



Achtergrondstudies Trendanalyse Biotechnologie 2004

**Trends in de
biotechnologie
en hun mogelijke
betekenis voor
de maatschappij**

Gezamenlijke notitie van de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM).

CBD

CCMO

COGEM

Trendanalyse Biotechnologie 2004

Achtergrondstudies

ONTWIKKELINGEN IN DE BIOTECHNOLOGIE

Opgesteld door het secretariaat van de
Commissie Genetische Modificatie (COGEM)

&

EEN INTERNATIONALE EXPERTVISIE OP BIOTECHNOLOGIE

Opgesteld door Schuttelaar & Partners

Disclaimer

De in deze rapportages weergegeven opinies en meningen weerspiegelen niet noodzakelijkerwijs de meningen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD) of de Commissie Genetische Modificatie (COGEM).

ONTWIKKELINGEN IN DE BIOTECHNOLOGIE

Een achtergrondstudie bij de

TRENDANALYSE BIOTECHNOLOGIE 2004

**Trends in de biotechnologie en hun mogelijke
betekenis voor de maatschappij**

Disclaimer

Dit rapport is opgesteld door het secretariaat van de Commissie Genetisch Modificatie (COGEM). De meningen die in het rapport worden weergegeven zijn die van de auteurs en weerspiegelen niet noodzakelijkerwijs de mening van de geraadpleegde deskundigen of de COGEM.

Executive Summary

Biotechnologie in al haar toepassingen verspreidt zich steeds verder in de samenleving. De dagen dat biotechnologie en genetische modificatie activiteiten waren die primair voor onderzoeksdoeleinden werden toegepast liggen achter ons. Met het genomics-onderzoek als motor ontwikkelt de biotechnologie zich snel en vinden haar toepassingen een weg in sectoren als landbouw, industriële productie en gezondheidszorg, soms ongemerkt en soms onder veel maatschappelijk debat.

Hierdoor zal de burger steeds vaker in aanraking komen met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) of hun producten. Nu zijn reeds alle enzymen in wasmiddelen en een deel van de door de mens geconsumeerde vitamines gemaakt met behulp van genetisch gemodificeerde bacteriën. Een toekomst kan geschetst worden waarbij de consument gekleed is in kleding van transgene katoen, zijn aankopen betaalt met papiergeld gemaakt van transgene katoen, en een krant leest van papier, gemaakt van genetisch gemodificeerde bomen. Tandbederf zal niet alleen bestreden worden met tandpasta met enzymen geproduceerd door genetisch gemodificeerde bacteriën, maar ook met behulp van genetisch gemodificeerde bacteriën zelf. Ook kan hij zijn gezondheid bevorderen door zijn darmflora te verrijken met genetisch gemodificeerde bacteriën die darmontstekingen en infecties voorkomen. Zijn huisdieren zijn genetisch gemodificeerd zodat zijn aquarium verfraaid is met lichtgevende vissen en zijn gekloneerde kat resistent is tegen niesziekte. De aanleg voor ziektes wordt gediagnosticeerd met behulp van een eenvoudig uit te voeren genetische test, waardoor hij zijn levensstijl aanpast. Het wereldvoedselaanbod zal verhoogd zijn doordat voedingsgewassen geteeld kunnen worden in droge of verzilte gebieden. Daarbij zijn in deze gewassen eigenschappen ingebouwd die ten goede komen aan de consument of verwerkende industrie, zoals 'nutraceuticals'.

Technologische ontwikkelingen en maatschappelijke acceptatie

Biotechnologie en genetische modificatie is in essentie het aanpassen of gebruik maken van de natuur ten behoeve van de mens. Dit kan betrekking hebben op de gezondheid van de mens, aanpassing van de natuur aan onze behoeftes - zoals hogere landbouwopbrengsten - , of het gebruik van dieren. Of de hierboven geschetste toekomst er werkelijk komt is natuurlijk afhankelijk van de technische mogelijkheden maar zal vooral afhangen van de acceptatie van de samenleving. Alleen als er een 'markt' voor is zullen technologische ontwikkelingen ingang vinden.

In Nederland en Europa loopt de waardering voor de diverse vormen van biotechnologie sterk uiteen. Terwijl sommige

toepassingen in de gezondheidszorg en industriële productie toegejuicht worden als nuttig en moreel acceptabel, worden andere toepassingen zoals genetisch gemodificeerd voedsel sterk afgewezen. De voornaamste verklaringen die worden gegeven voor de geringe maatschappelijke acceptatie van genetisch gemodificeerd voedsel zijn het gebrek aan vertrouwen in de betrokken industrie, wetenschap en regelgeving, en het feit dat de consument geen meerwaarde voor zichzelf ziet in genetisch gemodificeerd voedsel. Medische biotechnologie wordt breed geaccepteerd omdat de voordelen voor de patiënt evident zijn en de medische wereld het vertrouwen geniet van de burger. Uit onderzoek blijkt dat in Europa, in tegenstelling tot Nederland, de afgelopen jaren de steun voor genetisch gemodificeerde gewassen en voedingsmiddelen voorzichtig is toegenomen. Sommige betrokkenen denken thans een afname van het wantrouwen in groene biotechnologie en een toenemende acceptatie in Nederland te zien. Anderen twijfelen echter of een omslag in acceptatie daadwerkelijk zal optreden. De publieke opinie kan bovendien snel negatief omslaan bij een 'nieuw voedselschandaal' (zoals BSE, salmonella besmettingen e.d.). Toch lijkt het redelijkerwijs te verwachten dat het Nederlandse publiek de trend in de andere Europese landen zal volgen en dat de acceptatie zal groeien. Hierbij speelt ook gewenning een rol. Naarmate 'het nieuwe' en de nieuwswaarde van gentechnologie afraken, zal ook de beleving van onzekerheid en risico afnemen. Daarbij zal de burger steeds meer in aanraking komen met genetisch gemodificeerde producten of organismen, hetgeen de gewenning zal versnellen.

Mondiale ontwikkelingen Onderwel worden de mogelijkheden om technologische ontwikkelingen te sturen worden steeds kleiner. Wetenschap is een mondiaal gebeuren. Werd nog tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw het leeuwendeel van het onderzoek in West-Europa en vooral de VS uitgevoerd, de laatste decennia is hierin verandering gekomen. De Aziatische landen zijn niet alleen als economische grootmachten in opkomst ook op wetenschappelijk en technologisch gebied lopen ze hun achterstand snel in. De mondialisering van de wetenschap heeft consequenties voor de richting van de ontwikkelingen in de biotechnologie. Hoewel tussen Europa en de VS grote verschillen bestaan in de waardering voor technologie en maatschappelijke acceptatie, delen zij toch grotendeels dezelfde culturele waarden en normen met name op het gebied van ethische aanvaardbaarheid van ontwikkelingen in de rode biotechnologie. Deze waarden zullen niet in alle gevallen onderschreven worden in andere delen van de wereld. De cultuurverschillen tussen Europa en de VS enerzijds en Azië anderzijds zijn bijvoorbeeld groot. Dit betekent dat bepaalde ontwikkelingen die in Europa als onwenselijk worden beschouwd, in andere delen van de wereld mogelijk wel zullen plaatsvinden. De

beleidsruimte om hierop sturing uit te voeren wordt steeds kleiner. Internationale afspraken over morele of ethische randvoorwaarden waarbinnen ontwikkelingen zich kunnen afspelen wordt door sommigen als onontkoombaar gezien.

Nederland of Europa is geen eiland dat zich volledig kan afsluiten van de mondiale ontwikkelingen. Ze zal zich moeten voorbereiden op het feit dat de onderzoeksactiviteiten die zij als onwenselijk of onacceptabel beschouwd ergens anders wel zullen plaatsvinden en dat de resultaten daarvan uiteindelijk weer hier aangeboden zullen worden.

Genomics Het genomics-onderzoek wordt algemeen gezien als de drijvende kracht achter de technologische ontwikkelingen binnen de biotechnologie van dit moment. Met genomics wordt overigens in deze notitie verstaan de studie naar de samenstelling van het genoom en de functie van de genen op het genoom ('functional genomics' inclusief delen van 'proteomics' en 'metabolomics'). Door genomics zijn een groot aantal ontwikkelingen mogelijk gemaakt op alle gebieden van de biotechnologie. De diagnostiek in de gezondheidszorg heeft een nieuwe impuls gekregen, evenals de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, het aantal genen (ziekeresistenties, kwaliteitskenmerken) dat beschikbaar komt voor genetische modificatie van planten zal sterk toenemen, en ook komen nieuwe enzymen en verhoogde productiemethoden beschikbaar voor de industrie.

Biotechnologie en genetische modificatie worden vaak op één lijn gesteld. Interessant is dat genomics soms ook alternatieven voor genetische modificatie mogelijk maakt. De opheldering van de sequentie en organisatie van plantengenomen is een stevige stimulans voor de zogenaamde 'marker-assisted breeding' (merker-gestuurde veredeling). Door de identificatie van genetische merkers geassocieerd met bepaalde eigenschappen kan het veredelingsproces aanzienlijk versneld worden doordat kruisingen in een vroegtijdig stadium getest kunnen worden d.m.v. DNA-analyse. Mede hierdoor wordt het in een aantal gevallen mogelijk om een keus te maken om genen in te bouwen via genetische modificatie of veredeling.

Genetische modificatie in de landbouw De teelt van genetisch gemodificeerde (gg) gewassen heeft de laatste jaren een sterke groei doorgemaakt en naar verwachting zal deze groei verder doorzetten. Toch worden slechts een beperkt aantal gewassen (maïs, katoen, soja en koolzaad), met een tweetal ingebouwde eigenschappen (herbicidentolerantie en insectenresistentie), in een beperkt aantal landen grootschalig geteeld. Eén van de redenen dat genetische modificatie verbonden lijkt met grootschalige en wereldwijd geteelde gewassen ligt in de hoge kosten voor productie en vercommercialisering van gg-gewassen. Vooral de

kosten van het bioveiligheidsonderzoek zijn zeer hoog. Deze kosten zijn alleen terug te verdienen bij grootschalige afname van het zaaigoed. In de nabije toekomst is dan ook geen teelt van ‘kleine’ gewassen te verwachten.

Europa heeft zich onder druk van een negatieve publieke opinie sterk terughoudend opgesteld ten opzichte van genetische modificatie in de landbouw. Door het gebrek aan maatschappelijke acceptatie en het *de facto* moratorium van 1998 tot 2003 op toelating van nieuwe genetisch gemodificeerde gewassen is de ontwikkeling van gg-gewassen voor de Europese markt geheel tot stilstand gekomen. Slechts een gedeelte van de grote internationale veredelingsbedrijven die zich richten op de wereldwijd geteelde gewassen houden zich thans nog bezig met genetische modificatie. De meeste bedrijven hebben hun activiteiten op dit gebied echter stop gezet. Ook als de publieke opinie op termijn zal omslaan en genetisch gemodificeerd voedsel acceptatie zal vinden valt het te betwijfelen of deze bedrijven hun opgelopen achterstand t.o.v. buitenlandse bedrijven nog goed kunnen maken.

*Europa als afzetmarkt
beïnvloedt
ontwikkelingen*

Europa oefent nu voornamelijk als afzetmarkt invloed uit op de mondiale ontwikkelingen rond gg-gewassen. Teelt en productie van gg-variëteiten van gewassen waarvan de EU de belangrijkste afnemer is, vindt niet plaats. De introductie van genetisch gemodificeerde 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 verliezen. Ook ontwikkelingslanden zijn huiverig gg-gewassen toe te laten uit angst hun afzetmogelijkheden in Europa te verliezen. Het gebrek aan maatschappelijke acceptatie spitst zich toe op voedingsgewassen en vooral op herkenbare producten. De teelt van een gewas als katoen ondervindt nauwelijks hinder van verminderde afzet onder druk van een negatieve publieke opinie. Ook gewassen waarvan de producten worden gebruikt voor de veevoeder of in de verwerkende industrie staan minder onder druk dan herkenbare voedselproducten (zoals tomaat of aardappels). Nu Europa het moratorium heeft opgeheven en de eerste toestemming voor import van een genetisch gemodificeerde maïsvariëteit sinds 1997 heeft afgegeven, zal naar verwachting de import van vooral gg-veevoeder en niet-voedingsgewassen toenemen.

*Beperkte teelt
gg-gewassen in Europa*

Gezien de geringe maatschappelijke acceptatie in Europa zal de grootschalige teelt van gg-gewassen waarschijnlijk uitblijven. Naar verwachting zullen in eerste instantie vooral gewassen voor industriële verwerking verbouwd worden, zoals genetisch gemodificeerde zetmeelaardappelen. Onderwel zal de discussie in Europa zich meer op coëxistentie en aansprakelijkheid voor contaminatie gaan richten en minder op milieu- en voedselveiligheid.

- Mondiale areaal gg-gewassen stijgt* Het mondiale areaal gg-gewassen zal in de komende jaren verder stijgen. Deze groei zal deels gerealiseerd worden in Azië. Velen verwachten dat China op termijn de VS zal inhalen als grootste producent van gg-gewassen. Maatschappelijke acceptatie van gg-voedsel en landbouw lijkt in Azië minder een issue dan in West-Europa. Een testcase vormt de introductie van transgene rijst. Azië is zowel de grootste producent als consument van rijst. Rijst wordt ook industrieel verwerkt maar is hoofdzakelijk een duidelijk herkenbaar voedselproduct. Rijst kan de vijfde grote teelt van genetisch gemodificeerde variëteiten worden indien de Aziatische consument bereid zal blijken te zijn om gg-rijst te kopen.
- 'Input' en 'output' eigenschappen* De thans verbouwde gg-gewassen bevatten eigenschappen die vooral van agronomisch belang zijn, zoals herbicidentolerantie en insectenresistentie. In de toekomst zal er een verschuiving optreden naar het inbouwen van eigenschappen die van direct belang zijn voor de consument en vooral voor de verwerkende industrie. Van dit laatste zijn er al een aantal voorbeelden zoals zetmeelaardappelen die slechts één soort zetmeel bevatten, koolzaad met een veranderd olieprofiel en maïs met een veranderde aminozuursamenstelling t.b.v. de veevoederindustrie. Ook gedacht kan worden aan gekleurde katoenvezels.
- Stresstoleranties* Een andere te voorziene ontwikkeling is dat planten ontwikkeld worden met toleranties tegen allerlei vormen van stress, zoals droogte- en zouttolerantie. Velen zien hierin een noodzakelijk hulpmiddel om de wereldvoedselvoorziening op langere termijn te kunnen waarborgen. Door de groeiende wereldbevolking zal er op termijn een schaarste aan zoetwater ontstaan, daarbij verzilten landbouwgebieden door irrigatie. Droogte- en zouttolerante gewassen zouden een oplossing kunnen bieden. Echter op korte termijn is de komst van dit soort gewassen niet te verwachten. Binnen wetenschappelijke kringen die betrokken zijn bij de risicobeoordeling bij de toelating van gg-gewassen is onrust ontstaan over de mogelijkheid van de productie van stresstolerante planten en het inbouwen van meerdere verschillende genen in een plant. Deze planten worden ontworpen om te kunnen groeien onder duidelijk andere ecologische omstandigheden dan het oorspronkelijke gewas. De ecologische implicaties hiervan voor de mogelijkheden van verwildering zijn met de huidige ecologische kennis moeilijk te beantwoorden.
- Noord-Zuid problematiek* In het verleden hebben sommige Afrikaanse landen geweigerd ggo's te accepteren als voedselhulp. Dit leek deels ingegeven door de angst om Europa als handelsmarkt te verliezen en deels door wantrouwen tegen Westerse multinationals en de vrees dat deze milieu-onvriendelijke producten op de markt in ontwikkelingslanden proberen te dumpen. Echter in veel ontwikkelingslanden lijkt de stemming op te slaan. Vooral in ontwikkelingslanden is nog een

sterke verbetering van de landbouwproductie te realiseren. Door gebrek aan geld en kennis zijn de oogstverliezen hoog en ontbreken goede bestrijdingsmethoden. Ziekteresistente gewassen zouden een uitkomst bieden.

*Technologiekloof dreigt
groter te worden*

Echter het merendeel van de investeringen in de ontwikkeling van gg-gewassen wordt gedaan door westerse bedrijven die zich richten op de kapitaalcrachtige markt van de hoog ontwikkelde landen. Hierdoor bestaat het gevaar dat biotechnologie de kloof tussen de ontwikkelde en ontwikkelingslanden juist zal verdiepen. Het armoedevraagstuk maakt dat waar de grootste voordelen voor de landbouw te behalen vallen, geen investeringen worden gedaan. Veel ontwikkelingslanden zien voordelen in biotechnologie en proberen d.m.v. samenwerkingsverbanden biotechnologische toepassingen te ontwikkelen die aansluiten bij hun behoeften. Overigens zal de teelt van gg-gewassen, welke voordelen die ook biedt aan lokale producenten, alleen levensvatbaar zijn als de producten op de wereldmarkt afgezet kunnen worden. Hierbij speelt Europa als belangrijke afzetmarkt een cruciale rol.

Gezondheidszorg

Tal van biotechnologische ontwikkelingen zijn erop gericht om de levensduur en de kwaliteit van het leven te verbeteren. Het onderzoek richt zich op de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, nieuwe behandelingsmethoden, -zoals gentherapie en stamceltherapie-, betere diagnostiek en gezondheidsbevorderende toepassingen. Gewaakt moet worden voor te hoog gespannen en onrealistische verwachtingen over de snelheid waarmee ontwikkelingen gaan. Met het publiceren van sequentiegegevens van het menselijk genoom vier jaar geleden werd verondersteld dat dit zou leiden tot een enorme versnelling van de ontwikkeling van nieuwe generaties geneesmiddelen. Er werden gouden bergen beloofd maar de vraag is in hoeverre deze beloftes kunnen worden waargemaakt. De nieuwe golf van medicijnen laat in ieder geval langer op zich wachten dan was verwacht. Dit is ook niet zo verwonderlijk als bedacht wordt dat de ontwikkeling van een medicijn tien tot vijftien jaar kost.

Diagnostiek

Door de toegenomen kennis van het humane genoom neemt de diagnostiek een grote vlucht. Aandoeningen zullen steeds eenvoudiger gediagnosticeerd worden. Maar ook de aanleg (predispositie) van individuen voor ziekten of mogelijke erfelijke aandoeningen kunnen vroegtijdig in kaart worden gebracht. De wetenschap dat in een later stadium van het leven mogelijk een ziekte kan gaan ontwikkelen zorgt ervoor dat het onderscheid tussen ziek en gezond vervaagt. Dit alles heeft naast emotionele implicaties tevens implicaties voor de verzekeraar voor de betrokken persoon als wel zijn familie. Diagnostiek kan tevens worden toegepast bij het voorspellen van het verloop van een ziekte en het bepalen of een onaangename behandeling (zoals chemotherapie) zinvol is. Er zijn al

een aantal studies verschenen waaruit blijkt dat effect en succes van behandeling van kanker te voorspellen is met behulp van DNA-chips.

Farmacogenetica

Velen zien farmacogenetica als één van de meest veelbelovende nieuwe toepassingen in de farmacie. Individuele patiënten reageren verschillend op de toediening van dezelfde medicijnen. De toegenomen kennis van het humane genoom en de betere analysemethoden, bieden de mogelijkheid om medicijnen toe te dienen, die zijn toegesneden op het individu en zijn specifieke genetische achtergrond. Hierdoor zou de mogelijkheid bestaan om patiënten gericht te behandelen door aan de hand van hun genetische achtergrond de juiste medicijnen en dosering te kiezen. Dit wordt met de term farmacogenetica aangeduid.

Vooralsnog zijn de toepassingen van farmacogenetica nog beperkt gebleven en hebben ze hun weg naar de kliniek nog niet gevonden. Voor artsen en verzekeraars is het een voorwaarde dat de toepassing van farmacogenetica een klinisch of economisch voordeel met zich meebrengt. Dit is het geval indien ernstige bijwerkingen of een langdurige behandeling voorkomen kunnen worden. Farmaceutische bedrijven, die de nieuwe specifieke geneesmiddelen ontwikkelen, zullen dit alleen kunnen doen indien winst wordt behaald. Over de vraag of de ontwikkeling van geneesmiddelen, voortkomend uit farmacogenetica, economisch voordelig is voor bedrijven wordt verschillend gedacht. Het zal in ieder geval zeker nog minimaal tien jaar duren voordat individuele geneesmiddelen een wezenlijk onderdeel uit maken van de gezondheidszorg.

Micro-organismen

Ook (genetisch gemodificeerde) micro-organismen kunnen ingezet worden om de gezondheid te bevorderen of te genezen. Het gebruik van micro-organismen in voedingsmiddelen voor mens en dier is de laatste decennia sterk toegenomen. Deze zogenaamde probiotica zijn levende microbiologische voedingssupplementen die de gezondheid van de gebruiker bevorderen door de darmflora aan te vullen. Op termijn zullen genetische gemodificeerde probiotica ontwikkeld worden vooral ten behoeve van therapeutische doeleinden, zoals cholesterolverlaging, stimulering van het immuunsysteem en vermindering van de kans op kanker. Thans loopt al een onderzoek met gg-bacteriën ter bestrijding van de ziekte van Crohn. Ook wordt gewerkt aan gg-bacteriën ter bestrijding van tandbederf.

Stamcelonderzoek

Hoge verwachtingen zijn er van het stamcelonderzoek. Hoewel, of juist omdat dit onderzoek nog in de kinderschoenen staat, wordt de verwachting gewekt dat dit onderzoek uiteindelijk leidt tot oplossingen voor een scala aan ziekten, inclusief de ziekte van Parkinson, Alzheimer, dwarslaesies, beroertes, hartziekten, suikerziekte, gewrichtsontstekingen en reumatische artritis. De verwachtingen van stamcellen zijn immens, omdat stamcellen kunnen dienen als een oneindige bron van te vervangen cellen en weefsels. Zeer grote bedragen worden dan ook door verschillende landen en

bedrijven geïnvesteerd, waaronder Nederland met bijna 34 miljoen euro. Stamcelonderzoek is niet onomstreden. Om embryonale stamcellen te verkrijgen wordt er enerzijds deels gebruik gemaakt van rest-embryo's. Anderzijds wordt therapeutisch kloneren toegepast om embryonale stamcellen te winnen. In sommige landen is therapeutisch kloneren verboden en dit geldt in bijna alle landen voor reproductief kloneren. Ook het winnen van embryonale stamcellen is ethisch omstreden en lang niet overal toegestaan.

Milieu Genetische modificatie wordt vaak geassocieerd met milieurisico's. Bij de teelt van gg-gewassen wordt al snel gedacht aan het risico van uitkruising, de verspreiding van vreemde genen in de natuur en het optreden van superonkruiden. Bij laboratoriumwerkzaamheden staat het voorkomen van het ontsnappen van ggo's centraal, zodat geen nieuwe gevaarlijke organismen mens en milieu kunnen bedreigen. Terecht hebben overheden wereldwijd daarom een strikt reguleringsbeleid opgesteld gericht om mogelijke onbedoelde effecten van ggo's op mens en milieu te voorkomen. Experimenten in laboratoria mogen alleen onder strenge fysische inperkingen plaatsvinden, gg-gewassen mogen alleen verbouwd worden als mogelijke effecten op het milieu voorkomen kunnen worden, en gg-voedsel ondergaat strenge veiligheidstesten voordat deze producten op de markt gebracht mogen worden.

Milieuvoordelen bij verwerking Toch mag niet uit het oog verloren worden dat biotechnologie en genetische modificatie ook milieuvoordelen kunnen bieden. Steeds vaker zullen in gg-gewassen eigenschappen worden ingebouwd ten behoeve van de verwerkende industrie. Doordat deze producten makkelijker verwerkt kunnen worden zal de milieubelasting bij het productieproces, in de vorm van chemicaliën, energie en grondstoffen afnemen. Dientengevolge zal er een afweging gemaakt moeten worden tussen de mogelijke milieurisico's van de teelt van het gewas en het milieuvoordeel bij de verwerking van het gg-gewas (nut-risico afweging).

Productie van enzymen, vitamines en geneesmiddelen Zonder dat de consument het zich waarschijnlijk realiseert worden tal van producten zoals enzymen, vitamines en geneesmiddelen geproduceerd met behulp van genetisch gemodificeerde organismen. Bijna alle enzymen in waspoeders zijn op deze wijze geproduceerd. In de toekomst zal dit aantal producten blijven stijgen, gezien de te realiseren kostenbesparingen en milieuvoordelen. Algemeen wordt een verschuiving van chemische productie naar biotechnologische productiemethoden verwacht voor dit soort producten.

Bio-plastics en brandstoffen Biotechnologie kan ook gebruikt worden voor de productie van bio-plastics en brandstoffen. Sommige experts voorzien een verschuiving van fossiele grond- en brandstoffen, als olie, naar biologische grondstoffen, zoals maïs en suikerbieten. Een aantal

producten die thans door de chemische industrie worden geproduceerd zoals plastics en brandstoffen kunnen namelijk ook op biotechnologische wijze worden geproduceerd. Het voordeel hiervan is dat de productie op duurzamere wijze en milieuvriendelijker plaatsvindt en dat in het geval van brandstoffen de uitstoot van CO₂ (i.v.m. broeikas-effect) sterk gereduceerd wordt. Of het zover komt zal in hoge mate van het kostenaspect afhangen. Biotechnologische productiemethoden zijn nu nog duurder dan klassiek-chemische productiewijzen. Wel wordt verwacht dat op langere termijn biotechnologische productiemethoden effectiever zullen worden, - door onder andere gebruik te maken van ggo's -, en de kostprijs zal dalen. Van belang is ook hoe de olieprijsen zich zullen ontwikkelen en wanneer de wereldolievoorraden uitgeput zullen raken.

Aanpassing van het ecosysteem met behulp van ggo's Als sinds menscheugenis past de mens de natuur aan zijn behoeften aan via landbouw, veeteelt, en de introductie van planten en dieren uit vreemde streken. Sommige wetenschappers zien kansen om met behulp van ggo's verdere aanpassingen in het milieu c.q. de natuur teweeg te brengen. Dit is overigens in scherpe tegenstelling tot de huidige praktijk waarbij juist alle inspanningen erop zijn gericht om effecten van ggo's te voorkomen.

Bestrijding malaria en slaapziekte In toenemende mate wordt naar mogelijkheden gezocht om ziekten of plagen te bestrijden door het inzetten van genetisch gemodificeerde organismen waarbij verspreiding van ggo's noodzakelijk is om het gewenste effect te bereiken. Sommige van deze toepassingen zullen op brede steun kunnen rekenen zoals de bestrijding van malaria of slaapziekte ('Chagas disease') door de overbrengers van deze ziekten te bestrijden. Ook zijn er plannen - en veldproeven gedaan - om biologische bestrijders zoals roofmijten en virussen genetisch te modificeren zodat ze effectiever zijn.

Bestrijding exoten en dierplagen Andere wetenschappers zien ook kansen om fouten uit het verleden recht te zetten. In het verleden zijn tal van dieren en ziekten verslept van het ene naar het andere werelddeel. Dit heeft soms grote gevolgen gehad voor de natuur waar de exoten zich hebben gevestigd. In Australië hebben konijnen zich tot een ware plaag ontwikkeld. Australische wetenschappers hebben plannen om een genetisch gemodificeerd virus commercieel op de markt te brengen dat de konijnen moet bestrijden. In Europa is het konijn inheems en een belangrijk onderdeel van het ecologische systeem en voedselketen. Myxomatose en andere ziektes hebben de konijnenstand gereduceerd. In Spanje zijn veldproeven uitgevoerd met een viraal genetisch gemodificeerd vaccin dat zich door de populatie moet verspreiden en konijnen beschermt tegen myxomatose en calicivirussen.

Internationale afstemming en regelgeving noodzakelijk Dit alles herbergt grote risico's aangezien de mogelijkheden van beperking van verspreiding van virussen en andere organismen tot één land of werelddeel een illusie is, zeker als het ziekteverwekkers

betreft die onder wilde populaties voorkomen. De verspreiding van een gg-virus dat konijnen beschermd tegen ziektes kan voor een land als Australië even desastreus zijn als een dodelijk virus dat is voor de natuur in Europese landen. Op dit moment zijn er alleen afspraken over wederzijdse informatie tussen landen (Cartagena protocol) maar geen internationaal bindende afspraken om bij introductie in het milieu van levende ggo's rekening te houden met mogelijke effecten in andere werelddelen. Internationale afstemming en regelgeving lijkt dringend gewenst.

Transgenese bij dieren Dierenwelzijn staat in West-Europa sterk onder de publieke aandacht. Dierproeven en het genetisch modificeren van dieren is in Nederland en West-Europa sterk omstreden en aan wettelijke banden gelegd. In andere landen gaan de ontwikkelingen op dit terrein echter gewoon door. Transgene dieren worden ontwikkeld die farmaceutische (lactoferrine, therapeutische monoclonale antilichamen, AAT, etc.) als niet-farmaceutische producten (caseïne, 'spinnenwebeiwit, lysozym) produceren in bijvoorbeeld melk of eieren. Verder worden ook modificaties aangebracht ten behoeve van verbeterde productie, zoals vissen (zalmen, tilapia's) met verhoogde groeisnelheid en kouderesistentie, koeien en varkens met een veranderde vetzuursamenstelling van het vlees, en ziekteresistenties. Interessant hierbij zijn de experimenten om koeien te ontwikkelen die immuun zijn voor BSE. Ook ten behoeve van xenotransplantatie gaan de experimenten door. Vooral bij varkens worden experimenten gedaan om de organen te humaniseren.

In Nederland neemt het aantal experimenten met transgene muizen onder invloed van het genomics-onderzoek toe. In de toekomst zal dit nog verder toenemen.

Kloneren van dieren De ambities van sommige wetenschappers reiken overigens verder. Zij zien kansen om (bijna) uitgestorven dieren tot leven te wekken. In Australië loopt onder andere een project om de, in 1936 uitgestorven, buidelwolf (of tasmaanse tijger) terug te brengen door klonering uit op alcohol gezette dieren, botten, huiden en dergelijke in musea. Maar ook niet uitgestorven dieren zoals huisdieren kunnen gekloneerd worden. Een Amerikaans bedrijf legt zich al op de commerciële toepassing toe.

Nederland en biotechnologie Nederland streeft ernaar om een kenniseconomie te worden en biotechnologie wordt gezien als een belangrijk speerpunt in deze strategie. Echter zowel Nederlandse onderzoeksinstituten als het bedrijfsleven hebben ernstige twijfels ten aanzien van het huidige biotechklimaat in Nederland. Zij benadrukken dat het heersende klimaat ertoe leidt dat bedrijven hun biotechafdelingen naar het buitenland verplaatsen en dat het opstarten van nieuwe

biotechbedrijven in Nederland achterblijft bij andere landen, zelfs binnen de Europese Unie. Ze hekelen de versnippering op het gebied van onderzoeksfinanciering, het gebrek aan focusering, de terugtrekkende overheid die de financiering van de kennisinfrastructuur aan het bedrijfsleven lijkt te willen overdragen, de verslechterde kwaliteit van het Nederlandse onderzoek, tegenwerkende instanties bij de opstart van nieuwe biotechbedrijfjes, een algemeen *dédain* voor ondernemende wetenschappers en de gebrekkige doorstroming van wetenschappelijke ontdekkingen naar toepassingen.

Daarbij is in landen als Singapore, China, Maleisië en Korea biotechnologie tot speerpunt uitgeroepen. Zij investeren grote bedragen in wetenschappelijk onderzoek en goed geoutilleerde wetenschapscentra worden opgericht. De consequentie hiervan is dat Europa en Nederland niet langer alleen concurreren met de VS en Japan maar ook met tal van Aziatische landen. Sommigen zijn van mening dat de Aziatische landen, Europa al naar een derde plek hebben verwezen.

Inhoudsopgave

1 INLEIDING	17
2 MAATSCHAPPIJ, MONDIALISERING EN VOORTSCHRIJDEnde KENNIS	19
2.1 GENOMICS	19
2.2 ACCEPTATIE VAN BIOTECHNOLOGIE IN DE SAMENLEVING	22
2.3 MONDIALE ONTWIKKELINGEN EN HUN CONSEQUENTIES	25
3 BOER EN BIOTECH	27
3.1 'MARKER ASSISTED SELECTION'	27
3.2 GENETISCHE MODIFICATIE VAN PLANTEN	28
3.2.1 <i>Nieuwe genetisch gemodificeerde gewassen</i>	29
3.2.2 <i>Teelt van genetisch gemodificeerde gewassen</i>	36
3.2.3 <i>Milieu</i>	41
3.2.4 <i>Coëxistentie</i>	41
3.2.5 <i>Openbaarheid locaties veldproeven</i>	42
3.3 GENETISCHE MODIFICATIE VAN DIEREN	43
3.3.1 <i>Vissen</i>	44
3.3.2 <i>Landbouwhuisdieren</i>	45
3.3.3 <i>Vermaakdieren</i>	48
3.3.4 <i>Bedreigde en uitgestorven diersoorten</i>	49
3.3.5 <i>Mondiale ontwikkelingen</i>	49
3.4 TRENDS	51
4 INDUSTRIE EN BIOTECH	53
4.1 'CONTAINED USE-PRODUCTEN'	53
4.1.1 <i>Verhoging productie en kwaliteit</i>	53
4.1.2 <i>Enzymen</i>	54
4.1.3 <i>Vitamines</i>	56
4.1.4 <i>Voedingsadditieven en supplementen</i>	57
4.1.5 <i>Regelgeving</i>	57
4.2 FARMACEUTICALS	58
4.3 FOSSIELE VERSUS HERNIEUWBARE GRONDSTOFFEN	58
4.3.1 <i>Plastics</i>	59
4.3.2 <i>Brandstoffen</i>	59
4.4 BIOSENSOREN	60
4.5 BIOREMEDIATIE EN 'BIOMINING'	61
4.6 TRENDS	62
5 GEZONDHEID EN BIOTECH	63
5.1 DIAGNOSTIEK	63
5.2 GENEESMIDDELEN	66
5.2.1 <i>Therapeutische eiwitten</i>	66
5.2.2 <i>Nieuwe 'klassieke geneesmiddelen'</i>	68
5.2.3 <i>Farmacogenetica</i>	68
5.2.4 <i>Ontwikkelingstraject</i>	70
5.3 NIEUWE GENERATIE VACCINS	72
5.4 BACTERIËN VOOR DE GEZONDHEID	73
5.5 GENTHERAPIE EN GENDOPING	74
5.5.1 <i>Gentherapie</i>	75
5.5.2 <i>Gendoping</i>	76
5.6 STAMCELLEN EN XENOTRANSPLANTATIE	78
5.7 TRENDS	81
6 INTRODUCTIES VAN GGO'S IN HET MILIEU MET BEDOELDE EFFECTEN	83
6.1 AANPASSINGEN IN ECOSYSTEEM EN NATUUR	83
6.2 BIOTERRORISME	87
7 BIONANOTECHNOLOGIE	91

8. NEDERLAND EN BIOTECH	93
9 SLOTOPMERKINGEN	97
BIJLAGE 1: GERAADPLEEGDE BRONNEN	99
GEÏNTERVIEWDE PERSONEN	99
LITERATUUR	100
BIJLAGE 2: AFGEGEVEN VERGUNNINGEN VOOR INGEPERKT GEBRUIK IN NEDERLAND	107
MEDISCH ONDERZOEK	108
PLANTENWETENSCHAPPEN	109
VERGUNNINGAANVRAGERS	110

1 Inleiding

Eind januari 2004 heeft de Staatssecretaris van VROM namens zijn collega's van VWS en LNV de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) gevraagd een gezamenlijke trendmatige analyse van biotechnologische ontwikkelingen op te stellen ten behoeve van de Tweede Kamer. In de brief van de Staatssecretaris is gesteld dat:

“het doel van deze trendmatige analyse is om de politiek op hoofdlijnen te informeren over nieuwe biotechnologische ontwikkelingen en toepassingen binnen en buiten Nederland, de trends die daaraan te onderkennen zijn, de daarmee te realiseren kansen en mogelijkheden en de daaraan verbonden morele aspecten. De analyse zal aan waarde winnen als ook aandacht wordt besteed aan de knelpunten en dilemma's die voortkomen uit de toetsingspraktijk”

Verder meldt de Staatssecretaris dat in overleg met de Tweede Kamer is besloten dat de trendmatige analyse tweejaarlijks opgesteld zou moeten worden en vraagt hij de commissies om een eerste analyse voor de zomer op te stellen.

In gezamenlijk overleg hebben de commissies besloten om de totstandkoming van deze analyse aan te pakken door nationale en internationale experts te interviewen, literatuuronderzoek uit te voeren, de leden van de verschillende commissies te consulteren en een workshop te organiseren. In een workshop zijn de in dit proces geïdentificeerde ontwikkelingen en trends getoetst op volledigheid en juistheid en zijn de morele, maatschappelijke en beleidsmatige implicaties geïnventariseerd.

De voorliggende notitie is geschreven door het secretariaat van de COGEM en gebaseerd op de ideeën die door de leden van de verschillende commissies naar voren zijn gebracht, literatuuronderzoek en interviews met nationale experts.

Gezien de korte beschikbare termijn is het onmogelijk om een volledig overzicht en een doorwrochte analyse te geven van alle ontwikkelingen rond biotechnologie en de daaruit vloeiende trends. Deze notitie is dan ook min of meer een opsomming van geopperde mogelijke trends, ontwikkelingen die in de wetenschappelijke en grijze literatuur worden genoemd en meningen van experts.

Wetenschappelijke trends zijn niet los te zien van hun maatschappelijke context. In deze nota is getracht de maatschappelijke trends en onderstromingen te verwerken in de beschrijving en analyse

van de geïdentificeerde trends zonder ze expliciet te beschrijven.

Biotechnologie is een containerbegrip waaronder een tal van technieken en ontwikkelingen vallen, zoals genetische modificatie maar ook klassieke fermentatie. Onder biotechnologie wordt hier bedoeld 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 industriële, agrarische medische en maatschappelijke toepassingen.

2 Maatschappij, mondialisering en voortschrijdende kennis

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de drie elementen die op dit moment de ontwikkelingen in de biotechnologie sturen. Bij een analyse van de ontwikkelingen in de biotechnologie mag niet uit het oog verloren worden dat de biotechnologie een relatief jong technologieveld is dat feitelijk nog in de kinderschoenen staat. Nieuwe technologische doorbraken en toepassingen, aangezwengeld door de voortschrijdende wetenschappelijke inzichten in het veld van de biotechnologie en aanpalende onderzoeksvelden, kunnen in de toekomst verwacht worden. Eén van de drijvende krachten achter de technologie-ontwikkeling van dit moment is het genomics-onderzoek. De kennis die hiermee verworven wordt vindt zijn weg in alle sectoren van de biotechnologie. Verder kan wetenschapsontwikkeling niet los gezien worden van de maatschappelijke inbedding waarin deze plaatsvindt. De richting van de ontwikkelingen wordt mede gestuurd door de maatschappelijke acceptatie van specifieke toepassingen. Mogelijke veranderingen in maatschappelijke acceptatie hebben dan ook direct hun weerslag op de ontwikkelingen in de biotechnologie. Daarbij is de wetenschap, net als alle andere sectoren van de samenleving, onderhevig aan globalisering. Onderzoek vindt plaats in tal van landen en de ontwikkeling van biotechnologische toepassingen lijkt altijd wel ergens ter wereld plaats te vinden ongeacht nationale of regionale gevoelens en oordelen hierover.

2.1 Genomics

Genomics-onderzoek nog aan het begin

Genomics-onderzoek is op dit moment de motor achter de ontwikkelingen in de biotechnologie. Onder ‘genomics-onderzoek’ wordt hier verstaan de studie naar de samenstelling van het genoom en de functie van de genen op het genoom (ook wel aangeduid met ‘functional genomics’). Het grootschalig bepalen van de sequentie van genomen is hierbij het meest in het ooglopend. De afgelopen jaren zijn onder andere de genoomsequenties van de mens, muis, rat, arabidopsis (zandraket), malariamug en zijn parasiet, en verschillende micro-organismen bepaald. In Nederland wordt thans de sequentie van de aardappel en tomaat bepaald. Het beschikbaar komen van de sequenties van complete genomen, grote aantallen genen, en inzicht in de functie van deze genen, wordt gezien als één van de meest invloedrijke ontwikkelingen op de biotechnologie van dit moment.

In de verschillende hoofdstukken van dit rapport zal verder worden ingegaan op de effecten en voortvloeiende trends en

ontwikkelingen in het gebied van de groene, witte en rode biotechnologie. In deze paragraaf zal kort ingegaan worden op een aantal ontwikkelingen in brede zin rond genomics.

De vele publiciteit rondom het genomics-onderzoek en de behaalde successen, zoals de bepaling van de sequentie van het humane genoom, scheppen het beeld dat de grootste successen inmiddels behaald zijn en dat genomics nu grotendeels als afgerond kan worden beschouwd. Of een verschuiving van aandacht en onderzoeksgelden terecht is wordt door de meeste betrokkenen sterk betwist. Opgemerkt wordt dat het grootschalig bepalen van sequenties het verkrijgen van grote aantallen ruwe data (sequenties) betreft, die verder bewerkt moeten worden. Algemeen wordt onderschreven dat er meer aandacht aan bioinformatica besteed moet worden om de verkregen data (sequenties) te verwerken, met elkaar te vergelijken en verbanden te kunnen leggen. Ook zal er meer onderzoek verricht moeten worden naar de functie van de genen en de genproducten in het organisme (functional genomics, proteomics, metabolomics). Verder wordt erop gewezen dat veel van de zogenaamde voltooide genoomsequenties in werkelijkheid nog niet afgerond zijn. Pas in 2003, twee jaar nadat om publicitaire redenen wereldkundig was gemaakt dat het menselijke genoom bepaald was¹, is de volledige sequentie gepubliceerd. Dit betreft echter nog steeds niet de volledige sequentie, ongeveer 1,5% (een respectabele 45 miljoen basen) kan om technische redenen niet worden bepaald. Ook in de genoomsequenties van muis en rat zijn nog talloze gaten aanwezig.

Onbekende organismen

Tevens wordt aangevoerd dat thans slechts een klein deel van de aanwezige genetische variatie bekend is. Slechts een zeer klein deel van de bekende hogere organismen en micro-organismen zijn gesequenced. Onlangs maakte de onderzoeksgroep van Craig Venter bekend 148 nieuwe organismen en 1,2 miljoen nog onbekende genen te hebben geïdentificeerd door uit zeewater van de Sargasso zee het DNA van micro-organismen te isoleren en de sequentie te bepalen.² Ook in andere, - publicitair minder interessante -, plaatsen zoals de bodem zijn nog miljoenen onbekende organismen aanwezig. Naar verwachting zullen in de nabije toekomst nog vele miljoenen genen worden geïdentificeerd en gekarakteriseerd.

DNA-chips

Het genomics-onderzoek heeft er mede toe geleid dat 'DNA-chips', ook wel 'DNA-arrays' of 'micro-arrays' genoemd, op steeds meer gebieden worden ingezet. Met behulp van een DNA-chip kan de activiteit van genen gemeten worden. Genen zijn namelijk niet altijd actief, soms 'staan ze uit' en soms 'staan ze aan'. Met het gebruik van één enkele DNA-chip is het mogelijk om in één keer de activiteit van grote aantallen genen, tot aan tienduizenden, te bepalen. Dit biedt enorme mogelijkheden voor zowel de industrie als voor universiteiten

en ziekenhuizen.

De 'DNA-chips' vinden onder andere hun toepassing in de zogenaamde 'high-throughput' screening. Zo worden de 'chips' in laboratoria vooral gebruikt om het effect van een bepaalde behandeling of fysiologische omstandigheid op de genexpressie van een bepaald organisme te monitoren. In de farmaceutische industrie worden chips ingezet om vroegtijdig vast te stellen of een potentieel medicijn toxische bijwerkingen zal vertonen of niet.

Gerichte behandeling

Hiernaast worden 'DNA-chips' tegenwoordig veel gebruikt voor diagnostiek, bijvoorbeeld om kankerpatiënten een beter gerichte behandeling te geven. Een 'DNA-chip' van enkele tientallen borstkankergenen wordt al gebruikt om de ziekte vroegtijdig op te sporen en om uit te wijzen of borstkankertumoren wel of niet zullen uitzaaien.¹⁷²

De statistische bewerkingen die op de datasets worden toegepast en de interpretatie van de resultaten is niet altijd even eenvoudig. Daarbij komt dat hoewel vele genomen opgehelderd zijn, van lang niet alle genen de functie bekend is. Desondanks zullen de toepassingen van DNA-chips zich verder uitbreiden wat zal leiden tot een enorme toename in onze kennis over de werking van genen.

RNAi

Het fenomeen van 'RNA-interference' (RNAi) wordt algemeen erkend als één van de belangwekkendste ontdekkingen van de laatste jaren. Door in cellen kleine dubbelstrengs RNA moleculen (siRNA) in te brengen, of tot expressie te brengen, kunnen specifieke genen onderdrukt worden en kan hun functie bestudeerd worden. Dit mechanisme lijkt te werken in alle organismen van nematoden tot planten en van fruitvliegjes tot menselijke cellen. Hiermee is RNAi één van de belangrijkste onderzoeksmethoden geworden om de functie van genen in cellijnsystemen en transgene dieren te bestuderen. Nu grote hoeveelheden genen worden geïdentificeerd met een onbekende functie, is er een sterke behoefte aan analysemethoden om op grootschalige wijze de functie en rol van genen te karakteriseren. RNAi biedt deze mogelijkheid en wordt daarom breed toegepast.

Onderzoeksmethode met consequenties

Recent haalden onderzoekers van het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI/AVL) met resultaten verkregen uit een grootschalig RNA-i onderzoek, waarbij de activiteit van 8000 humane genen werd onderdrukt, het toonaangevende tijdschrift Nature.¹³³ Slechts één grootschalig RNAi-experiment was nodig om vijf nieuwe genen op te sporen die een rol spelen in de voor kanker belangrijke p53-route. Ter vergelijking; voorheen hebben honderden onderzoekers meer dan twintig jaar nodig gehad om de inmiddels bekende componenten van de p53-route te identificeren.

2.2 Acceptatie van biotechnologie in de samenleving

Biotechnologie is vaak omstreden. Sommige resultaten worden door het publiek zeer gewaardeerd, maar andere worden gewantrouwd. Dat er dankzij biotechnologische vindingen vooruitgang in de geneeskunde wordt geboekt, bijvoorbeeld in het kankeronderzoek, lijkt bijna vanzelfsprekend. De twijfels komen vooral op als het over agrarische biotechnologie en voedsel gaat. Zodra de technologische aspecten van (grootschalige) voedselproductie in beeld komen, ontstaan argwaan en regelrecht wantrouwen. Affaires zoals de BSE-crisis, de MKZ-crisis, dioxinekippen en de vogelpest werpen een schaduw over de reputatie van de voedselproducenten en van de controlerende overheid. Deze negatieve publiciteit heeft ook zijn weerslag op de acceptatie van gentechnologie.

Terughoudendheid bij producenten en detailhandel

Producenten en detailhandel zijn door hun vrees voor reputatieschade vooralsnog voorzichtig met wat ze op de markt brengen. Zij stellen zich terughoudend op tegenover genetisch gemodificeerd voedsel, omdat ze verwachten dat de consument het niet zal willen kopen.³ De overheid laat consumenten vrij in hun keuze voor of tegen gentechnologische producten. Zij stelt eisen aan voedselveiligheid, milieuveiligheid en etikettering. De houding van de consument is dus van groot belang voor de acceptatie van toepassingen van biotechnologie. Het is de vraag hoe die zich verder zal ontwikkelen.

Burger en consumenten

De laatste jaren is herhaaldelijk onderzoek gedaan naar de opvatting van burgers en consumenten over biotechnologie en genetische modificatie.⁴ Uit dit onderzoek blijkt dat in Europa de waardering voor de diverse vormen van biotechnologie, rode, witte en groene, sterk uiteenloopt. Sommige toepassingen worden vrijwel zonder meer toegejuicht als nuttig en moreel acceptabel. Dat geldt vooral voor toepassingen op het medische vlak. Ook de productie van gentech-enzymen voor milieuvriendelijke wasmiddelen kan in Europa op steun rekenen. Maar andere toepassing van gentechnologie worden met argusogen bekeken. Dan gaat het over gentech-landbouw, waar men onder andere in Nederland nog enigszins positief tegenover staat, en over gentech-voedingsmiddelen, die op brede schaal als riskant, onnuttig en moreel onacceptabel worden afgewezen.

Opvattingen over technologie

Het onderzoek naar de acceptatie van biotechnologie is gesitueerd in het bredere kader van de opvattingen die leven over technologie. In het algemeen hebben Europeanen een optimistische visie op het maatschappelijk nut van technologische ontwikkelingen. Daarbij zijn zij niet per definitie afkerig van elk mogelijk risico.

Het onderzoek plaatst de attitude ten opzichte van biotechnologie ook op een tijdas. Van biotechnologie blijkt men, ondanks de grote verschillen in de waardering voor de diverse toepassingen, in toenemende mate positieve verwachtingen te hebben. Uit het onderzoek blijkt wel dat in de tweede helft van de jaren '90 de steun

voor gentech-gewassen en gentech-voedingsmiddelen duidelijk is afgenomen. In de jaren daarna wordt in de meeste Europese landen op dit gebied weer een toename in gezien. In Nederland is tijdens deze periode de steun voor gentech-voedingsmiddelen echter verder afgenomen.

Gebrek aan vertrouwen Er is geen simpele verklaring voor de afwijzing van gentech-voedingsmiddelen en het geringe enthousiasme voor gentech-gewassen; er is niet één duidelijke oorzaak aan te wijzen. Onder de factoren die geacht worden een rol te spelen bij de acceptatie van technologieën, wordt er één veel genoemd: vertrouwen. Vertrouwen in de relevante actoren wordt gezien als de sleutel voor acceptatie. Het vertrouwen in de actoren in de medische sector, artsen en onderzoekers, is groter dan in degenen die actief zijn in toepassingen van groene biotechnologie en de regulering, de industrie en de overheid.

Informatievoorziening De informatie over biotechnologie die men krijgt van artsen, consumentenorganisaties en milieuorganisaties, wordt als veel betrouwbaarder beschouwd dan informatie afkomstig van de overheid en van de industrie. Ook daardoor wordt de achterdocht tegenover groene biotechnologie gevoed. Andere factoren, die van invloed zijn op de individuele risicoperceptie en acceptatie van risico's door burgers zijn de mate waarin iets als eigen beslissing wordt gezien en de afweging of er enig persoonlijk voordeel tegenover het risico staat.⁵ Deze laatste factor maakt aannemelijk waarom het gebruik van genetische modificatie bij medische toepassingen weinig omstreden is. Gezondheid is immers een belangrijk individueel goed. Maar de afweging in verband met gentech-voedingsmiddelen valt negatief uit, omdat zij op dit moment geen meerwaarde hebben voor de consument.

Mogelijke omslag in acceptatie Veel experts, vooral degenen die focussen op de technologische ontwikkelingen, verwachten een afname van het wantrouwen in groene biotechnologie en een toenemende de acceptatie van gentech-voedingsmiddelen. Anderen, vooral degenen met een marketing-oriëntatie, twijfelen aan een omslag in acceptatie.

Door de politiek wordt erkend dat vertrouwen een noodzakelijke voorwaarde vormt voor acceptatie van gentechtechnologie⁶. Door burgers enerzijds zekerheid te bieden via veiligheidsbeoordelingen en kwaliteitscontroles en anderzijds consumenten keuzevrijheid te garanderen via verplichte etikettering, wordt in de Europese regelgeving ruimte geschapen voor een grotere acceptatie van biotechnologie. Coëxistentie op het schap en op het veld kan in principe gerealiseerd worden. Zowel gentech-voedsel als in gentechvrije ketens geproduceerde voedingsmiddelen zullen in de winkels verschijnen als er markt voor is.

Het is de vraag hoe consumenten hun keuzevrijheid zullen

gebruiken. Opleiding, leeftijd en interesse blijken een positieve rol te spelen bij acceptatie. De typische voorstander van gentech-voedsel is de goed opgeleide man, die optimistisch is over technologie in het algemeen, betrokken is bij biotechnologie en wetenschap en in mindere mate bij politiek, vertrouwen heeft in de voedselketen en er materialistische waarden op na houdt. Anderzijds prefereren burgers op uiteenlopende gronden, van ideologie tot onzekerheid, gentech-vrije producten. Deze gegevens beschrijven echter de visie van de burger. Feitelijk consumentengedrag blijkt daar nogal eens van af te wijken. Welke argumenten daarbij de doorslag geven valt nog te bezien. Wellicht stijgt de acceptatie van gentech-voedsel. Maar wat er gebeurt bij het eerstvolgende voedselschandaal dat gerelateerd is aan gentechtechnologie, is onduidelijk. In elk geval spelen de media een belangrijke rol bij de uitkomst.

Voedsel heeft direct invloed op het individu, het is heel nabij en verbonden met de persoonlijke levensstijl. Maar tegelijk onttrekt een groot deel van de productieketen zich aan het zicht van de consument. Kwaliteit van voedsel blijft een kwestie van vertrouwen, inbreuk daarop wordt als een ernstige zaak beschouwd. Negatieve ervaringen blijken lang onthouden te worden.

Rol overheid

Het is niet de verantwoordelijkheid van de overheid om gentechgewassen, gentech-voedsel of gentechvrije ketens te bevorderen dan wel tegen te houden. Dat is een zaak voor het bedrijfsleven en de detailhandel. Zij maken hun keuze voor of tegen gentech-producten, op basis van hun inschatting van de markt. De overheid biedt garanties zodat burgers ze bijvoorbeeld niet ongewild krijgen opgedrongen.

Om een acceptatie van gentechgewassen en gentech-voedsel te bereiken zouden consumenten niet alleen vertrouwen dienen te hebben in de producent en de detailhandel, maar ook de voordelen moeten inzien van de betreffende producten. Tot nu toe zijn de voordelen van gentechgewassen vooral voordelen voor de producent: insectenresistentie, ziekteresistentie en herbicidentolerantie. Voor zover deze gewassen commercieel succesvol zijn, zijn het geen gewassen voor directe menselijke consumptie, maar veevoeder, grondstoffen en dergelijke. Biotechnologiebedrijven beweren tegenwoordig meer in te spelen op het inzicht dat de voordelen van gentechgewassen en gentech-voedsel tastbaar moeten zijn voor de consument.⁷

Gewinning

Een laatste reden om aan te nemen dat de acceptatie van gentechtechnologie zal groeien in de loop der tijd, is winning. Naarmate 'het nieuwe' en de nieuwsaarde van gentechtechnologie afraaken, zal volgens sommige, maar niet alle, experts ook de beleving van onzekerheid en risico afnemen.

2.3 Mondiale ontwikkelingen en hun consequenties

Globalisering Wetenschap is een mondiaal gebeuren. Werd nog tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw het leeuwendeel van het onderzoek in de VS en West-Europa uitgevoerd, de laatste decennia is hierin verandering gekomen. Traditioneel ligt het zwaartepunt van het biotechnologische onderzoek in de VS. 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 gunstiger. Sinds een aantal jaren zijn vooral de Aziatische landen sterk in opkomst. Dit is enerzijds een gevolg van de economische opgang van deze landen. Anderzijds is in landen als Singapore, China, Maleisië en Korea biotechnologie tot speerpunt uitgeroepen. Daarbij beschikken deze landen over een hoog opgeleide bevolking en staan de beta-wetenschappen in hoog aanzien. In Aziatische landen studeren relatief veel meer ingenieurs af dan in Nederland en Europa. De regeringen investeren zeer grote bedragen in wetenschappelijk onderzoek en grote goed geoutilleerde wetenschapscentra worden opgericht. Taiwan investeert bijvoorbeeld 3% van zijn bruto binnenlands product in biotechnologie.

Maatschappelijke acceptatie van bijvoorbeeld genetisch gemodificeerd voedsel lijkt in de meeste Aziatische landen een minder belangrijk vraagstuk dan in Europa. Een verklaring hiervoor zou de wijze waarop naar de landbouwsector wordt gekeken kunnen zijn. In met name de Europese hoogontwikkelde landen heeft een vreemding plaatsgevonden van de consument ten opzichte van de productie van voedingsgewassen. De burger lijkt zich tegelijkertijd minder bewust te zijn van het belang van bijvoorbeeld goede gewasbescherming en ziet insectenresistentie daarom niet als reden om transgene gewassen te kopen.¹⁷⁰ In landen waar de consument dichter bij de landbouw staat wordt door burgers positiever tegen dergelijke eigenschappen aangekeken.

Concurrentiepositie Europa zal niet alleen meer moeten concurreren met de VS en Japan maar ook met tal van Aziatische landen. Volgens sommigen hebben de Aziatische landen Europa al naar een derde plek verwezen. Verschillende vooraanstaande onderzoekers in Europa hebben naar eigen zeggen al aanbiedingen gehad om zich in deze landen te vestigen, waardoor niet alleen een braindrain naar de VS maar ook naar Azië dreigt.

Gevolgen voor de richting van de ontwikkelingen in de biotechnologie De opkomst van de Aziatische landen kan behalve economische gevolgen ook consequenties hebben voor de richting van de ontwikkelingen in de biotechnologie. Tussen Europa en de VS bestaan grote

Cultuurverschillen

verschillen in de waardering voor technologie en zeker in de maatschappelijke acceptatie van genetische modificatie in de landbouw. Er zijn echter ook veel gedeelde waarden en normen met name op het gebied van ethische aanvaardbaarheid van ontwikkelingen in de rode biotechnologie. Het is de vraag of alle Aziatische landen deze opvattingen delen. De cultuurverschillen tussen Europa en de VS enerzijds en Azië anderzijds zijn immers groot. Misschien tekenend is dat de recente doorbraak in het onderzoek naar het kloneren van stamcellen in Korea plaatsvond. Dergelijk onderzoek is zowel in de VS als Europa sterk omstreden of zelfs verboden.¹⁴⁰ Het betrof hier in zekere zin niet alleen een wetenschappelijke maar ook een ethische doorbraak. Ook het inmiddels befaamde gloeivisje is eerst in Azië op de markt gekomen voordat het in de VS verscheen. In Europa en Californië is de verkoop van dit gloeivisje niet toegestaan, in Azië lijkt er nauwelijks discussie over de ethische toelaatbaarheid te bestaan en lijkt de maatschappelijke acceptatie hoog.

Nederland of Europa zijn geen eilanden die zich volledig kunnen afsluiten van de mondiale ontwikkelingen. De vraag is of de opkomst van de Aziatische landen leidt tot ontwikkelingen die in Europa als ethisch twijfelachtig worden beschouwd en of hierop sturing mogelijk is. Zuid-Korea heeft naar aanleiding van de ontstane commotie inmiddels een moratorium op therapeutisch kloneren ingesteld. Deze discussie moet overigens niet verengd worden tot alleen de Aziatische landen, ook in andere landen kunnen geheel andere ethische afwegingen gemaakt worden.

Opleggen van ethische waarden

De grote westerse wetenschappelijke tijdschriften worstelen inmiddels met de vraag of ze experimenten mogen publiceren die onder de 'westerse' ethiek als ontoelaatbaar worden beschouwd. Immers deze experimenten worden uitgevoerd in landen waar deze als volledig legitiem en acceptabel gelden. Mogen tijdschriften en hun redacteurs hun ethische overtuigingen opleggen aan anderen die vanuit hun cultuur een geheel andere ethiek hanteren? En wat betekent dat voor de ontwikkeling van de wetenschap? Toch lijken dit achterhoede gevechten, het opleggen van ethische waarden aan andere werelddelen is bij de huidige mondiale ontwikkelingen onmogelijk.

3 Boer en Biotech

Groene biotechnologie en landbouwhuisdieren

Biotechnologie heeft binnen de landbouwsector een vaste plaats verworven. De meest in het ooglopende en spraakmakende toepassing is het genetisch modificeren van gewassen. De terughoudende opstelling van Europa heeft niet kunnen voorkomen dat transgene gewassen wereldwijd aan een onstuitbare opmars bezig zijn. In mindere mate in opmars maar zeker niet minder omstreden zijn de biotechnologische ontwikkelingen op het gebied van (landbouw)-huisdieren. Technische problemen en maatschappelijke weerstand lijken producenten er niet van te weerhouden om dieren genetisch te modificeren en te klonen.

Genomics Eén van de drijvende krachten achter de biotechnologische ontwikkelingen binnen de landbouw is genomics. De verworven kennis over genen en genoomorganisatie wordt niet alleen toegepast voor genetische modificatie maar is tevens een belangrijk hulpmiddel bij de klassieke veredeling van planten en dieren. Enerzijds komen steeds meer genen beschikbaar die toepasbaar zijn bij modificatie, anderzijds worden genetische markers geïdentificeerd die geassocieerd zijn met bepaalde eigenschappen en gebruikt kunnen worden bij ‘marker-assisted breeding’ of ‘marker-assisted selection’.

3.1 ‘Marker assisted selection’

Door de identificatie van genetische markers gekoppeld aan bepaalde eigenschappen is de veredeling van planten en dieren de afgelopen tien jaar sterk veranderd. Het selecteren op eigenschappen is versneld doordat kruisingsproducten sneller en in een vroegtijdig stadium door DNA-analyse gescreend kunnen worden op aanwezigheid van de gewilde eigenschappen. Dit heeft tot aanzienlijke veranderingen in het veredelingsproces en de veredelingsindustrie geleid.

Planten Nederland is van oudsher een belangrijke speler op het terrein van (merkergestuurde) veredeling van planten. De Nederlandse veredelingsbedrijven zijn hightech-bedrijven geworden, die gemiddeld 15% van hun omzet aan eigen R&D besteden. Deze bedrijven zijn dan ook sterk geïnteresseerd in de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen. Dit heeft geleid tot de oprichting van het ‘Centre for Biosystems Genomics’ (CBSG), een succesvolle samenwerking tussen veredelingsbedrijven en onderzoeksinstituten binnen het totale ‘Netherlands Genomics Initiative’. Veredelingsbedrijven zien kansen om de verworven kennis over het tomaten- en aardappelgenoom in hun onderzoek- en verdelingswerk te incorporeren.

Publiek-private samenwerking

Dieren Ook in de veredeling van dieren speelt ‘marker-assisted selection’ een belangrijke rol. De winst van de techniek lijkt vooral te liggen bij eigenschappen die moeilijk overdraagbaar zijn, moeilijk te meten zijn of bijvoorbeeld pas gemeten kunnen worden nadat het dier al gebruikt is in fokprogramma’s en voor nakomelingen heeft gezorgd. Naast ziekteresistentie wordt gezocht naar selectiemarkers voor bijvoorbeeld (skelet)bouw, groeiprestatie, voortplantingsefficiëntie, melkproductie en vleeskwaliteit. Recent is een test op de markt gebracht met markers die de mogelijkheid bieden om op kleurschakering en vleeskwaliteit te screenen.⁸

Keuzemogelijkheden Genomics biedt de keuzemogelijkheid om genen in te bouwen via genetische modificatie of via ‘marker-assisted selecton’. Of daarbij gekozen wordt om genen in planten in te bouwen via transgenese of ‘marker-assisted breeding’ hangt zowel af van de maatschappelijke acceptatie als de aard van het gewas of de diersoort. Tomaat is bijvoorbeeld relatief makkelijk te kruisen met wilde verwanten waardoor veredeling vaak de aangewezen weg is, daarentegen is aardappel veel moeilijker te kruisen waardoor bepaalde eigenschappen soms alleen via genetische modificatie in te bouwen zijn.

Bij dieren zou draagtijd een rol kunnen spelen. Kippen planten zich veel sneller voort dan bijvoorbeeld runderen die een draagtijd van negen tot tien maanden hebben.

Tevens wordt de keuze tussen genetische modificatie of veredeling mede bepaald door het feit dat met genetische modificatie bij gekoppelde eigenschappen alleen de gewenste eigenschap ingebouwd kan worden, iets dat met de klassieke veredeling niet mogelijk is.

3.2 Genetische modificatie van planten

Het mondiale areaal transgene gewassen groeit gestaag. Werd in 1996 wereldwijd nog een bescheiden areaal van 1,7 miljoen hectare beplant in 2003 was dit gegroeid tot 67,7 miljoen hectare. Voor de toekomst wordt een verdere groei van het areaal tot 100 miljoen hectare in 2008 verwacht.⁹

Bij dit alles mag niet vergeten worden dat 99% van de teelt plaatsvindt in slechts zes landen. De VS is wereldwijd de grootste producent met bijna 43 miljoen hectare gevolgd door Argentinië met 14 miljoen hectare. China en Zuid-Afrika zijn de sterkste groeiers in areaal, met 3 en 0,4 miljoen hectare in 2003.⁹ Niet alleen het aantal landen waarin teelt plaatsvindt is op dit moment beperkt, ook het aantal gewassen en ingebouwde eigenschappen is beperkt. Slechts

vier gg-gewassen worden op dit moment grootschalig commercieel geteeld: soja, maïs, katoen en koolzaad. In 2003 was 55% van het wereldareaal soja genetisch gemodificeerd (41,4 miljoen hectare), 21% van de katoen (7,2 miljoen hectare), 16% van het koolzaad (3,6 miljoen hectare) en 11% van de maïs (15,5 miljoen hectare). De ingebouwde eigenschappen betroffen in bijna alle gevallen herbicidentolerantie en insectenresistentie.

De techniek voor genetische modificatie van planten is al meer dan twintig jaar beschikbaar, maar het aantal geschikte genen om planten te transformeren is de afgelopen jaren tot een handvol beperkt gebleven. Weliswaar zijn sommige van deze genen met veel succes breed toegepast, zoals herbicidentolerantie en insectenresistentie (Bt-genen), maar het beschikbaar komen van meer geschikte genen zal een impuls geven voor verdere ontwikkeling en toepassing van genetisch gemodificeerde (gg) gewassen.

3.2.1 Nieuwe genetisch gemodificeerde gewassen

De ontwikkeling van een nieuw gg-gewas, van constructie in het laboratorium tot commerciële toepassing, duurt ongeveer acht jaar.

Veldproeven Daarvan worden de laatste drie jaar besteed aan onderzoek naar de milieuveiligheid en veldproeven. Omdat veldproeven in de laatste stadia voor marktintroductie plaatsvinden, verschaffen zij een indicatie van welke gewassen de komende vijf jaar op de markt gebracht worden. Uit een analyse van de veldproeven in de EU ^{10,11}

Type gewassen blijkt dat er wereldwijd aan een groot aantal verschillende gewassen en eigenschappen wordt gewerkt. Veldproeven met maïs, soja, katoen, en koolzaad, met herbicidentolerantie en insectenresistentie blijven weliswaar de boventoon voeren, maar opvallend is het grote aantal proeven met aardappelen, grassen (voornamelijk ‘creeping bent grass’, voor golfvelden), graan, bieten, bomen (populieren), en tomaten. Ook het aantal ingebouwde eigenschappen is zeer divers.

Input en output eigenschappen Enerzijds kunnen zogenaamde ‘input’ eigenschappen van hoofdzakelijk agronomisch belang worden onderscheiden, zoals resistenties tegen insecten, schimmels, bacteriën en virussen, en stresstolerantie (kou, droogte, zout). Anderzijds blijkt veel onderzoek te worden gedaan naar ‘output’ eigenschappen of kwaliteitskenmerken d.w.z. eigenschappen die voordelen voor de consument of de verwerkende industrie bieden, zoals veranderingen in het metabolisme (suiker, oliegehalte e.d.), vezelkwaliteit, kleur van katoenvezels, verhoging van aminozuurgehalten (t.b.v. veevoederkwaliteit). De gewassen die thans verbouwd worden zijn voornamelijk gewassen met ‘input’ eigenschappen, naar verwachting treedt er in de toekomst een verschuiving op naar ‘output’ eigenschappen.

Het gaat hier te ver om alle gewassen en eigenschappen uitvoerig en

diepgaand te behandelen. Alleen de meest voorkomende, opvallende of realistische ontwikkelingen zullen daarom kort besproken worden.

Stapelen van eigenschappen ('Stacked traits')

Combinaties van genen 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 polygenetisch zijn bepaald. Eigenschappen zoals herbicidentolerantie en insectenresistentie, die nu veelvuldig worden toegepast, zijn monogenetische eigenschappen. Met het inbouwen van een enkel gen kan de gewenste eigenschap worden verkregen. Veel eigenschappen worden door een combinatie van genen bepaald, inbouwen van dergelijke eigenschappen vereist derhalve stapelen van genen. Voor het verkrijgen van bijvoorbeeld stresstoleranties verwachten onderzoekers dat meerdere genen in de plant ingebouwd moeten worden, hoewel ze niet uitsluiten dat met het vrijkomen van nieuwe gegevens op langere termijn met het inbouwen van een enkel gen kan worden volstaan.

In tegenstelling tot het stapelen van genen is het stapelen van eigenschappen reeds geruime tijd gaande, in 2001 was in 8% van de soja- en maïsvariëteiten zowel herbicidentolerantie als insectenresistentie ingebouwd. Verwacht wordt dat in de toekomst het stapelen van eigenschappen zich zal uitstrekken naar combinaties van agronomische eigenschappen, zoals resistenties, en kwaliteitskenmerken.

Stresstoleranties

Wereldvoedselvoorziening Het inbouwen van stresstoleranties tegen koude, droogte of zout wordt door velen gezien als een onontkoombaar en noodzakelijk hulpmiddel om in de toekomst de wereldvoedselvoorziening te kunnen garanderen. Door de introductie van koude- en droogteresistenties kunnen voedselgewassen verbouwd worden in gebieden die tot dan landbouwkundig ongeschikt zijn.

Naar verwachting zal zoetwater gezien de groei van de wereldbevolking in veel gebieden een steeds schaarser artikel worden.¹² Door irrigatie verzouten veel gebieden waardoor de teelt van gewassen in sommige gebieden reeds bemoeilijkt wordt. Ook in Nederland neemt de verzilting toe. Constructie van zouttolerante gewassen zou hiervoor een oplossing kunnen bieden. Onderzoek naar zout- en droogtetolerantie heeft in het laboratorium tot een aantal veelbelovende resultaten geleid. Genen en metabolische routes betrokken bij inductie van droogteresistentie, opname en afgifte van Na⁺ in de cel zijn geïdentificeerd.^{13,14,15,16} Veldexperimenten in gggewassen hebben echter nog geen sterk verhoogde zout- of droogtetoleranties kunnen induceren. De meeste deskundigen zijn van mening dat de ontwikkeling van zout- en droogtetolerante gewassen

nog minstens vijf tot tien jaar op zich laten wachten.

Milieurisicobeoordeling De ontwikkelingen op het gebied van het stapelen van genen en stresstoleranties hebben tot discussie geleid 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 transgene 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 ('stacked traits') 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. In het geval van stresstoleranties speelt de vraag welke rol het inbouwen van stresstoleranties heeft op het gedrag van planten. Met de huidige ecologische kennis zijn volgens ecologen bovengenoemde vragen niet goed te beantwoorden. Het effect van uitkruisingen van dergelijke eigenschappen op wilde verwanten is eveneens moeilijk te voorspellen. Zij pleiten dan ook voor de instelling van een onderzoeksprogramma om deze vragen te beantwoorden.¹⁷ Overigens moet hierbij opgemerkt worden dat de teelt van gg-gewassen in Nederland de komende jaren waarschijnlijk beperkt blijft tot zetmeelaardappelen en suikerbiet waarbij de problematiek van uitkruising niet relevant is. Aardappel wordt vegetatief vermeerderd en voor suikerbieten geldt dat in Nederland de teelt zich beperkt tot de knollen, zaadvermeerdering vindt elders plaats.

Bomen

Een opvallende ontwikkeling is het onderzoek naar bomen. Enerzijds betreft het onderzoek naar fruitbomen om ziekteresistenties e.d. in te bouwen of dwerggroei te induceren. Dwerggroei heeft onder meer als voordeel dat de productiviteit van de plant verhoogd wordt en de boomgaard dichter beplant kan worden. Anderzijds wordt veel onderzoek gedaan naar bomen (voornamelijk populieren, eucalyptussen) ten behoeve van de houtproductie. Door de introductie van het zogenaamde 'cellulose binding domain' (CBD) gen kan de groei van de boom 30 tot 59% verhoogd worden. Tevens wordt gewerkt aan de ziekteresistenties, herbicidentolerantie en vermindering van ligninegehalte.¹⁸ Een laag ligninegehalte vergemakkelijkt de productie van papier en vermindert de afhankelijkheid van chemicaliën die bij de papierproductie noodzakelijk zijn om lignine af te breken. Veldproeven met genetisch gemodificeerde bomen vinden op dit moment plaats in onder andere de VS.

Papierproductie

De teelt van genetisch gemodificeerde bomen is zo mogelijk nog

meer omstreden dan voedingsgewassen. 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 valt. Een niet te onderschatten element in de discussie is dat veel tegenstanders bomen primair als een onderdeel van de natuur zien, terwijl de voorstanders bomen als een productiemiddel beschouwen, dat niet principieel verschilt van andere geteelde gewassen.

Kwaliteitskenmerken voor verwerking en veevoeder

Verwerkende industrie

Veel onderzoek wordt verricht aan zogenaamde ‘output’ eigenschappen. Vooral eigenschappen voor de verwerkende industrie staan centraal. Onder andere in Nederland zijn aardappelen ontwikkeld met afwijkende zetmeelgehalten. In aardappelen komen twee soorten zetmeel voor, amylopectine en amylose. Amylopectine heeft, in tegenstelling tot amylose een sterk vertakte structuur. Zuiver amylopectine wordt gebruikt bij specifieke technisch hoogwaardige toepassingen in onder andere de textiel- en papierindustrie, terwijl amylose hoofdzakelijk in de voedselindustrie verwerkt wordt. Door aardappelen te ontwikkelen die hoofdzakelijk één soort zetmeel produceren, hoeft de scheiding van beide soorten zetmeel niet langer plaats te vinden. Dit leidt tot een verminderd verbruik van chemicaliën, water en energie.

Veevoederkwaliteit

Andere voorbeelden van toepassingen waaraan gewerkt worden is de verhoging van het gehalte van aminozuren zoals tryptofaan en methionine ten behoeve van de veevoederindustrie. De samenstelling en voedingswaarde van conventioneel maïs zijn verre van optimaal voor vee. Door de verhoging van bepaalde bestanddelen als aminozuren kan de voedingswaarde van de maïskorrel verhoogd worden.

‘Functional foods’ of ‘nutraceuticals’

Gezondheidsbevorderend

Met ‘functional foods’ of ‘nutraceuticals’ worden voedingscomponenten bedoeld, die claimen gezondheidsbevorderend te zijn. Het verschil met geneesmiddelen lijkt soms gering, maar ‘functional foods’ en ‘nutraceuticals’ zijn bedoeld om de gezondheid te handhaven of om de gezondheid van mensen en dieren die in principe gezond zijn te bevorderen.¹⁹ De termen ‘nutraceuticals’ en ‘functional foods’ worden vaak door elkaar gebruikt. Strikt genomen worden met ‘nutraceuticals’ middelen in de vorm van pillen of toevoegingen e.d. aangeduid. Na toevoeging of verwerking van de betreffende componenten in een gangbaar voedingsmiddel, wordt gesproken over ‘functional foods’.²⁰ In deze paragraaf zal, overeenkomstig het woordgebruik van de meeste betrokkenen, de term ‘nutraceuticals’ gehanteerd worden om beide fenomenen aan te duiden. Voorbeelden van ‘nutraceuticals’ zijn onder meer vitaminen, vezels of margarine

met cholesterol verlagende middelen.

Acceptatie consument

Door veel betrokkenen wordt verondersteld dat ‘nutraceuticals’ de acceptatie van gg-gewassen door de consument zullen veranderen. Deze toepassingen bieden de consument immers een duidelijk voordeel. Voorstanders van groene biotechnologie zien ‘nutraceuticals’ daarom als een breekijzer om de publieke opinie te veranderen.

Er wordt echter al sinds vele jaren over gg-gewassen als ‘nutraceuticals’ gesproken, zonder dat er daadwerkelijk producten zijn ontwikkeld of op de markt zijn gekomen. Alleen ‘golden rice’ is spraakmakend in de publiciteit gekomen.²¹ Hierbij is een gen voor de productie van vitamine A in rijst ingebouwd. Gebrek aan vitamine A kan leiden tot onder andere blindheid. De voornaamste bronnen van vitamine A zijn boter, melk, visolie en lever. In sommige ontwikkelingslanden komt vitamine A deficiëntie algemeen voor, omdat rijst het overwegende voedsel vormt en dit weinig tot geen vitamine A bevat. De ‘golden rice’ is in Zwitserland ontwikkeld²² met geld van de Rockefeller Stichting. Tegenstanders van genetische modificatie hebben het project afgedaan als een public relations stunt en een foute oplossing (genetische modificatie) voor een maatschappelijk probleem (armoede).

Mogelijke toevoegingen

Stoffen die vaak genoemd worden om in planten als ‘nutraceutical’ tot expressie te brengen zijn: antioxidanten, vitaminen, aminozuren, vetzuren en isoflavonen. Hierbij moet opgemerkt worden dat al deze stoffen reeds beschikbaar zijn als additieven. Het is de vraag of consumenten, verwerkende industrie en detailhandel genetisch gemodificeerde voedselproducten als alternatief zien. Een bijkomend probleem is dat van veel stoffen (nog) niet met zekerheid bewezen kan worden dat zij daadwerkelijk een gezondheidsbevorderend effect hebben. Sommige onderzoeken naar de werking en effecten van ‘nutraceuticals’ spreken elkaar tegen. Gezien de ontwikkeltijd van een genetisch gemodificeerd gewas, minimaal acht jaar, kan dit een ernstig obstakel zijn om een dergelijk gewas te ontwikkelen. Het is immers niet uit te sluiten dat als het ggo uiteindelijk op de markt komt, de gezondheidsclaim niet langer erkend wordt.

Farmagewassen of biopharming

*Geneesmiddelen-
productie*

De laatste jaren is er veel onderzoek gedaan naar ‘biopharming’, de productie van farmaceutische eiwitten - zoals vaccins, antilichamen, biofarmaceutica - in planten via genetische modificatie. Met name in de VS en in Canada zijn tal van veldproeven verricht en sommige gewassen bevinden zich in de laatste fasen voor de commerciële exploitatie. In Europa bevinden de ontwikkelingen zich in een minder ver stadium. Onder andere in Frankrijk zijn aanvragen gedaan voor veldproeven met farmaceutica producerende maïs, tabak en koolzaad,

maar het stadium van markttoelatingen lijkt in Europa nog niet bereikt.

Bij 'biopharming' dient een onderscheid gemaakt te worden tussen farmaceutische producten die na de oogst uit de plant geëxtraheerd en gezuiverd worden, of producten die direct ingenomen kunnen worden zonder verdere bewerking. Bij dit laatste type gewas moet gedacht worden aan de 'edible vaccins', zoals bananen die vaccins bevatten. Een goed overzicht waaraan wereldwijd gewerkt wordt ontbreekt omdat deze gegevens meestal vertrouwelijk en bedrijfsgeheim zijn. Een aantal toepassingen waaraan gewerkt wordt zijn therapeutische antilichamen, vaccins voor mens (zoals expressie van het Hepatitis B oppervlakte antigen (HbsAg) in tabak en aardappel) en dier, hormonen, bloedproducten, lactoferrine en groeiregulatoren. Twee producten worden thans getest in fase II klinische experimenten: een recombinant antilichaam tegen cariës en 'human gastric lipase', een mogelijk middel bij de behandeling van 'cystic fibrosis' patiënten.

De ontwikkeling van farmaceutische gewassen heeft tot een brede discussie geleid tussen voorstanders met hooggespannen verwachtingen, mensen die tot voorzichtigheid manen en kritische vragen stellen, en tegenstanders die biopharming geheel afwijzen. Een recent incident in de VS heeft de discussie weer aangewakkerd. Gebrekkige bestrijding van opslag van transgene 'farmaceutische' maïs, afkomstig van een eerder experiment, in een sojaveld heeft hier geleid tot contaminatie van de soja-oogst. Bij dit incident moest de totale inhoud van de soja-silo vernietigd worden en zijn hoge boetes aan het desbetreffende bedrijf, ProdiGene, uitgedeeld. Als gevolg van dit incident is de regelgeving in de VS aanzienlijk aangescherpt.

Voordelen productie

De teelt van farmaceutische gewassen lijkt aanzienlijke economische voordelen te bieden. Betrokken bedrijven en patiëntenorganisaties stellen dat 'biopharming' leidt tot lagere productiekosten en prijs, hogere relatieve opbrengsten, flexibele productieschaal, kortere ontwikkeltijd, kostenreductie bij de verwerking, gunstige opslagvoorwaarden en een goede en grotere beschikbaarheid van afzetmogelijkheden.^{23,24} Gesteld wordt dat productie in planten inherent veiliger is dan in microbiële of dierlijke systemen, omdat planten normaliter geen pathogenen bezitten die mensen kunnen infecteren.²⁵ Via eetbare vaccins zou tenslotte ook de immunisering tegen veelvoorkomende ernstige ziekten, zoals dysenterie, hepatitis B, of cholera, gemakkelijk en voordelig gerealiseerd kunnen worden en kunnen veel meer mensen dan nu tegen deze ziekten worden beschermd.²⁶

Risico's voor de voedselketen

Tegenstanders van 'biopharming' wijzen op de risico's van besmetting van de voedselketen. Farmaceutische gewassen wijken af van andere gewassen omdat zij een geneesmiddel tot expressie brengen die huns inziens nooit in de voedselketen mogen voorkomen.

De ingebrachte farmaceutische genen zouden zich door uitkruising kunnen verspreiden naar voedselgewassen of de geoogste producten van farmaceutische gewassen zouden door vermenging in de keten kunnen komen. Dit laatste risico wordt door alle betrokkenen onderkend en ook in de VS zijn inmiddels maatregelen voorgesteld om tot een strikte scheiding van ketens te komen. In de VS worden veel proeven uitgevoerd met maïs, omdat er veel ervaring is met de verwerking van maïskorrels. Echter bij een gewas als maïs is het risico aanwezig dat het uitkruist met maïs die geteeld wordt voor voedingsdoeleinden. Veel deskundigen in Nederland zijn van mening dat farmaceutica alleen geproduceerd kunnen worden in gewassen die niet uitkruisen.

Voedselindustrie Behalve veiligheid zijn er ook andere bezwaren tegen de introductie van farmaceutische gewassen. De voedselindustrie vreest reputatieschade als hun producten sporen van farmaceutica zouden bevatten.^{27,28} Consumentenorganisaties achten elke contaminatie van de voedselketen, ook wanneer dit geen gezondheidsrisico met zich meebrengt, ongewenst.²⁹ De scheidslijn tussen voedingsmiddelen en geneesmiddelen dreigt te vervagen, waardoor consumenten in verwarring kunnen raken. En bij vermenging van farmaceutische gewassen met andere gewassen zijn schade en aansprakelijkheid een lastig punt.

Draagvlak in de samenleving Zoals uit het bovenstaande blijkt is 'biopharming' omstreden, en er zal een draagvlak voor moeten worden gevonden bij burgers. Dit kan alleen als zij vertrouwen hebben in de veiligheid van de productie van farmaceutica in planten en in de controle daarop door de overheid. Overtuigende maatregelen zijn nodig die de inperking van biopharming op alle fronten garanderen. Daarnaast zullen burgers overtuigd moeten zijn van de meerwaarde van de productie van farmaceutica in planten. Gezien de problematiek rond farmaceutische gewassen zal de COGEM later dit jaar een signalering uitbrengen waarin een analyse wordt gemaakt van de mogelijke risico's voor mens en milieu van de teelt van farmaceutische gewassen, de meningen en standpunten van alle betrokkenen worden geïnventariseerd en een aantal handreikingen worden gedaan aan zowel de wetgever als potentiële producenten van farmaceutische gewassen.

Markervrije planten

Bij toelating van teelt van gg-gewassen binnen de EG stuit de aanwezigheid van antibioticagenen op grote bezwaren. Antibiotica-genen worden bij de productie van transgene planten gebruikt in het transformatieproces als selectiemarker om het transgene materiaal te scheiden van het niet-getransformeerde weefsel. In reactie op de bezwaren tegen de aanwezigheid van antibioticagenen hebben plantenbiotechnologen alternatieven ontwikkeld. Soms wordt gebruik gemaakt van andere selectiegenen zoals herbicidentolerantie, maar er

zijn ook methoden ontwikkeld om zonder selectiegenen transgene planten te produceren. Een consequentie hiervan is dat ook de methode om transgeen materiaal te detecteren wegvalt.

*Niet traceerbare
transgene planten*

Een andere aanstaande ontwikkeling is dat soorteigen genen en regulatiesignalen worden gebruikt om eigenschappen in de plant tot expressie te brengen. Thans wordt in de meeste gevallen de zogenaamde bloemkoolmozaïekvirus 35S promotor gebruikt om het ingebouwde gen tot expressie te brengen. Er is echter al een reeks van promotoren uit verschillende planten beschikbaar, die soms ook weefsel-specifiek zijn. Wanneer planten worden getransformeerd met constructen waarbij gebruik gemaakt wordt van soorteigen promotoren (om niet te spreken van soorteigen genen), wordt het technisch steeds ingewikkelder om het plantmateriaal te testen op aanwezigheid van genetisch gemodificeerd materiaal. Homologe recombinatie, waarbij naadloze insertie van een gen op een specifieke plaats in het plantengenoom plaatsvindt, is op dit moment nog niet mogelijk. Een doorbraak op dit gebied is volgens sommige deskundigen nabij. Wanneer homologe recombinatie mogelijk is, kunnen transgene planten ontwikkeld worden die niet als zodanig meer te detecteren zijn.

3.2.2 Teelt van genetisch gemodificeerde gewassen

In hoeverre nieuw ontwikkelde gewassen ook daadwerkelijk op de markt komen is afhankelijk van de commerciële vooruitzichten. Deze worden bepaald door de voordelen die het gewas de producent of de teler biedt en de acceptatie van de consument of andere afzetmogelijkheden.

*Kosten bio-
veiligheidsonderzoek*

De kosten voor de ontwikkeling van een genetisch gemodificeerd gewas zijn hoog, bijna tien miljoen euro. Het leeuwendeel hiervan heeft betrekking op de dossieropbouw voor toelating van het gewas. Vooral toxicologisch onderzoek naar voedsel- of veevoederveiligheid is extreem 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. Vaak wordt gesteld dat bij veevoedergewassen als maïs, niet-voedingsgewassen als katoen, of voedingsgewassen die voor de consument niet als zodanig herkenbaar worden verwerkt in de voedselindustrie, op minder weerstand van consumenten stuiten dan duidelijk herkenbare voedselproducten zoals tomaten, appels of aardappels. In dit opzicht zijn de ontwikkelingen

*Genetisch
gemodificeerde rijst*

rond genetisch gemodificeerde rijst interessant en mogelijk richtinggevend. Hierbij zal Azië een centrale rol spelen, als grootste producent en gebruiker. Maatschappelijke acceptatie van genetisch

gemodificeerd voedsel speelt in de meeste Aziatische landen minder dan in Europa. Het gebruik van specifieke rijstcultivars is overigens regiogebonden. Bepaalde types rijst worden alleen geproduceerd en geconsumeerd in specifieke regio's of landen en zijn onverkoopbaar in andere regio's. Dit betekent tevens dat de internationale handel in bepaalde rijstsoorten beperkt is en dat daardoor de mondiale afzetmogelijkheden minder van invloed zullen zijn op de teelt van bepaalde genetisch gemodificeerde rijstsoorten.

Complexiteit keten Bij dit alles mag overigens de complexiteit van de keten niet worden onderschat. Bij een niet-voedingsgewas als katoen wordt uit de zaden olie geperst die in de voedingsmiddelenindustrie wordt gebruikt. Het uitgeperste materiaal wordt in veevoeder verwerkt. Maïskorrels worden soms in hun geheel verwerkt tot veevoeder of verwerkt tot halffabrikaten waarbij het zetmeel en de kiemolie worden gebruikt voor humane consumptie en de vezels, het eiwit en de uitgeperste kiemen voor veevoer. In alle teelten zijn restproducten een belangrijk element in de uiteindelijke rentabiliteit. Het afwijzen van gg-gewassen voor humane consumptie heeft dus ook gevolgen voor andere delen van de keten zoals de veevoederindustrie.

Europa

Europa en Nederland hebben zich zeer terughoudend opgesteld ten opzichte van gg-gewassen. Onder druk van een negatieve publieke opinie is er van 1998 tot 2003 een Europees moratorium ingesteld op de toelating van nieuwe transgene gewassen. Dit heeft er onder meer toe geleid dat in Nederland en Europa de ontwikkeling van gg-gewassen nagenoeg tot stilstand is gekomen of door bedrijven is verplaatst naar landen buiten Europa. Europa oefent thans hoofdzakelijk als afzetmarkt invloed uit op de mondiale ontwikkelingen rond gg-gewassen.

Import in Europa De import in Europa van maïs uit de VS is sinds de instelling van het moratorium in 1998 sterk afgenomen. Volgens the 'American Farm Bureau Federation' lijden de Amerikaanse exporteurs daardoor een verlies van 300 miljoen dollar per jaar. De export naar Europa bedroeg echter slechts 4% van het totaal. De afzet en daarmee de groei van het areaal genetisch gemodificeerde maïs zijn daarom nauwelijks beïnvloed. Op de export en teelt van genetisch gemodificeerde soja lijkt het Europese beleid in zijn geheel geen invloed te hebben gehad, aangezien de belangrijkste genetisch gemodificeerde sojavariëteit al voor 1998 in Europa was toegelaten. Importeerde Europa voorheen koolzaad hoofdzakelijk uit Canada, tegenwoordig is Polen de grootste leverancier van koolzaad. Polen verbouwt geen genetisch gemodificeerd koolzaad, terwijl in Canada het grootste deel van het areaal genetisch gemodificeerd is. De teelt van genetisch gemodificeerde katoen neemt wereldwijd sterk toe, en daarmee ook

de import van genetisch gemodificeerde katoenvezel in Europa. Immers dit product is niet onderhevig aan een geringe maatschappelijke acceptatie noch aan toelatingseisen in verband met milieuveiligheid of voedselveiligheid. Bij de import van veevoeder en katoen dient wel in ogenschouw genomen te worden, zoals eerder ook is aangegeven, dat restproducten van beiden verwerkt kunnen worden in producten voor humane consumptie.

*Stopzetten ontwikkeling
gg-gewassen*

Op de ontwikkeling van andere gewassen lijkt de afwijzing door de Europese consument wel van invloed. Het biotechbedrijf Monsanto heeft onlangs (11 mei 2004) besloten om de ontwikkeling van genetisch gemodificeerde tarwe stop te zetten en niet op de markt te brengen. Bijna de helft van het areaal tarwe in de VS is bestemd voor de export. Angst voor verlies van de exportmarkt heeft in de graanproducerende staten tot een heftig debat geleid over de toelaatbaarheid van de teelt van transgene tarwe. In North Dakota heeft het 'Huis van Afgevaardigden' zelfs een moratorium afgekondigd op de teelt van genetisch gemodificeerde tarwe, dat overigens weer verworpen werd door de Senaat. Onder druk van de maatschappelijke controverse en de dalende markt voor zomertarwe heeft Monsanto besloten zich te concentreren op de al bestaande transgene gewassen. Eerder was de introductie van genetisch gemodificeerde 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 aankondigden geen genetische gemodificeerde aardappelen te zullen afnemen, besloot de producent Monsanto, het product van de markt te halen.

*Openstellen Europese
markt*

Intussen zal Europa onder druk van buitenaf haar markt voor gg-gewassen gaan openstellen. Een algeheel verbod op import kan niet gestoeld worden op milieurisico's noch voedselveiligheid. Mede onder druk van een door de VS en enkele andere landen aangespannen rechtszaak bij de World Trade Organization (WTO) is het zogenaamde *de facto* moratorium opgeheven en is onlangs de eerste toelating voor genetisch gemodificeerde maïs sinds 1998 afgegeven. Teelt van genetische gemodificeerde gewassen zal overigens waarschijnlijk in de meeste Europese landen uitblijven, gezien de geringe maatschappelijke acceptatie.

De WTO rechtszaak lijkt ook niet zozeer bedoeld om de Europese consumentenmarkt open te breken, als wel gericht te zijn op de afzet in derde landen, de afzet van veevoeder en om problemen door onbedoelde vermenging met ggo's te voorkomen.³⁰ Verschillende (ontwikkelings)landen weigeren gg-gewassen of producten toe te laten onder verwijzing naar Europa en uit angst om hun afzetmarkt in Europa te verliezen. Nu Europa overstag gaat hebben deze landen ook

geen redenen of argumenten meer om import tegen te gaan. Door de opheffing van het moratorium zal de import van genetisch gemodificeerd veevoeder in Europa naar verwachting stijgen, wel dient hierbij in ogenschouw genomen te worden dat een deel van het geproduceerde veevoeder een restproduct is van de verwerking van producten voor humane consumptie. Een veelgenoemde derde drijfveer van bedrijven om aanvragen voor toelating (import of teelt) van hun gewas in te dienen, is de EC drempelwaarde van 0,9% voor onbedoelde vermenging. Indien een gewas geen toelating heeft, is deze waarde op 0% gesteld. Dit kan tot grote problemen leiden bij import uit streken waar gg-gewassen worden verbouwd aangezien een nul waarde voor onbedoelde vermenging onhaalbaar is.³¹

Teelt in Nederland

In Nederland zal de teelt van gg-gewassen de komende jaren waarschijnlijk beperkt blijven tot zetmeelaardappelen en mogelijk (suiker)bieten. Katoen en soja kunnen niet geteeld worden in Noordwest Europa, terwijl de in maïs ingebrachte eigenschappen (met uitzondering van herbicidentolerantie) niet relevant zijn onder de Nederlands teeltomstandigheden. Koolzaad is een kleine teelt in Nederland met slechts 600 hectare.³² Gezien de maatschappelijke weerstand en weigering van tussenhandel en detailhandel om koolzaadolie afkomstig van genetisch gemodificeerd koolzaad af te nemen voor voedingsdoeleinden, lijkt er alleen een markt te zijn voor industrieel verwerkte koolzaadolie.

Ontwikkelingslanden

Genetisch gemodificeerde gewassen lijken veel voordelen te kunnen bieden voor boeren in ontwikkelingslanden. De oogstverliezen door plagen en ziekten zijn hoog in deze landen en goede bestrijdingsmiddelen ontbreken of zijn te duur voor de plaatselijke boeren. In het verleden hebben sommige Afrikaanse landen geweigerd ggo's te accepteren als voedselhulp. Deels leek deze weerstand ingegeven door de vrees dat Europa als mogelijke afzetmarkt voor landbouwproducten zou wegvallen, deels door politieke bezwaren en deels door een diepgeworteld wantrouwen tegen Westerse multinationals. De acceptatiegraad van ggo's lijkt echter te groeien in ontwikkelingslanden, mede gezien de potentiële voordelen voor de lokale producenten. Zuid-Afrika is op dit moment koploper in Afrika met een areaal van 0,4 miljoen hectare genetisch gemodificeerde katoen, maïs en soja. Naar verwachting zal het areaal gg-gewassen in ontwikkelingslanden de komende jaren sterk stijgen, afhankelijk van de ontwikkelingen en afzetmogelijkheden op de wereldmarkt. De houding van Europa als afzetmarkt zal hierbij een grote rol spelen.

Samenwerkingsverbanden

In Afrika zijn verschillende samenwerkingsverbanden opgericht tussen nationale onderzoeksinstituten teneinde het biotechnologie onderzoek te versterken (b.v. the Association for Strengthening

Agricultural Research in Eastern and Central Africa (ASARECA)). In verscheidene ontwikkelingslanden wordt door lokale en internationale instituten gewerkt aan gewassen zoals banaan, sorghum en rijst.³³ Hierdoor hoopt men ook de kosten van het zaai- en pootgoed betaalbaar te houden voor de lokale boeren. Er kan in dit verband ook gewezen worden op organisaties als de 'International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA)', die zich inzetten voor de overdracht van biotechnologische toepassingen aan ontwikkelingslanden en voor internationale samenwerking op dit terrein. De ISAAA richt zich daarbij op de samenwerking tussen het westerse bedrijfsleven en lokale onderzoeksorganisaties, waarbij het bedrijfsleven licenties op hun technologie of producten voor niets of tegen sterk verlaagde tarieven beschikbaar stelt.

Technologiekloof Deze inspanningen nemen echter niet weg dat er een groeiende kloof bestaat tussen ontwikkelde en ontwikkelingslanden. Hierbij moet in ogenschouw worden genomen dat gg-gewassen zijn ontwikkeld vanuit het perspectief van de grootschalige westerse landbouw. Zeventig procent van de investeringen in de groene biotechnologie wordt gedaan door private ondernemingen die zich richten op de landbouw in (hoog) ontwikkelde landen. Een voor de Westerse landbouw veelgebruikte eigenschap als herbicidentolerantie is bijvoorbeeld voor derdewereldlanden niet interessant. Herbiciden zijn te duur voor de meeste boeren, en aangezien arbeid goedkoop is wordt onkruid bestreden door handmatig wieden. Het inbouwen van ziekteresistenties is aanzienlijk relevanter voor de meeste ontwikkelingslanden

Uitblijven investeringen in relevante gewassen Grootschalige investeringen in onderzoek naar de vijf belangrijkste voedingsgewassen (sorghum, gierst, aardnoot, kikkererwt en duive-erwt) in de semi-aride klimaatgebieden blijven uit. Het risico is aanwezig dat de ontwikkelingslanden geen aansluiting zullen vinden met de nieuwe ontwikkelingen en dat biotechnologie de verschillen tussen de landen verder zal vergroten.³⁴

Andere landen

Verenigde Staten De VS is, en blijft naar alle waarschijnlijkheid ook in de komende jaren de grootste producent van genetisch gemodificeerde landbouwproducten. Het areaal bedraagt thans 40 miljoen hectare en zal in 2004 met een verdere 6,7 % toenemen.³⁵

Latijns Amerika Ook in Latijns Amerika groeit het areaal transgene gewassen. Vooral in Argentinië breidt de teelt van genetisch gemodificeerde soja zich sterk uit. In Brazilië was de teelt tot voor kort verboden, maar werd op grote schaal illegaal genetisch gemodificeerde soja verbouwd. Sinds kort staat de Braziliaanse regering de teelt van genetisch gemodificeerde soja toe, naar verwachting zal dit leiden tot een verdere toename van het areaal. Interessant zijn de

China ontwikkelingen in Azië en met name in China. In China groeit het

areaal sterk onder invloed van een overheid, die de biotechnologie op alle mogelijke wijzen ondersteunt en promoot. Daarbij lijkt van maatschappelijke weerstand nauwelijks sprake. Naar verwachting zal China de VS op langere termijn als grootste producent van genetisch gemodificeerde landbouwproducten voorbij streven.

3.2.3 Milieu

Milieuvoordelen Genetisch gemodificeerde gewassen staan meestal in de belangstelling als mogelijke bedreiging voor het milieu. Uitkruising, verspreiding van de ingebrachte genen in wilde populaties, toename van herbicidengebruik, afname van biodiversiteit en angst voor superonkruiden lijken in Europa onlosmakelijk verbonden met deze gewassen. Toch kunnen gg-gewassen ook milieuvoordelen bieden. De conventionele katoenteelt is zeer vervuilend, omdat er grote hoeveelheden pesticiden worden gebruikt om insecten te bestrijden. Behalve met hoge kosten gaat dit gepaard met grote milieuschade. Insectenresistente Bt katoen vermindert de afhankelijkheid en het gebruik van pesticiden. Het areaal genetisch gemodificeerde katoen groeit om deze redenen dan ook snel. In de VS en Australië is 80% van de katoen inmiddels genetisch gemodificeerd. Ook in de andere belangrijke katoenverbouwende landen met uitzondering van Griekenland is de teelt van genetisch gemodificeerd katoen aan een sterke opmars bezig.

De maïswortelkever (*Diabrotica virgifera*) is een nieuw plaaginsect in Europa, dat grote schade veroorzaakt. Dit quarantaine-insect verspreidt zich langzaam vanuit het zuiden naar Noordwest Europa. In zuidelijke landen wordt geprobeerd om het insect vanuit de lucht met helikopters en vliegtuigen te bestrijden door bespuitingen met bodeminsecticiden. In Nederland lijkt een dergelijke bestrijdingsmethode niet (maatschappelijk) acceptabel. Insectenresistente maïs kan een alternatief bieden om deze plaag deels zonder pesticiden te bestrijden.

Verwerkende industrie Door eigenschappen in te bouwen ten behoeve van de verwerkende industrie kan de milieubelasting bij de verwerking van producten verlaagd worden. De eerdergenoemde zetmeelaardappels dragen bij aan een verminderde milieubelasting doordat minder chemicaliën, energie en water gebruikt hoeven te worden om de twee zetmeelsoorten te scheiden.

3.2.4 Coëxistentie

Economische vraagstuk De komende jaren zal in Europa de discussie rond de toelating van teelt van gg-gewassen zich toespitsen op coëxistentie. De COGEM heeft eerder over dit onderwerp gerapporteerd.³⁶ Coëxistentie is geen milieuveiligheidsvraagstuk maar een maatschappelijk en economisch probleem. Het gaat niet zozeer om een technische, als wel om een politieke kwestie.

Uitgangspunt in de coëxistentiediscussie is de vrijheid van keuze voor consument en producent. Deze keuzevrijheid is alleen te garanderen als de gehele keten, van boer tot detailhandel, in ogeschouw genomen wordt en indien er spelregels betreffende realistische drempelwaarden en isolatieafstanden worden afgesproken. Bij de bepaling van deze drempelwaarden moet rekening gehouden worden met de effecten op latere stadia in de keten. De COGEM zal later dit jaar een rapport uitbrengen dat ingaat op de isolatieafstanden tussen teelten.

3.2.5 Openbaarheid locaties veldproeven

*Economische schade
door acties*

De EU stelt in haar richtlijn EC/2001/18 dat de locaties van veldproeven openbaar moeten zijn, in het kader van het recht op informatie van de burger en transparantie van regelgeving en besluitvorming. Dit heeft als gevolg dat de exacte locaties van veldproeven gepubliceerd worden en daarmee voor een ieder inzichtelijk en opvraagbaar zijn. Dit heeft als keerzijde dat het voor actievoerders gemakkelijk is om de locatie van veldproeven te weten te komen. Veldproeven met gg-gewassen worden in Nederland en Europa vrijwel stelselmatig vernietigd. Hierbij maakt het geen enkel verschil of het proeven betreft om de mogelijke risico's van gg-gewassen voor het milieu te onderzoeken of experimenten gericht op de commercialisering van gg-gewassen. Het vernietigen van veldexperimenten heeft, behalve tot frustraties bij onderzoekers, instellingen en bedrijven, geleid tot aanzienlijke schade. Daarnaast veroorzaken deze acties milieuschade, aangezien de inperkingsmaatregelen ongedaan gemaakt worden. Het vernietigen van veldproeven heeft er mede toe bijgedragen dat bedrijven in Nederland massaal besloten hebben om veldproeven niet meer in Nederland uit te voeren en hun onderzoeksactiviteiten naar genetische modificatie van gewassen stil te leggen of naar hun buitenlandse dochter- en zusterbedrijven te verplaatsen. Voor de vernieling van proefvelden is nog nooit een actievoerder opgepakt. Onduidelijk is of er opsporingsactiviteiten zijn ontplooid, ondanks dat het hier vaak aanzienlijke schadeposten betreft.

Sommigen pleiten ervoor om de locaties van veldproeven geheim te houden of om te volstaan met een meer algemene gebiedsaanduiding zoals de gemeente waarin de experimenten plaatsvinden. Het dilemma hierbij is of de openbaarheid van bestuur opweegt tegen de door derden gelede schade (onderzoeksinstellingen en bedrijven) en tegen de mogelijke schade aan de Nederlandse economie doordat bedrijven hun activiteiten verplaatsen of stoppen.

3.3 Genetische modificatie van dieren

Vergeleken met de teelt van transgene gewassen staat het genetisch modificeren van landbouwhuisdieren nog in de kinderschoenen. Hoewel successen elkaar in een rap tempo opvolgen hebben de ontwikkelingen op het gebied van genetische modificatie van landbouwhuisdieren nog niet geleid tot een commerciële toepassing. Voor zover er al transgene kuddes zijn geproduceerd bevinden deze zich nog binnen de muren van de onderzoeksinstituten.

De aquacultuur lijkt een voorsprong te hebben. Het dichtst bij commercialisering van een transgeen dier ten behoeve van consumptie is de firma Aquabounty die toestemming heeft gevraagd aan de Amerikaanse 'Food en Drugs Authority' (FDA) voor toelating op de markt van transgene zalmen.³⁷

Anders is het voor huisdieren waar het eerste product zijn weg naar de markt reeds heeft gevonden. Het lichtvisje ook wel gloeivisje of 'glow fish' genoemd wordt al op grote schaal verkocht in landen zoals Taiwan en de VS.^{38,39} Dit betrof echter een toepassing die voortkwam uit de wetenschap. De lichtvis, ooit ontwikkeld als modeldier voor onderzoeksdoeleinden, is zonder verdere aanpassingen als aquariumvis op de markt gezet.

Veel embryo's en afwijkingen

Dat de ontwikkelingen op het gebied van transgenese bij grote dieren achterblijven ten opzichte van gewassen is in belangrijke mate toe te schrijven aan de technische problemen die transgenese bij landbouwhuisdieren met zich meebrengt. Het slagingspercentage is klein; er zijn veel embryo's nodig en veel dieren vertonen bij geboorte dusdanig ernstig afwijkingen dat ze afgemaakt moeten worden. Toch weerhouden deze problemen onderzoekers er niet van om in toenemende mate de techniek toe te passen. De mogelijkheden die genetische modificatie biedt om eigenschappen in te bouwen, die niet op natuurlijke wijze verkregen kunnen worden, of die moeilijk middels conventionele veredeling zijn in te brengen, maakt dat producenten grote voordelen zien en zich niet laten afschrikken door technische problemen. Commercieel aantrekkelijke eigenschappen zoals productie van medicijnen in melk, verhoogde vleesproductie en verbeterde melk- en vleeskwaliteit zijn dan ook de belangrijkste toepassingen, hoewel er ook initiatieven zijn die er puur op gericht zijn het milieu te ontzien.

Klonen

Identieke kudde

Genetische modificatie van dieren kan volgens velen niet losgezien worden van het klonen van dieren. Kloneringstechnieken kunnen samen met genetische modificatie worden toegepast om het gewenste organisme te verkrijgen. Bij klonen wordt het genetisch materiaal van

een (lichaams)cel van het te kloneren dier overgebracht in een lege eicel. Deze eicel wordt tot delen aangezet en vervolgens teruggeplaatst in baarmoeder. De meeste genetisch gemodificeerde dieren worden gemaakt door het injecteren van ‘vreemd DNA’ in bevruchte eicellen die vervolgens in de baarmoeder worden geplaatst. Door voorafgaand aan het overbrengen van het genetisch materiaal van het te kloneren dier in een lege eicel dit genetisch materiaal te veranderen ontstaat een transgene kloon. Veel van de betrokken onderzoekers en producenten zijn van mening dat klonen ook gebruikt kan worden voor het produceren van identieke transgene dieren.

Door het klonen van een transgeen dier kan op snelle wijze een kudde van deze dieren worden verkregen zonder dat gewacht hoeft te worden op het succes van kruisen. Dat het kan, bewezen Amerikaanse onderzoekers. Zij slaagden er in een transgene geit met het humane gen AT III te klonen. Drie gezonde nakomelingen werden geboren.⁴⁰

Klonen huisdieren

Het klonen van dieren beperkt zich niet tot landbouwtoepassingen, ook toepassingen niet gericht op productie lijken hun weg in de maatschappij gevonden te hebben. De eerste advertenties waarin tegen een aanzienlijk geldbedrag uw favoriete huisdier wordt gekloond zijn al verschenen.⁴¹ Ook ‘Jurassic park’-achtige scenario’s zoals het weer tot leven weken van mammoeten of andere uitgestorven diersoorten heeft al tot resultaat geleid.⁴²

3.3.1 Vissen

Een belangrijk deel van de genetische modificatie van grote dieren valt binnen de aquacultuur, een bedrijfstak die sterk in opkomst is. Genetisch modificatie van vissen is in vergelijking met zoogdieren technisch gezien relatief eenvoudig. Vissen produceren veelal grote hoeveelheden eicellen en na genetische modificatie hoeven deze niet teruggeplaatst worden in de moeder.

Verhoogde groeisnelheid

Van succesvolle modificaties worden dan ook volop meldingen gedaan. Het meest bekende en omstreden voorbeeld is wel de transgene zalm met verhoogde groeisnelheid die het Amerikaanse bedrijf Aquabounty eind van dit jaar op de markt hoopt te brengen. Het gaat hier om een zalm die twee maal zo snel zijn marktgewicht zal bereiken.³⁷ Voor transgene tilapia’s met een verhoogde groeisnelheid is een aanvraag voor toelating op de Cubaanse markt ingediend.³⁷

Koudetolerantie

Ook lijken visproducenten wel heil te zien in het inbouwen van koudetolerantie.⁴³ Door zalmen te voorzien van het anti-vriesgen, afkomstig uit de koudetolerante vis ‘winter flounder’, kunnen teeltgebieden worden uitgebreid.

Ziekteresistentie

Een groot probleem binnen de aquacultuur zijn ziektes. Vissen die in grote hoeveelheden dicht bij elkaar leven zijn gevoelig voor

besmettelijke ziektes. Om deze problemen te voorkomen proberen onderzoekers met behulp van genetische modificatie ziekeresistente vissen te maken. Zo richten meerdere onderzoeksgroepen zich op de bestrijding van bacteriële infecties in zalm door de vis te voorzien van anti-bacteriële genen.^{44,45}

De ontwikkelingen op het gebied van transgene vis en met name de transgene zalm van Aquabounty stuiten op veel weerstand. Zowel ecologen als het publiek wijzen op onvoorzienbare gevolgen voor het milieu wanneer vissen ontsnappen. Bij de huidige visteelt, die voornamelijk plaatsvindt in netten in zee, blijkt dat regelmatig vissen ontsnappen. Netten gaan kapot als gevolg van slijtage, weersomstandigheden en incidentele ongelukken. Ook ontsnapt een aanzienlijk aantal vissen tijdens het binnenhalen van de netten. Als de kweek van transgene vissen, zoals de zalm van Aquabounty op vergelijkbare wijze plaatsvindt, zullen transgene vissen in het milieu terechtkomen. De COGEM heeft met betrekking tot dit onderwerp een rapport uitgebracht waarin zij stelt dat de gevolgen van het ontsnappen van transgene zalmen, vanwege het gebrek aan wetenschappelijke gegevens, niet voorspelbaar is.⁴⁶ Gepleit wordt voor een zo groot mogelijke terughoudendheid.

Sommige bedrijven in de vissector onderkennen de gevoelens van de consument en wetenschappers en hebben besloten af te zien van teelt van transgene vissen. Zij vrezen voor aantasting van het ‘gezonde’ imago van de vis en het aanzien van de vissector.

3.3.2 Landbouwhuisdieren

Het meest bekende transgene landbouwhuisdier in Nederland was ‘Stier Herman’. Stier Herman, geboren in december 1990, werd door het Leidse bedrijf Pharming voorzien van het menselijke lactoferrine gen. Vrouwelijke nakomelingen van Herman produceerden het ontstekingsremmende eiwit lactoferrine in hun melk. Niet transgeen, maar minstens zo beroemd is het gekloonde schaap Dolly. Hoewel klonen niet als genetische modificatie wordt aangemerkt lijken beide technieken zeker in het geval van (landbouw)huisdieren onlosmakelijk aan elkaar te zijn verbonden.

Levende productiefabrieken

Hoe omstreden stier Herman dan ook geweest is, de trend lijkt gezet. Het gebruik van dieren als levende productiefabrieken neemt toe, waarbij een belangrijke deel zijn toepassing vindt in de medische sector.

Productie eiwitten

Een aantal genetische ziekten worden veroorzaakt door de afwezigheid van een enkel eiwit, vaak een enzym. In een aantal gevallen kan dit eenvoudig verholpen worden door het ontbrekende eiwit aan de patiënt toe te dienen, veelal door injectie. Op verschillende plekken in de wereld worden genetische

gemodificeerde dieren ingezet om deze eiwitten te produceren. Circa vijftig producten zijn in ontwikkeling.⁴⁷ Deze producten worden evenals het lactoferine-eiwit in de melk, urine, of eieren van het transgene dier geproduceerd. Voor de productie van eiwitten voor de behandelingen van de ziekte van Pompe worden transgene konijnen ingezet, voor taaislijmziekte geiten of schapen. In beide gevallen vindt de productie van eiwit plaats in de melk. Kippen worden voorzien van een gen waardoor ze hoogwaardige eiwitten zoals humane monoklonale antilichamen en interferon in hun eieren produceren.⁴⁸

Het bedrijf PPL Pharmaceuticals (Roslin) heeft in Schotland een kudde van circa tweeduizend schapen die het eiwit alfa-1-antitrypsine produceren (AAT).⁴⁷ Mensen die het gen voor de aanmaak van het eiwit missen kunnen op den duur longemfyseem krijgen. Hoewel de firma hoge verwachtingen had van het product en aankondigde in 2007 met het product op de markt te komen, zijn voor zover bekend verdere klinische testen afgeblazen.

Melk als hoogwaardig product

Transgene dieren worden tevens ingezet voor de productie van niet-farmaceutische producten. Zo ziet de zuivelindustrie meerdere toepassingen om van melk een meer hoogwaardig product te maken. Het inbouwen van het lactoferrine-gen in runderen (Stier Herman), is een voorbeeld van de wens om koemelk te humaniseren voor het gebruik als babyvoeding. Nieuw-Zeelandse onderzoekers van AgResearch hebben koeien voorzien van een koe-eigen gen waardoor ze meer caseïne in hun melk produceren.⁴⁹ Dit heeft als belangrijk voordeel dat per liter melk meer kaas kan worden geproduceerd. Ook voor de wens van de zuivelindustrie om melk met minder lactose te produceren lijkt genetische modificatie van koeien een oplossing te bieden. Hiermee hoopt de zuivelindustrie grote bevolkingsgroepen die nu vanwege lactose-intolerantie geen melk consumeren, te kunnen voorzien van melk en zo haar omzet te vergroten.⁴⁹

Bij geiten voorzien van een lysozymgen, dat tot expressie komt in de melkklier, wordt het enzym lysozym geproduceerd. Melk van deze geiten doodt onder andere de bacterie die verantwoordelijk is voor het bederven van melk.⁵⁰ De houdbaarheid van ‘verse’ melk kan op deze wijze worden opgerekt. In de VS zijn al plannen om testpanels in te zetten voor smaaktesten. Deze plannen zijn reeds voorgelegd aan de FDA.

Bio-staal

Een ander voorbeeld, waarbij geen diereigen gen wordt gebruikt maar een gen afkomstig van een ander dier, is de productie van spinrag in geitenmelk. Het spinrag is sterker, meer flexibel dan staal, maar veel lichter. Als mogelijke toepassing van dit ‘biostaal’ worden vliegtuigen, racewagens en kogelvrije kleding genoemd.⁵¹

Evenals bij het produceren van medicijnen in planten (zie paragraaf 3.2.1 farmagewassen) kan bij de productie van medicijnen en

‘biostaal’ onbedoeld vermenging optreden met vlees en melkproducten bestemd voor consumptie.

Verbeterde en verhoogde vleeskwaliteit

Naast het verbeteren van gemakkelijk oogstbare producten zoals melk en eieren worden eigenschappen zoals verbeterde vleeskwaliteit en verhoogde vleesproductie eveneens als toepassing van genetische modificatie gezien.

Gezond vlees

Onderzoekers in een Bostons ziekenhuis hopen, na succes met transgene muizen, transgene koeien en varkens te kunnen maken die omega-3 vetzuren in hun weefsel produceren.⁵² Van omega-3-vetzuren, aanwezig in vele vette vissoorten, wordt verondersteld dat ze bloeddrukverlagend werken, belangrijk zijn bij de ontwikkeling van hersenen, en de kans op de ziekte van Alzheimer verkleinen. Een vergelijkbaar project is dat van een groep Japanse onderzoekers.⁵³ Zij beweren varkens te hebben voorzien van het FAD2 gen van spinazie. De stof FAD2 zet verzadigde vetzuren om in onverzadigde vetzuren. Het varkensvlees bezit hierdoor 20% minder vet en zou daarmee gezonder zijn voor de consument.

Dat niet alleen kwaliteit een reden is om dieren genetisch te modificeren bleek wel uit het voorbeeld van de zalm met verhoogde groeisnelheid. Het Australische landbouwkundig instituut CSIRO heeft een kudde schapen die in het bezit zijn van een extra groeihormoon.⁵⁴ Deze schapen zijn groter dan de schapen die het gen niet hebben en produceren meer melk en in een aantal gevallen zelfs meer wol. De kudde schapen dient volgens het CSIRO alleen voor onderzoeksdoeleinden.

Ziektes

Evenals bij de aquacultuur is het bestrijden van ziektes middels het inbouwen van genen een toepassing waar veelvuldig naar wordt gekeken. In de Australische schapenhouderij is de vlieg *Lucilla cuprina* een groot probleem. Deze vlieg legt eieren in de huid van het schaap waarna maden zich voeden met het vlees. Schapen krijgen hierdoor ernstige huidproblemen en worden kaal. Onderzoekers van CSIRO hebben een concept verzonnen dat dit probleem zou moeten verhelpen. Het concept behelst het inbouwen van het chitinase gen van tabak in schapen. Chitinase is een natuurlijk insecticide. Deze transgene schapen zouden het insecticide in hun cellen uitscheiden waardoor maden van de vlieg bestreden worden. Vooronderzoek zag er echter niet veelbelovend uit en activiteiten zijn, totdat een meer effectief bestrijdingsmiddel wordt gevonden, voorlopig stilgezet.⁵⁵

Insecticidenproducerende schapen

Resistentie tegen mastitis

Meer succesvol lijkt de ontwikkeling van melkkoeien met resistentie tegen uierontsteking (mastitis)⁵⁶, hoewel gegevens over de werking in volwassen koeien nog ontbreken

BSE-vrij vlees Hoewel het inbouwen van ziekteresistentie in veel gevallen gericht is op de gezondheid van het dier, wordt in een aantal gevallen met het creëren van ziekteresistente in dieren ook voorkomen dat mensen ziek worden. Een veelvuldig genoemde mogelijkheid van genetische modificatie in runderen is het inbouwen van één of meerdere genen waardoor runderen resistent zijn tegen BSE. Hierdoor is de consument verzekerd van BSE-vrij vlees en loopt niet het gevaar om de ziekte van Creutzfeldt-Jacob te krijgen door het eten van besmet vlees. De Koreaanse onderzoekers beweren een koe te hebben ontwikkeld die resistent is voor BSE.⁵⁷

Salmonella-vrije kippen Een vervolgstap is het genetisch modificeren van dieren niet ten bate van de gezondheid van de mens alleen. Met het produceren van transgene kippen die vrij zijn van de salmonella wil men voedselvergiftiging na het eten van besmet kippenvlees voorkomen.⁵⁸

Milieu

Milieuvarken Zelfs in de strijd tegen milieuproblemen die veroorzaakt worden door de veehouderij lijkt het gebruik van genetische modificatie oplossingen te kunnen bieden. Milieuvriendelijk noemen onderzoekers van de Universiteit van Guelph (Canada) hun varken met de naam ‘Enviropig’.⁵⁹ Deze transgene varkens kunnen in tegenstelling tot niet-transgene varkens, fytaat afbreken en scheiden daardoor in hun mest minder fosfaten uit.

3.3.3 Vermaakdieren

“Kloon nu uw kat”. Met dergelijke advertentieteksten worden Amerikanen overgehaald om, tegen het niet geringe bedrag van 50.000 dollar, hun favoriete huisdieren te klonen. Met succes werd in 2001 een gekloonde kat, met de toepasselijke naam CC (carbon copy) geboren.⁶⁰ Een logisch vervolg hierop lijkt het klonen van katten en andere geliefde huisdieren, waarbij tevens ‘kleine schoonheidsfoutjes’ worden weggewerkt met behulp van genetische modificatie.

Allergische reacties voorkomen Een klein Amerikaans bedrijf wil zich richten op het maken van transgene katten die geen allergische reacties meer oproepen. Het bedrijfje claimt binnen een jaar na starten een degelijke kat te kunnen leveren. Financiering is echter voor zover bekend nog niet gevonden.⁶¹

Ook voor de liefhebber van siervissen biedt genetisch modificatie mogelijkheden. Vissen die oplichten in het donker en tropische vissen met kouderesistentie zijn hiervan voorbeelden. Een Taiwanese firma zette vorig jaar genetisch gemodificeerde vissen op de markt die, vanwege de inbouw van het GFP-gen van een fluorescerende kwal, licht geven. Hierbij bestaat bovendien de keuze uit rood- of groenoplichtende vissen. Deze transgene vissen zijn naast Taiwan en andere Aziatische landen ook te koop in de VS.

Geen huisdier maar wel een toepassing van biotechnologie ter vermaak van de mens is het creëren van snelle racepaarden. Italiaanse onderzoekers zijn in staat gebleken om een paard te klonen. Vermoedt wordt dat met name vraag zal komen naar klonen van gecasteerde kampioenshengsten.⁶²

3.3.4 Bedreigde en uitgestorven diersoorten

Na de dood van twee moeflons (*Ovis orientalis musimon*) werd genetisch materiaal van de vrouwelijke moeflons in eicellen van het schaap (*Ovis aries*) gebracht. Dit resulteerde in één lam. Hiermee werd voor het eerst met succes een bedreigde diersoort gekloneerd. Pogingen om op vergelijkbare wijze de uitgestorven wilde schapensoort Argali te klonen mislukte.⁶³

Mammoet Bij de vondst van een bevroren mammoet in het jaar 2000 werd geopperd om de mammoet door klonering weer tot leven te wekken. Echter, na de dood breekt het genetisch materiaal af en is daardoor versnipperd. Het verkrijgen van intact genetisch materiaal is daardoor zo goed als onmogelijk. Een bijkomend probleem is het ontbreken van een nauw verwante draagmoeder. Hoewel de mammoet en de moderne olifant familie van elkaar zijn staan ze in tegenstelling tot de moeflon en het moderne schaap, ver van elkaar af.⁶⁴ Dezelfde problematiek speelt bij pogingen in Australië om de ‘tasmanian tiger’ of buidelwolf weer tot leven te wekken. De laatste buidelwolf is in 1936 overleden. Het ‘Australian museum’ tracht thans, met DNA geïsoleerd uit dieren die op alcohol bewaard zijn, de soort via klonering weer te introduceren.⁶⁵

3.3.5 Mondiale ontwikkelingen

De ontwikkelingen op het gebied van genetische modificatie bij dieren en klonen van dieren gaat door. De meeste ontwikkelingen, met name op het gebied van niet-medische toepassingen, spelen zich evenwel voornamelijk buiten de Nederlandse en Europese grenzen af.

Verschillen in maatschappelijke discussie Of deze ontwikkelingen ook buiten Europa blijven, of dat binnen afzienbare tijd de Europese stallen en huizen bevolkt zijn met transgene koeien en geiten en in de Europese nationale parken uitgestorven diersoorten bewonderd kunnen worden, is de vraag. Waar bij genetisch gemodificeerde planten en micro-organismen het vooral de voedsel- en milieuveiligheidsaspecten zijn die de maatschappelijke discussie bepalen, spelen bij de discussie rondom transgene dieren ook andere elementen een belangrijke rol. Het dier staat dicht bij de mens en roept derhalve meer emoties op. Berichten zoals de ouderdomskwalen die schaap Dolly al op jonge leeftijd kreeg en mismaakte dieren die worden geboren bij zowel het klonen als genetisch modifieren roepen veel weerstand op. In de discussie rondom genetische modificatie bij dieren staat dan ook de

vraag centraal hoever de mens met dieren mag gaan om aan zijn eigen behoeftes te voldoen. Het antwoord op die vraag hangt af van in hoeverre de integriteit en het welzijn van het dier worden aangetast en welke belangen ermee zijn gediend.

Genetische modificaties zoals het produceren van medicijnen of ‘biostaal’ in melk, roepen veelal minder weerstand op dan modificaties die gericht zijn op verhoogde productie zoals zalmen met een verhoogde groeisnelheid. De weerstand zal toenemen als blijkt dat de modificaties van het dier ten nadele zijn van de karakteristieke eigenschappen van het dier en zijn soort. De productie van een hoogwaardig eiwit in melk zal door velen in minder mate gezien worden als een aantasting van de (soorts)integriteit; het dier heeft er geen voordeel van, maar lijkt ook geen hinder te ondervinden. Anders lijkt dat te zijn voor het inbouwen van een groeihormoon in zalmen, waardoor een verhoogde groeisnelheid wordt verkregen. Door deze aanpassing moeten transgene zalmen in minder tijd meer voedsel nuttigen om hun honger te stillen.

*Weerstand tegen
dierproeven*

Gezien de maatschappelijke discussie is het dan ook niet verwonderlijk dat dierproeven en het genetisch modificeren van dieren in Nederland en West-Europa sterk omstreden en aan wettelijke banden zijn gelegd. In Oostenrijk zijn onlangs vergaande wetten aangenomen om het welzijn van het dier te waarborgen. In Nederland is de transgenese van dieren verboden tenzij er een groot maatschappelijk belang mee is gemoeid (nee, tenzij beleid). Nederland is hiermee het enige land in de wereld dat een verbod op genetische modificatie van dieren op ethische gronden in de wet heeft vastgelegd.

In Nederland heeft dit er toe geleid dat het gebruik van genetisch gemodificeerde dieren zich voornamelijk beperkt tot medische toepassingen. Voordat toestemming wordt gegeven voor het gebruik of maken van genetisch gemodificeerde dieren moet aangetoond worden dat de genetische modificatie van aantoonbaar maatschappelijk belang is.

Ontwikkelingen gaan door

De mondiale ontwikkelingen op het gebied van de genetische modificatie van dieren gaan echter gewoon door. Door sommigen wordt betwijfeld of de Nederlandse opstelling effectief is. Sommige wetenschappers hebben samenwerkingsverbanden opgezet met buitenlandse partners, waarbij de modificatie van dieren in het buitenland gebeurt waarna de dieren in Nederland ingevoerd worden. Tevens wordt opgemerkt dat Nederland de mondiale ontwikkelingen niet kan tegenhouden noch de producten buiten de deur kan houden. Genetische modificatie van dieren voor productiedoeleinden is in Nederland verboden. Echter, wanneer de producten afkomstig van transgene dieren (zoals vleesproducten) vanuit het buitenland ingevoerd worden, kunnen deze producten alleen op

voedselveiligheid worden beoordeeld. Het is in Europa niet mogelijk om dergelijke producten op ethische gronden te weigeren.

Sommigen stellen dat door haar principiële houding Nederland ook geen invloed meer kan uitoefenen op de ontwikkelingen op dit terrein en dat de enige feitelijke consequentie van het huidige beleid is dat de wetenschappelijke ontwikkelingen op dit gebied buiten Nederland plaatsvinden. Daarbij is het vraag of de uiteindelijke toepassingen, die zijn ontwikkeld m.b.v. experimenten die hier als onethisch worden beschouwd, ook niet hier omarmd zullen worden als deze duidelijke voordelen bieden aan patiënt of consument.

3.4 Trends

Samenvattend kunnen de volgende trends onderscheiden worden:

- Het genomics-onderzoek is een belangrijke motor voor de ontwikkelingen in de groene biotechnologie. Genomics maakt het mede mogelijk dat ook andere toepassingen buiten de genetische modificatie van gewassen en dieren een rol spelen bij gewasverbetering.
- Onderzoek naar en productie van gg-gewassen en gg-dieren gebeurt hoofdzakelijk buiten Europa of door internationale bedrijven die zich richten op de markt buiten Europa. Toepassingen en ontwikkelingen in Nederland beperken zich hoofdzakelijk tot 'marker-assisted selection'.

gg-gewassen

- Naar verwachting zal het mondiale areaal gg-gewassen verder groeien, op korte termijn zal vooral het areaal genetisch gemodificeerde katoen sterk toenemen.
- De teelt van gg-gewassen blijft voorsnog hoofdzakelijk beperkt tot de grote wereldwijd geteelde gewassen. Buiten de vier nu al verbouwde gewassen zal naar verwachting rijst het volgende grote gewas zijn. Maar ook in de boomteelt in de VS en sommige andere (voornamelijk Aziatische) landen zal genetische modificatie een rol gaan spelen.
- Op korte termijn is geen grootschalige teelt van gg-gewassen in Nederland (m.u.v. zetmeelaardappelen) te voorzien.
- De discussie m.b.t. toelating van teelt zal zich in Europa steeds meer toespitsen op coëxistentie.
- Gezien het gebrek aan maatschappelijke acceptatie en de daarmee samenhangende huiver van de voedingsindustrie en detailhandel, zal de import van genetisch gemodificeerde producten in Nederland op de korte termijn waarschijnlijk beperkt blijven tot niet-voedingsproducten zoals katoen en

veevoeder.

- Op termijn zal er een verschuiving optreden in het inbouwen in gg-gewassen van zogenaamde 'input' (agronomische) naar 'output' (kwaliteit) eigenschappen. Deze eigenschappen zullen vooralsnog voornamelijk gericht zijn op de verwerkende industrie, pas op langere termijn zullen er producten verbouwd worden die de consument een direct voordeel bieden.
- Er zullen meer gewassen verschijnen die een mogelijk milieuvoordeel bieden bij de verwerking van het geteelde product. Hierdoor zal er een afweging gemaakt moeten worden tussen de mogelijke milieurisico's van de teelt van het gewas en het milieuvoordeel bij de verwerking van het gg-gewas (nut-risico afweging).

gg-dieren

- Gezien de relatief eenvoudige wijze waarop vissen genetische te modificeren zijn, nemen de ontwikkelingen binnen de aquacultuur snel toe. Het eerste transgene dier dat voor humane consumptie op de markt gebracht zal worden is dan ook zeer waarschijnlijk een transgene zalm.
- Transgenese van grote dieren zal verder toenemen. Eén van de belangrijkste ontwikkelingen daarbij zal zijn het produceren van geneesmiddelen en andere niet farmaceutische eiwitten in melk, eieren en urine. Deze ontwikkelingen, zeker indien het geen toepassingen betreft die gericht zijn op medische doeleinden, zullen voornamelijk buiten Europa plaatsvinden.
- Kloneringstechnieken zullen in toenemende mate gekoppeld worden aan genetische modificatie bij dieren. Door het klonen van een transgeen dier kan op snelle wijze een kudde identieke dieren worden gekregen zonder dat gewacht hoeft te worden op het succes van kruisen.
- Het klonen van huisdieren en bedreigde of zelfs uitgestorven diersoorten zal vaker plaatsvinden. Of deze trend door zal zetten is sterk afhankelijk van het succes. Indien blijkt dat eigenaars niet tevreden zijn over hun gekloonde huisdier zal deze ontwikkeling waarschijnlijk een stille dood sterven. Eenmaal voldaan aan de Europese regels voor voedselveiligheid staat voor zover bekend niets introductie op de Europese markt in de weg

4 Industrie en Biotech

Witte biotechnologie

Toename biotechnologie in chemicaliën productie

De toepassing van biotechnologie bij de productie van allerlei stoffen heeft het laatste decennium een grote vlucht genomen. Zo worden enzymen, vitamines, voedingsadditieven, plastics en farmaceuticals veelal op grote schaal geproduceerd met behulp van (genetisch gemodificeerde) micro-organismen. Deze productie vindt plaats in grote fermentoren waarbij de verspreiding van de productieorganismen in het milieu wordt voorkomen. Momenteel wordt biotechnologie toegepast bij 5% van de chemicaliënproductie. Op basis van studies uitgevoerd door McKinsey and Company is het de verwachting dat dit percentage de komende vijf jaar zal verdubbelen of zelfs verviervoudigen.⁶⁶

Ook in de witte-biotechnologie is genomics een belangrijke motor voor nieuwe ontwikkelingen. Zo kunnen dankzij de kennis van genomics, processen efficiënter en daardoor goedkoper plaatsvinden. Het gebruik van micro-organismen in productieprocessen biedt ook vaak milieuvoordelen ten opzichte van oude petrochemische processen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de ontwikkelingen binnen de witte biotechnologie momenteel het minst omstreden zijn.

4.1 ‘Contained use-producten’

De witte biotechnologie kenmerkt zich door het feit dat de producten geproduceerd worden met behulp van micro-organismen; voornamelijk bacteriën, gisten en schimmels. Omdat de gebruikte productieorganismen niet in het milieu verspreid kunnen worden spreekt men ook wel van ‘contained use’. De producten geproduceerd door deze organismen worden daarom ‘contained use-producten’ genoemd. Voorbeelden van deze producten zijn enzymen, vitamines en aminozuren.

4.1.1 Verhoging productie en kwaliteit

Fabrikanten zullen hun productieorganismen, ook wel stammen genoemd steeds willen verbeteren om zo een hogere productiecapaciteit te verkrijgen. Ook zullen stammen verbeterd worden om op deze manier de kwaliteit van het geproduceerde product te verbeteren.

Voor het induceren van deze verbeteringen kan er gebruik gemaakt worden van verschillende technieken. In het verleden werden stammen onder andere geoptimaliseerd door gebruik te maken van natuurlijke selectie. Ook werd klassieke mutagenese toegepast waarbij door het gebruik van chemicaliën of UV-bestraling mutaties

in het DNA van stammen veroorzaakt worden. Deze gemuteerde stammen werden vervolgens gescreend op de gewenste verbetering.

'Directed evolution'

Vandaag de dag worden stammen nog steeds verbeterd op de klassieke wijze. Het nadeel van deze methoden is echter dat ze tijdrovend en bewerkelijk zijn. Daarom wordt ook steeds meer gebruik gemaakt van snellere methoden. Een bekend voorbeeld is 'directed evolution'. Hieronder vallen 'gene shuffling' en 'genome shuffling'. Bij deze technieken worden delen van genen respectievelijk delen van genomen tussen individuen van één stam of meerdere stammen uitgewisseld. Op deze manier wordt op een snelle manier een grote genetische variatie verkregen. Het evolutieproces wordt als het ware versneld.^{67,68}

*Genomics voor
stamverbetering*

Naast 'directed evolution' is genomics ook een drijvende kracht achter stamverbetering. Door de beschikbaar gekomen kennis uit de vele genomicsprojecten kunnen stammen gericht worden verbeterd. Zo produceren micro-organismen van nature proteases. Deze proteases worden door het organisme gebruikt om onwenselijke eiwitten waaronder enzymen af te breken. Door de kennis die voortgekomen is uit de genomicsprojecten kunnen specifieke proteases worden gelokaliseerd waardoor ze gericht uit een productiestam verwijderd kunnen worden. Op deze manier zal de enzymafbraak verminderen waardoor de enzymproductie aanzienlijk verhoogd kan worden.

4.1.2 Enzymen

Enzymen zijn alom aanwezig in ons brood, wasmiddel en vruchtensap. Ook worden ze veel toegepast in de veevoeder- en papierindustrie en vertegenwoordigen daarmee een belangrijke tak binnen de witte biotechnologie. Op dit moment worden er minimaal dertig enzymen met behulp van genetisch gemodificeerde micro-organismen geproduceerd.⁶⁹ Eén van deze enzymen is chymosine dat gebruikt wordt bij de bereiding van kaas. DSM is een van de grootste producenten van dit enzym en produceert het met behulp van een transgene gist. Opmerkelijk is echter dat deze chymosine niet in Nederland verkocht wordt. Dit als gevolg van een besluit van de Nederlandse zuivelfabrikanten, die geen chymosine geproduceerd door genetisch gemodificeerde gist willen gebruiken bij de kaasbereiding uit vrees dat de consument de producten niet wil aanschaffen.

Consumentenacceptatie

Sinds de opkomst van de gentechnologie in de jaren tachtig heeft de productie van enzymen met behulp van ggo's een grote vlucht genomen. DSM, als een grote producent van enzymen, produceert momenteel rond de 35 enzymen. Hiervan worden er 22 met behulp van genetisch gemodificeerde micro-organismen geproduceerd, wat overeenkomt met een percentage van 62%.⁷⁰ Hierbij dient opgemerkt te worden dat DSM niet actief is op het gebied van de wasmiddelen

maar dat de enzymen die hier toegepast worden bijna geheel door ggo's geproduceerd worden.

Toename 'ggo enzymen'

Experts verwachten in de toekomst een aanzienlijke toename van het aantal enzymen geproduceerd met behulp van ggo's. De productiekosten van deze enzymen zullen door het gebruik van de ggo's namelijk veelal dalen.

Marktwerking

Naast kostenbesparing speelt de marktvraag ook een grote rol in de ontwikkeling van enzymen. Als er geen vraag is naar 'gg-enzymen' zullen deze immers niet vervaardigd worden. DSM maakt voor de productie van één en hetzelfde enzym gebruik van ggo's en niet-ggo's. De reden hiervoor ligt hoofdzakelijk bij de marktwerking. Experts geven aan dat indien de consumentenacceptatie voor ggo's aanwezig zou zijn, het overgrote deel van de enzymen op de biotechnologische manier geproduceerd zou worden omdat dit een grote kostenbesparing met zich meebrengt. Zo zijn bijna alle enzymen die gebruikt worden in wasmiddelen van modern biotechnologische oorsprong. Hetzelfde geldt voor enzymen gebruikt in bio-katalyse processen. Enzymen gebruikt in veevoeder worden eveneens bijna geheel geproduceerd door transgene organismen. Bij voedings-toepassingen liggen deze getallen lager vanwege de geringe consumentenacceptatie.

Behalve een verschuiving van productiewijze van niet-ggo's naar ggo's zal er waarschijnlijk ook een grotere verscheidenheid aan enzymen geproduceerd worden. Deze nieuwe enzymen zullen wederom toegepast worden in de voedsel-, veevoeder- en wasmiddelenindustrie maar zullen ook gebruikt worden in andere, minder voor de hand liggende toepassingen.

Gifgas en prionen

Het biotechbedrijf Genencor International is momenteel bezig met de ontwikkeling van een enzym dat het zenuwgas Sarin kan afbreken. De gevolgen van een eventuele terroristische gifgasaanval kunnen zo sterk beperkt blijven. Hiernaast ontwikkeld Genencor een enzym dat prionen onschadelijk kan maken.⁷¹ Prionen worden geassocieerd met de verschillende vormen van spongieuze encephalopathieën (SE) zoals scrapies bij schapen, BSE bij koeien en Creutzfeldt-Jakob (CJD) bij mensen. Het gebruik van het enzym zal eerst toegepast worden in ziekenhuizen waar medische instrumenten op deze manier prion-vrij kunnen worden gemaakt. Hierna zal het misschien een toepassing vinden in de voedings- en diervoeder-industrie.

Meer enzymen door genomics

Nieuwe enzymen worden op verschillende wijzen ontdekt. Zo zal door de vele genomicsprojecten de kennis over de micro-organismen toenemen. Met behulp van de genomische informatie kan er gezocht worden naar potentieel interessante enzymen. Doordat het genoom van vele organismen ontrafeld is kan er nauwkeuriger gezocht worden

naar specifieke enzymen waardoor de ontwikkelingskosten relatief laag blijven.

Naast het sequencen van 'bekende' organismen wordt momenteel ook veel onderzoek verricht naar de genomen van onbekende organismen. Zoals al eerder genoemd heeft de onderzoeksgroep van Graig Venter onlangs vele nieuwe organismen met hun nog onbekende genen geïdentificeerd uit het zeewater van de Sargasso zee.² Deze informatie tezamen met de informatie uit de vele andere genomicsprojecten zal ongetwijfeld nieuwe enzymen opleveren. Maar ook andere nuttige stoffen, die bijvoorbeeld in medicijnen toegepast kunnen worden, zullen op deze manier ontdekt kunnen worden.

Biokatalysatoren Bij de productie van chemische stoffen worden chemische katalysatoren steeds vaker vervangen door enzymen. Het gebruik van enzymen is namelijk veelal goedkoper, ze werken zeer specifiek en het milieu wordt door het gebruik bovendien minder belast. Een nadeel van het gebruik van enzymen als biokatalysatoren is de lange ontwikkelfase, waardoor de ontwikkelingskosten in vergelijking met chemische katalysatoren hoger liggen. Om dit probleem te ondervangen wordt er momenteel hard gewerkt aan screeningsmogelijkheden op micro-schaal waardoor de ontwikkeling van de biokatalysator verkort wordt en de kosten zullen dalen.⁷²

4.1.3 Vitamines

Ook vitamines worden met behulp van genetisch gemodificeerde organismen geproduceerd. Een bekend voorbeeld is vitamine B₂. Vitamine B₂, ook riboflavine genoemd, is essentieel voor de energievoorziening van het lichaam, met name voor het vrijmaken van energie uit koolhydraten, eiwitten en vetten die het lichaam via de voeding binnenkrijgt.⁷³

Alle vitamine B₂ geproduceerd door ggo's Voorheen werd vitamine B₂ chemisch geproduceerd waarbij meerdere stappen doorlopen moesten worden. Tegenwoordig wordt het geproduceerd door middel van een eenstapsproces waarbij gebruik wordt gemaakt van een genetisch gemodificeerde gist, bacterie of schimmel. De productiekosten van deze vitamine zijn zo met 40% gedaald en de milieubelasting is aanzienlijk gereduceerd.^{74,75} Dit is de dan ook de reden dat de productie van vitamine B₂ tegenwoordig vrijwel geheel via de biotechnologische manier gerealiseerd wordt.

Toename 'ggo vitamines' Ook vitamine B₁₂, C en H (biotine) worden deels geproduceerd met behulp van micro-organismen. Dit komt overeen met een percentage van 31%. De verwachting is dat net als bij enzymen, voor de productie van vitamines vaker gebruik zal worden gemaakt van ggo's, als de kostprijs hierdoor kan dalen. Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat consumentenacceptatie tevens een grote rol speelt.

4.1.4 Voedingsadditieven en supplementen

Tegenwoordig worden aminozuren steeds vaker gebruikt als voedingsadditief in voedsel en veevoeder. Het grootste deel van de aminozuren wordt vervaardigd met behulp van biotechnologische technieken. Voorbeelden van aminozuren die geproduceerd worden met genetisch gemodificeerde micro-organismen zijn lysine en threonine. Naast aminozuren worden ook vaak zoetstoffen aan voedsel toegevoegd. Een bekend voorbeeld is aspartaam wat 200 maal zoeter is dan ‘normale suiker’. Aspartaam is samengesteld uit twee aminozuren; L-Asparaginezuur and L-fenylalanine.

Smaakstoffen

Naast de productie van enzymen en vitamines wordt er ook een toename verwacht van smaakstoffen die geproduceerd zijn met behulp van toegepaste biokatalyse. Het is momenteel al mogelijk om de belangrijkste smaakcomponent van vanille, vanilline, met behulp van een transgene bacterie, goedkoop te produceren. Vanwege de geringe consumentenacceptatie van ggo's is dit product echter nog niet op de markt gelanceerd.⁷⁶ Ook kunnen terpenoïden, mede verantwoordelijk voor eucalyptusaroma en kaneel-, knoflook- en gembersmaak, door de bacterie *E.coli* geproduceerd worden. Voor productie op grote schaal mogelijk is zullen eerst enkele ‘bottlenecks’ uit de weg moeten worden geruimd om het productieproces rendabel te maken.⁷⁶

Ook hier geldt weer dat de consumentenacceptatie eerst aanwezig moet zijn voordat de producent de productie van een voedingsadditief geproduceerd met behulp van ggo's zal gaan opschalen.

4.1.5 Regelgeving

Op 18 oktober 2004 moet de Europese verordening 1831/2003, “betreffende de traceerbaarheid en etikettering van genetisch gemodificeerde organismen en de traceerbaarheid van met genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde levensmiddelen en diervoeders” in de Nederlandse wetgeving, geïmplementeerd worden. De verordening stelt dat levensmiddelen of diervoeders waarin producten geproduceerd door ggo's zijn verwerkt, gelabeld dienen te worden. Dit heeft bij het bedrijfsleven tot veel onrust geleid.

Ggo of niet-ggo?

Het is niet duidelijk of de ‘contained use-producten’ onder de verordening vallen en of levensmiddelen die ‘contained use-producten’ bevatten dus gelabeld moeten worden. Verschillende Europese landen hanteren bovendien een verschillend standpunt over het begrip genetisch gemodificeerd organisme. Zo is in Duitsland geen sprake van een ggo indien het organisme is gemodificeerd met soorteigen DNA, de zogenaamde ‘zelfkloning’. In Nederland is een dergelijk organisme vrijgesteld van de regeling maar wordt wel als ggo bestempeld met het gevolg dat producten in Nederland mogelijk wel gelabeld moeten worden en in Duitsland niet. Dit heeft tevens implicaties voor de import en export van deze producten.

Naast de status van de ‘contained use-producten’ speelt ook de traceerbaarheid van deze producten een rol. De producten kunnen in veel gevallen niet in het voedsel getraceerd worden omdat het productieorganisme veelal gemodificeerd is met ‘soorteigen’ genen. Indien dit niet het geval is, zijn de verschillen met ‘niet door ggo geproduceerde producten’ zo klein, dat tracersing zeer moeilijk zo niet onmogelijk is.

Als de labeling voor ‘contained use-producten’ verplicht wordt gesteld zal een aanzienlijk deel van onze levensmiddelen gelabeld moeten worden. Het is de vraag of de levensmiddelenfabrikanten en de detailhandel dit zullen accepteren, met het oog op de maatschappelijke acceptatie. Als dit niet het geval is zullen de fabrikanten van ‘contained use-producten’ noodgedwongen moeten terug vallen op traditionele productiemethoden.

4.2 Farmaceuticals

Antibiotica De witte biotechindustrie produceert niet alleen bestanddelen voor voedsel, veevoeder en wasmiddelen. Ook farmaceutische producten bevinden zich in hun portefeuille. Een voorbeeld van een farmaceuticum dat in Nederland geproduceerd wordt is 7-ADCA (7-aminodeacetoxy cephalospranic acid). 7-ADCA is een grondstof voor cefalexine, een antibioticum. Het wordt geproduceerd met behulp van de genetisch gemodificeerde schimmel *Penicillium chrysogenum*. Door gebruik te maken van deze schimmel is het gebruik aan oplosmiddelen wat voorheen noodzakelijk was voor de productie van 7-ADCA, aanzienlijk verlaagd.

Naast antibiotica worden er nog vele andere medicijnen op biotechnologische wijze geproduceerd. In hoofdstuk 5 zal hier nader op worden ingegaan.

4.3 Fossiele versus hernieuwbare grondstoffen

Bulkproducten Verschillende onderzoekers en belangenorganisaties verwachten in de toekomst een verschuiving in het gebruik van fossiele grondstoffen zoals olie, naar hernieuwbare grondstoffen zoals maïs en suikerbieten. Hierbij dient opgemerkt te worden dat een hoog percentage van producten die voortkomen uit fossiele grondstoffen bulkproducten zijn. Kenmerkend voor bulkproducten zijn de lage kostprijs en de grote productiehoeveelheden. Het chemische proces waarmee deze producten vervaardigd worden is zeer effectief is. Bovendien is ruwe olie een relatief goedkope grondstof. Bulkproducten kunnen daarom goedkoop geproduceerd worden waardoor de biotechnologische industrie moeite heeft om concurrerende bulkproducten te

ontwikkelen. Voorbeelden van bulkproducten die zowel chemisch als biotechnologisch geproduceerd kunnen worden zijn plastics en brandstoffen.

4.3.1 Plastics

Waar het merendeel van de plastics (> 99%) op petrochemische wijze geproduceerd worden, vindt de productie ook plaats met behulp van moderne biotechnologie. In artikelen worden de bio-plastics ondanks het geringe marktaandeel vaak genoemd als veelbelovend product.

Concurrentie

In plaats van ruwe olie is glucose de grondstof voor deze plastics. Hierin schuilt ook meteen het grootste nadeel van deze relatief nieuwe productiewijze. Op dit moment is het nog erg kostbaar om glucose te gebruiken als grondstof, waardoor het moeilijk is om te concurreren met de petrochemische industrie. Toch zijn er tot op heden enkele fabrikanten in staat bioplastics te produceren die kunnen concurreren met de petrochemische industrie.

Markt voor bioplastics

Onderzoekers hebben voorspeld dat er de komende decennia waarschijnlijk voldoende olievoorraden zullen zijn, ook al neemt de vraag naar energie toe. Technologische verbeteringen maken het namelijk mogelijk meer olie te vinden en economisch rendabel te winnen. Daarnaast zal olie uit niet-conventionele bronnen het verminderde aanbod van conventionele olie steeds meer opvangen.⁷⁷ Het is volgens sommige experts dan ook vrijwel onmogelijk om op korte termijn de chemische productie van bulkproducten te vervangen door (deels) biotechnologische productie. Ondanks de voorspelling dat in de komende vijf tot acht jaar het gebruik van fossiele grondstoffen bij de productie van bioplastics overbodig wordt, is het niet de verwachting dat de productie van bioplastics het komende decennium sterk gaat toenemen.

Om de kostprijs van de bioplastics te verlagen wordt er momenteel veel onderzoek verricht naar het ontwikkelen van productieprocessen waarbij cellulose met behulp van micro-organismen kan worden omgezet in glucose. Op deze manier kan landbouwafval zoals stro gebruikt worden voor de productie van glucose waardoor de prijs laag kan blijven. Naarmate het productieproces van een plastic ingewikkelder is, en de toegevoegde waarde hoger, zal biotechnologie eerder een mogelijkheid bieden voor een alternatief productieprocédé.

4.3.2 Brandstoffen

Al zullen er de komende decennia waarschijnlijk voldoende voorraden aan ruwe olie blijven bestaan, via de verbranding van fossiele brandstoffen zullen de ontstane broeikasgassen tot een grotere klimaatverandering leiden. Vanuit dit oogpunt is het wenselijk om brandstoffen op de markt te brengen die in vergelijking met olie minder bijdragen aan het broeikas effect. In het verdrag van Kyoto van 1997 hebben de deelnemende landen afgesproken dat de uitstoot van

broeikasgassen in 2008-2012 met gemiddeld 5% moet dalen ten opzichte van 1990.⁷⁸

Broeikasgassen Een manier om een daling in de uitstoot van broeikasgassen te realiseren is door gebruik te maken van biobrandstoffen. Een bio-brandstof die momenteel al geproduceerd wordt is bio-ethanol. De productie van ethanol ligt op dit moment rond de 32 miljard liter per jaar. In vergelijking met de winning van ruwe olie is dit minder dan 0.5%. Het gebruik van ethanol als biobrandstof wordt in Brazilië al veelvuldig toegepast. De ethanol wordt hier gewonnen uit suikerriet. Van de 15 miljoen Braziliaanse auto's rijden er 9 miljoen op benzine, die verrijkt is met 22 tot 24 procent ethanol. Door overheidssubsidies is de aankoop van ethanolauto's bovendien goedkoper dan auto's die enkel op benzine rijden.⁷⁹

Milieuvoordeel Experimenten hebben aangetoond dat de uitstoot van CO₂ bij gebruik van ethanol 108% lager ligt dan wanneer er gebruik gemaakt wordt van benzine als brandstof.⁷⁴ Voor de productie van ethanol worden hoofdzakelijk voedselgewassen zoals suikerriet, maïs, suikerbiet en tarwe gebruikt.⁷⁴ Deze ethanol wordt voornamelijk verkregen door middel van een fermentatieproces waarbij geen genetisch gemodificeerde bacteriën gebruikt worden. Een nadeel van deze productiewijze is de noodzaak om dure grondstoffen te gebruiken. Bovendien roept het fermenteren van voedselgewassen, in onder andere Denemarken, veel weerstand op omdat er veel akkerland, dat had kunnen dienen voor de productie van voedselgewassen, nu gebruikt wordt voor de productie van brandstof.

Ethanol in de toekomst? Om de kostprijs van ethanol te verlagen is veel onderzoek verricht naar de productie van ethanol met behulp van genetisch gemodificeerde organismen enerzijds en enzymen anderzijds. Door organismen genetisch te modificeren kunnen organismen gecreëerd worden die pentose (C5) suikers en cellulose kunnen afbreken. Op deze manier kunnen substraten als bietenpulp, stro, papier en huishoudelijk afval gebruikt worden als grondstof voor ethanol. Door gebruik te maken van enzymen die cellulose afbreken kan cellulose eerst worden omgezet in glucose waarna de fermentatie en destillatie kan plaatsvinden.

4.4 Biosensoren

In combinatie met bio-nanotechnologie worden sensoren vaak genoemd als toekomstige 'tools' voor het zeer specifiek detecteren van velerlei stoffen.

Bacterie als antibiotica sensor Een voorbeeld van een biosensor is de genetisch gemodificeerde bacterie *Streptococcus thermophilus* geproduceerd door een Fins bedrijf. Deze bacterie wordt gebruikt bij de controle van melk in Finland. Voor de behandeling van uierontsteking bij koeien (bovine

mastitis) worden de uiers van een koe met antibiotica behandeld. Het is echter van groot belang dat deze antibiotica niet in de melk terechtkomt. *S. thermophilus* wordt daarom ingezet om resten van antibiotica in de melk te detecteren. De bacterie is hypergevoelig voor antibiotica waardoor een afname in groei duidt op aanwezigheid van antibiotica in de melk. Groeiafname kan echter pas na een paar uur gemeten worden. Door de inbouw van het bacteriële luciferase gen (*lux*) in het genoom van de bacterie zal deze lichtgeven waardoor een groeiafname sneller kan worden waargenomen.⁸⁰ Deze bacterie wordt overigens alleen gebruikt in tests en zal niet in de melk terug te vinden zijn.

Waterkwaliteit

Momenteel wordt er veel onderzoek verricht naar biosensoren die de waterkwaliteit en luchtkwaliteit kunnen monitoren. Zo ontwikkelen Egyptische onderzoekers momenteel een biosensor om de nitriettoxiciteit in afvalwater te meten. In het gebruik van gezuiverd afvalwater voor irrigatiedoeleinden in Egypte is een stijgende lijn te zien. Voor zuivering van het afvalwater wordt gebruik gemaakt van micro-organismen. Een hoge concentratie nitriet in het water zorgt voor sterfte van deze organismen waardoor het water onvoldoende gezuiverd wordt. Het is dus belangrijk de concentratie nitriet te kunnen bepalen voor het water gezuiverd wordt. Deze bepalingen zijn momenteel kostbaar en tijdrovend. Het gebruik van een biosensor zou deze problemen kunnen ondervangen.⁸¹

4.5 Bioremediatie en ‘biomining’

Organische verbindingen en zware metalen zijn wereldwijd terug te vinden in de bodem. Om deze vervuilde grond te reinigen wordt er steeds vaker gebruik gemaakt van micro-organismen. Dit proces wordt bioremediatie genoemd en wordt ook toegepast bij het reinigen van grondwater.

Sommige micro-organismen zijn in staat om organische verbindingen zoals benzeen, ethylbenzeen, xyleen en toluen om te zetten in koolstofdioxide en water. Naast het afbreken van organische verbindingen kunnen de micro-organismen ook bepaalde metalen, zoals selenium, omzetten in minder giftige en oplosbare stoffen.¹⁶⁷

Groter bereik

Voor bioremediatie van de bodem worden momenteel micro-organismen gebruikt die al van nature in de bodem aanwezig zijn. Ook worden niet-transgene bacteriën, gekweekt in een laboratorium, ingezet om de grond te reinigen. Onderzoeken met genetisch gemodificeerde bacteriën zijn gaande om zo een groter bereik te verkrijgen van stoffen die kunnen worden afgebroken. Zo heeft een onderzoeksgroep uit Spanje een bacterie gemodificeerd zodat het naast toluen en benzeen ook styreen, wat gebruikt wordt bij de vervaardiging van verschillende soorten plastics, kan afbreken.¹⁶⁸

Milieuvoordeel

In de mijnbouw heeft men tevens het doel metalen uit de bodem te verwijderen. Ook hier maakt men in toenemende mate gebruik van micro-organismen om dit proces te faciliteren. Hierbij wordt het erts van metaal-sulfiden 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 worden.¹⁶⁹ 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. Het nadeel is echter dat de micro-organismen die momenteel in het proces gebruikt worden niet thermostabiël zijn. Biomining kan het beste worden uitgevoerd bij hoge temperaturen met het gevolg dat de nu gebruikte micro-organismen bij deze omstandigheden een verminderde werking vertonen of zelfs dood gaan. Om de efficiëntie van biomining te verhogen wordt er gezocht naar micro-organismen die onder hoge temperaturen kunnen functioneren.

4.6 Trends

Samenvattend kunnen de volgende trends onderscheiden worden:

- Er zal waarschijnlijk een verschuiving plaatsvinden in het gebruik van niet-ggo's naar ggo's voor productiedoeleinden omdat dit in de meeste gevallen een kostenbesparing oplevert.
- Het genomics-onderzoek draagt in belangrijke mate bij aan de ontwikkeling van de witte biotechnologie. Zo kunnen productiestammen verbeterd en nieuwe stoffen ontdekt worden.
- Productiestammen zullen in een korter tijdsbestek verbeterd kunnen worden door technieken als 'directed evolution'.
- Als consumentenacceptatie aanwezig is zullen voedings-additieven steeds meer op biotechnologische wijze geproduceerd gaan worden.
- Door een toename in biotechnologische productie zal het milieu minder belast worden.
- Het is momenteel al technisch mogelijk om hernieuwbare grondstoffen te gebruiken in plaats van fossiele grondstoffen. Als de fossiele grondstoffen schaarser en daardoor duurder worden kan er misschien een verschuiving plaats vinden in het gebruik van grondstoffen voor bijvoorbeeld de productie van plastics en brandstoffen.

5 Gezondheid en biotech

Rode Biotechnologie

'Quality of life' Gezond zijn en gezond blijven zijn aspecten die in de huidige maatschappij steeds belangrijker worden. Biotechnologie kan hieraan een belangrijke bijdrage leveren. Gedacht kan worden aan het vroegtijdig opsporen van erfelijke aandoeningen, het produceren van donororganen en zelfs verlenging van de levensduur.

Binnen de rode biotechnologie wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van recombinant DNA technologieën voor de ontwikkeling van onder meer geneesmiddelen, DNA vaccins, gentherapie-constructen en therapeutische stamcellen. De verwachting is dat mede door de kennis die opgedaan wordt met genomics, de ontwikkelingen in een hoog tempo zullen plaatsvinden. De maatschappelijke acceptatie van deze ontwikkelingen zal echter van geval tot geval verschillen. Zo heeft het klonen van embryo's voor therapeutische doeleinden door Zuid Koreaanse wetenschappers veel discussie los gemaakt over de ethische toelaatbaarheid hiervan.⁸³ De mogelijkheid om medicijnen op maat te ontwikkelen waardoor er bij de patiënt minder bijwerkingen optreden zal door de maatschappij echter alleen maar toegejuicht worden.

5.1 Diagnostiek

De toename in kennis van het humane genoom heeft geleid tot een stijging van het gebruik van genetische testen. Deze testen maken het steeds beter mogelijk erfelijke aandoeningen of erfelijke aanleg hiervoor vroegtijdig te diagnosticeren. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden in testen voor erfelijke aandoeningen, erfelijke aanleg (predispositie) en niet-erfelijke genetische afwijkingen. Voor zeker enkele honderden aandoeningen is bekend welke genetische afwijking(en) ten grondslag liggen aan de ziekte en op grond daarvan is genetische diagnostiek mogelijk. Tevens biedt genetische diagnostiek de mogelijkheid om het verloop van een ziekte te voorspellen en de effectiviteit van een behandeling te bepalen.⁸⁴

Mono-genetische afwijkingen Van een groot aantal aandoeningen is bekend dat deze te wijten zijn aan één (mono)genetisch afwijking. Bij veel van dergelijke afwijkingen leidt dit niet tot ziekte in de drager. Bij dominante aandoeningen is dat anders. Voor dragers van de dominante afwijking kan met grote waarschijnlijkheid worden gezegd dat later in hun leven deze aandoening tot uiting komt. Een voorbeeld hiervan is de ziekte van Huntington. Een afwijkend gen op chromosoom vier resulteert bij

Pre-implantatie diagnostiek

personen met de aandoening in symptomen zoals persoonlijkheidsveranderingen, neuro-psychologische defecten of willekeurige bewegingen. Deze symptomen komen veelal rond het veertigste levensjaar tot uiting en een effectieve behandeling bestaat niet.⁸⁵ Genetische testen bieden kinderen, waarvan één van de ouders drager is van de ziekte, de mogelijkheid om zich te laten testen op de aandoening. Tevens stelt Pre-implantatie Genetische Diagnostiek (PGD) ouderparen in de gelegenheid om de bij in vitro fertilisatie (IVF)-behandeling verkregen pre-embryo's te laten screenen op de aanwezigheid van erfelijke aandoeningen. Bij de pre-embryo's wordt in een zeer vroeg stadium een aantal cellen verwijderd waarop genetische testen worden uitgevoerd. Alleen de pre-embryo's waarbij de aandoening niet wordt aangetroffen worden in de baarmoeder teruggeplaatst.

De techniek werd voor het eerst toegepast in 1989 en inmiddels zijn wereldwijd enkele honderden kinderen geboren met behulp van PGD. In het beginstadium van de techniek werden voornamelijk geslachtbepalingen uitgevoerd om ernstige geslachtsgebonden aandoeningen op te sporen. Met het koppelen van genen aan ziektes werd het vervolgens mogelijk om aandoeningen zoals cystic fibrosis (CF) en de ziekte van Huntington te diagnosticeren.⁸⁶

Bepalen wenselijke eigenschappen

De veronderstelling dat prenatale geslachtbepalingen alleen toegepast worden in relatie tot ernstige aandoeningen is onjuist. De Britse gynaecoloog Rainsbury biedt in zijn kliniek ouders de mogelijkheid om het geslacht van hun nakomeling te bepalen.¹³⁸ Met het vrijkomen van genetische data is het echter denkbaar dat de selectie zich niet zal beperken tot ernstige aandoeningen en geslachtskeuze maar dat ouders ook selecteren op andere wenselijke eigenschappen zoals geslacht, kleur van ogen en haar en andere fysieke kenmerken.

Aanleg

Naast dat genetische testen toegepast worden voor monogenetische ziekten, zoals Huntington, worden genetische testen eveneens ingezet bij multi-factoriële aandoeningen. Naast erfelijke aanleg spelen bij deze aandoeningen ook omgevingsfactoren zoals voeding, infecties, ingeademde allergenen, en opvoeding een rol. De aanwezigheid van een genetische afwijking geeft derhalve geen uitsluitel of de persoon de ziekte krijgt of wanneer de ziekte zich daadwerkelijk zal manifesteren. Testen kunnen echter de mogelijkheid bieden om preventieve maatregelen te treffen of de levensstijl aan te passen. Voor vrouwen met een mutatie in het BRCA2-gen en daardoor een verhoogde kans op borstkanker, lijkt het preventief laten verwijderen van de borsten de kans op het krijgen van borstkanker te verkleinen. Recent onderzoek waaraan 139 Nederlandse vrouwen meewerkten liet zien dat bij geen van de 76 vrouwen die hun borsten hadden laten amputeren na drie jaar borstkanker werd geconstateerd terwijl bij acht

van de 63 vrouwen die niet kozen voor amputatie dit binnen deze drie jaar wel het geval was.¹⁷⁶

Verzekeerbaarheid

De wetenschap dat zich in een later stadium van het leven mogelijk een ziekte kan gaan ontwikkelen, zorgt ervoor dat het onderscheid tussen ziek en gezond vervaagt. Daarbij gaat het meestal om een risico-inschatting waarbij niet zeker is dat de ziekte zich daadwerkelijk zal manifesteren. Dit alles heeft naast emotionele implicaties tevens implicaties voor de verzekeerbaarheid van de betrokkenen. Verzekeringsmaatschappijen kunnen mogelijkwijs mensen met een 'hoog risico' weigeren zonder dat duidelijk is of de ziekte zich ooit daadwerkelijk zal manifesteren. Het thans voor wetenschappelijk onderzoek verzamelde DNA, in de vorm van bloed en weefsel van patiënten, kan in de toekomst in een ander daglicht komen te staan wanneer bijvoorbeeld verzekeringsbedrijven op deze kennis hun beleid willen baseren.

Aanspreken op gedrag

Dat gedrag van invloed kan zijn op een ziektebeeld blijkt wel uit de mate waarin longkanker bij rokers voorkomt. Negentig procent van de gevallen is direct terug te leiden naar het rookgedrag.¹⁷⁷ Deze ontwikkelingen hebben er toe geleid dat de overheid rokers in toenemende mate aanspreekt op hun ongezonde gedrag. Naast het rookvrij maken van openbare gebouwen, het verbieden van sigarettenreclames worden sigarettenpakjes voorzien van afschrikwekkende teksten. Ook verzekeraars spreken de roker aan op hun gedrag. Roken kan een hogere verzekeringspremie betekenen. Wanneer het in de toekomst met behulp van genetische testen mogelijk wordt om genetische afwijkingen en gedrag te koppelen en daarmee de kans voor bepaalde ziekten te kunnen bepalen, is het niet ondenkbaar dat zowel overheid als verzekeringmaatschappijen mensen aan zullen spreken op hun gedrag.

*Voorspellen effectiviteit
behandeling*

Diagnostiek kan tevens worden toegepast bij het voorspellen van het verloop van een ziekte en het bepalen of een behandeling wel zinvol is. Studies zijn verschenen waaruit blijkt dat het effect en succes van behandeling van kanker (b.v. chemotherapie) te voorspellen is met behulp van DNA-chips. Bij patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom, de meest voorkomende vorm van Non-hodgkin-lymfoom, bleek tevens dat met behulp van genetische testen de kans op succes te voorspellen valt. Met behulp van DNA-microarrays werd bij 240 patiënten de expressie van duizenden genen in tumorcellen geanalyseerd. Op basis van de moleculaire profielen en de overleving van de patiënten bleken verschillende types te onderscheiden te zijn, met elk een verschillende prognose van overleving.^{87,88} Met behulp van een genetische test kan bepaald worden welke type van grootcellig B-cellymfoom bij de patiënt voorkomt.

Uit een studie naar borstkanker is gebleken dat bij agressieve

tumoren andere genen tot expressie komen dan bij minder agressieve tumoren.⁸⁹ Aan de hand van het expressieprofiel kan de kans op uitzaaiingen en het behandelplan bepaald worden. Het College Van Zorgverzekeringen onderzoekt op dit moment of deze genexpressiediagnostiek voor de behandeling van borstkanker in het ziekenfondspakket kan worden opgenomen.

Leukemie Wetenschappers van het Erasmus MC hebben onlangs aangetoond dat acute myeloïde leukemie (AML), de meest voorkomende vorm van leukemie bij volwassenen, bestaat uit 16 verschillende types. De resultaten van dit onderzoek bieden op termijn misschien mogelijkheden voor snellere diagnostiek en een beter gerichte behandeling van leukemie bij volwassenen. De kans op een succesvolle behandeling loopt per type leukemie namelijk sterk uiteen. De onderzoekers verwachten dat binnen enkele jaren een DNA-chip is ontwikkeld die het mogelijk maakt op eenvoudige wijze het type leukemie te diagnosticeren.

Door de huidige ontwikkelingen op het gebied van de diagnostiek zullen behandelingen de komende jaren steeds meer bepaald worden door de genetische achtergrond van de patiënt. Hierdoor kan een meer effectieve behandeling en daarmee verbetering van de kwaliteit van de zorg worden bereikt. Meer over ‘behandelingen op maat’ in paragraaf 5.2.3: Farmacogenetica.

5.2 Geneesmiddelen

In de jaren tachtig is een eerste golf van biotechnologische medicijnen zoals insuline en erythropoetine (EPO) op de markt gekomen. In de jaren hierna werden er nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld op basis van deze stoffen. De doorbraak van de afgelopen jaren is de toepassing van therapeutische monoklonale antilichamen geproduceerd door zoogdiercellen, zoals het geneesmiddel ‘Remicade’ wat voorgeschreven wordt bij reumapatiënten.

Nieuwe geneesmiddelen? Met het publiceren van sequentiegegevens van het menselijk genoom en het leggen van relaties tussen ziekten en genen werd verondersteld dat dit zou leiden tot een versnelling van de ontwikkeling van een nieuwe generatie geneesmiddelen. Ook werd voorspeld dat dosering en werkzaamheid van medicijnen, op individuen toegesneden kunnen gaan worden. De vraag is echter in hoeverre deze voorspellingen zullen uitkomen.

5.2.1 Therapeutische eiwitten

Nieuwe eiwitten Naast bovengenoemde biofarmaceutica of biologicals zijn ook andere therapeutische eiwitten op de markt gekomen, zoals humaan groeihormoon (HGH), stollingsfactor VIII en interferon- α . Het

identificeren van nieuwe therapeutische eiwitten met behulp van genomdata wordt door experts genoemd als een ontwikkeling. Naar verwachting worden er met behulp van genomics nog zo'n tien á twintig eiwitten ontdekt die direct als geneesmiddel kunnen worden toegepast.⁹¹

Productie in cellen Biologicals worden voor het grootste deel geproduceerd met behulp van genetisch gemodificeerde bacteriën, gisten, filamenteuze schimmels en zoogdiercellijnen. Het voordeel van het gebruik van ggo's en cellijnen is dat geneesmiddelen grootschaliger geproduceerd kunnen worden en veiliger zijn. Menselijk groeihormoon werd vroeger gewonnen uit de hypofyse van overleden mensen. Hieraan waren echter twee problemen verbonden. Ten eerste waren er niet veel donoren beschikbaar. Ten tweede bleek er een aanmerkelijk risico te bestaan op de overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob.

Insuline is een voorbeeld waaruit blijkt dat alleen met een biotechnologische productiewijze aan de grote vraag voldaan kan worden. In het verleden werd insuline gewonnen uit de alvleesklier van koeien of varkens. Voor de huidige Nederlandse behoefte aan insuline komt dit neer op het gebruik van honderd miljoen varkens terwijl de veestapel slechts dertien miljoen varkens telt.⁹²

Hoge productiekosten Het nadeel van de productie van therapeutische eiwitten door zoogdiercellijnen is het dure productieproces dat ermee samenhangt. Vanwege de hoge kosten kan er voor de productie van medicijnen in de toekomst misschien een verschuiving plaatsvinden van cellijnen naar dieren en planten. Momenteel worden al genetische gemodificeerde dieren ingezet om therapeutische eiwitten te produceren. Naast het produceren van geneesmiddelen in dieren zijn ook veel experimenten gaande om medicijnen te produceren in planten, de zogenaamde farmagewassen. In hoofdstuk 3 zullen beide productiemethoden verder besproken worden.

Groot medicijn Biologicals zijn vaak grote eiwitten in tegenstelling tot de 'klassieke' chemisch-synthetische medicijnen welke doorgaans kleine moleculen zijn. Een voordeel van de grote biologicals is de hoge specificiteit die door de grootte verkregen wordt. Een nadeel is echter dat de meeste biologicals niet oraal kunnen worden toegediend in tegenstelling tot chemische geneesmiddelen. Medicijnen als EPO, insuline en humaan groeihormoon worden daarom geïnjecteerd. Tevens kunnen grote eiwitmedicijnen niet ingezet worden bij de behandeling van neurale of psychische aandoeningen omdat deze de bloed-hersen barrière niet kunnen passeren. Het is volgens sommige experts dan ook niet de verwachting dat de biologicals in de toekomst de chemisch-synthetische medicijnen in aantal zullen passeren. Wel verwacht de Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceuti-

sche Industrie (Nefarma) dat het aandeel van biologicals in de totale uitgaven aan geneesmiddelen de komende jaren zal stijgen als gevolg van de introductie van nieuwe geneesmiddelen.⁹³

5.2.2 Nieuwe ‘klassieke geneesmiddelen’

Ontdekking nieuwe ‘targets’

Genomics heeft niet alleen impact op het ontwikkelingstraject van biologicals. Ook klassieke medicijnen die geproduceerd worden via chemisch-synthetische routes worden steeds vaker ontwikkeld door gebruik te maken van de kennis voortkomend uit genomics. Dit is met name het geval voor de ontdekking van nieuwe ‘targets’. ‘Targets’ zijn de doelwitten waar geneesmiddelen op aan grijpen zoals receptoren. Op deze ‘targets’ worden vooral klassieke medicijnen in de vorm van kleine chemische moleculen ontwikkeld. Waar in het begin gedacht werd dat met behulp van genomics op een relatief simpele manier vele ‘targets’ geïdentificeerd konden worden die direct gerelateerd waren aan een ziekte, blijkt dit niet het geval te zijn. Experts zijn van mening dat de associatie van een gen met een ziekte hierbij niet het probleem is. Het is tot nu toe echter slechts in een beperkt aantal gevallen gelukt om een ‘target’ te identificeren waarop een geneesmiddel direct aangrijpt. Het ontwikkelen van een geneesmiddel dat slechts op één ‘target’ werkt is een tijdrovend en kostbaar proces. Hiernaast kan pas in een laat stadium, als het geneesmiddel op mensen wordt getest, worden vastgesteld of het medicijn daadwerkelijk op één ‘target’ werkt en dus geen schadelijke bijwerkingen vertoont. Het ontdekken van nieuwe ‘targets’ en de daaraan gerelateerde medicijnen zal daarom langer duren van vooraf was voorzien.

5.2.3 Farmacogenetica

Genetische achtergrond van de patiënt

Het overgrote deel van de geneesmiddelen werkt slechts bij 30 tot 50 procent van de patiënten.¹⁷⁴ De reden hiervoor is dat veel mensen niet het gemiddelde lichaam hebben waarvoor medicijnen ontwikkeld worden. De genetische achtergrond verschilt van patiënt tot patiënt waardoor één geneesmiddel verschillende uitwerkingen kan sorteren. Waar sommige mensen dus baat hebben bij een geneesmiddel, zal het bij anderen geen effect sorteren of zelfs alleen vervelende bijwerkingen geven. Het wordt steeds duidelijker hoe de genetische achtergrond van een patiënt bijdraagt aan het wisselend effect van geneesmiddelen. Het onderzoeksterrein dat zich hiermee bezig houdt, wordt ook wel farmacogenetica genoemd.¹⁷⁸

Met de uitkomsten van farmacogenetica zouden medicijnen in dosering en werkzaamheid aangepast kunnen worden op de individuele patiënt wat grote voordelen met zich meebrengt. Zo zou aan de ene kant een meer uitgebalanceerde dosering van een medicijn kunnen resulteren in een grotere effectiviteit en minder bijwerkingen. Anderzijds zouden nieuwe medicijnen specifiek ontwikkeld voor een

kleine groep patiënten, kunnen resulteren in een betere werking. De eerder genoemde percentages van 30 tot 50 procent kunnen hiermee drastisch opgeschroefd worden.

Om gegevens voor het farmacogenetica-onderzoek te verkrijgen zijn farmaceutische bedrijven en universiteiten geïnteresseerd in DNA, bloed en weefselbiopsieën van patiënten die deelnemen aan klinische trials.⁹⁴ Op deze manier hopen ze genetische markers te kunnen vinden voor de verschillende reacties van individuen op medicijnen en de toegediende dosis.

Verbeterde werking Een groep die veel baat kan hebben bij de toepassing van farmacogenetica zijn patiënten die lijden aan een depressie. Om depressies te behandelen wordt er momenteel veelal gebruik gemaakt van antidepressiva waarvan vooraf de effectiviteit niet vast te stellen is. Bovendien hebben antidepressiva het nadeel dat pas na enkele weken een effect te verwachten is. Zo blijkt uit cijfers dat ongeveer 40 tot 60 procent van alle depressieve patiënten geen baat heeft bij het eerste medicijn dat ze proberen. Het vooraf kunnen bepalen welk medicijn effectief is, zal dus een hele verbetering voor de patiënt betekenen. Ook zou een meer uitgebalanceerde dosis de bijwerkingen van het antidepressivum kunnen verminderen.

Klinische en economische voordelen Farmacogenetica lijkt dus een gouden toekomst voor zich te hebben. Toch wordt er over de mogelijkheden van farmacogenetica al een aantal jaren gesproken zonder dat er sprake lijkt te zijn van grote vorderingen of doorbraken. Dit is mede het gevolg van het nog relatief geringe inzicht in het metabolisme en de genetica van de mens. Indien in de toekomst een betere voorspelling mogelijk is, betekent dit echter niet dat farmacogenetica breed toegepast zal worden door artsen, en vergoed zal worden door verzekeringsmaatschappijen. Verschillende onderzoekers zien de noodzaak van een klinisch of economisch voordeel als gevolg van de toepassing van farmacogenetica als belangrijkste voorwaarde.^{91,124,179} Bij het voorkomen van zeer ernstige bijwerkingen of een langdurige therapie, zou dit het geval zijn.

Economisch haalbaar? Naast de vraag of artsen en verzekeraars eventuele farmacogenetica gaan toepassen is het tevens de vraag of de farmaceutische industrie specifieke medicijnen voor relatief kleine groepen patiënten gaat ontwikkelen. Het is niet te verwachten dat farmaceutische bedrijven op bestaande medicijnen, farmacogenetisch onderzoek zullen verrichten. Een indicatie voor effectiviteit van een medicijn zou de toepasbaarheid van het medicijn kunnen verkleinen en daarom tot een omzetzakking leiden. Echter de mogelijkheid om patiënten te identificeren in wie medicijnen zeer ernstige bijwerkingen geven, kan het grootschalig gebruik van bepaalde medicijnen bevorderen. Ook

komt op deze manier de registratie van het geneesmiddel niet in gevaar.

Als het gaat om de ontwikkeling van nieuwe ‘geïndividualiseerde’ medicijnen wordt deze, volgens sommige experts, geremd door de geringe economische perspectieven. De ontwikkeling van nieuwe medicijnen is extreem duur en de opbrengst van medicijnen toegesneden op relatief kleine patiëntengroepen zijn aanzienlijk lager dan voor algemeen toepasbare middelen. Daarentegen staat dat specifieke medicijnen een hogere marktwaarde kunnen vertegenwoordigen. Bovendien liggen de ontwikkelkosten mogelijk lager dan bij traditionele geneesmiddelen. De toelatingstrialen kunnen namelijk op kleinere groepen uitgevoerd worden omdat van tevoren bekend is op welke patiënten (met de geschikte genetische achtergrond) getest moet worden. Hierdoor is de respons op het middel eenduidiger waardoor met een kleinere populatie volstaan kan worden om een statistisch verantwoorde uitspraak te kunnen doen over effectiviteit van het middel.

Onomkeerbare trend Hoewel er dus nog veel onduidelijkheid bestaat over de economische perspectieven van geïndividualiseerde medicijnen zijn lijkt de ontwikkeling van individuele geneesmiddelen niet meer te stoppen. Velen delen de visie dat farmaceutische bedrijven, onder meer door de wetenschappelijke vooruitgang op dit terrein, gedwongen worden om effectievere middelen te ontwikkelen. Daarbij wordt opgemerkt dat nu al te voorzien is dat een algemeen middel tegen een ziekte achterhaald is. Voor medicatie tegen kanker wordt voorzien dat patiënten in de nabije toekomst met combinaties van tien tot twintig verschillende middelen zullen worden behandeld. Geïndividualiseerde medicijnen zouden een belangrijke rol kunnen spelen bij een dergelijke combinatiebehandeling. Toch zal het zeker nog tien jaar duren voordat individuele geneesmiddelen een wezenlijk onderdeel uit maken van de gezondheidszorg.

5.2.4 Ontwikkelingstraject

Momenteel zijn er veel biotechnologische medicijnen, vaccins en andere therapeutica in ontwikkeling. Het overgrote deel hiervan (~50%) wordt ontwikkeld voor het behandelen van kanker, AIDS, infectieziekten en auto-immuunziekten.⁹⁵ De ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel is een moeizaam, langdurig en kostbaar proces en de kans dat een medicijn uiteindelijk op de markt komt is van vele factoren afhankelijk.

Hoge ontwikkelingskosten Het overgrote deel van de kostprijs van medicijnen bestaat uit ontwikkelingskosten. Het ontwikkelen van een medicijn duurt doorgaans tien tot vijftien jaar en de ontwikkelingskosten zijn de afgelopen jaren enorm gestegen. Was er in het jaar 2000 nog zo'n

\$500 miljoen nodig om een medicijn op de markt te zetten, tegenwoordig kost het ontwikkelen van een medicijn gemiddeld \$800 miljoen.⁹⁵ Deze hoge ontwikkelingskosten zijn deels een gevolg van het grote afvalpercentage waarmee de farmaceutische industrie te maken heeft. Van elke 5000 stoffen die om hun eventuele medicinale toepassing gescreend worden belandt er slechts één op de markt.⁹⁵

Testmethoden

Oude testmethodes De farmaceutische industrie heeft ook te maken met verouderde testmethoden, waardoor de ontwikkeling van een geneesmiddel wordt vertraagd. De testmethoden zijn de afgelopen decennia vaak niet verder ontwikkeld aan de hand van de nieuwste technologieën, waardoor ze relatief bewerkelijk en tijdrovend zijn. Door deze beperkingen blijven veiligheidsproblemen vaak onzichtbaar tijdens het beginstadium van de klinische testfase en komen in een laat stadium alsnog naar voren. Het onvermogen om vroeg in het ontwikkelingstraject een passende beoordeling uit te voeren en een vroegtijdige voorspelling te kunnen doen over de veiligheid van het product maakt de kans op succes onzeker. Producenten ervaren de kans op falen bij het op de markt zetten van zeer innovatieve en zich nog niet bewezen technologieën hierdoor als extreem hoog.¹⁷³ Met nieuw verworven kennis, verkregen door technologieën zoals genomics, proteomics en bioinformatica, zullen methodes ontwikkeld moeten worden die in staat zijn om de veiligheid van het product in een vroeger stadium te kunnen bepalen. Hierdoor kan de ontstane afstand tussen de identificatie van een gen en het ontwikkelen tot een effectief medicijn verkleind worden.

Generieke bio-geneesmiddelen

Octrooien Octrooien zijn voor de farmaceutische industrie noodzakelijk om de zeer hoge ontwikkelingskosten van medicijnen terug te verdienen. De looptijd van een octrooi bedraagt doorgaans twintig jaar. Met een ontwikkelingstijd van gemiddeld twaalf jaar, heeft een bedrijf dus zo'n acht jaar de tijd om de ontwikkelingskosten van het geneesmiddel terug te verdienen. Als een octrooi verloopt mogen meerdere aanbieders het medicijn gaan produceren. Men spreekt dan van generieke geneesmiddelen. Anders dan voor geneesmiddelen waarvan de actieve stof via chemische synthese bereid is, zijn er voor biotechnologische geneesmiddelen nog geen generieke alternatieven op de markt.

Generieke bio-geneesmiddelen Van generieke medicijnen die via chemische synthese geproduceerd worden kan op eenvoudige wijze worden aangetoond dat de kwaliteit en zuiverheid van het product identiek zijn aan het originele product, waarmee de veiligheid van het product gewaarborgd is. Hierdoor is het ontwikkelingstraject van dergelijke generieke geneesmiddelen,

zoals aspirine, veel korter en dus goedkoper dan het oorspronkelijke product. Voor generieke bio-geneesmiddelen die via biotechnologische processen geproduceerd worden is het productietraject echter essentieel voor het uiteindelijke product. Een kleine wijziging in het productieproces kan leiden tot producten waarin kleine variaties optreden. Deze variaties zijn met de beschikbare analyse technieken niet altijd op te sporen. Een vergelijking van het originele product met het nagemaakte middel op basis van fysisch-chemische eigenschappen is dus niet voldoende. Om de veiligheid en effectiviteit van het generieke bio-geneesmiddel te kunnen waarborgen dient het product hetzelfde traject van uitvoering klinische studies te doorlopen als het oorspronkelijke product. Het gevolg is dat het productietraject van generieke bio-geneesmiddelen veel trager zal verlopen en daardoor veel duurder zal uitvallen.

5.3 Nieuwe generatie vaccins

Polio en andere infectieziekten kunnen met vaccins bestreden worden. Bij vaccinatie of enting wordt het afweersysteem, door toediening van een verzwakte of dode bacterie of virus geactiveerd, zodat bescherming optreedt tegen de ziekte. Vaccins zijn algemeen ingeburgerd en vormen een belangrijke tak van de biotechnologie.

DNA vaccins Eén van de ontwikkelingen die te verwachten is binnen het vaccinonderzoek, is het toenemende gebruik van zogenaamde DNA vaccins.^{96,97} DNA vaccins worden ook wel naakt DNA genoemd omdat het DNA niet is ‘verpakt’ in eiwitten, zoals dit wel het geval is bij vaccins gemaakt van virussen. De reactie van het afweersysteem op vaccinatie met naakt DNA is grotendeels vergelijkbaar met conventionele vaccins. Het ingebrachte DNA wordt afgelezen waarna een afweerreactie op gang komt tegen de gevormde eiwitten. Het voordeel van DNA vaccins ten opzichte van de huidige generatie vaccins is dat ze relatief goedkoop en eenvoudig te produceren zijn. DNA vaccins kunnen in de toekomst mogelijk ook gebruikt worden voor de behandeling van patiënten met kanker,⁹⁸ AIDS⁹⁹ en malaria.¹⁰⁰

AIDS en SARS Naast het opkomen van DNA vaccins zijn conventionele vaccins tegen het virus dat AIDS veroorzaakt (HIV)¹⁰¹ en tegen kanker, waaronder prostaatkanker, de meest in het oog springende vaccins die momenteel in Nederland in klinische studies getest worden. Daarnaast wordt veel preklinisch onderzoek gedaan naar vaccins tegen gevaarlijke exotische virussen waaronder het Ebolavirus, West Nijl Virus en SARS, maar ook tegen malaria en tuberculose.^{102,103} De Universiteit van Maastricht is begin vorig jaar begonnen met het testen van een door Amerikaanse wetenschappers ontwikkeld vaccin

dat kan afrekenen met de verslavende werking van nicotine.¹⁰⁴

Schonere vaccins Bijwerkingen van vaccins, zoals bij het kinkhoestvaccin¹⁰⁵, kunnen aangepakt worden met de kennis die met ‘genomics’ vergaard wordt. Hierdoor is het te verwachten dat meer uitgebalanceerde ‘schonere’ vaccins ontwikkeld worden en die mogelijk zullen bestaan uit de minimale elementen die nodig zijn om een vaccin effectief te laten zijn. Eiwitten die niet essentieel zijn voor de afweerstimulerende werking van het vaccin, en die mogelijke bijwerkingen geven, kunnen uit het vaccin gehaald worden met behulp van recombinant DNA technologie.

5.4 Bacteriën voor de gezondheid

Probiotica In het menselijk lichaam bevinden zich ruim 10^{14} bacteriën, tien maal het aantal cellen waaruit een mens bestaat. Het merendeel van deze flora bevindt zich in het maagdarmkanaal. Het gebruik van micro-organismen in voedingssupplementen ter bevordering van de gezondheid voor mens en dier (probiotica) is de laatste decennia sterk toegenomen. Probiotica worden op grote schaal gebruikt in zuivelproducten van onder meer Yakult, Vifit en FysiQ, maar ook Biogarde producten bevatten probiotica. De mogelijke therapeutische voordelen van probiotics zijn onder meer het opheffen van lactose-intolerantie¹⁰⁶, cholesterolverlaging¹⁰⁷, stimulatie van het afweersysteem^{108,109}, bestrijding van autisme¹¹⁰ en het verminderen van het risico van darmkanker.

Gezondheid

‘Bacterial replacement therapy’ Het bevorderen van de gezondheid met genetisch gemodificeerde micro-organismen zal binnen handbereik komen. Eén van de ontwikkelingen die volgens sommigen zijn intrede zal doen is de zogenaamde ‘bacterial replacement therapy’.¹¹¹ Hierbij wordt een natuurlijke bacteriepopulatie als het ware vervangen door een vergelijkbare populatie die verbeterde eigenschappen heeft. Een voorbeeld hiervan is de bestrijding van gaatjes in het gebit. In de mond zitten bacteriën die tandplak veroorzaken. Door hun metabolisme worden zuren gevormd die de tanden aantasten. Indien deze natuurlijke bacteriën vervangen worden door mutanten die het gen voor zuurvorming missen, zullen de tanden minder snel worden aangetast.¹¹²

Ggo’s tegen cariës

Overgewicht De laatste tien jaar is het aantal mensen met overgewicht en obesitas (ernstig overgewicht) wereldwijd sterk gestegen. Geschat wordt dat in Nederland ongeveer 3,5 miljoen volwassenen te kampen hebben met overgewicht.¹¹³ Gezonde voeding wordt veelal aangewezen om overgewicht te vermijden. De verwachting is dat

probiotica die bijvoorbeeld vet in voedsel afbreken aangewend worden in de strijd tegen overgewicht.¹¹⁴

Consumentenacceptatie

Met de huidige biotechnologische technieken kunnen bacteriën met gewenste eigenschappen gecreëerd worden. Echter, afkeer van genetisch gemodificeerde organismen door de consument kan de introductie op de markt van dergelijke producten sterk beïnvloeden.¹¹⁵ Hierbij is volgens sommigen wel een gradatie zichtbaar in producten die ernstige en maatschappelijke ziekten kunnen genezen, zoals kanker. Deze producten zullen eerder geaccepteerd worden dan voedingssupplementen gericht op gezondheidsverbetering.

Ziekte

Ziekte van Crohn

Met behulp van genetische modificatie kunnen micro-organismen zoals probiotica uitgerust worden met specifieke eigenschappen. In Nederland wordt momenteel onderzocht of melkzuurbacteriën waarin een gen is gezet dat interleukine-10 produceert, genezend werkt bij patiënten met de ziekte van Crohn. In een andere studie in Rotterdam worden bij gezonde vrijwilligers genetisch gemodificeerde *Staphylococcus aureus* bacteriën in de neus ingebracht ten behoeve van onderzoek naar neusontstekingen. Genetisch gemodificeerde bacteriën kunnen in de toekomst mogelijk ook gebruikt worden voor de bestrijding van kanker. De eerste klinische studies worden binnenkort verwacht waarbij uitbehandelde kankerpatiënten met gemodificeerde Salmonella bacteriën behandeld zullen worden. Studies met muizen hebben al aangetoond dat deze bacteriën zich specifiek in tumoren vestigen. Door toevoeging van een therapeutisch gen aan de bacterie worden de tumorcellen mogelijk afgebroken.¹¹⁶ De ontwikkeling van dergelijke therapieën zal profiteren van de kennis die opgedaan wordt met ‘genomics’. De laatste jaren is derhalve een trend te zien waarin probiotica in toenemende mate als voedingssupplement gebruikt worden en zelfs doordringen in de kliniek.

Kankertherapie m.b.v. bacteriën

5.5 Genterapie en gendoping

Bij genterapie wordt genetisch materiaal in cellen gebracht om zo een ‘gezond’ gen toe te voegen of om een gen dat een ziekte veroorzaakt uit te schakelen. Voor klinische toepassingen van genterapie zijn er in de beginjaren hoge verwachtingen van deze nieuwe behandelmethode geschetst, onder meer voor de genezing van kanker en hart- en vaatziekten.¹¹⁷ Tot nu toe is de klinische toepassing van genterapie echter beperkt gebleven. Het onderzoek daarentegen gaat onverminderd voort. Zo is het in de toekomst misschien zelfs mogelijk om met behulp van genterapie gedrag te veranderen. Recent onderzoek heeft namelijk aangetoond dat met genterapie

Overspelige partner overspelige mannetjesmuizen door het toevoegen van een hormonaal gen kunnen veranderen in trouwe echtgenoten.¹⁷¹ Hiernaast vindt gentherapie in de vorm van gendoping misschien ook haar weg in de sportwereld.

5.5.1 Gentherapie

Gentherapie is oorspronkelijk bedacht als behandelmethode voor patiënten met monogenetische aandoeningen waarbij één enkel gen verantwoordelijk is voor een ziekte. Dit zijn vaak zeldzame erfelijke aandoeningen zoals ernstig gecombineerde immunodeficiëntie (SCID). Bij complexe aandoeningen zoals kanker en hart- en vaatziekten zijn meestal meerdere genen betrokken. Hierbij wordt gentherapie gebruikt om extra genen toe te voegen die kunnen bijdragen aan de genezing van de ziekte.

Gentherapie kan toegepast worden op geslachtscellen (kiembaangentherapie) en lichaamscellen (somatische gentherapie). Door middel van kiembaangentherapie worden veranderingen in het erfelijk materiaal aangebracht die meegegeven kunnen worden aan nakomelingen, dit in tegenstelling tot somatische gentherapie. In Nederland geldt een moratorium op kiembaangentherapie, waardoor alle klinische gentherapie onderzoeken uitgevoerd worden op somatische cellen. In sommige landen gaat men een stap verder en is kiembaangentherapie bij wet verboden.

Gentherapie onderzoek Het merendeel van het gentherapieonderzoek richt zich op de behandeling van kanker, gevolgd door infectieziekten en hart- en vaatziekten. Sinds 1989 zijn er wereldwijd ongeveer duizend gentherapieprotocollen goedgekeurd. Bijna driekwart van de gentherapie onderzoeken vindt plaats in de VS gevolgd door het Verenigd Koninkrijk. In Nederland zijn tot nu toe achttien gentherapieprotocollen goedgekeurd.

Uitblijven resultaten In studies met proefdieren worden hoopvolle resultaten gerapporteerd, maar de vertaling naar de mens blijkt vaak moeilijk te maken.^{118,119,120} Gezien het feit dat de meeste klinische trials met gentherapie nog in volle gang zijn, is er tot nu toe nog weinig bekend over de effectiviteit van de behandeling. Het beste resultaat bij gentherapie is tot nu toe bereikt met patiënten met monogenetische erfelijke aandoeningen.¹²¹ Hieronder vallen aandoeningen zoals SCID, hemofilie en taai-slijmziekte. SCID is een ernstige vorm van immunodeficiëntie. Patiënten met SCID missen een belangrijk deel van hun afweersysteem als gevolg van een gendefect, waardoor ze zeer vatbaar zijn voor infecties. Vroeger stierven kinderen met SCID in hun eerste levensjaar. Door middel van gentherapie kunnen de ontbrekende afweercellen alsnog op natuurlijke wijze worden gevormd.¹²² Tot nu toe zijn in een kliniek in Parijs elf patiënten behandeld. Naast deze positieve resultaten blijkt gentherapie ook

negatieve bijwerkingen te hebben. Recentelijk is bekend geworden dat in twee van de elf patiënten de behandeling voor X-gebonden SCID heeft geleid tot het ontstaan van leukemie, waardoor de discussie ontstaan is omtrent de veiligheid van deze therapie.¹²³

Economisch onaanvaardbaar Uit economisch oogpunt is het aantrekkelijker om het gentherapie-onderzoek te richten op veel voorkomende ziektecategorieën, zoals kanker en hart- en vaatziekten. Deze ziekten worden echter door meerdere factoren en genen veroorzaakt, waardoor gentherapie bemoeilijkt wordt. De lange ontwikkeltrajecten en het uitblijven van resultaten leidt tot terugtrekken van de farmaceutische industrie. Daarnaast zijn monogenetische ziekten, waarbij gentherapie succesvol kan zijn, zeldzame ziekten en zijn daardoor economisch minder aantrekkelijk. Ontwikkeling van gentherapie hiervoor zal voornamelijk gedreven worden door academische ziekenhuizen en universiteiten. De hoge verwachtingen die in de beginperiode van gentherapie gewekt zijn, zijn volgens vooraanstaande wetenschappers nog niet waargemaakt.

5.5.2 Gendoping

Het Internationaal Olympisch Comité heeft in 2002 ‘cell doping’ en ‘gene doping’ aan de lijst van verboden middelen toegevoegd. Pound, de directeur van de World Anti-Doping Agency (WADA) verwachtte destijds dat gendoping binnen vijf jaar tot de mogelijkheden zou behoren. Onder gendoping wordt door de WADA verstaan “het niet therapeutisch gebruik van genen, genetische bouwstenen en/of cellen die de mogelijkheid hebben de sportprestaties te verbeteren”.¹²⁵

Onlangs heeft het Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken (NeCeDo) in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Gentherapie (NVGT) en op verzoek van de Staatssecretaris van VWS een inventarisatie gemaakt van de mogelijke toepassingen en de risico’s van genetische doping in de sport.¹²⁶ In het rapport wordt een overzicht gegeven van de mogelijke toepassingen van gendoping, zoals het tot expressie brengen van erythropoëtine (EPO), groeifactoren en endorfinen en wordt de verwachting uitgesproken dat gendoping binnen vijf jaar toegepast zal worden. De auteurs verwachten dat enerzijds gentherapievectoren uit reguliere studies hun weg zullen vinden naar sporters en hun begeleiders en anderzijds dat illegale laboratoria worden opgezet om vectoren en dergelijke te produceren. Tevens wordt in het rapport ingegaan op de risico’s, de mogelijkheden voor detectie en te nemen preventieve maatregelen. Het rapport doet drie aanbevelingen: 1) bevordering van de ontwikkeling van detectiemethoden op mondiaal niveau; 2) het informeren van sporters over de mogelijke gevolgen van genetische doping; en 3) het evalueren van huidige regelgeving aangaande

genetische maatregelen vanuit het oogpunt van doping.

Toepasbaarheid Door sommige experts wordt betwist of gendoping op korte termijn toepasbaar of zelfs ooit effectief zal zijn. Immers tot op heden is therapeutische gentherapie slechts effectief gebleken voor een zeer beperkt aantal toepassingen. Daarnaast zijn er ook 'uitstekende alternatieven' die door de farmaceutische industrie worden ontwikkeld, zoals EPO dat na één enkele injectie maandenlang effectief blijft en nauwkeurig te doseren valt.¹²⁷

Experimenteren Mogelijk hebben zij gelijk, het is echter de vraag of dit sporters en vooral hun begeleiders zal tegenhouden te experimenteren met gendoping. Wetenschappers aan de University of Pennsylvania, die in het kader van de behandeling van spierziekten werken aan technieken om spieren extra IGF-1 te laten aanmaken, zijn al benaderd door een coach van een 'high school', met de vraag of het mogelijk was zijn team te behandelen. Dit naar aanleiding van een onderzoek met muizen die geïnjecteerd waren met een virale vector met het IGF-1 gen. De behandelde muizen ontwikkelden vijftien procent meer spiermassa dan onbehandelde proefdieren.^{128,129}

Risico's voor de sporter Gendoping is een duidelijk illegale activiteit die tegen de wetten en regels betreffende doping, toepassing medicijnen en milieuveiligheid indruist. Daarbij zijn er, vanwege de vele onduidelijkheden die er nog bestaan in relatie tot gentherapie en dus ook tot gendoping, grote risico's verbonden aan gendoping voor de sporter zelf. Het verleden leert dat sporters de meest merkwaardige en gevaarlijke middelen gebruiken om hun prestaties te verhogen zonder veel acht te slaan op de gevolgen voor hun gezondheid. Het valt dan ook te betwijfelen of betere voorlichting, regelgeving en detectiemethoden, experimenten met gendoping zullen voorkomen.

Niet uit te sluiten valt dat gendoping, indien effectief, ook zijn weg zal vinden buiten de professionele sportwereld. Bij de klassieke doping is dit ook in toenemende mate te zien, waarbij toepassingen niet beperkt blijven tot de sporters maar zelfs in het 'gewone' leven al zichtbaar zijn. Het slikken van spierversterkende pillen om een mooier lichaam te krijgen en pepmiddeltjes om tijdens examens beter te presteren zijn hier voorbeelden van. Het is niet ondenkbaar dat in de toekomst voor gendoping een vergelijkbare verschuiving te zien zal zijn. Deze verschuiving zal meer kans maken als blijkt dat het toepassen van gendoping geen nadelige gevolgen heeft voor de gezondheid.

5.6 Stamcellen en xenotransplantatie

Bron van nieuw leven Hoewel de toepassingen van stamcelonderzoek nog in de kinderschoenen staan zijn de verwachtingen immens. Wereldwijd worden zeer grote bedragen geïnvesteerd in dit onderzoeksveld. Het kunnen produceren van elk gewenst type weefsel uit stamcellen is het ultieme doel van wetenschappers en artsen. Zij hopen dat stamcellen kunnen dienen als een oneindige bron van te vervangen cellen en weefsels voor de genezing van een scala aan ziekten, inclusief de ziekte van Parkinson, Alzheimer, dwarslaesies, beroertes, hartziekten, suikerziekte en reuma.¹³⁰ Ook van xenotransplantatie hebben sommige onderzoekers hoge verwachtingen. Het ‘produceren’ van menselijke organen in bijvoorbeeld varkens zou op den duur het tekort aan donororganen kunnen oplossen.

Aan zowel stamcellen als xenotransplantatie kleven echter ethische en morele bezwaren. De manier waarop hier mee omgegaan wordt zal in de toekomst voor een deel bepalen in hoeverre deze methodes breed toegepast zullen gaan worden.

Stamcelonderzoek

Stamcellen kunnen op diverse plaatsen in het lichaam in zeer lage aantallen worden gevonden.¹³¹ De zogenaamde pluripotente stamcellen of embryonale stamcellen (ES-cellen) zijn alleen te vinden in vroege embryo's en hebben de potentie om alle weefsels van het volwassen organisme te kunnen vormen. Deze embryonale stamcellen kunnen worden verkregen uit bevruchte eicellen die overblijven na *in vitro* fertilisatie (IVF) behandelingen en uit foetaal weefsel afkomstig van afgebroken zwangerschappen. Multipotente stamcellen of volwassen stamcellen bevinden zich in diverse delen van het lichaam. Ze kunnen zich slechts in een beperkt aantal celtypen en weefsels specialiseren in tegenstelling tot embryonale stamcellen. Het isoleren van stamcellen uit restembryo's is in Nederland in principe niet toegestaan. Om het tekort aan stamcellen te verminderen en het stamcelonderzoek te stimuleren heeft de Gezondheidsraad onlangs geadviseerd om het gebruik van embryo's voor stamcelonderzoek toe te staan ^{176, 177}.

Stamcelbehandeling In de kliniek worden stamcellen momenteel hoofdzakelijk gebruikt voor de behandeling van allerlei vormen van leukemie door middel van beenmergtransplantatie.^{132,133} In het laboratorium wordt veel onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van nieuwe zenuwcellen¹³⁰, maar ook naar transplantatie van nieuwe hartspiercellen voor patiënten met chronische hartklachten of een beschadigd hart.¹³⁴ Na een hartinfarct zouden de ingespoten stamcellen het beschadigde hart kunnen herstellen. Behandeling van kanker of autoimmuunziekten, zoals diabetes en reuma, met behulp van bloedstamcellen zou ook tot

Insuline spuit de mogelijkheden kunnen gaan behoren.¹³⁵ Patiënten met diabetes type 1 zouden in plaats van de steeds weerkerende insulinespuit kunnen kiezen voor een enkele stamcelinjectie.¹³⁶

Naast klinische toepassingen kunnen stamcellen ook een grote bijdrage leveren aan fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Zo kunnen ze helpen bij het ontrafelen van de complexe processen die plaatsvinden gedurende de vroegste menselijke ontwikkeling. Bepaalde ernstige ziekten, zoals kanker en sommige aangeboren afwijkingen, zijn vaak het directe gevolg van abnormale celdeling en celspecialisatie tijdens de embryonale ontwikkeling. Hiernaast kan onderzoek met menselijke stamcellen kan een aanzienlijke verandering betekenen van de wijze waarop geneesmiddelen worden ontwikkeld en getest. Nieuwe medicijnen zouden bijvoorbeeld eerst op menselijke cellijnen en weefsels, verkregen uit stamcellen, getest kunnen worden waardoor het proefdiergebruik kan verminderen.

Proefdier alternatief Proefdieronderzoek met genetisch gemodificeerde stamcellen in gehumaniseerde diermodellen die menselijke ziekten nabootsen, heeft al veel belovende resultaten opgeleverd.¹³⁷ Genetische modificatie van stamcellen kan mogelijk een nieuwe vorm van gentherapie worden, waarbij eigenschappen veel gericht toegevoegd of gerepareerd kunnen worden. Het idee is dat volwassen stamcellen uit patiënten in het laboratorium genetisch gemodificeerd worden en vervolgens weer teruggezet worden in de patiënt. Aangeboren bloedziekten zoals Hunter's syndroom, sikkelcelanemie en SCID zouden hiermee behandeld kunnen worden¹⁷⁵.

Gemodificeerde stamcel

Varken essentieel De ontwikkeling van klinische toepassingen met stamcellen wordt beperkt doordat weinig onderzoek uitgevoerd kan worden met proefdiermodellen die nauw verwant zijn aan mensen. Het huidige onderzoek naar de behandeling van humane ziekten met stamcellen wordt vooral uitgevoerd in kleine proefdiermodellen. De overstap van muis naar mens is zeer groot, waardoor de kans op succes van bijvoorbeeld stamceltherapie minimaal is. Na onderzoek in muizen en ratten is onderzoek in grotere proefdieren, zoals varkens en primaten, vaak essentieel om een geslaagde stap te maken naar de kliniek. Experts verwachten een verplaatsing van het onderzoek naar landen waar minder weerstand is tegen het gebruik van proefdieren, zoals bijvoorbeeld in Azië en Rusland.

Stamcellen invriezen De zeer hoge verwachtingen van stamceltherapie, maakt dat internationale en nationale bedrijven hierop inspringen door tegen betaling stamcellen of gekloonde embryo's in te vriezen. Uit deze embryo's kunnen stamcellen geïsoleerd worden die gebruikt kunnen worden voor een eventuele stamcelbehandeling. In Cyprus is een Britse gynaecoloog bezig met het splitsen van embryo's voordat deze,

in het kader van een IVF behandeling, in de baarmoeder worden geïmplant. Het tweede embryo wordt ingevroren en bewaard als een kloon. Dit biedt vrouwen niet alleen een tweede kans om nog een kind te krijgen maar het tweede embryo kan ook gebruikt worden voor een stamcelbehandeling.¹³⁸ Of dit ook daadwerkelijk een doeltreffende oplossing zal zijn voor ziekten die zich op latere leeftijd kunnen openbaren wordt overigens door experts betwijfeld.

- Therapeutisch kloneren* Onlangs zijn Zuid Koreaanse wetenschappers erin geslaagd om stamcellen uit gekloonde menselijke embryo's uit te laten groeien tot weefsel.¹³⁹ Volwassen vrouwen hebben eicellen gedoneerd waaruit het genetisch materiaal werd verwijderd. Vervolgens werd een kern uit een andere lichaamscel ingebracht in de lege eicel. Het voordeel van dergelijke kunstmatige stamcellen is dat de stamcellen identiek zijn aan de donor waardoor geen afstoting op zal treden bij terugplaatsing van de stamcellen in de donor. Het experiment in Zuid Korea heeft veel reacties opgeroepen over de ethische toelaatbaarheid.^{140,141} Inmiddels is er ook in Zuid Korea een moratorium op dit soort experimenten. Toch toont dit onderzoek en de daaropvolgende wereldwijde discussie aan dat er grote verschillen bestaan in maatschappelijk en ethische normen tussen landen. Het is onvermijdelijk dat ondanks het verbod op therapeutisch kloneren in vele landen, de techniek en toepassingen verder zullen ontwikkelen in landen met andere normen en waarden.
- Cultuur verschil*

Xenotransplantatie

Orgaantransplantatie is vaak de enige behandelingsmethode voor levensbedreigende ziekten. De wachtlijsten voor donororganen zijn lang, waardoor vaak onnodig patiënten overlijden. Om het aanbod van donororganen te vergroten zien sommigen xenotransplantatie als oplossing. Bij xenotransplantatie worden organen van de ene naar de andere soort getransplanteerd.¹⁴² Door een toenemende maatschappelijke discussie is er eind 2000 een publiek debat geweest over xenotransplantatie.¹⁴³ Mede gezien de ethische dilemma's die kleven aan xenotransplantatie en de potentiële gezondheidsrisico's, is het uitvoeren van medische verrichtingen met toepassing van xenotransplantatie in Nederland verboden.

Moratorium

De wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van xenotransplantatie staan echter niet stil. Onderzoek richt zich vooral op het controleren van de afstoting van het dierlijk weefsel en het risico van de overdracht van infectieziekten van varken naar mens. Afstoting kan tegengegaan worden door het ontwikkelen van varkens met zogenaamde 'menselijke' organen. Genetische modificatie waarbij stamcellen van varkens uitgerust worden met menselijke kenmerken speelt hierin een belangrijke rol. Onlangs zijn Amerikaanse artsen

Hoopvol? erin geslaagd een varkensnier zodanig te ‘vermenselijken’, dat het orgaan drie maanden in het lichaam van een aap bleef functioneren. Een grote stap vooruit volgens de onderzoekers. Sceptici grijpen dit echter aan om aan te tonen dat de nier het slechts drie maanden uithield en dat xenotransplantatie niet echt hoopvol is.¹⁴⁴ In een aantal landen is xenotransplantatie niet verboden of zelfs niet bij wet geregeld. Waar in Nederland nog discussie gaande is over de ethische acceptatie van xenotransplantatie zullen andere landen in de toekomst voorop lopen met kennis en opgedane ervaring rond xenotransplantatie. Op een bepaald moment zal ons land geconfronteerd worden met bijvoorbeeld een genetisch gemodificeerde varkensnier uit het buitenland die geschikt is voor transplantatie van nierpatiënten die anders nog jaren op een geschikte menselijke donor moeten wachten. De vraag is of Nederland in zo’n geval vast zal houden aan de gevolgde ethiek omtrent xenotransplantatie.

5.7 Trends

Samenvattend kunnen de volgende trends onderscheiden worden:

- In de toekomst zullen, door de opgedane kennis van het menselijk genoom, meer diagnostische tests beschikbaar komen.
- Genomics is een belangrijke speler in het ontwikkelingstraject van nieuwe geneesmiddelen. Het zal echter nog lang duren voordat de kennis verworven door genomics daadwerkelijk zal resulteren in een nieuwe generatie geneesmiddelen.
- Medicijnen zullen in de toekomst beter afgestemd worden op de patiënt in zowel werking als dosering. Het zal echter nog enkele decennia duren voordat deze zogenaamde farmacogenetica voor een breed scala aan ziekten toegepast worden.
- Vaccins zullen ontwikkeld worden tegen een breder scala aan ziekten en ze worden kwalitatief beter.
- Gezondheid, uiterlijk en langere levensduur zijn aspecten die in de maatschappij steeds belangrijker gevonden worden. De fabrikant zal hierop inspringen door producten te vervaardigen die deze idealen kunnen realiseren. Hierbij is het niet ondenkbaar dat ook genetisch gemodificeerde bacteriën worden ingezet.
- Het stamcelonderzoek biedt veel perspectieven maar de weg naar klinische toepassingen is nog lang. Het onderzoek in proefdieren toont goede resultaten maar de vertaalslag naar de mens is nog niet echt gemaakt. Het is niet de verwachting dat in de nabije toekomst naast leukemie andere ziekten met behulp van stamceltherapie verholpen kunnen worden.
- De hoge verwachtingen van genterapie zijn tot op heden niet geheel waargemaakt. Het is niet de verwachting dat in de nabije toekomst een breed scala van ziekten met behulp van genterapie

behandeld kunnen gaan worden.

- Het is de verwachting dat gendoping binnen nu en vijf jaar op sporters wordt toegepast. Of deze manier van doping ook daadwerkelijk zal leiden tot betere prestaties is nog zeer de vraag.
- Xenotransplantatie zal zich waarschijnlijk verder gaan ontwikkelen. Nederland zal ondanks ethische bezwaren in de toekomst waarschijnlijk geconfronteerd worden met donororganen uit het buitenland voortkomend uit xenotransplantatie.
- Door de verouderde testmethoden zal de ontwikkelingstijd van nieuwe geneesmiddelen langer worden en zal het ook het afvalpercentage toenemen. Hierdoor zullen de ontwikkelingskosten van medicijnen stijgen.
- Het aflopen van octrooien van biotechnologische medicijnen zal niet de directe lancering van een generiek bio-medicijn betekenen. Voor het introduceren van een biotechnologisch medicijn is een fysisch-chemisch karakterisering namelijk niet voldoende waardoor een lang en kostbaar registratie-traject doorlopen moet worden.

6 Introducties van ggo's in het milieu met bedoelde effecten

6.1 Aanpassingen in ecosysteem en natuur

Hoewel nog veel onduidelijkheden bestaan over de gevolgen van introducties in het milieu van ggo's neemt het gevoel, dat de gevolgen van genetische modificatie te overzien zijn, binnen een deel van de wetenschappelijke wereld toe. Waar eerder zelfs de grootse voorstanders van genetische modificatie het belang onderstreepten dat ontsnappen van ggo's ten alle tijde voorkomen diende te worden lijkt voor een toenemend aantal wetenschappers deze angst overwonnen. Deze groep wetenschappers heeft voldoende vertrouwen in de techniek om de grenzen te verleggen. Na het verbouwen van transgene gewassen en het uitvoeren van genterapiestudies, lijkt de volgende stap het doelbewust introduceren van ggo's die effecten in het milieu teweegbrengen. Dit is tegengesteld aan de inspanningen die worden verricht bij het verbouwen van transgene gewassen waar de effecten op het milieu juist beperkt moeten blijven. In toenemende mate wordt naar mogelijkheden gezocht om ziekten of plagen te bestrijden door het inzetten van genetisch gemodificeerde organismen. Hierbij is verspreiding van ggo's noodzakelijk om het gewenste effect te bereiken. In hoeverre en op welke termijn deze toepassingen hun weg gaan vinden is nog onduidelijk. Naast technische problemen zal introductie van dergelijke ggo's in het milieu in belangrijke mate afhangen van de acceptatie van de burger.

Ziektebestrijding

Transgene insecten

Veel van de meest vernietigende hedendaagse humane ziekten, waaronder malaria en de slaapziekte, worden overgedragen door insecten. Nieuwe methoden van bestrijding van deze vectoroverdraagbare ziekten richten zich onder andere op het genetisch modificeren van de overdragers óf op bacteriën die in het maag-darmstelsel van de overdragers voorkomen. De (para)transgene insecten, die niet langer in staat zijn ziektes over te dragen, moeten de oorspronkelijke populatie vervangen of reduceren.

Malaria

Onderzoekers zijn in staat gebleken om genetisch gemodificeerde muggen te maken die de overdracht van de malariaparasiet naar ratten tegengaan.^{145,146} De volgende stap moet de overdracht van de humane malariaparasiet zijn. In het maag-darm stelsel van transgene muggen vindt productie van niet mugeigen eiwitten¹⁴⁵ of toxines¹⁴⁶ plaats waardoor de malariaparasiet niet kan overleven in de mug.

Chagas

Voor de bestrijding van verschillende varianten van de slaapziekte worden maagbacteriën van de vector genetisch gemodifi-

ceerd.^{147,148} In het geval van de Zuid-Amerikaanse slaapziekte (Chagas disease) betreft het maagbacteriën van de ‘kissing bug’ (een soort wants)¹⁴⁷, en voor de West-Afrikaanse variant, maagbacteriën van de tseetsee-vlieg.¹⁴⁸ Door de maagbacteriën, die noodzakelijk zijn voor het insect om te overleven, te voorzien van genen met anti-parasitaire werking kan in de mug bestrijding van parasieten worden bereikt. Doordat hier niet de vector maar de bacterie in de vector genetisch wordt gemodificeerd is hier geen sprake van transgenese maar van paratransgenese.

Dierziekten Het gebruik van ggo’s ter bestrijding van ziekten betreft niet alleen humane ziekten, ook voor het bestrijden van dierziekten wordt het inzetten van ggo’s genoemd. Spaanse onderzoekers hebben een levend gg-vaccin ontwikkeld dat konijnen moet beschermen tegen myxomatosis en calicivirussen.¹⁴⁹ Dit zijn ziekten die in bepaalde gebieden in Spanje tot massale sterfte onder de konijnen hebben geleid waardoor de konijnenpopulatie tot bijna nul is gereduceerd.

Gewasbescherming

Het gebruik van organismen om een ander organisme uit te schakelen is in feite niet nieuw. Binnen de biologische landbouw wordt al jarenlang gebruik gemaakt van natuurlijke vijanden om plagen te bestrijden. Zo worden lieveheersbeestjes ingezet om luizen te bestrijden en roofmijten om spintmijten te verwijderen van aangetaste planten. Het gebruik van genetisch gemodificeerde organismen als ‘biologisch’ gewasbeschermingsmiddel is wel nieuw.

Genetisch gemodificeerde roofmijten Amerikaanse onderzoekers zijn bezig roofmijten te voorzien van een bacteriegen waardoor deze meer roofzuchtig en vraatlustig naar spintmijten worden.¹⁵⁰ Onderzoekers in Australië overwegen baculovirussen in te zetten om katoenmotten te bestrijden. De genetisch gemodificeerde baculovirussen bezitten een gen waardoor de rupsen van de katoenmot, eenmaal geïnfecteerd met het virus, schorpioengif gaan produceren waar ze binnen zeer korte tijd aan dood gaan.¹⁵¹ Een andere methode die voor de bestrijding van de katoenmot gebruikt wordt en gebruik maakt van genetische modificatie is het inzetten van transgene motten. Deze motten worden voorzien van een zelfmoordgen. Losgelaten transgene motten moeten het gen door de wilde populatie verspreiden. Verandering van omgevingstemperatuur door seizoensinvloeden, leidt vervolgens tot sterfte van de motten.¹⁵²

Zoogdierplagenbeheersing

Bestrijding van muizen en konijnen Ook voor het beheersen van zoogdierplagen wordt het inzetten van ggo’s als een keuzemogelijkheid gezien. Het inzetten van een genetisch gemodificeerd virus om de Europese muis in Australië uit te roeien, is daarvan een voorbeeld. De Europese muis heeft in Australië onvoldoende natuurlijke belagers en vormt een grote plaag in de graangebieden. Vrouwelijke muizen die geïnfecteerd raken met het

gg-virus worden onvruchtbaar en kunnen daardoor geen nageslacht voortbrengen.¹⁵³ Dezelfde groep onderzoekers van het ‘Pest Animal Control Cooperative Research Center’ in Canberra werkt tevens aan een genetisch gemodificeerd virus dat de konijnenplaag die woedt in Australië tegen moet gaan en aan een gg-vaccin met vergelijkbare werking gericht tegen vossen.^{154,155} Ook hier is het doel om konijnen en vossen steriel te maken.

Een vergelijkbaar voorbeeld is een Nieuw-Zeelands initiatief waarbij genetisch gemodificeerde nematoden steriliteit in opossums moeten bewerkstelligen.¹⁵⁶ Opossums worden in Nieuw-Zeeland gezien als plaag omdat ze veel schade aanbrengen aan bomen doordat ze de jonge aanwas en groene toppen uit bomen eten. Vanwege het ontbreken van een natuurlijke vijand planten ze zich razendsnel voort. Sterilisatie moet in Nieuw-Zeeland tot uitroeien van de opossum leiden die ooit vanuit Australië naar Nieuw-Zeeland zijn ingevoerd.

Vooruitzichten

Veld- en kasproeven

Een aantal van de voornoemde ggo's zijn al in een ver ontwikkeld stadium. Veldproeven met genetisch gemodificeerde roofmijten hebben al, zij het met weinig succes, plaatsgevonden.¹⁵⁷ Deze genetisch gemodificeerde mijten waren niet meer roofzuchtig gemaakt maar voorzien van een merker gen en diende als model-systeem. Proeven met de genetisch gemodificeerde ‘kissing bugs’, die ingezet worden tegen slaapziekte, bevinden zich al in het stadium van kasproeven.¹⁴⁷ Deze dienen ter voorbereiding van veldexperimenten. Hoewel de experimenten met een genetisch gemodificeerd virus met als doel het steriliseren van muizen zich nog in de laboratoriumfase bevinden, verwachten de Australische onderzoekers dat zij binnen twee jaar met veldproeven kunnen starten en dat het gg-virus binnen vijf jaar commercieel verkrijgbaar is. Niets lijkt daarna de verdere ontwikkeling van genetisch gemodificeerde virussen voor het steriliseren van andere plagen zoals het konijn, de vos en de ‘Queensland cane toad’ in de weg te staan.

Effecten van bedoelde (en onbedoelde) verspreiding van ggo's

In de voorgenoemde mogelijkheden van het inzetten van ggo's ter bestrijding van ziekten en plagen is het noodzakelijk dat de ggo's zich verspreiden in het milieu waarin ze worden losgelaten. Succes van slagen is afhankelijk van verspreiding. De keerzijde van dergelijke introducties is dat verspreiding niet volledig te reguleren is en dat de gevolgen veelal onomkeerbaar zijn.

Oncontroleerbare verspreiding

Dat het introduceren van organismen niet ten alle tijde volledig controleerbaar is in het verleden wel gebleken. Zowel Australië als Nieuw-Zeeland hebben een geschiedenis wat betreft het introduceren van ‘nieuwe’ organismen in hun milieu. Het beruchtste dier is ongetwijfeld het konijn, in 1859 ingevoerd als jachtwild en al snel,

vanwege de afwezigheid van natuurlijke belagers, uitgroeïend tot een ware plaag. Ook een berucht voorbeeld is de ‘Queensland cane toad’ een pad die ooit ingevoerd is om een kever die het suikerriet aantastte te bestrijden, maar ondertussen zelf een plaag is. Ook de opossum-plaag is een voorbeeld van een uit de hand gelopen introductie in het milieu. In het verleden zijn opossums vanuit Australië naar Nieuw-Zeeland gehaald voor hun bont. Opmerkelijk is dat het juist deze ‘plaag-organismen’ zijn waartegen genetisch gemodificeerde organismen ingezet lijken te gaan worden.

Niet omkeerbare gevolgen

Ook bij de introductie van ggo’s is in veel gevallen geen weg terug. Wanneer konijnen eenmaal immuun zijn tegen de ziekte myxomatosis door vaccinatie met een levend ggo, dan is dit niet meer terug te draaien. De immuniteit van de konijnen tegen deze ziekte maakt dat een natuurlijke selectie niet langer plaatsvindt en dat ook in gebieden waar konijnen geen plaag waren deze het alsnog kunnen worden. Een eender verhaal geldt voor het verspreiden van een ggvirus binnen de konijnenpopulatie om steriliteit te bewerkstelligen. Een gerede kans bestaat dat doordat besmette vrouwtjes geen nakomelingen meer krijgen de konijnenpopulatie met uitsterven bedreigd wordt waarbij gevolgen voor de voedselketen niet immer direct te overzien zijn.

Onbedoelde verspreiding

Naast de gevolgen van bedoelde verspreiding kunnen ook de gevolgen van onbedoelde verspreiding niet gewenst zijn. Levende organismen, zoals muizen en insecten maar zeker ook virussen kunnen zich verspreiden en zijn in staat grote afstanden af te leggen. Dat dergelijke verspreiding van virussen op mondiale basis plaatsvindt is te zien aan de huidige wilde konijnenstand in Nederland. De wilde konijnen in de duinen in het westen van het land en rondom het Gronings-Friese Lauwersmeer zijn vrijwel uitgestorven door het VHS (viraal haemorrhagisch syndroom)-virus. Dit virus kwam begin jaren tachtig over vanuit Azië naar Europa.

De mogelijke gevolgen van introductie van het ggo hoeven zich dus niet te beperken tot de plaats van introductie. Daarnaast kunnen indirecte effecten van introducties van genetisch gemodificeerde organismen, denk daarbij aan effecten op voedselketens, ook elders verstrekkende gevolgen hebben.

*Definitie van
plaagorganisme*

Het uitroeien van humane ziektes zoals malaria en slaapziekte, die jaarlijks miljoenen slachtoffers maken, zal niemand als onplezierig ervaren. Anders ligt dat bij het uitroeien van (plaag)organismen. De definiëring wat een organisme tot een plaagorganisme maakt is afhankelijk van de plaats waar het organisme zich bevindt. In veel gevallen is het organisme slechts in een beperkt gebied, vaak vanwege de afwezigheid van natuurlijk vijanden ter plaatse, een plaag. In het meest extreme geval wordt in het ene gebied het organisme als plaag beschouwd terwijl anderen alles in het werk

stellen het organisme binnen hun gebied tegen uitsterven te behoeden. Een dergelijk scenario speelt zich af in het geval van de opossums. In Nieuw-Zeeland wordt de opossum als plaag beschouwd, maar in Australië is de opossum een bedreigde diersoort. Een zelfde scenario geldt voor het konijn. Een ongewenste exoot in Australië, maar niet in Europa waar het konijn een belangrijk deel uitmaakt van de voedselketen. Zo kan onbedoelde verspreiding van genetisch gemodificeerde nematoden de opossumpopulatie in Australië verder bedreigen of onbedoelde verspreiding van het gg-virus verantwoordelijk voor sterilisatie van konijnen een bedreiging vormen voor de Iberische Lynx en de Spaanse keizersarend, die het konijn als belangrijke voedselbron hebben.

Wet- en regelgeving

Protocol van Cartagena

De gevolgen voor het milieu na introductie van ggo's beperken zich dus waarschijnlijk niet tot nationale gebieden, maar kunnen zich uitstrekken over het mondiale ecosysteem. Hoewel steeds meer melding wordt gedaan dat internationale afspraken noodzakelijk zijn om deze problematiek aan te pakken zijn deze er vooralsnog niet. Met het onderschrijven van het protocol van Cartagena inzake bioveiligheid wordt het belang van goede internationale afspraken en transparante besluit- en afwegingsprocedures door vele landen wel onderkent. Het Cartagena protocol beperkt zich echter tot het informeren van andere staten bij introductie in het milieu van levende ggo's die kunnen leiden tot onbedoelde grensoverschrijdende verspreiding en niet tot een besluitvorming waarin mogelijkerwijs betrokken staten geraadpleegd worden. Daarbij hebben helaas nog niet alle (mogelijk) betrokken landen het Cartagena protocol onderschreven.

Gezien de huidige wet- en regelgeving kan geen enkele staat Australië weerhouden gg-virussen in te zetten om hun konijnenplaag te bestrijden en Spanje, wanneer eenmaal toestemming binnen Europa is verkregen, tegenhouden om levend een gg-vaccin in te zetten om hun konijnenpopulatie weer op peil te brengen.

Later dit jaar zal de COGEM een advies uitbrengen waarin nader ingegaan wordt op de introductie van ggo's in het milieu met als doel om effecten in het milieu te bewerkstelligen.

6.2 Bioterrorisme

Dreiging van bioterrorisme

Sinds de terroristische aanslagen van 9/11 en de kort daarna in de VS verstuurde brieven met anthrax (miltvuur, *Bacillus anthracis*) is er een hernieuwde angst ontstaan voor het gebruik door terroristen van biologische middelen als vernietigingswapen. De afgelopen jaren zijn

een groot aantal publicaties en rapporten verschenen over de dreiging van bioterrorisme en welke ziekteverwekkers voor biologische oorlogsvoering (anthrax, pestbacillen, pokkenvirus, etc) ingezet kunnen worden.

Ook de biotechnologie staat midden in de belangstelling in de discussie rond bioterrorisme. Vooral de angst voor zogenaamde ‘dual-use’ van biotechnologische vindingen en laboratoria heeft in de VS tot maatregelen geleid. Met het begrip ‘dual-use’ wordt aangeduid dat vindingen behalve voor legitieme doeleinden ook gebruikt kunnen worden voor het ontwikkelen van biologische wapens.

Controle

De roep om controle op de publicatie van resultaten die voor tweeërlei doel ingezet kunnen worden heeft ertoe geleid dat 32 redacteurs van vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften hebben gepleit voor een systeem van ‘zelf-beoordeling’ om mogelijk gevoelige informatie niet te publiceren.¹⁵⁸ De Amerikaanse ‘National Research Council’ (NRC) herkent zeven verschillende types van experimenten waarvan de resultaten haar inziens pas gepubliceerd kunnen worden na een veiligheidsbeoordeling.¹⁵⁹ Dit betreffen experimenten die aantonen, of onderzoeken, hoe:

Gevoelige experimenten

1. een vaccin ineffectief gemaakt kan worden,
2. ziekteverwekkers ongevoelig kunnen worden voor antibiotica of medicijnen,
3. de pathogeniteit of virulentie van een ziekteverwekker verhoogd kan worden,
4. de besmettelijkheid van een ziekteverwekker verhoogd kan worden,
5. een verandering van gastheerreeks geïnduceerd kan worden,
6. een ziekteverwekker niet meer detecteerbaar is door de gebruikelijke diagnostische of detectiemethoden,
7. een biologisch middel geschikt gemaakt kan worden als wapen (‘weaponization’).

Toezicht op publicatie

De NRC pleit voor een systeem op basis van vrijwilligheid waarbij onderzoekers hun publicaties voorleggen voor beoordeling. Verder pleit zij onder meer voor een internationaal systeem van toezicht op het in bezit hebben van gevaarlijke ziekteverwekkers en de oprichting van nationale en internationale organen om regeringen en wetenschappers te adviseren. In de VS is inmiddels de ‘National Advisory Committee on Biosecurity’ (NSABB) opgericht.

Zoals te verwachten is rond de voorgenomen maatregelen een debat losgebroken. Critici zijn van mening dat censuur averechts werkt. Regeringen en organisaties die werken aan biologische oorlogsvoering zullen zich hierdoor niet laten stoppen, terwijl de vrije uitwisselingen van ontdekkingen en ideeën juist de motor van wetenschappelijke vooruitgang vormt.^{160,161} (Zelf)censuur zal huns inziens juist het onderzoek naar middelen om bioterrorisme tegen te gaan frustreren. Daarbij is onduidelijk welk onderzoek valt onder de

eerder genoemde criteria. Volgens sommigen zal het slechts een klein deel van het totale onderzoek in de levenswetenschappen omvatten, andere zijn van mening dat het bijna al het onderzoek naar ziekteverwekkers, vaccins en afweersystemen zal treffen.

Overigens zijn verschillende experts van mening dat het biotechnologische onderzoek geen rol speelt in de bioterrorisme dreiging. De thans beschikbare kennis over ziekteverwekkers is ruim voldoende om biologisch wapens te ontwikkelen, zonder dat deze door genetische modificatie verder verbeterd hoeven te worden.

Stimulans Een ander gevolg van de angst voor bioterrorisme is dat het onderzoek naar vaccins, detectiemethoden voor ziekteverwekkers en ziekteverwekkers zelf een stevige stimulans heeft gekregen. De Amerikaanse regering heeft aanzienlijke bedragen gereserveerd voor dit type onderzoek en tal van onderzoeksgroepen en bedrijven hebben zich op deze markt gestort. Hierbij is de vraag aan de orde in hoeverre de resultaten van dit onderzoek publiekelijk toegankelijk zullen zijn. Immers het onderzoek wordt grotendeels uitgevoerd onder de noemer staatsveiligheid en is vaak een voorbeeld van mogelijk 'dual use'.

Ook andere soorten van 'defensieonderzoek' staan plotseling in de belangstelling. Sommige micro-organismen zijn in staat 'coatings' en plastics af te breken. Door middel van genetische modificatie kunnen deze micro-organismen geschikt gemaakt worden om als wapen ingezet te worden. Degradatie van brandstoffen, smeerstoffen, isolatie van bedrading of coatings op vliegtuigen kan een leger lamleggen. De VS onderzoeken thans het potentieel van deze technieken.¹⁶⁵

Effect op onderzoek De hierboven genoemde ontwikkelingen zullen ook een effect op het Nederlandse en Europese onderzoek hebben. De VS proberen internationale afspraken en organen op te richten om 'dual-use' tegen te gaan en zullen zonder enige twijfel druk uitoefenen op andere landen om vergelijkbare maatregelen als in de VS in te stellen. De wetenschappelijke wereld is een mondiaal gebeuren. Maar een besluit van de grote wetenschappelijke tijdschriften (die grotendeels in de VS en Verenigd Koninkrijk zijn gevestigd) om censuur toe te passen, zou de gehele wetenschappelijke wereld treffen.

Sommige experts in Nederland pleiten voor een nationaal adviesorgaan, om zin en onzin te scheiden, zodat mogelijk te nemen maatregelen op rationele gronden gestoeld kunnen worden. Hierbij wordt gedacht deze taak aan een bestaande organisatie toe te delen en niet een nieuwe organisatie in te stellen.

7 Bionanotechnologie

Nanotechnologie is 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. 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 nano-technologie te laten integreren tot bionanosystemen.

Maatschappelijk debat

De laatste jaren is rond bionanotechnologie een debat ontstaan over de mogelijke milieurisico's. Dit debat vertoont aanzienlijke parallellen met de maatschappelijke discussie rond genetische modificatie. Terwijl voorstanders en wetenschappers wijzen op de grote kansen en mogelijkheden die deze nieuwe technologie biedt, wijzen tegenstanders op de nog onbekende en niet onderzochte risico's van een nieuwe technologie. Hierbij wordt ondermeer gerefereerd aan het risico van zich zelf ongecontroleerd replicerende nano-organismen. Dergelijke hypothetische nieuwe organismen zouden irreversibele gevolgen voor mens en milieu met zich mee kunnen brengen. Ook bij het debat rond genetische modificatie staat het ontstaan van soorten met nieuwe eigenschappen of geheel nieuwe soorten en de gevolgen hiervan voor het milieu centraal.

Risico's voor mens en milieu

De COGEM heeft een verkenning laten uitvoeren naar de mogelijke risico's voor mens en milieu van bio-nanotechnologie.¹⁶² In het rapport wordt een onderscheid gemaakt tussen ontwikkelingen die op korte termijn, middellange termijn (waarschijnlijke ontwikkelingen) en op zeer lange termijn (theoretisch mogelijke ontwikkelingen) te verwachten zijn afgezet, tegen de mogelijke risico's die aan deze ontwikkelingen zijn verbonden.

Op basis van het COGEM rapport, en andere beschikbare literatuur, lijken de mogelijke milieurisico's van toepassingen in de bionanotechnologie op korte en middellange termijn beperkt te zijn tot een mogelijke belasting voor de menselijke gezondheid door het inademen van nanodeeltjes of ultrafijne deeltjes. Onderzoek naar adequate meetmethoden, toxicologie en mogelijke effecten en dergelijke lijkt geboden. ZelfrePLICatie en moleculaire fabricatie van bionanosystemen is een ontwikkeling die alleen op de zeer lange termijn te verwachten is en op dit moment als theoretisch aangeduid kan worden. Voor de ontwikkeling van zelfrePLICerende nanosystemen zijn een groot aantal wetenschappelijke doorbraken noodzakelijk. Hierbij dient aangetekend te worden dat de theoretisch te voorziene risico's van zelfrePLICerende systemen hoog zijn.

8. Nederland en Biotech

In maart 2000 is in Lissabon door de Europese Raad de doelstelling vastgelegd dat de Europese Unie voor 2010 “de meest concurrerende en dynamische kenniseconomie van de wereld dient te worden”. Een kennismaatschappij die investeert in kennis en in staat is om innovatie om te kunnen zetten in economische groei en werkgelegenheid. De innovatie moet opgedreven worden door alle aspecten van de kennis-keten te stimuleren, van basisonderwijs tot hoog technologisch onderzoek, van financiering tot een juiste klimaat.

Achterstand op andere landen

De Europese Unie probeert op deze wijze de achterstand die zij heeft op haar belangrijkste concurrenten, de VS en Japan, in te halen, maar ook om overige opkomende landen waaronder veel Aziatische landen voor te blijven. Het Nederlandse beleid volgt dit Europese beleid en heeft ter bevordering van het innovatiebeleid het innovatieplatform opgericht. Deze heeft als missie om de innovatiekracht van Nederland te versterken zodat ons land in 2010 koploper is in de Europese kenniseconomie. Het platform streeft er onder meer naar in Nederland een gunstig klimaat te creëren voor onderzoek en innovatie.

Twijfels

Echter bij zowel Nederlandse onderzoeksinstituten als bij het bedrijfsleven heersen ernstige twijfels ten aanzien van het huidige biotechklimaat in Nederland. Zij benadrukken dat het heersende klimaat er toe leidt dat bedrijven hun biotech-afdelingen naar het buitenland verplaatsen en dat het opstarten van nieuwe jonge biotechbedrijfjes in Nederland achterblijft bij andere landen, zelfs binnen de Europese Unie. Ze hekelen de versnippering op het gebied van onderzoeksfinanciering, het gebrek aan focussering, de terugtrekkende overheid die de financiering van de kennisinfrastructuur aan het bedrijfsleven lijkt te willen overdragen, de verslechterde kwaliteit van het Nederlandse onderzoek, elkaar tegenwerkende instanties bij de opstart van nieuwe biotechbedrijfjes, een nog immer in sommige kringen heersend *dédain* voor ondernemende wetenschappers en de gebrekkige doorstroming van wetenschappelijke ontdekkingen naar toepassingen.

Achterstand innovatiegroei

Recente gegevens betreffende de innovatiegroei in Nederland onderschrijven deze gevoelens. Nederland blijft in innovatiegroei achter bij andere Europese landen. Kijkend naar de totale Research and Development (R&D)-uitgaven als percentage van het Bruto Binnenlands Product (BBP) heeft Nederland ten opzichte van het gemiddelde in de EU een achterstand opgelopen. Hierbij is het opvallend dat Nederland ten opzichte van de VS en Japan, maar ook Europese lidstaten zoals Duitsland en Frankrijk als enige een daling van de R&D-intensiteit laat zien. Uiteraard met gevolg dat de

achterstand op koplopers zoals Japan en de VS verder oploopt. Wel dient hierbij opgemerkt te worden dat de bijdrage van het Nederlandse bedrijfsleven (private sector) aan R&D tevens achterloopt ten opzichte van het EU-gemiddelde (CBS).

Vernieuwend onderzoek en toepassingen Het Europese en nationale verlangen naar een kennismaatschappij heeft de vraag naar hoog technologisch onderzoek doen toenemen. Een kenmerk van dergelijk vernieuwend onderzoek is dat de weg van onderzoeksresultaten tot aan het vermarkten van een product lang is. De ontwikkeling van een genetisch gemodificeerd gewas duurt bijvoorbeeld gemiddeld 8 jaar en de ontwikkeling van een medicijn ongeveer 12 jaar.

Financiering onderzoek en verwachtingen Het streven om Europa en Nederland tot een kenniseconomie te maken en een geconstateerde gebrekkige doorstroming van wetenschappelijke ontdekkingen naar toepassingen heeft ertoe geleid dat onderzoeksprojecten op zowel Europees als nationaal niveau, alleen gefinancierd worden als het onderzoek zeer vernieuwend is en tevens leidt tot een duidelijk vermarktbaar product. Onderzoekers worden daardoor gedwongen beloftes te doen die ze uiteindelijk niet waar kunnen maken. De 'relatief' kleine geldbedragen en korte looptijden van onderzoeksprojecten maken het veelal onmogelijk om de gedane beloftes te verwezenlijken. Ondanks soms veelbelovende resultaten worden vragen om verdere financiering van het ingezette traject vaak niet gehonoreerd, omdat het vervolgonderzoek niet meer als innovatief of vernieuwend wordt beschouwd. Met het wegvallen van overheidsfinanciering voor vervolgonderzoek of precompetitief onderzoek blijft innovatie beperkt tot het uitvinden van een nieuwigheid en worden er geen bruggen geslagen tussen opgedane kennis en markt. De uiteindelijke doelstelling, het integreren en met succes exploiteren van de innovatie blijft op deze wijze uit. Dit alles leidt tot een zich zelf versterkende cyclus waarin de financier van onderzoek, zoals de overheid, steeds meer eisen en waarborgen probeert in te bouwen om aan zijn doelstellingen te voldoen en de wetenschapper steeds grotere beloftes doet om in aanmerking te komen voor financiering.

Versnippering van inspanningen Daarbij is in Nederland is een groot aantal verschillende instanties zoals stichtingen, fondsen, platforms, en samenwerkingsverbanden, ingesteld die gericht zijn op financiering van onderzoeksprojecten. Elke instelling heeft vaak zijn eigen specifieke onderzoeksterrein, waarbij nauwkeurig omschreven is waaraan het te financieren project moet voldoen. Veel onderzoekers constateren dat dit beleid er toe leidt dat geen grootschalige investeringen worden gedaan, maar dat het onderzoeksgeld versnipperd uitgegeven wordt. Tevens is het lastig en soms zelfs onmogelijk om financiering voor nieuw grensoverschrijdend onderzoek te verkrijgen. Gepleit wordt om al deze verschillende instellingen samen te voegen om tot een efficiënte

financieringsvorm te komen.

Vraag om focusering Dit sluit deels aan op geluiden uit het bedrijfsleven die vragen om focusering van de Nederlandse inspanningen op onderzoeksgebied. In plaats van op alle mogelijke ontwikkelingen en onderzoeksvelden in te zetten zou de overheid een aantal kerngebieden moeten identificeren. Deze kerngebieden moeten aansluiten bij de sterktes van het Nederlandse onderzoek en de aanwezige industrie. Hierdoor is een betere koppeling mogelijk tussen wetenschap en toepassing en kan Nederland leidend in een aantal gebieden worden.

Rol bedrijfsleven en overheid Zowel bedrijfsleven als wetenschappers constateren dat de Nederlandse overheid steeds vaker verwacht dat het bedrijfsleven een deel van de kennisinfrastructuur financiert met de gedachte dat bedrijven dat deel van het onderzoek moeten betalen dat uiteindelijk ten goede zal komen aan het bedrijfsleven. Zij zijn van mening dat de instandhouding van de kennisinfrastructuur voornamelijk de verantwoordelijkheid is van de overheid en niet van het bedrijfsleven. Dankzij de globalisering is het bedrijfsleven internationaal georiënteerd en vestiging van onderzoeksactiviteiten en productiefaciliteiten hangen zowel af van economische als maatschappelijke randvoorwaarden, zoals kennisinfrastructuur. Tekenend is dat steeds meer bedrijven hun onderzoeksactiviteiten naar andere landen verplaatsen. Vermeldenswaard is dat landen waar de overheid sterk investeert in de kennisinfrastructuur, zoals de Aziatische landen, ook vooroplopen bij de nieuwe ontwikkelingen.

Samenwerking universiteiten en bedrijfsleven Ook wordt de gedwongen samenwerking tussen universiteiten en bedrijven gehekelde. Veel van de huidige financieringsvormen schrijven participatie van bedrijven voor in projecten. Velen betwijfelen de efficiëntie van de gevolgde aanpak, in plaats van een 'win-win' situatie voor beide partijen te creëren wordt een geforceerde samenwerking opgelegd waarvan de eindresultaten twijfelachtig zijn. Dit betekent overigens niet dat samenwerking tussen universiteiten en bedrijfsleven afgewezen wordt. Gewezen wordt op het succes van een publiek private organisatie als Mibiton¹⁶³ die erin slaagt om onderzoeksinstellingen en (opstartende) bedrijven bij elkaar te brengen door onder andere investeringen voor dure apparatuur te faciliteren. Door sommigen wordt nog immer een zekere mate van minachting op universiteiten bespeurd voor ondernemen, ondanks inspanningen zoals 'BioPartner'¹⁶⁴ om dit te verbeteren. Ondernemende wetenschappers zouden met een scheef oog worden aangekeken en hun wetenschappelijke integriteit zou ter discussie worden gesteld.

Impuls gevraagd Dit alles leidt ertoe dat zowel wetenschappers als bedrijfsleven somber zijn over de kansen voor biotechnologie in Nederland. Zij zien de kwaliteit van het wetenschappelijke onderzoek in gevaar komen, en de ontwikkeling van toepassingen en nieuwe

biotechbedrijven stagneren. Zij achten, mede gezien de mondiale ontwikkelingen, een verdere impuls ter versterking van de sector dringend gewenst.

9 Slotopmerkingen

In deze nota zijn een aantal ontwikkelingen binnen de biotechnologie en de daaraan verbonden morele dilemma's, maatschappelijke en beleidsmatige consequenties geschetst. Hierbij zijn de ontwikkelingen en toepassingen per sector (groene, witte en rode biotechnologie) ingedeeld en beschreven. Ook is er een algemeen hoofdstuk opgenomen waarin de drie belangrijkste sturende krachten (mondialisering, consumentenacceptatie, genomics) op de ontwikkeling van de biotechnologie van dit moment worden beschreven. Tevens is een hoofdstuk opgenomen over een trend die de sectorale indeling overschrijdt, namelijk het doelbewust veroorzaken van effecten in het ecosysteem. Was tot voor kort genetische modificatie erop gericht effecten in het organisme te weeg te brengen, zonder daarbij effecten in het milieu te veroorzaken, nu lijkt het erop dat een volgende stap genomen gaat worden in een streven naar maakbaarheid van de natuur.

Niet alle ontwikkelingen binnen de biotechnologie leiden tot maatschappelijk debat of hebben gevolgen voor het beleid. Bovendien is de discussie in elke sector of onderzoeksveld van de biotechnologie anders. Bij genetisch gemodificeerde gewassen gaat de discussie voornamelijk over de risico's van het milieu, voedselveiligheid en het recht van de consument op ggo-vrij voedsel. Bij dieren spitst de discussie zich toe op de ethische vraag hoever de mens mag gaan bij het gebruik van dieren ten behoeve van doeleinden voor zichzelf. Ook binnen de rode biotechnologie spelen voornamelijk ethische vragen die de reikwijdte betreffen van het menselijk handelen. Over toepassingen van de witte biotechnologie wordt nauwelijks discussie gevoerd. Hier presenteert de industrie zich als een milieuvriendelijk alternatief voor andere, klassiek-chemische, productiemethoden. Het feit dat de discussie over mogelijke of vermeende milieurisico's hoofdzakelijk binnen de groene biotechnologie wordt gevoerd heeft weinig verband met de daadwerkelijke risico's voor mens en milieu maar alles met de perceptie van publiek en betrokkenen.

Deze nota is totstandgekomen door middel van interviews met wetenschappers actief in de biotechnologie of aanverwante wetenschapsgebieden en literatuuronderzoek. Als gevolg van deze werkwijze zijn de huidige ontwikkelingen in de biotechnologie min of meer als vast en onveranderbaar beschreven. Grotendeels is voorbijgegaan is aan het feit dat biotechnologie in een bepaalde maatschappelijke inbedding plaatsvindt en dat de ontwikkelingen dan ook beïnvloed worden door de maatschappelijk context. Sommige groepen in de samenleving wijzen de huidige richting van de biotech-

nologie (en genetische modificatie) af en pleiten voor kleinschalige toepassingen geënt op de 'klassieke biotechnologie' die huns inziens beter aansluit bij het streven naar duurzaamheid. Bij lezing van deze nota mag dan ook niet uit het oog verloren worden dat de maatschappij keuzes kan maken die de richting van de ontwikkelingen van technologie beïnvloeden.

Bijlage 1: Geraadpleegde Bronnen

Geïnterviewde personen

Ir. Th. van den Abeele

Commercial director European engineering Cargill

Prof. dr. A.J.M. Berns

Directeur wetenschapsbeleid, Voorzitter Raad van Bestuur, NKI-AvL
Lid van diverse besturen waaronder KNAW, stimuleringsfondsen voor
wetenschappelijk medisch onderzoek en NWO genterapie
beoordelingscommissie

Prof dr. A.J. van der Eb

Emeritus hoogleraar moleculaire carcinogenese, Leids Universitair Medisch
Centrum

Dr. J.M. Gutteling

Communicatiewetenschap, Universiteit Twente

Prof. dr. ir. E. Jacobsen

Directeur Wetenschap Plant Sciences Group, Wageningen UR

Prof. dr. C.L. Mummery

Bijzonder hoogleraar ontwikkelingsbiologie van het hart, Universiteit
Utrecht
Groepsleider Hubrecht Laboratorium, Utrecht

Prof. dr. W. Olijve

Hoofd target discovery group, N.V. Organon
Bijzonder hoogleraar toegepaste biologie Katholieke Universiteit Nijmegen

Dr. P. Nestel

Nutrition coordinator, Harvest Plus

Prof. dr. A.J.J. van Ooyen

Corporate Science Manager Genetics, DSM
Hoogleraar Toegepaste Microbiële Genetica, Vakgroep Microbiologie,
Wageningen Universiteit

Dr H. Schellekens

Algemeen directeur Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium van de
Universiteit Utrecht
Lid College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Lid Europees bureau voor de geneesmiddelen beoordeling (European
Medicines Agency, EMEA)

Prof. dr. W.J. Stiekema

Directeur Centre for BioSystems Genomics (CBSG)
Hoogleraar Leerstoel Genoominformatica, Wageningen Universiteit
Lid Gezondheidsraad, Vaste Commissie Nieuwe Voedingsmiddelen
Lid van IOP-Genomics

Dr. ir. B.A. Uijtewaal

Regulatory Affairs manager, Bayer Crop Science

Literatuur

1. The genome international sequencing consortium (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**: 860-921
2. Venter JG *et al.* (2004) Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science* **304**: 66-74
3. Aan de Brugh M (2004). Europa negeert genvoedsel. NRC Handelsblad, 19 mei 2004, p. 17
4. Gaskell G *et al.* (2003). Europeans and Biotechnology in 2002. Eurobarometer 58.0
5. Wettach J (2004). (Stiftung Warentest), XIIth Agrogene Seminar, 26 februari 2004, Parijs
6. Byrne D (2004). Transatlantic food for thought, Transatlantic Consumer Dialogue, 6th Annual Meeting, 2 februari 2004, Brussel
7. Vgl. de uitspraak van Novak, woordvoerder van Syngenta: "In the olden days, we were selling the benefits of biotech crops to farmers. Today you do need to be able to communicate that there is a benefit to the technology beyond what farmers may be getting. You need to be talking to the food companies as well as consumers.". In: Carey Gillam. Biotech Foods Keep Coming Despite Monsanto Setback, Reuters, 11 mei 2004
8. Van Eenennaam A (2004). Marker-assisted selection in beef cattle.
9. James C (2004). Global status of commercialized transgenic crops: 2003. International Service for the Acquisition of Agro-biotech Applications
10. Biotechnology and GMOs, Joint Research Centre, deliberate releases of and placing on the EU market of genetically modified organisms (GMO): gmoinfo.jrc.it (juni 2004)
11. Information systems for biotechnology, field test releases in the U.S.: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm (juni 2004)
12. UN World water development report (2003)
13. Xu D *et al.* (1996). Expression of a late embryogenesis abundant protein gene, HVA1, from barley confers tolerance to water deficit and salt stress in transgenic rice. *Plant physiology* **110**: 249-257
14. Gaxiola RA *et al.* (2001). Drought- and salt-tolerant plants result from overexpression of the AVP1 H⁺ pump. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **98**:11444-11440
15. Taji T *et al.* (2002). Important roles of drought- and cold-inducible genes of galactinol synthase in stress tolerance in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Journal* **29**: 417-426
16. Jeanneau *et al.* (2002). Improvement of drought tolerance in maize; towards the functional validation of the Zm-Asr1 gene and increase of water use efficiency by overexpressing C4-PEPC. *Biochimie* **84**: 1127-1135
17. COGEM (2004). Onderzoeksrapporten ecologische effecten. CGM/040312-02
18. Li L *et al.* (2003). Combinatorial modification of multiple lignin traits in trees through multigene cotransformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**: 4939-4944
19. Kleter GA *et al.* (2001). Exploitation and regulation of plants genetically modified to express nutraceuticals and pharmaceuticals. Wageningen, December 2001: www.rikilt.wageningen-ur.nl/nutraceuticals (juni 2004)
20. Gremmen B, *et al.* (2003). Genen voor je eten: eten voor je genen: maatschappelijke vragen en dilemma's rondom voedingsgenomics (werkdocument). Den Haag: Rathenau Instituut, p. 16.
21. Moore P (2004). Greenpeace heeft liever blinde kinderen dan genetisch gemodificeerde rijst, NRC Handelsblad, 4 maart 2004
22. Burkhardt PK *et al.* (1997). Transgenic rice (*Oryza sativa*) endosperm expressing daffodil (*Narcissus pseudonarcissus*) phytoene synthase accumulates phytoene, a key intermediate of provitamin A biosynthesis. *Plant Journal* **11**: 1071-1078
23. DePalma A (2003). Is a Green Plant in Your Manufacturing Future? Plant-Made Biopharmaceuticals Are Biotech's Next Wave. *BioPharm International*, november 15: www.biopharm-mag.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=76581&& page ID=1 (juni 2004)

24. Beall RJ (2003). Cystic Fibrosis Foundation Response to Docket No 02D-0324, Guidance for Industry: Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals.
25. Twyman RM *et al.* (2003). Molecular farming in plants: host systems and expression technology. *Trends in Biotechnology* **21**: 570-578
26. Castle D (2003). The Future of Plant-Derived Vaccines. Ethical considerations for biotechnology. *Biotechnology Focus* **6**
27. Franz N (2003). Food groups seek moratorium on pharma crops. (*Biotechnology*). *Chemical Week* **19**: 83
28. Snack Food Association (SFA), (2003) Commentaar gedateerd 11 februari 2003, gericht aan de U.S. Food and Drug Administration, op: Docket 02D-0324-Guidance for Industry: Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals, 67 Federal Register 57828, September 12, 2002.
www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Feb03/021203/80054e15.doc (juni 2004)
29. Cohen F (2003). Brief van de Consumentenbond aan de minister van VROM over biofarmaceutische gewassen, d.d. 19 augustus 2003
30. Rodemeyer M (2002). COGEM jaarverslag 2002
31. COGEM (2003). Coëxistentie in de landbouw. CGM/031126-01
32. Kempenaar C *et al.* (2003). Gangbare landbouwkundige praktijk en recente ontwikkelingen voor vier akkerbouwgewassen in Nederland. *Plant Research International, Nota* 249
33. Fox JL (2003). Agbiotech climbs Africa's agenda. *Nature Biotechnology* **21**:589
34. Fresco LO (2003). "Which road do we take?" harnessing genetic resources and making use of life sciences, a new contract for sustainable agriculture. EU discussion forum "Towards sustainable agriculture for developing countries: options from life sciences and biotechnologies". Brussels, 30-31 January 2003
35. Agricultural Statistics Board NASS USDA (2004). Prospective plantings
36. COGEM (2003). Coëxistentie in de landbouw, CGM/031126-01
37. Hoag H (2003). Transgenic salmon still out in the cold in United States. *Nature* **421**: 304-305.
38. Mc Kie (2003). 'Fluorescent fish' give the green light to GM pets. *The observer international*, 15 june 2003
39. Editorial (2004). The one that got away. *Nature Biotechnology* **22**: 1
40. Henahan S (1999). Goats on the clone pharm. *The national health museum; what's news:* www.accessexcellence.org/WN/SU/clonegoats499.html (juni 2004)
41. Mott M (2004). Cat cloning offered to pet owners. *National Geographic News*, march 25. www.news.nationalgeographics.com (mei 2004)
42. Johnson A (2002). Cloning endangered species: www.kinglab.unsw.edu.au/subject/GENB1001/assignment/group2/endangered.html (juli 2004)
43. Fletcher GL *et al.* (2000). Transgenic salmon: potential and hurdles. *Proceedings of the OECD workshop held in La Grande Motte (France), september 2000*
44. Hew CL *et al.* (1995). Transgenic salmon: tailing the genome for food market. *Journal of fish biology* **47**: 1-19
45. Sin FYT (1997). Transgenic fish. *Reviews in fish biology and fisheries* **7**: 417-441
46. COGEM (2003). Transgene zalm, een veilig product? De risico's voor het milieu bij productie van transgene zalm. COGEM advies CGM/031124-01
47. Agriculture and environment Biotechnology Commission (AEBC), 2002. *Animals and biotechnology, a report by the AEBC.* p.13
48. Ivarie R (2003). Avian transgenesis: Progress towards the promise. *Trends in Biotechnology* **21**: 14-19
49. Agresearch 2004, Transgenic cattle: www.agresearch.co.nz/scied/search/biotech/gene_gmocasecow1.htm (mei 2004)
50. The campaign to label genetically engineered foods (2003). *Altered meat, milk waiting in the wings*
51. Service FS (2002). Mammalian cells spin a spidery new yarn. *Science* **295**: 419-420
52. Verrengia JB (2004). Gene could lead tot heart-healthy foods: www.stopgettingssick.com/templates/news_template.cfm/7311 (mei 2004)

53. New Scientist (2002). GM pigs are both meat and veg
54. CSIROOnline (2004). Transgenic sheep:
http://www.csiro.au/index.asp?type=faq&id=TRANSGENIC_SHEEP&stylesheet=aboutCSIROInformationSheet (mei 2004)
55. CSIROOnline (2004). Temperate livestock systems biotechnology research. Producing Blowfly-resistant sheep: www.csiro.au (juni 2004)
56. USDA Agricultural Research Service (2001). Scientists develop first transgenic cow clone for mastitis disease resistance: www.ars.usda.gov/is/pr/2001/010110.2.htm (mei 2004)
57. Cyranoski D (2003). Koreans rustle up madness-resistant cows. *Nature* **426**: 743
58. Agriculture and environment Biotechnology Commission (AEBC), 2002. Animals and biotechnology, a report by the AEBC. p.15
59. University of Guelph. Guelph transgenic pig research program: www.uoguelph.ca/enviropig (mei 2004)
60. Taeyoung S *et al.* (2002). A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature* **415**: 859
61. Agriculture and environment Biotechnology Commission (AEBC), 2002. Animals and biotechnology, a report by the AEBC. p.15
62. Discovery Health News (2003). A horse joins the cloned world: www.health.discovery.com (juni 2004)
63. National Geographic News (2001). Scientist clone first endangered species: a wild sheep. www.nationalgeographic.com (mei 2004)
64. Johnson A (2002). Cloning endangered species:
www.kinglab.unsw.edu.au/subject/GENB1001/assignment/group2/endangered.html (juli 2004)
65. NRC handelsblad, juli 2002 Kloonfabel van de Tasmaanse buidelwolf: www.nrc.nl
66. Sea of dreams: Genetically modified organisms will lead to a revolution in industrial biotechnology. *The economist*, 29 april 2004:
http://www.economist.com/science/displaystory.cfm?story_id=2628644 (mei 2004)
67. Stremmer WPC (1994). DNA shuffling by random fragmentation and reassembly: *In vitro* recombination for molecular evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **91**: 10747-10751
68. Zhang Y (2002). Genome shuffling leads to rapid phenotypic improvement in bacteria, *Nature* **215**: 644-646
69. The European association of bioindustries (Europabio):
www.europabio.org/pages/module_14.asp (mei 2004).
70. DSM. Overview of the micro-organisms used by DSM and their applications:
www.dsm.com/en_US/downloads/about/Micro-organisms_table_en_1.pdf (mei 2004)
71. Kerr E (2004). Broadened applicability of use for industrial enzymes. *Genetic engineering news* **24**
72. Lye GJ *et al.* (2003). Accelerated design of bioconversion processes using automated microscale processing techniques. *Trends in biotechnology* **21**: 29-37
73. Voedingscentrum- eerlijk over eten. Vitamine B₂ (riboflavine):
www.voedingscentrum.nl/mirakel/pageViewer.jsp?id=2204&init=menu282 (mei 2004)
74. Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschap en Kunsten (2004). Industrial biotechnology and sustainable chemistry.
75. OECD (2001). The application of biotechnology to industrial sustainability.
76. 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
77. Bollen J *et al.* (2004). Four Futures for Energy Markets and Climate Change. Centraal Plan Bureau. Rapport no 52
78. VROM dossier klimaat verandering: www.vrom.nl/pagina.html?id=4178 (juni 2004)
79. Informatiecentrum duurzame energie (2004). Bio-energie: biomassa als grondstof:
www.duurzame-energie.nl/downloads/factsheets/brandstof.pdf (mei 2004)
80. Jacobs MF *et al.* (1995). Highly bioluminescent *Streptococcus thermophilus* strain for the detection of dairy-relevant antibiotics in milk. *Applied Microbiology and Biotechnology* **44**: 402-412

81. Abd-El-Haleem D *et al.* (2004). Genetically engineered bioluminescent biosensor to monitor nitrite toxicity. Abstract at eighth world congress on biosensors, 24-26 april 2004, Granada Spain
82. Arantes-Oliveira N *et al.* (2003). Healthy animals with extreme longevity. *Science* **302**: 611
83. Hwang WS *et al.* (2004). Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* **303**:1669-1674
84. Sturk A (2002). Ontwikkelingen rond DNA-diagnostiek en genomics in Nederland. *Nederlands tijdschrift voor de klinische chemie* **27**: 136:142
85. Raad voor de volksgezondheid en zorg (2002). *Biowetenschap en beleid, achtergrondstudie*
86. Borst E (2000). Beleidsnota: Toepassing van genetica in de gezondheidszorg. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport
87. Rosenwald A *et al.*(2002). The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma, *The New England Journal of Medicine* **346**: 1937-1947
88. Alizadeh AA *et al.* (2000). Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* **403**: 503-511
89. Van 't Veer LJ *et al.* (2003). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* **415**: 530-536
90. Valk PJM *et al.* (2004). Prognostically Useful Gene-Expression in Acute Myeloid Leukemia and Their Association Profiles with Particular Genetic Abberations. *New England J. Medicine* **350**: 1617-1628
91. Schellekens H & Brouwer A (2002). De biofarmaceutische industrie; ontwikkelingen en gevolgen voor de gezondheidszorg (achtergrond studie bij Biowetenschap en beleid). Raad voor de volksgezondheid en Zorg, Zoetermeer
92. Van der Graaf M (2003). Biotech-geneesmiddelen medicijnen soms van 'onschatbare' waarde. *Conceptuur* 34
93. Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische Industrie. Wat investeert de Nederlandse gezondheidszorg jaarlijks in biotechnologische geneesmiddelen: www.nefarma.nl (juni 2004)
94. The quiet revolution (2003). *Nature biotechnology* **21**: 715
95. Pharmaceutical Research and Manufactures of the America (2002). New medicines in development for biotechnology. 371 biotechnology medicines in testing promise to bolster the arsenal against disease.
96. Garmory HS *et al.* (2003). DNA vaccines: improving expression of antigens. *Genetic Vaccines and Therapy* **2**
97. Lowrie DB (2003). DNA vaccination: an update. *Methods in molecular medicine* **87**:377-390
98. Wolchok JD *et al.* (2003). DNA vaccines: an active immunization strategy for prostate cancer. *Seminars in oncology* **30**: 659-666
99. Garber DA & Feinberg MB (2003). AIDS vaccine development: the long and winding road. *AIDS Reviews* **5**: 131-139
100. Tuteja R (2002). DNA vaccine against malaria: a long way to go. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* **37**: 29-54
101. World Health Organisation (WHO). WHO-UNAIDS HIV vaccine initiative: www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/en/ (mei 2004)
102. Crucell. Development pipeline: www.crucell.nl/Pipeline%20-%20Programs?crucell=65aa9519914121c56b7cbab061a6fbc9 (juni 2004)
103. World Health Organisation (WHO): www.who.int/csr/sars/en/index.html (mei 2004)
104. Universiteit van Maastricht (2003). UM doet onderzoek naar antirook vaccin. 10 januari 2003: www.unimaas.nl/pers.asp?id=C62214CGV2526I5N3656&pid=106&jaar=2003 (mei 2004)
105. Gezondheidsraad (2004). Vaccinatie tegen kinkhoest. Den Haag: publicatie nr 2004/04
106. Marteau P & Rombaud JC (1993). Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiology Reviews* **12**: 207-220
107. Mital BK & Garg SK (1995). Anticarcinogenic, hypocholesterolemic, and antagonistic activities of *Lactobacillus acidophilus*. *Critical reviews in microbiology* **21**: 175-214

108. Garssen J *et al.* (2003). Immunomodulation by probiotics: a literature survey. RIVM rapport 340320001
109. Saavedra JM *et al.* (2004). Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety *American journal of clinical nutrition* **79**: 261 - 267.
110. Pilcher HR (2004). Bacteria could aid autistics. *Nature News Service* 5 May 2004
111. Tagg JR & Dierksen KP (2003). Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention. *Trends in Biotechnology* **21**: 217-223
112. Hillman JD (2002). Genetically modified *Streptococcus mutans* for the prevention of dental caries. *Antonie Van Leeuwenhoek* **82**: 361-366
113. Nederlandse Obesitas Vereniging: www.dikke-mensen.nl
114. Ahmed FE (2003). Genetically modified probiotics in foods. *Trends in biotechnology* **21**: 491-497
115. Renault P (2002). Genetically modified lactic acid bacteria: applications to food or health and risk assessment. *Biochimie* **84**: 1073-1087
116. Theys J *et al.* (2003). Tumor-specific gene delivery using genetically engineered bacteria. *Current gene therapie* **3**: 207-221
117. Nabel GJ (2004). Genetic, cellular and immune approaches to disease therapy: past and future. *Nature medicine* **10**: 135-141
118. Etzion S *et al.* (2001). Myocardial regeneration: present and future trends. *American journal of cardiovascular drugs* **1**: 233-244
119. Hildebrand KA *et al.* (2004). Gene intervention in ligament and tendon: current status, challenges, future directions. *Gene Therapy* **11**: 368-378
120. Kootstra NA & Verma IM (2003). Gene therapy with viral vectors. *Annual reviews of pharmacology and toxicology* **43**: 413-439
121. Otsu M & Candotti F (2002). Gene therapy in infants with severe combined immunodeficiency. *BioDrugs* **16**: 229-239
122. Cavazzana-Calvo M *et al.* (2002). Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency. *Current opinion in allergy and clinical immunology* **2**:507-509
123. Hacein-Bey-Abina S *et al.* (2003). LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* **302**: 415-419
124. Maitland-van der Zee AH (2003). Farmacogenetica: geneesmiddelen therapie aangepast aan het genotype van de patiënt? *Geneesmiddelenbulletin* **36**
125. The world anti-doping agency (2001). The 2004 prohibited list international standard. *Molecular Therapy* **3**: 819-820
126. Haisma HJ *et al.* (2004) Genetische Doping. *Nederlands centrum voor dopingvraagstukken*
127. Schellekens H (2004). Gendoping. *Volkskrant* 8 mei 2004
128. Pilcher H (2003). RNA injections boost muscle strength: www.nature.com, 7 juli 2003
129. Sokolove M (2004). The Lab Animal. *New York Times*, 18 januari 2004
130. Sayles M *et al.* (2004). The cellular repair of the brain in Parkinson's disease-past, present and future. *Transplant immunology* **12**: 321-342
131. Czyz J *et al.* (2003). Potential of embryonic and adult stem cells in vitro. *Biological chemistry* **384**: 1391-1409
132. Rodriguez TE & Stiff PJ (2003). Current treatment results of allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid and lymphoid leukemia. *Current hematology reports* **2**: 295-301
133. Berns K *et al.* (2004) A large-scale RNAi screen in human cells identifies new components of the p53 pathway. *Nature* **428**: 431- 437
134. Timmermans F *et al.* (2004). Stem cells for the heart, are we there yet? *Cardiology* **100**: 176-185
135. Fuchs EJ & Whartenby KA (2004). Hematopoietic stem cell transplant as a platform for tumor immunotherapy. *Current opinion in molecular therapeutics* **6**: 48-53
136. Street CN *et al.* (2003). Stem cells: a promising source of pancreatic islets for transplantation in type 1 diabetes. *Current topics in developmental biology* **58**: 111-136
137. Rideout WM 3rd, *et al.* (2002). Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* **109**:17-27

- 138 De Waard P (2004). 'Na vier jongens wil moeder een dochter voor in de keuken'. Volkskrant 15 juni
- 139 Hwang WS, *et al.* (2004). Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* **303**: 1669-1674
- 140 Kennedy D (2004). Stem cells, redux. *Science* **303**: 1581
- 141 Cyranoski D (2004). Stem-cell research: crunch time for Korea's cloners. *Nature* **429**: 12-14
- 142 Xenotransplantatie kan dat? www.xenotransplantatie.nl (mei 2004)
- 143 Eindrapport van het publiek debat xenotransplantatie, Den Haag 2001
- 144 Noorderlicht (2003). Verklede varkensnier wordt baviaan uit geschopt, noorderlicht: www.VPRO.nl (8 december 2003)
- 145 Ito J *et al.* (2002). Transgenic mosquitoes impaired in transmission of a malaria parasite. *Nature* **417**: 452-455
- 146 Moreira LA *et al.* (2002). Bee venom phospholipase inhibits malaria parasite development in transgenic mosquitoes. *The journal of biological chemistry* **227**: 40839-40843
- 147 Beard CB *et al.* (2001) *International journal for parasitology* **31**:621-627
- 148 Aksoy SI *et al.* (2001). Prospects for control of African trypanosomiasis by tsetse vector manipulation. *Trends in Parasitology* **17**:29-35
- 149 Genet Archive. GE virus tested in Spain to fight rabbit disease: www.gene.ch/genet/2003/Sep/msg00014.html (juli 2004)
- 150 Hoy MA (1996) Genetically transformed predator mites may improve spider mite control. www.extension.iastate.edu/Pages/plantpath/ipm-aug96.html#control (mei 2004)
- 151 Genetechnology in Australia (2004). Monitoring insect killing viruses genetech.csiro.au/research/cotton/insect_virus_final_short.htm (mei 2004)
- 152 USDA (1998). Proposed field trial of a transgenic nematode, *Heterorhabditis bacteriophora*: www.aphis.usda.gov/brs/arthropod/permits/9605201r/05201rra.html (mei 2004)
- 153 Genetechnology in Australia (2004). Preventing mouse plagues: www.csiro.au/pubgenesite/research/environment/mouse_final_doc_short.htm (mei 2004)
- 154 Genetechnology in Australia (2004). Virus 'contraceptive' for rabbits: www.csiro.au/pubgenesite/research/environment/rabbit_final_doc_short.htm (mei 2004)
- 155 Genetechnology in Australia (2004). A 'pill' for a predator: www.csiro.au/pubgenesite/research/environment/fox_final_doc_short.htm (mei 2004)
- 156 Ministry of Agriculture and Forestry New Zealand. A Nematode Parasite with Potential as a Disseminating Vector for Possum Biocontrol: www.maf.govt.nz/mafnet/publications/research/biological-management-of-possums/biological-management-of-possums-12.htm#P1403_146118 (mei 2004)
- 157 USDA Field Trial of a Transgenic Arthropod, *Metaseiulus occidentalis* www.aphis.usda.gov/brs/arthropod/permits/9532602r/32602rrp.html (mei 2004)
- 158 Uncensored exchange of scientific results. Journal Editors and Authors Group. (2003). *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**:1464
- 159 Fink GR *et al.* (2003). Biotechnology research in an age of terrorism: confronting the dual use dilemma.
- 160 Falkow S (2003). 'Statement on scientific publication and security' fails to provide necessary guidelines. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**: 5575
- 161 Nielsen R (2003). The censorship will do more harm than good Bioterrorism and science
- 162 Kampers FWH (2004). Potentiële risico's van bio-nanotechnologie voor mens en milieu. COGEM onderzoeksrapport
- 163 Mibiton: www.mibiton.nl
- 164 BioPartner: www.biopartner.nl
- 165 Non-lethal weapons research in the US:genetically engineered anti-material weapons (2002) The sunshine project. Backgrounder series #9: www.sunshine-project.org (juli 2004)
- 166 The European Commission's Joint Research Centre (JRC): www.jrc.it (juli 2004)
- 167 Arizona State University (2003).Bioremediation (chapter 13): photoscience.la.asu.edu/photosyn/courses/BIO_343 /lecture/bioremed.html (juni 2004)
- 168 Lorenzo P *et al.* (2003). Design of catabolic cassettes for styrene biodegradation. *Antonie van Leeuwenhoek* **84**: 17-24.

- 169 Rawlings DE *et al.* (2003). Biomimeralization of metal-containing ores and concentrates. *Trends in biotechnology* **21**: 38-44
- 170 Terlouw JC *et al.* (2002). Eten en genen. een publiek debat over biotechnologie en voedsel.
- 171 Lim, M.M. *et al.* (2004). Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene. *Nature* **429**: 754
- 172 Van 't Veer LJ *et al.* (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* **415**: 530-536.
- 173 Food and drug administration (2004). Innovation, stagnation. Challenge and opportunity on the clinical path to new medical products.
- 174 The independent (2004). Multinational drug company: honest, decent, public-spirited? 8 december 2003
- 175 Persons DA. (2003). Update on gene therapy for hemoglobin disorders. *Current opinion in molecular therapy* **5**:508-516.
- 176 Gezondheidsraad (2002). Stamcellen voor weefselherstel; onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Den Haag: publicatie nr 2002/09
- 177 Gezondheidsraad (2003). Hematopoietische stamcellen. Den Haag: publicatie nr 2003/17
- 178 Veenstra DL (2000). Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS pharmsci* **2**: E29

Bijlage 2: Afgegeven vergunningen voor ingeperkt gebruik in Nederland

Vergunningaanvragen Het merendeel van alle vergunningaanvragen in Nederland voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen betreft experimenten onder ‘ingeperkt gebruik’ (IG). Slechts een klein deel van de vergunningaanvragen heeft betrekking op veldproeven of commerciële introductie van genetisch gemodificeerde organismen. De experimenten die onder de IG-vergunningen worden uitgevoerd betreffen laboratoriumonderzoek. De afgegeven vergunningen geven zowel inzicht in welke onderzoeksgebieden genetische modificatie een belangrijke rol speelt alsmede in welke richting het onderzoeksveld zich begeeft. Immers vaak zijn laboratoriumexperimenten de opmaat voor toekomstige toepassingen.

IG-vergunningen Wanneer naar de in de laatste twee jaar afgegeven IG-vergunningen¹ wordt gekeken valt op dat in 2002 aanmerkelijk meer vergunningen zijn afgegeven dan in 2003 (tabel 1). Deels valt dit te verklaren uit het feit dat in 2002 een groot aantal oude vergunningen administratief is omgezet naar nieuwe vergunningen. Echter ook wanneer hiervoor gecorrigeerd wordt, zijn er in 2002 meer vergunningen afgegeven. Mogelijk hebben veel aanvragers naar aanleiding van de administratieve omzetting van oude vergunningen nogmaals kritisch gekeken naar hun bestaande vergunningen en besloten om wijzigingen dan wel geheel nieuwe vergunningen aan te vragen. De verdeling over de verschillende onderzoeksgebieden is in beide jaren ongeveer gelijk gebleven. Opvallend is het lage aantal afgegeven vergunningen voor werkzaamheden met planten.

Tabel 1: Afgegeven IG vergunningen over de verschillende onderzoeksvelden

	<i>Totaal aantal</i>	<i>Medisch</i>	<i>Veterinair</i>	<i>Plant</i>	<i>Micro-^{**} organismen</i>	<i>Divers^{***}</i>
2002	310	66% (122*)	8% (24*)	11% (35)	9% (28)	12% (39)
2003	182	62% (113)	9% (17)	4% (7)	8% (15)	17% (30)

*Ad**: verschillende vergunningen betroffen zowel onderzoek naar humane- als dierpathogenen

*Ad***: niet pathogene micro-organismen

*Ad****: onderwijs, productie van enzymen en eiwitten, algemeen zeer fundamenteel onderzoek, mariene biologie.

¹ Met vergunningen worden hier zowel nieuwe vergunningen als zogenaamde grote wijzigingen op bestaande vergunningen aangeduid. Bij vergunningaanvragen onder ingeperkt gebruik wordt door de behandelende instantie, Bureau GGO, verschil gemaakt tussen nieuwe kennisgevingen, grote en kleine wijzigingen op bestaande vergunningen. Bij de zogenaamde kleine wijzigingen (wijziging gebruikte vectoren, donorsequenties e.d.) hoeft het inperkingsniveau waarop de proeven worden uitgevoerd niet aangepast te worden en hoeft de beschikkingstekst van de vergunning niet te worden gewijzigd. Bij grote wijziging vinden substantiële wijzigingen plaats die leiden tot aanpassing van de beschikkingstekst. De procedure voor een dergelijke wijzigingsaanvraag is identiek aan de procedure van een nieuwe aanvraag.

Medisch onderzoek

Gentherapie-experimenten Bij het medische onderzoek blijken de meeste experimenten tamelijk fundamenteel van aard te zijn, gericht op het karakteriseren van genen of processen zonder dat er directe toepassingen op korte termijn in het verschiet liggen. Het merendeel van het onderzoek is gericht op ziekten van de mens waarbij vooral het onderzoek naar kanker en hart- en vaatziekten prominent aanwezig is (tabel 2). Het aantal aanvragen voor het uitvoeren van klinische gentherapie-experimenten is in Nederland vooralsnog op één hand te tellen (in 2003 zijn 4 vergunningen voor gentherapie-experimenten aangevraagd), maar vooral in 2002 is een relatief groot aantal vergunningen afgegeven ten behoeve van onderzoek gericht op de ontwikkeling en verbetering van gentherapie-toepassingen. Dit duidt erop dat dit veld nog volop in beweging is en dat door medische onderzoekers verwacht wordt dat het aantal klinische experimenten in de toekomst zal toenemen.

Tabel 2: Verdeling afgegeven medische IG vergunningen over onderzoeksonderwerpen

<i>Onderzoek</i>	<i>2002</i>	<i>2003</i>
Fundamenteel, karakterisering genen en processen	66% (122)	69% (78)
(Pre)commercieel	3% (6)	4% (5)
(Pre)klinisch en geneesmiddelen	5% (9)	9% (10)
Ziekten	49% (91) <i>kanker 19% (36)</i>	44% (50) <i>kanker 9% (12)</i>
(Pre)gentherapie	11% (20)	7% (8)
Pathogenen	17% (31)	25% (28)
Vaccin	8% (14)	6% (7)
Immuunrespons	14% (17)	11% (12)

Medisch onderzoek Medisch onderzoek zonder het gebruik van cellijnen, virale vectorsystemen of zogenaamde 'knock-out' muizen lijkt niet meer mogelijk. In bijna alle vergunningen is sprake van het gebruik van cellijnen en in een kwart van de vergunningen wordt gebruik gemaakt van virale vectorsystemen. Bij het gebruik van transgene muizen of ratten betreft het overigens meestal niet de productie van transgene dieren maar het gebruik van dieren die in het buitenland of onder een andere IG-vergunning in Nederland zijn vervaardigd. Opvallend is verder dat in ongeveer 5% van de vergunningaanvragen (4% in 2002 en 7% in 2003) melding gemaakt wordt van het gebruik van

(landbouw)huisdieren als proefdieren (zoals varkens, koeien, katten en honden).

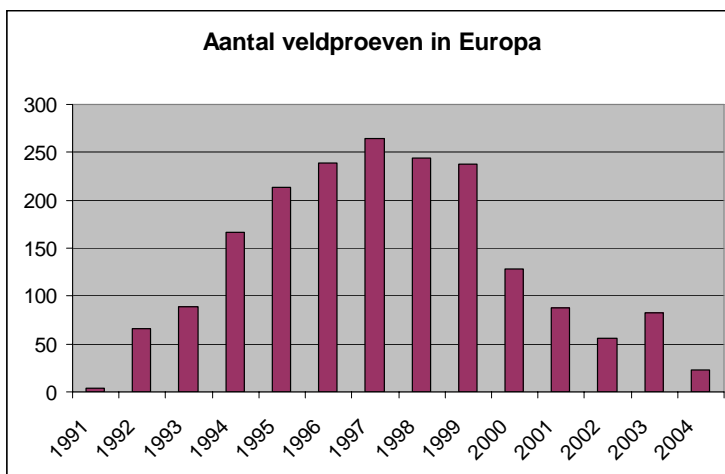
Tabel 3: Gebruikte onderzoeksmethoden onder medische IG-vergunningen

		2002	2003
ggo-muizen en ratten	Import*	34% (62)	27% (31)
	Productie	16% (16)	9%
Virale vectoren e.d.		25% (46)	27% (31)

Ad:* onder import wordt verstaan gebruik van transgene dieren die onder een andere vergunning zijn geproduceerd of uit het buitenland worden geïmporteerd.

Plantenwetenschappen

IG-vergunningen In Nederland is van oudsher een groot aantal onderzoeksgroepen actief binnen de plantenwetenschappen. Toch is er slechts een beperkt aantal vergunningen afgegeven voor onderzoek met planten. Het is natuurlijk mogelijk dat genetische modificatie geen belangrijk onderzoeksmiddel meer is binnen de plantenwetenschappen of dat het meeste nieuwe onderzoek uitgevoerd kan worden onder al eerder verkregen vergunningen. Hoe dan ook, belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen of doorbraken op het gebied van genetische modificatie bij planten lijken er de afgelopen jaren niet te zijn geweest. Deze zouden immers tot experimenten hebben geleid die niet gedekt worden door bestaande vergunningen. Het geringe aantal nieuwe IG-vergunningen voor genetische modificatie met planten kan waarschijnlijk niet los gezien worden van de maatschappelijke weerstand tegen genetisch gemodificeerde gewassen in Europa. Door deze weerstand zijn de verwachtingen voor commerciële toepassingen van genetisch gemodificeerde gewassen binnen Europa klein en hebben bedrijven zich grotendeels uit Europa teruggetrokken. Het aantal veldproeven in Europa is de laatste jaren gedaald tot het niveau van tien jaar geleden. Of de Europese consument inderdaad verstoken blijft van genetisch gemodificeerd voedsel valt overigens te betwijfelen. Immers de ontwikkelingen in het buitenland hebben zich sterk doorgezet en nu het *de facto* moratorium door de EC is opgeheven is het aantal aanvragen voor de import of teelt van genetisch gemodificeerde gewassen in 2003 en 2004 sterk gestegen.¹⁶⁶



Vergunningaanvragers

Aanvragers Gezien het grote aantal IG-vergunningen voor medisch onderzoek is het weinig verrassend dat de vergunningaanvragen meestal (80% van alle aanvragen) afkomstig zijn van universiteiten, universitaire ziekenhuizen of instituten. Terwijl semi-private onderzoeksinstituten zoals TNO of DLO aanvragers zijn van 13% van de afgegeven vergunningen, wordt slechts 8% van de IG-vergunningen afgegeven aan commerciële bedrijven. Hierbij moet bedacht worden dat bedrijven als sponsor of opdrachtgever kunnen optreden van onderzoek dat bij universiteiten of instituten wordt uitgevoerd. Niettemin lijkt het bedrijfsleven slechts een beperkte rol te spelen in het onderzoek in Nederland.

Een internationale expertvisie op biotechnologie
Een inventarisatie van trends, mogelijkheden en waarschijnlijkheden

Den Haag, 15 juli 2004



Schuttelaar & Partners

Adviesbureau voor Maatschappelijke Communicatie BV

Koninginnegracht 44, 2514 AD Den Haag, Tel. +31(0) 70 318 44 44, Fax +31(0)70 318 44 22

info@schuttelaar.nl - www.schuttelaar.nl

INHOUDSOPGAVE

1. Inleiding	1
2. Genetische modificatie: versnelling van het onderzoek, terughoudendheid bij toepassingen	3
3. T.J. Higgins	13
4. Marc van Montagu	19
5. M.S. Swaminathan	27
6. Stanley Falkow	33
7. Woo Suk Hwang	39
8. Fotis Kafatos	45
9. Inder Verma	53
10. Ian Wilmut	57
11. Steen Riisgaard	61
12. Ken Alibek	67

1. INLEIDING

In het kader van de trendsignalering biotechnologie heeft Schuttelaar & Partners tien telefonische interviews gehouden met op dit gebied internationaal erkende experts. De geïnterviewde personen zijn in overleg met de Commissie Genetische Modificatie (COGEM), de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD) en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) geselecteerd aan de hand van enerzijds de toepassingsgebieden medisch, agro-food en industrieel en anderzijds aan de hand van hun deskundigheid op het gebied van 'organismen' waarop biotechnologie van toepassing is: planten, dieren, mensen en micro-organismen. Op deze manier is getracht het hele life sciences gebied zo goed mogelijk te bestrijken en een vergezicht op ontwikkelingen in de biotechnologie te geven.

In de interviews, waarin genetische modificatie centraal stond, zijn onder andere de huidige stand van zaken, de toekomstige mogelijkheden, de waarschijnlijkheden en de wenselijkheden ('present', 'possible/probable', 'desirable') aan de orde gesteld.

De belangrijkste conclusies uit de interviews zijn samengevat in hoofdstuk 2 'Genetische modificatie: versnelling van het onderzoek, terughoudendheid bij toepassingen'.

Disclaimer

Alle interviews zijn telefonisch gehouden en met toestemming van de geïnterviewden opgenomen met een minidisc recorder. De geïnterviewden hebben allemaal de teksten van de uitgewerkte gesprekken toegestuurd gekregen. Zeven van de tien deskundigen hebben hun commentaar gegeven. Dit is verwerkt in de tekst zoals die is afgedrukt in deze rapportage. In drie gevallen hebben de betrokken echter niet gereageerd, ook niet nadat ze daartoe herhaaldelijk zijn uitgenodigd, zowel telefonisch als per e-mail. Het gaat om de gesprekken met Alibek, Kafatos en Wilmut. Hoewel hun teksten zijn gebaseerd op een zo zorgvuldig mogelijke uitwerking van het opgenomen interview, kan Schuttelaar & Partners niet uitsluiten dat betrokkenen op details commentaar kunnen hebben op de weergave.

2. GENETISCHE MODIFICATIE: VERSNELLING VAN HET ONDERZOEK, TERUGHOUDENDHEID BIJ TOEPASSINGEN

Genetische technieken ondergaan een sterke versnelling dankzij het beschikbaar komen van genetische informatie van tal van organismen. Deze genetische informatie maakt het mogelijk organismen te verbeteren, bijvoorbeeld de eigenschappen van gewassen of dieren of de productie met behulp van micro-organismen. Tegelijkertijd is de introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu naar de achtergrond verdreven. Genetische modificatie als instrument voor onderzoek is algemeen geaccepteerd. Het toepassen van genetische modificatie in de praktijk stuit op weerstand, tenzij de maatschappelijke voordelen zo evident zijn dat discussie achterwege blijft. Deze conclusie valt te trekken uit een serie interviews met tien internationaal erkende experts die het bureau Schuttelaar & Partners heeft gehouden in opdracht van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM), de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD) en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO).

Planten

De invoering van genetisch gemodificeerde katoen ('gg-katoen') is wereldwijd vrijwel zonder slag of stoot tot stand gekomen. In landen als China, India en Australië is het areaal in korte tijd sterk gegroeid. De katoen is via genetische modificatie resistent gemaakt tegen insecten. Hierdoor vraagt de katoenteelt veel minder pesticiden dan de traditionele teelt. Deze pesticiden worden veelal met vliegtuigjes verspreid en zorgen voor grote hinder voor de omwonenden.

Gg-katoen heeft twee voordelen. Een milieuvoordeel, omdat aanzienlijk minder pesticiden nodig zijn, en een kostenvoordeel omdat de meerkosten van de gg-katoen ruim opwegen tegen de lagere kosten voor pesticiden. Ook de omwonenden hebben voordeel omdat ze niet langer worden blootgesteld aan hoge concentraties bestrijdingsmiddelen. In dit geval is het duurzaamheidsvoordeel zo evident dat een

maatschappelijke discussie over de invoering vrijwel overal achterwege is gebleven. Bovendien heeft katoen het voordeel dat het geen voedingsmiddel is, waardoor het buiten de discussie over gg-voedingsmiddelen is gebleven, al wordt katoenolie in kleine hoeveelheden in voedingsmiddelen gebruikt.

Iets anders ligt dit voor genetisch gemodificeerde koolzaad die resistent is gemaakt tegen herbiciden. De gg-koolzaad is bijvoorbeeld in alle Australische staten toegelaten. Toch houden de staten zich tot 2006 aan een vrijwillig moratorium omdat onduidelijk is in hoeverre de uit dit koolzaad geproduceerde olie geaccepteerd zal worden door Europa en Japan. Bovendien speelt ook in Australië de discussie over coëxistentie tussen de biologische en de biotechnologische boeren.

De voorbeelden van gg-katoen en gg-koolzaad zijn exemplarisch voor het gebruik van genetische modificatie in de plantenbiotechnologie. De mogelijkheden om planten aan te passen aan de wensen van de mens zijn groter dan ooit tevoren. Het is mogelijk om planten resistent te maken tegen zowel biotische als abiotische stress (zoals droogte en zout), en de samenstelling van planten (bijvoorbeeld vetzuursamenstelling), in gunstige zin te beïnvloeden. Dit alles opent volgens de Belgische plantenbiotechnoloog prof. Marc van Montagu ongekende mogelijkheden om de voedselproductie op te voeren met name in de derde wereld. Tegelijkertijd is de derde wereld zeer teughoudend met het telen van gg-gewassen. Met name vanwege de importbeperkingen op gg-voedingsmiddelen in Europa.

“Derde wereld landen zijn niet in staat om de benodigde gewasbeschermingsmiddelen te betalen om hun productie op te voeren. Dankzij gg-technieken zou de productie nog eens een factor kunnen verbeteren zonder dure bestrijdingsmiddelen te gebruiken”, aldus de Australische plantenbiotechnoloog T.J. Higgins. “Een van de grote mogelijkheden van genetic engineering is dat het ons in staat stelt meer verfijnde planten te kweken, bijvoorbeeld planten die bestand zijn tegen droogte. Hoe meer we weten over genexpressie, hoe beter we kwekers kunnen aangeven op welke factoren ze hun teeltprogramma's moeten richten. Het kweekproces wordt veel meer voorspelbaar. In sommige gevallen zul je transgene planten moeten kweken omdat de

gewenste eigenschappen niet op een andere manier zijn te realiseren, zoals in het geval van gg-katoen.”

Tegelijkertijd is er wereldwijd een groot wantrouwen tegen de multinationals die de technologie in handen hebben. “De grootste maatschappelijke kwestie wordt gevormd door de multinationals die de voedselketen beheersen. Elk voordeel dat de multinationals krijgen voedt dit debat. Je kunt mensen overtuigen van de veiligheid en de voordelen van biotechnologie maar dit wordt moeilijker als daar een multinational bij betrokken is”, aldus Higgins.

Prof. Swaminathan in India onderschrijft deze visie. Ook in zijn land is het wantrouwen tegen de biotech-multinationals groot. Hij stelt voor om de gg-gewassen te introduceren vanuit onverdachte bron, de overheidsinstituten. Overheden van ontwikkelingslanden zullen meer moeten investeren in biotechnologisch onderzoek via hun eigen nationale instituten. Zodra dankzij deze instituten is bewezen dat gg-gewassen een meerwaarde hebben voor ontwikkelingslanden zullen ze snel worden geaccepteerd. Dit zal het pad effenen voor de komst van de multinationals.

Swaminathan benadrukt dat we onze ogen niet moeten sluiten voor de mogelijke risico's die met de introductie van gg-gewassen gepaard kan gaan. Ook hier geldt dat we dit niet kunnen overlaten aan de multinationals omdat zij deze factoren zullen bagatelliseren, zoals de tabaksindustrie dat destijds heeft gedaan met de gevaren van roken. Veiligheid is volgens Swaminathan het belangrijkste issue voor een maatschappelijk debat.

Volgens prof. Marc van Montagu is het essentieel dat de derde wereld zoveel mogelijk kan profiteren van de plantenbiotechnologie. “Het is essentieel dat de armoede zo snel mogelijk verdwijnt uit de derde wereld, zodat die landen een zekere toekomst krijgen. De goedkoopste manier is vooralsnog via de landbouw. Deze landen zullen betere opbrengsten moeten krijgen. Biotechnologie is hiervoor een kansrijke technologie. Daarnaast kunnen planten als basis dienen voor het opzetten van nieuwe industrie zoals chemische bedrijven.”

Volgens Van Montagu wijst een land als China hierbij de weg. China heeft het genoom van rijst al in kaart gebracht en nieuwe biotechnologische varianten ontwikkeld. Binnen

kort zal China de weg vrij geven voor transgene rijst en dan zal heel Zuidoost Azië volgen. Van Montagu is niet bang voor de eventuele risico's van gg-gewassen. Tot nu toe zijn geen risico's geconstateerd. Voordat een organisme tot iets kwaadaardigs in staat is zul je het met opzet kwaadaardig moeten maken.

Higgins, Swaminathan en Van Montagu onderschrijven de sterke versnelling die het genoomonderzoek ondergaat en die leidt tot het steeds sneller beschikbaar komen van gewassen met nieuwe eigenschappen en tot het versnellen van kweekprogramma's. De combinatie met bijvoorbeeld screenings-technieken uit de farmaceutische industrie zal tot doorbraken leiden, zo verwachten ze. De plant zal worden omgevormd tot een fabriek van voedingsmiddelen, chemische of farmaceutisch producten.

Van Montagu ziet het slecht inlichten van de bevolking en het onderstrepen van de negatieve effecten als grootste bedreiging voor genetische modificatie.

Mensen

Ook op het gebied van de humane geneeskunde begint het genoomonderzoek zijn vruchten af te werpen. Dankzij het onderzoek van het menselijk genoom beginnen we te begrijpen welke genen de gevoeligheid voor bepaalde ziekten bepalen en welke genen de gevoeligheid voor een therapie. Dit zal voorspellende waarde opleveren voor het behandelen van patiënten. Op dit moment zijn er een aantal geneesmiddelen op de markt met een specifieke werking, anders dan de gangbare behandelingen zoals chirurgie, bestraling en chemotherapie.

"Ik ben nu zeventig maar het is de meest opwindende periode uit mijn carrière", aldus prof. Falkow. De combinatie van genomics, moleculaire biologie, bioinformatica en telecommunicatie zal de manier waarop mensen denken en de manier waarop ze met informatie omgaan op zijn kop zetten. Zo is het nu mogelijk te voorspellen hoe mensen zullen reageren op bepaalde vormen van antikankertherapie. Daarnaast beginnen we te begrijpen welke genen de gevoeligheid en de resistentie van bepaalde mensen tegen ziekten bepalen. Dat zal de kliniek zeer sterk helpen omdat het voorspellende waarde heeft over de waarschijnlijkheid dat iemand een ziekte krijgt in de loop van zijn of haar leven. Tegelijkertijd roept het de vraag op wat we moeten doen met informatie over mensen die nog kerngezond zijn, maar die een zekere kans hebben om tijdens

hun leven een bepaalde ziekte op te lopen. Dit onderwerp zal steeds belangrijker worden in de maatschappelijke discussie, aldus prof. Falkow.

Ook zijn collega prof. Inder Verma is zeer enthousiast over de nieuwe mogelijkheden die zich aandienen door de toepassing van informatie uit het genoomonderzoek voor het behandelen van specifieke ziekten zoals kanker en hersenaandoeningen.

Het idee dat je een set zeer specifieke ziekten kunt aanpakken geeft de mogelijkheid om betere geneesmiddelen met minder bijwerkingen te maken. Dit geldt nu voor kanker en een aantal andere ziekten, maar de volgende stap zal de aanpak van hersenziekten zijn. De kwaliteit van leven zal toenemen. De specifiekere werking van geneesmiddelen zal de kwaliteit van het leven in positieve zin beïnvloeden. Dit is een grote vooruitgang die te danken is het aan het genetische onderzoek in de humane geneeskunde.

Volgens prof. Verma zullen we in het jaar 2020 de meeste metabole ziekten onder controle hebben en kunnen we kanker hebben veranderd in een chronische ziekte, vergelijkbaar met reuma en Aids.

Tegelijkertijd dienen de wetenschappers zich niet te laten leiden door een ongebreideld enthousiasme. Het grootste risico van de moderne biotechnologie is dat we te snel een richting in slaan waar zich onverwachte gevolgen kunnen voordoen. Zoals bijvoorbeeld is gebeurd bij de toepassing van gentherapie bij patiënten met een bepaalde stoornis in het immuunsysteem; in enkele gevallen trad leukemie op na gentherapie.

Prof. Fotis Kafatos van het EMBL in Duitsland: "Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen de vrijheid van het doen van fundamenteel onderzoek en het toepassen van de resultaten van dat onderzoek. We mogen niet de vooruitgang in de wetenschap tegenhouden, maar als we nieuwe technieken die daaruit voortkomen willen gebruiken dan is dat een kwestie van een maatschappelijk besluit."

Tot de gevaarlijke ontwikkelingen in de biotechnologie wordt het ingrijpen in de kiembaan gerekend omdat daarmee de genetische samenstelling van toekomstige generaties in het geding is. Als ontwikkelingen hele generaties betreffen moeten we zeer voorzichtig zijn. Het gebruik van stamcellen of genetische therapie voor het genezen van individuen is een ander verhaal. Kafatos: "Bij chemotherapie of bestraling stellen we mensen bewust bloot aan een flink risico, maar dat is iets anders dan

sperma bestralen en de gevolgen hiervan doorgeven aan toekomstige generaties.” We zullen moeten leren om veilig om te gaan met biotechnologie.

Tegelijkertijd zijn de geïnterviewden zich ervan bewust dat de opvattingen over wat wel en niet toelaatbaar is van regio tot regio verschillen. De wat meer fundamentele houding in de USA verschilt van de wat meer liberale standpunten in bijvoorbeeld Azië of Europa. In Zuid-Korea slaagde professor Hwang er begin dit jaar in om een menselijk embryo te kloneren. Dat leidde wereldwijd tot felle discussies over de vraag naar de toelaatbaarheid van kloneren. In zijn interview benadrukt professor Hwang dat zijn groep de embryonale stamcellen uitsluitend zal gebruiken voor therapeutische doeleinden en dat het niet gaat om de het kloneren van mensen. Hij voorziet met name op de langere termijn toepassingen van dit onderzoek, bijvoorbeeld bij het bestrijden van ziekten als de ziekte van Parkinson en Alzheimer. De Zuidkoreaanse regering zal volgens hem een duidelijke scheidslijn moeten aanleggen tussen therapeutisch kloneren met het oog op stamcel onderzoek en reproductief kloneren. Dit laatste is uitdrukkelijk verboden.

Ook Hwang onderschrijft de grote invloed die genomics onderzoek krijgt. Hij verwacht dat naar mate de functie en de regulering van meer genen beschikbaar komt dit mogelijkheden geeft om stamcellen te laten differentiëren in een grotere variëteit aan gespecialiseerde cellen. Op dit moment is de route naar specialisatie nog maar voor enkele celtypen bekend.

Hoewel Falkow en Verma ook aandacht vragen voor het belang van een maatschappelijk debat over deze onderwerpen zijn ze zich ervan bewust dat individuen de verworvenheden van genetisch onderzoek zullen toepassen. Ze denken daarbij aan hedonistische toepassingen zoals het versterken en verfraaien van het lichaam. Deze toepassingen zijn gekoppeld aan individuen en lijken geen invloed te krijgen op de volksgezondheid als geheel.

Dieren

Ook bij het onderzoek van landbouwhuisdieren is er een groot verschil tussen het gebruik van genetische modificatie in de researchfase en de toepassing ervan in de praktijk, zo blijkt uit het gesprek met Ian Wilmut van het Roslin Institute in Schotland.

Wilmut is de geestelijk vader van het gekloonde schaap Dolly. De kennis van het genoom van de verschillende dieren maakt het mogelijk gericht dieren te veredelen op bepaalde eigenschappen zoals gezondheid of productiviteit. Het identificeren van belangrijke genen is een techniek die sterk is versneld door de komst van genomics. “Misschien dat het op lange termijn mogelijk wordt om sommige eigenschappen te veranderen via genetische modificatie, maar dat is nog steeds niet zeker”, aldus Wilmut. “Sommige eigenschappen kun je echter alleen maar veranderen door genetische modificatie, bijvoorbeeld het resistent maken tegen bepaalde ziekten. Daarom ontwikkelen we systemen zodat de cel niet kan worden geïnfecteerd door virussen of waarin het virus wordt vernietigd nadat het de cel is binnengedrongen.” Volgens Wilmut zullen de Britten niet zonder meer accepteren dat landbouwhuisdieren genetisch worden veranderd zodat ze sneller groeien en efficiënter vlees zullen produceren. Op dit moment zijn de mensen wars van het idee. Dat zou kunnen veranderen als de wetenschap met een goed voorbeeld komt. In Engeland zou de publieke opinie óm kunnen gaan op het moment dat er een genetische gemodificeerde koe beschikbaar is die resistent is tegen mond- en klauwzeer. Het Britse publiek heeft een trauma opgelopen door de laatste mond- en klauwzeer epidemie. De brandstapels met koeien zitten nog in het geheugen. Op een soortgelijke manier als de Bt-katoen vrijwel zonder maatschappelijke discussie is geaccepteerd, kan dat mogelijk ook gebeuren met genetisch gemodificeerde landbouwhuisdieren. Het maatschappelijk voordeel weegt dan sterk op tegen mogelijke risico's of ethische bezwaren. Aldus de boodschap van Wilmut.

Micro-organismen

Tot slot de micro-organismen. De genetische modificatie van micro-organismen roept tot nu toe vrijwel geen maatschappelijke discussie op, terwijl het gebruik wijdverbreid is. Alle wasmiddel enzymen bijvoorbeeld zijn gemaakt met behulp van genetisch gemodificeerde micro-organismen. We staan nog maar aan het allereerste begin van het gebruik van micro-organismen voor productiedoeleinden, zoals in industriële processen voor de productie van materialen en energie. Deze ‘witte biotechnologie’ gaat een grote vlucht nemen dankzij de bijdragen die het aan een duurzame

samenleving levert. Witte biotechnologie maakt het gebruik van milde procescondities mogelijk, dat wil zeggen een lage temperatuur en druk, vraagt groene in plaats van fossiele grondstoffen en levert producten op die hergebruikt kunnen worden.

Enzymen zullen de speciality chemicals van de toekomst worden en dankzij genetische modificatie kunnen ze niet alleen tailor made worden ontworpen, maar kunnen ze ook worden geproduceerd in organismen die op maat zijn veranderd. Micro-organismen zijn in staat om eiwitten te maken die in de natuur niet voorkomen.

Het gebruik is in feite onomstreden omdat het gaat om gesloten productieprocessen waaruit de organismen niet kunnen ontsnappen. Zouden ze toch ontsnappen dan zijn ze zo kreupel dat ze zich in de natuur niet kunnen handhaven.

Het maatschappelijk debat gaat dan ook niet over de vraag naar het risico, maar over de ethiek van het gebruik van voedingsgewassen als bron voor de productie van materialen en energie, zo leert de situatie in Denemarken. Het gebruik van maïszetmeel voor de productie van bioethanol als autobrandstof is een discussie die daar herhaaldelijk oplaait.

Hoewel de witte biotechnologie een sterke bijdrage levert aan het vergroten van de duurzaamheid kan de publieke opinie zich tegen deze technologie keren op grond van de uitkomsten van de discussie food versus non-food. Shell bijvoorbeeld heeft op voorhand besloten om uit die discussie te blijven en direct in te zetten op tweede generatie processen waarbij ook de wat meer houtachtige bestanddelen van planten worden omgezet in ethanol.

Volgens Steen Riisgaard CEO van het Deense bedrijf Novozymes biedt witte biotechnologie ook een grote kans voor ontwikkelingslanden. De westerse wereld heeft enkele sterk vervuulende industrieën zoals de leer- en de textielindustrie verplaatst naar ontwikkelingslanden, zoals China en India. Witte biotechnologie biedt deze landen kans een duurzame productie op te bouwen die ze in staat stelt banen te behouden en tegelijkertijd de arbeidsomstandigheden sterk te verbeteren. Deze landen kunnen ook een rol spelen in de productie van groene grondstoffen voor de processen op basis van witte biotechnologie.

Genetische modificatie en bioterrorisme en biodefensie

Ken Alibek ontwikkelde 20 jaar biologische wapens voor de Sovjet Unie. Hij werkte 4 jaar als directeur van Biopreparat, het Russische biologische wapen programma. In 1992 is hij overgelopen naar de Verenigde Staten. Op dit moment is Alibek hoofd onderzoek bij Hadron Advanced Biosystems, een Amerikaans bedrijf dat onderzoek doet op het gebied van biodefensie.

Biologische wapens zijn gebaseerd op bacterieën, virussen, schimmels of toxines geproduceerd door deze organismen. In principe kunnen veel verschillende organismen gebruikt worden voor het maken van biologische wapens en elk organisme kan weer een ander effect te weeg brengen. De diversiteit aan biologische wapens is dus enorm groot.

“Veel verschillende ziekteverwekkers zijn al uitgebreid getest voor hun gebruik als biologische wapens, waaronder Anthrax, pokken en Ebola. Bij de ontwikkeling van biologische wapens wordt steeds vaker gebruik gemaakt van genetische manipulatie. Bijvoorbeeld voor de ontwikkeling van biologische wapens die resistent zijn tegen antilichamen, of voor het ontwikkelen van wapens die het immuunsysteem van de mens kunnen overwinnen. Door de biotechnologische ontwikkelingen is aantal mogelijkheden om meer uitgekiende biologische wapens te ontwikkelen sterk uitgebreid,” aldus Alibek.

Op het gebied van biodefensie ziet hij drie belangrijke onderzoeksgebieden, preventie door vaccinatie, urgente preventie vlak voor of na infectie, en behandeling. Volgens Alibek wordt vaak vergeten dat vaccinatie een grote beperking heeft vanwege de variabiliteit van de biologische wapens en de snelle veranderingen van deze biologische wapens door de biotechnologische ontwikkelingen. Het is daardoor nooit mogelijk om met vaccinatie volledig voorbereid te zijn op iedere vorm van biologische wapens. Daarom vindt Alibek dat het onderzoek zich meer moet richten op het ontwikkelen van effectieve behandelingsmethoden, bruikbaar nadat een aanval met biologische wapens heeft plaatsgevonden. Hij ziet enige verschuiving in het onderzoek

van vaccinontwikkeling naar therapeutica, maar deze verschuiving is pas in een zeer vroeg stadium.

Onderzoek op het gebied van biodefensie richt zich zeer sterk op de gastheer-pathogeen interactie; hoe kan het immuunsysteem de gastheer beschermen tegen pathogenen, wat gebeurt er met het immuunsysteem gedurende de verschillende fases (verloop) van infectie? Dit fundamentele onderzoek kan ook toepassingen hebben in andere onderzoeksgebieden, bijvoorbeeld de tumorimmunologie.

Ook op het gebied van biodefensie kan biotechnologie een grote bijdrage leveren, zegt Alibek. Biotechnologie biedt de mogelijkheid nieuwe medicijnen te ontwikkelen die de immuunrespons van mensen of de infectie zelf kan beïnvloeden. Soms is genetische modificatie zelfs onmisbaar om een medicijn te ontwikkelen. Naast genomics hebben ook proteomics en bio-informatica een grote invloed op het biodefensie onderzoek.

Tot slot

Genetische modificatie ondergaat in alle sectoren een sterke versnelling dankzij de informatie die beschikbaar komt uit het genoomonderzoek van diverse organismen. Dit geldt zowel voor de mens, dieren en planten als voor het onderzoek van micro-organismen. Tegelijkertijd zijn de meeste geïnterviewden terughoudend over de toepassingen van transgenese in de praktijk. Bij de mens is deze uitgesloten en bij landbouwhuisdieren vooralsnog ook. Bij planten ligt dit gedifferentieerd en bij micro-organismen is sprake van grootschalige toepassing van gg-organismen.

De conclusie is dat de combinatie van moderne genetische technieken en informatica veel nieuwe inzichten en mogelijkheden oplevert. Over de toepassingen moet de maatschappij zich uitlaten in een case by case benadering. Het gloeivisje is een mooi voorbeeld. De Belgische plantenbiotechnoloog Van Montagu ziet geen enkel probleem en denkt al aan lichtgevende planten. In Nederland komt de gloeivis vooralsnog niet in het aquarium.

3. T.J. HIGGINS

T.J. Higgins is Chief Research Scientist and Assistant Chief at CSIRO Plant Industry, Canberra, Australia. T.J. Higgins' major research focus is the application of gene technology for plant improvement. He is particularly interested in improving the nutritive value of plants for feed and food uses.

How do you see the present state of the art in plant biotechnology in Australia?

Australia has had nearly a decade of exposure to GM plants although there is still only one broadacre crop in commercial production here. These are Bollgard II cotton containing two different Bt genes and Roundup Ready cotton.

In Australia there is great interest in using gene-technology for both a better understanding of gene expression in plants and animals and the use of gene technology for making new varieties of plants and animals. The technology has been avidly taken up by the medical and agricultural communities. Australia has a long history and strong reputation in medical and agricultural science and in the adoption of their outcomes. It did not take much encouragement to interest Australian scientists in gene technology when it became available in the early eighties.

There was a rapid uptake of Bt cotton after its commercial introduction in 1997. The farmers quickly adopted the new varieties and reached the ceiling that was set (by the Regulator) at 30 percent of the total area of cotton that could be grown. Farmers could not go beyond 30% until a second gene with a different mechanism of action was added to the plants. That was in 2002. This new two Bt cotton was adopted rapidly by farmers. In 2004, 60 to 70 percent of the cotton area could be planted with this two gene Bt cotton. There is a very extensive monitoring of the effect of Bt cotton on the use of chemical insecticides. Chemical use has decreased in all areas but is especially marked with GM cotton.

In the case of some hard insecticides there has been a reduction of over 95 percent and this is attributed to the availability of GM cotton.

Was there a lot of discussion about the introduction of this GM cotton?

There was very wide discussion about the future of the industry because of public and grower concern about the spraying of insecticides which could occur 15 times per season. The insects became resistant to many of the chemicals. The benefits of Bt cotton were considered to outweigh the risks in (most) people's mind. Remember that environmental groups were also very concerned about the use of chemicals.

The GM cotton has been through the extensive regulatory process for environmental release and the Food Standards authority approved the cottonseed oil for human consumption.

Recently discussion about GM crops has been more obvious in the media, largely because of the approval of canola for release and because Greenpeace has funded well trained, articulate activists to come to Australia. Two types of canola have been approved: a Roundup Ready canola and a hybrid canola. They are approved by the Federal Regulator as safe for the environment and for human health. Each State that grows canola has imposed moratoria on growing these crops until 2006-2009 and until market acceptance is assured. There is also a concern that wheat, which is a major export product of Australia, might contain some adventitious GM canola seed and that this could have an adverse effect on the wheat market as well.

Are there more GM crops in the pipeline?

There are many crops that are in the research pipeline and a few going through the regulatory process at present. One of the latter is white clover, a pasture species with resistance to Alfalfa Mosaic Virus. Lupin is a grain legume that has had its seed protein improved for the ruminant animals, sheep and cattle. These two crops are in a very advanced stage of consideration by the Regulator and could be available for the market in the next three to five years. Others that are still in the experimental stage, include modified oils in cotton and canola and modified starches in wheat. There is also work on a virus disease of papaya and fungal disease resistance for grapes.

Environmental problems such as soil salinity and soil acidity are targets for GM research. Australia also participates in international research programs aimed at providing third world countries with access to GM technology where it is appropriate for local conditions.

One of the biggest potential impacts of genetic engineering is that it will contribute to more sophisticated plant breeding in the long term. The more we know about gene expression the more that we can do for the plant breeder by saying: 'this is what you should select for and here is how to do it'. Sometimes we may need transgenes, as was the case for Bt cotton, but several advances that we are making in plant breeding are coming from the knowledge that we are obtaining from genomic sciences, including the use of molecular markers and genetic engineering. The new information helps in the understanding of certain physiological traits and then selecting for them making the breeding process more predictable.

Do you expect much societal debate?

We do expect continuing debate on GM food crops. There is less concern expressed about medical applications of GM technology. The debate is robust and helps keep the issues in front of the community. There has been no physical damage to the people, places or experiments as a result of public concerns. The regulatory process is transparent and the location of field sites is made public.

Which developments in modern biotechnology do you find most exciting?

I see that one of the most desirable uses of gene technology for the future is in the human health area. Although I do not want to rule out the possibility that one can make advances in enhancing sustainability as well.

From my personal perspective I think that improvements in food for human health is an area where we can make good use of genetic technology. Examples include better levels of antioxidants, healthier oils, better starches and improving the micronutrient content of grains.

The interest in sustainability has particular importance for Australia which has a very degraded landscape. So there is a vibrant interest in growing food and fibres under

sustainable conditions such as more efficient use of soil phosphorus, nitrogen and water. In Australia a lot of phosphorus has been applied because there is none available in the soil. Research is now aimed at plants that are able to access this large pool of phosphorus more efficiently.

There is also increasing soil salinisation and acidity. Acidity is due to the practise of two hundred years of farming. This has the effect that aluminium is released into the soil solution which is toxic to many plants.

Here plant breeders are looking at all possible technologies for solutions to some of these problems and that includes GM solutions.

Developing countries?

Yes, I believe that there is a certain amount of concern that if GM plant varieties are restricted in Australia and other Western countries that they may also be restricted in poorer countries where the need seems to be greater. It is very unlikely that the technology could be developed in poor countries without assistance from richer nations. For example, in the Western part of Africa, cowpeas are a major source of protein for people in the sub Saharan region. Cowpeas are frequently decimated by insects. The yield is less than 0,4 tonnes per hectare. If the farmers spray once per season the yield is 1,2 tonnes and if they could spray four or five time yield could be up to 5 tonnes per hectare. Now they can not afford even one spray. Australia and several partners are introducing Bt genes into cowpeas for crop protection. I am aware that they may not be able to take up the technology even though it makes sense from a food security point of view. Some of these countries may be concerned about the future because it could affect their markets, even though it is highly unlikely that they will export legumes in the foreseeable future.

Do you think that these countries will have access to biotech?

I think that they will if the technology succeeds in Western countries. If it was to stop in the West then they would not have access.

Consumer reluctance and non tariff trade barriers are problems to be addressed.

Which issues will lead to societal debate?

Trade barriers, animal genes in plants, pollen outflow from herbicide tolerant GM plants to related weeds are all debated. But the biggest societal question is the multinational control of the food chain. Any economic advantage for multinational corporations is likely to raise debate and is not supported. You might convince people of the health safety and the potential benefits of GM technology but it is usually more difficult to convince them if a multinational company is involved.

Are scientists involved in the debate?

Yes, very much. Sometimes scientists from non-bio-technological backgrounds have the same concerns as the layman. In Australia the biotech scientists take a balanced approach, they discuss both risks and benefits of each new development. Nevertheless, there is a continuing need to keep the discussion in front of all the stakeholders.

What is the biggest opportunity?

I see at least three big ones. First, using genomics for a better understanding of gene action. This does not lead to a GM plant or animal. Second, I also see many opportunities for introducing new GM plants and animals that will benefit both the environment and health. Third, there is a major opportunity to deliver gene technology for the benefit of developing countries.

Do we know enough about the possible risks of all these new crops?

As a scientist I would say no, but as a scientist I would also say we never know enough about anything. I would not do the research myself if I thought there would be unacceptable risks. As we say in Australia: "I would not die in the ditch" for the technology. It is not about a technology for its own sake.

The biggest uncertainty facing agriculture in Australia is making and keeping the agro-ecosystem sustainable and profitable. It is absolutely imperative that we manage the agro-ecosystem within the natural ecosystem as well as possible.

4. MARC VAN MONTAGU

Professor Marc van Montagu is voorzitter van het Instituut voor Plantenbiotechnologie voor Ontwikkelingslanden (IPBO), Universiteit Gent, België. Voordat hij in 1999 voorzitter werd van het IPBO was Marc van Montagu professor en directeur van het genetica laboratorium van de universiteit van Gent en wetenschappelijk directeur van de genetica afdeling van het Vlaanderen Instituut voor Biotechnologie (VIB). Daarnaast heeft hij het biotechnologie bedrijf CropDesign opgericht.

Hoe ziet u de huidige stand van zaken in uw vakgebied?

Wetenschappelijk gezien gaat het goed in de plantenbiotechnologie. In veel delen van de wereld gaat het ook goed met de toepassingen, maar in Europa zitten we in de knoop wat de regelgeving betreft. Zoveel mensen met goede intenties hebben gemeend dat we de genetische modificatie in een wet moeten vastleggen. Iedereen wil wetten maken en als dat internationale wetten zijn weet niemand eigenlijk hoe die toe te passen. Dat heeft implicaties voor toepassing want overheden kunnen eenvoudig zeggen 'het is verboden', zoals het transporteren van gm planten bijvoorbeeld. Het leidt tot de grootste administratieve verwarring die er ooit kon zijn. De wetenschap ondertussen gaat uitstekend.

Wat vindt u de belangrijkste wetenschappelijke ontwikkeling van dit moment?

Twintig jaar geleden waren er nog geen plantengenomen bekend. In de jaren negentig is dat heel snel gegaan en van steeds meer planten raakt het genoom bekend. We krijgen op deze manier veel inzichten in plantengroei, de ontwikkeling gaat verbazend snel vooruit. De moleculaire biologie zal antwoorden geven op alle vragen die we met klassieke plantenveredeling niet kunnen beantwoorden. Moleculaire biologie wordt de basiswetenschap voor de rest van de eeuw.

De eerste resultaten in het laboratorium op het gebied van zout- en droogteresistentie van planten zijn indrukwekkend. Het zijn de eerste stappen, over vijf jaar kan veel gebeuren.

Wat verwacht u als meest recente ontwikkeling die op de markt gaat komen?

De wet- en regelgeving is te complex om die snel te kunnen veranderen voor plantenbiotechnologie in het algemeen. Het enige wat op korte termijn zal gebeuren is het produceren van chemische producten in planten als basismateriaal voor de chemische industrie. Het gebruik van plantenbiotechnologie in de voedingssector hangt af van de reactie van het publiek op de labeling van gmo-producten.

Ik verwacht een totale vernieuwing van de chemische industrie. Nieuwe soorten zetmeel bijvoorbeeld, nieuwe polymeren voor biodegradeerbare materialen en nieuwe vezels. Het kan allemaal, plus zoveel andere zaken, zoals het maken van waterstof via fotosynthese van een synthetische cel die zonne-energie in waterstof omzet. Op alle niveaus boekt de plantenbiotechnologie snelle vooruitgang.

Verwacht u dat ook farmaceutische producten zullen worden gemaakt uit gm-planten?

Zeker, omdat het de enige manier is om het goedkoop te doen. Er zijn zoveel antilichamen, vaccins en enzymen die gebruikt worden en waarvan de productie in dierlijke cellen veel te duur is. In het begin zullen er discussies zijn over het voorzorgsprincipe, maar als economisch geproduceerd kan worden en als de derde wereld een betaalbare geneeskunde wenst zal het doorgaan.

Bent u bang voor de uitkruising tussen gmo- en non gmo-planten?

Ik denk dat het begrip uitkruising achterhaald is. De genen die worden uitgekruist zullen geen voordeel hebben ten opzichte van de bestaande, het zal nooit kwaad kunnen. Bovendien is er geen enkele reden om farmaceutische producten te maken in gangbare gewassen zoals maïs. We kunnen bonensoorten nemen die hier toch niet worden gebruikt of andere planten met een hoog rendement

De prototypen zijn er nu in maïs en rijst. In de USA zijn zeker acht bedrijven die farmaceutische producten maken. En als die het doen zullen landen als China en India

het doen. Binnen vijf tot tien jaar zullen er zeker van deze producten op de markt komen.

Verwacht u daarover maatschappelijk discussie?

Tot nu toe is de overheid nooit tussenbeide gekomen, omdat de industrie de overheid niet in die richting duwt. Als bijvoorbeeld Unilever zou zeggen 'we moeten het hebben' dan gebeurt het want er zijn geen rationele argumenten tegen. Als Amerikaanse concurrentie het doet, zullen de Europese bedrijven het ook doen.

Wetenschappers roepen al zo lang dat niets negatiefs te zeggen is over genetische modificatie van planten. Als we het doen in speciale planten die goed gemerkt zijn kan de productie van geneesmiddelen veilig gebeuren. Ook al zullen milieuorganisaties beweren dat dat niet het geval is.

Waar liggen voor u de prioriteiten bij genetische modificatie en volksgezondheid?

Voor de grote ziekten van de planeet, zoals malaria en TBC, kun je plantaardig materiaal maken dat direct door de mens gebruikt kan worden. Voor landen in de derde wereld bijvoorbeeld. Het is immers mogelijk om de specifieke eiwitten voor deze ziekten te vinden waartegen geneesmiddelen ontworpen zullen worden en die zullen in planten gemaakt kunnen worden. Voor onze streken is het nuttig om aan die evolutie mee te werken, zodat we niet buiten de boot vallen zoals bij de landbouw is gebeurd.

Wat zijn uw wensen op het gebied van plantenbiotechnologie en voeding?

Alles voor de derde wereld. Het is essentieel dat de armoede zo snel mogelijk verdwijnt uit de derde wereld, zodat die landen een zekere toekomst krijgen. De goedkoopste manier is vooralsnog via de landbouw omdat het nog landbouwlanden zijn. Ze zullen betere opbrengsten moeten krijgen. Daarnaast kunnen planten als basis dienen voor het opzetten van nieuwe industrieën, zoals chemische bedrijven.

Die ontwikkeling zal beginnen met planten die resistent zijn tegen pathogenen, daarna zullen planten volgen die kunnen groeien onder bepaalde stress zoals droogte en zout. Rijst is al op de goede weg. Binnenkort geeft China de weg vrij voor transgene rijst en dan is het hek van de dam. Heel Zuidoost Azië zal volgen. Het begint met resistentie

tegen ziektes en het aanpassen aan milieuvriendelijkere bestrijdingsmiddelen. Rijst die beter beschermd is tegen schimmelinfecties bijvoorbeeld. Technisch gezien is deze rijst klaar. De Chinese laboratoria hebben zelf het genoom van rijst in kaart gebracht en zelf nieuwe biotechnologische varianten ontwikkeld.

Daarna zullen andere rijstsoorten volgen; rijst met betere voedingswaarde, met een hoger ijzergehaltes of vitamines. Dat is nu allemaal al mogelijk in het laboratorium. Dat wordt nu in commerciële variëteiten ingevoerd en dat duurt een aantal jaren. Dat gaat relatief snel want een proefveld in China is al snel enkele honderden hectare.

Wat voorziet u op het gebied van milieu en duurzaamheid?

Met de groeiende wereldbevolking zal de milieubelasting toenemen. Planten, wieren en algen zullen deze vervuiling kunnen oplossen, want fysische of chemische middelen zijn niet betaalbaar. Daarom is het vreemd dat in Europa de hele groene beweging daarover niet wil spreken, hoewel ze veel hebben bijgedragen aan de bewustwording van dit soort problemen. Nu dient de oplossing zich aan en dat kan alleen met planten en andere organismen.

U ziet geen bezwaar aan het gebruik van gm-organismen voor het oplossen van milieuproblemen?

De milieubeweging zal met zichzelf in tegenspraak komen als zij hiertegen bezwaar maken. Enerzijds zeggen dat er geen gmo's in de natuur mogen ontsnappen, omdat er een of ander mysterieus gevaar zou zijn. Nu zouden ze toch op zijn minst 'mea culpa' moeten zeggen en toegeven dat het beter is om de pollutie op te lossen met gmo's dan deze te laten voor wat het is.

U ziet persoonlijk geen enkel gevaar opdoemen vanuit de moderne biotechnologie?

Iedereen let daar zeer sterk op. Het is niet meer zo dat je als onderzoeker kunt doen wat je wilt vanwege allerlei wetten en regels. Bovendien, voordat een organisme tot iets kwaadaardigs in staat is zul je het met opzet kwaadaardig moeten maken.

Wordt ook in landen als China goed op de risico's gelet?

Minder, maar omdat we ons hebben geïsoleerd, hebben we geen zicht op het risico-beleid van dergelijke landen. Ministeries van Ontwikkelingssamenwerking wijzen samenwerking op het gebied van gm-gewassen af. Als we met die landen zouden samenwerken zouden we het weten en zouden we eventuele risico's kunnen vermijden.

Wat ziet u als grootste bedreiging voor genetische modificatie?

De maatschappelijk discussie, het slecht inlichten van de bevolking en het onderstrepen van de negatieve aspecten. Wetenschappers houden zich nu eenmaal niet bezig met discussies over richtlijnen of met het overhalen van een minister.

Zullen genomics en het beschikbaar komen van sequentiegegevens het gebied een versnelling geven?

Absoluut, niet alleen genomics ook bijkomende technologie vanuit de farmaceutische industrie. De moderne farmaceutische analysetechnieken maken het mogelijk duizenden componenten te zien in de levende cel. Dit geeft een totaal beeld van de cel. Deze methodologie komt nu beschikbaar voor het onderzoek van plantencellen en zal tot een doorbaak leiden. Planten kunnen grote hoeveelheden van bepaalde producten maken als je de genen en de metabole routes kent. De grootste vernieuwing vindt plaats op het gebied van metabolomics en proteomics. De plant kan zo worden omgevormd tot een fabriek van voedingsmiddelen, chemische of farmaceutische producten.

De USA en de EU geven samen 1 miljard dollar per dag uit aan landbouwsubsidies. De economie van de landbouw wordt steeds moeilijker. Als er nieuwe plantaardige producten komen, zou de landbouw minder subsidie nodig hebben en zich beter ontwikkelen. De theoretische mogelijkheden zijn er. Om het werkelijkheid te laten worden zijn economische prikkels nodig en die zullen er komen. Maar vertraagd omdat de perceptie er nog niet is. Als het eenmaal gaat draaien zullen de landen die er het eerst bij zijn het meest kunnen profiteren. Kleine Europese landen die toch niet kunnen leven van de landbouw kunnen het beste zo snel mogelijk overschakelen op gewassen

voor de industrie willen ze niet volledig een Disneyland worden. Zeker nu er tien landbouwlanden bij zijn gekomen.

Wie is verantwoordelijk voor de het feit dat de bevolking zo angstig is voor gm?

Dat is de hele maatschappij. Er zijn partijen die daar een agenda in hebben gevonden. Het is een bron van goedkoop succes. Bij monsterverhalen is er snel een echo te vinden en de autoriteiten hebben nooit een grondige analyse gemaakt. Toen ze dat eenmaal gingen doen was het te laat. Wetenschappers zijn geen structuur op zich. Laten we die verantwoordelijkheid maar delen en zeker de industrie niet vergeten die het aan Monsanto en andere Amerikaanse bedrijven heeft overgelaten.

Terzijde, er is zoveel brain drain uit Europa. We hadden zoveel verder kunnen zijn. Nu zijn alle grote centra in de USA. We hadden het onderzoek in de jaren tachtig hier kunnen houden dan zouden we nu veel verder zijn geweest.

Waarop verwacht u nog maatschappelijke discussie?

Zeker bij de coëxistentie met de biologische landbouw. Die wensen zero tolerantie. De biologische landbouw zou moeten begrijpen dat we nu planten kunnen maken die bestand zijn tegen ziekten, die zelf hun insecticiden aanmaken. We moeten discussiëren over de vraag wat het beste is voor de gezondheid. De biotechnologie is geen vijand van de biologische sector, integendeel. Hetzelfde geldt voor de ecologie. Veel ecologen hebben een verkeerd inzicht in wat de moderne biotechnologie kan brengen. Iedereen spreekt kwaad van de round up soja. Maar je geeft het gewas een voorsprong op het onkruid, het groeit boven het onkruid uit en dat houdt de diversiteit in stand. De klassieke onkruidverdelgers blijven vele maanden aanwezig en het onkruid krijgt geen kans en het ganse biotoop verdwijnt. Het is absurd te denken dat de biologische landbouw voldoende rendement kan hebben. Nu, na bijna 10 jaar publiciteit voor bio-producten is het nog niet 1% van het landbouw areaal.

De wetenschap is niet tegen de biologische sector of tegen de maatschappij, maar de wetenschappers zijn juist in dienst van de samenleving

De wetenschap is pas van de laatste dertig veertig jaar, alle mogelijke magie en onkunde is nog zeer levendig. Dat geeft een grote verantwoordelijkheid voor de overheid om duidelijk te maken dat wetenschap in dienst staat van de samenleving en de magie ontmaskert.

Welke invloed verwacht u van de gm-gewassen op de ecologie?

Stuifmeel kruist altijd uit. Populatie genetica heeft ons geleerd dat het zeldzaam is dat een gen gefixeerd raakt en wijziging aanbrengt in een gewas. De kansen van uitkruisende genen die een probleem vormen zijn miniem.

Tot nu toe zijn er geen risico's geconstateerd van gm-planten in het milieu. Wat je inkruist is niet een enkel gen, maar een groot deel van het chromosoom. Een chromosoom van een cultuurgewas draagt vele wijzigingen, geselecteerd voor optimale groei als gewas. Maar die wijzigingen zijn nefast voor het overleven in de natuur. Zonder de kunstmeststoffen en de beschermingsproducten.

Verwacht u dat er een plantaardige variant komt van de glow fish, bijvoorbeeld een kamerplant die lichtgevend is?

Waarom niet, het is gemakkelijk te realiseren. Als mensen dat mooi vinden of interessant dan komt het er. Kijk naar de blauwe anjer die een groot succes is. Waarom zou die niet lichtgevend mogen zijn? Het zal er zeker komen. Bijvoorbeeld door het wijzigen van de pigmenten komt een schakering aan bloemen met een rijkdom aan pigmenten met een heel bijzondere kleurstelling. Dus waarom geen lichtgevende planten?

5. M.S. SWAMINATHAN

Professor M.S. Swaminathan holds the UNESCO Chair in Ecotechnology and is Chairman of the Swaminathan Research Foundation, Chennai, India. Professor Swaminathan is one of the leading agricultural scientists in the world. His advocacy of sustainable agriculture leading to an evergreen revolution makes him an acknowledged world leader in the field of sustainable food security.

What is your opinion on the present state of plant biotechnology and developing countries?

It has opened up exiting opportunities in terms of what can be done about difficult problems like abiotic stress, drought and pests. It has offered us a number of opportunities that we had not conceived before. In my laboratory we have managed to transfer genes for seawater tolerance from mangrove to rice.

On the one hand it has opened up opportunities for assuring that agricultural progress continues, even under conditions of climate change or abiotic stress.

On the other hand there is also the problem of potential harm to the environment, harm to human and animal health and there are also potential economic disparities in terms of access to technology. As a scientist I am both excited about the opportunities for creating genetic combinations which can help the poor and the farmers in difficult circumstances and concerned with the inadequacies of the regulatory systems, which can ensure the safe and responsible use of recombinant DNA technology. We should utilise the opportunities and solve the problems.

What is wrong with science itself?

For more than fifty years, since Watson and Crick published the DNA model in 1953, we have had knowledge of molecular genetics. The most important thing that was wrong in science was the use of antibiotic markers in gm plants. However, now

scientists have found a solution. In case of science we can act one by one: if this is the problem this is the solution.

The other questions are more social. Who can prove that this work on genetic engineering is only for public good or only for private profit? Will it be covered by intellectual property?

The third question is: will the poor have access to these technologies? The same questions have been asked about the treatment of AIDS in Africa. It was agreed at Doha that some of the patents on medicines that are important for human health security must be made available to the poor.

These questions have to be dealt with. The scientific problems, the control of technology, equity problems, including the resources used in biotechnology.

The major problem is the question of environmental harm in the sense of super weeds. For instance GM grasses are very green and people are afraid that this kind of grass can become a species, which will spread very quickly. So far no such effect has been observed, but they may destroy local biodiversity at the field level. Another example is the experiments which were carried out in the United Kingdom. The use of herbicide resistance in crops will influence the biodiversity. In my country India very few farmers use herbicides. Herbicide resistant crops are not very relevant to us. What we need is drought tolerance, tolerance to salt, pests, diseases and so on. In India we can not displace labour by using herbicides.

So the concerns of the environmentalists are: impact on biodiversity, long term impact on the micro flora and fauna in the soil and also the genetic pollution of the primary centres of diversity of crop species, as for example Maize in Mexico.

The environmentalists are afraid of super weeds that can come up and may cause an invasion of alien species covering a large area very quickly. So far this fear seems to be unfounded. Such kind of species have not been observed yet. However, the UK study showed that field level biodiversity could be affected in case of excessive use of herbicides.

The only GM bacterium that has been used in the environment is a pseudomonas that is used for the cleaning of oil spills or for cleaning of toxins. No harmful side effects have so far been reported.

What breakthroughs do you expect in crop biotechnology?

More plants which can absorb salts, which are resistant to diseases so that we do not have to apply so many pesticides. This is in line with integrated pest management. For example, a combination of Bt against boll worm with IPM, crop rotation and so. Then the resistance is not likely to breakdown quickly. So the agronomic management of GM crops requires a lot of attention. We should look at biotechnology in the context of several of the practices of organic farmers. There has to be harmony between organic farmers and GM. Today they are highly polarised. The organic farmers say GM crops are out of bound with organic management. The GM farmers should adopt ecologically sound systems of crop management.

What do you expect to come on the market first?

Canola, Corn, Soya and other crops have been important in USA and Canada. In India we have only one GM variety of cotton, the Bt cotton. This has been approved for commercial cultivation. Like other countries we have a regulatory process. So far only the Bt cotton has been approved. There are many applicants who have applied for rice and vegetables like beans and potato. Pulses are very important for a vegetarian diet. These crops are very sensitive to the pordborer. There are now resistant varieties in the breeders assembly line.

In the next few years if public confidence increases, they will come on the market. The most important problem in my country is the public confidence because the public feels that commercial companies will trivialize those factors which are not convenient for them, like the tobacco industry has done. For a very long time this industry has known about the relation between smoking tobacco and lung cancer. The risks of GM may be underestimated while the benefits may be exaggerated. The common public perception in India results from the European debate about GM crops. If we want to benefit from this technology, we want to ensure the safe and responsible use of biotechnology. The

bioethics and the biosafety must be the bottom line, I would say. Biosafety in relation to human health, safety and animal health safety. In the USA there is a lot of faith in the technology and the regulatory authorities, like the FDA, seem to have a high degree of credibility with the public. Besides the punishment is very high. If something goes wrong companies can be fined with millions of dollars. That opportunity does not exist in developing countries, legal procedures are very long, as we have seen in the Bhopal tragedy. So people do not believe in this mechanism.

The first few products must result from public research carried out by either the national research system or by the international research system like CGIAR. The industry should go on but for the first five to six years we should make the public not feel to apprehensive of the dangers of GMO's. That can be achieved if the research is carried out under public accountability of the parliament of the country.

Do you think that there is a need for a public debate on these issues?

Certainly. What we should do is discuss the possibilities of private-public partnerships. The gap between the rich and the poor countries should not be widened further by new technologies. Because the poorer the country the more it is in need of new technology.

Could we set the circumstances for such a system?

It is a matter of public policy. The governments of the developing countries should invest more in biotechnological research by their own national institutions. Be it rice, potato, beans, any kind of crop that is important for that country. Many of the varieties of such crops come from public institutions. Then they should ensure that there is no discrimination in the way of delivering technology to the farmers. In developing countries you must strengthen the capability of doing biotechnology research.

In the second place, you must also see to it that international public institutions are sufficiently funded and supported. Their aim is to help farmers.

This also goes for the private sector. When they make a discovery, such as salinity tolerant rice, they should ensure that it is available to the resource poor farmers also.

This can be done in two ways. The government can create a trust fund from which compensation can be paid to the companies. Companies are not philanthropic

institutions, they invest money from shareholders. However, the government should ensure that products like vaccines and drug and other technologies will be available to the poor. There should be agreements with companies that their discovery and product also become available to the resource poor farmers.

How about the IPR?

Have a patent, even in publicly funded institutions for the reason of defensive patenting. Make it available at low costs to those who cannot pay and charge the costs to those who can pay. In India some hospitals make one third of the beds for the poor for free. The well-to-do people pay some extra for the others. Where there is a will there is a way, if you want to ensure that there is equity in sharing the benefit of new technologies, we must ensure that we do not deny the poor access to new technology.

Which are your priorities in biotechnology in relation to developing countries?

First priority in India is the abiotic stress for salinity. Water is a very serious limiting factor. Plants, which can grow on sea water, are therefore very important. Land is a shrinking resource. Secondly, the pests and disease resistance of plants. Developing countries mostly have a climate that asks for all year round pest control. We need crops that are resistant to pests and diseases because these countries cannot afford the use of expensive chemicals to fight these diseases.

The third priority is improving the quality of the materials like the fibre of cotton and jute. For rice and other food crops the nutritional properties have to be improved. The poor people have no access to a wide range of food and vegetables.

In every crop and every commodity we must set priorities for making investments in such enhancements.

Which issues should be discussed in a societal debate?

The main issue is biosafety. Environmental safety, human health safety and animal safety and further also IPR issues.

What do you expect from the influence of genomics on plant biotechnology?

It will make it more precise: more efficient farming, more efficient breeding. We will obtain marker led breeding for desirable traits. It also helps us to recombine with better precision. The donor genes can be better identified.

Do you see new techniques beside genomics that will have great influence in the near future?

I think nanobiotechnology will also add up to an even better precision than genomics will do. Science progresses very fast, not only in plant biotechnology also in terms of human and animal health, in finding new medicines and vaccines. The progress will continue. We are now entering the border of science and the territory of the unknown and therefore we should be more humble. We should hold a strong ethical control over new technology, otherwise the technology will turn out to be a threat rather than a blessing.

6. STANLEY FALKOW

Stanley Falkow is Professor Microbiology and Immunology at Stanford University School of Medicine, Stanford, USA. Falkow's major research focus is to understand how bacterial agents cause infection and disease.

I am seventy, and I am telling everyone that it is the most exciting time in my career. There is a convergence of genomics, molecular biology, bioinformatics and telecommunication that really revolutionizes the way people think and handle information. And then new technologies, like DNA micro-array and RNA-i, just made it possible to do experiments in a global vision of biology that we did not have before. It is probably going to be seen as a unique time in scientific history, and right now genomics, in particular, is predominant but it is a portal to a lot of discoveries that will be made. That will have a major impact.

What do you expect on the short term?

I expect the ability to predict the response of patients to certain kinds of anti-cancer therapy. Now we can predict which of the patients will respond to a certain therapy and which will not respond.

We will have potential to address the global infective diseases because we have new ways to make vaccines and chemotherapeutical agents.

What will be overriding and will have an impact is we can begin to look at the human genome. We can begin to understand which genes determine the susceptibility and resistance to certain diseases, which will be useful in the clinical arena. It will also have predictive value for knowing how to handle patients, but it also brings up the factor what will you do with the information if it contains facts from persons who are perfectly well and you are only talking about disease probabilities. What impact this will have on insurance and on all kinds of issues like employment depends on how government and society want to use this information. For people in ethics and in human genetics and

medicine this is more and more becoming an issue. We participate in a study in Vietnam and we are able to predict which people are at risk of getting a severe disease. That alerts us.

One should try to anticipate how to handle personal information. The difficulty right now is the free and open access to scientific information. The literature is now overwhelming and moving much more quickly than governments and politicians think. Technology always has that built-in difficulty that it usually moves faster than society, as the cell phones have shown. Governments should be prepared.

Do you see products on the market?

It is starting. A lot of smaller companies now produce DNA micro-arrays. They become faster and better and will become a research commodity. This accelerates the way to do these experiments and use them in a broad spectrum. They will become available for anyone in science everywhere in the world to do these kinds of experiments. We will have global information on any individual and also about plants and animals. Breeders worldwide will use DNA analysis. People in the horse racing industry are already using this information in their breeding program. It reaches all levels. Clearly one of the goals is gene therapy for humans. Also stem cell research will have a major impact.

When do you expect gene therapy on the market?

I cannot say, but on the other hand if you consider stem cell transplantation as a form of gene therapy, and I think it is, then it is virtually already there. It depends on the availability of stem cells but there are companies in the US that did this five or six years ago under less than optimal conditions. Here the societal debate has caused a pause in the development to decide what to do. In the end most countries will decide that stem cell research is an appropriate way to proceed towards the therapy of a number of diseases which are currently not treatable. Even in the USA this will eventually happen.

Which developments do you find desirable in genetic modification?

It is hard to say. Thirty years ago when the debate about recombinant DNA started, I really learned an important lesson in dealing with small communities and their governments. What I learned was that if scientists decide that something is worthwhile to do, like genetic modification, they may think that they are doing the right thing and they may believe that they have all the information. However, the fact is that society must be willing to participate in that development, but society is not always willing. In the end the government has to decide how to proceed. I do not think scientists can.

Do you think scientists inform people well enough about the developments?

Scientists are too excited about the possibilities and they tend to dismiss thinking about the impact on society. The problem is one cannot tell what the long term impacts will be. Look at DDT. It had a positive effect on malaria. But in the end, it caused a problem in the environment. These are very hard things to predict. I would be very hesitant about what is good modification. The risks can be more than the health of the environment. I feel strongly about privacy and freedom and some technical developments could adversely affect these liberties. I think society and governments have to decide which things they want and decide their relative priorities. Governments have to learn to listen to both scientists and members of their society at all levels. It is really encouraging what the Dutch government is doing, their wish to get this long-term view. Politicians are often amazed that scientists can tell them years in advance about new technology and its implications. But when they go to their colleagues and talk about it they are not interested because they are only interested in what will happen before the next elections. They are not thinking about the long-term effects.

Which issues do you think should be part of a societal debate?

We should be very careful and take a step by step approach. It is very hard to create a balance between being too cautious and being too optimistic. There has to be the right pace, so one does not inhibit the evolution of technology but at the same time does not apply it too quickly. For example, I do not think we truly anticipated that people who use cell phones inside their automobiles are as distracted as people who have had two

drinks. People did not expect this. And the debate is now whether we should stop people using their cell phones in their automobiles. Now they use them on a regular basis and at least demand to use them. As for TV, it never was anticipated that TV would have such a deleterious effect on the education of children. In the case we are talking about the actual modification of the gene pool. I think one has to be very careful about the long-term implications.

The USA FDA took a very cautious approach towards plant biotechnology. Nevertheless the first product that came on the market years ago, the flavour saver tomato, failed because it did not taste any different or any better and people had to pay more for it. The other aspect was that people were so afraid of it that a lot of professional chefs would never use it. All the discussion was about the effect on human health, not on the economics. In this case we have to assure that the extra costs of developing these products are worth it to society.

In which cases do you think the general public will accept biotechnology?

Food is difficult, although in the developing world it has great potential. It can be a revolution in terms of the ability to grow plants that grow under drought conditions. It has the ability to make these countries independent. On the other hand, it is not such a major issue in some of the technological developed countries to use the techniques in plants and animals under conditions that might help these countries evolve. But it is hard to anticipate what people really believe about it. But if people can buy food that tastes better and lasts longer, they will accept the technology.

Do you think that biotechnology can help realizing a more sustainable world?

I think it can be in terms of pest control and productivity. That is why the sequencing of the rice genome was done as quickly as it was. That is why there is, for instance, such an enthusiasm about the possibilities of controlling malaria, which has such a major impact on the world. I would love to see global infectious diseases controlled because that is the largest cause of death and suffering, particularly the child diseases are devastating. I think we have the potential to conquer these diseases over the next quarter of a century. In diseases like cancers we will have the ability to control them

like we do now with diabetes. That impact on the globe will be incredible, in population, in productivity and in demand for resources that we may not have anticipated. Genomics will be the driving force.

Do you see a relation between GM and bioterrorism?

The potential is there. But I think the view of the US government towards bioterrorism is virtually hysterical and not very sensible. In the US they drew up a list of micro-organisms that are the best organisms for bioterrorism. So telling people which organism they should work on or not. The ability to modify organism will become easier and easier. The theoretical ability to specifically target organism to specific groups of individuals is not outside the range of possibilities. So that might be a problem but I do not think that fear of what a group of misguided individuals might do should guide the policy towards biological or medical research. I am not a great believer in programmatic science history. If you support the brightest people, in the end they are the best investment. Investing in education is the best investment.

What are the biggest chances for genetic modification?

The antibodies that are coming to the markets as specific drugs and less toxic drugs are the first steps in the revolution of genetic engineering. The next thing can be increasing productivity with respect to crops and animals.

What do you see as the biggest threat?

The unbridled enthusiasm. That is where we always can be caught by not taking an intelligent view. Genetic change is not so easy to reverse. Especially not in humans.

Who do you think is responsible for the possible risks of these news techniques?

I think in the end it is the government. But an international action will have to be set up to train young scientists in the ethical, societal and other consequences of their work. They are part of a larger society. Their impact is more than their desire or need to know, which is the driving force of a lot of science. It is promising that young people seem to be more aware of these things.

7. WOO SUK HWANG

Woo Suk Hwang is Professor of Veterinary Medicine at the University of Seoul, South Korea. Together with Shin Yong Moon he led the research team that announced the first successful efforts to clone human embryos.

How do you see the present state of the art in your field of embryonic research and cloning?

At this moment embryonic research worldwide is focused on establishing the embryonic stem cell and differentiation of embryonic stem cells to specialized cells that can be used to treat patients with degenerative diseases.

Clinical application of embryonic stem cell research may be limited because of immune rejection. To overcome immune rejection, our group is trying to establish cloned embryonic stem cells. Within embryonic stem cell research most people focus on derivation and differentiation of stem cells.

People try to make embryonic stem cells differentiate to neuronal cells to treat Parkinson's disease. Other people focus on differentiation of embryonic stem cells to pancreatic cells to treat type 1 diabetic disease. Our group is interested in treating patients with spinal cord injury. We are developing an animal model of spinal cord injury and have the embryonic stem cell differentiate into specific neuronal cells and treat patients with spinal cord injury. That is our final goal but for that we still have to do a lot of research.

Do you think the ethical discussion about your work will lead to societal debate in your country or in other countries?

There are different opinions in our society. We have to respect the different opinions in Korea but our research group works strictly by the guidelines set by the Korean government. We understand that there will be ethical debate but our research goal is to

use the embryonic stem cell for therapeutical interventions and not to clone the human being itself. There is concern but we hope that we can continue our work under the present guidelines.

Can you describe the restrictions within these guidelines?

Under the Korean legislation we can do stem cell research and we can also do therapeutic cloning research. But we now need to obtain a license from the government.

For each new experiment you need a new license?

Yes, that is how the government regulation works. And the guidelines will be effective from January next year.

You have to wait until next year before you can start new experiments?

Yes.

At the moment there is a moratorium on your research?

Yes, right now we have stopped the establishment of new stem cell lines. We are now focusing on some basic research like the differentiation and characterization of our stem cell lines.

Is the discussion about the new guidelines an international discussion or is it strictly limited to your country?

Different countries have different guidelines. The United Kingdom allows therapeutic cloning but the USA, as far as I know, try to prevent therapeutic cloning. In our guidelines, I think the government tries to refer to guidelines from other countries and in this way set guidelines according to the Korean society and ethical concern.

Your government discusses these guidelines with other governments?

I am sure that they refer to several guidelines from other countries.

Do you think you can go on with your work when these restrictions are in use next year?

Based on the guidelines, once we have the license we can go on with our research. We hope to get a license from the government but we are not one hundred percent sure that we will.

What do you think the restrictions of the government might be?

The government said it would only allow a limited number of research teams for therapeutic cloning but I do not know exactly how many research labs the government will allow.

At this moment therapeutic cloning is allowed. Reproductive cloning is prohibited.

When therapeutic cloning is allowed, what do you expect from these experiments on the short term?

We investigate the possibilities of therapeutic cloning to treat patients without the complication of immunological rejection. We want to apply stem cell research in the clinical setting after animal studies have been performed. Therapeutic cloning is one of the ideal ways to overcome immune rejection. That is what I expect from the therapeutic cloning.

For which diseases will therapeutic cloning be effective?

I think at this moment neural diseases, like Parkinson's disease, will be the first to be treated with embryonic stem cells. In addition, some people try to apply the embryonic stem cell to diabetes, spinal cord injury or cardiac disease.

As far as I know many research results have been obtained for Parkinson's disease. So we expect that Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases are the first diseases for which stem cell research will be effective.

When do you expect results from this research?

For most research fields you cannot exactly tell. I think the real clinical application cannot be achieved within ten years. Even if we can make stem cells differentiate into

specific cell types we need to go on with preclinical studies in dogs or monkeys. These studies in animals will be done in three or five years.

Similar as for drug development, you need several clinical trials to get the drug on the market. And this will take at least ten years.

Do you think that once your government has licensed your research there will be no discussion about it anymore?

When we published our paper there was some discussion about our research. There will be discussion whether the government will license our research. The government will install some kind of committee to decide on these kinds of issues. The parliament will also try to install a national ethics committee. This committee could decide on the concerns on these types of research. With these committees the government will finally decide whether they will give the research team permission to set up therapeutic cloning.

Do you think the moratorium in the USA on this type of research will be lifted in the near future?

As far as I know a lot of stem cell research is done in the USA. The USA government should put more research money into this kind of research.

There are stem cell lines available in the USA and worldwide. President Bush announced that the USA will only support research with federally registered stem cell lines.

After it became clear that the Bush administration will prevent the use of federal money for stem cell research, the state governments of California and New Jersey announced that they will raise money for stem cell research.

Is the pharmaceutical industry interested in this kind of research?

In Korea some companies are interested but I do not know whether they have already put some money into this type of research.

Is there a discussion about the borderline between stem cell research for therapeutical cloning and research for cloning of humans?

The government will only allow therapeutic cloning.

In the government guidelines there is a clear distinction between therapeutic cloning and reproductive cloning.

Besides Korea, which other countries do you think are good at stem cell research?

The United Kingdom, who already announced that they will lift the ban on stem cell research. As far as I know in the United Kingdom a research groups has applied for a license to set up therapeutic cloning. The United Kingdom will be one of the leading countries in therapeutic cloning research.

Once the USA government allows therapeutic cloning research, they will be a leading country because they have a lot of research money. But I am not sure whether the USA government will allow therapeutic cloning.

Another country is China. China has recently put a lot of money into stem cell research. Belgium may also be a leading country because the government has allowed therapeutic cloning.

Do you see other diseases that are interesting for this type of research?

Theoretically, stem cell therapy can be applied to many different types of research. But that is the ideal way of thinking. In reality people focus only on several types of research. This includes neurodegenerative disease, like Parkinson, acute lymphoproliferative disease, Type 1 diabetes, cardiomyopathic disease, spinal cord injury. For these diseases it has already been shown that stem cells can be induced to differentiate to the specialized cells involved in the disease.

Perhaps when stem cell research continues, more diseases can be targeted with stem cells. This requires knowledge of the mechanism through which stem cells differentiate to particular specialized cells. You need to know the conditions required for the differentiation.

Is genomics important for the development of your research?

Yes, but not only for stem cell research. Genomics is important for all fields of research on human diseases. Genomics is the driving force for future research and will excellerate the stem cell research.

When genomic research goes on, the function and regulation of many genes will become known. This knowledge can be applied to stem cell research. It may enable us to have stem cells differentiate into a larger variety of specialized cells. At the moment, we only know the differentiation pathway that the stem cell has to go through for a few cell types.

Do you think cloning is different from genetic modification?

I think cloning is not the same as genetic modification. When we clone animals we do not modify the animal's genome. We duplicate the genome.

Do you think there is risk involved in stem cell research?

When we published our paper most people were concerned about reproductive cloning. That is why our society wants to make regulations to prevent reproductive cloning. It is our societies' job to prevent reproductive cloning.

8. FOTIS KAFATOS

Fotis Kafatos is Director-General of the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Germany. He is member of the Scientific Board of 'Grand Challenges in Global Health Initiatives'.

How would you describe the present state of the art in your field of research?

I work in different fields of research but with respect to the field of functional genomics I can say this is a very rapidly advancing field.

The study of the malaria parasite and its transmission, a field I am working in, is an example of how functional genomics has broken open a field that was dormant for a very long time, and I think that it is symptomatic of the new phase of biology, which is not just high through put biology but which is combining high through put biology with experimentation and computation biology.

This is a very dynamic, rapidly advancing field, and I think that is something that your or our country, with a serious science policy, wants to aspire.

What is so rapidly developing?

Basicly in every system, whether it is microbiology, parasites, animals or plants, the ability to decipher the DNA sequence, and the bio informatics to understand what the genetic background of the whole organism is, is rapidly developing. This has created the opportunity to understand not just one thing at the time but to understand how the whole organism works.

And through genetic modification, either gene knockdowns with RNA-i or transgenics, you can modify the expression of a particular gene, even sets of genes, and experimentally test your hypothesis. This is the signature of the present phase of biology that allows us to take a very ambitious goal of understanding complex biological systems. In this way we are able to modify biological systems according to

our understanding in ways that can affect their performance. That is a way forward in which functional genomics meets biotechnology because it becomes possible to change organisms so as to enhance their performance, whether it is agronomic quality of plants or animals in agriculture or in production of useful substances by for instance microbes.

What results do you expect on the short term?

For example in plant biotech, which is a field that has been plagued by more controversy than most. I think the controversy was generated, and cultivated I should add, by focus on genetically modified plants that were designed primarily to protect the intellectual property of biotech companies, like Monsanto. I think that is changing now. First of all the social reaction but also the developments in science are moving people to bring in desirable characteristics. I think that what will be happening on the whole scale is that intensive agriculture can actually be sustained with less input, in terms of pesticides, for example. I think we are moving in the direction that genetic engineering will be ecologically beneficial. It will certainly reduce the impact on the environment. I think these are changes which are coming up. Opportunities in farm animal biology will be comparable.

And although it has suffered setbacks, I would say that genetic therapy is not going to remain dormant for very long. Especially because the opportunities are now also supported by stem cell biology. On an individual basis it is possible to modify the body in such a way that people become healthier and can have a longer and more satisfying life.

Do you expect ethical debate on these issues?

Of course, and I think it is quite appropriate to have ethical debates on these issues. I would like to point out the debate which started when the first IVF baby was born. Many people, including myself were concerned at the time that this would open up a slippery slope. In the present more than a million children have been born by IVF. And society as a whole has recognized that it is a life and family enhancing procedure.

So I think that debates will arise. What we need to do is not to put debate in the context of political argument and hidden agendas but in the context of people who are prepared to modify their views when more information and data are provided.

You probably know that we have a science and society program here at the EMBL and we train our people to think seriously of the social implications of research (you also have very good people in that direction in Holland). Not in terms of being afraid and wanting to stop the progress of science but to critically examine whether at any particular time this is something that should be done or not, and to think about the applications of technology rather than the development of basic biology research.

Which issues do you expect to be discussed first?

Reproductive aspects will probably remain very high on the agenda and also genetically modified animals and plants.

Which developments do you think are desirable for society?

A development that would be high on my list is to enhance the quality of life of people throughout the world. I think the needs of the developing countries should not be lost, spite of the fact that we in Europe and US have the luxury not to need the increase of productivity in agriculture, animals or plants very much. Others do not have that luxury. And I think that what is coming in Asia will also come to Africa, I hope not in a too distant future. What one needs to do, is make sure that any intensification of agriculture is accompanied by developments which actually reduce the necessity of using toxic chemicals. This is in fact one of the strongest arguments why transgenic plants or animals might be helpfull to society.

Do you think that the argument of sustainability will be dominant in this discussion?

I think that it is an important component but I do not think that it should be dominant because also sustainability is a matter of definition too. What is sustainable at a particular phase of ecomic development may not be sustainable at a different and lower level of ecomic development. So I think that this should be looked at in a dynamic way. And I certainly think that we should facilitate the development of science in the

developing countries. That is where the ethical dimension of European or developed countries in science lies. And we should encourage people to make their own decisions and not make decisions because they are forced, for example by restrictive laws, to bring in genetically modified food, but by allowing people to be equal partners, to make their own decisions in their own social contexts.

What do you see as the biggest risks for modern biotechnology?

The biggest risks are to move too fast in directions where unexpected consequences may happen. Take for example the genetic therapy trials that recently created some concerns because on a couple of occasions leukemia developed.

I think that sometimes technology needs to be looked at a bit more critically.

Which technology especially?

Any technology! And that includes genetic engineering. However, it is important to distinguish between freedom of basic research and applications of the research. I think we should never try to block advances in science. This will not work and it will be self-defeating and will be an insult to the freedom that is so central to our societies. On the other hand, when to use new techniques that become available as a result of basic research, is a matter of social decision.

Therefore I think we should not demonize research or even new technologies but we should have a sober and serious discussion of what needs to be done and when.

Which developments in biotechnology are dangerous?

My personal view is that intervening in the germline, essentially affecting the genetic composition of the future generations, is not a wise thing to do. There are counterarguments to that but I think that we just do not know enough to make such decisions safely. If we make decisions that do not affect just us individually but also future generations I would take a cautious approach. On the other hand I think that the abilities to use possibilities like genetic therapy or stem cell cellular therapy for individual amelioration of disease is a development of what we do every day. When you look at chemotherapy or irradiation, we are knowingly exposing ourselves to

substantial risks, and that is appropriate, but we do not want irradiate our sperm and pass it on to future generations.

Do you think these issues are worldwide well controlled? Are the standards in Asia the same as in western Europe?

No, I think that the world is not a homogeneous place. Even if we look at western countries we have rather different attitudes. For example, in the so to say more fundamentalists sectors, for example in the USA, the attitudes are very different from the more liberal views that exist in other parts of the world (for instance Asia, and to some extent in Europe). Another example of two societies with different perspectives is Israel vs USA. They have different perspectives of what is and what is not appropriate, although within the USA, like in Europe, the views are very heterogeneous. This heterogeneity is a very valuable part of our culture. We should not allow a restrictive position, which I think can actually be authoritarian, to take place.

In other words, I think that the policy that has been instituted on stem cell research in some of the western countries is problematical in terms of denying the very real opportunities for human support and well-being that the technique is likely to bring.

Which developments are worrying you most?

I would be very worried about trying to affect the germline and in this way affect future generations.

What do you expect of the research on malaria in the near future?

We hope that in the foreseeable future, it will not be next year, it will not be in five years, but I expect that with the kind of work that is done in the field right now, we will generate new and very effective methods that will be one of the many ways that we will be addressing malaria. It may happen in let us say ten years from now.

Malaria is a very serious disease as you know, about one third of the population is at risk. I think we have a real responsibility to bring the opportunities arising from modern biotechnology to play. Some people think of this in terms of transgenic interventions. Personally, I think that we should put greater emphasis on chemical intervention so not

to try to kill all the mosquitoes because that is very difficult to do, but at least to protect humans from transmission of the disease by the mosquitoes.

But certainly in ten years from now the landscape of the disease will be very different from what it is now.

In which way?

As I mentioned, for example in trying to prevent transmission of the disease from an infected mosquito to a human being by chemicals that block the parasite in the mosquito. That is one approach that our lab is pursuing. Others are pursuing the possibility of transgenic mosquitoes. That is an area of controversy, and one needs to proceed carefully to make sure that everything has been thought through and has been tested under controlled conditions. I think that will still take a long time.

And I think there will be novel insecticides that will come out of the genomics studies of the mosquito.

I think all three areas are very interesting but within different future timeframes.

Who do you think is responsible for controlling these risks? The governments, the pharmaceutical industries or the scientists?

I think the scientists have a responsibility to be sensitized to and take into account the issues that we are talking about. Similar to the way that we are trained how to use radio-activity we should be trained on how to use biotechnology in a safe manner.

I am totally against the concept of the precautionary principle which has gained some critics in Europe. I think that is a deeply conservative, and even reactionary, principle (meaning that we will not do anything until we are one hundred percent certain that there will not be any risks). You will never be honestly one hundred percent certain that there are no risks and you cannot go back to the primitive life that our ancestors had a thousand years ago.

So I think we need to be sensibly trained and sensitized, people in science should be socially conscious, as we do in politics, and in the industry.

I think that the government does have a role in a certain framework but they should not do this so arbitrarily and they should not do this for the purpose of gaining a few votes.

I think that is a real risk (people trying to pander part of the electorate and gain favour by pretending that you are safeguarding the world)

Instead I think that governments need to develop a serious process of debating and making decisions on a fair and logical basis. In that respect the National Research Council of the USA sets a real example. In Europe we tend to be distracted by political pressure groups and I think we suffer from a development of a framework which is not designed to contain imaginary danger. I think it is important to fairly analyze and weigh the dangers and benefits. When I hear people say 'this should not be done because it is bad', I know there is trouble in that area. If I hear 'because of this, this and that risk we need to be cautious' I feel that people have really thought about it.

Do you think that scientists are able to assess these risks realistically?

I think scientists have the obligation and do have the expertise to assess risks. I do not think that scientists should take the final decision on applications, I think those are social decisions. We should educate the public, we should develop training in humanists and social science. Political leaders need to be well informed on the basic ideas of science so they can deal with it not as a black box but as something that is approachable by ordinary, educated people. And especially in countries like Holland, Germany and most of Europe, there is a very good educational system, and those systems should train people in science as well as in the area of interests to the individual. I think we should all be exposed to the scientific method.

Which new techniques will have a great impact on your research in the near future?

The techniques that we discussed in this interview will all be very important. In the next period of time the ability to turn off genes will be very important. The RNA-i technique is going to be central.

And similarly, the stem cell approach for somatic regeneration and repair will be very important. I think that technique opens really new approaches. Also bio-informatics will be important.

9. INDER VERMA

Inder Verma is Professor of Biology, Laboratory of Genetics, Salk Institute, San Diego, USA. Professor Verma is one of the world's leading authorities on the development of viruses for gene therapy vectors.

How would you describe the present state of your research field?

The whole field is very exciting now we have available the sequence of the human genome and the technology where we can knock out genes in the whole animal and in cells.

What applications do you see?

In the long run the possibility of curing human diseases, especially cancer. We had only three ways of treatment: surgery, chemotherapy and irradiation. Now, for the first time we have drugs that are selectively targeted to a tumor, via monoclonal antibodies or by targeting a specific function of the cell and in that way interfere with the process through which normal cells become cancer cells, an example is the drug called Gleevec. The idea that you can target a set of very selective disease prone entities will allow you to make a much better drug with much fewer side effects. This is a major discovery in the area of the brain. Where we can start thinking about targeting very specific pathways that are involved in very specific diseases in a very specific fashion. The big effect will be the development of targeted drugs with which the quality of life will be better. We have already seen the first drugs on the market, I mentioned Gleevec against leukemia. The others are Avastin from Genentech, Erbutax from Imclone and Ambril for rheumatoid arthritis. We now have half a dozen of such drugs and another half a dozen in the pipeline. The specificity of the drug without affecting the quality of life is a big achievement. The quality of life is very important, longevity is not an issue as such but the quality is.

What do you expect for the mid to long term?

The ability to slow down the progression of disease, alleviate disease or cure disease is the next midterm effect. In 2020 we will probably have most of the metabolic diseases under control. We may have changed cancer into a chronic disease. It will not be wiped out but it may become a chronic disease like rheumatoid arthritis. For example take AIDS ten years ago people died left and right. But now at least in western countries people get the drugs and they are not dying that fast. Aids is turned into a chronic disease with a reasonable quality of life. In 2020 we will have turned cancer and diabetes into chronic diseases.

The big developments will be in research on the brain and the mental diseases. We know nothing about schizophrenia or depression. The central nervous system will be the main target for pharmaceuticals in the next fifteen years. There is a lack of knowledge about the precise mechanism. In the case of depression there are perhaps nine or more receptors in the brain. Some are involved in schizophrenia, some in epilepsy. Some treatments simply inhibited all receptors. Now, there is knowledge of how each one of the nine receptor functions. So you can make a drug that is selective to that. Knowledge of the mechanisms and genetics of the disease and identification of very specific components that are involved in those long-term chronic diseases and long term CNS diseases, necessary to develop these drugs, will be obtained.

The ability to do pharmacogenetics for families with histories of CNS diseases. Take Huntington we do not have a cure yet but at least we have identified what is involved in the cure. When people know this target they will never fail to pursue it.

Do you expect discussions about IPR?

More in Europe than in the United States. Discussion whether at least the developing world can afford any of these drugs. What will be the price and the managed care? There will be a lot of pressure to shorten the time by which major pharmaceutical companies have their protection of the patents. They will claim that they have to invest in research in order to be able to find something. Downstream users will say it is just too expensive. There will be a discussion that the IPR for Pharmaceuticals is so

strongly held that no one can use it and that they are only affordable for rich people in rich countries. The biggest issue will be the affordability.

Which techniques do you think will have the biggest impact on human health?

I think it will be a combination of imaging techniques and pharmacogenomics. This will give the opportunity to make diagnostic tools more precise and individualize the therapy.

Do you think individual gene therapy will eventually become a success?

It suffers from a lack of success and as long as no successes are reported the use will be limited.

Does the development of successful gene therapy for genetic or acquired diseases require more basic research? If yes, what kind of research?

Both, it will be a lot more in use for acquired diseases like cancer, neurodegeneration etc. The basic research will continue to be essential as the clinical trials move forward.

Which scientific developments or applications will lead to societal debate?

Stem cells, cloning (therapeutic/reproductive), genetic enhancement, behavioural drugs.

How can we inform or educate people on scientific subjects like gene therapy or stem cell therapy?

Newspapers. Media is still the best but we also should educate at the high school levels. Equally important is to educate the legislator by scientists.

What areas of genetic modification may lead to unwanted developments?

Most likely in performance enhancement like athletes using Epo, growth factors etc. Any germline modification will be viewed with great suspicion.

10. IAN WILMUT

Ian Wilmut is joint head of the Department of Gene Expression and Development, Roslin Institute, Edinburgh, Scotland. His research interests are early mammalian development, embryo manipulation, nuclear transfer and gene targeting in mice, cattle, sheep and pigs. In 1997, Ian Wilmut led the team that produced Dolly, a sheep cloned from the cells of an adult sheep.

What do you see as the most recent important developments in your field of research?

The use of a particular type of virus, lentivirus, to carry DNA into animals in a very efficient process. A high percentage of the embryos survives the treatment. Almost all of the animals born carry the additional gene. Sometimes they have more than one copy of the gene so to fully understand the effect of the modification you have to look at the second generation. This is such an efficient way that it will transform the research face of this work. It is now much easier to find out what will be the particular effect of a gene than it was in the past. One of the problems in the past was that only a low proportion of the embryos treated became transgenic animals.

Another thing that has changed over the years is that people are now able to mature embryos from most of the farmer species in the laboratory. So the effort needed to create transgenic animals has changed dramatically. This is the case for adding genes. The so-called RNA-i approach to turn off a gene is a process that still needs to be confirmed in animals. If this can be performed in a system and in a tissue specific way this will be another major advance in the research phase of the project.

However, it should be considered whether it is acceptable to modify animals genetically for commercial purposes because the site of integration of the additional gene might be uncontrolled and there would be the risk of damaging existing genes. So it still is a unique process of change using nuclear transfer in an animal population. The research phase would be much easier and quicker if this process could be better controlled.

What do you expect on the short term from these new techniques?

Two broad areas of science. One is the method of making genetic changes, the other is the identification of the genes of life stock species. As people begin to identify genes that are or may be important in animal health or productivity it will be possible to use these techniques to study the genes more precisely. These are two complementary techniques for the mid to long term.

Traits that you can change by conventional selection, such as growth, carcass quality and ordinary breeding, will probably change because of this. Its even likely that if you identify a particular form of a gene that is beneficial to have, it will be easier to introduce it by cross breeding than by genetic change. It depends on the population in which you identify the allele. Take for instance Chinese pigs, they are very fertile. If it was discovered that a particular allele largely contributes to that fertility it could be a significant choice if that particular allele could be introduced by cross breeding but this would take several generations. The alternative would be to change the allele in the breeding population. That is already very efficient. On the long term it might be possible to change some traits by transgenics but this is not yet clear.

There are some things that you can only change by transgenetics. In terms of trying to make animals resistant to infection in the way that is done in plants, it is unlikely that we find a natural ability to resist infections. So you have to establish systems in which cells can not be affected by viruses, or a system in which the virus is destroyed after entering the cell. However, we will not completely understand the biology before the mid to long term.

Which developments do you see as desirable in combination with GM animals?

One example is to introduce resistance to viral infections, for example foot and mouth virus for which no effective vaccine is available yet. There is still not an effective vaccine. An alternative strategy would be to introduce an RNA-i fragment into the cell which destroys the viral RNA. It is not sure that this is possible. We would certainly advocate development of that technique. More than sixty percent of the infections of live stock are RNA-viruses. All are vulnerable to this approach. If the cell could produce the complementary RNA using the RNA-i systems, viral RNA would be destroyed.

GM animals for human health or pharmaceuticals?

I am not familiar enough with this. Our embryo group is to understand the cloning process to improve efficiency. If people wish to make a precise genetic change in live stock you can imagine two ways of doing this. One way is the use of nuclear transfer. The other way is using embryonic stem cells. Our interest is to understand these basic systems in order to be able to offer a method of precise change in live stock which is scientifically acceptable.

Do you expect ethical and societal discussions about these new techniques?

Yes, but I think it is fair to say that nobody is strongly motivated for such a discussion until you have the possibility. Nobody, including the scientists involved as well as the journalists and the general public. In the end of April we had a rare event. As part of a bigger meeting, I spoke with a group of British farmers and the government about genetic modification of animals. But normally you do not get that kind of interest at a general public meeting until there is a possibility of doing it.

If my colleagues can make animals resistant to foot and mouth disease and if a well-known scientific journal publishes it, there will be interest in a discussion and it will be very heated. But at present time it does not seem to be an important issue.

Which issues might come up in the near future?

The RNA-i system has not yet been fully discussed in the scientific papers, even the lentivirus topic is not fully discussed in the public. I suspect that there would be some discussion about both of these. Initially it would be more academic.

It will really become a key issue when something could be achieved in the public context. If we can, for example, make animals resistant to foot and mouth disease, nuclear transfer would provoke public debate.

What about the genetically modified giant salmon in the USA?

That certainly will raise public interest. There are two different aspects to transgenic cattle. One is the environmental effect. Fish and plants can escape. Mammals like pigs and cows cannot escape and can readily be identified. Thus, for safety reasons there is

a big difference between salmon and pigs. On the other hand there is the more ethical issue whether it is acceptable to genetically change animals. At this point the discussion is similar for fish and mammals. People will ask what is acceptable for the animal. For example, is it acceptable for the fish to grow much bigger? Is it acceptable to be farmed in such an intensive way? The key impact on the public view in this country may depend on the effect that will be obtained. If it is something that is both harmless for the animal and which is to the human benefit, such as foot and mouth disease, I personally believe that the public will change its view. But if you simply say you will create animals that grow more quickly and produce meat more efficiently, I really do not think that the people in this country will respond well to it.

What do you see as the topic with the best opportunity for genetically modified animals?

Disease resistance and making it safer for humans to consume the products. This also the case for developing countries although the infections might be different there.

Do you also see a relation with improving sustainability?

It is not a major point yet. The general public has just begun to think about these things and the same holds through for many academic scientists.

What can be a setback in the development of GM animals?

The public opinion certainly. In the UK there is not much discussion about the glowfish but there is discussion about many similar issues. It could be a serious handicap. It is very important to have a socially acceptable project which is feasible quite quickly. I do not mean that every genetic modification of animals is acceptable but we can identify some that are useful to animals and people. Then you can establish a principle for an informed debate. In this case there will be a fruitful discussion. At present, people do not seem to like the idea at all. We need a good example.

11. STEEN RIISGAARD

Steen Riisgaard is President and CEO of Novozymes, Denmark and Chairman of the Industrial Biotechnological Board of EuropaBio.

How would you describe the present stage of white biotechnology?

It is at a very early stage at this point in time. Few areas have moved on to a stage that we have, with good businesses. One very good example is the enzyme business. This is the deep heart of white biotech that has progressed first and is rapidly moving forward.

It seems that there is a growing momentum in other applications than enzyme applications. Many companies are working on very interesting types of different projects. The use of industrial biotechnology to make fibres, plastics and other basic material is still in its infancy. If you look at the technological breakthroughs that have happened in the last five years, these are quite significant. We have for instance a technology that allows us to modify enzymes very rapidly to fit the industrial need and so on. There are a number of new tools that have been refined to very effective tools.

What is the reason the production of pharmaceutical, plastics and chemicals is still in the beginning?

A number of issues. The people who have experience with these products work in the chemical industry. Inside the companies there is a lot of passive resistance against biotechnology, not because people do not want to use it but because the whole kind of experience base is different.

The other part is that many of these products rely on agriculture. The agriculture policy both in the US and Europe is such that you seldom receive the fair price for the raw material. Sometimes you have to pay way too much for the raw material input.

Do you think that there is a fear for the use of micro-organisms?

I do not think so.

What will be the driving forces for the chemical industry and the materials industry to use biotechnology?

The technology of organic chemistry is now so old that it is very difficult to innovate with that technology. You will not achieve any breakthrough innovations because for that technology more or less all the stones have been turned. In that sense, biotech offers a completely new technology, for which only a tiny fraction of the stones have been turned, which allows you to make breakthrough innovations. That will be a driver for the chemical industry.

If you then look at society there are a number of things a government should do. One of them is to somehow acknowledge that industrial biotechnology represents a cleaner technology than that of the chemical industry. That has been documented quite thoroughly in a number of case examples, also by the chemical industry itself. The whole area of industrial biotechnology represents an opportunity to establish an industry that is more in harmony with the environment concerning raw material input, biodegradable products and recyclable waste. The concept of establishing a completely new industry should be favoured by government regulations if they really want to change society into a more sustainable one. I think that can also be accomplished by preferential treatment much like in Denmark where the alternative energy sources are favoured significantly over 'old fashioned' hydrocarbon based sources. If governments really want to push the environmental agenda in terms of chemical pollution they should do the same thing. The least they should do is convince their voters this is really an opportunity to develop a really sustainable industry and they should praise these technologies rather than build up more and more fear for the technology in a discriminative way.

What type of new products or processes do you expect to come on the markets in the short term?

I expect that in a relatively short time we should see the fibre and polymer technology develop based on agricultural input. I also expect a big boost in ethanol as a fuel as an example of a renewable energy from agriculture sources. These things will undoubtedly happen.

I also think that the enzyme industry will continue to be adding to its portfolio the enzymes used as speciality chemicals for the clean up of a number of industries. For instance by replacing chemical processes by more sustainable processes, in the textile industry, the leather industry and a number of highly polluting industries as a first area. Lots of things are going to happen with the enzymes as speciality chemicals.

Do you also see a role for enzymes in cleaning the environment?

Our approach is more replacing polluting processes with non or less polluting processes, rather than cleaning up with enzymes. I do not think we will see enzymes as clean up agents. On the other hand microbes will play a big role in cleaning up, but the best opportunity is replacing the processes that generate the pollution. This is a continuing process.

Do you think that the introduction of biobased processes on such a large scale will lead to societal discussions?

I guess so. Until now the scale has been limited and the case stories have been quite favourable for the technology but of course if a technology really starts to make a great impact than we can expect debates particularly in those parts of society that do not want any change at all. Therefore it is important that now that we are still young and small, we have the government support of bodies that promote the idea of clean technology. If we talk up front about this, we might avoid ending up with stupid situations like we have now with green biotechnology.

On which issues do you expect societal discussions concerning white biotechnology?

As long as we talk about contained use we will have a reasonable situation. When we talk about the use in the area of food we are entering a more problematic situation. Enzymes used in the bakery industry are produced by recombinant micro-organisms. It is not an issue now. As we move more into that area we will have problems with the big applications. We already have, because our potential customers not really dare to take the risk of offending their customers with new applications. This is already an issue. In Denmark the discussion of using corn as an energy source received very bad press. Then I also foresee an issue when we start to use potential food to produce chemicals. In Europe we already have this debate using food as an energy source. Once we start in a big way to use our starch production for the production of fuel ethanol or basic chemicals we might have a situation that on the one hand people understand the sustainability argument, but on the other hand not like using food for that matter. We can support the farmer lobby on this issue, as is the case in the USA we might be able to do it in Europe as well.

What do you see as the most likely setback in the development of white biotechnology?

As I see it the most difficult thing is the public opinion. The problem is that the whole thing started again with the agricultural biotechnology and Monsanto's way of handling the issue in the mid nineties. We still see the aftermath of that in a big way. People were concerned about that for many reasons. And now that people are bringing in legislation it is difficult to distinguish one type of biotechnology from another. It is even more difficult because there are no safety issues with either of them, so we do not know why biotechnology is a real issue. If you are just concerned because it has to do more with gene technology than everything else will be kind of involved as well, even if the starting point was just agricultural products.

Do you see any risks in the use of genetic modification?

For consumers I see the opportunity for better quality products, innovative products healthy products and less expensive products. For the environment I see the opportunity for replacing chemicals that are essentially not biodegradable with

degradable ones. I see lots of opportunities, as long as we talk contained use of biotechnology. Of course you can always produce a toxic substance also by means of this technology. As long as you use the same regulatory procedures as for all other type of products I do not see any specific risk associated with this.

Which influence do you think genomics will have on white biotechnology?

Genomics and other technologies will accelerate the development of white technology. Already we pick the fruits of the rapid technology development in the last five years. One of it is that we now completely know the genome of many micro-organisms we use.

Do you see any relation between white biotechnology and developing countries?

Green biotech holds a lot of promising developments for developing countries. White biotech will not have that influence. We are certainly working with a number of developing countries that have been the recipient of polluting industries like the textile and leather industries which were pushed out of Europe and the USA. The bulk treatment of textile and leather has moved to developing countries like China, India and Bangladesh. In general, to countries that have the least stringent laws on pollution control.

We are developing sustainable production based on white biotechnology that will allow these countries to maintain jobs in these industries. We use biotech to change these industries in to much less polluting industries where the remaining pollution will be organic substances that can easily be cleaned up later.

Do you think these countries can afford these new technology?

They will only be adopted if they are price competitive with chemicals. The environmental argument is a very strong argument in favour of enzymes. But we have never been able to promote a process on that argument alone. We always have to develop a price performance competitive product after which people are happy to claim the environmental advantage they never have been able to pay for. That applies to the developing countries as well.

Do you think the developing countries can play a role in producing the agricultural raw materials for white biotech processes?

That could certainly be the case. Right now, they can not export their food to Europe, so maybe they could do this instead. That could be an option. Again it depends on the governments, if they are willing to import starch which is used for the production of these type of products. The agricultural price policy is to some extent blocking these developments.

Which techniques will have the most impact for the next five to ten years?

I think that will be creating new metabolic pathways in microbes by genetic engineering. We need to take that big step forward for some of the industries to move on. We should do that right now.

12. KEN ALIBEK

Ken Alibek developed biological weapons for the Soviet Union for nearly twenty years, until his defection in 1992. When he left the Russian biological warfare program, he had been serving for four years as First Deputy Director of Biopreparat. Biopreparat, the civilian arm of the biological weapons program, comprised over half of the entire program's personnel and facilities. At that time, he was responsible for approximately 32,000 employees and 40 facilities. Since he has arrived in the United States, his personal and professional goal has been to make the greatest contribution in eliminating the danger of biological weapons. Ken Alibek is now Chief Scientist and Vice Chairman of Hadron Advanced Biosystems.

Biological weapons are weapons of mass destruction (or mass casualty weapons, to be precise, since they do not damage nonliving entities) that are based on bacteria, viruses, rickettsia, fungi, or toxins produced by these organisms. Compared to other types of weapons (nuclear, chemical or conventional), biological weapons are unique in their diversity. Dozens of different agents can be used to make a biological weapon, and each agent will produce a markedly different effect. These differences in effect are shaped by various properties of the particular agent, such as its contagiousness, the length of time after release that it survives in the environment, the dose required to infect a victim, and of course the type of disease that the agent produces.

Many biological agents have already been tested for possible use in biological weapons. In the field of bacterial agents for example Anthrax, Glanders and Brucellosis have been developed by some countries as biological weapons. When we talk about viral agents, I mention smallpox, Ebola, encephalomyelitis like Venezuelan and Japanese, and a number of others.

Russia is not the only biological weapons threat we face. A number of other states are known or suspected to possess biological weapons. Terrorist groups also present an

increasing threat; the Aum Shinrikyo cult in Japan was working on biological weapons, and Osama Bin Laden's organization apparently has biological weapons as well.

Since the Soviet Union and Russia had the most sophisticated and powerful biological weapons program on earth, Russia presented and presents a great proliferation threat. I should note that, to the best of my knowledge, the Soviet Union and Russia have not exported actual weapons strains of micro-organisms. However, there are a number of other ways in which proliferation can occur.

The first is by experienced scientists traveling or moving abroad. Numerous scientists who used to work for the biological weapons program are now living abroad. Many of these scientists live in the U.S. and in Europe, but others have gone to Iran and other countries where their expertise can be put to nefarious use.

A second type of proliferation involves scientists from other countries being brought to the proliferating country for training in biotechnology, microbiology, and genetic engineering techniques. For instance, for years Moscow State University provided such training to scientists from dozens of countries, including Cuba, North Korea, Eastern Bloc nations, Iran, Iraq, Syria, and Libya.

A third form of proliferation involves private companies selling scientific expertise. For instance, I have a flyer from a company that advertises recombinant *Francisella tularensis* bacteria with altered virulence genes. Ostensibly, these organisms are being offered for vaccine production; the flyer also notes that they can be used as genetic recipients and to create recombinant micro-organisms of biologically active agents. The authors of the flyer also express willingness to form co-operative ventures to which they will contribute their genetic engineering knowledge. The director of this company used to work for the USSR's biological weapons program.

A fourth type of proliferation occurs when the proliferating country sells equipment that can be used in biological weapons production.

The fifth kind of proliferation consists of published scientific literature. Just by reading scientific literature published in Russia in the last few years, a biological weapons developer could learn how to genetically engineer vaccinia virus and then transfer the results to smallpox; how to create antibiotic-resistant strains of Anthrax, Plague, and Glanders; and how to mass-produce Marburg virus and Machupo virus. The billions of

dollars that the Soviet Union and Russia put into biotechnology research are available to anyone at the cost of a translator.

I must emphasize the complexity of the proliferation issue for biological weapons. In many cases, the same equipment and knowledge that can be used to produce biological weapons can also be used to produce legitimate biotechnological products such as vaccines and antibiotics.

What advances have been made in the field of biological weapons?

Unfortunately biological weapons using genetically engineered strains are emerging. Especially the development of antibody resistant biological weapons for bacterial agents is of importance. Some research has been performed on the possibility of genetically engineered wild biological weapons. Also some research has been performed in the field of immune overcoming or subversion weapons. These are just a few examples. It is impossible to imagine which possibilities there are to produce more sophisticated biological weapons. It is a long list.

Unfortunately there is a lot of research going on that makes one kind of wonder whether it is possible to change biological weapons into more effective ones. There were a number of publications about interleukin-4 from Australian scientists. The work has been repeated in the USA and it caused a severe controversy in the USA. Actually this research has shown that some well-known substances can change the resistance of pathogens dramatically in a way nobody expected. It became possible because people started investigating how the immune system works to protect against certain diseases. It was known that Th1 type immune responses are more essential for protection against smallpox viruses. When you use interleukin-4, or pathogens that produce interleukin-4, it is possible to suppress this protective Th1 immune responses. In this way it is possible to use interleukin-4 make virus infections more threatening than they actually are. This is just one example of research that may lead to controversial results. There are a huge number of publications that could pose a threat. But only a professional party can rate how these could be used in the field of biological weapons.

Which countries are active in the field of biological weapons?

The Soviet Union has been active in this field for a long time, and we suspect that China and North Korea are working in this field. Of a number of countries we suspect that they are doing work in this field but we are not sure. Cuba for instance says they have no research on biological weapons, but it is very difficult to imagine that they do not do this work.

What is the state of art with respect to research on biodefense?

We need to revise our understanding of the biological weapons threat in order to develop an adequate defense. Rather than responding to specific threats, which are variable and can change rapidly by virtue of biotechnology, we should develop measures that are sufficiently broad-spectrum to address potential biological threats before they exist. Although vaccination and traditional medical countermeasures (e.g. antibiotics) are all we have to counter the biological weapons threat at present, I believe it would be a far better use of our resources to develop new treatment and urgent prophylaxis methods, particularly those that are broad spectrum in nature. Similarly, I believe our detection and consequence management approaches should be broad-spectrum in nature.

With regard to (medical) biological defense there are three major fields of research. First, prophylaxis, second urgent prophylaxis and third treatment.

Prophylaxis refers to vaccines or immunoglobulins which can be used for passive immunization. Urgent prophylaxis includes anti-virals, or anti bacterial that can be used immediately before or immediately after infection. Or specific antibodies or specific immunoglobulins could be used instead of anti-viral or anti-bacterial agents. These two fields of prophylaxis and urgent prophylaxis are applicable when you know the type of infection.

The third field or research, treatment, is the most difficult field because it is much easier to protect than to treat. In this field we try to develop regimens or medicines that can be used to treat people. However, for a number of diseases it is very difficult to save lives when the actual symptoms of the disease are already present.

The governments which develop vaccines against bioterrorism do not pay any attention to a very important issue which is the fact that vaccines have severe limitations. You cannot vaccinate people in advance because you do not know what agents you have to vaccinate against. This is especially relevant in the case of bio-terrorism. In this case it is unknown in advance which type of agents are or will be used by the terrorist groups. In those cases urgent prophylaxis and treatment are important.

Some research is shifting from vaccine development to therapeutics but it is still at an early phase of transition. It is getting clear that we should pay much more attention to developing means and approaches to treat people after an event with biological weapons has already happened and people start to show symptoms of the disease. At this moment, for many of the diseases no proper treatments are available. However, for many of the diseases the severity could be reduced by proper vaccination policy or anti epidemic measures.

Now we understand that in many cases it would be very hard to use preventive measures it will be absolute necessary to use and develop and to use therapeutic measures.

Do you think genetic engineering can also help to find solutions?

Definitely. When we talk about treatment there are several issues we should keep in mind. Even now we have no idea if an infectious disease is different at the beginning or at the end of the course of infection. If in the beginning the host can resist the pathogen, disease will not develop. However, if the pathogen overcomes the immune response of the host, it may subsequently drastically change the immune system of the host. What we need to understand about immunity is the way it protects us against pathogens. Genetic modification can help us to develop new drugs which can influence the immediate immune response or can change the course of the infection. In a number of cases we cannot develop these drugs without genetic engineering.

Do you think western countries should co-operate more in this field?

Absolutely. The only appropriate way to protect against diseases caused by biological weapons and bioterrorism is an international program in which countries would be responsible for parts of the research.

The great majority of the research is now done in the USA. But the USA is not the leading country in the whole field. In some fields yes. But countries like China and Japan can make important contributions. However, the USA government seems to be more responsive to the recent events (like 9/11, Sarin gas attack in China, bioterrorism in Iraq, use of Anthrax in Japan) than European countries.

Since 2003 the USA is funding a multi billion dollar medical program in this biodefense. Recently, Congress accepted a new bioshield program of two to three billion dollars a year on new drugs and diagnostics additional to the existing program of some Departments.

Can you give some results of these research programs achieved so far?

It is still too early to already have a complete new selection of drugs available. However, several results have been obtained. Three years ago we did not have enough smallpox vaccine to protect the population. Now the situation has changed dramatically. Now we have enough vaccine available. Also a new promising drug has been developed for people that have been infected with smallpox. It will be approved shortly.

Now, there is more knowledge on Anthrax. We know that the available therapeutics will not be effective at a late stage of infection. Therefore, we have started to develop new late stage drugs against an Anthrax infection, using genetic engineering. One monoclonal antibody has been tested recently.

Is it also necessary to develop new production technologies for these vaccines and drugs?

No question about this. When you develop new drugs and treatments you also have to develop production facilities, for instance for monoclonal antibodies.

Some companies are working on the development of new therapies and manufacturing facilities. It is possible to compete for NIH funding for this.

Which influence will genomics have in your field of research?

Difficult to say. It is way in the future. In many cases we do not perfectly understand the host pathogen interaction. With this I mean the cause of infections in general. Basically we do not understand which genes are regulated or down regulated in the host upon infection. Understanding these mechanisms will help us to find common patterns in different diseases. Genomics will help here. However, proteomics is essential for the research to determine which proteins are produced or not produced in case of certain diseases. Also bio-informatics is advancing the field.

Which issues do you see as the most important in your field?

The issue of host pathogen interaction in different species and disease development: how the neuro-endocrine immune system responds to pathogen and if we can see differences in response in case of different pathogens. The interaction between host and pathogen is a very important fundamental research topic. This research topic will also have applications for other fields of medical research.

It is important to have more knowledge of immune responses that play a role in the host pathogen interaction. It is also important to know how pathogens can influence life span.

In addition, a lot of non-infectious diseases can have infectious causes. Biotechnology research can give us a lot of information about this.

The research on the immune response involved in the host pathogen interaction may have spin-offs to other fields of research. The immune system is for instance absolutely essential for protection against cancer.

