vriend vraagt of er nog additionele opmerkingen zijn en stelt voor de discussie samen te vatten. Meijer geeft aan dat het probleem van keuzevrijheid niet alleen speelt bij de consument, maar bijvoorbeeld ook bij de producent. Het gaat hier voornamelijk om producenten in ontwikkelingslanden die tegen problemen aanlopen van patenten op gg-zaad, maar ook mogelijk verlies van de afzetmarkt door het telen van gg-gewassen. Er wordt opgemerkt dat dit geen specifiek ggo-gebonden problematiek is. In feite dekt het gebruik van labels zoals dat nu gedaan wordt, niet het gebruik van ggo's. Dit is beleidsrelevant omdat er een discrepantie is in de labeling, t.a.v. de zichtbare en niet-zichtbare ggo's. Van de Sande zegt dat de houding van de consument ook veranderd. De industrie / producenten zouden hier meer met elkaar over moeten communiceren. Als blijkt dat de consument zich minder zorgen is gaan maken over gg-producten in de schappen, dan zou men de regels kunnen verzachten. Als het tegenovergestelde blijkt dan kan men de regels aanscherpen. De suggestie dat de consument niet alles hoeft te weten, lijkt geen goede voedingsbodem voor het vertrouwen in de voedselveiligheid en keuzevrijheid van gg-producten. Vanuit het verleden is de consument nog steeds argwanend tegenover gg-voedsel.

Van der Kamp vat de discussie samen: 1.) de regels voor labeling van gg-producten hebben er toe geleid dat gg-producten uit de schappen en van de markt verdwenen, 2.) er is echter wel een toename van niet-labelingsplichtige en daardoor niet-zichtbare ggo's in veevoer, soja, glucosestroop in frisdrank etc., 3.) het introduceren van gg-producten is een commercieel risico waar grote ketens (zoals AH, McDonalds) omheen blijven draaien, door de mondiale toename van het gg-areaal is de introductie van steeds meer gg-producten echter onvermijdelijk, 4.) het eiland karakter van Europa ten aanzien van gg-gewassen en producten neemt toe, maar deze positie is op de lange termijn niet te handhaven.

Mogelijke nieuwe trends

Ondanks positieve ontwikkelingen op technisch vlak in de plantenveredeling, is het ondernemingsklimaat in Nederland slecht voor innovatieve bedrijven. De wisselende en soms onduidelijke regelgeving vormen een risico.

De keuzevrijheid van producenten in voornamelijk ontwikkelingslanden krijgt weinig aandacht. Ook hier spelen echter problemen, die overigens niet specifiek zijn voor gg-gewassen. Producenten in ontwikkelingslanden krijgen te maken met dure zaden door patenten van bedrijven die de gg-gewassen ontwikkeld hebben. Daarnaast bestaat er het risico van het verliezen van de afzetmarkt door de keuze voor gg-gewassen. Deze gewassen bieden echter ook voordelen, zoals hogere opbrengst doordat gewassen niet meer aangetast worden door plagen en ziekten en het vermijden van pesticiden en herbiciden.

Discussiegroep industrie

Aanwezigen: Bijker (Universiteit Maastricht, gespreksleider), Janssen (NIABA), Van der Graaff (Nefarma), Van Dijck (DSM), Van den Bandt-Stel (VNO-NCW), Van Limborgh (VROM), Plooyer (Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde), Kuipers (RUG en Nederlandse Vereniging Voor Biotechnologie), Van Keulen (COGEM secretariaat, verslag), Van Well (Stichting Toekomstbeeld der Techniek), Scheer (BVF Platform)

Bijker meldt dat eventuele opmerkingen ook nog altijd schriftelijk kunnen worden doorgegeven. Trends 1, 5 en 8 zullen besproken worden. De Graaff zal de resultaten uit deze werkgroep daarna plenair toelichten.

Trend 1: Milieu

Van den Bandt geeft aan dat in het regeerakkoord vermeldt staat dat de komende tijd één miljard geïnvesteerd wordt in duurzame energie. Het lijkt haar nuttig de bevindingen van de projectcommissie ook in te brengen bij andere organisaties die met dit onderwerp bezig zijn.

Janssen geeft aan dat de focus niet alleen gericht moet zijn op biobrandstoffen maar dat ook op andere gebieden milieuwinst te halen is, bijvoorbeeld op het gebied van schonere productiewijzen. Van den Bandt voegt hieraan toe dat ook aangegeven moet worden in welke technologieën in de toekomst het beste geïnvesteerd kan worden.

De Graaff werd bij het lezen van deze trend op het verkeerde been gezet. Het was hem niet duidelijk dat tweede generatie biobrandstoffen kunnen bijdragen aan een vermindering van de CO₂-uitstoot, dit moet beter worden uitgelegd.

Van Dijck is van mening dat biotechnologie een belangrijke rol kan spelen bij de ontwikkeling van biobrandstoffen. Daarnaast ziet hij graag dat er aandacht uitgaat naar de kleinere gebruikers van de biotechnologie. De grote bedrijven zijn ingesteld op het grote pakket aan wet- en regelgeving maar voor kleinere gebruikers, met name in de derde wereld, moet er gekeken worden hoe om te gaan met wet- en regelgeving.

Janssen geeft aan dat Nederland en Europa voorop lopen op het gebied van de industriële biotechnologie en dat hier gebruik van gemaakt moet worden.

Van Limborgh zou graag willen weten of er voor de ontwikkeling van tweede generatie biobrandstoffen ook gg-gewassen ingezet moeten worden. Wat zijn de dilemma's voor de derde wereld? Ook verwijst ze naar het rapport Cramer over de duurzaamheidscriteria voor biomassa dat ook in de trend vermeld kan worden. Daarnaast vraagt zij zich af waarom de overheid moet investeren in de industriële biotechnologie als deze productiewijze vaak zuiniger is in grondstoffen en energie. Waarom wordt dit niet gestuurd vanuit de markt? Van Dijck geeft aan dat dit deels ook gebeurt maar dat er grote investeringen nodig zijn om een productieproces te veranderen en dat bedrijven dit soms te risicovol vinden.

Trend 5: Vaccins

Plooyer is van mening dat deze trend vanwege de maatschappelijke implicaties zeker in de trendanalyse opgenomen moet worden. Anderen zijn het met hem eens. Nederland is een koploper op dit gebied, alleen de samenwerking tussen verschillende groepen valt tegen. Hij zou ook graag zoönosen behandeld zien. Kuiper vult aan dat bacteriële vaccins ook opgenomen moeten worden, bijvoorbeeld een vaccin tegen legionella.

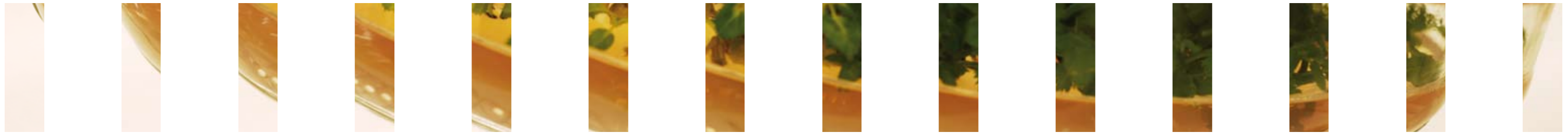
Janssen merkt op dat de tekst over nieuwe virussen lijkt te gaan. Ook mutaties in bekende virussen zoals het griepvirus spelen echter een rol.

Van Limborgh heeft een vraag over de zin "het bedrijfsleven kan deze kosten alleen terugverdienen als zij verzekerd is van een kapitaalkrachtige afzetmarkt". Betekend dit dat de overheid bij voorbaat de toezegging moet doen om een aantal vaccins af te nemen? Kuiper geeft aan dat het ontwikkelingstraject van vaccins vaak langdurig is. Wil een vaccin op tijd beschikbaar zijn dan zullen al in een vroeg stadium investeringen gedaan moeten worden. Deze investeringen zullen alleen worden gedaan indien er een bepaalde afname verzekerd is. In deze kan de overheid een rol spelen. Janssen geeft daarnaast aan dat ook personeel in dienst moet worden genomen dat in tijden van crisis snel kan inspringen. Hier is dus de nodige infrastructuur vereist.

Trend 8: Economie

Van den Bandt zou graag een nadere explicitering willen waarom deze trend voor de biotechnologie-sector anders is dan voor andere sectoren. Janssen geeft aan dat dit deels te verklaren is door de lange ontwikkeltijd van producten.

Kuipers geeft aan dat er veel stimuleringsprogramma's zijn maar dat deze voornamelijk gericht zijn op grotere bedrijven. Kleine bedrijven zijn vaak onderzoeksgelateerd en de stap naar productie is lastig



te maken. Janssen geeft aan dat de kaderprogramma's ook niet interessant zijn omdat deze gericht zijn op onderzoek en niet op productie.

Van den Bandt is van mening dat de doorgroei van kleine bedrijven lastig is. Er moet veel geïnvesteerd worden en Nederland kent een kleine thuismarkt.

Janssen geeft aan dat de focus in deze trend alleen gericht is op de dedicated bedrijven. Bij de diversified bedrijven tekent zich echter ook een trend af. Zij investeren meer buiten de EU dan binnen de EU. Deze investeringen vinden niet alleen plaats op het gebied van productie maar ook op het gebied van R&D. Niet alleen financiering speelt hier een rol maar ook wet- en regelgeving. In vergelijking met andere continenten kost het in Europa veel tijd om bepaalde zaken te regelen. Daarnaast speelt risicomijdend gedrag Europa parten.

Plooyer geeft aan dat het vertrek van bedrijven naar het buitenland een aanzuigende werking heeft op andere bedrijven. Als in Nederland bedrijven vertrekken zullen andere Nederlandse bedrijven volgen.

Van Limborgh wil graag zien dat er duidelijker aangegeven wordt dat het hier enkel om dedicated ondernemingen gaat en niet om diversified bedrijven.

Algemene opmerkingen

Janssen vraagt zich af waar de uitspraken in de trendanalyse op gebaseerd zijn. Indien het de mening van de projectcommissie is moet dit duidelijk worden aangegeven. Ook referenties naar literatuur moeten worden vermeld. In de inleiding van de trendanalyse staat vermeld dat de trends wetenschappelijk onderbouwd zijn. Hij is van mening dat dit moeilijk waar te maken zal zijn. Beter kan gesproken worden dat de trends aannemelijk zijn. Verder merkt hij op dat het internationale karakter van de trends niet altijd goed zichtbaar is. Bij de analyse moet onderscheid gemaakt worden tussen Nederlandse, Europese en mondiale ontwikkelingen.

Plooyer mist de trend dat Nederland ten opzichte van Europa achter loopt in het gebruik van transgene proefdieren. Naar zijn mening is dit een teken dat het Nederlandse onderzoek achterblijft en dat de strikte regelgeving op dit gebied hier een oorzaak voor is.

Van den Bandt vindt het interessant om te zien wat er is gebeurd met de trends van de vorige trendanalyse. Sommige zullen nog steeds actueel zijn terwijl andere verwachtingen niet uitgekomen zijn. Waarom is dat zo? De anderen zijn het hier mee eens. De Graaff vult aan dat in de vorige trendanalyse opmerkingen werden gemaakt over de verzekeraarbaarheid van patiënten. Hierin is veel verbeterd en het issue speelt niet meer. Hij zou dit graag expliciet vermeld zien. Daarnaast geeft hij aan dat trend 4, 6 & 7 (producten van gg-dieren in apotheek, diagnostiek en etniciteit) veel ethische en maatschappelijke componenten bevatten. Hij mist hierbij de opmerking dat het voor de patiënt niet uitmaakt waar geneesmiddelen vandaan komen en hoe ze zijn geproduceerd maar wel of de verzekeraar de geneesmiddelen betaalt.

Van Well mist de context van de trends, het referentiekader. Sommige trends gaan over technologische ontwikkelingen, anderen zijn meer maatschappelijk gericht. In de context van bijvoorbeeld de globalisering, toenemende aandacht voor religie en de rol van de overheid zou beter kunnen worden getoond waar de trends vandaan komen. De rol van burger en consument zou daarnaast nadrukkelijker omschreven moeten worden.

Van Dijck merkt op dat een aantal jaren geleden de mening van consument en burger gemanipuleerd werd door verschillende organisaties. De burger is tegenwoordig mondiger

Kuiper is van mening dat de twee 'medische trends' (diagnostiek en etniciteit) niet specifiek biotechnologisch van aard zijn maar onder de medische wetenschap vallen. Van den Bandt voegt toe dat voor deze medische trends al bestaande kanalen bestaan die de regering inlichten over de ontwikkelingen. Dit aan de orde stellen in de trendanalyse acht zij dan ook niet echt zinvol. Janssen en de Graaff daarentegen zijn wel overtuigd van het nut van de behandeling van deze trends in de trendanalyse.

Kuiper mist de trend over voeding en gezondheid. In de supermarkt worden steeds meer producten aangeboden met gezondheidsclaims wat de consument erg aanspreekt. Er wordt hier zowel door universiteiten, onderzoeksinstellingen en bedrijven veel onderzoek naar verricht. Anderen zijn het met hem eens.

De Graaff zou de koppen van de titels graag anders zien omdat deze de lezer nu op het verkeerde been zetten.

Discussiegroep medisch/dieren

Aanwezigen: Brom (voorzitter; Universiteit Utrecht), Bleijs (Bureau GGO), Borst (Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties), Leschot (Academisch Medisch Centrum), Munnichs (Rathenau Instituut), Oosterwijk (VSOP), Stukart (KNAW), Verbeek (Leids Universitair Medisch Centrum), Voogd (Oxfamnovib), Van Beurden (secretariaat COGEM).

De discussie richt zich op de trends 4, 6 en 7 uit de concepttrendanalyse. Munnichs zal de resultaten van de discussiegroep plenair toelichten.

Trend 4: Dieren

Brom vraagt of er feitelijke op- of aanmerkingen zijn op de trend. Leschot geeft aan dat Nederland uniek is met een ethische afweging betreffende dieren in de wetgeving. Er wordt gemeld dat Nederland niet op zich staat en dat ook Zwitserland en Denemarken een ethische afweging hebben opgenomen in hun wetgeving. Brom stelt dat het huidige ethische toetsingskader voor biotechnologische handelingen bij dieren sterk de nadruk legt op alternatieven. Het gebruik van alternatieven staat niet in de wetgeving genoemd.

Oosterwijk is van mening dat er een zekere onlogica in de trend aanwezig is. Hij vraagt zich af of medisch wetenschappelijk onderzoek wel of niet tegengehouden moet worden.

De vergadering is van mening dat de trend 'roomsheid' uitademt en dat discussies over dit onderwerp al gevoerd zijn. Stukart geeft aan dat uit de bottom-up discussies die de ministeries van LNV en VWS hebben georganiseerd over de Wet op de Dierproeven, al gebleken is dat overwogen wordt het Besluit Biotechnologie bij Dieren (en daarmee de etische toets op genetisch gemodificeerde dieren (gg-dieren)) onder te brengen bij de Wet op de Dierproeven. Oosterwijk vraagt daarop of het onderwerp wel als trend vermeld moet worden. Daarentegen is het belangrijk dat de patiënt keuzevrijheid heeft. Als de patiënt meer wil betalen voor medicijnen afkomstig van niet-gg-dieren dan zou deze mogelijkheid er moeten zijn. Zodoende wordt ook het besef bij de patiënt vergroot.

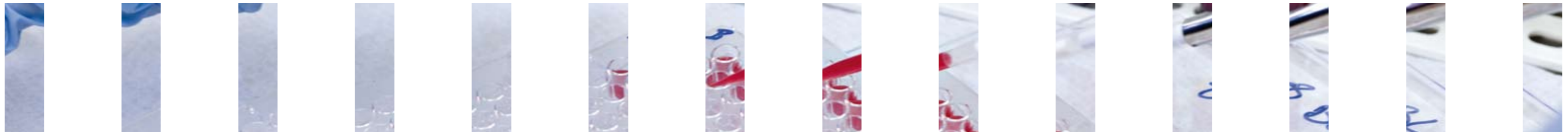
Stukart stelt dat Nederland zich wat betreft wetgeving met proefdieren moet conformeren aan de Europese richtlijn die momenteel wordt herzien. Over het verloop hiervan is nog niets bekend. Munnichs meldt dat Nederland zich op veel meer terreinen moet conformeren aan de Europese wetgeving; dit is echter niet specifiek voor gg-dieren. Brom concludeert dat het probleem wel belangrijk is, maar dat het beter is om dit niet op te hangen aan gg-dieren.

Trend 6: Diagnostiek

Brom vraagt of de aanwezigen van mening zijn dat de trend beschrijft wat men vermoedt. Daarnaast stelt hij de vraag of er relevante aspecten missen. Borst geeft aan dat het geschetste dilemma een bekend knelpunt is. Diagnostiek komt altijd eerder dan de therapie. Munnichs vraagt zich af of het verwachtingspatroon bij de burger daadwerkelijk hoog is. Borst antwoordt dat het verwachtingspatroon van de geïnformeerde burger hoog is, deze persoon volgt namelijk alles. Brom merkt op dat in de trend een splitsing aangebracht moet worden tussen burgers en patiënten. Afhankelijk van de persoonlijke situatie leidt dit namelijk tot bepaalde verwachtingen. Munnichs voegt hieraan toe dat de patiënt een belanghebbende is en de burger kanttekeningen kan zetten bij bepaalde ontwikkelingen.

Stukart (één van de opstellers van het KNAW verkenningsrapport 'Multifactoriële aandoeningen in het genomics tijdperk') merkt op dat de trend een negatieve insteek heeft. Dit kan positiever geformuleerd worden door de verwachtingen te noemen. Verder stelt Oosterwijk dat de voorbeelden zich toespitsen op kanker, de bijbehorende individuele prognose en de gevoeligheid voor medicamenteuze behandeling van de ziekte. De farmacogenetica is echter veel breder dan alleen kanker. Leschot licht toe dat is overwogen om het onderwerp farmacogenetica als trend op te nemen. Besloten werd dat farmacogenetica op korte termijn geen belofte lijkt te zijn. Het aantal succesvolle voorbeelden is namelijk klein, zodat de industrie niet investeert in dergelijke ontwikkelingen. Verbeek voegt hieraan toe dat ten opzichte van het verleden nauwkeurigere anti-tumor middelen geproduceerd worden. Deze zijn echter heel duur. Bleijs meldt dat de trend eerder het onbetaalbaar worden van medicijnen is, dan het achterblijven van de ontwikkelingen. Borst concludeert hierop dat personalized medicines duur zijn.

Brom vraagt of er nog aspecten missen in de beschrijving van de trend. Verbeek meent dat de vraag 'moet diagnostiek aangeboden worden als een therapie niet voorhanden is' het dilemma van deze



trend vormt. Munnichs vult hierop aan dat na het stellen van een diagnose, een patiënt ook kan afzien van therapie. Verder is hij van mening dat het aanbod van zelftesten op internet geen probleem vormt als deze testen voldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn. Indien de testen valse beloften geven, dient hiertegen opgetreden te worden. Borst geeft aan dat een probleem van sommige thuis testen de mogelijke vals-positieve resultaten zijn. Een dergelijk resultaat heeft een grote invloed op het leven van mensen. Zij vult dit aan met de opmerking dat individuen die vermoeden dat zij een ziekte hebben, een arts moeten raadplegen en niet naar internet moeten grijpen voor een diagnose.

Trend 7: Etniciteit

Munnichs vraagt of een hielprik belastend is voor de baby of juist voor het onderzoek. Borst en Voogd merken op dat de prik voor de baby niet belastend is. Oosterwijk heeft geen technische opmerkingen op de trend. Hij vraagt zich af waarom een onderzoek niet aangeboden kan worden als de doelgroep er om vraagt. Nederland is belast met een discussie uit het verleden en dit zou losgelaten moeten worden.

Brom vraagt wat het dilemma is in deze trend. De kwestie is voldoende belangrijk om op de agenda te zetten, het is echter niet de taak van de projectcommissie om een uitspraak hierover te doen. Oosterwijk merkt op dat een oplossing samenhangt met het onderscheid tussen burger en patiënt. Borst voegt hieraan toe dat er een spanningsveld heerst tussen het belang van de volksgezondheid en vermeende politieke correctheid. De vergadering is van mening dat de benaming 'Aziatische mutaties' of 'Finse mutaties' geen probleem zal leveren, in tegenstelling tot 'Joodse mutaties'. Borst vraagt zich af of de Joodse gemeenschap hier echter zelf een probleem mee heeft.

Voogd merkt op dat het probleem lijkt te liggen bij de registratie van de gegevens met betrekking tot de etnische achtergrond. Verbeek stelt dat het binnen 5 jaar mogelijk wordt om het genoom van een individu in één keer af te lezen. Zodoende worden gegevens snel verkregen. Munnichs voegt hieraan toe dat onderscheid op basis van etniciteit dan niet meer noodzakelijk is omdat dit afgelezen kan worden uit het DNA. Bleijs vraagt of er een link gemaakt moet worden met forensisch DNA onderzoek. Stukart geeft aan dat de discussie breder getrokken moet worden. Uit het totale genoom kan meer kennis verkregen worden, die mogelijk geregistreerd gaat worden. Hieraan kan forensisch DNA onderzoek gekoppeld worden. Munnichs meldt dat dit een belangrijke trend is, het medische beroepsgeheim kan op de helling komen te staan door strafrechtelijke ontwikkelingen.

Borst is van mening dat het aflezen van het complete genoom een gemiste trend is. Per individu kunnen uitgebreide analyses gedaan worden waaruit vele kenmerken naar voren komen. Zij vraagt zich af in hoeverre dit geregistreerd zal moeten worden. Verbeek stelt dat tegelijkertijd met de hielprik een DNA-profiel gemaakt kan worden, welke in het medische dossier terecht komt. Oosterwijk vraagt wie de eigenaar is van medische informatie. De vergadering is van mening dat de persoon zelf bepaalt wie de informatie krijgt. Zij is van mening dat een discussie omtrent het eigendom van de informatie de komende vijf jaar zal gaan spelen. Verbeek meldt dat het technisch mogelijk zal worden om alle mutaties in het erfelijke materiaal te bekijken. Leschot vraagt bij wie dit bepaald moet worden; betreft het pasgeborenen, ziekenhuispatiënten? Een keuze zal onderbouwd moeten worden met voor- en nadelen.

Mogelijke nieuwe trends

Op de vraag van Brom of er wellicht andere onderwerpen als trend opgenomen moeten worden, worden verschillende onderwerpen aangedragen. Eerder in de discussie is al het gebruik van personalized medicines genoemd. Daarnaast werd het onderwerp grootschalig DNA onderzoek ingebracht. Oosterwijk voegt hieraan toe dat deze ontwikkeling gevolgen heeft voor onder meer registratie, privacy en geneesmiddelenkeuze. Munnichs draagt het onderwerp patentering van genetisch materiaal aan. Dit is in de Eerste Kamer al aan de orde geweest en heeft mogelijk verstrekkende gevolgen. Stukart stelt dat EU regelgeving betrekking heeft op dit onderwerp. Oosterwijk voegt hieraan toe dat naar aanleiding van een patent op borstkankergenen van het bedrijf Myriad een commissie is ingesteld die advies uitgebracht heeft over de mogelijkheid tot patentering van genen. Stukart vult aan dat de KNAW hierover ondermeer heeft geadviseerd. Brom voegt daaraan toe dat er reeds verschillende rapporten over patentering verschenen zijn. Stukart merkt op dat in tegenstelling tot Europa in de Verenigde Staten een zogenaamde 'grace period' geldt. Onderzoekers worden in de gelegenheid gesteld om eerst hun resultaten te publiceren alvorens een patent aan te vragen. Voogd geeft aan dat

dit model ook als optie door de EU wordt besproken. Brom vindt het een belangrijk signaal om mee te nemen in de projectcommissie.

Plenaire terugkoppeling van de workshop

Nadat de discussiegroepen de verschillende trends besproken hebben, volgt een plenaire terugkoppeling waarin de groepen puntsgewijs hetgeen zij besproken hebben presenteren. Vervolgens geeft Leschot een korte eerste indruk van de punten die de verschillende groepen naar voren hebben gebracht. Deze opmerkingen zullen worden ingebracht in de projectcommissie.

De stakeholdersconsultatie wordt afgesloten door Zoeteman die iedereen hartelijk bedankt voor hun komst en hun bijdrage die in de vorm van een verslag als bijlage bij de trendanalyse zal worden opgenomen. De aanwezigen worden uitgenodigd om nog wat na te praten onder het genot van een hapje en een drankje.



Bijlage 2

Samenvatting TNO-rapport

'Kansen voor de biotechnologie.

De economische positie van de Nederlandse biotechnologie bedrijven'

In het rapport 'Kansen voor biotechnologie. De economische positie van de Nederlandse biotechnologie bedrijven' geschreven door TNO, is voor een aantal economische parameters de positie van Nederland en van een groep landen (de Verenigde Staten, Canada, Japan, China, Singapore, Zuid-Korea, Brazilië en Argentinië) in kaart gebracht. Hieronder staan de conclusies over de economische positie van de Nederlandse biotechnologie op basis van dit rapport, beschreven.

Lage overheidsinvesteringen in biotech R&D ...

De Nederlandse publieke bestedingen voor biotechnologie R&D zijn een van de laagste van de landen in deze studie. Alleen Argentinië geeft minder uit, België geeft net iets meer uit. Wanneer de publieke uitgaven gecorrigeerd worden voor het aantal inwoners, dan verbetert de positie van Nederland enigszins; de publieke uitgaven per miljoen inwoners voor biotechnologie R&D komen dan boven die van het Verenigd Koninkrijk en EU25 te liggen. België scoort bijna twee keer zo hoog. In de periode 2002-2005 vertonen de Nederlandse publieke uitgaven per miljoen inwoners een lichte groei.

... met sterke focus op de agrifood sector

Van de publieke uitgaven door beleid gestuurde instrumenten waarvan bekend is voor welke sector ze bestemd zijn, gaat in Nederland het merendeel naar de Agrifoodsector, gevolgd door de sector Farma & Gezondheid. Dit in tegenstelling tot de meeste andere landen waar meer naar de sector Farma & Gezondheid gaat. Van de landen waarvan de publieke bestedingen aan de industriële biotechnologie bekend zijn, staat Nederland op de vierde plaats, boven Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en Japan.

Zeer lage investeringen van dedicated biotech bedrijven in biotech R&D

Wat betreft de private uitgaven voor biotechnologie R&D door dedicated bedrijven staat Nederland op de een-na-laatste plaats. Brazilië neemt de laatste plaats in. De dedicated biotechnologie industrie in België geeft zelfs meer dan twee keer zoveel uit aan biotechnologie R&D dan de Nederlandse dedicated biotechnologie industrie. Wanneer deze cijfers worden gecorrigeerd voor het aantal inwoners, dan verbetert de positie van Nederland niet echt. De Nederlandse bedrijfsbestedingen voor biotechnologie R&D per miljoen inwoners namen wel gestaag toe in de periode 2001-2004, net als in Duitsland. In België is de toename tussen 2003 en 2004 veel sterker, terwijl in het Verenigd Koninkrijk juist een daling wordt ingezet.

Bedrijfsinvesteringen van diversified biotech bedrijven in biotech R&D onduidelijk

Er zijn geen cijfers beschikbaar over de R&D-investeringen van Nederlandse diversified biotechnologie bedrijven in biotechnologie; noch over die uit andere landen. De totale R&D-uitgaven van Nederlandse diversified bedrijven waren in 2002 ca 953 miljoen euro. In de periode 2001-2004 ontvingen Nederlandse biotechnologie bedrijven via de WBSO-regeling een fiscale vermindering op hun R&D-activiteiten van 84 miljoen euro. Hiervan ging ca 50% naar de sector Farma & Gezondheid; de andere sectoren ontvingen ieder ca 25%.

Overheid geeft relatief hogere prioriteit dan bedrijfsleven aan biotech R&D

Nederland besteedt net als Frankrijk en EU25 ca. 3% van de totale uitgaven voor R&D (GERD) aan biotechnologie; alleen China en Japan besteden nog iets minder. De andere landen besteden allemaal meer: in België en Canada 2 tot 2,5 keer, in de VS zelfs bijna 5 keer zoveel.

Nederland besteedt met 4% relatief een groter gedeelte van alle publieke R&D-uitgaven aan biotechnologie dan Duitsland en het Verenigd Koninkrijk, maar iets minder dan Frankrijk. In België, Japan en Canada liggen de overheidsinvesteringen 2 tot 2,5 keer zo hoog, in de VS zelfs 6 keer en Singapore spant de kroon: hier zijn zelfs tweederde van alle publieke R&D bestedingen voor biotech R&D.

Wat betreft de private uitgaven voor biotechnologie R&D als percentage van de totale bedrijfsuitgaven aan R&D, geeft het Nederlandse dedicated bedrijfsleven in verhouding ongeveer net zoveel uit als dat van Zuid-Korea en Frankrijk (3%). Nederland behoort daarmee tot de groep landen met de laagste percentages. Het Duitse bedrijfsleven geeft net iets meer uit, dat van Canada 2,5 keer zoveel, België en de VS drie keer zoveel en het Engelse bedrijfsleven zelfs vier keer zoveel.

Sterke groei van dedicated biotech bedrijven, maar wel de kleinste in omvang

Absoluut gezien heeft Nederland een niet onaanzienlijk aantal dedicated biotech bedrijven, en gecorrigeerd naar inwonersaantal zit Nederland, samen met Singapore en Canada zelfs in de Top-3, op de voet gevolgd door België. In Nederland bevinden zich, net als in alle andere landen, de meeste dedicated biotech bedrijven in de sector Farma & Gezondheid. Nederland laat net als Japan, Zuid-Korea en het Verenigd Koninkrijk in de periode 2002-2005 een groei zien van het aantal dedicated biotech bedrijven. De andere landen blijven min of meer op hetzelfde niveau. Dit positieve beeld wordt echter teniet gedaan als we de omvang van deze bedrijven in beschouwing nemen. Nederland heeft namelijk van alle landen het minste aantal werknemers per dedicated bedrijf, net nog iets minder dan in Canada. De Amerikaanse bedrijven zijn gemiddeld ongeveer 10 keer zo groot, de Engelse ongeveer 5 keer.

Grote omvang diversified biotechnologie bedrijfsleven in Nederland

Uitgaande van de (te) brede definitie van diversified biotechnologie bedrijven die SenterNovem hanteert, zijn er in Nederland 218 diversified biotech bedrijven. Dat is bijna vier keer zoveel als in België, en net iets minder dan in Duitsland. Voor wat betreft het totale aantal biotech bedrijven per miljoen inwoners scoort Nederland relatief gezien zelfs het hoogst van alle landen in deze studie.

Weinig venture capital geïnvesteerd

De zwakke positie van het biotech bedrijfsleven, althans van het 'dedicated' onderdeel daarvan, wordt nog eens bevestigd door de kleine omvang van het venture capital dat in Nederland is geïnvesteerd en van het aantal beursgangen. Samen met Japan en België behoort Nederland tot de groep landen waarin venture capitalists het minst in biotech bedrijven hebben geïnvesteerd. Deze positie wordt er niet beter op als gekeken wordt naar de investering per dedicated biotech bedrijf. Tot de 62 bedrijven die in Europa in de periode 2000-2005 naar de beurs zijn gegaan, behoren twee Nederlandse bedrijven. België en Frankrijk hadden er ieder ook twee, Duitsland en Verenigd Koninkrijk zaten daar ver boven.

Stevige octrooipositie, met meer specialisatie in agrofood dan in andere twee sectoren

Nederland behoort op het gebied van biotechnologie octrooiaanvragen tot de middengroep. Gecorrigeerd voor het aantal inwoners staat Nederland, na Canada, Singapore en België zelfs op een vierde plaats. Alle landen vertonen een groei over de periode 1994-2003. Nederland vertoont daarna, net als België, het Verenigd Koninkrijk en de VS een lichte daling. De specialisatie-index laat zien dat Nederland wereldwijd een meer dan gemiddelde specialisatie heeft in de agrofood-biotechnologie en een minder dan gemiddelde specialisatie in de Farma & Gezondheid en Industriële productie.

Lage biotechnologie inkomsten en weinig producten

De totale inkomsten van Nederlandse dedicated biotechnologie bedrijven behoren tot de laagste van alle landen waarover gegevens beschikbaar zijn. Die van Belgische bedrijven zijn meer dan twee keer zo groot als de Nederlandse. Wel namen de Nederlandse opbrengsten behoorlijk toe over de periode 2002-2004. De gemiddelde inkomsten van dedicated biotech bedrijven per dedicated biotech bedrijf lag in de periode 2002-2004 in Nederland ver onder dat van de andere landen, maar nam in deze periode wel iets toe. Het verschil met België, Canada, het Verenigd Koninkrijk en de VS is 3 tot 7,5 keer zo groot. Ook



wat betreft de bijdrage van de biotechnologie inkomsten aan het Bruto Binnenlands Product behoort Nederland tot de laagst scorende landen van Europa. Het aandeel van biotechnologie in het BBP neemt wel duidelijk toe, waardoor de afstand tot EU25, Duitsland en Frankrijk iets wordt ingelopen. Maar de afstand tot België neemt alleen maar toe; het aandeel in het BBP is in België in 2004 ongeveer 3,5 keer zo groot.

Nederland speelt een kleine rol als het gaat om het aantal door FDA goedgekeurde biomedicijnen in de periode 1995-2002: dat is er slechts één. België heeft er geen. In 2005 zitten er zes producten in de pijplijn, tegenover acht van België, maar veel minder dan in de andere landen. Ook wat betreft het aantal hectares gg-gewassen is Nederland niet van belang, maar dat zijn de andere Europese landen in deze studie ook niet. In Europa worden deze gewassen alleen op grotere schaal verbouwd in Spanje en Roemenië. De echt grote arealen liggen buiten Europa. In de periode 2002-2004 zijn er wel veldproeven uitgevoerd in Nederland, ongeveer net zoveel als in België, het Verenigd Koninkrijk en Korea, maar beduidend minder dan in de andere landen. Op het gebied van enzymen is Nederland een belangrijke speler met een marktaandeel van bijna 20%.

Positie van de Nederlandse Biotechnologie

Samenvattend laat de Nederlandse positie op het gebied van de biotechnologie in de periode 2000-2005 ten opzichte van die van de VS, Canada, België, Duitsland, Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Japan, China, Zuid-Korea, Singapore, Brazilië en Argentinië zich als volgt beschrijven.

De relatief lage investeringen van de Nederlandse overheid in biotech R&D door beleid gestuurde instrumenten hebben een sterke focus op de agrofood sector. Ook de Nederlandse dedicated biotech bedrijven investeerden relatief erg weinig in biotech R&D. Het aandeel van de biotech R&D-uitgaven in het totaal aan overheids- en bedrijfsuitgaven aan R&D laat echter zien dat de overheid relatief een hogere prioriteit geeft aan biotech R&D dan het dedicated bedrijfsleven. Het is niet bekend wat de omvang is geweest van de investeringen van diversified biotech bedrijven in biotech R&D.

Er heeft in Nederland een sterke groei plaatsgevonden in het aantal dedicated biotech bedrijven, maar deze bedrijven zijn wel de kleinste in omvang. Nederland heeft relatief gezien ook een hoog totaal aantal biotechnologie bedrijven. Echter, er is relatief weinig venture capital geïnvesteerd in Nederlandse biotech bedrijven.

Nederland heeft een stevige octrooipositie in de biotechnologie, met relatief, ten opzichte van het wereldgemiddelde, meer specialisatie in Agrifood dan in de andere twee sectoren.

Tot nu toe hebben dedicated biotech bedrijven nog zeer weinig inkomsten gehad. Voor de diversified bedrijven geldt dat er in de sector Farma & Gezondheid nog zeer weinig in Nederland ontwikkelde biomedicijnen door FDA zijn goedgekeurd en er relatief weinig producten in de pijplijn zitten. Maar Nederland heeft wel een sterke positie in de sector Industriële Productie; het behoort wereldwijd tot de sterkste in de enzymproductie.

