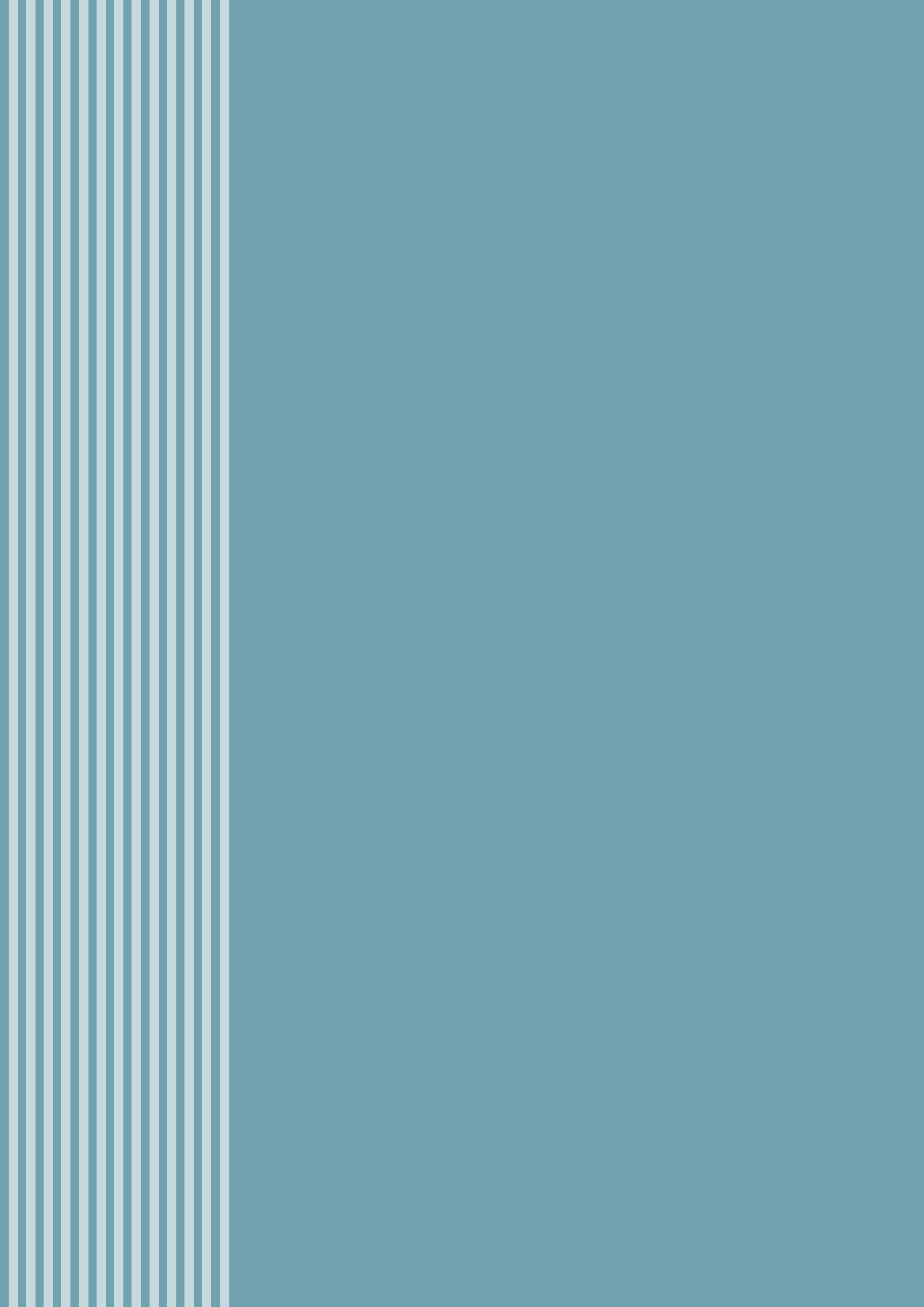


# TRENDANALYSE BIOTECHNOLOGIE 2009

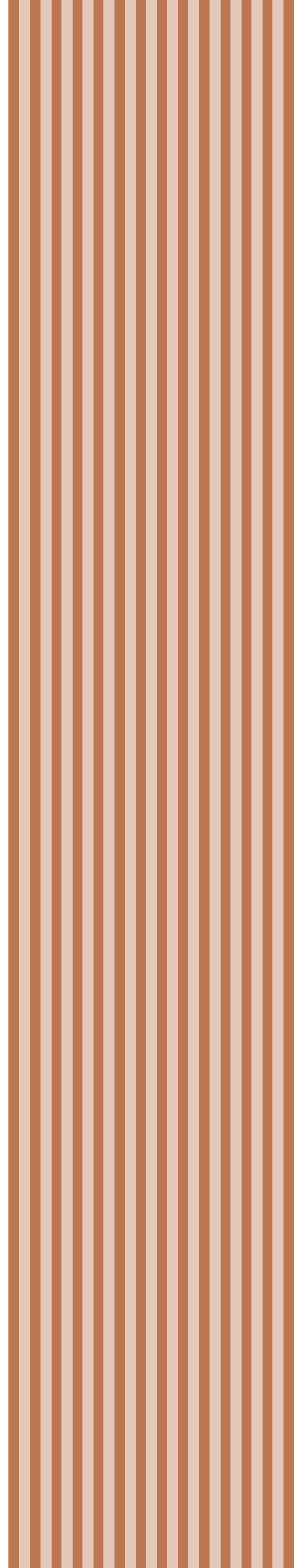
MONDIAAL MOMENTUM





# TRENDANALYSE BIOTECHNOLOGIE 2009

MONDIAAL MOMENTUM





**Colofon**

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

December 2009

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht

Foto's: Ivar Pel

Infographics: Fallen Serenity Productions

Druk: De Resolutie, Utrecht

© COGEM, Gezondheidsraad, CBD, 2010

Delen uit deze publicatie mogen voor niet-commerciële doeleinden worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), Gezondheidsraad, 2010. Trendanalyse Biotechnologie 2009. Mondiaal momentum. COGEM, Bilthoven.

Aan de minister van Volkshuisvesting,  
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer  
Mevrouw dr. J.M. Cramer  
Postbus 30945  
2500 GX Den Haag

*Datum:* 19 januari 2010

*Onderwerp:* Aanbieding Trendanalyse biotechnologie 2009

Geachte mevrouw Cramer,

Het is mij een genoegen u hierbij de *"Trendanalyse biotechnologie 2009. Mondiaal momentum"* aan te bieden.

Deze trendanalyse over ontwikkelingen in de biotechnologie is opgesteld door de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) en de Gezondheidsraad die daartoe een gezamenlijke stuurgroep onder leiding van prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman en een projectcommissie onder leiding van prof. dr. ir. Wiebe Bijker hebben ingesteld.

In de trendanalyse wordt een vijftal trends besproken, die naar de mening van de samenstellers aandacht verdienen van beleid en politiek. Deze trends betreffen veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van medische technologieën en therapieën, de industriële biotechnologie als sleutelsector voor omschakeling naar een 'biobased economy', de wereldwijde ontwikkelingen in de agrarische productie en het kloneren van dieren.

Uit de trendanalyse blijkt dat de ontwikkelingen in de biotechnologie steeds vaker een grensoverschrijdend karakter hebben, zowel in figuurlijke als letterlijke zin. Door de mondialisering van wetenschap, technologie en handel vinden technologische ontwikkelingen in andere werelddelen plaats waarna de resulterende producten hier voor import worden aangeboden. Maar ook de grenzen tussen wetenschappelijke disciplines vervagen, en er zijn steeds vaker maatregelen noodzakelijk die het beleidsterrein van ministeries overschrijden.

In de trendanalyse wordt ingegaan op de dilemma's die de verschillende ontwikkelingen presenteren voor beleid en maatschappij, doordat de ontwikkelingen zowel kansen als risico's met zich meebrengen. Bij het in kaart brengen van de maatschappelijke gevolgen van de geïdentificeerde technologische trends heeft het *Centre for Society and Genomics* (CSG) een belangrijke rol gespeeld. Het CSG heeft onderzoek gedaan naar de relatie tussen de technologische trends en de maatschappelijke thema's, zoals die naar verwachting in de Nederlandse maatschappij van 2020 zullen spelen. De expertise en de onderzoeksactiviteiten van het CSG zijn een verrijking gebleken voor de totstandkoming van de trendanalyse en de resultaten van het CSG onderzoek zijn verwerkt in de trendanalyse. Het CSG onderzoek is beschreven in het rapport *"De maatschappelijke relevantie van biotechnologische trends"* (CSG, 2010), dat tegelijkertijd met deze trendanalyse wordt uitgebracht.

De vorige trendanalyse biotechnologie verscheen twee jaar geleden. De wetenschappelijke ontwikkelingen in de biotechnologie gaan onverminderd snel, maar het ontwikkelingstraject van een wetenschappelijke vinding tot een commercieel product kost veel tijd. Zowel in de medische als de agrarische sector duurt het ongeveer tien jaar voordat een product de markt



bereikt. Dit betekent dat de meeste van de geprioriteerde trends uit 2007 nog steeds actueel zijn.

Mede doordat voor de onderhavige trendanalyse een zichttermijn van tien in plaats van vijf jaar is aangehouden, zijn een aantal nieuwe trends ten opzichte van 2007 geprioriteerd. Eenzelfde opzet van de trendanalyse over twee jaar zal echter waarschijnlijk leiden tot grotendeels vergelijkbare trends en uitkomsten. Het is daarom de vraag of een verschijningsperiode van twee jaar noodzakelijk is en de trendanalyse niet beter om de vier jaar opgesteld kan worden. Zowel de Gezondheidsraad als de COGEM signaleren regelmatig nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de biotechnologie als onderdeel van hun wettelijke taak. Een vierjaarlijkse trendanalyse zou de verschillende ontwikkelingen in een breder perspectief kunnen plaatsen met aandacht voor de maatschappelijke thematiek en het grensoverschrijdende karakter van de ontwikkelingen in de biotechnologie.

Hoogachtend,



Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman,  
Voorzitter Stuurgroep Trendanalyse



# BELEIDSSAMENVATTING

De wereld staat voor grote veranderingen en daarmee gepaard gaande uitdagingen zoals klimaatverandering, en de toename van de wereldbevolking, inclusief de gevolgen van vergrijzing in de Westerse wereld. Deze ontwikkelingen vragen om politieke en sociale veranderingen en technologische oplossingen. Biotechnologie wordt gezien als een van de speerpunttechnologieën om deze grote uitdagingen het hoofd te bieden. Biotechnologie wordt ingezet om nieuwe toepassingen te ontwikkelen op het gebied van gezondheidszorg, landbouw, levensmiddelenproductie en milieu. Naast de kansen die biotechnologie biedt, roepen de nieuwe technologische mogelijkheden ook ethische en maatschappelijke vragen op en worden daardoor onderwerp van publieke discussie.

Tal van ontwikkelingen in de biotechnologie verdienen de aandacht van politiek en beleid. In deze trendanalyse zijn vijf trends geïdentificeerd die tien dilemma's bevatten voor politiek en beleid. Bij de selectie van deze trends zijn de maatschappelijke gevolgen van de technologische ontwikkelingen leidend geweest.

De trends in deze trendanalyse en de daarmee samenhangende vragen en dilemma's zijn niet altijd nieuw: elementen ervan zijn al eerder gesignaleerd, en sommige trends zijn ook deels aan de orde geweest in de vorige trendanalyse uit 2007. De reden dat de trends in deze trendanalyse behandeld worden, heeft te maken met de snelheid waarmee de technologische ontwikkelingen doorzetten. Vragen en dilemma's die pas leken te spelen over een groot aantal jaren, zijn plotseling meer urgent en concreet. Naar mening van de samenstellers van deze trendanalyse is oordeelsvorming van politiek en beleid over de kwesties die rond de trends spelen, dringend gewenst.

## TREND 1

### MEDISCHE BIOTECHNOLOGIE: OP ZOEK NAAR DE BETEKENIS VAN HET MENSELIJK GENOOM

#### **X-omics en \$1000-genoom**

In de komende tien jaar zal onderzoek met grootschalige dataverzameling naar de moleculaire eigenschappen van cellen (X-omics) steeds meer kennis opleveren over het functioneren van cellen en organismen. Als symbolisch doel geldt het zogenoemde \$1000-genoom: het bepalen van volledige genoomsequenties voor \$1000 per individu. De verwachting is dat binnen tien jaar de genoomanalyse op grote schaal ingang in de gezondheidszorg gevonden heeft, mede doordat de kosten van het volledig sequensen van een genoom lager zijn dan die van andere analysemethoden. Het sequensen van het individuele genoom zal op termijn een aantal van de huidige diagnostische en screeningsmethoden kunnen vervangen. Te denken valt aan de hielprik bij pasgeborenen en aan dragerschapsonderzoeken. Daarnaast zullen er gezonde volwassenen zijn die hun genoom (al dan niet commercieel) willen laten sequensen om zo informatie te krijgen over eventuele erfelijke aandoeningen, en risico's op en aanleg voor bepaalde ziekten of aandoeningen.

#### **Biobanken**

Met het volledig sequensen van individuele genomen wordt een grote hoeveelheid gegevens gegenereerd. Daarvoor is allereerst een goede en veilige database nodig, zoals een elektronisch patiëntendossier. Daarnaast is meer kennis nodig om de enorme hoeveelheid data betekenis te geven. Op dit moment is slechts van een klein deel van de informatie uit een volledig genoom duidelijk wat de betekenis is; waarvoor het codeert en bij welke processen in de cel het is betrokken. Om meer en betere verbanden te kunnen leggen tussen moleculair biologische kenmerken, ziekte, lichamelijke kenmerken en omgevingsfactoren is het van groot belang dat onderzoekers toegang hebben tot dergelijke gegevens via biobanken waarin lichaamsmateriaal en genoomsequenties van zowel patiënten als gezonde deelnemers, voorzien van achtergrondinformatie, zijn opgeslagen.



## Kansen

De voordelen van de toepassing van het \$1000-genoom zijn legio. Genetische screening of diagnostiek zal op den duur goedkoper worden. Met het toenemen van de kennis over het genoom en de relaties tussen genen en het optreden van een aandoening, ondermeer met behulp van biobanken, zal screening door een volledige genomanalyse wellicht waardevoller zijn dan de huidige analyses per gen. De mogelijkheden voor preventie en vroegtijdige behandeling van ziekten worden groter, waardoor het gemiddelde gezondheidsniveau zal stijgen. De verwachte respons van patiënten op behandelingen en de gevoeligheid voor bijwerkingen kan worden vastgesteld voor een behandeling wordt gestart, en nieuwe gezondheidsbevorderende strategieën worden mogelijk.

Kortom, het \$1000-genoom – en meer in het algemeen X-omics onderzoek – maakt meer maatwerk mogelijk in preventie en behandeling van ziekten ('personalised medicine'). Veel van die kennis is er dankzij biobanken.

Biobanken zijn niet alleen essentieel voor kennisvermeerdering, waarmee het genoom betekenis krijgt; deelname aan biobanken kan patiënten ook waardevolle gezondheidsinformatie opleveren, in ieder geval op collectief niveau en, afhankelijk van nadere regelingen, ook individueel.

Ook de opslag van verzamelingen van lichaamsmateriaal gecombineerd met medische en andere persoonlijke gegevens in biobanken biedt grote voordelen. Biobanken maken het mogelijk de genetische basis van sommige ziekten te onderzoeken, de samenhang tussen lichamelijke kenmerken en gezondheid of ziekte in kaart te brengen, en nieuwe behandelwijzen te ontwikkelen.

## Knelpunten

Het \$1000-genoom roept ook vragen op. Hoe kan bijvoorbeeld de privacy van mensen gewaarborgd worden? Die vraag wordt steeds belangrijker, ondermeer doordat gegevensverzamelingen en biobanken steeds meer internationaal gekoppeld worden. Een andere vraag is wat de gevolgen zijn van deze technologie voor de autonomie van mensen, die zowel het recht op weten en niet-weten als zeggenschap over lichaamsmateriaal inhoudt.

Het genomonderzoek zal veel meer data opleveren dan mogelijk is met de huidige technieken, terwijl de betekenis van een groot deel van die informatie pas (veel) later duidelijk wordt. Bovendien komt kennis over ziekten beschikbaar, zonder dat preventie of behandelwijze al mogelijk zijn. Het is moeilijk om te bepalen in hoeverre mensen goed geïnformeerd kunnen kiezen voor het recht op weten of niet-weten, en hoe ouders dat verantwoord voor hun kinderen kunnen doen. Kortom, er rijzen veel vragen over hoe burgers goed kunnen omgaan met de nieuwe technologische mogelijkheden en onmogelijkheden.

## Dilemma's voor politiek en beleid

De overheid staat voor de moeilijke taak de nieuwe ontwikkelingen ruimte te bieden, burgers wegwijs te maken en tegelijkertijd de risico's te minimaliseren. Dat levert voor politiek en beleid twee dilemma's op. Het eerste ligt op het vlak van de spanning tussen privacy en de volksgezondheid. Het tweede betreft de discussie over autonomie tegenover de plicht van de overheid goed voor zijn burgers te zorgen.

1. Enerzijds bieden de nieuwe medische technologieën grote voordelen voor de volksgezondheid, anderzijds kan invoering van deze technologieën negatieve gevolgen hebben voor de privacy van patiënten en burgers.



### **Herleidbaarheid tegenover privacy**

De kracht van de nieuwe technieken zit in de beschikbaarheid van data van grote aantallen mensen, waarbinnen het individu toch herleidbaar zal blijven. Door grote aantallen gegevens van patiënten en gezonde mensen te analyseren kunnen verbanden gelegd worden tussen lichamelijke kenmerken en gezondheid of ziekte en kunnen nieuwe behandelwijzen ontwikkeld worden. Een zo groot mogelijke toegankelijkheid en herleidbaarheid zijn daarom nuttig voor innovatie en verbetering van de gezondheidszorg. Maar door de herleidbaarheid komt de privacy van individuen in het geding.

Voor veel mensen is bijdragen aan kennis over gezondheid en behandeling van belang en zij hechten aan herleidbaarheid, omdat dit eigen gezondheidswinst mogelijk maakt. Om die reden vinden zij privacy soms minder belangrijk. Op dit moment is echter nog onduidelijk wat de toekomstige consequenties zijn van deze onvolledige privacybescherming.

De nieuwe technieken zijn belangrijk voor een verbetering van de gezondheidszorg, terwijl de gevolgen voor de privacy op langere termijn nog onvoorspelbaar zijn. De overheid staat voor de uitdaging om de ontwikkelingen in goede banen te leiden met privacybescherming als groot aandachtspunt.

### **Instrumenten om privacy te waarborgen**

De overheid heeft een aantal instrumenten tot haar beschikking om privacy te waarborgen, zoals Europese richtlijnen. Daarnaast zijn gebruikers van databestanden – onderzoekers en zorgverleners – gehouden aan gedragscodes. Dat moet ertoe leiden dat gegevens herleidbaar zijn, zonder dat de privacy geschonden wordt. Maar omdat de genetische gegevens in zichzelf sterk identificerend zijn, bieden deze instrumenten in de toekomst wellicht onvoldoende waarborgen, vooral wanneer databestanden steeds groter worden en meer buiten de landsgrenzen en buiten de Europese grenzen beschikbaar worden.

Nieuwe instrumenten waaraan gedacht kan worden zijn:

- Bewustwording van zowel burgers als onderzoekers over privacy, met oog voor zowel het belang van privacybescherming als het maatschappelijke nut van toegang tot gegevens.
- Nieuwe internationale strategieën voor privacybescherming in de vorm van wet- en regelgeving, internationale verdragen, of gedragscodes.

2. De autonomie van mensen over hun gezondheid staat op gespannen voet met de plicht van de overheid zo goed mogelijk voor de gezondheid van haar burgers te zorgen, met de zorgplicht van zorgverleners en verzorgenden en met maatschappelijke druk tot gedragsaanpassing.

### **Informatievoorziening**

Een belangrijk aspect van dit dilemma is de informatievoorziening. Diagnostiek en screening leveren vaak dermate complexe informatie over dragerschap en risico's op dat burgers en zelfs professionals grote moeite hebben met het juist interpreteren ervan. Dit probleem wordt met de komst van grootschalige volledige genoomanalyses verder op scherp gezet, omdat veel van de gegevens nog te weinig betekenis of voorspellende waarde hebben. 'Informed consent' in de oorspronkelijke betekenis is niet meer mogelijk, omdat voortschrijdende wetenschappelijke inzichten niet alleen nieuwe betekenissen aan oude genoomanalyses geven, maar ook tot nieuwe analyses buiten het gegeven informed consent leiden.

### **Het recht op niet-weten**

Omdat het overzien van de gevolgen van kennis over het genoom zo complex is, is het maken van een afweging tegen het recht op niet-weten voor kinderen en wilsonbekwame volwassenen

door ouders, voogden en vertegenwoordigers vrijwel onmogelijk geworden. De vraag is hoe de maatschappij hiermee om moet en wil gaan. Is het voldoende om burgers beter te informeren, zodat vertegenwoordigers goed geïnformeerd kunnen beslissen, of moeten dergelijke besluiten ter bescherming van kinderen en wilsonbekwame volwassenen (altijd) door professionals worden genomen?

### **Autonomie onder druk**

Maar ook de wilsbekwame volwassene kan voor problemen komen te staan. Als hij zelf zijn genoom laat lezen moet hij in staat zijn de informatie te begrijpen en te verwerken. Hij moet beslissen welke informatie hij wil weten en of en hoe hij er naar gaat handelen. Het risico bestaat dat de autonomie van de burger onder druk komt te staan; dat hij niet meer onder de (maatschappelijke) druk uit kan om te gaan handelen naar de informatie uit de genomanalyse.

### **Instrumenten om informatie en zeggenschap te regelen**

Instrumenten die de overheid zou kunnen inzetten zijn:

- Nieuwe vormen van 'informed consent' lijken met de opkomende technologische mogelijkheden essentieel. Daarmee zou rekening kunnen worden gehouden in de ontwerpwet Zeggenschap Lichaamsmateriaal.
- Betere informatievoorziening voor burgers en professionals over de zin en onzin van kennis over het genoom, zodat burgers en professionals kritisch kunnen omgaan met biotechnologische mogelijkheden.
- Wet- en regelgeving of gedragscodes als het gaat om genomanalyses voor kinderen en wilsonbekwame volwassenen, zodat de autonomie van deze burgers optimaal beschermd wordt.

## **TREND 2** **MEDISCHE BIOTECHNOLOGIE:** **MOGELIJKE TOEPASSINGEN IN DE ZORG**

De ontwikkelingen in de X-omics zullen hun weg vinden naar toepassingen in de zorg. *Personalised medicine* krijgt een nieuwe dimensie met regeneratieve geneeskunde en gentherapie.

### **Personalised medicine**

*Personalised medicine* is de trend in de geneeskunde dat behandelingen steeds meer voor kleinere groepen patiënten ontwikkeld worden en dat steeds meer gezocht wordt naar individuele moleculair biologische kenmerken die aanwijzingen vormen voor de succeskans van een behandeling. Op basis van de uitkomsten van moleculaire diagnostiek kan de behandeling, bijvoorbeeld met geneesmiddelen, bepaald worden. Regeneratieve geneeskunde, stamceltherapie in het bijzonder, en gentherapie zijn relatief nieuwe vormen van geneeskunde die ook tot *personalised medicine* gerekend kunnen worden.

### **Stamcellen**

In het stamcelonderzoek is de ontwikkeling van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS) een grote doorbraak, omdat daaraan minder ethische bezwaren kleven dan aan het gebruik van embryonale stamcellen. Hoewel er nog een lange weg te gaan is voordat iPS-cellen hun weg naar de kliniek vinden, zijn de vooruitzichten bemoedigend. Bovendien hebben iPS-cellen ook belangrijke toepassingen in het onderzoek, waardoor ze bijdragen aan het vergroten van onze kennis over het ontstaan, verloop en genezen van ziekten. Het gebruik van embryonale stamcellen in het onderzoek zal langzaam afnemen; de iPS-cellen zullen hun plaats in gaan nemen.

## Gentherapie

Gentherapie, het behandelen van een genetisch defect door de inbreng van erfelijk materiaal in de cel, heeft een langere en wat ongelukkige historie, maar het tij lijkt te keren. Er zijn tal van nieuwe veelbelovende toepassingen in ontwikkeling, met succesvolle eerste fase klinische experimenten. De eerste genterapeutica bevinden zich in de fase voor markttoelating in de VS en Europa, terwijl in China gentherapie al langer wordt toegepast.

## Kansen

Personalised medicine biedt kansen voor de gezondheidszorg: preventie wordt beter mogelijk, medicatie hoeft alleen nog maar toegediend te worden aan mensen die daar baat bij hebben, bijwerkingen kunnen worden verminderd en als stamceltherapie en gentherapie hun beloftes weten waar te maken, zal voor sommige ernstige ziekten een adequate behandeling beschikbaar komen. Kortom, de volksgezondheid zal verbeteren door meer preventiemogelijkheden en betere behandelingen, mogelijk zelfs voor ernstige ziekten. Participatie in de samenleving zal voor veel mensen verbeteren. En met name voor mensen met ernstige ziekten, waarvoor dankzij gentherapie of stamceltherapie behandeling mogelijk is geworden. Mogelijk zal in sommige gevallen personalised medicine ook een verlaging van de zorgkosten met zich meebrengen, omdat effectiviteit en doelmatigheid van preventie en therapie vergroot kan worden.

## Knelpunten

### Weinig samenhang in beleidsdomeinen

In veel gevallen brengen nieuwe technologieën hogere kosten voor de gezondheidszorg met zich mee. Of dat voor personalised medicine ook zo zal zijn, is niet met zekerheid te zeggen. In sommige opzichten zal personalised medicine een verlaging van zorgkosten betekenen, in andere opzichten een stijging, bijvoorbeeld door duurdere medicijnen en dure geavanceerde therapieën voor steeds kleinere doelgroepen. Zeker is wel dat met de huidige organisatie van het systeem de kosten en baten niet bij dezelfde mensen en instanties terecht zullen komen, bijvoorbeeld als de betere gezondheid weliswaar hogere zorgkosten met zich meebrengt maar ook mantelzorgers ontlast en arbeidsparticipatie bevordert. Het ontbreken van de directe samenhang binnen beleidsdomeinen kan een belemmerende factor voor de ontwikkelingen betekenen.

### Belemmerende regelgeving

Een tweede knelpunt is dat de huidige regelgeving (al dan niet bedoeld) soms onderzoek en implementatie van personalised medicine producten in de zorg belemmert. Zo'n belemmering kan leiden tot verplaatsing van onderzoek naar het buitenland, wat nadelige gevolgen kan hebben voor onderzoek en bedrijfsleven in Nederland en tevens kan leiden tot problemen wanneer kennis en producten uit dat 'verbannen' onderzoek zich aandienen op de Nederlandse markt. Belemmering van implementatie van personalised medicine in de zorg, vaak voortkomend uit de onbekendheid en onervarenheid van het huidige systeem met deze nieuwe producten, heeft tot gevolg dat mensen in Nederland niet, of heel laat, toegang kunnen krijgen tot dergelijke innovaties.

## Dilemma's voor politiek en beleid

De verder gaande toepassing van personalised medicine biedt voor de overheid kansen om doelstellingen, zoals langer leven in gezondheid, dichterbij te brengen. Maar sommige belemmeringen staan het verzilveren van die kansen in de weg.

3. Specifieke therapeutische toepassingen leiden potentieel tot een verbeterde gezondheidszorg. De inherent hoge kosten van deze therapieën voor steeds kleinere doelgroepen kunnen echter een belemmering vormen voor brede toepassing die steeds politieke keuzes vraagt.

### **Volksgezondheid en zorgkosten**

Een overheidstaak die met de huidige economische situatie nog dringender wordt, is het verbeteren van de volksgezondheid en het tegelijkertijd in de hand houden van de zorgkosten. Personalised medicine biedt grote kansen voor de volksgezondheid, maar zal (soms) ook hoge kosten met zich meebrengen. De kosten en baten liggen vaak bij verschillende partijen binnen de overheid, wat een belemmering voor de ontwikkelingen kan betekenen.

Er kan een moment komen dat de overheid moet besluiten dure behandelingen niet te vergoeden, omdat bekostiging door de samenleving niet gerechtvaardigd is. Dergelijke besluiten zijn ingrijpend en kunnen ongelijkheid tussen arm en rijk creëren en mogelijk de solidariteit in gevaar brengen.

De uitdaging voor de overheid is om de kosten en baten op macroniveau tegen elkaar af te wegen, zodat meer gezamenlijke belangen ontstaan en er minder belemmeringen voor de introductie van personalised medicine worden opgeworpen. Hieraan liggen ook belangrijke normatieve vragen ten grondslag, waarop de maatschappij – overheid en burgers – een antwoord moeten vinden.

4. Een efficiënte implementatie van personalised medicine producten en daarmee gepaard gaande voordelen, wordt bemoeilijkt door ethische overwegingen en de huidige wet- en regelgeving. Dit vraagt nieuwe afwegingen en keuzes van politiek en overheid.

Innovatie in de zorg wordt door de overheid gestimuleerd in het kader van de maatschappelijke opgaven (waaronder langer leven in gezondheid), maar ook vanuit kenniseconomische drijfveren. Toch wordt er tegelijkertijd, al dan niet bewust, ook op de rem getrapt.

### **Combinatie van diagnostiek en therapie**

Momenteel worden producten voor diagnostiek en therapie via aparte kanalen beoordeeld en vergoed. Deze situatie lijkt niet langer houdbaar wanneer de kracht van een product zit in een combinatie van diagnostiek en therapie.

Ook het onderzoekssysteem van klinische trials voor nieuwe geneesmiddelen of behandelingen voorafgaand aan implementatie in de zorg sluit onvoldoende aan bij de nieuwe ontwikkelingen. De eisen die door overheden worden gesteld aan klinische trials lijken niet toegesneden op de nieuwe combinatieproducten en modernisering van de huidige internationale praktijk lijkt gewenst.

### **Instrumenten om efficiëntie te bevorderen**

De overheid staat voor de uitdaging om te zorgen dat het systeem efficiënt met deze combinatieproducten omgaat, zodat ze zo snel mogelijk ten goede kunnen komen aan patiënten. De overheid kan besluiten om:

- de beoordelingsprocedures aan te passen voor moderne medische innovaties, zoals combinaties van diagnostica en therapeutica;
- met het veld na te denken over de voorwaarden waaraan klinische trials voor moderne medische producten moeten voldoen om voldoende informatief te zijn en aan te sluiten bij (nieuwe) beoordelingsprocedures;



- met het veld van gedachten te wisselen over efficiënte implementatie van eenmaal positief beoordeelde innovaties, zodat kansen niet onbenut blijven.

Onderzoek naar effectiviteit en veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken is op dit moment niet mogelijk in Nederland onder de Embryowet. Dat staat in contrast met het belang dat Nederland hecht aan de behandeling van onvruchtbaarheid en aan gezonde voortplanting in geval van een genetisch risico op een ernstige aandoening, waarvoor diverse mogelijkheden worden geboden, zoals pre-implantatie genetische diagnostiek. Bovendien ontstaat een dubieuze situatie wanneer nieuwe voortplantingstechnieken in Nederland mogelijk worden dankzij buitenlands onderzoek met embryo's. De belemmeringen zijn deels doelbewust gecreëerd omdat het creëren van embryo's uitsluitend ten behoeve van onderzoek als een maatschappelijk ongewenste situatie wordt beschouwd.

De overheid staat voor de vraag of:

- het normatieve kader op basis waarvan dat besluit is genomen aan herziening toe is,
- zo nee, hoe Nederland om wil gaan met vruchtbaarheidsbehandelingen die mogelijk worden dankzij buitenlands onderzoek met embryo's.

### TREND 3 INDUSTRIËLE BIOTECHNOLOGIE: OP WEG NAAR EEN BIOBASED ECONOMY

De mensheid staat voor de uitdaging om de mondiale problematiek van schaarste van fossiele brandstoffen en uitstoot van broeikasgassen aan te pakken. Omschakeling naar een economie, waarbij in plaats van fossiele grondstoffen gebruik gemaakt wordt van hernieuwbare (biologische) grondstoffen, legt hiervoor de basis. De zogenaamde 'biobased economy' staat voor een samenleving waarin bedrijven groene grondstoffen en biotechnologie gebruiken bij non-food toepassingen zoals energieopwekking en productie van chemicaliën. Op dit moment gaat er veel aandacht uit naar de productie en het gebruik van biobrandstoffen. Een nieuwe generatie duurzaam geproduceerde biobrandstoffen dient zich aan, vanuit de wens om de ongewenste milieu- en prijseffecten van de eerste generatie biobrandstoffen te vermijden. Algen worden als veelbelovende bron gezien voor de productie van energie, maar ook voor andere toepassingen in de chemie. De industrie richt zich op het optimaliseren en verduurzamen van productieprocessen, waarbij ook voor bijproducten en reststromen naar een zo nuttig mogelijke toepassing wordt gezocht.

#### Kansen

Industriële biotechnologie is een van de sleuteltechnologieën in het streven naar een duurzame biobased economy. Door het invoeren van een biobased economy wordt Nederland minder afhankelijk van fossiele brandstoffen en dragen we bij aan de vermindering van het klimaatprobleem. De verwachting is dat met industriële biotechnologie er over tien jaar meer biotechnologische alternatieven op de markt en in ontwikkeling zullen zijn voor bestaande industriële processen. Huidige veelbelovende technologieën zoals bioplastics en tweede generatie biobrandstoffen zullen het niveau van opschaling hebben bereikt. De industrie zal veel minder voedingsgewassen en veel meer bijproducten en reststromen als grondstof gebruiken, waardoor deze laatste meer efficiënt benut worden.

De Nederlandse kennis en faciliteiten op het gebied van industriële biotechnologie zijn aanzienlijk, waardoor Nederland een voorbeeldfunctie kan vervullen bij het voortschrijdende onderzoek naar en implementeren van biotechnologie in industriële productie in het

komende decennium. Een verhoogde inzet van de Nederlandse industriële sector op biotechnologische productie zal ook een gunstig effect hebben op de Nederlandse economie.

## Knelpunten

Voordat de industriële sector geheel omschakelt naar biotechnologische productie, zijn er nog een aantal technische en maatschappelijke barrières te overwinnen. Ten eerste zijn er aanzienlijke investeringen over een langere termijn nodig in onderzoek en opschaling van nieuwe technologieën. Hiervoor is een gunstig investeringsklimaat nodig, wat mede afhangt van sturing vanuit de overheid en het marktpotentieel van biomassa als grondstof.

Ten tweede worden er ‘nieuwe’ biologische bronnen aangeboord voor exploitatie als grondstof in industriële productie. Dit kan leiden tot ongewenste effecten bij gebruik van deze bronnen, zoals maïs of oliepalmen, op het milieu en op voedselzekerheid. Door de ontwikkeling en het gebruik van duurzame grondstoffen kunnen deze effecten worden ondervangen. De keerzijde hiervan is, dat door de strikte eisen op het gebied van duurzame productie, ontwikkelingslanden worden belemmerd in de exploitatie van bronnen voor biomassa. Zij beschikken namelijk niet over de kennis en het geld om aan deze duurzaamheidseisen te voldoen.

Verder ontbreekt een goed inzicht in de eventuele nadelen van een omschakeling van petrochemische naar biologische grondstoffen. Zo bestaat een ‘nieuwe’ bron van grondstof voor industriële productie uit bijproducten en reststromen uit de agrarische productieketen. Veel van deze producten worden echter al gebruikt in veevoer of andere toepassingen. Deze nieuwe industriële afzetmarkt voor deze producten zal leiden tot een verhoogde vraag, wat gepaard kan gaan met ongewenste effecten zoals prijsstijgingen of verdringing van de bestaande gebruiksdoeleinden. Ook zijn er twijfels geuit of de landbouw op langere termijn kan voldoen aan een verhoogde productie van biograndstoffen, onder meer omdat fosfaatgebrek in de toekomst een limiterende factor zal vormen.

## Dilemma's voor politiek en beleid

5. Grootschalige investeringen in de industriële biotechnologie zijn nodig om tot een biobased economy te komen. Onzekere marktcondities en mogelijk wegkalvend maatschappelijk draagvlak stellen de overheid voor de vraag of, en hoe zij wil bijdragen aan de omschakeling naar een biobased economy.

Voor succesvolle implementatie van biotechnologische productie in de industriële sector zijn langdurige kostbare investeringen in onderzoek en proefopstellingen door de industrie noodzakelijk. Een gunstig investeringsklimaat voor de industriële biotechnologie is mede afhankelijk van de concurrentiepositie van biologische grondstoffen ten opzichte van aardolie. Marktwerking zal vooralsnog in het nadeel van biologische grondstoffen werken, omdat het gebruik van aardolie goedkoper is. Voordat de industrie een echte overstap maakt, zal het verschil in prijs van aardolie en biologische grondstoffen langdurig moeten bestaan, omdat grote investeringen anders te riskant zijn. En sterke prijsschommelingen, zoals de afgelopen jaren, vormen een belemmering voor investeerders. Langdurige subsidiëring van onderzoekstrajecten, opschaling of toepassingen door de overheid lijkt daarom noodzakelijk om de biobased economy van de grond te krijgen.

De overheid staat voor de vraag of en hoe zij het gebruik van industriële biotechnologie moet stimuleren en faciliteren. Mogelijke keuzes hierbij zijn subsidiëring van onderzoek, subsidiëring van productie van bijvoorbeeld tweede generatie biobrandstoffen of het vergroten van de afzetmarkt door bijvoorbeeld accijns op biotechnologisch vervaardigde producten te verlagen.



De maatschappelijke steun voor het gebruik van biologische grondstoffen is afgebrokkeld onder de kritiek op de eerste generatie biobrandstoffen. Dat het gebruik van voedselgewassen voor biobrandstoffen leidt tot hogere voedselprijzen, roept bij velen verontwaardiging op. Ook het kappen van regenwouden om meer areaal te verkrijgen voor de productie van biomassa stuit op verzet, onder meer bij milieu- en natuurbeschermingsorganisaties. Rechtvaardiging van de stimulering van de industriële biotechnologie onder deze kritiek vormt een uitdaging voor de overheid. De volgende overwegingen spelen hierbij een rol:

- Enerzijds zou recht doen aan de huidige publieke perceptie over biobrandstoffen door het stellen van strengere duurzaamheidseisen, kunnen leiden tot vertraging in de ontwikkeling naar een biobased economy.
- Anderzijds kan het negeren van de publieke perceptie leiden tot verminderde acceptatie van nieuwe biotechnologische toepassingen die beter bijdragen aan verduurzaming.

6. Gebruik van reststromen en bijproducten voor industriële productie biedt kansen maar kan tegelijkertijd ook leiden tot prijsstijgingen en verdringingseffecten van oorspronkelijke functies. De overheid staat voor de keus om al dan niet beleid te ontwikkelen om mogelijke ongewenste bijeffecten tegen te gaan.

De industrie verlegt haar focus voor het gebruik van biomassa van voedingsgewassen naar andere bronnen, vanwege het negatieve imago van de eerste generatie biobrandstoffen en de wens om meer duurzaam te produceren. Die focus verschuift nu van voedingsgewassen naar bijproducten van chemische omzettingen en reststromen uit de agrarische productieketen. Die verschillende bij- en restproducten hebben echter al een economische functie, bijvoorbeeld bietenperspulp, aardappelstoomschillen en stro als diervoeder. Een nieuwe afzetmarkt van deze producten als grondstof voor biobased productie zal leiden tot meer concurrentie om deze producten. De daarmee gepaard gaande prijsstijgingen van deze grondstoffen kunnen aanzienlijk zijn.

Door de verhoogde vraag in de markt voor bij- en restproducten kan er verdringing optreden. In het geval van gebruik van reststromen als diervoeder kan het ertoe leiden dat de diervoederindustrie overstapt op landbouwproducten met als onbedoeld effect vergroting van het landbouwareaal of concurrentie met de voedselproductie. Via een omweg ontstaan hierdoor mogelijk dezelfde ongewenste effecten als bij eerste generatie biobrandstoffen, zoals kap van bossen en stijging van voedselprijzen.

De overheid staat nu voor de vraag of:

- naast eventuele stimuleringsmaatregelen ook onderzoek moet worden gedaan naar de effecten van omschakeling van petrochemische naar biobased processen op het schaarser worden van agrarische grondstoffen en op de effecten op nutriëntenkringlopen, zoals fosfaat;
- er maatregelen genomen moeten worden om een eventuele concurrentie voor bij- en restproducten in goede banen te leiden.

## TREND 4 PLANTENBIOTECHNOLOGIE: DE KLOOF TUSSEN DE EU EN DE REST VAN DE WERELD

De hoeveelheid genetisch gemodificeerde (gg-)gewassen of landbouwproducten op de wereldmarkt stijgt de komende jaren sterk. Niet alleen groeit het wereldwijde areaal, maar er zullen ook andere gg-gewassen commercieel geteeld worden. Verder zullen de eigenschappen die in gg-gewassen worden ingebouwd zich verbreden. Zo zullen de komende jaren

gg-gewassen met nieuwe plaagresistenties, droogte- en zouttoleranties, verhoogde gehalten aan 'gezondheidsbevorderende' stoffen, en andere vormen van gewijzigde inhoudsstoffen op de markt verschijnen. In gg-planten zullen steeds meer genen worden ingebouwd, door stapeling van genen via genetische modificatie of kruising tussen gg-planten.

Gewassen met nieuwe eigenschappen zullen steeds sneller ontwikkeld worden door de inzet van plantenbiotechnologische technieken in de veredeling. Technieken zoals 'marker assisted breeding' zijn niet meer weg te denken uit de veredeling. De komende jaren zullen biotechnologische technieken verder hun weg vinden in de veredeling. Hierbij zal het onderscheid tussen genetische modificatie en andere biotechnologische technieken steeds verder vervaagen. Technieken uit de genetische modificatie worden toegepast als hulpmiddel bij het veredelingsproces zonder dat in het genoom van het uiteindelijke veredelingsproduct, de plant, een transgen of 'onnatuurlijke' modificatie aanwezig is. Ook zal genetische modificatie in de komende jaren steeds verfijnder worden: het zal waarschijnlijk in de komende tien jaar mogelijk worden om genen gericht in het plantengenoom te veranderen en om nieuwe genen op een gewenste positie in het genoom in te bouwen.

## Kansen

De landbouw staat voor grote uitdagingen. In 2050 zullen ca. 9 miljard mensen gevoed moeten worden, waarvoor de landbouwproductie met 70% zal moeten stijgen. Het opvoeren van de landbouwproductie wordt echter belemmerd door gebrek aan geschikt nieuw areaal en gebrek aan water. Toekomstige klimaatveranderingen, waardoor landbouwgebieden naar verwachting door droogte ongeschikt worden voor teelt, zullen dit probleem vergroten. Productieverhoging moet mogelijk worden door de introductie van verbeterde rassen die plaagresistent en droogte- en/of zouttolerant zijn en bij voorkeur een verbeterde voedingswaarde hebben. Plantenbiotechnologie is één van de sleuteltechnologieën om deze uitdagingen het hoofd te bieden. Deze technologieën, zoals 'marker-assisted breeding' kunnen het veredelingsproces aanzienlijk versnellen. Ook genetische modificatie van gewassen wordt gezien als een belangrijk middel voor versnelde veredeling. Maar de toepassing van deze technologie is omstreden, met name in Europa.

## Knelpunten

### Stijgende prijzen

De technische en commerciële ontwikkeling van gg-gewassen vindt grotendeels buiten de EU plaats. De EU is van invloed als een afzetmarkt van voedselproducten.

De prijzen van voedsel- en landbouwproducten op de wereldmarkt zullen de komende jaren stijgen door een toenemende vraag uit vooral Aziatische landen. Door de gestegen vraag naar landbouwproducten zal de invloed van de EU als afzetmarkt afnemen. Omdat gg-gewassen de telers vaak voordelen bieden ten opzichte van conventionele gewassen en zij verzekerd zullen zijn van afzet van hun producten, zal het areaal met niet gg-variëteiten buiten de EU teruglopen.

### Tekortschietende regelgeving

Met de ontwikkeling van de nieuwe biotechnologische technieken vervagen de wetenschappelijke en juridische grenzen tussen genetische modificatie en conventionele methoden. Soms wordt gebruik gemaakt van technieken uit de genetische modificatie of worden zelfs tussenproducten genetisch gemodificeerd, zonder dat het uiteindelijke veredelingsproduct, het gewas, een genetische modificatie bevat. De Europese regelgeving is hierop niet toegesneden.

### Monopolisering

Al geruime tijd is er een schaalvergroting in de verdelingswereld gaande. Verdelingsbedrijven fuseren of worden overgenomen, waardoor grote multinationale ondernemingen ontstaan. Dat

geldt met name voor de landbouwgewassen, maar ook in de groentezadensector vindt een sterke consolidatie plaats. Nu al zijn de meeste grotere Nederlandse veredelingsbedrijven onderdeel van een multinational. Biotechnologisch onderzoek is kapitaalintensief en daarmee ook een belangrijke factor in deze schaalvergroting. Daardoor dreigt het risico van monopolisering en verminderde diversiteit in bedrijven en verminderde concurrentie.

### Octrooirecht

Sinds de intrede van de biotechnologie in de plantenveredeling heeft ook het octrooirecht haar intrede gedaan in deze sector. Steeds vaker worden planteneigenschappen en plantensoorten geoctrooieerd. Dat conflicteert met het gangbare model voor de bescherming van intellectueel eigendom in deze sector, het Kwekersrecht en de daarbinnen belangrijke 'Breeders' exemption', waardoor veredelaars het recht hebben om variëteiten als uitgangsmateriaal voor het veredelingsproces te gebruiken.

## Dilemma's voor politiek en beleid

7. Door het toenemende areaal gg-gewassen elders in de wereld neemt het aantal vermengingen bij import in de EU toe, terwijl een effectieve controle op niet toegelaten ggo's onmogelijk is. De overheid staat voor de keus dit te accepteren of de regelgeving aan te passen.

Door de toegenomen aanwezigheid van ggo's in de gehele productieketen zal het aantal vermengingen bij import in de EU en Nederland sterk toenemen. Een effectieve controle door de overheid lijkt onhaalbaar vanwege de hoge kosten, ontbrekende detectiemethoden voor onbekende ggo's en de omvang en diversiteit van importstromen. Deze problematiek treft Nederland in het bijzonder vanwege de positie van Rotterdam als grootste doorvoerhaven in Europa. Vermenging met ggo's zal door een groot deel van het publiek geassocieerd worden met veiligheidsrisico's. In het overgrote deel van de gevallen zal het echter onbedoelde vermengingen betreffen met producten die elders zijn beoordeeld en toegelaten. Hierdoor vormen deze vermengingen eerder een inbreuk op de keuzevrijheid van de consument dan een veiligheidsrisico. Overigens zal door het toenemende areaal van gg-gewassen in de toekomst de prijs van sommige conventionele landbouwproducten, zoals maïs en soja, stijgen ten opzichte van het gg-product.

De keuzes die de overheid heeft zijn:

- Berusten.** Europese overheid kan besluiten het huidige beleid te handhaven en te accepteren dat een sluitende controle niet mogelijk is en dat er vermengingen zullen optreden. De vraag is of aan publiek en consument duidelijk gemaakt kan worden dat onbedoelde vermenging a priori geen veiligheidsrisico is, maar dat dit meer een beperking van de keuzevrijheid van de consument impliceert.
- Versnellen.** De overheid kan daarnaast besluiten om het EU vergunningsproces voor toelating van gg-gewassen te versnellen zodat de problematiek met vermenging van (nog) niet in de EU toegelaten gg-producten verminderd wordt. Opgemerkt moet worden dat dit alleen soulaas biedt voor gg-gewassen waarvoor een EU-toelatingsvergunning wordt aangevraagd.
- Gedogen.** Ook kan de EU in navolging van een land als Zwitserland besluiten een laag percentage vermenging met niet toegelaten ggo's te accepteren mits het gg-product op veiligheid beoordeeld is in andere landen. De vraag hierbij is of, en wanneer, een veiligheidsbeoordeling gelijk geacht kan worden aan de Europese beoordelingsprocedure. Met andere woorden van welke landen wordt een veiligheidsbeoordeling geaccepteerd en van welke niet, en op welke gronden?

8. De ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie hebben de huidige kaders van de EU ggo-regelgeving achterhaald waardoor keuzevrijheid en innovatie in het geding komen. Het dilemma voor de overheid is dat oplossingen binnen de huidige regelgeving tot verdere inconsistenties en onduidelijkheden leiden, terwijl aanpassing van de regelgeving door een deel van de bevolking als een onterechte vrijstelling van de ggo-regelgeving gezien zal worden.

Onduidelijk is wanneer producten van moleculaire veredelings technieken wel of niet onder de EU ggo-regelgeving vallen. Hierdoor kunnen ook handelsconflicten ontstaan. Landen als de VS en Canada hebben een ander type regelgeving. Daar zullen gewassen die weliswaar met technieken uit de genetische modificatie zijn ontwikkeld, maar geen genetische modificatie bevatten niet als ggo worden aangemerkt of geregistreerd. Omdat deze gewassen en hun producten in Canada en de VS als conventionele producten worden gezien en behandeld, zullen ze bij import in de EU niet als ggo geëtiketteerd worden. Controle zal onmogelijk zijn omdat ze niet of met veel moeite te onderscheiden zijn van conventionele verdelingsproducten. Indien het product van een dergelijke techniek binnen de EU als ggo wordt aangemerkt, ontstaat een ongelijk speelveld voor bedrijven die binnen of buiten de EU opereren. Immers binnen de EU zal voldaan moeten worden aan de ggo-regelgeving met alle strikte en dure beoordelings- en toelatingsprocedures terwijl buiten de EU er geen regelgevingkosten zullen gelden. Dit kan ertoe leiden dat bedrijven hun onderzoeksactiviteiten verplaatsen naar landen waar in hun ogen minder restrictieve regelgeving heerst. Vooral grote multinationale bedrijven hebben hiertoe mogelijkheden, maar voor kleinere bedrijven zijn er minder mogelijkheden om uit te wijken. Verschillen in het innovatieklimaat raken kleinere bedrijven daardoor het meest.

De (Europese) overheid staat voor het dilemma of ze voor iedere nieuwe moleculaire verdelingsmethode een besluit moet nemen of de resulterende producten onder de ggo-regelgeving in de EU vallen, of dat de kaders van de regelgeving herzien moeten worden. Aan beide benaderingen kleven echter nadelen:

- Bij een afweging voor elke nieuwe techniek zullen er inconsistenties en onduidelijkheden voor bedrijven, burgers en consumenten ontstaan, omdat een afweging gebaseerd is op de op dat moment geldende wetenschappelijke inzichten en politieke verhoudingen. Deze zijn veranderlijk waardoor een besluit op een ander tijdstip anders kan uitvallen.
- Een herziening van de regelgeving kan ertoe leiden dat sommige producten in de toekomst niet langer als een ggo worden aangeduid. Dit kan op verzet stuiten van bepaalde groepen consumenten en burgers.

9. Gezien de ontwikkelingen op het gebied van concentratie en IP-bescherming in de internationale verdelingsindustrie staat de overheid voor de vraag of, en op welke wijze, zij mogelijke ongewenste effecten van monopolisering in de voedselvoorziening moet helpen voorkomen.

De schaalvergroting in de verdelingssector die zich mede onder invloed van technologieering en kapitaalintensivering voltrekt, kan nadelige effecten met zich meebrengen zoals monopolisering en verminderde concurrentie. Monopolisering zou kunnen leiden tot een vermindering van het aanbod van gewasvariëteiten en zou zelfs kunnen leiden tot 'genetische erosie' van landbouwvariëteiten en een bedreiging van de wereldvoedselzekerheid op lange termijn. De opmars van het octrooirecht in de verdelingssector om het intellectueel



eigendom op eigenschappen en plantenrassen te beschermen kan deze nadelige effecten verder versterken. Doordat het octrooirecht in tegenstelling tot het kwekersrecht geen 'breeders exemption' kent, kunnen veredelaars geen gebruik meer maken van variëteiten met gewenste eigenschappen die door anderen zijn ontwikkeld, om zelf betere variëteiten te ontwikkelen.

Mogelijke keuzes voor de overheid zijn:

- maatregelen te nemen om de positie van midden- en kleinbedrijven in de veredeling te bevorderen ten opzichte van multinationals om daardoor verdergaande monopolisering tegen te gaan in een markt die essentieel is voor de wereldvoedselvoorziening in de toekomst.
- maatregelen te nemen om ongewenste effecten van de interferentie van kwekersrecht en octrooirecht in de plantenveredeling te voorkomen.

## TREND 5 BIOTECHNOLOGIE BIJ DIEREN: DE OPMARS VAN KLONEN

In Nederland en in mindere mate in Europa bestaan er ethische en maatschappelijke bezwaren tegen de toepassing van biotechnologie bij dieren. In Nederland beperkt de toepassing van biotechnologie bij dieren zich daarom vooral tot biomedisch onderzoek ten behoeve van de gezondheid van de mens. In andere delen van de wereld wordt anders aangekeken tegen de toepassing van biotechnologie bij dieren. In landen in Azië, Noord- en Zuid-Amerika en in Australië wordt ook op andere biotechnologische terreinen onderzoek verricht met dieren, zoals onderzoek naar de productie van medicijnen in dieren, het klonen van dieren of genetische modificatie van landbouwhuisdieren en vissen voor voedselproductie of combinaties van genetische modificatie en klonen. Vooruitlopend op de marktintroductie heeft de FDA in de Verenigde Staten gesteld dat het vlees van gekloonde dieren veilig is voor de consument.

### Kansen

Wereldwijd worden biotechnologische technieken bij dieren steeds meer toegepast. In Nederland richt de biotechnologie bij dieren zich vooral op biomedisch onderzoek. Dit onderzoek heeft een groot wetenschappelijk en (bio)medisch belang. Onderzoek aan kanker, verouderingsziekten, stofwisselingsziekten, aangeboren afwijkingen e.d. is ondenkbaar zonder gebruik te maken van gg-dieren. Naast biomedisch onderzoek wordt er buiten Nederland ook onderzoek gedaan naar de genetische modificatie van dieren met het oog op diergezondheid of milieueffect, om waardevolle biologische stoffen, zoals medicijnen, in dieren te produceren of andere doeleinden. Naast genetische modificatie wordt het klonen van dieren als een belangrijke technologische ontwikkeling gezien. Klonen van dieren kan worden toegepast voor de snelle introductie van eigenschappen in de populatie, het behoud van oorspronkelijke huiscierrassen of bijna uitgestorven rassen, het klonen van bijzonder waardevolle fokdieren zoals topsportpaarden voor sportdoeleinden en voor nauwkeuriger biomedisch onderzoek. Hierbij is het niet de bedoeling, noch is het economisch haalbaar, om op grote schaal dieren te klonen. Wereldwijd zijn er op dit moment een paar duizend gekloonde (landbouwhuis)dieren voor deze doeleinden.

### Knelpunten

Op dit moment is het klonen van dieren in Nederland verboden, tenzij er een ontheffing wordt verleend op basis van een zwaarwegend maatschappelijk belang. In het buitenland wordt het klonen van dieren toegepast onder andere ten bate van voedselproductie, medi-

cijnproductie of sportdoeleinden. Gekloonde dieren zijn genetisch identiek aan de donor en aan elkaar, en hun nakomelingen zijn niet te onderscheiden van normaal gefokte dieren. Ook producten van gekloonde dieren of hun nakomelingen, zoals melk of vlees zijn niet als zodanig herkenbaar en aantoonbaar.

Hoewel er inderdaad geen wetenschappelijke reden is om te denken dat vlees van gekloneerde dieren onveilig zou zijn, roept deze ontwikkeling voor Nederland nieuwe beleids- en politieke vragen op omdat vlees en andere producten van gekloonde dieren op de Nederlandse markt zou kunnen komen. Ook medicijnproductie met gekloonde dieren of de inzet van gekloonde dieren in bijvoorbeeld de paardensport zijn reële ontwikkelingen die het huidige beleid onder druk zetten.

### Dilemma's voor beleid en politiek

10. Het klonen van dieren is in Nederland niet toegestaan, maar een importverbod op gekloneerde dieren, nakomelingen of producten van gekloneerde dieren is niet handhaafbaar. De overheid staat voor de keuze import te accepteren of de regelgeving aan te passen.

Doordat gekloonde dieren, hun producten, of hun nakomelingen niet als zodanig herkenbaar en aantoonbaar zijn, is een importverbod niet te handhaven. Dat handhaven is eens te meer lastig doordat de dieren in de landen waar ze ontwikkeld zijn, waarschijnlijk niet als zodanig geregistreerd worden. Ook kan een importverbod op handelsconflicten stuiten in verband met de WTO-afspraken. Bij import van gekloneerde dieren en producten komt het huidige, maatschappelijk geaccepteerde 'nee-tenzij' beleid in het geding, omdat aan burgers en consumenten uitgelegd zal moeten worden dat er geen garanties kunnen worden gegeven over de herkenbaarheid van de dieren of producten. Tevens zal aan producenten en onderzoekers uitgelegd moeten worden waarom zij niet hetzelfde mogen doen als hun buitenlandse collega's. Een verandering van het beleid ten aanzien van het klonen van dieren voor voedseldoeleinden e.d., zodat de Nederlandse regelgeving meer in lijn komt met andere EU-landen, zal stuiten op maatschappelijk verzet van bepaalde groepen burgers of maatschappelijke organisaties.

De overheid kan op drie manieren met dit dilemma omgaan:

- **Verbieden zonder meer.** Dat wil zeggen beleid ontwikkelen dat erop is gericht te voorkomen dat dergelijke producten op de Nederlandse markt verschijnen.
- **Verbieden-tenzij.** Dat wil zeggen deze producten en dieren in Nederland accepteren maar het huidige nee-tenzij-beleid ten aanzien van kloneringsonderzoek handhaven.
- **Toestaan mits.** Dat wil zeggen deze producten en dieren in Nederland accepteren en toestaan dat ook in Nederland het klonen van dieren mogelijk wordt: een ja-mits beleid.

## SAMENSPEL VAN TECHNOLOGIE EN SAMENLEVING

Deze beleidssamenvatting biedt een opsomming van de belangrijkste kansen, knelpunten en dilemma's die zich in de geprioriteerde trends voordoen. Dit zijn niet de enige kwesties die binnen de trends spelen. In de verschillende hoofdstukken wordt per trend een meer omvattend overzicht gegeven van de relevante ontwikkelingen en kwesties die daarin spelen.

In het eerste en het laatste hoofdstuk van de trendanalyse worden de trends in een breder kader geplaatst door een aantal meer algemene maatschappelijke kwesties die in de verschillende



trends terugkeren te identificeren en te bespreken, en ook het verloop van de trends in de tijd te schetsen door in te gaan op de overeenkomsten en de verschillen tussen de drie afgelopen trendanalyses biotechnologie.

### **Nieuwe dwarsverbanden en mondialisering**

De ontwikkeling van biotechnologie en haar toepassingen kan niet los gezien worden van meer algemene ontwikkelingen zoals de globalisering en de toenemende verweving van verschillende wetenschapsgebieden. Wetenschapsdisciplines zoals biotechnologie, ICT of natuurkunde raken met elkaar verweven. Door de nieuwe dwarsverbanden ontstaan nieuwe wetenschapsvelden zoals synthetische biologie of nanobiotechnologie.

De globalisering maakt dat er toenemende aandacht is voor wereldwijde uitdagingen als klimaatverandering en het streven naar een meer duurzame wereld. Deze uitdagingen fungeren ook als aanjagers van ontwikkelingen in de biotechnologie, omdat daar een bijdrage van wordt verwacht.

De globalisering maakt ook dat wetenschap en technologie steeds vaker plaatsvinden in grote internationale netwerken. Dit betekent dat de beleidsruimte van nationale overheden om de technologische ontwikkelingen te sturen beperkter wordt.

### **Democratie, beleid en politiek**

In de verschillende biotechnologische trends komen een aantal onderwerpen steeds terug die te maken hebben met de maatschappelijke inbedding van biotechnologie en de implicaties voor een democratische beïnvloeding ervan. Voorbeelden hiervan zijn de soms gespannen verhouding tussen overheid en burgers, de nadruk op de autonomie van maar ook keuzedwang voor mensen, de mogelijke erosie van solidariteit tussen burgers als gevolg van technologische ontwikkelingen, de discussie over het beschikkingsrecht en eigendomsrecht over kennis en kennisproducten, tekortschietende of achterlopende regelgeving, en ten slotte de behoefte aan nieuwe sturingsconcepten om aan de mondiale context van de ontwikkelingen recht te doen.

Het identificeren van biotechnologietrends impliceert daarom ook aandacht voor de maatschappelijke context en de relatie tussen die context en de biotechnologie. Vragen die hieruit voortkomen zijn ondermeer: hoe kan het vertrouwen van burgers gewonnen worden, hoe kan de internationale solidariteit met de armsten in onze wereld gehandhaafd worden, hoe moet het beschikkingsrecht en bezit van kennis geregeld worden, welke soort van regelgeving is effectief en maatschappelijk acceptabel, hoe kunnen burgers een rol hierbij spelen, en zeker ook welke rol en verantwoordelijkheid hebben wetenschappers en technologen zelf in de beantwoording van deze vragen?

Bij het vinden van antwoorden en oplossingen op deze vragen hebben ook het maatschappelijke middenveld, burgers, consumenten en bedrijfsleven een belangrijke rol en verantwoordelijkheid om samen met overheden en in internationaal overleg, technologische ontwikkelingen mede sturing te geven.

# INHOUDSOPGAVE

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>24</b>
1.1	Aanpak	24
1.2	Definitie biotechnologie	24
1.3	Waarom welke trends?	25
1.4	Het CSG onderzoek: betekenis van biotechnologische trends voor de Nederlandse maatschappij	26
1.5	Terugblik op de Trendanalyses 2004 en 2007	26
1.5.1	Trends uit 2007 nog steeds actueel	27
1.5.2	Terugkerende trends	27
1.5.3	Niet terugkerende trends	29
1.6	Leeswijzer	29
<b>2</b>	<b>Het krachtenveld waarbinnen de biotechnologie zich ontwikkelt</b>	<b>31</b>
2.1	Versnelling en toenemende complexiteit van het wetenschapsveld	31
2.1.1	Meer specialisatie	31
2.1.2	Meer samenwerking en convergentie	31
2.1.3	Consequenties voor de biotechnologie	31
2.2	Globalisering	32
2.2.1	Ongeremde informatiestroom	32
2.2.2	Beperkte mogelijkheden tot sturing	33
2.3	Wereldwijde uitdagingen	33
2.3.1	Reductie CO <sub>2</sub>	34
2.3.2	Efficiëntere voedselproductie	34
2.3.3	Ziekten en vergrijzing	34
2.4	Biotechnologie en de verdeling van welvaart	34
<b>3</b>	<b>Medische biotechnologie: op zoek naar de betekenis van het menselijk genoom</b>	<b>36</b>
3.1	Grootschalige dataverzameling met X-omics	36
3.1.1	Onderzoek naar het genoom (DNA): genomics	36
3.1.2	Onderzoek naar de activiteit van genen (RNA): transcriptomics	37
3.1.3	Onderzoek naar structuur en functie van proteïnen: proteomics	38
3.1.4	Onderzoek naar de chemische vingerafdruk: metabolomics	38
3.2	Het \$1000-genoom	38
3.2.1	Technische voortgang	38
3.2.2	Wedstrijdelement	39
3.2.3	Nog goedkoper	39
3.2.4	Toepassingsgebieden	40
3.3	Biobanken	42
3.3.1	Populatiebiobanken en ziektegerelateerde biobanken	42
3.3.2	Het belang van biobanken	42
3.3.3	Toegankelijkheid tegenover privacy	42
3.4	Gedragsgenetica: de rol van genen en omgeving in gedrag	43
3.4.1	Opkomst van gedragsgenetica	44
3.4.2	Invloed van genomics technieken	44
3.4.3	Endofenotypen	45
3.4.4	Neurodegeneratieve aandoeningen	45

3.5	Maatschappelijke gevolgen van medische biotechnologie	45
3.5.1	Onderschatting omgevingsfactoren: nature versus nurture	46
3.5.2	Medicalisering	47
3.5.3	Druk op het gezondheidszorgsysteem	47
3.5.4	Autonomie: recht op weten en recht op niet weten	48
3.5.5	Autonomie: wel zeggenschap, geen eigenaarschap van lichaamsmateriaal	50
3.5.6	Privacy: opslag en gebruik van materiaal en gegevens	52
3.6	Toekomstverwachtingen	55
3.6.1	\$1000-genoom	55
3.6.2	Biobanken	55
3.6.3	Gedragsgenetica	55
3.7	Dilemma's voor politiek en beleid	56
3.7.1	Privacy tegenover (volks)gezondheid	56
3.7.2	Autonome burgers tegenover de plicht van de overheid	57
<b>4</b>	<b>Medische biotechnologie: mogelijke toepassingen in de zorg</b>	<b>60</b>
4.1	Behandeling op maat: personalised medicine	60
4.1.1	Diagnostiek en screening	60
4.1.2	Regeneratieve geneeskunde	61
4.1.3	Geneesmiddelen	62
4.2	Ontwikkelingen in stamcelonderzoek en stamceltherapie	64
4.2.1	Typen stamcellen en hun eigenschappen	64
4.2.2	Randvoorwaarden voor een veelbelovende toekomst van iPS-cellen in de kliniek	66
4.2.3	Het belang van iPS-cellen voor fundamenteel en translationeel onderzoek	71
4.2.4	Het gebruik van embryonale stamcellen ter discussie	73
4.3	Ontwikkelingen in gentherapie	73
4.3.1	Experimenten en nieuwe toepassingen	73
4.3.2	De vector, vervoermiddel van het gen	74
4.3.3	De moeizame opmars van de gentherapie	75
4.3.4	Veiligheid en milieurisico's voor Nederland	76
4.4	Kansen en zorgen over therapeutische ontwikkelingen	77
4.4.1	Verwachtingen van burgers	77
4.4.2	Belemmering van onderzoek en kansen door nationale wetgeving	77
4.4.3	Twijfel over medisch-ethische kwesties	79
4.4.4	Gevolgen voor kosten van de gezondheidszorg	80
4.5	Toekomstverwachtingen	81
4.5.1	Stamceltherapie	81
4.5.2	Gentherapie	81
4.6	Dilemma's voor politiek en beleid	81
4.6.1	Dilemma: verdeling van kosten en baten	82
4.6.2	Dilemma: stimulering en belemmering van onderzoek en implementatie	83
<b>5</b>	<b>Industriële biotechnologie: op weg naar een biobased economy</b>	<b>86</b>
5.1	Wat is industriële biotechnologie?	86
5.2	Biobrandstoffen	86
5.2.1	De eerste generatie biobrandstoffen	87
5.2.2	Tweede generatie biobrandstoffen	88

5.2.3	Algen: de derde generatie biobrandstoffen?	90
5.2.4	Synthetische biologie	92
5.3	Biotechnologie in plaats van chemicaliën	92
5.3.1	Productie van chemicaliën	93
5.3.2	Bioplastics uit hernieuwbare grondstoffen	93
5.3.3	Kosten en efficiëntie biotechnologie	93
5.3.4	Verwachtingen voor industriële productie van chemicaliën	94
5.4	Productie van medicijnen en additieven	94
5.4.1	Alternatieven voor polymeren uit dierlijk materiaal	95
5.4.2	Voedingsadditieven	95
5.4.3	Gevolgen van schaalvergroting: veiligheid en beschikbaarheid	95
5.5	Nieuwe sectoren voor de biotechnologie: milieu en ertswinning	96
5.6	Voorwaarden voor een gunstig investeringsklimaat	96
5.6.1	Invloed van de olie- en suikerprijs	97
5.6.2	Invloed van de publieke opinie	98
5.7	Maatschappelijke gevolgen	98
5.7.1	Publieke opinie	98
5.7.2	Nederlandse economie en maatschappij	99
5.7.3	Duurzame productie in ontwikkelingslanden	99
5.8	Toekomstverwachtingen	99
5.9	Dilemma's voor politiek en beleid	100
5.9.1	Omschakeling naar een biobased economy	100
5.9.2	Effecten van het bijproducten en reststromen	101
5.9.3	Druk op de nutriëntenkringloop	101
<b>6</b>	<b>Plantenbiotechnologie: de kloof tussen de EU en de rest van de wereld</b>	<b>104</b>
6.1	Uitdagingen voor de landbouw	104
6.1.1	Stijgende voedselprijzen	104
6.1.2	Voedseltekorten	104
6.1.3	Sociaal-economische maatregelen	104
6.1.4	Genetische modificatie als hulpmiddel	105
6.1.5	Wetenschappelijke ontwikkelingen en juridische kaders	105
6.1.6	Kloof tussen EU en de rest van de wereld	105
6.2	Biotechnologie en genetische modificatie	105
6.2.1	De teelt van gg-gewassen in de wereld blijft toenemen	106
6.2.2	Modificatie: specifieke of algemene regelgeving	107
6.3	Genetische modificatie in de landbouw en de EU	108
6.3.1	Toelatingen voor teelt en import in de EU	108
6.3.2	Onbedoelde vermengingen als probleem	109
6.3.3	Asynchrone toelating: economische schade	110
6.3.4	Afnemende invloed van de EU op ontwikkelingen in de wereld	110
6.4	Multinationals in de agrosector	111
6.4.1	Fusies en overnames	111
6.4.2	Vijf multinationals beheersen de markt	111
6.4.2	Octrooien en biotechnologie	112
6.5	Publiek- en privaatonderzoek in ontwikkelingslanden	115
6.5.1	Publiek onderzoek onder druk	115
6.5.2	Biotechnologie kan kloof met ontwikkelingslanden vergroten	115
6.6	Maatschappelijke zorgen	116
6.6.1	Publieksonderzoek	116

6.6.2	Koopgedrag	116
6.6.3	Vernieling van veldproeven	117
6.7	Gg-gewassen: ramp of zegen, een genuanceerd verhaal	118
6.8	Toekomstige ontwikkelingen	119
6.8.1	Vergroting areaal gg-gewassen	119
6.8.2	Meer soorten, meer eigenschappen	119
6.8.3	Meer vermengingsproblemen in de EU	123
6.8.4	Toenemende prijzen in de EU	123
6.8.5	Meer invloed van klein aantal buitenlandse multinationals	124
6.9	Dilemma's voor politiek en beleid	125
6.9.1	De kloof tussen EU en andere productielanden	125
6.9.2	De invloed van multinationals	126
6.9.3	De kaders van de regelgeving	126
<b>7</b>	<b>Biotechnologie bij dieren: de opmars van klonen</b>	<b>129</b>
7.1	Ontwikkelingen in het onderzoek	129
7.2	Klonen van (landbouwhuis)dieren	130
7.2.1	Klonen voor biomedisch onderzoek	131
7.2.2	Klonen voor voedselproductie	132
7.2.3	Klonen voor productie van waardevolle stoffen	132
7.2.4	Klonen voor andere toepassingen	133
7.3	Bezwaren tegen klonen	133
7.3.1	Bezwaren voor mensen	133
7.3.2	Bezwaren voor dieren	134
7.4	Kansen voor het klonen	135
7.5	De toekomst van de kloontechnologie: drie ontwikkelingslijnen	135
7.6	Dilemma's voor politiek en beleid	136
7.6.1	Kennisachterstand in Nederland	136
7.6.2	Gekloonde dieren op de Europese markt	137
<b>8</b>	<b>Terugkerende thema's</b>	<b>140</b>
8.1	Vertrouwen in de overheid	140
8.2	Autonomie: keuzedwang en overload aan informatie	140
8.3	Solidariteit: technologische ontwikkelingen als bedreiging	141
8.4	Risicoperceptie: de rol van kennis	141
8.5	Beschikkingsrecht en octrooien	141
8.5.1	Beschikkingsrecht	141
8.5.2	Remmende octrooien	142
8.6	Achterblijvende regelgeving	142
8.7	Afnemende beleidsruimte overheid	142
8.8	Epiloog: vragen voor de overheid	143
	<b>Literatuur</b>	<b>146</b>
	<b>Bijlagen</b>	<b>158</b>



# 1 INLEIDING

De minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu (VROM), mede namens haar collega's van Landbouw, Natuurbeheer en Voedselkwaliteit (LNV) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft in april 2008 de Commissie Genetische Modificatie (COGEM), de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD) en de Gezondheidsraad gevraagd een trendmatige analyse van de ontwikkelingen in de biotechnologie op te stellen voor eind 2009. Voor u ligt het antwoord op die vraag in de vorm van de derde Trendanalyse biotechnologie ten behoeve van politiek en beleid.

## 1.1 AANPAK

De Trendanalyse biotechnologie 2009 volgt dezelfde aanpak als die van 2007. De drie betrokken organisaties hebben een gezamenlijke stuurgroep ingesteld, bestaande uit de voorzitters en secretarissen van de drie organisaties en de voorzitter van een gemeenschappelijke projectcommissie, onder leiding van de voorzitter van de COGEM (bijlage 2). Deze stuurgroep heeft het plan van aanpak vastgesteld, een gezamenlijke projectcommissie in het leven geroepen, de totstandkoming van de trendanalyse procesmatig aangestuurd en de voortgang bewaakt.

Opdracht voor de projectcommissie was de voorliggende trendanalyse op te stellen. De projectcommissie is samengesteld uit leden van de drie organiserende instanties (zie bijlage 2). Als voorzitter trad op prof. dr. ir. Wiebe Bijker. Een schrijfgroep bestaande uit medewerkers van de drie organisaties heeft de projectcommissie ondersteund bij haar werkzaamheden (bijlage 2).

Op verzoek van de minister is bij de totstandkoming van de trendanalyse het Centre for Society and Genomics (CSG) betrokken, teneinde een verdere verdieping van de trendanalyse op het maatschappelijke vlak te bewerkstelligen (zie bijlage 1).

Voorafgaand aan de totstandkoming van de trendanalyse zijn de stakeholders schriftelijk in de gelegenheid gesteld om relevante trends en onderwerpen naar voren te brengen. Verder is een conceptversie van de trendanalyse tijdens een workshop met de stakeholders besproken (zie bijlage 3). Daarnaast is de concepttrendanalyse schriftelijk voorgelegd aan 'De Jonge Akademie' van de KNAW. De ontvangen commentaren en in-gebrachte punten zijn bij de afwegingen rond het opstellen van de definitieve trendanalyse meegenomen.

## 1.2 DEFINITIE BIOTECHNOLOGIE

Deze trendanalyse richt zich op de ontwikkelingen in de moderne biotechnologie. De opkomst van de moleculaire biologie in de jaren zeventig van de vorige eeuw is daarbij als startpunt van de moderne biotechnologie genomen. In de beginjaren was biotechnologie synoniem met de toepassing van genetische modificatie. Moderne biotechnologie omvat inmiddels echter een scala aan technieken en toepassingen naast genetische modificatie zoals merker gestuurde veredeling van planten en dieren, stamcelonderzoek, het klonen van dieren, moderne diagnostische methoden of forensisch DNA-onderzoek.

De Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) heeft twee definities voor biotechnologie opgesteld waarnaar vaak wordt verwezen. De eerste definitie<sup>a</sup> geeft een omschrijving van biotechnologie terwijl de tweede definitie een uitvoerige, maar niet complete opsomming is van technieken en toepassingen die onder de biotechnologie vallen. Voor de trendanalyse biotechnologie wordt een pragmatische aanpak gehanteerd, door aan te sluiten bij wat de media, het beleid en het grote publiek onder biotechnologie verstaan, in plaats van tot een zuiver wetenschappelijke interpretatie van de term te komen.

a. *Biotechnology is the application of science and technology to living organisms, as well as parts, products and models thereof, to alter living or non-living materials for the production of knowledge, goods and services.*



### 1.3 WAAROM WELKE TRENDS?

Biotechnologie is een zeer breed gebied waarin talloze ontwikkelingen en trends spelen. Bij de selectie van de trends die in deze trendanalyse aan de orde komen zijn de volgende vijf criteria gehanteerd:

1. **Impact van een ontwikkeling.** De grootte en de intensiteit (zowel positief als negatief) van de mogelijke effecten op individuen of de samenleving. Hierbij gaat het om zaken als het aantal betrokkenen, de financiële omvang (voor- of nadelig) van de gevolgen of de ernst en zwaarte van het effect. Dit criterium kan in de volgende formule samengevat worden: Impact = intensiteit x omvang,
2. **Maatschappelijke relevantie.** Acties van politiek en beleid ten opzichte van een trend moeten mogelijk en noodzakelijk zijn. Kabinet en de Tweede Kamer zijn de primaire doelgroepen voor de trendanalyse<sup>b</sup>,
3. **Tijdstermijn.** De trend moet binnen 2020 actueel zijn of om een actie of besluit vragen van politiek of beleid,
4. **Realiteitsgehalte.** Het onderwerp of de trend moet wetenschappelijk of op andere wijze onderbouwd kunnen worden,
5. **Nieuwheidswaarde.** De trend of het onderwerp is niet recent uitvoerig behandeld in rapporten van andere Nederlandse organisaties op een wijze die de instemming van de samenstellers van de trendanalyse heeft.

Op basis van deze criteria worden soms ook sterk in de publieke belangstelling staande onderwerpen niet in deze trendanalyse als specifieke trend uitgelicht. Synthetische biologie bijvoorbeeld wordt in deze trendanalyse niet als specifiek onderwerp behandeld. Zowel de COGEM als de KNAW/RGO hebben in 2008 op verzoek van de regering uitvoerig gerapporteerd over synthetische biologie. In de trendanalyse zouden geen nieuwe invalshoeken aan de orde komen.

Sommige prioritaire trends in deze trendanalyse zijn al in de Trendanalyse 2007 aan de orde gekomen. Andere trends zijn mogelijk in het verleden in rapporten van andere organisaties behandeld. De reden dat deze trends toch als prioritaire trends onder het voetlicht gebracht worden, ligt in de snelheid van de technologische ontwikkelingen waardoor voorziene maatschappelijke dilemma's snel realiteit worden.

Weinigen hadden enige jaren geleden durven te voorspellen dat de ontwikkelingen op het gebied van het sequensen van het menselijke genoom zo snel zouden gaan. De kosten zijn spectaculair gedaald en de snelheid van sequensen is exponentieel toegenomen. Hiermee komen de kansen die deze technologische ontwikkeling bieden binnen handbereik, maar zijn ook de maatschappelijke dilemma's die daarmee samenhangen geen theoretische vingeroefeningen meer maar concrete uitdagingen die om een snelle oplossing vragen.

- b. Hierbij worden de volgende beleidsterreinen, waarop de Tweede Kamer acties kan ondernemen, onderscheiden:
- *Financiën*, leidt de gesignaleerde trend tot een gewenste intensivering van uitgaven of deintensivering op specifieke terreinen?
  - *Stimuleren, afremmen of bijsturen van ontwikkelingen*, kan of moet de politiek of beleid maatregelen nemen om de ontwikkeling te stimuleren, in een bepaalde richting bij te sturen of af te remmen (hierbij moet gedacht worden aan het volledige scala van maatregelen dat ter beschikking staat: financieel in de vorm van subsidies of belastingmaatregelen, maatregelen om ondernemingsklimaat of onderzoeksklimaat te verbeteren etc.).
  - *Ethische oordeelsvorming*, vraagt de ontwikkeling om een richtinggevend besluit van de Tweede Kamer. Of moet de Tweede Kamer een eerder genomen besluit heroverwegen.
  - *Veiligheid*, moeten er extra maatregelen genomen worden om de veiligheid te waarborgen, of kunnen er juist maatregelen (weten regelgeving) geschrapt worden.

## 1.4 HET CSG-ONDERZOEK: DE BETEKENIS VAN BIOTECHNOLOGISCHE TRENDS VOOR DE NEDERLANDSE MAATSCHAPPIJ

De in deze trendanalyse gesignaleerde trends spelen wereldwijd, maar krijgen in elk land een andere betekenis. Om uitspraken te kunnen doen over welke maatschappelijke betekenis deze trends in Nederland zullen krijgen, heeft het CSG-onderzoek gedaan naar de relatie van deze trends met maatschappelijke thema's in de Nederlandse maatschappij van 2020.

Het CSG heeft daarom geïnventariseerd welke thema's volgens maatschappelijk experts en burgers waarschijnlijk een belangrijke rol zullen spelen in de Nederlandse samenleving van 2020 (de tijdshorizon van de trendanalyse).<sup>1</sup> Dat zijn de volgende thema's:

1. Veranderende economische en politieke verhoudingen in de wereld
2. Energie
3. Privacy
4. Vergrijzing
5. Wereldwijd voedseltekort
6. Herinrichting van de wereldeconomie
7. Onvrede burgers over de Nederlandse politiek
8. Medisch ethische kwesties/maakbare mens
9. Nederlandse Kenniseconomie
10. Klimaatverandering
11. Groei wereldbevolking
12. Identiteits- & zingevingsvragen van individuen
13. Internationale conflicten over schaarse bronnen
14. Wereldwijde virale epidemie
15. Multiculturele samenleving

Om de maatschappelijke betekenis van de in deze trendanalyse gesignaleerde trends te onderzoeken is het verband tussen deze trends en de hierboven genoemde thema's uitgediept in een serie focusgroepen en expertbijeenkomsten. In dit onderzoek stond niet zozeer de waarde van deze relatie (positief, negatief) centraal, maar vooral de argumenten, vragen en overwegingen die hierin een rol spelen.

De resultaten van dit onderzoek, alsmede een verantwoording van de methodiek, zijn te vinden in het CSG-rapport dat tegelijkertijd met deze trendanalyse is uitgebracht. Daar waar resultaten uit het CSG-onderzoek zijn opgenomen in de trendanalyse is dit aangegeven in de tekst.

## 1.5 TERUGBLIK OP DE TRENDANALYSES VAN 2004 EN 2007

De vorige trendanalyses biotechnologie verschenen in 2004 en 2007. De eerste werd opgesteld door de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM). Hun opdracht was om vooral aandacht te besteden aan de morele dilemma's die voortvloeien uit biotechnologische ontwikkelingen. De Trendanalyse 2007 werd, evenals in 2009, opgesteld door de CBD, Gezondheidsraad en COGEM. De opdracht in 2007 verschilde van 2004 doordat er, naast de dilemma's, ook aandacht werd gevraagd voor de kansen die biotechnologie biedt.

Mede daardoor had de Trendanalyse biotechnologie 2004 een andere opzet dan die van 2007 en 2009. In 2004 zijn twintig trends geïdentificeerd die tot maatschappelijk debat zouden kunnen leiden en die een beeld gaven van de ontwikkelingen in de biotechnologie. Acht van deze trends werden als prioritair aangemerkt.

In 2007 en 2009 is ervoor gekozen om een beperkt aantal trends te selecteren en uit te werken. Daarnaast zijn er nog andere verschillen in de opzet van de trendanalyses. In 2004 en 2007 was er voor gekozen om een uitgebreid achtergronddocument op te stellen, dat een *tour d'horizon* gaf van de biotechnologie. Hierdoor kon de eigenlijke trendanalyse beperkt van omvang blijven. Gezien de korte tijdspanne van twee jaar is in 2009 afgezien van een aparte achtergrondstudie. Wel zijn de prioritaire trends verder uitgewerkt en onderbouwd in de trendanalyse zelf, en wordt in hoofdstuk twee kort aandacht besteed aan de wereldwijde veranderingen in maatschappij, wetenschap en globalisering die van invloed zijn op de biotechnologie. Nieuw is ook dat bij de studie van 2009 het Centre for Society and Genomics (CSG) werd betrokken, teneinde een verdere verdieping van de trendanalyse op het maatschappelijk vlak te bewerkstelligen.

### 1.5.1 Trends uit 2007 nog steeds actueel

Aangezien er nauwelijks twee jaar is verstreken tussen het uitbrengen van deze trendanalyse en de vorige is het niet verrassend dat de prioritaire trends uit 2007 nog steeds actueel zijn. Een ontwikkelingstraject van wetenschappelijke vinding tot commercieel of maatschappelijk product duurt immers – ondanks de snelheid van de ontwikkelingen – vaak tien jaar. De projectcommissie heeft zich voor 2009 gericht op nieuwe ontwikkelingen en trends. Alleen trends uit 2007 die zich verder versterkt hebben of waarin zich nieuwe ontwikkelingen hebben voorgedaan, komen terug in deze trendanalyse. De verschuiving in geprioriteerde trends heeft ook te maken met de ruimere tijdslijn van tien jaar van deze trendanalyse ten opzichte van de in 2007 gehanteerde vijf jaar.

### 1.5.2 Terugkerende trends

De problematiek rond de toegenomen mogelijkheden van het diagnosticeren van genetische afwijkingen en aandoeningen, daarbij achterblijvende behandelingsmethoden, en de daarmee samenhangende consequenties voor individu en maatschappij, komt in verschillende vormen en met verschillende accenten, terug in alle drie de trendanalyses. Wel is er voor gekozen om in 2009 deze trend in een breder kader te zetten en de tal van andere deelaspecten rond de toegenomen mogelijkheden en de daaruit voortvloeiende spanningen en dilemma's te schetsen. Een trend die zowel in 2004 als in 2009, maar niet in 2007, aan de orde komt, betreft stamcelonderzoek. In 2004 werd als belangrijkste dilemma een verharding tussen de voor- en tegenstanders van het gebruik van embryonale stamcellen gezien. In 2009 kunnen we constateren dat dit debat zich hoofdzakelijk in het buitenland heeft afgespeeld en dat het debat verschoven is door de spectaculaire ontwikkeling rond geïnduceerde stamcellen.

#### Trendanalyse biotechnologie 2004, prioritaire trends

1. Onzekerheid over de toekomst voor personen als gevolg van betere genetische diagnose van ziekten, waarbij er geen sprake is van een één-op-één relatie tussen aanwezigheid van een gen en het krijgen van de ziekte
2. Afname van de nationale beleidsruimte om importen van ggo's tegen te houden en co-existentie van niet-gg-landbouwproducten te garanderen, als gevolg van globalisering van wetenschap en economie
3. Voortgaande ontwikkelingen in andere regio's, die alleen door pro-actief beleid en internationale dialoog kunnen worden beïnvloed
4. Grotere meningsverschillen tussen voor- en tegenstanders van het gebruik van embryonale stamcellen, naarmate meer kennis over de klinische haalbaarheid van nieuwe stamceltherapie beschikbaar komt

5. Onbekende ecologische risico's door bewuste introductie van ggo's in het veld bij de bestrijding van ziekten en plagen en de bescherming van lokale diersoorten
6. Bedreiging van de voedselveiligheid door inzet van farmagewassen
7. Druk tot inperking van openbaarheid van bestuur door verharding van acties van tegenstanders van vergunde proeven met ggo's
8. Toenemende vraag naar screening bij IVF-embryo's naar diverse ernstige aandoeningen

De trends uit 2007 die terugkeren in de trendanalyse 2009 liggen vooral op het gebied van de plantaardige productie. In 2007 werd verwacht dat op termijn het aantal als ggo-geëtiketteerde voedselproducten in de winkels zou toenemen en dat ook het aantal onbedoelde vermengingen zou toenemen. Ook werd erop gewezen, dat de wettelijke kaders van de ggo-regelgeving achterblijven bij de wetenschappelijke ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie. Al deze trends zijn nu ook weer opgenomen en terug te vinden in het hoofdstuk over plantenbiotechnologie. Die ontwikkelingen wijzen er namelijk op dat deze trends zich gaan versterken waardoor de dilemma's verscherpt en dringender van aard worden. In de trendanalyse 2009 is ook het vraagstuk van octrooien versus kwekersrecht en de schaalvergroting in de veredelingssector geagendeerd. Al deze ontwikkelingen zijn met elkaar verbonden en verdienen een integrale benadering en bespreking.

In 2007 is uitgebreid ingegaan op de kansen die vooral de industriële biotechnologie biedt voor het milieu. Ondermeer werd erop gewezen dat de eerste generatie biobrandstoffen grote maatschappelijke nadelen en weinig voordelen voor het milieu met zich meebrengen. Gepleit werd daarom voor de ontwikkeling van tweede generatie biobrandstoffen die van reststoffen of niet-voedselproducten worden gemaakt. Inmiddels zijn deze conclusies gemeengoed geworden. In de trendanalyse 2009 wordt daarom ingegaan op de hindernissen die er zijn om het potentieel van de industriële biotechnologie te benutten en het daarmee samenhangende dilemma van de overheid hoe ze de ontwikkelingen moet sturen en ondersteunen.

Zowel in deze trendanalyse als in die van 2007 komt de kloof tussen de opvattingen over de toepassing van biotechnologie bij dieren in Europa, en met name Nederland, en sommige andere landen in de wereld aan de orde. In 2007 werd ingegaan op de problematiek van de productie van geneesmiddelen in dieren. Omdat Nederland sterk afwijzend staat tegen deze toepassing, vindt dit niet in Nederland plaats. De geneesmiddelen kunnen echter wel geïmporteerd worden in Nederland. In de huidige trendanalyse wordt op een enigszins vergelijkbaar dilemma ingegaan, namelijk het klonen van dieren. Het klonen van dieren voor sport of productiedoeleinden is binnen Europa niet toegestaan. In landen in Azië of de VS wordt hier anders tegenaan gekeken. Wederom zullen de producten of de dieren zelf geïmporteerd kunnen worden. Een complicerende factor hierbij is dat de dieren of producten niet als zodanig herkenbaar zijn.

#### Trendanalyse biotechnologie 2007, prioritaire trends

1. Milieu: Biotechnologie biedt kansen voor het milieu
2. Economie: Het potentieel van de Nederlandse biotechnologiesector wordt onvoldoende benut
3. Vaccins: Vaccins en de opmars van infectieziekten
4. Wetgeving: Technologische ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie vragen om herbezinning van de kaders van wet- en regelgeving
5. Voeding: De komende jaren neemt het aantal genetisch gemodificeerde voedingsproducten in de winkelschappen toe



- 6. Dieren: Producten van genetisch gemodificeerde dieren komen in de apotheek
- 7. Diagnostiek: Sterke toename van de mogelijkheden voor genetische diagnostiek bij achterblijvende behandelingsmogelijkheden
- 8. Etniciteit: Etniciteit een factor bij wetenschappelijk onderzoek, genetische diagnostiek en genetisch bevolkingsonderzoek

#### 1.5.4 Niet terugkerende trends

De conclusie uit 2007 dat de economische potentie van de Nederlandse biotechnologiesector onvoldoende benut wordt, is onverminderd van kracht. Door de economische crisis is de situatie van de Nederlandse biotechnologiesector waarschijnlijk verder verslechterd. Een algemeen gebrek aan durfkapitaal raakt de biotechnologiesector die gekarakteriseerd wordt door de aanwezigheid van veel kleine kapitaalintensieve 'start-ups', zwaar.<sup>2,3</sup> Bij de bespreking in de Tweede Kamer van de Trendanalyse 2007, heeft de regering toegezegd met een notitie te komen over de positie van Nederlandse biotechnologiesector. In afwachting van deze notitie is door de samenstellers van deze trendanalyse besloten om dit onderwerp niet opnieuw als prioritaire trend te agenderen.

Andere trends uit 2004 en 2007 komen om andere redenen niet terug in 2009: omdat er zich geen nieuwe ontwikkelingen hebben voorgedaan of omdat ze achterhaald zijn. In 2004 was er veel debat rond de ecologische risico's van de introductie van ggo's in het veld om ziekten en plagen te bestrijden of om lokale diersoorten te beschermen. De afgelopen jaren is het stil geweest rond dit onderwerp en plannen voor de introductie van dergelijke ggo's lijken in de ijskast gezet, mede naar aanleiding van de risico's voor de fauna in andere werelddelen.

Ook het onderwerp van farmagewassen, de productie van geneesmiddelen in planten, staat niet meer op de agenda. In de Verenigde Staten zijn verschillende veldproeven uitgevoerd met gg-maïs en gg-rijst. Dit stuitte op veel bezwaren van zowel bezorgde burgers als grote levensmiddelenconcerns uit angst voor contaminatie van voedselproducten en de daarmee gepaard gaande negatieve publiciteit. Mede daarom lijken producenten en ontwikkelaars hun heil te zoeken in andere mogelijkheden, zoals niet-voedingsgewassen of de productie van farmaceutica in plantencellen in fermentoren.

Er zijn twee trends die nog wel van belang zijn, maar waar zich geen nieuwe ontwikkelingen hebben voorgedaan. De eerste is etniciteit als factor bij wetenschappelijk onderzoek, diagnostiek en screening. De tweede de opkomst van nieuwe ziekten en de noodzaak om vaccins te ontwikkelen.

Slechts zeer zijdelings aan de orde komt het onderwerp vernieling van veldproeven, de verharding van actievoerders en de mogelijkheid om locaties geheim te houden. Niet omdat het verschijnsel verdwenen is; vernieling van veldproeven is nog steeds schering en inslag. Maar de Raad van State heeft in een door Greenpeace aangehangig gemaakte rechtszaak het belang van openbaarheid gesteld boven het belang van het tegengaan van vernieling en het voorkomen van schade voor de uitvoerder.

## 1.6 LEESWIJZER

De trendanalyse beslaat - na deze inleiding - zeven hoofdstukken. Hoofdstuk 2 is een inleidend hoofdstuk waarin het krachtenveld wordt geschetst waarin de biotechnologie zich ontwikkelt.

De daaropvolgende trendhoofdstukken beslaan de volgende onderwerpen: medische biotechnologie (3 en 4), industriële biotechnologie (5), plantenbiotechnologie (6) en biotechnologie bij dieren (7). In hoofdstuk 3 worden de medisch-technologische trends besproken. In hoofd-



stuk 4 komt de trend 'personalised medicine' aan bod. In hoofdstuk 5 wordt de opkomst van het gebruik van hernieuwbare grondstoffen besproken. In hoofdstuk 6 komt onder meer genetische modificatie bij planten aan bod. Als laatste bespreekt hoofdstuk 7 het klonen van dieren. De trendhoofdstukken 3 tot en met 7 eindigen alle met een reeks dilemma's voor politiek en beleid. Hierin staan de vraagstukken die voortkomen uit de besproken trends. Wie die paragrafen achter elkaar leest krijgt op efficiënte wijze een goed beeld van de beleidsopdracht voor de komende jaren. In het laatste hoofdstuk (8) worden tenslotte een aantal algemene kwesties besproken die bij elk van de verschillende trends in de eerdere hoofdstukken terugkomen.

## 2 HET KRACHTENVELD WAARBINNEN DE BIOTECHNOLOGIE ZICH ONTWIKKELT

De ontwikkeling van biotechnologie staat niet los van andere ontwikkelingen in de samenleving, waar globalisering, en steeds snellere en complexere technologische en maatschappelijke ontwikkelingen het primaire krachtenveld vormen. Daarbij ziet de samenleving zich gesteld voor grote uitdagingen zoals klimaatsveranderingen, roep om duurzaamheid en het wereldvoedselvraagstuk. En van de biotechnologie worden deeloplossingen verwacht die bijdragen aan welzijn, gezondheid, voedselzekerheid en duurzaamheid. De kansen die biotechnologie biedt roepen echter ook vragen op over de eventuele gevolgen.

De wisselwerking tussen maatschappij en technologieontwikkeling heeft als gevolg voor de biotechnologie dat er nieuwe dwarsverbanden ontstaan, dat er nieuwe maatschappelijke actoren op het toneel verschijnen en dat er belangrijke veranderingen optreden in educatie, communicatie en bestuur.

Dit hoofdstuk brengt het krachtenveld rondom biotechnologie in kaart en schetst daarmee een kader voor de prioritaire biotechnologische trends die in de volgende hoofdstukken besproken worden

### 2.1 VERSNELLING EN TOENEMENDE COMPLEXITEIT VAN HET WETENSCHAPSVELD

De ontwikkeling en productie van natuurwetenschappelijke kennis leidt enerzijds tot meer specialisatie maar anderzijds ook tot samenwerking en convergentie van verschillende disciplines.

#### 2.1.1 Meer specialisatie

Specialisatie betekent dat een toenemend aantal onderzoekers schakels vormt in een geheel, waarbij individuen nauwelijks nog het gehele veld overzien en in multidisciplinaire verbanden opereren. De gebruikte apparatuur wordt steeds specialistischer en kostbaarder wat onderzoekers ertoe dwingt steeds vaker samen te werken; in eigen land, maar ook over de landsgrenzen heen.

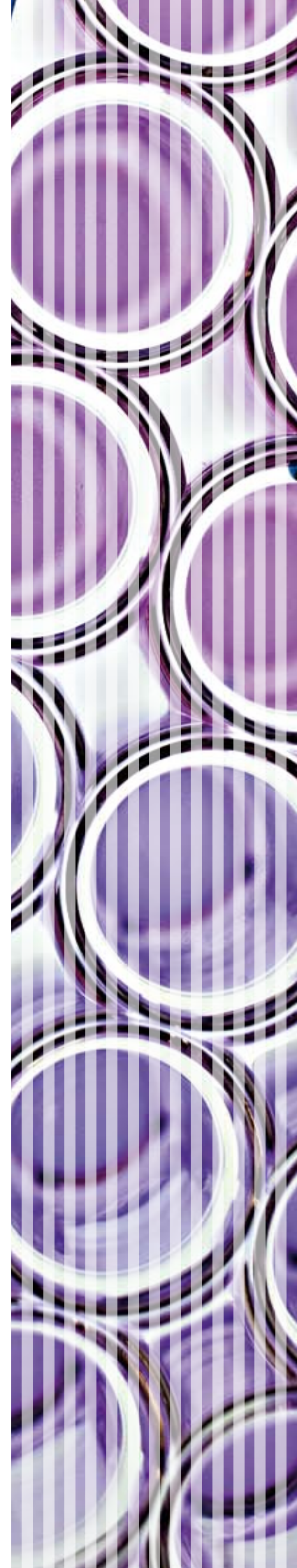
Ook bedrijven zoeken steeds meer samenwerking om kennis uit te wisselen, creativiteit te bevorderen en samen producten te ontwikkelen of gezamenlijk precompetitief onderzoek uit te voeren. Deze ontwikkelingen gaan gepaard met duurdere en complexere methodieken en vraagstellingen en dat leidt weer tot grote - vaak internationale - samenwerkingsverbanden.

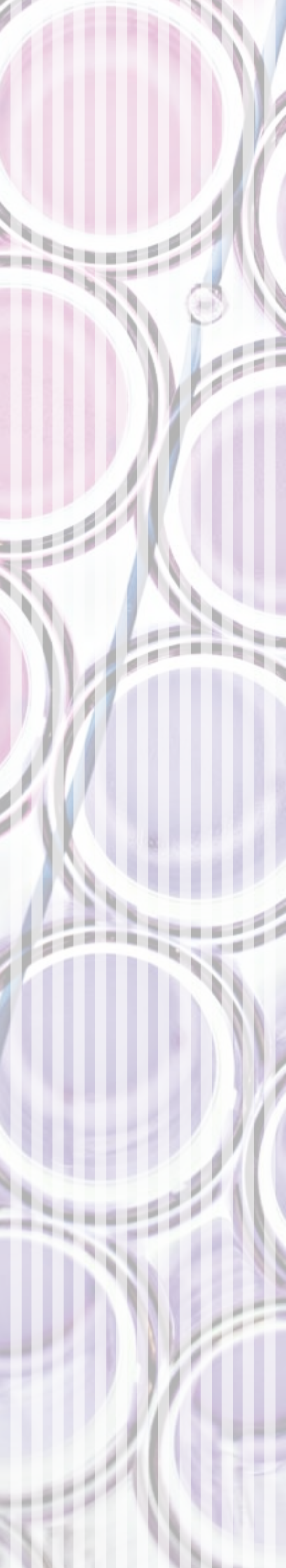
#### 2.1.2 Meer samenwerking en convergentie

Een tweede belangrijke ontwikkeling in de wetenschap is het ontstaan van nieuwe technologieën of wetenschapsvelden door samenvoeging van delen van oude technologieën en wetenschappen. Hierdoor ontstaan wetenschappelijke doorbraken en onvoorziene toepassingen.<sup>1</sup> Tegelijkertijd leiden nieuwe inzichten uit de sociale wetenschappen, zoals innovatiemanagement en politieke wetenschappen, ertoe dat meerdere stakeholders betrokken raken bij de ontwikkeling van technologie en producten. Mede onder invloed van een betere informatie-uitwisseling lijkt de snelheid waarmee wetenschappelijke doorbraken worden bereikt exponentieel toe te nemen.

#### 2.1.3 Consequenties voor de biotechnologie

Deze verwevenheid van verschillende technologieën en wetenschapsvelden neemt vooral sterk toe in de levenswetenschappen. Bij veel onderzoeksgroepen zijn meerdere specialisten betrokken (multidisciplinair), of werken experts uit verschillende vakgebieden samen





(interdisciplinair). Bij transdisciplinair onderzoek wordt een omgeving gecreëerd waarin mensen uit verschillende, ook niet-academische werelden samenwerken.<sup>2</sup>

### **Veel nieuwe dwarsverbanden**

De afgelopen vijftien jaar heeft het genomics-onderzoek en de daarmee samenhangende velden zoals proteomics, metabolomics en bio-informatica een stortvloed aan nieuwe gegevens en inzichten opgeleverd, met nieuwe impulsen voor de biotechnologie. Doordat de functie van steeds meer verschillende elementen, zoals genen, eiwitten en metabolieten, van biologische systemen in kaart gebracht worden, werd het mogelijk om hun interacties te bestuderen en aan de hand daarvan het gehele biologische systeem. Hierdoor is het wetenschapsveld van de systeembiologie ontstaan. Mede door de toenemende rol van de ICT zijn dwarsverbanden gelegd met andere wetenschappen waardoor nieuwe wetenschapsvelden binnen de biotechnologie als synthetische biologie en bionanotechnologie zijn ontstaan.

### **Inbreng van maatschappelijke actoren**

Het zijn niet alleen wetenschappelijke disciplines die in dit proces van specialisatie en convergentie samenkomen. Ook maatschappelijke actoren, zoals industrieën, maatschappelijke organisaties en overheden zijn betrokken in dit proces. De technologieontwikkeling is daarmee ingewikkelder geworden, maar ook meer gestuurd door vragen uit de samenleving.<sup>3,4</sup>

### **Educatie, communicatie en governance**

De geschetste ontwikkelingen - toenemende specialisatie en convergentie - hebben met name consequenties op het gebied van educatie, communicatie en governance. Wat betreft educatie moet de toekomstige wetenschapper meer in teamverband kunnen werken en andere disciplines verstaan. In communicatief opzicht maakt de complexiteit het lastig voor de burger om de ontwikkelingen te volgen, een mening daarover te ontwikkelen en eventueel te kunnen besluiten daar gebruik van te maken. Dit beoogt nieuwe vormen van communicatie. Tot slot hebben deze ontwikkelingen ook invloed op het sturen (governance) van kennisontwikkeling. Dit kan niet meer louter op basis van wetenschappelijke publicaties plaatsvinden. Nieuwe vormen van beoordeling en sturing moeten aandacht besteden aan de gevolgen van toenemende specialisatie, convergentie en transdisciplinariteit en tegemoet komen aan de behoeften voor onderwijs en communicatie.

## **2.2 GLOBALISERING**

Globalisering, het proces van wereldwijde economische, integratie, en politieke en culturele beïnvloeding, is van grote invloed op de richting van de ontwikkelingen in de biotechnologie. Door de globalisering is het bijvoorbeeld moeilijker geworden om biotechnologische ontwikkelingen in eigen land en de Europese Unie te reguleren. Een belangrijk deel van de ontwikkelingen vindt immers plaats in andere delen van de wereld, in een context van andere culturele waarden. Dat roept vragen op over de nationale kaders: Moeten producten die elders op een manier gemaakt zijn of ingrediënten bevatten die in Nederland ongewenst zijn, vermeden worden? Of moeten we toe naar een ander normatief kader, wat meer rekening houdt met multiculturele waarden? En hoe moet dat dan geregeld worden?

### **2.2.1 Ongeremde informatiestroom**

Er is een bijna ongeremde informatiestroom tussen landen en ook de vervoersmogelijkheden zijn sterk toegenomen. In de afgelopen dertig jaar is het aantal grensoverschrijdende



financiële, materiële, arbeids- en kennistransacties exponentieel toegenomen en zijn economieën steeds sterker verweven geraakt. Het economische zwaartepunt in de wereld is naar opkomende economieën in Azië aan het verschuiven. Daarbij mondialiseert ook het bedrijfsleven. Fusies en overnames zijn (en waren) aan de orde van de dag, zowel bij veredelingsbedrijven als in de farmasector. Een beperkt aantal multinationale bedrijven beheerst hierdoor de verschillende sectoren.

#### Recente overnames

Voorbeelden van recente overnames in de zaadsector zijn die van Seminis (1,4 miljard dollar; Monsanto, January 24, 2005), Delta and Pine Land (1,5 miljard dollar; Monsanto, August 15, 2006) en De Ruiter Seeds (850 miljoen dollar; Monsanto, June 13, 2008) door Monsanto. Voorbeelden van recente overnames in de farmasector zijn die van Schering-Plough door Merck (41 miljard dollar; Het Financiële Dagblad, 9 maart 2009), van Genentech Inc. door Roche Holding AG (46,8 miljard dollar; Genentech, 12 March 2009) en van Wyeth door Pfizer (68 miljard dollar; CNN Money, January 30, 2009).

Ook het wetenschappelijk onderzoek globaliseert: was dat dertig jaar geleden nog grotendeels geconcentreerd in een betrekkelijk klein aantal westerse landen, nu vindt onderzoek over de gehele wereld plaats en is het wetenschappelijk onderzoek in de Aziatische landen aan een opmars bezig.<sup>5</sup> Zodoende worden tal van toepassingen ontwikkeld in (niet-westerse) samenlevingen waar men andere maatschappelijke of ethische opvattingen heeft over bijvoorbeeld genetische modificatie of het klonen van dieren. Echter, de elders ontwikkelde producten kunnen vaak niet of nauwelijks bij de landsgrens tegengehouden worden. Globalisering leidt daarmee ook tot normatieve confrontaties en roept politieke dilemma's op.

### 2.2.2 Beperkte mogelijkheden tot sturing

Door de globalisering zijn de mogelijkheden van nationale overheden om de technologische ontwikkelingen bij te sturen of tegen te houden sterk afgenomen. Tegelijkertijd zien we voortschrijdende globalisering op politiek niveau in een toenemend belang van mondiale afspraken en overeenkomsten als WTO, CODEX Alimentarius, Biodiversiteitsverdrag etcetera. Dankzij de snelle informatie-uitwisseling door internet is ook de globale samenwerking en uitwisseling tussen maatschappelijke organisaties versterkt.

## 2.3 WERELDWIJDE UITDAGINGEN

Grote wereldproblemen als ongelijke welvaartsverdeling, hongersnood, energietekorten, sociale ongelijkheid, global warming en de groei van de wereldbevolking zijn niet op te lossen zonder maatschappelijke en politieke veranderingen, en technologische oplossingen.

De lidstaten van de Verenigde Naties hebben afgesproken om vóór 2015 belangrijke vooruitgang te boeken op het gebied van het terugdringen van armoede, en het verbeteren van onderwijs, gezondheid en milieu. Deze afspraken zijn vertaald in acht concrete doelen: de zogenaamde 'millenniumdoelen'. Deze millenniumdoelen betreffen onder meer het terugdringen van extreme armoede, en kinder- en moedersterfte, een halt toeroepen aan de verspreiding van veel voorkomende ziekten als AIDS en malaria en de overgang naar een duurzame ontwikkeling. Voor een aantal van de problemen en doelstellingen kan de biotechnologie oplossingen of deeloplossingen aandragen, zoals de reductie van CO<sub>2</sub> uitstoot, voedselproductie, en ziekten en vergrijzing.

### 2.3.1 Reductie CO<sub>2</sub>

Reductie van de uitstoot van CO<sub>2</sub> en andere broeikasgassen is noodzakelijk om de opwarming van de aarde tegen te gaan. En het overschakelen naar alternatieve energiebronnen is noodzakelijk omdat de wereldwijde voorraden fossiele brandstoffen snel dalen. Voor Westerse landen speelt daarnaast tevens de geopolitieke wens om minder afhankelijk te zijn van olieproducerende landen. Dit vraagt onder andere om een hogere biomassa-productie en efficiëntere benutting van de beschikbare biomassa.

### 2.3.2 Efficiëntere voedselproductie

Door de opwarming van de aarde krijgen belangrijke landbouwgebieden met droogtes te kampen. Gletsjers zullen vermoedelijk verdwijnen en rivieren opdrogen<sup>6</sup>. Sommige gebieden zullen mogelijk zelfs onbewoonbaar worden door te hoge temperaturen en veranderen in woestijnen. Ondertussen blijft de wereldbevolking explosief groeien. In 2030 zal de wereldbevolking tot 8,1 miljard mensen gegroeid zijn, waarbij die groei voornamelijk plaatsvindt in Afrika en Azië.<sup>7</sup> Een andere verdeling van welvaart in de wereld en een geforceerde aanpassing van het overdadige Westers consumptiepatroon kan enig soelaas bieden, maar zal de keuzevrijheid aantasten.<sup>8</sup> Een hogere en efficiëntere voedselproductie zal daarom nodig zijn. Dit wordt echter bemoeilijkt door de voorspelde watertekorten en de afname van het areaal landbouwgronden door verwoestijning en verstedelijking als gevolg van de toenemende bevolkingsgroei.

Biotechnologie speelt een belangrijke rol in de constructie van nieuwe gewassen die resistent zijn tegen ziekten en plagen en/of die kunnen groeien in gebieden die vroeger ongeschikt waren voor landbouw door droogte of verzilting. Maar ook verbeterde kennis van ecologische systemen kan helpen om de voedselproductie te verhogen.

### 2.3.3 Ziekten en vergrijzing

Een andere dreiging vormt de verwachte toename in infectieziekten. Door de opwarming van de aarde kunnen ziekteoverbrengers, zoals muggen, zich over een groter gebied verspreiden. Nu al zijn ziekten als dengue, malaria en het West-Nijl virus aan een sterke opmars bezig. Het West-Nijl virus komt tegenwoordig in de Verenigde Staten en Canada voor en dengue heeft zich verspreid over heel Latijns Amerika.<sup>9,10,11</sup>

De westerse en voor een deel de Aziatische wereld kampt met grote demografische veranderingen. Vergrijzing van de samenleving doet een groter beroep op de gezondheidszorg, waarbij de kosten toenemen. Ziekten zoals coronaire hartziekten en beroerten, artrose en gezichts- en gehoorstoornissen, en kanker zullen toenemen. Dat zet druk op de vraag naar nieuwe behandelwijzen om de kwaliteit van leven te verbeteren maar ook op de kosten die hiermee gemoeid mogen zijn.<sup>12</sup>

Door de toepassing van biotechnologie kunnen nieuwe medicijnen, diagnostische methoden en behandelingswijzen ontwikkeld worden tegen (infectie)ziekten. Ook kan biotechnologie een rol spelen bij een grotere preventie van ziekten. Door aanleg voor ziektes en aandoeningen in kaart te brengen, kunnen maatregelen (geneesmiddelen, aangepaste voeding e.d.) genomen worden om het ontstaan van ziekten te voorkomen of te vertragen. Overigens dragen succesvolle biotechnologische doorbraken doorgaans zelf bij aan de vergrijzing. En dat maakt duidelijk dat wetenschap, technologie en samenleving elkaar wederzijds beïnvloeden.

## 2.4 BIOTECHNOLOGIE EN DE VERDELING VAN WELVAART

De overgang naar een meer duurzame samenleving en een op hernieuwbare grondstoffen gebaseerde ('*bio-based*') economie is voor een groot deel afhankelijk van ontwikkelingen in



de biotechnologie. Daarbij is een voldoende begrip van de (on)mogelijkheden, consequenties en bezwaren noodzakelijk bij alle partijen, zodat de keuzen op verantwoorde wijze worden gemaakt.

*De global changes* en de verwachtingen van technologieontwikkeling die daarop vanuit de samenleving worden geformuleerd zijn een richtingbepalende factor (*driver*) voor de ontwikkelingen in de biotechnologie. Overheden financieren onderzoek dat tot oplossingen moet leiden, en onderzoekers en industrie proberen toepassingen te ontwikkelen die inspelen op de toekomstige behoeften, zoals biobrandstoffen of droogteresistente gewassen. Echter: goed beleid moet zorgen dat de stimulering van biotechnologie ten behoeve van bijvoorbeeld duurzaamheid ook daadwerkelijk plaatsvindt, en niet ten koste gaat van andere waarden als rechtvaardigheid, woonzekerheid, voedselzekerheid en keuzevrijheid. Het is niet de biotechnologie zelf die de verdeling van de welvaart aantast, maar de wijze waarop biotechnologie wordt ingezet en aangestuurd.



# 3 MEDISCHE BIOTECHNOLOGIE: OP ZOEK NAAR DE BETEKENIS VAN HET MENSELIJK GENOOM

Enkele van de belangrijkste ontwikkelingen binnen de medische biotechnologie houden direct verband met de zoektocht naar de complete set genen van de mens: het menselijk genoom. Het zogenoemde \$1000-genoom staat hierbij centraal. Dat is de naam voor het idee om het individuele genoom volledig in kaart te brengen voor een betaalbare prijs. Verder zijn grootschalige dataverzamelingen, onder andere in de vorm van biobanken, cruciaal om verbanden te kunnen leggen tussen genetische informatie en ziekten. Een derde thema dat in dit kader aan bod komt is de gedragsgenetica en de vraag in hoeverre ons gedrag is te duiden aan de hand van onze genetische code.

De consequenties van deze ontwikkelingen liggen op het gebied van onderschatting van omgevingsfactoren, medicalisering en toenemende druk op de gezondheidszorg. Ook de vraag of iedereen alles wel moet willen weten wordt gesteld. En wie er eigenaar is van lichaamsmateriaal. Er worden twee beleidsuitdagingen gesignaleerd. Het eerste ligt op het vlak van de spanning tussen privacy en de volksgezondheid. Het tweede betreft de discussie over autonomie enerzijds en de plicht van de overheid goed voor zijn burgers te zorgen anderzijds.

## 3.1 GROOTSCHALIGE DATAVERZAMELING MET X-OMICS

X-omics is de verzamelnaam van technologieën die grootschalige dataverzameling over de eigenschappen en het functioneren van cellen mogelijk maken. Grofweg zijn er vier technologieën te onderscheiden:

1. *Genomics* bestudeert het genoom (DNA) van organismen.
2. *Transcriptomics* bestudeert de activiteit van genen (RNA expressie).
3. *Proteomics* onderzoekt de genproducten (eiwitten).
4. *Metabolomics* onderzoekt hoe kleine organische moleculen in het cellulaire stofwisselingsproces fungeren.<sup>1</sup>

X-omics hebben een fundamentele verandering teweeg gebracht in het life sciences onderzoek. Dankzij X-omicstechnologie kunnen op grote schaal DNA, RNA, eiwitten en metabolieten geanalyseerd worden met als doel deze te correleren aan bijvoorbeeld specifieke functies van een cel of weefsel, of aan een specifiek ziektebeeld. Ook andere wetenschapsgebieden dragen daaraan bij, zoals de systeembioïologie waarin getracht wordt functioneren en disfunctioneren modelmatig te begrijpen. Op basis van deze kennis kunnen nieuwe methoden voor diagnostiek, therapie en preventie ontwikkeld worden (zie hoofdstuk 4).

Om de maatschappelijke beloften van de X-omics voor gezondheid, voeding, duurzaamheid en veiligheid waar te kunnen maken heeft de Nederlandse overheid veel geïnvesteerd in het Netherlands Genomics Initiative (NGI; zie [www.genomics.nl](http://www.genomics.nl)). Die investeringen dienen zich terug te betalen in maatschappelijke opbrengsten, zoals de verbetering van welzijn, inclusief gezondheid en ook de ontwikkeling van medische producten (geneesmiddelen, diagnostische instrumenten en dergelijke) met de daarmee gepaard gaande bedrijvigheid.

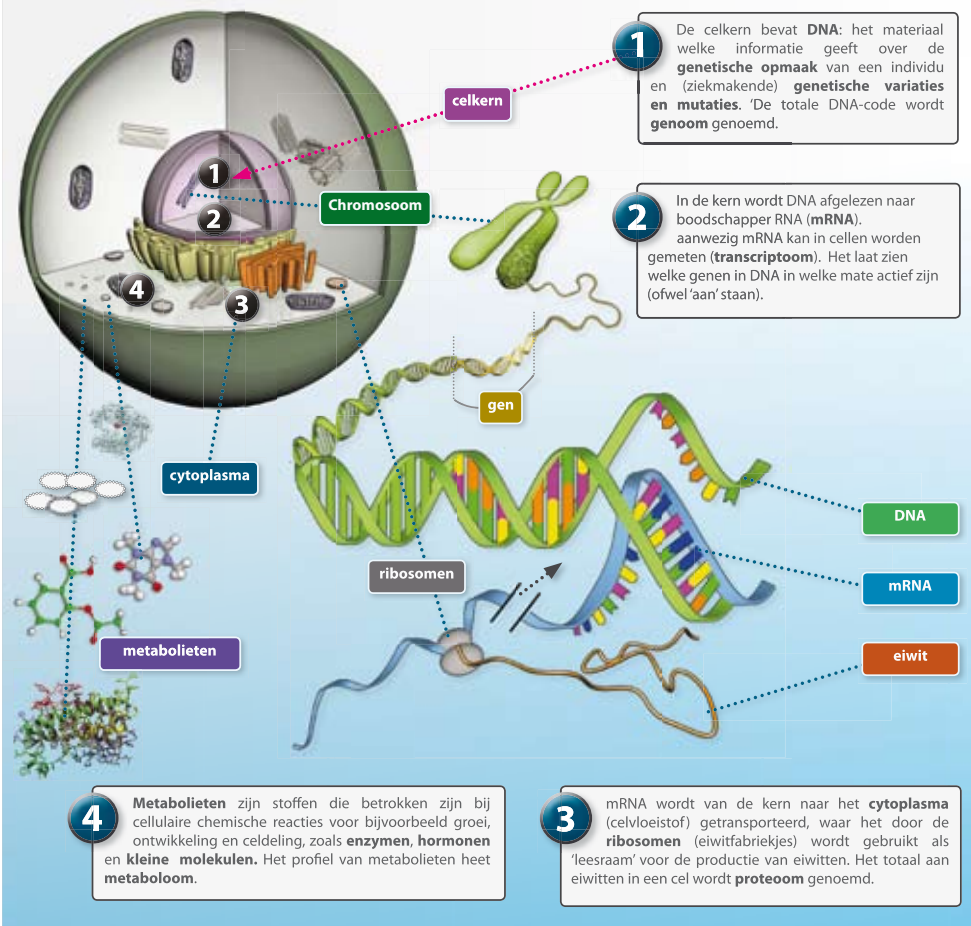
### 3.1.1 Onderzoek naar het genoom (DNA): genomics

Met behulp van genomics wordt het genoom (DNA) van organismen bestudeerd. Het grootschalig sequensen van genomen heeft vergelijking tussen soorten en tussen individuen binnen een soort sterk vereenvoudigd. Sequensen is het bepalen van de volgorde van de vier bouwstenen van het DNA; A,C,T,G en daarmee in principe alle erfelijke eigenschappen van een persoon. Bij de mens bestaat het genoom uit 6 miljard bouwstenen.

Op die manier heeft men 'normale' variatie ontdekt, maar ook variatie die gepaard gaat met ziekten en aandoeningen. Genomics heeft bovendien ook het grootschalig screenen op gene-

# X-omics

Het analyseren van genomen, transcriptomen, proteomen en metabolomen



Het genoom is een min of meer statisch geheel dat gedurende het hele leven vrijwel hetzelfde blijft. Het grote voordeel van het in kaart brengen van het genoom is dat de DNA-volgorde is op te slaan en op elk willekeurig moment te raadplegen is, zonder dat de sequentie is veranderd. Het transcriptoom, proteoom en metaboloom zijn momentopnames van de toestand van de cel. Daarmee zijn ze relevanter voor het beschrijven van een ziekte toestand dan het genoom, omdat ook de invloed van omgevingsfactoren erin tot uitdrukking komt.

tisch bepaalde aandoeningen een grote stimulans gegeven. Op dit moment vindt die screening (en ook de diagnostiek) in de Nederlandse gezondheidszorg nog plaats per genetische aandoening of per geselecteerde set aan aandoeningen (zoals bij de hielprik). De ontwikkelingen maken het evenwel mogelijk dat in de toekomst het hele genoom van een individu in één keer gescreend kan worden, waarmee vele afwijkingen tegelijk gediagnosticeerd kunnen worden. Die mogelijkheid werpt een nieuw licht op maatschappelijke vraagstukken die genetische screening en diagnostiek met zich mee brengen, zoals in dit hoofdstuk zal worden beschreven.

## 3.1.2 Onderzoek naar de activiteit van genen (RNA): transcriptomics

Een voorbeeld van transcriptomics – onderzoek naar de activiteit van genen – is onderzoek van genexpressiepatronen van tumoren, ofwel het patroon van aan en uitgeschakelde



genen dat zichtbaar wordt in het RNA. Als een gen 'uit' staat wordt er geen RNA van gemaakt, als het 'aan' staat wel. Dit RNA wordt later afgelezen om eiwitten te maken. Met deze technologie is veel bekend geworden over verschillende typen tumoren en de mogelijkheid doet zich voor om na te gaan welke behandelingen voor bepaalde patiënten het meest succesvol kunnen zijn. In de kliniek kan dan aan de hand van een genexpressiepatroon van een tumor de aard van het desbetreffende gezwel en de te volgen behandeling worden bepaald. Op die manier kunnen in de toekomst onnodige behandelingen worden vermeden, waarmee de patiënt nare bijwerkingen en de zorg hoge kosten bespaard blijven.

### 3.1.3 Onderzoek naar structuur en functie van proteïnen: proteomics

Een voorbeeld van hoe proteomics kan bijdragen aan toepassingen in de kliniek is het onderzoek naar eiwitten die betrokken zijn bij het maken (synthese) van de celwand in bacteriën. Dit proces is een aangrijpingspunt voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. De kunst is om antibiotica te ontwikkelen die aangrijpen op eiwitten in de celwand van bacteriën die niet in de celmembraan van menselijke cellen voorkomen. De effectiviteit van het antibioticum wordt zo mogelijk beter en bijwerkingen kunnen worden beperkt.

### 3.1.4 Onderzoek naar de chemische vingerafdruk: metabolomics

Metabolomics bestudeert hoe kleine organische moleculen in het cellulaire stofwisselingsproces fungeren. Het voordeel van metabolomics is dat daarmee een momentopname van de fysiologie van een cel wordt gegenereerd, ook wel chemische vingerafdruk genoemd. Terwijl de genen iets zeggen over de mogelijkheden van een cel, het RNA over welke genen daadwerkelijk 'aan' staan en het proteoom over welke eiwitten zich in de cel bevinden, zegt het patroon van metabolieten iets over de activiteit van kleine moleculen op een specifiek moment in de cel. Dat betekent dat reacties van de cel op fysiologische veranderingen in kaart gebracht kunnen worden. Metabolomics kan onder andere worden ingezet om vergiftiging te diagnosticeren of de precieze werking en bijwerkingen van geneesmiddelen op te helderen en om de reactie op omgevingsfactoren functioneel te bestuderen.

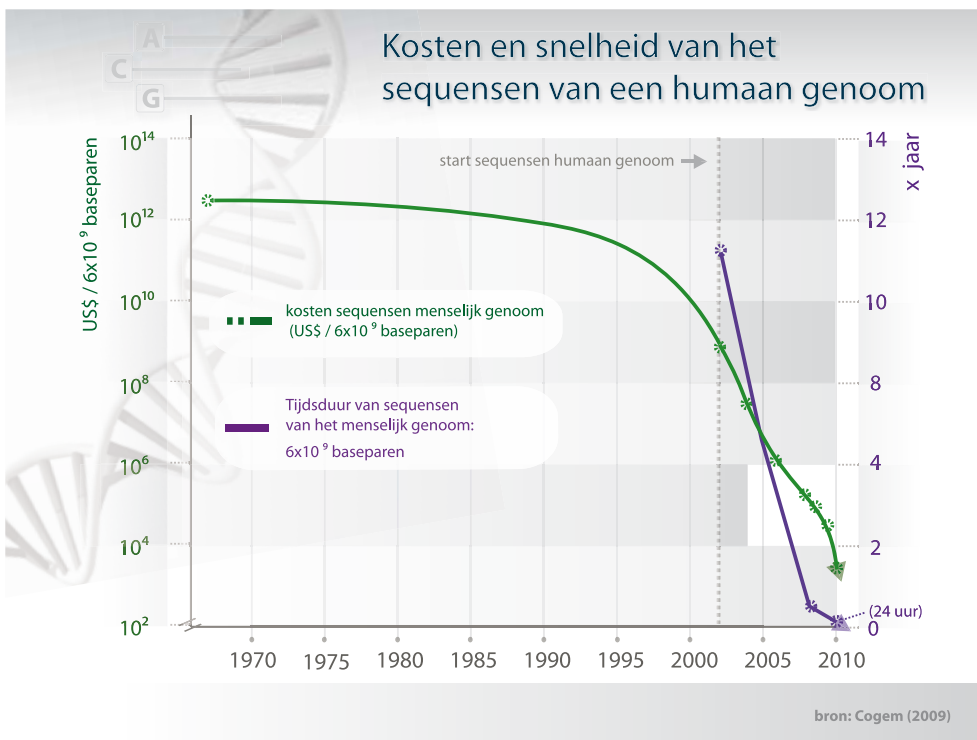
## 3.2 HET \$1000-GENOOM

Een tweede thema binnen de technologieën die grootschalige dataverzameling over de eigenschappen en het functioneren van cellen mogelijk maken, is het zogenoemde \$1000-genoom. De vraag die hier centraal staat is: is het mogelijk een betaalbare blauwdruk te leveren van een persoonlijk genoom? Wat is de stand van zaken met de technische vooruitgang en wat zijn mogelijke toepassingen van de uit het genoom voortvloeiende kennis? Die twee vragen komen in de navolgende paragrafen aan bod.

### 3.2.1 Technische voortgang

Dankzij de technologische ontwikkelingen in de biochemie, moleculaire biologie, nanotechnologie en ook in de bio-informatica, kan het sequensen van DNA steeds sneller en steeds goedkoper. Hoewel goedkope commerciële genoomanalyses vooralsnog niet volledig zijn, komt de mogelijkheid om het individuele genoom volledig en betaalbaar in kaart te brengen binnen bereik. Het \$1000-genoom is dan ook een belangrijk symbolisch doel geworden. Zodra de grens van \$1000 voor het sequensen van een volledig menselijk genoom gepasseerd is, staat niets grootschalige, volledige genoomanalyses meer in de weg, zo is de gedachte.





### 3.2.2 Wedstrijdelement

Dat het \$1000-genoom zo veel aandacht in de populaire en wetenschappelijke media en in het wetenschappelijk onderzoek krijgt, heeft onder andere te maken met het wedstrijdelement. Diverse buitenlandse publieke en private fondsen hebben dat wedstrijdelement in de ontwikkeling gebracht door prijzengeld uit te loven voor degene die het eerste een compleet humaan genoom kan sequensen voor maximaal \$1000. Daarnaast financieren die fondsen grootschalige projecten.<sup>2,3</sup>

De ontwikkelingen gaan zo snel dat de verwachting is dat het grootschalig sequensen van menselijke genomen tegen lage kosten voor 2015 werkelijkheid zal zijn. In augustus 2009 werd bekend dat het bedrijf Illumina als eerste het sequensen van een compleet genoom voor onder de \$50.000 kon aanbieden.<sup>4</sup> Het bedrijf Complete Genomics uit Californië claimde vorig jaar dat het medio 2009 volledige genomen zou kunnen sequensen voor iets meer dan een tiende van dat bedrag: \$5.000 per genoom, plus \$1.000 materiaalkosten.<sup>5,6</sup> Die ambitie heeft het bedrijf niet kunnen realiseren, maar desondanks zijn de resultaten indrukwekkend; in november 2009 publiceerden zij een nieuwe techniek waarmee een volledige genomanalyse voor \$4.400 is uit te voeren, waarbij overigens alleen de kosten van de reagentia zijn meegerekend, niet de personeelskosten en afschrijving van apparatuur.<sup>7</sup>

### 3.2.3 Nog goedkoper

Er zijn overigens ook bedrijven die het ogenschijnlijk voor nog veel minder doen, zoals [www.23andme.com](http://www.23andme.com) ("genetics just got personal") dat voor \$399 een analyse aanbiedt. Dat aanbod geldt echter niet een volledig genoom, maar een aantal fragmenten waarvan bekend is dat er ziekte gerelateerde variaties op voorkomen, die overigens meestal van beperkte invloed op het ziekterisico zijn.

Het in kaart brengen van die sequentievariatie en het begrijpen van de biologische consequenties daarvan is inmiddels een belangrijk doel in het onderzoek. Het levert immers bruik-

bare informatie op over welke variaties tot ziekten leiden, over welke variaties resistentie tegen geneesmiddelen veroorzaken en over welke variaties zinvolle aangrijpingspunten voor nieuwe medicijnen kunnen vormen. Men verwacht dat in de nabije toekomst de genetische variatie van de eiwitcoderende menselijke sequenties op grote schaal bepaald kan worden.<sup>2</sup>



### 3.2.4 Toepassingsgebieden

De technologische vooruitgang heeft gevolgen voor de wetenschap en technologie zelf; de uitdagingen zijn verschoven van datageneratie naar dataverwerking, waarvoor andere deskundigheid nodig is. Maar deze ontwikkelingen hebben ook grote consequenties voor de maatschappij, niet in de laatste plaats voor onze gezondheidszorg. De kennis die het onderzoek naar het \$1000-genoom oplevert kan zijn toepassing vinden in alle fasen van de levensloop van een individu. Soms gaat het daarbij om uitbreiding van reeds bestaande toepassingsmogelijkheden, maar het \$1000-genoom kan ook nieuwe toepassingen mogelijk maken. Op de kansen die het \$1000-genoom biedt zal in deze paragraaf worden ingegaan. (De nadere effecten komen in paragraaf 3.5 aan de orde.)

#### Vroegtijdig opsporen van afwijkingen en aanleg voor ziekten

Een belangrijke toepassing van kennis over het \$1000-genoom, is zogenoemde asymptomatische screening. Dat is het opsporen van afwijkingen en aanleg voor ziekten zonder dat er sprake is van klachten. Daardoor is betere preventie en vroegtijdige behandeling mogelijk. Op dit moment kan alleen nog heel gericht gezocht worden naar bepaalde genetische afwijkingen die gecorreleerd zijn met bepaalde ziekten. Dit komt omdat het aantal bekende ziekteveroorzakende genetische afwijkingen relatief beperkt is, maar ook omdat het nalopen van zelfs dit relatief beperkte aantal genen nu nog (te) duur is.

Het genomicsonderzoek levert met de dag meer kennis op over de genetische componenten van ziekten. Als het hele genoom voor \$1000 te sequensen is, zijn de kosten veel minder een drempel om grootschalige genom analyses in de gezondheidszorg toe te passen. Asymptomatische

screening zou dan veel breder kunnen worden ingezet. Volledige genoomanalyses zouden dan ook binnen afzienbare tijd zinvolle toepassing in de gezondheidszorg kunnen vinden.

Hoe groot het positieve effect van die genoomanalyses op de gezondheid zal zijn, hangt ondermeer af van het voortschrijdend inzicht in de relatie tussen genen en ziekten. De overgrote meerderheid van zieken lijdt aan aandoeningen die het gevolg zijn van een combinatie van verschillende genen en omgeving, zoals diabetes, kanker en hart- en vaatziekten. Het is dan ook een illusie te veronderstellen dat in de toekomst het optreden van dergelijke ziekten exact voorspeld kan worden aan de hand van een genetisch profiel.

Daarnaast hangt het effect van genomics op de gezondheid af van de aanwezigheid en effectiviteit van preventie- en behandelmogelijkheden. Kort gezegd: als de diagnose gesteld is, moeten er mogelijkheden zijn om er iets aan te doen. Zijn die er niet, dan is kennis over genetische risicofactoren doorgaans alleen maar belastend. Daarom hanteert de Gezondheidsraad in zijn adviezen over screening het criterium dat een behandeling of zinvolle handelingsoptie voorhanden moet zijn voor de ziekten waarop gescreend wordt.

Toch zijn er ook voordelen van vroege signalering van onbehandelbare ziekten. Vooral ouders van ongeneeslijk zieke kinderen zien die voordelen. Als zij kunnen anticiperen op symptomen van de aandoening die hun kind heeft, kunnen ze zich beter instellen op de behoeften van het kind, wat zijn gezondheid en kwaliteit van leven ten goede zal komen. Nu kan het soms lang duren voordat de juiste diagnose is gesteld.

Een tweede voordeel is dat ouders zich kunnen beraden over verdere gezinsplanning. Dit voordeel is echter discutabel als dit het enige voordeel is: het kind wordt immers gescreend louter in het belang van anderen. Tot nog toe mag alleen gescreend worden als het kind daar zelf voordeel van heeft.<sup>8</sup>

Toepassing van volledige genoomanalyses in de gezondheidszorg kan dus aanzienlijke voordelen opleveren, mits de kennis over de relatie tussen genen en ziekten verder toeneemt en mits parallel daaraan zinvolle preventiemogelijkheden en/of behandelingen ontwikkeld worden. In dat geval leveren volledige genoomanalyses betere mogelijkheden op voor preventie en behandeling, kunnen ze zorgen voor een kostenbesparing op genetische screening en voorkomen ze extra kosten bij toekomstige beslissingen over uitbreiding van het genetische screeningsaanbod.

### **Diagnostiek**

Diagnostiek is een ander belangrijk onderwerp waarop de kennis die het onderzoek naar het \$1000-genoom toepassing kan vinden. Diagnostiek is iets anders dan de hierboven beschreven asymptotische screening. Ging het daar om het opsporen van afwijkingen en aanleg voor ziekten zonder dat sprake is van klachten, bij diagnostiek gaat het om strategieën en procedures om een diagnose en een behandelmethode voor een gezondheidsprobleem te stellen.

Zo kan iemands genetisch profiel of bijvoorbeeld het transcriptoom van een tumor aanwijzingen geven voor geschikte behandelmethoden. De X-omics technieken kunnen in dit geval worden ingezet voor diagnostiek. Hoe nauwkeuriger de X-omics techniek de uitingvorm van ziekten voorspelt, hoe groter de diagnostische waarde van de test. Zo zal een profiel van de genactiviteit (transcriptoom) van een tumor van grotere waarde zijn dan het genoom van die tumor, terwijl eiwit- of metaboliëtoprofielen potentieel nog waardevoller informatie kunnen opleveren. Voor de behandeling van kanker loopt men voorop in deze ontwikkeling. Het gebruik van genexpressiepatronen verkeert wel nog in een vroege fase van toepassing waarin verder onderzoek naar validiteit en doelmatigheid van belang is.

Ook kan aan de hand van het genetisch (expressie)profiel van een ziekmakend micro-organisme resistentie als gevolg van genetische mutaties vroegtijdig worden gesignaleerd, zodat de behandeling kan worden bijgesteld. Dergelijke toepassingen hebben niet alleen een positief effect op de gezondheid en/of kwaliteit van leven van de patiënt, maar kunnen ook onnodige en dure behandelingen voorkomen.



### Andere toepassingen

Andere mogelijke toepassingen van genoomanalyses zullen nieuw zijn, zoals bijvoorbeeld het screenen op de noodzaak van vaccinatie versus natuurlijke bescherming en de verwachte werkzaamheid en bijwerkingen van vaccinaties bij kinderen. Een dergelijke mogelijkheid zou de doelmatigheid van het Rijksvaccinatieprogramma ten goede komen en preventie of behandeling van bijwerkingen mogelijk maken. Andere toepassingen van de beschikbaarheid van individuele DNA-codes zijn de voorspelbaarheid van veroudering en de effecten van polyfarmacie (veelal bij ouderen). Een voor alle generaties relevante toepassing is personalised medicine (zie hoofdstuk 4).

Tot slot zouden medisch-biotechnologische bevindingen over het genoom ook tot forensische en juridische toepassingen kunnen leiden, zoals betere beschrijvingen van mogelijke verdachten doordat meer uiterlijke kenmerken zijn af te lezen uit het DNA. Onlangs heeft in Italië een rechter zelfs een jaar strafvermindering toegekend aan een veroordeelde moordenaar, omdat deze genen heeft die gecorreleerd zouden zijn aan gewelddadig gedrag.<sup>9</sup>

Welke toepassingen volledige genoomanalyses ook zullen hebben, van belang is dat de kennis van en de omgang met het menselijk genoom goed worden ingebed in de klinische genetica. Klinisch genetici zijn immers de experts op dit terrein en bij uitstek geëquipeerd om de klinische relevantie van volledige genoomanalyses op een juiste manier te interpreteren.

De technologische vooruitgang in de X-omics is bijzonder groot, waardoor grootschalige toepassing in de maatschappij snel dichterbij komt. Het op grote schaal sequensen van individuele genomen biedt belangrijke kansen voor de volksgezondheid: verborgen erfelijke afwijkingen kunnen worden opgespoord en aanleg voor ziekten en respons op geneesmiddelen kunnen worden bepaald. Voorwaarde is wel dat een eenduidige correlatie tussen specifieke gensequenties en geassocieerde kenmerken en risico's kan worden gelegd. Met behulp van de kennis uit de X-omics kunnen patiënten meer op maat worden behandeld (personalised medicine, zie hoofdstuk 4) en kunnen gezonde mensen beter worden geïnformeerd over voor hen noodzakelijke preventie van ziekte.

## 3.3 BIOBANKEN

Sinds het in kaart brengen van het menselijke genoom en de daaruit voortvloeiende X-omics technologieën proberen wetenschappers steeds meer de samenhang te onderzoeken tussen lichamelijke eigenschappen (zoals de DNA-code) en omgevingsfactoren bij het ontstaan en verloop van multifactoriële aandoeningen.<sup>10</sup> Om de verschillende risicofactoren en de manier waarop ze op elkaar inwerken te achterhalen, is het koppelen van lichaamsmateriaal (zoals DNA) aan medische geschiedenis, gezondheidstoestand, levensstijl en levenscondities onontbeerlijk. Hoe meer gegevens, hoe sneller en betrouwbaarder het onderzoek uitgevoerd kan worden. Om deze gegevens te krijgen, zijn grote groepen mensen nodig die lichaamsmateriaal en persoonlijke en medische gegevens afstaan aan een zogeheten biobank.

### 3.3.1 Populatiebiobanken en ziektegerelateerde biobanken

Er zijn twee typen biobanken: populatiebiobanken en klinische of ziektegerelateerde biobanken. In de eerste wordt materiaal opgeslagen van zoveel mogelijk mensen: zowel patiënten als gezonden. In de tweede – de klinische of ziektegerelateerde biobanken – wordt materiaal opgeslagen van specifieke patiënten. Naast lichaamsmateriaal worden vaak ook persoonlijke



gegevens over de donoren opgeslagen – zoals opleidingsniveau, beroep, woonomgeving, burgerlijke staat – om inzicht te krijgen in eventuele relaties met omgevingsfactoren.

### 3.3.2 Het belang van biobanken

Het belang van biobanken wordt breed onderkend, ook door de overheid. Niet voor niets heeft de overheid ruim geïnvesteerd in het Parelsnoerinitiatief, een samenwerkingsverband tussen de acht universitair medische centra met als doelstelling het verzamelen van gegevens over het ziektebeloop en lichaamsmaterialen van patiënten, om hier op een later moment wetenschappelijk onderzoek mee te kunnen doen.

Ook in het verleden signaleerde knelpunten rondom optimaal gebruik van biobanken worden serieus genomen.<sup>10,11</sup> En de lang verwachte wet inzake zeggenschap lichaamsmateriaal zal vermoedelijk op korte termijn worden voorgelegd aan de Staten-Generaal.

### 3.3.3 Toegankelijkheid tegenover privacy

Het belang van biobanken en de belangen van donoren lijken soms tegengesteld. Enerzijds vraagt het belang van biobanken om maatregelen die het mogelijk maken op efficiënte wijze materiaal op te slaan, de toegankelijkheid voor onderzoekers te waarborgen en te zorgen voor voldoende achtergrondinformatie. Dat alles is immers nodig om verbanden te kunnen leggen tussen genen, ziekte, lichamelijke kenmerken en omgevingsfactoren. Ook de Europese Unie ziet dat belang en financiert een Europese infrastructuur voor biobanken (zie [www.bbmri.eu](http://www.bbmri.eu)).

Anderzijds moeten ook de belangen van de donoren (patiënten en gezonde deelnemers) gewaarborgd worden. Daarbij gaat het hoofdzakelijk om privacybelangen (veilige opslag en voorkómen van misbruik), het op een juiste manier vormgeven van zeggenschap en om feedback over nieuwe bevindingen die voor de gezondheid van de persoon van belang zijn. Maar steeds meer gaat het in dit verband ook over de mogelijkheid van *benefit-sharing* wanneer er sprake is van commerciële exploitatie van het lichaamsmateriaal.<sup>12</sup>

Het evenwicht tussen het maatschappelijk belang van onderzoek, de belangen van de individuele donor en eventuele belangen van commerciële partijen is lastig. De vraag hoe dit evenwicht bewaard moet blijven wordt in de toekomst nog prangender door koppeling van internationale gegevens, toegenomen mogelijkheden voor analyse en commerciële toepassingen. Overheden in verschillende landen zullen verschillende opvattingen hebben over wat een goede balans is tussen belangen van donoren, wetenschappers en commerciële partijen. Internationale afspraken lijken dan ook hoognodig. Deze constatering is niet nieuw, maar wordt met de snelle ontwikkelingen wel steeds dringender. De OECD heeft onlangs richtlijnen opgesteld voor biobanken, rekening houdend met het belang van toegankelijkheid voor wetenschappelijk onderzoek enerzijds en het benodigde respect voor de mensenrechten van de deelnemers anderzijds.<sup>13</sup>

## 3.4 GEDRAGSGENETICA: DE ROL VAN GENEN EN OMGEVING IN GEDRAG

Ongeveer één op de zes volwassen Nederlanders heeft psychische klachten. Dit aantal is al jaren redelijk stabiel. Vrouwen hebben naar verhouding meer last van depressie en angststoornissen, mannen hebben vaker verslavingsproblemen. Bij kinderen en jeugdigen heeft, afhankelijk van leeftijd en geslacht, één op de tien á één op de drie emotionele of gedragsproblemen. Over het algemeen hebben meisjes meer emotionele problemen en jongens vaker gedragsproblemen.<sup>14</sup> Het gaat al met al om een aanzienlijk aantal mensen met psychische problemen.

De voortschrijdende kennis over ons biologisch functioneren heeft geleid tot het idee dat ook ons gedrag is te duiden aan de hand van de genetische code, getuige de groeiende media-aandacht voor deze gedachte.<sup>15</sup> Wij zijn echter meer dan ons genoom (nature); omgevingsfactoren (nurture) zijn minstens zo bepalend voor ons functioneren. In welke mate genen en omgeving ons gedrag beïnvloeden is het onderwerp van studie in de gedragsgenetica. Hieronder wordt dat samenspel tussen *nature* en *nurture* in dit vakgebied geschetst.

### 3.4.1 Opkomst van gedragsgenetica

De belangstelling voor de relatie tussen gedrag en erfelijkheid (genetica) neemt de afgelopen jaren in de psychiatrie sterk toe. De gedragsgenetica heeft duidelijk gemaakt dat psychiatrische aandoeningen als autisme, schizofrenie en verslaving een genetische component hebben. Dit heeft geleid tot nieuw onderzoek met als doel het vinden van de betrokken genen en achterliggende mechanismen van de betreffende aandoeningen.

In de jaren '80 en '90 van de vorige eeuw was de psychiatrie erg optimistisch over het vinden van zogenoemde monogenetische psychiatrische aandoeningen. Dat zijn aandoeningen die direct veroorzaakt zouden worden door een enkel gen. Dit optimisme werd gevoed door de successen die behaald werden voor erfelijke somatische (lichamelijke) aandoeningen. Helaas bleek het voor psychiatrische aandoeningen niet zo eenvoudig te zijn. De resultaten van de eerste grote studies gericht op het vinden van genen die psychiatrische aandoeningen veroorzaken, konden niet gereproduceerd worden.<sup>16,17</sup> Deze aandoeningen blijken toch multifactorieel te zijn, dat wil zeggen dat de oorzaak gezocht moet worden in een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Het onderzoek in de gedragsgenetica gebruikt dan ook steeds meer dezelfde aanpak als bij lichamelijke complexe aandoeningen, zoals diabetes.

### 3.4.2 Invloed van genomics technieken

Vanaf eind jaren '90 begon men technieken te gebruiken die het mogelijk maakten grote hoeveelheden genetisch materiaal te onderzoeken op associaties met (psychiatrische) aandoeningen.<sup>18</sup> Maar de studies die op die manier zijn uitgevoerd, konden de invloed van eerder gevonden genen niet bevestigen.<sup>19,20</sup> Toch gaat het zoeken naar 'psychiatrische' genen onverminderd door. Onlangs nog is een gebied op chromosoom 16 geïdentificeerd als mogelijk gerelateerd aan schizofrenie of autisme.<sup>21</sup>

Hetzelfde geldt voor alcoholverslaving.<sup>22,23</sup> Recente studies hebben verschillende chromosomale regio's en genen gevonden die een rol spelen in verslaving aan diverse middelen, zoals alcohol en tabak. Het genetisch verslavingsonderzoek richt zich nu op bevestiging van deze bevindingen en op het vaststellen van de fysiologische functie van de gevonden genen en hun varianten.<sup>24</sup>

Een andere benadering binnen het onderzoek naar de oorzaken van psychische aandoeningen is het 'matchen' van persoonlijkheidsprofielen met deze ziekten. Vooral in het verslavingsonderzoek wordt deze benadering gebruikt.<sup>25,26</sup> Getracht wordt om fysiologische en genetische kenmerken te gebruiken om te proberen het risico op verslaving aan te geven. Op korte termijn worden daar nog geen op grote schaal toepasbare resultaten van verwacht, op de langere termijn (>10 jaar) mogelijk wel.<sup>27-29</sup>

De ontwikkelingen in de gedragsgenetica gaan daarmee langzamer dan bij andere multifactoriële aandoeningen zoals diabetes type 2, waarbij de in de eerste studies gevonden associatie tussen bepaalde genen en diabetes in latere studies is bevestigd.<sup>30</sup> Een mogelijke reden voor de 'vertraging' in de zoektocht naar genen in de psychiatrie is de studiegrootte, die in psychiatrische studies voor specifieke aandoeningen veel kleiner is dan in veel voor-

komende somatische aandoeningen omdat de psychiatrische aandoeningen minder vaak voorkomen.

### 3.4.3 Endofenotypen

Als hulpmiddel in het psychiatrisch- en gedragsgenetisch onderzoek is men op zoek gegaan naar en maakt men gebruik van endofenotypen. Endofenotypen zijn biologische of neuropsychologische markers die (a) in de bevolking met de ziekte verband houden; (b) zelf erfelijk zijn; (c) ook aantoonbaar zijn als de ziekte niet manifest is; (d) binnen families samen opgaan met de ziekte; en (e) vaker voorkomen bij verwanten van patiënten dan in de algemene bevolking. Endofenotypen zijn beter gedefinieerd en kwantificeerbaar dan gedrag of subjectieve ervaringen, op basis waarvan de diagnose voor een psychiatrische aandoening nu eenmaal vaak gesteld wordt. De verwachting is dat endofenotypen daardoor makkelijker te koppelen zijn aan genactiviteit. Bovendien staan ze waarschijnlijk onder invloed van minder genen dan het uiteindelijke fenotype: de psychiatrische aandoening. Ten slotte lenen veel endofenotypen zich ook beter voor onderzoek in diermodellen dan gedragsmaten. Door al deze factoren lijken endofenotypen een aantrekkelijke tussenstap in het onderzoek naar de genetische component van psychiatrische ziekten.<sup>31</sup> De resultaten tot nu toe zijn echter van beperkte betekenis.<sup>15,32</sup>

### 3.4.4 Neurodegeneratieve aandoeningen

De bekendste en meest voorkomende neurodegeneratieve aandoeningen zijn de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. Met de toenemende vergrijzing zal het aantal gevallen van deze aandoeningen de komende jaren nog aanzienlijk stijgen.

Van beide aandoeningen is de oorzaak nog steeds onbekend. Ook voor deze aandoeningen wordt veel verwacht van genomiconderzoek om de (genetische) oorzaken op te sporen. Er wordt veel onderzoek gedaan naar genen die mogelijk een rol spelen en naar biomarkers om de ziekten in een vroeg stadium op te kunnen sporen of om de effecten van behandeling te kunnen volgen. Voor het experimenteel onderzoek op dit terrein is men, vooralsnog, aangewezen op dierproeven die inzicht geven in de genetische component en de effecten daarvan.

## 3.5 MAATSCHAPPELIJKE GEVOLGEN VAN MEDISCHE BIOTECHNOLOGIE

De in de vorige paragrafen geschetste technologische trends in de medische biotechnologie bieden kansen voor verbetering van de algemene gezondheid van mensen en voor het optimaliseren van de gezondheidszorg. Er zijn echter ook gevolgen die maatschappelijk gezien minder wenselijk zijn, of – om het anders te zeggen – waarmee rekening gehouden moet worden om de ontwikkelingen in goede banen te leiden. Op de belangrijkste issues wordt in de subparagrafen van deze paragraaf ingegaan.

Paragraaf 3.5.1 besteedt aandacht aan het feit dat door de grote aandacht voor genen, de rol van omgevingsfactoren wordt onderschat. Dat kan leiden tot onnodige onrust of onterechte geruststelling. Nu al is de interpretatie van genetische diagnostiek en screening vaak complex en schiet correcte informatieoverdracht soms tekort. Dat zal de komende jaren een groeiend probleem worden.

Paragraaf 3.5.2 gaat in op een risico van grootschalige screening van het volledige genoom: medicalisering. In elk genoom is wel een afwijking van de standaard te vinden. Iedereen wordt mogelijk toekomstig patiënt.

Paragraaf 3.5.3 gaat over de mogelijk toenemende druk op het gezondheidssysteem. Zelfs als mensen genetische tests zelf betalen, zal vervolgonderzoek plaatsvinden in de reguliere gezondheidszorg, terwijl dergelijk onderzoek lang niet altijd nodig is.



Paragraaf 3.5.4 en 3.5.5 bespreken de kwestie rondom autonomie. De groeiende kennis over individuele genomen brengt het risico met zich mee op aantasting van persoonlijke autonomie: het recht op niet weten komt verder onder druk te staan, vooral voor kinderen (3.5.4), en de reikwijdte van zeggenschap staat door de toenemende mogelijkheden van commercialisering van lichaamsmateriaal steeds meer ter discussie (3.5.5).

In paragraaf 3.5.6 komt de bescherming van de privacy aan de orde. De risico's op privacyschending en misbruik worden steeds groter, doordat de biologische informatie steeds omvangrijker en gevoeliger wordt. Nadere gedachtevorming over vormen van zorgvuldige opslag van lichaamsmateriaal en data, en over het wettelijk regelen van de verzameling en het gebruik ervan zal nodig zijn.

### 3.5.1 Onderschatting omgevingsfactoren: nature versus nurture

Te hoge verwachtingen over de resultaten van moderne X-omics onderzoekstechnieken zijn niet zonder risico. Op dit moment is voor de meeste ziekten nog onvoldoende duidelijk wat de relatie is tussen genetische variatie (of andere biomarkers) en het optreden van de aandoening. Voor echt brede klinische toepassing van X-omics is dan ook meer begrip nodig van complete stofwisselingsroutes en (genetische) afwijkingen daarin die tot aandoeningen leiden.<sup>33</sup> Daarnaast bestaat ook het gevaar dat de rol van omgevingsfactoren onvoldoende wordt onderkend; het ontstaan en verloop van ziekten worden bepaald door een wisselwerking tussen onze moleculaire opbouw en omgevingsfactoren die daarop invloed uitoefenen (zie ook paragraaf 3.4 over gedragsgenetica). Over het samenspel tussen genen en omgeving wordt de laatste jaren steeds meer duidelijk.

Onze genetische code blijft ons hele leven hetzelfde, een beperkt aantal vergissingen bij het delen van cellen en reparatiefoutjes daargelaten. Hoe die code resulteert in onze uiteindelijke lichamelijke kenmerken (fenotype) is in belangrijke mate afhankelijk van omgevingsfactoren. Bijvoorbeeld, kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap ondervoed waren lopen in hun volwassen leven een groter risico op hart- en vaatziekten en diabetes, dan kinderen van welvoerdigere zwangere vrouwen.<sup>34</sup> Dit effect blijkt in het geval van diabetes ook een genetische component te hebben, maar de omstandigheid van de Hongerwinter was bepalend voor de kwaliteit van de suikerhuishouding. En vergelijk maar eens een eenzijdige tweeling: ondanks hun identieke genetische code zijn er verschillen in uiterlijk, persoonlijkheid en gedrag. Bijvoorbeeld: in tien procent van de eenzijdige tweelingen waarbij autisme aan de orde is heeft de één wel autisme en de ander niet.

Al langere tijd is duidelijk dat omgevingsfactoren op kleine schaal de DNA-code kunnen wijzigen (mutaties); op die manier is zonnestraling een veroorzaker van huidkanker. Meer recent zijn aanwijzingen gevonden dat omgevingsfactoren ook veranderingen in genactiviteit kunnen veroorzaken zonder dat de DNA-volgorde verandert (en wat dus niet wordt opgemerkt met behulp van een genomanalyse). Dit is het onderzoeksterrein van de epigenetica. Epigenetische vormen van regulering hebben grote invloed: ze kunnen genen permanent activeren of inactiveren en zijn zelfs overerfbaar naar een volgende generatie.<sup>35-37</sup> Tijdens het leven van een individu zou zo wellicht een aanleg voor een bepaalde aandoening kunnen ontstaan die ook op volgende generaties wordt overgedragen. Omgevingsfactoren zijn dan een voorwaarde om genetische veranderingen in gang te zetten.

Een belangrijke vraag is of de informatie die wel en niet uit het genoom is af te leiden wel te overzien is voor burgers en voor professionals die moeten zorgen voor de informatieoverdracht. Nu al is informatie over erfelijkheidsrisico's en dragerschap complex en schiet informatievoorziening aan burgers vaak tekort. Dit probleem zal de komende jaren alleen maar groter worden (zie ook paragraaf 3.5.4 over autonomie). De bioinformatica zal hierbij in belangrijke mate ondersteuning moeten gaan bieden.



Te allen tijde moet men zich blijven realiseren dat gezondheid en gedrag zelden alleen genetisch bepaald zijn. Omgevingsfactoren zijn meestal net zo belangrijk, zo niet belangrijker. Er moet daarom gewaakt worden voor een te grote gerichtheid op de genetische code van de mens; de code op zich is slechts één van de puzzelstukjes van ons functioneren. Te veel nadruk daarop zal de vooruitgang in het begrijpen van ziekte en gezondheid beperken. Verder onderzoek zal in de komende jaren nodig zijn voor meer inzicht in het samenspel van genen en omgevingsfactoren in het functioneren van cellen, weefsels, organen en de hele mens in gezonde en in zieke toestand. Daarnaast vragen het bouwen en behouden van een brede kennisbasis en goede informatieoverdracht veel aandacht.

### 3.5.2 Medicalisering

Wie een positieve testuitslag krijgt na asymptomatische screening, wordt van het ene op het andere moment (mogelijk) toekomstig patiënt. En er is altijd wel een afwijking, een verhoogde kans op ziekte, of dragerschap van een ziekte te vinden, waardoor mogelijk iedereen door de kennis van zijn genoom een toekomstig patiënt wordt. Bovendien heeft veel informatie (tot nu toe) een onduidelijke of zeer beperkte klinische betekenis. In sommige gevallen kunnen mensen met de verkregen kennis hun voordeel doen, maar soms komen mensen (en hun omgeving) meer medische informatie over zichzelf te weten dan hen lief is. Veel mensen willen misschien niets weten over hun vatbaarheid voor ziekten waartegen zij eventueel preventieve maatregelen kunnen nemen, door onvermogen en/of onwil om hun leefstijl te veranderen, zoals we ook nu al zien met roken, overmatig alcoholgebruik en ongezonde eetgewoontes. Bovendien kan informatie over aandoeningen die zich in een latere levensfase manifesteren en waartegen geen preventie mogelijk is, erg belastend zijn vooral als deze kennis leidt tot stigmatisering of discriminatie. Ook uit de burgerpanels van het Centre for Society and Genomics (CSG) blijkt dat mensen zich zorgen maken om deze vorm van medicalisering en de mogelijk daarmee gepaard gaande maatschappelijke gevolgen. Het is dan ook van groot belang dat burgers kunnen omgaan met uitslagen van volledige genoomanalyses, zodat zij ook zelf verantwoordelijkheid kunnen nemen in het voorkomen van te vergaande medicalisering.

Bij asymptomatische screening is de Europese consensus dat een positieve uitslag klinisch relevant moet zijn en dat er een behandeling of handelingsoptie beschikbaar moet zijn. Bij volledige genoomanalyses zonder indicatie zal veel informatie van onbekende klinische relevantie zijn en dat heeft maatschappelijke gevolgen; (vrijwel) iedereen wordt mogelijk toekomstig patiënt en niet altijd zijn zinvolle handelingsopties beschikbaar.

### 3.5.3 Druk op het gezondheidszorgsysteem

Gezien de nog beperkte voorspellende waarde, zullen volledige genoomanalyses op korte termijn niet in de gezondheidszorg worden gebruikt. Toch zal op den duur een toenemende populariteit van commerciële analyses de druk op de gezondheidszorg wel degelijk opvoeren. Genoomanalyses en genetische tests zonder indicatie blijven voorlopig voorbehouden aan de commerciële sector. De X-omics ontwikkelingen creëren een florerende commerciële markt voor genetische zelftests. Er zijn nu al ten minste 27 internetbedrijven die genetische tests aanbieden, hoofdzakelijk vanuit de VS. De kosten variëren van \$100 voor een simpele genscan tot \$350.000 voor een persoonlijke genoomsequentie en daaraan gerelateerd medisch advies.

Helaas laat de kwaliteit van de aangeboden zelftests te wensen over. Uit Amerikaans onderzoek bleek de informatie die bedrijven gaven ‘medisch niet bewezen’ en ‘ambigu’.<sup>38</sup> Diverse organisaties, waaronder de Gezondheidsraad, hebben gepleit voor betere evaluatie van genetische tests voordat ze op de markt komen.<sup>39</sup> Een dergelijke test moet het gezochte gen op een betrouwbare manier identificeren (analytisch valide) en de klinische relevantie van dat gen moet wetenschappelijk bewezen zijn (klinisch valide). Als dat niet het geval is zijn de testresultaten op z’n best niet informatief en op z’n slechtst foutief of misleidend.<sup>38,40</sup> Een keurmerk voor analytisch valide en klinisch relevante zelftests zou burgers beter kunnen beschermen tegen malafide zelftests.<sup>8</sup>

Vervolgonderzoek naar aanleiding van resultaten uit de commerciële test, terecht of niet, zal plaatsvinden in de reguliere gezondheidszorg. Bovendien kan de komst van meer deugdelijke genetische zelftests (al dan niet met een keurmerk), de roep om vergoeding vanuit de basiszorgverzekering of aanvullende verzekering doen toenemen.

Op den duur zal het aantal toepassingsmogelijkheden van het \$1000-genoom groter worden, zodat verwacht mag worden dat er ook in de publieke gezondheidszorg gebruik zal gaan worden gemaakt van volledige genoomanalyses. In een steeds meer vraaggestuurd gezondheidszorgsysteem zal met de technologische mogelijkheden en met de verwachte medicalisering naar verwachting ook de vraag naar preventie, cure en care toenemen. De druk op het huidige gezondheidszorgstelsel wordt daarmee vergroot; meer artsen in het algemeen en klinisch genetici in het bijzonder zullen nodig zijn om de genoomanalyses te duiden en om preventie en/of behandeling in goede banen te leiden. Daarmee rijst nog sterker de vraag hoe in het vergoedingstelsel moet worden omgegaan met de nieuwe technologische mogelijkheden. Genoomanalyses en daaruit voortvloeiende handelingen kunnen gezien worden als preventiestrategie. Onderzocht moet worden of op de korte of langer termijn de baten opwegen tegen de kosten.

Technologische ontwikkelingen vergroten in de regel de druk op het gezondheidszorgsysteem, vaak financieel en soms ook door de behoefte aan meer en/of gespecialiseerde arbeidskrachten. Voor de X-omics ontwikkelingen geldt naar verwachting beide. Heldere criteria om te bepalen of (commerciële) genetische tests en genoomanalyses verdienen te worden vergoed uit collectieve middelen zouden kunnen helpen bij het verdelen of afwenden van die druk.

### 3.5.4 Autonomie: recht op weten en recht op niet weten

Respect voor autonomie is in onze westerse samenleving een belangrijke verworvenheid. De geneeskunde kent, als onderdeel van respect voor autonomie, het recht op weten en het recht op niet weten: mensen hebben het recht om zich te laten screenen of diagnosticeren, maar ze hebben ook het recht dat niet te doen. Aan beide rechten wordt in de maatschappij veel waarde gehecht. Dit blijkt ondermeer uit de stakeholdersbijeenkomst en uit het CSG-onderzoek waarin burgers en experts de verwachting uitspraken dat genetische testen en screening in de nabije toekomst standaardpraktijk zullen worden. Zij zijn bang dat dit een sterke maatschappelijke druk tot testen tot gevolg zal hebben waardoor de autonomie om zelf voor een onderzoek of screeningprogramma te kiezen onder druk zal komen te staan.

Het recht op weten wordt zowel eenvoudiger als complexer. Enerzijds kan in het genomicstijdperk het recht op weten gemakkelijker worden uitgeoefend; mensen hebben steeds meer mogelijkheden om zich in het kader van de reguliere gezondheidszorg en/of via com-

merciële aanbieders te laten screenen en wellicht behoort een volledige genoomanalyse in de toekomst tot de standaardzorg. Anderzijds wordt het gebruik van het recht op weten vele malen complexer; de gevolgen van het hebben van kennis over je volledige genoom zijn zeer moeilijk te overzien, wat de afweging lastig maakt.

Wanneer volledige genoomanalyses tot de standaardzorg gaan behoren, ontstaat de vraag of mensen die zich willen beroepen op het recht op niet weten daartoe voldoende mogelijkheden hebben. Uit het CSG-onderzoek blijkt dat sommigen zich daarover veel zorgen maken.

### **Genoomanalyses van kinderen**

De ontwikkelingen in de genomics maken het uitoefenen van het recht op niet weten wellicht moeilijker, vooral voor kinderen. Op dit moment heeft bij de beoordeling van screeningsprogramma's een eventuele schending van het recht op niet weten een belangrijke plaats in de afweging van voor- en nadelen van de screening voor het kind. Volledige genoomanalyses maken een zorgvuldige afweging tussen de voor- en nadelen erg moeilijk, omdat daarbij veel kennis beschikbaar komt, waarvan de gevolgen moeilijk zijn te overzien. In het geval van volledige genoomanalyses gecombineerd met volledige openbaarmaking van de resultaten dreigt de balans gemakkelijk door te slaan ten nadele van het kind (of de wilsonbekwame persoon).

Toch is het op dit moment al vrij eenvoudig om partiële genoomanalyses van kinderen te laten uitvoeren. Op de gen-testmarkt komt het recht op niet weten van het kind al gauw in het gedrang.<sup>41</sup> Een aantal commerciële aanbieders van genetische testen is bereid, op verzoek van ouders of voogden, genoomanalyses van minderjarigen uit te voeren.<sup>42</sup> En dat terwijl deze bedrijven zich wel lijken te realiseren wat daarvan de gevolgen zijn. Op websites is onder andere het volgende te lezen: “[...] je genetische informatie is uiterst gevoelig, misschien wel de meest gevoelige informatie die er is. Terwijl nieuwe ontdekkingen worden gedaan en steeds meer bekend wordt over wat genen over je zeggen, wordt deze informatie waarschijnlijk alleen maar gevoeliger.” En het volgende: “[...] de enige mensen die jouw genetische informatie zouden mogen zien zijn jij en degenen met wie jij besluit de informatie te delen.”<sup>42</sup> Behalve dat kinderen het recht op niet weten wordt ontnomen, negeert het uitvoeren van genoomanalyses van kinderen dus de gevoeligheid van de genoominformatie en ontnemt het hen het recht de informatie niet te delen met hun ouders.

### **Consequenties voor de omgeving**

Mensen die wilsbekwaam zijn doen bewust afstand van hun recht op niet weten wanneer zij hun genoom laten analyseren. Veel mensen realiseren zich echter niet dat die keuze ook van invloed kan zijn op hun (ervaren) autonomie en op de autonomie van hun familieleden. Genetische informatie zegt namelijk ook iets over mogelijke genetische kenmerken van bloedverwanten. Kennis over genetische oorzaken van lichamelijke en psychische aandoeningen kan positieve reacties uit de omgeving met zich meebrengen, maar ook negatieve. Hoe men in de maatschappij zal reageren valt moeilijk te voorspellen en zal zeker afhangen van het type aandoening of gedrag. De reacties kunnen uiteenlopen van begrip, acceptatie en berusting tot determinisme, fatalisme, stigmatisering en discriminatie (zie ook CSG onderzoek). Buiten het medisch domein kan moleculaire kennis over het menselijk functioneren en de menselijke psyche gevolgen hebben voor onderwijs en opvoeding. Het onderwijs en de opvoeding zouden beter op het individuele kind afgestemd kunnen worden.<sup>43</sup> Maar daarvoor bestaat ook het risico dat iemand alleen op basis van zijn genetische code van bepaalde onderwijsvormen wordt uitgesloten.

### **Goed toegeruste burgers**

Autonomie vergt in belangrijke mate kennis en een kritische houding; burgers moeten weten waar het over gaat, wat de betekenis ervan is en wat mogelijke gevolgen kunnen zijn, ook op

lange termijn. Met de steeds complexer wordende biotechnologische mogelijkheden, zoals volledige genoomanalyses, zijn de meeste burgers onvoldoende toegerust om met de nieuwe technologieën om te gaan. Bescherming van de belangrijke waarde van autonomie vergt dan ook inspanningen om burgers toe te rusten hun rol goed te vervullen.

Respect voor autonomie en de erkenning van zowel het recht op weten als het recht op niet weten, zijn belangrijke verworvenheden in onze maatschappij. In het genomics tijdperk moet opnieuw overdacht worden hoe deze waarden en rechten beschermd kunnen worden en hoe burgers zich kunnen toerusten om goed met de nieuwe technologieën om te gaan en er een kritische houding toe kunnen innemen.

### 3.5.5 Autonomie: wel zeggenschap, geen eigenaarschap van lichaamsmateriaal

Onderdeel van de autonomie is dat mensen zeggenschap hebben over hun lichaam en hun lichaamsmateriaal. Voor medische handelingen en medisch onderzoek (screening, diagnostiek, preventie, behandeling en gebruik van materiaal en gegevens voor wetenschappelijk onderzoek) is dan ook toestemming (*consent*) nodig. Met de komst van X-omics (waaronder volledige genoomanalyses) gaan twee vragen een belangrijke rol spelen. Ten eerste is de vraag of het huidige model van *informed consent* nog wel voldoet. Ten tweede wordt de vraag over zeggenschap over lichaamsmateriaal in het algemeen steeds belangrijker.

#### Informed consent

Voor onderzoek op herleidbaar lichaamsmateriaal en de opslag ervan in biobanken is toestemming van de donor, op basis van uitgebreide informatie (*informed consent*) nodig. *Informed consent* omvat twee elementen:

1. onderzoekers en/of artsen communiceren gedetailleerde informatie over (onderzoeks) procedures, resultaten, risico's en opbrengsten voor het deelnemende individu en/of de gemeenschap en
2. deelnemers stemmen na zorgvuldige afweging toe onder de gegeven condities deel te nemen.

Steeds vaker is deze klassieke vorm van *informed consent* onderwerp van discussie. Probleem is dat door voortschrijdend inzicht in wetenschap en technologieontwikkeling onderzoek mogelijk wordt dat ten tijde van het *informed consent* nog niet denkbaar was. En dat terwijl het lichaamsmateriaal en/of de genoominformatie nog ruim voor handen zijn. Cellijnen bijvoorbeeld gaan jarenlang mee, onderzoeksprotocollen kunnen na verloop van tijd wijzigen en hernieuwde analyses op digitale data zijn mogelijk, zonder dat daarvoor het lichaamsmateriaal nog nodig is. Op het moment dat lichaamsmateriaal wordt afgenomen kan de arts of onderzoeker onmogelijk voorzien welke analyses in de toekomst mogelijk zijn. Dat betekent dat aan de eerste voorwaarde nog maar moeilijk voldaan kan worden.<sup>44</sup> Er zal dus moeten worden gedacht over andere vormen van toestemming, bijvoorbeeld:

- *generic consent*, op basis van globale informatie over de (mogelijke) implicaties (al in 1994 geopperd in verband met genetische screening<sup>45</sup>);
- *open consent*, op basis van openheid en eerlijkheid over de beperkingen van de verstrekte informatie en over de beperkingen om absolute privacy te kunnen garanderen<sup>46</sup>;
- *common consent*, op basis van algemeen in het onderzoek gebruikte onderzoekstechnieken<sup>47</sup>, of
- *informed consent* als continu proces tussen onderzoeker en deelnemer met behulp van moderne communicatiemiddelen<sup>44</sup>.



Het voorstel voor *generic consent* werd met name ingegeven door de mogelijke overdaad aan informatie die mensen zouden moeten krijgen door de grote hoeveelheid genetische tests die met het bekend worden van het humane genoom op de markt zouden komen, waardoor *misinformed consent* zou kunnen ontstaan.<sup>45</sup> Een meer algemene manier van informeren zou de informatie overload voorkomen, terwijl mensen toch een goede beslissing kunnen nemen. Critici vonden het echter van arrogantie getuigen dat een kleine groep van experts beter gekwalificeerd zou zijn voor dergelijke ingewikkelde beslissingen dan het algemene publiek.<sup>48</sup>

### **Open consent**

Het *open consent*-model is ontwikkeld in het Personal Genome Project (PGP).<sup>46</sup> Doel van dit project is het sequensen van individuele genomen betaalbaar, toegankelijk en nuttig voor de samenleving te maken op een manier die verantwoord is. In het ontwikkelde open consent model worden geen beloftes gedaan over anonimiteit, geheimhouding of vertrouwelijke informatie. Alle deelnemers zijn op de hoogte van de eventuele consequenties als gevolg van de openbaarheid van hun gegevens. En de deelnemers wordt geadviseerd om hun deelname te bespreken met familieleden, omdat ook zij mogelijk gevolgen kunnen ondervinden van de openbaarheid van gegevens. Openheid en eerlijkheid over de beperkte garantie op privacy staan in het *open consent*-model dus centraal.

### **Common consent**

*Common consent* is ingegeven door de wens om zo min mogelijk variatie in consent te verkrijgen bij de vele cellijnen die wereldwijd met menselijk materiaal gemaakt worden, en zo het gebruiksgemak voor onderzoekers te vergroten. Het onderling delen van cellijnen vergemakkelijkt de wetenschappelijke vooruitgang, maar wordt erg complex als de ene cellijn onder andere voorwaarden mag worden gebruikt dan de andere. Alle cellijnen zouden daarom gebruikt moeten kunnen worden voor een basisset aan onderzoekstechnieken, waarvoor de donor toestemming moet geven. Bij de ontwikkeling van nieuwe onderzoekstechnieken moeten onderzoekers terug naar de donor om opnieuw toestemming te vragen.<sup>47</sup>

### **Informed consent**

In het model van *informed consent* als continu proces staat de oorspronkelijke gedachte van informed consent nog altijd centraal, maar wordt onderkend dat de traditionele *informed consent* in het genomics tijdperk op een moderne manier uitgevoerd moet worden. Dat betekent dat *informed consent* niet meer gezien moet worden als een eens-en-voor-altijd beslissing, maar als een voortdurend proces tussen onderzoeker en deelnemer met behulp van moderne communicatiemiddelen en met in- en uitstaprocedures.<sup>44</sup> Op die manier behoudt een donor inspraak in het gebruik van zijn lichaamsmateriaal.

In het tijdperk van volledige genoomanalyses en grootschalige biobanken lijkt het traditionele model van *informed consent* niet meer te voldoen. Elk van de geopperde alternatieven heeft zijn voor- en nadelen. Differentiatie in vormen van consent tussen diverse doeleinden is denkbaar.

### **Zeggenschap en eigenaarschap**

In Nederland (en Europa) zijn mensen geen eigenaar van hun lichaamsmateriaal. Wel hebben zij in veel gevallen zeggenschap over hun lichaamsmateriaal via *informed consent*, vaak bij wet geregeld en soms via gedragscodes, zoals bij wetenschappelijk onderzoek met lichaamsmateriaal, waarbij artsen en onderzoekers de *Code Goed Gebruik* hanteren. Op dit moment is er een wet over nader gebruik van lichaamsmateriaal (voor wetenschappelijk onderzoek) in voorbereiding, waarmee mogelijk de gedragscode, die niet in alle gevallen

goede handvatten biedt, kan komen te vervallen. Het onthouden van eigenaarschap op lichaamsmateriaal dient een belangrijk doel: mensen kunnen daardoor geen lichaamsdelen verkopen, waardoor uitbuiting van mensen wordt voorkomen. Donatie van lichaamsmateriaal gebeurt altijd vrijwillig en 'om niet' (zonder betaling, het non-commercialiteitsbeginsel). Lichaamsmateriaal kan echter ook een commercieel product worden, bijvoorbeeld doordat er cellijnen van gemaakt worden die commercieel verkocht worden. Dit geldt niet terug naar de donoren.

In de jaren '80 was een Amerikaan het hiermee niet eens en stapte naar de rechter. De Amerikaan leed aan een zeldzame vorm van kanker en zijn arts had uit het tumorweefsel een cellijn opgekweekt. De arts verkocht de cellijn aan laboratoria en verdiende daarmee veel geld. De rechter oordeelde dat de man geen eigendomsrecht had op het betreffende weefsel en kende daarom geen winstdeling toe. Deze rechtszaak vormde de start van de discussie rondom de verdeling van baten van biomedisch onderzoek. Deze discussie loopt nog steeds.<sup>49-51</sup>

Met de snelle ontwikkelingen rond biobanken en X-omics gaat commercialiteit een almaar grotere rol spelen en dus zal de discussie niet zomaar ten einde komen. Het toekennen van individuele eigendomsrechten aan donoren is wellicht geen optie, onder andere omdat daarmee uitbuiting vergemakkelijkt wordt en daarnaast maatschappelijk belangrijk onderzoek kan worden belemmerd. Maar de stijgende waarde van lichaamsmateriaal, de grotere mondigheid van donoren die een deel van de opbrengsten claimen en het octrooieren van menselijke genen hebben wel geleid tot pleidooien voor een recht op deling in de opbrengst: benefit-sharing.<sup>52</sup> Een mogelijk model van benefit-sharing is het heffen van belasting op weefselwinsten: een effectief mechanisme om de gemeenschap als geheel te laten delen in de voordelen die een commerciële partij haalt met het exploiteren van menselijke weefsels, die gezien kunnen worden als natuurlijke hulpbron.<sup>52</sup>

Het ontbreken van eigenaarschap op lichaamsmateriaal leidt tot de voor velen ongelukkige situatie dat individuen lichaamsmateriaal afstaan zonder dat daar een vergoeding tegenover staat, terwijl anderen datzelfde lichaamsmateriaal wel kunnen exploiteren zonder dat de donor meedeelt in de winst. Dit probleem wordt groter met de komst van X-omics en grootschalige biobanken. Een oplossing kan gezocht worden in methoden om winst uit gedoneerd lichaamsmateriaal eerlijker te verdelen, zodat de samenleving als geheel daarvan meeprofiteert (benefit sharing).

### 3.5.6 Privacy: opslag en gebruik van materiaal en gegevens

Een aantal van de hierboven beschreven issues raakt aan bescherming van de privacy. Het bereik en de ernst van de privacyrisico's die kleven aan het sequensen van het genoom en het opslaan van lichaamsmateriaal en gegevens die daaruit beschikbaar komen, hangen af van hoe het lichaamsmateriaal en de (genotypische) informatie worden opgeslagen, welk misbruik er van gemaakt kan worden en welke maatregelen er worden genomen tegen het gebruik van de data zonder toestemming.<sup>53</sup> Hieronder wordt nader ingegaan op privacybescherming aan de hand van de voorwaarden die gesteld kunnen worden aan opslag en gebruik van materiaal en gegevens.

#### Opslag

De manier van opslag van lichaamsmateriaal en genomische informatie bepaalt de risicogevoeligheid voor misbruik. Eind 2008 werd duidelijk dat zelfs uit een databestand met DNA van honderden geanonimiseerde individuen met behulp van een DNA-monster kan worden bepaald of de donor van het betreffende DNA-monster zich in het bestand bevindt.<sup>54</sup> De ge-

vens zijn dus herleidbaar tot een persoon, wat op zichzelf nog niet betekent dat de privacy in gevaar is. Maar omdat dergelijke databestanden worden opgebouwd om mensen met en zonder specifieke ziekte genetisch met elkaar te vergelijken, kan identificatie van een persoon in zo'n database privacygevoelige gezondheidsinformatie opleveren.

Op dit moment is het privacyrisico nog laag, omdat alleen onderzoekers gebruik maken van de betreffende databestanden. Daarnaast zijn veel databestanden sinds eind vorig jaar niet meer publiek (via internet) toegankelijk, precies om de reden van herleidbaarheid. In de toekomst echter, als steeds meer genetische informatie van mensen beschikbaar is, zal het privacyrisico mogelijk wel zorgwekkend zijn.<sup>55</sup> Overigens is herleidbaarheid niet alleen voor onderzoek van belang; ook veel burgers vinden herleidbaarheid belangrijk, zodat informatie over hun gezondheid naar hen terug kan vloeien. In sommige gevallen zijn burgers zelfs bereid wat privacy in te leveren als dat hun gezondheid ten goede kan komen (CSG-onderzoek en stakeholdersbijeenkomst).

Hoe zou de privacy beter te beschermen zijn? Als het DNA eenmaal gesequencet is, zou vernietiging van het weefsel of het DNA de veiligheid vergroten, omdat dan alleen nog de elektronische vorm per computer informatie beschikbaar is. Maar bij een biobank is dat niet aan de orde, omdat juist de beschikbaarheid van materiaal voor toekomstige analyses van belang is.

### Beheer

Als het alleen gaat om opslag van data, zullen mensen eigen beheer van de data waarschijnlijk als het meest veilig ervaren. Toch is de gevoeligheid van deze manier van opslag groot: de kans op verlies of diefstal is reëel en bovendien kan de informatie gemakkelijk verloren gaan door computervirussen, brand of andere ongelukken. Eveneens weinig bescherming biedt een elektronisch patiëntendossier dat door diverse bevoegde personen geraadpleegd kan worden. Iets grotere bescherming biedt opslag op een plek die goed is afgeschermd en alleen geraadpleegd kan worden door artsen met toestemming van degene van wie de data afkomstig zijn. Een model met een hoge mate van bescherming is een database die beheerd wordt door een zogenaemde *trusted third party*, die de informatie alleen (gedeeltelijk) doorspeelt aan geautoriseerde derden als degene van wie de data afkomstig zijn daarvoor toestemming geeft.<sup>53</sup>

Voor de functie van biobanken is het van groot belang dat gegevens in het ene bestand (bijvoorbeeld de genetische code) gekoppeld kunnen worden aan gegevens van dezelfde persoon in een ander bestand (bijvoorbeeld de medische geschiedenis).<sup>11</sup> Daarvoor is het kennen van de identiteit van personen niet nodig, maar het betekent wel dat volledig anonimiseren van gegevensverzamelingen niet wenselijk is.

Gebruik van het burgerservicenummer (BSN), bepleit door een aantal organisaties omdat het een sterk identificeerbaar kenmerk is voor wetenschappelijk onderzoek zou herleidbaarheid mogelijk kunnen maken, waarbij een *trusted third party* zorg kan dragen voor waarborging van de privacy.<sup>56</sup> Gebruik van het BSN voor wetenschappelijk onderzoek is wettelijk niet mogelijk. Voor het Parelsnoer Initiatief is gepseudonimiseerd gebruik van het BSN wel mogelijk gemaakt. Binnen UMC's zijn de klinische gegevens aan een patiënt gekoppeld via het BSN. Als data van een patiënt naar de centrale databank van het Parelsnoer Initiatief gestuurd worden, worden identificerende gegevens verwijderd en vervangen door een pseudocode. Deze code wordt nu nog door de UMC's bepaald, maar die taak moet medio 2010 zijn overgedragen aan de *trusted third party* (of pseudonimisatiedienst) DIGINOTAR. Een dergelijke code maakt het mogelijk om de patiënt in uitzonderlijke situaties toch te herleiden. Bijvoorbeeld wanneer uit onderzoek blijkt dat de patiënt een voor hem onbekend risico loopt.<sup>57</sup>



Opslag van lichaamsmateriaal en de gegevens daaruit in alsmaar groter wordende (internationale) bestanden gaat gepaard met oplopende risico's voor de privacy. Over het algemeen wordt een *trusted third party* gezien als een goede oplossing om privacy te waarborgen en onderzoek mogelijk te blijven maken. De ervaringen die nu worden opgedaan met het Parelsnoerinitiatief kunnen waardevol zijn bij een optimale invulling van dit model. Maar waakzaamheid blijft geboden: versleuteling en beschermde computerbestanden zijn niet onfeilbaar.

### Gebruik van gegevens en wettelijke bescherming

Een groot aantal Nederlandse en Europese wetten biedt burgers bescherming van de privacy. De Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP) bijvoorbeeld is een algemene privacy wet die informatiele privacy regelt. De Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) is een voorbeeld van specifieke wetgeving die op het terrein van de gezondheidszorg informatiele privacy regelt. Het is echter de vraag of al deze wetten genetische privacybescherming in de context van het \$1000-genoom volledig kunnen garanderen. Bijvoorbeeld wanneer iemand via internet een genoomanalyse in de VS laat uitvoeren kunnen Nederlandse en Europese wetgeving maar beperkt privacybescherming bieden. En als iemand besluit de resultaten van zijn eigen genoomanalyse met anderen te delen, kan dat betekenen dat de privacy van bloedverwanten wordt geschonden.

Naarmate de biologische identiteit van burgers gemakkelijker, sneller en goedkoper bepaald kan worden, neemt gebruik en misbruik van die kennis toe. In de toekomst kunnen steeds meer genen in verband worden gebracht met ziekten, maar ook met (ongewenst) gedrag of risico op verslaving. In dit licht zullen wellicht op termijn naast curatieve zorginstellingen zoals ziekenhuizen en instellingen voor de geestelijke gezondheidszorg, ook de verslavingszorg en TBS-klinieken genetische informatie van hun cliënten wenselijk achten. Nog een stap verder zullen ook penitentiaire inrichtingen, scholen en ouders hun voordeel willen doen met de genetische gegevens van hun cliënten of kinderen.

Daarnaast kunnen mogelijk ook zorgverzekeraars geïnteresseerd zijn in genetische gegevens van hun cliënten, zodat zij premies van aanvullende verzekeringen kunnen afstemmen op iemands risicoprofiel, speciale pakketten kunnen samenstellen voor specifieke groepen, of specifieke zorg kunnen inkopen voor hun doelgroepen. Enerzijds zou deze gang van zaken kunnen betekenen dat mensen meer op maat toegesneden zorg aangeboden kunnen krijgen, anderzijds komt daarmee de solidariteit van de zorgverzekering onder druk te staan; de laagrisicogroepen zijn stukken goedkoper uit dan de hoogrisicogroepen. Zorgverzekeraars zouden daarom nooit toegang mogen krijgen tot de genetische gegevens van hun cliënten.

Toegang tot medische gegevens door andere verzekeraars (pensioen-, levens-, en arbeidsongeschiktheidverzekeringen) en werkgevers is geregeld in de Wet medische keuringen (Wmk). Deze wet verbiedt het stellen van vragen en uitvoeren van medische onderzoeken, die een onevenredige inbreuk betekenen op de persoonlijke levenssfeer van de gekeurde. De Wmk verbiedt tevens medisch onderzoek waarvan het te verwachten belang voor de keuringvrager (de verzekeraar of werkgever) niet opweegt tegen de risico's en belasting voor de gekeurde. Dat geldt bijvoorbeeld voor onderzoek naar ongeneeslijke ziekten. Om die reden zullen ook volledige genoomanalyses niet mogen worden gevraagd voor overeenkomsten die vallen onder de Wmk.

Ook bestaan er in Europa en daarbuiten databestanden die met andere dan medische doeleinden zijn opgezet, namelijk om gegevens van reizigers, vluchtelingen en migranten op te slaan. De huidige (biologische) technologieën worden steeds meer ingezet om de selectie van personen voor, aan en achter de grens mogelijk te maken.<sup>58</sup> De verkregen gegevens, zoals DNA-tests, vingerafdrukken, lichaams- en irisscans, worden opgeslagen. Strikt genomen is verzameling en gebruik van persoonsgegevens steeds een inbreuk op de privacy, maar er kan



rechtvaardiging voor bestaan, bij wet of door toestemming. Het opslaan van bijvoorbeeld vingerafdrukken in het paspoort en een landelijke database is sinds kort in Nederland gerechtvaardigd door Europese wetgeving.

Maar het verzamelen en gebruik van persoonlijke gegevens kan in bepaalde gevallen een inbreuk op het recht op privéleven betekenen.<sup>58</sup> Hierbij valt te denken aan het schenden van het medische beroepsgeheim of het prijsgeven van gevoelige informatie over gezondheid. Een ander gevolg is de verschuiving van een sociale naar een biologische realiteit; de leeftijd van minderjarige asielzoekers wordt bepaald aan de hand van botanalyses en familiebanden worden onderzocht met DNA-tests, waardoor de sociale omgeving waarin het kind is opgegroeid minder relevant lijkt te zijn.<sup>58-60</sup>

De ontwikkelingen in de medische biotechnologie brengen op nationaal en internationaal niveau vragen met zich mee ten aanzien van de wenselijkheid van verschillende vormen van gebruik van biologische informatie, de mate van bescherming die burgers nodig hebben, de manieren waarop misbruik voorkomen kan worden en welke sancties op oneigenlijk gebruik moeten staan.

## 3.6 TOEKOMSTVERWACHTINGEN

### 3.6.1 \$1000-genoom

De 'technology push' zal op korte termijn (<5 jaar) betekenen dat de kosten voor het sequensen van een volledig humaan genoom onder de \$1000 zijn gezakt. Het op grote schaal sequensen van individuele genomen, met al z'n voor- en nadelen, staat dan ook voor de deur. Op dit moment gaat het in Nederland naar verwachting slechts om een klein aantal nieuwsgierigen dat een (gedeeltelijke) genoomanalyse laat uitvoeren. Hoe snel complete genoomanalyses gemeengoed zullen worden, zal afhangen van diverse factoren, waaronder media-aandacht, voor- en nadelen die 'early adopters' ondervinden en de snelheid waarmee de prijzen dalen. De verwachting is dat het hier gaat om de middellange termijn (5-10 jaar). Dat geeft de overheid enige speelruimte in de gedachtevorming over dit onderwerp, maar veel issues die het \$1000-genoom met zich meebrengt spelen ook nu al op kleinere schaal.

### 3.6.2 Biobanken

In de komende jaren wordt steeds meer materiaal van patiënten en gezonde proefpersonen opgeslagen, biobanken en gegevensbestanden worden verder gekoppeld. Er zullen grensoverschrijdende netwerken van biobanken met biologisch materiaal en persoonlijke gegevens ontstaan. Dit biedt grote voordelen voor het onderzoek en voor de verbetering van gezondheidszorg en uiteindelijk voor de gezondheid en het welzijn van burgers. Tegelijkertijd is het zaak te zorgen dat deze ontwikkelingen in goede banen geleid worden met oog voor een goede balans tussen het gemeenschappelijk belang en individuele (privacy)rechten. Omdat het hier gaat om internationale netwerken van biobanken is het een punt van nationaal en internationaal belang.

### 3.6.3 Gedragsgenetica

Dankzij de gedragsgenetica is duidelijk geworden dat ook psychiatrische aandoeningen en gedragsstoornissen een genetische component hebben. Tegelijkertijd toont ook juist de gedragsgenetica hoe belangrijk naast genen de rol van omgevingsfactoren is. Vanwege de beperkte individuele invloed van de tot op heden geïdentificeerde genetische factoren worden

op korte termijn geen genetische tests verwacht voor psychiatrische aandoeningen. Als grote aantallen het antwoord zijn, dan zou het \$1000-genoom een grote impuls kunnen geven. Het onderzoek in de gedragsgenetica is vooralsnog zeer fundamenteel van aard. De onderzoeksinspanningen zullen de komende 5 jaar zeker bijdragen tot een beter inzicht in de aard van psychiatrische aandoeningen, maar op korte termijn – binnen nu en 5 jaar – zijn geen concrete toepassingen in de psychiatrie en aanverwante geneeskundige en gedragswetenschappelijke disciplines te verwachten. Pas op lange termijn (>10 jaar) zijn toepassingen in de psychiatrische diagnostiek, in een betere afstemming van medicatie en andere therapievormen op de individuele patiënt en uiteindelijk wellicht in nieuwe behandelmethoden voorstelbaar. Voorlopig wordt dus weinig verwacht van het gedragsgenetisch onderzoek voor de ontwikkeling van nieuwe psychofarmaca. De ontdekking van nieuwe stofwisselingsroutes zal daaraan waarschijnlijk meer bijdragen dan de identificatie van afzonderlijke genen.<sup>33,61</sup> Vanwege de complexe relatie tussen genetische factoren en omgevingsfactoren is de ontwikkeling van biomarkers en het achterhalen van betrokken genen nog in een vroeg stadium en worden toepassingen in de zorg de eerste jaren niet verwacht.<sup>62-64</sup>

Aanbevelingen voor de toekomst van de gedragsgenetica liggen op het gebied van betere samenwerking tussen disciplines en meer en grotere studies. Neurowetenschappen, proteomics, gen-expressieanalyse en genetica lijken nog grotendeels onafhankelijk van elkaar te opereren.<sup>65</sup> De psychiatrische genetica is dusdanig ingewikkeld dat er vanuit verschillende invalshoeken aan gewerkt dient te worden. Grotere studiepopulaties, naast meer aandacht voor fenotypes (uitingsvormen), in het bijzonder die voor zeldzame erfelijke subtypes, zou daarvoor een oplossing kunnen bieden. Ook aparte analyse van familiale en incidentele gevallen wordt aanbevolen om de opsporingskans van algemene risicofactoren en nieuwe mutaties te vergroten. Studies die mensen een (groot) aantal jaren volgen (longitudinale studies) zijn nodig om vroege symptomen en endofenotypes te kunnen identificeren en om omgevingsfactoren die van invloed zijn op de aandoening te kunnen opsporen.

## 3.7 DILEMMA'S VOOR POLITIEK EN BELEID

De ontwikkelingen in de medische biotechnologie stellen de overheid voor een aantal dilemma's bij het maken van keuzes ten einde een en ander in de gewenste banen te kunnen leiden. Het eerste dilemma ligt op het vlak van de spanning tussen privacy en de volksgezondheid. Het tweede betreft de discussie over autonomie enerzijds en de plicht van de overheid goed voor zijn burgers te zorgen anderzijds.

### 3.7.1 Privacy tegenover (volks)gezondheid

Eenzijds bieden de nieuwe medische technologieën grote voordelen voor de volksgezondheid, anderzijds kan invoering van deze technologieën negatieve gevolgen hebben voor de privacy van patiënten en burgers.

Discussies rond privacy in relatie tot gezondheid, preventie en onderzoek zijn niet nieuw. Met het naderbij komen van het \$1000-genoom en het groeien en internationaliseren van biobanken worden de discussies wel sterk aangescherpt.

Met de nieuwe technologieën om grootschalige biologische analyses relatief goedkoop uit te voeren, zoals het \$1000-genoom, komt een schat aan biologische gegevens beschikbaar en in grote databestanden bijeen. De kracht van de nieuwe technieken ligt in de macht van de grote getallen; veel genetisch materiaal koppelen aan veel andere informatie om uit te vinden welk gen waar voor staat. En die informatie levert kansen op voor de volksgezondheid; preventie wordt beter mogelijk en behandelingen kunnen beter worden afgestemd (*personalised medicine*).

Voor het koppelen van biologisch materiaal aan gezondheidsgegevens is indirecte herleidbaarheid tot een individu nodig. Dat hoeft geen problemen voor de privacy op te leveren. Sterker nog, veel burgers vinden herleidbaarheid belangrijk, omdat zij via herleidbaarheid ook gezondheidsinformatie kunnen krijgen die voortkomt uit hun biologisch materiaal. Overigens is gebleken dat volledige anonimiteit niet meer mogelijk is bij grote databestanden met genetische gegevens, doordat deze biologische gegevens in zichzelf sterk identificerend voor een individu zijn. Dus zelfs wanneer herleidbaarheid niet nodig is, is volledige privacybescherming niet meer mogelijk.

Het dilemma dat ontstaat is in hoeverre privacy opgeofferd mag worden aan de medische vooruitgang en het volksgezondheidsbelang. Het is niet realistisch en wenselijk om de ontwikkelingen, zowel het \$1000-genoom als de groei en internationalisering van biobanken, te stoppen. Ze dienen een belangrijk maatschappelijk belang, namelijk dat van de volksgezondheid, en bovendien vinden de ontwikkelingen wereldwijd plaats. Overheden staan dus voor de belangrijke taak de ontwikkelingen in goede banen te leiden.

Absolute privacy bescherming zal de ontwikkelingen sterk remmen, wat voor Nederland zou betekenen dat het internationaal niet meer meespeelt en dat Nederlandse burgers geen toegang meer hebben tot gezondheidsinformatie die uit biologische gegevens voortkomt. Geen aandacht voor privacy bij deze ontwikkelingen zou betekenen dat in de toekomst ieders biologische gegevens op straat liggen en gemakkelijk herleidbaar zijn tot individuen. Dit laatste scenario zal niet gauw werkelijkheid worden, omdat er al allerlei regels en gedragscodes voor privacy bescherming gelden. Maar wat de ontwikkelingen zo bijzonder maakt, is dat de verzamelde gegevens zelf sterk identificerend zijn, de schaalgrootte waarop de gegevens verzameld worden en de ruime mogelijkheden voor koppeling van gegevens. Dat vergt dus andere strategieën voor privacybescherming.

Antwoorden kunnen gezocht worden in uitbreiding of verscherping van de reeds bestaande wet- en regelgeving op dit gebied. Mogelijk kunnen sociaal-maatschappelijke oplossingsrichtingen, zoals gedragscodes voor beroepsgroepen, evenzeer een bijdrage leveren. Bovendien zijn juist hier ook internationale afspraken nodig, omdat de ontwikkelingen en gevolgen niet aan landsgrenzen gebonden zijn.

### 3.7.2 Autonome burgers tegenover de zorgplicht van de overheid

De autonomie van mensen over hun gezondheid staat op gespannen voet met de plicht van de overheid zo goed mogelijk voor de gezondheid van haar burgers te zorgen, met de zorgplicht van zorgverleners en verzorgenden en met maatschappelijke druk tot gedragsaanpassing.

De discussie over autonomie enerzijds en de plicht van de overheid goed voor zijn burgers te zorgen anderzijds is niet nieuw, maar ook deze discussie wordt aangescherpt in het genomics-tijdperk.

Met het beschikbaar komen van kennis over het gehele genoom en de implicaties daarvan voor de gezondheid zou de autonomie van de individuele burger enerzijds kunnen worden vergroot, maar anderzijds onder druk kunnen komen te staan. Wat dit laatste betreft zijn globaal twee situaties te onderscheiden. Ten eerste minderjarige kinderen of wilsonbekwame volwassenen, voor wie besloten wordt wat er wordt onderzocht, wat ze al dan niet te horen krijgen en wat ze moeten doen. Ten tweede de wilsbekwame burger, die zelf moet besluiten over wat hij wel of niet laat onderzoeken en wat hij wel of niet wil weten of doen.

In het eerste geval – minderjarige kinderen of wilsonbekwame volwassenen – tekent zich het dilemma af in hoeverre ouders voor hun kinderen kunnen besluiten tot een genoomanalyse die mogelijk leidt tot informatie die het kind, eenmaal volwassen, eigenlijk helemaal niet wil hebben. Hoe zwaar weegt de toekomstige autonomie van het kind ten opzichte van het mogelijk nut van vroege screening in dit geval? Bij de bestaande neonatale screening worden

de belangen van het kind zorgvuldig afgewogen. Maar bij volledige genoomanalyses komt zoveel informatie beschikbaar dat die afweging nog maar moeilijk te maken is en de balans dreigt door te slaan ten nadele van het kind. De vraag hier is daarom welke verantwoordelijkheid de overheid heeft ouders over dit dilemma voor te lichten als het gaat om commerciële genoomanalyses. En wanneer in de reguliere gezondheidszorg wordt overgestapt op volledige genoomanalyses (voor diagnostiek of screening), zal de overheid moeten besluiten of het verantwoord is alle informatie over kindergenomen beschikbaar te stellen aan de ouders, of dat dit slechts gedeeltelijk gebeurt en het kind om de rest kan vragen wanneer het volwassen is. Ook in het laatste geval zal het overigens geen eenvoudige keuze zijn voor het kind (zie hieronder).

In het tweede geval speelt de vraag over het recht van de wilsbekwame burger om niet (alles) te weten en om niet te handelen naar de uitkomsten van verricht onderzoek. Via informed consent kunnen burgers aangeven welke informatie ze wel en niet willen hebben en ze zijn vrij in hun handelen naar aanleiding van onderzoek, of het nu gaat om leefstijl of therapietrouw. Maar in toenemende mate worden mensen verantwoordelijk gehouden voor hun gezondheid: heeft iemand, zo wordt soms gevraagd, wel onverkort recht op gezondheidszorg als hij ongezond leeft of heeft geleefd? Dergelijke vragen zullen vaker gesteld worden naar mate genoomanalyses meer zullen zeggen over iemands risico's op ziekten die verlaagd kunnen worden door een bepaalde leefstijl.

Genoomanalyses hebben ook gevolgen voor familieleden. Ook dat is nu al het geval; wanneer een dochter in een borstkankerfamilie een aangedaan gen blijkt te hebben, is ook zeker dat één van de ouders het heeft en mogelijk dat andere verwanten het hebben. Bij grootschalige volledige genoomanalyses wordt dit dilemma breder en groter.

Daaraan gerelateerd bestaat de vraag hoe informatie over de betekenis van variaties in genomen goed kan worden overgedragen. Bij ziekten met een eenvoudig overervingspatroon, welke op zich vrij zeldzaam zijn, is de informatieoverdracht nu al vaak complex. Als het bijvoorbeeld gaat om dragerschap of genmutaties die milde varianten van een ziekte veroorzaken, blijken professionals vaak moeilijk in staat de betekenis daarvan aan mensen over te dragen. Als het kennisniveau over de zin en onzin van genomdata bij zorgprofessionals en in de samenleving als geheel niet hoger wordt, zullen genoomanalyses vermoedelijk vaak een eigen leven gaan leiden.

Hoe hier mee om te gaan, zal voorlopig toch vooral een nationale kwestie zijn. Het gezondheidszorgsysteem is vooralsnog op nationaal niveau geregeld en ook de culturele component in de perceptie van autonomie speelt een belangrijke rol in het omgaan met dit dilemma. Aan het oplossen van dit dilemma zitten juridische, maar zeker ook financiële en sociaal-maatschappelijke kanten.



## 2020: waarheid of fictie?

vorige volgende

29 maart 2020

home • nieuwe ontwikkelingen • fictie

## Een consult bij de huisarts

Deze patiënt weet gelukkig waar hij het over heeft en laat zich niet gek maken door de enorme berg aan informatie die hij gekregen heeft door zijn **genoom** te **laten sequensen**, dacht dokter de Vries. Soms vulde zij haar dagen als huisarts met het geruststellen van 'patiënten' die geschrokken waren van de vele, weliswaar kleine, **risico's** die zij bleken te lopen volgens de **resultaten van hun genoomanalyses**. Het waren vooral mensen die hun genoom hadden laten analyseren bij **goedkope aanbieders**, die zich vrijwel uitsluitend bezig hielden met het sequensen en niet of **nauwelijks informatie en nazorg** boden. Goedkoop is duurkoop, vond dokter de Vries.

Meneer Hofman kwam voor een **mutatie** in een van zijn **genen**, waarvan bekend is dat die een sterk verhoogde kans op **darmkanker** veroorzaakt. Van de mensen met dergelijke mutaties ontwikkelt 45 procent darmkanker voor het 70e levensjaar, wist dokter de Vries uit de literatuur. Normaal gesproken zou zo'n mutatie binnen een familie **aan het licht komen** door **ziektegevallen**, maar meneer Hofman had door omstandigheden geen familiecontacten meer. 'Goed dat u gekomen bent', zei ze, 'U heeft nog geen klachten en we kunnen dankzij deze informatie **preventieve maatregelen** nemen. Ik zal uw **genetische gegevens** uploaden in uw **EPD**, zodat ook de klinisch geneticus en oncoloog direct toegang hebben. Vindt u het goed als ik uw gegevens ook doorstuur naar onze **nationale biobank**?'



'Wat zit er voor mij in?', vroeg Hofman assertief. 'Nou, u krijgt er niet voor betaald als u dat bedoelt.' Dokter de Vries onderdrukte een zucht. 'Als er **winst** wordt gemaakt **met lichaamsmateriaal**, dan vloeit een deel daarvan terug naar **de staat** die daar verder **wetenschappelijk onderzoek** van **financiert**, zodat andere zieken daarvan profiteren'. Het had jaren touwtrekken gekost om de **regeling** op te zetten, maar de Vries was blij dat die er recent toch gekomen was. Burgers hadden zich er, volgens de Vries grotendeels terecht, **zeer over opgewonden** dat met hun lichaamsmateriaal steeds grotere winsten werden geboekt, terwijl de maatschappij werd opgezaagd met de **hoge kosten** van die **producten**. Het had de Vries vele negatieve reacties opgeleverd op haar vraag of men wilde deelnemen aan de nationale biobank. De komst van de nieuwe regeling had de **publieke opinie** zodanig **beïnvloed** dat deelname aan de nationale biobank weer was toegenomen.

'Het afgestane materiaal komt op die manier **optimaal ten goede** aan **onderzoek** en **technologische ontwikkeling**', legde ze verder uit. 'In uw geval zou het alleen gaan om gegevens. Eventuele winsten komen voort uit gegevens van honderden of misschien wel duizenden personen en het is ondoenlijk de winsten daarop terug te voeren. Daarvoor is dus geen financiële regeling getroffen', legde dokter de Vries zo goed mogelijk uit. Ze hoopte dat haar patiënt zou inzien hoe ingewikkeld het allemaal lag. 'Wel heeft u **recht op gezondheidsinformatie** die naar aanleiding van onderzoek met uw gegevens beschikbaar komt.'

'Ik zal erover nadenken', bromde meneer Hofman enigszins misnoegd. 'Wanneer kan ik bij de oncoloog terecht?.'

## 4 MEDISCHE BIOTECHNOLOGIE: MOGELIJKE TOEPASSINGEN IN DE ZORG

Door de toegenomen kennis over het humaan genoom, nieuwe inzichten in het samenspel tussen genen en andere factoren, en kennis over de fysiologie en ontwikkelingsbiologie nemen ook de therapeutische mogelijkheden toe. In dit hoofdstuk wordt eerst ingegaan op de belangrijkste trend in de geneeskunde: 'personalised medicine'. Vervolgens komen twee onderdelen van personalised medicine nader aan de orde, waarin zich recent relevante ontwikkelingen hebben voorgedaan: stamceltherapie en gentherapie. Deze ontwikkelingen hebben dwarsverbanden, lopen soms in elkaar over en roepen deels dezelfde vragen op. Bijvoorbeeld, in hoeverre zijn de in de media geschetste toekomstverwachtingen realistisch? Kan of moet de overheid de ontwikkelingen sturen en welke keuzes moeten daarvoor gemaakt worden? Welke ethische dilemma's brengen deze nieuwe therapeutische ontwikkelingen met zich mee? De dilemma's voor politiek en beleid liggen op het gebied van de verdeling van kosten en baten en de vraag hoe wordt omgegaan met de stimulering en belemmering van onderzoek.

### 4.1 BEHANDELING OP MAAT: PERSONALISED MEDICINE

Met 'personalised medicine' wordt bedoeld: persoonsgerichte geneeskunde, waarmee men mensen op maat kan behandelen op basis van hun individuele kenmerken. Goed-beschouwd is de curatieve geneeskunde altijd persoonsgericht; een arts behandelt iedere patiënt immers apart, gebaseerd op de (symptomen van de) aandoening en bijkomende klachten en andere omstandigheden. In het tijdperk van het \$1000-genoom krijgt persoonsgerichte geneeskunde echter een nieuwe dimensie, omdat nu steeds meer moleculair biologische kenmerken (bijvoorbeeld genetische) van mensen en/of hun weefsels gebruikt kunnen worden bij het diagnosticeren en behandelen van ziekten. Daardoor zullen behandelingen veel verfijnder worden en zullen er ook meer verschillende behandelingen beschikbaar komen.

De *personalised medicine* ontwikkelt zich met name op drie terreinen: diagnostiek, regeneratieve geneeskunde en geneesmiddelen.

#### 4.1.1 Diagnostiek en screening

Onderzoekers genereren steeds meer kennis over genen en hun functie in ziekte en gezondheid. Kennis over monogenetische aandoeningen (ziekten die door één (defect) gen worden veroorzaakt) zoals taaislijmziekte (cystische fibrose) of sikkelcelziekte is te gebruiken voor diagnostische toepassingen. De diagnostiek op zich kan worden verfijnd, maar de kennis kan ook worden gebruikt voor bijvoorbeeld dragerschaponderzoek of neonatale screening (hielprik).<sup>1,2</sup> De 'personalised' ontwikkeling zit hem in het vinden van de verschillende mutaties in een gen die de ziekte kunnen veroorzaken. Zo zijn er in het geval van taaislijmziekte al meer dan 1000 verschillende ziekmakende mutaties gevonden. Om zoveel mogelijk gevallen van deze ziekte vroeg op te kunnen sporen is het van belang zoveel mogelijk kennis te hebben over de effecten van de mutaties die kunnen optreden.

Kennis over multifactoriële aandoeningen is moeilijker toe te passen, omdat meestal vele genen tegelijk bij zo'n aandoening betrokken zijn en omgevingsfactoren ook een belangrijke rol spelen bij het al dan niet ontwikkelen van een aandoening. Het is daarmee praktisch onmogelijk om met zekerheid te voorspellen of iemand een bepaalde aandoening zal krijgen. Het genomics onderzoek op veelvoorkomende multifactoriële aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en diabetes, heeft de laatste jaren wel steeds meer genen gevonden die met deze ziekten te maken hebben. De verwachting was en is dat deze informatie zou kunnen aangeven in hoeverre iemand, op basis van zijn genetisch profiel eventueel een verhoogde kans (predispositie) op een bepaalde aandoening heeft. Dit zou dan kunnen helpen om preven-

tieve maatregelen te nemen, zoals het aanpassen van de leefstijl. Tot nu toe echter, is de voorspellende waarde van deze 'profielen' beperkt.<sup>3-5</sup> De vraag is daarom in hoeverre kennis van de predispositie toegevoegde waarde heeft.

Als het niet gaat om preventie, maar om behandeling van een aandoening, biedt genomics kennis reeds nu evidente voordelen. Een multifactoriële aandoening waarbij de enorme groei aan genomics kennis voordelen biedt, is kanker. Van steeds meer genen is bekend op welke manier ze een rol spelen bij het ontstaan en verloop van verschillende vormen van de ziekte. Met behulp van moleculair biologische diagnostiek van de tumor zal de arts steeds beter uitspraken kunnen doen over de karakteristieken van de tumor, het verloop van de ziekte voorspellen en bepalen welke behandeling het beste zal aanslaan (zie ook paragraaf 4.1.3).

Met het toenemen van genetische kennis zullen de genetische oorzaken van meer monogenetische aandoeningen gevonden worden, waarmee meer gerichte diagnostiek en screening mogelijk zal worden. De toenemende kennis zal er tevens voor zorgen dat multifactoriële aandoeningen beter begrepen en mogelijk ook behandeld kunnen worden. Voor kanker staat vast dat de toegenomen genomics kennis in grote mate heeft bijgedragen aan verbetering van de diagnostiek en behandeling. De tijd zal leren of met nieuw gevonden genen de voorspellende waarde van persoonlijke genetische profielen ook zal verbeteren.

#### 4.1.2 Regeneratieve geneeskunde

Regeneratieve geneeskunde is gericht op het functioneel herstel van beschadigde weefsels en organen door gebruik te maken van (de eigenschappen van) natuurlijk weefsels en cellen.<sup>6</sup> Het bekendste voorbeeld is waarschijnlijk het kweken van huidweefsel om brandwonden te behandelen.<sup>7,8</sup> Daarnaast worden kraakbeen- en botproducten gekweekt voor (plastisch) chirurgische behandelingen en reconstructies.<sup>9</sup> Recente ontwikkelingen spelen zich af op het gebied van matrices, een soort mallen, voor been- en kraakbeen toepassingen, zodat bijvoorbeeld een oorschelp of neus gereconstrueerd kan worden. De grootste uitdaging ligt op het gebied van de vascularisatie, de bloedvatgroei, in de in het laboratorium geproduceerde weefsels. Zonder bloedvoorziening kunnen weefsels maar een beperkte dikte krijgen zonder af te sterven. Als vascularisatie van gekweekte weefsels lukt, dan komt ook de mogelijkheid van het kweken van organen dichterbij.<sup>10-13</sup> De eerste kunstmatige organen zullen naar verwachting echter nog niet binnen tien jaar op de markt zijn.<sup>14</sup>

Om cellen en weefsels bij mensen toe te kunnen passen, worden ze getypeerd op HLA (humane leukocytenantigenen), eiwitten die een rol spelen in afstotingsreacties van vreemde weefsels en organen. Hoe beter het HLA van het vreemde weefsel overeenkomt met het HLA van de patiënt, hoe minder risico op afstoting. De regeneratieve geneeskunde wordt steeds 'persoonlijker' omdat de voor behandeling gebruikte cellen of weefsels steeds vaker afkomstig zijn van de patiënt zelf. Voor elke individuele patiënt wordt de procedure dus 'op maat' uitgevoerd met zijn eigen cellen. De vooruitgang in het stamcelonderzoek (zie paragraaf 4.2) zal dan ook bijdragen aan de mogelijke toepassingen in de regeneratieve geneeskunde.

De 'persoonlijke' benadering die gepaard gaat met de regeneratieve geneeskunde, heeft geleid tot steeds meer onduidelijkheden en knelpunten bij klinisch onderzoek en markttoelating; het was bijvoorbeeld vaak niet duidelijk of het nou om een product of een procedure ging. Daarom is in de EU de 'Verordening geneesmiddelen voor geavanceerde therapie' van kracht geworden.<sup>15</sup> Het gaat om producten voor gentherapie, celtherapie en weefselmanipulatie.<sup>16</sup> Ook het CBG merkt in zijn Strategisch Business Plan 2009 - 2013 op dat er zich een verschuiving aftekent in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in de richting van deze geavanceerde therapieën.<sup>17</sup> Er worden dan ook steeds meer van deze producten aangeboden voor

registratie als geneesmiddel. De nieuwe Europese regelgeving zorgt ervoor dat de werkzaamheid en risico's via één Europese procedure op adequate wijze beoordeeld kunnen worden.

Regeneratieve geneeskunde ontwikkelt zich steeds meer als een vorm van *personalised medicine*, onder andere om afweerreacties zoveel mogelijk te voorkomen. Vorderingen in de regeneratieve geneeskunde zullen onder meer afhangen van de ontwikkelingen in het onderzoek naar vascularisatie en in het stamcelonderzoek, waaronder de invloed die stamcellen hebben op endogene herstelprocessen in het lichaam.

### 4.1.3 Geneesmiddelen

De ontwikkelingen op het terrein van *personalised medicine* en geneesmiddelen betreffen de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen gericht op moleculaire (genetische) targets, de toxiciteit (bijwerkingen) van en resistentie tegen geneesmiddelen.

#### Nieuwe geneesmiddelen

Voor wat betreft de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen wordt nog wel eens gedacht dat *personalised medicine* betekent dat er in de toekomst voor iedere patiënt aparte, individuele geneesmiddelen zullen worden gemaakt. Deze veronderstelling is niet juist. Wel zullen de groepen patiënten voor wie de nieuwe geneesmiddelen effectief zijn meer gespecificeerd zijn en daarmee kleiner worden dan de grote groepen waarvoor tot nu toe geneesmiddelen werden ontwikkeld ('blockbuster drugs'). De behandelingen worden verfijnder. Het onderscheid tussen reguliere en weesgeneesmiddelen zal mogelijk minder duidelijk worden. In de vorige trendanalyse is al aangegeven dat etniciteit een rol speelt in het ontstaan, het beloop en de behandeling van ziekten.<sup>18</sup> Zeker als geneesmiddelen meer op basis van genetische kennis worden ontwikkeld kan etniciteit een grotere rol gaan spelen. Aan de andere kant kan etniciteit ook minder relevant worden, omdat uit het genoom precieze informatie afkomstig is. Onderscheiden op etniciteit heeft dan geen toegevoegde waarde meer. Het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) zal in 2010 een signalement over etniciteit en genetica uitbrengen.

#### Grotere effectiviteit

Door het beschikbaar komen van steeds meer kennis over moleculaire oorzaken van aandoeningen kunnen geneesmiddelen meer gericht worden ontwikkeld. De effectiviteit en doelmatigheid van deze geneesmiddelen zal automatisch groter zijn dan geneesmiddelen die met het klassieke 'trial and error' model (het maken van verschillende chemische verbindingen en die min of meer blind uittesten op cellen en/of proefdieren om te kijken welke van de stoffen de gewenste werking hebben) ontwikkeld zijn. Voorbeelden van gericht ontwikkelde geneesmiddelen zijn Herceptin, een geneesmiddel tegen Her2-positieve borsttumoren, en Gleevec, een geneesmiddel tegen Bcr-Abl-positieve leukemie en tegen Kit-positieve darmtumoren. Ook zijn onlangs veelbelovende resultaten gepubliceerd over behandeling van borsttumoren met het experimentele medicijn Olaparib.<sup>19</sup> Olaparib werkt juist bij mensen waarvan de kankercellen mutaties in de zogeheten BRCA1- of BRCA2-genen hebben.

#### Genetische targets

Deze voorbeelden laten zien dat op het individu toegesneden medicatie ('personalised medication' zeggend) op basis van een aantal genetische kenmerken van het desbetreffende individu of van zijn tumor mogelijk is en al toegepast wordt. Hoewel de omvang van *personalised medication* op dit moment nog bescheiden is, is er een vruchtbare voedingsbodem voor belangrijke ontwikkelingen de komende jaren. Voor de industrie is het (commerciële) succes van Herceptin een stimulans om zich middels farmacogenetisch onderzoek in te zetten



op personalised medicine. Grote farmaceutische bedrijven doen nu al veel onderzoek naar de relatie tussen genen en ziekten en bijbehorende mogelijke targets voor geneesmiddelen. Dat zal de komende jaren alleen maar toenemen. De verwachting is dat op basis van DNA-profielen (genoomsequenties) van patiënten en expressiepatronen (RNA profielen) van bijvoorbeeld tumoren uitspraken gedaan kunnen gaan worden over prognose en - medicinale - behandeling van ziekte. De eerste toepassingen zullen naar verwachting liggen op het gebied van de oncologie, maar ook HIV, immunologische ziekten en Alzheimer liggen voor de hand. In de oncologie zijn de eerste stappen op dit pad al gezet met de ontwikkeling van een set van 70 genen, waarvan de expressie wordt bepaald. Aan de hand van de uitslagen wordt de prognose van borstkanker patiënten bepaald.<sup>20</sup> Een probleem bij deze toepassing is dat een verantwoorde validering middels prospectief onderzoek nog ontbreekt.

### **Theragnostics**

Kenmerkend voor *personalised medicine* is dat het besluit of een patiënt een geneesmiddel krijgt toegediend, en zo ja welk, afhangt van de aanwezigheid van een genetisch kenmerk in de patiënt, dan wel zijn tumor: moleculaire diagnostiek (zie paragraaf 4.1.1). Deze trend van ontwikkeling van geneesmiddelen die gepaard gaan met een diagnostische test wordt ook wel 'theragnostics' genoemd: een behandelstrategie die diagnostiek en therapie combineert in één product.<sup>18,21</sup> Theragnostics biedt mogelijkheden om de effectiviteit en doelmatigheid van medicamenteuze behandelingen sterk te vergroten. Als de ontwikkeling in theragnostics doorzet, zal dat gevolgen hebben voor de wijze waarop klinische trials opgezet en uitgevoerd zullen gaan worden. Selectie van patiëntengroepen wordt bijvoorbeeld complexer en statistische modellen moeten rekening houden met diagnostiek én het effect van de behandeling.<sup>22</sup> Bovendien heeft deze ontwikkeling gevolgen voor de procedures voor markttoelating. De FDA is bijvoorbeeld bezig met de ontwikkeling van richtsnoeren voor theragnostics, omdat de beoordeling van diagnostische en medicinale producten tot dusver in gescheiden procedures plaatsvond. Daarnaast zullen er gevolgen zijn voor implementatie in het zorgstelsel en in het vergoedingensysteem. Waar worden theragnosticsproducten ondergebracht, onder diagnostica of onder geneesmiddelen en van welke budgetten moeten ze betaald worden? Het antwoord op die vraag is van groot belang voor de wijze waarop de producten in de zorg geïmplementeerd kunnen worden. Nu al blijkt implementatie van dit soort nieuwe producten erg moeizaam te zijn.

### **Bijwerkingen**

Een ander aspect van *personalised medicine* is dat gekeken kan worden welke geneesmiddelen de minste bijwerkingen zullen geven en welke combinaties van behandelingen / geneesmiddelen wel of beter niet gegeven kunnen worden. Als duidelijk is wat de gevoeligheid van de patiënt en/of zijn aandoening is en welke resistentiemechanismen er eventueel een rol spelen, kan de medicatie gericht, effectiever en met minder bijwerkingen worden gegeven. In het verlengde hiervan is het ook mogelijk dat in het proces van de gerichte ontwikkeling van het geneesmiddel minder tijd en middelen geïnvesteerd hoeven worden voor toxiciteitonderzoek, wat de ontwikkeltijd kan verkorten.

De geschetste ontwikkelingen in personalised geneesmiddelen zijn voor realisering afhankelijk van meer moleculaire (genetische) kennis over aandoeningen (X-omics), maar ook van moleculaire kennis over de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen. Het vakgebied dat zich van oudsher bezig houdt met de werking van geneesmiddelen is de farmacologie. Met de ontwikkeling van de genetica en genomics opgekomen nieuwe vakgebieden zijn farmacogenetica en farmacogenomics, die zich kort gezegd met de genetische achtergrond van de werking van geneesmiddelen bezighouden. In de vorige trendanalyse (2007) is aangegeven dat de vorderingen in de farmacogenetica en -genomics nog niet tot brede toepassing hebben geleid.<sup>18</sup> Bedrijven zien farmacogenetica inmiddels wel als een integraal onderdeel van

het proces van geneesmiddelenontwikkeling en niet alleen als een benadering voor de ontwikkeling van diagnostische tests in het kader van *personalised medicine* (welk geneesmiddel zal effect hebben in die ene individuele patiënt, welke bijwerkingen zijn te verwachten).<sup>23</sup>

De verwachte voordelen van geneesmiddelen op basis van *personalised medicine* zijn duidelijk: betere en efficiëntere behandelwijzen met minder bijwerkingen. Toediening van medicatie waarop de patiënt niet zal reageren behoort in theorie tot het verleden, maar de ontwikkelkosten van nieuwe medicijnen zullen verdeeld moeten worden over kleinere groepen gebruikers. Wellicht kan de ontwikkeltijd van medicijnen verkort worden, doordat het op goed geluk testen van allerlei moleculen niet meer nodig is, de patiëntengroepen goed gedefinieerd zijn en mogelijk de veiligheid van het middel sneller bepaald kan worden. Daar staat tegenover dat het voor klinische studies steeds lastiger zal worden om homogene groepen te vinden als het gaat om alsmatig kleinere patiëntengroepen. Welke gevolgen dit alles heeft voor de kosten is moeilijk te voorspellen. Een ander punt is de plaatsbepaling van theragnosticsproducten met betrekking tot financiering en vergoeding.

## 4.2 ONTWIKKELINGEN IN STAMCELONDERZOEK EN STAMCELTERAPIE

Stamcellen vormen een belangrijk onderdeel van de regeneratieve geneeskunde. Stamcellen spelen daarin zo'n belangrijke rol, omdat zij in het lichaam de natuurlijke functie van weefselherstel hebben en bovendien de eigenschap bezitten tot meerdere typen lichaamscellen te kunnen uitgroeien. Een recente belangrijke ontwikkeling in het stamcelonderzoek is de mogelijkheid om uit gewone lichaamscellen pluripotente stamcellen te maken, oftewel stamcellen die tot alle andere lichaamscellen kunnen uitgroeien onder invloed van de juiste signalen.<sup>24,25</sup>

### 4.2.1 Typen stamcellen en hun eigenschappen

#### Adulte stamcellen

Adulte stamcellen worden verkregen uit zogenaamde niches in weefsel en komen daar vaak maar in heel kleine hoeveelheden voor. Ze hebben een beperkte levensduur en zijn hooguit multipotent, wat wil zeggen dat ze tot een beperkt aantal verschillende celtypen binnen een specifieke groep kunnen uitgroeien. Hoewel adulte stamcellen bewezen therapeutische toepassingen hebben (bijvoorbeeld de beenmerg-, bloed- en navelstrengbloed-stamceltransplantaties bij de behandeling van leukemie), is het scala aan toepassingen beperkt. Desondanks zijn ook in het onderzoek met adulte stamcellen grote doorbraken mogelijk. Begin dit jaar liet een Utrechtse onderzoeksgroep zien dat bij muizen onder de juiste condities uit een enkele darmstamcel darmweefsel is te kweken.<sup>26,27</sup> Deze belangrijke vinding is een eerste kleine stap richting de ontwikkeling van kunstmatig orgaanweefsel. Een groot voordeel van adulte stamcellen is dat er (vrijwel) geen mensen zijn die ethische bezwaren hebben tegen het gebruik ervan.

#### Embryonale stamcellen

Die ethische bezwaren zijn er wel tegen het gebruik van embryonale stamcellen. Embryonale stamcellen zijn afkomstig uit embryo's en kunnen in kweek onbeperkt delen, waardoor ze een continue bron van stamcellen vormen. Ze zijn pluripotent en kunnen dus onder invloed van de juiste signalen uitgroeien tot elk gewenst celtype, iets waar onderzoekers steeds beter in slagen. In januari van dit jaar verleende de FDA zelfs toestemming voor een eerste proef

met embryonale stamceltherapie bij patiënten met acute dwarslaesie, die echter onlangs weer is stopgezet omdat zich in proefdieren cystes blijken te ontwikkelen bij deze therapie. Het isoleren van stamcellen uit embryo's is controversieel, omdat opvattingen over de morele status van een embryo uiteenlopen. Een breed gedeeld standpunt, dat ook ten grondslag ligt aan de Embryowet, is dat er sprake is van een relatieve beschermwaardigheid van het embryo.<sup>28,29</sup> Dat wil zeggen dat het embryo vanwege de menselijke oorsprong en de potentie uit te groeien tot een mens een zekere morele waarde heeft en respect verdient, maar dat die waarde kan worden afgewogen tegen andere waarden en belangen die het instrumenteel gebruik van embryo's kunnen rechtvaardigen. Voorwaarden die in Nederland gesteld worden aan het instrumenteel gebruik van embryo's zijn:<sup>28,30</sup>

- Er is toestemming nodig van degenen van wie de geslachtscellen, waarmee het embryo tot stand is gekomen, afkomstig zijn.
- Er is toestemming nodig van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, (CCMO).
- Het onderzoek dient een belangrijk doel (proportionaliteitsvereiste).
- Er is geen geschikt alternatief om het doel te bereiken (subsidiariteitsvereiste).
- Er worden niet meer embryo's gebruikt dan uit wetenschappelijk oogpunt strikt noodzakelijk is voor het adequaat beantwoorden van de onderzoeksvraag.
- Het onderzoek blijft beperkt tot 14 dagen na de bevruchting, daarna mag een embryo niet meer gebruikt worden (de geïsoleerde cellen daaruit wel).

Bovendien verbiedt de Embryowet het tot stand brengen van embryo's met een ander doel dan een zwangerschap, waardoor instrumenteel gebruik in Nederland beperkt blijft tot zogenaamde restembryo's die overblijven na een IVF-behandeling.

### **Somatic cell nuclear transfer**

Met behulp van somatic cell nuclear transfer (SCNT) kan het erfelijk materiaal van een volwassen somatische cel overgebracht worden in een onbevruchte eicel, waaruit de eigen cellen is verwijderd. Uit het embryo dat op die manier ontstaat kunnen stamcellen geïsoleerd worden, zoals uit onderzoek bij muizen is gebleken. Deze stamcellen lijken erg op embryonale stamcellen en hebben, als het ook lukt met menselijke cellen, naar verwachting dezelfde therapeutische potentie.<sup>31</sup> Het belangrijkste voordeel van deze techniek voor de geneeskunde is dat de zo gecreëerde stamcellen hetzelfde DNA hebben als de donor, waardoor het risico op afstoting van de cellen bij terugplaatsing in de donor veel kleiner is dan bij het gebruik van stamcellen uit een willekeurig embryo, waarvan het DNA totaal verschilt van dat van de patiënt. Het mitochondriale DNA van SCNT-stamcellen verschilt wel van dat van de donor, omdat dit DNA afkomstig is van de eiceldonor. Dit geeft een klein maar reëel risico op afstotingsreacties.

Het is tot op heden nog niet gelukt om SCNT-stamcellen te isoleren uit menselijk materiaal en de ontwikkelingen op dit gebied gaan niet snel.<sup>32,33</sup> Omdat de techniek het gebruik van humane eicellen vereist die nauwelijks voorhanden zijn voor onderzoek, wordt ook gepoogd deze techniek toe te passen met dierlijke eicellen, waardoor mens-dier hybride embryo's ontstaan. Ook deze technologie is voorlopig niet bruikbaar.<sup>34</sup> In Nederland is SCNT met menselijk materiaal onder de Embryowet verboden, omdat de embryo's met een ander doel dan voortplanting tot stand worden gebracht.

### **Maagdelijke voortplanting**

Bij maagdelijke voortplanting (parthenogenese) ontwikkelt een eicel zich tot een volwaardig organisme zonder dat deze eicel bevrucht is door een zaadcel. Bij zoogdieren, en dus mensen, is maagdelijke voortplanting niet mogelijk.<sup>35,36</sup> Het is echter wel mogelijk gebleken humane eicellen te activeren tot de vorming van een embryo en daaruit diploïde pluripotente stamcellen te isoleren.<sup>37,38</sup> Ook op dit terrein blijkt haalbaarheid wetenschappelijk niet eenvoudig.

### Geïnduceerde pluripotente stamcellen

Een aantal factoren die een rol spelen in pluripotentie zijn geïdentificeerd. Geïnduceerde pluripotente stamcellen ontstaan door de genen die coderen voor deze factoren in te brengen in volwassen somatische cellen. Door middel van herprogrammering verkrijgen die cellen de eigenschap van pluripotentie en ook in andere opzichten lijken deze zogenaamde iPS-cellen sterk op embryonale stamcellen.<sup>24,25</sup> Ze zijn echter niet identiek aan embryonale stamcellen.<sup>24,39,40</sup> Het grote voordeel van deze manier van verkrijgen van pluripotente stamcellen is dat hierbij geen gebruik wordt gemaakt van embryo's en eicellen. Deze techniek werd dan ook al gauw gezien als hét alternatief van de toekomst.<sup>41</sup> De Embryowet is hier niet op van toepassing. Is bij SCNT het mitochondriale DNA nog afkomstig van de eiceldonor, bij iPS is zowel het genomisch DNA als het mitochondriale DNA afkomstig van dezelfde donor, waardoor immunologische afstoting van het weefsel bij therapeutisch gebruik miniem zal zijn. Directe herprogrammering, waarmee patiëntspecifieke pluripotente cellen kunnen worden verkregen, is daarom een fundamentele doorbraak in het stamcelonderzoek. Er moet nog wel een aantal technische en regulatoire belemmeringen vooral met betrekking tot veiligheid worden overwonnen voordat deze cellen in de kliniek kunnen worden toegepast (zie paragraaf 4.2.2).<sup>40,42</sup>

Ondanks belangrijke successen met adulte stamcellen, blijven de therapeutische mogelijkheden met dit type cellen tot nu toe beperkt. Aan embryonale stamcellen kleven voor sommige mensen onoverkomelijke ethische of levensbeschouwelijke bezwaren. Worden deze cellen verkregen uit restembryo's en in de kliniek toegepast, dan bestaat het gevaar van afstotingsreacties. De meeste alternatieven die het risico op afstoting moeten verminderen, zoals parthenogenese en SCNT, boeken slechts weinig vooruitgang en gaan eveneens gepaard met het gebruik van embryo's en/of eicellen. Hiervan worden dan ook voorlopig geen toepassingen verwacht, als ze er al komen.

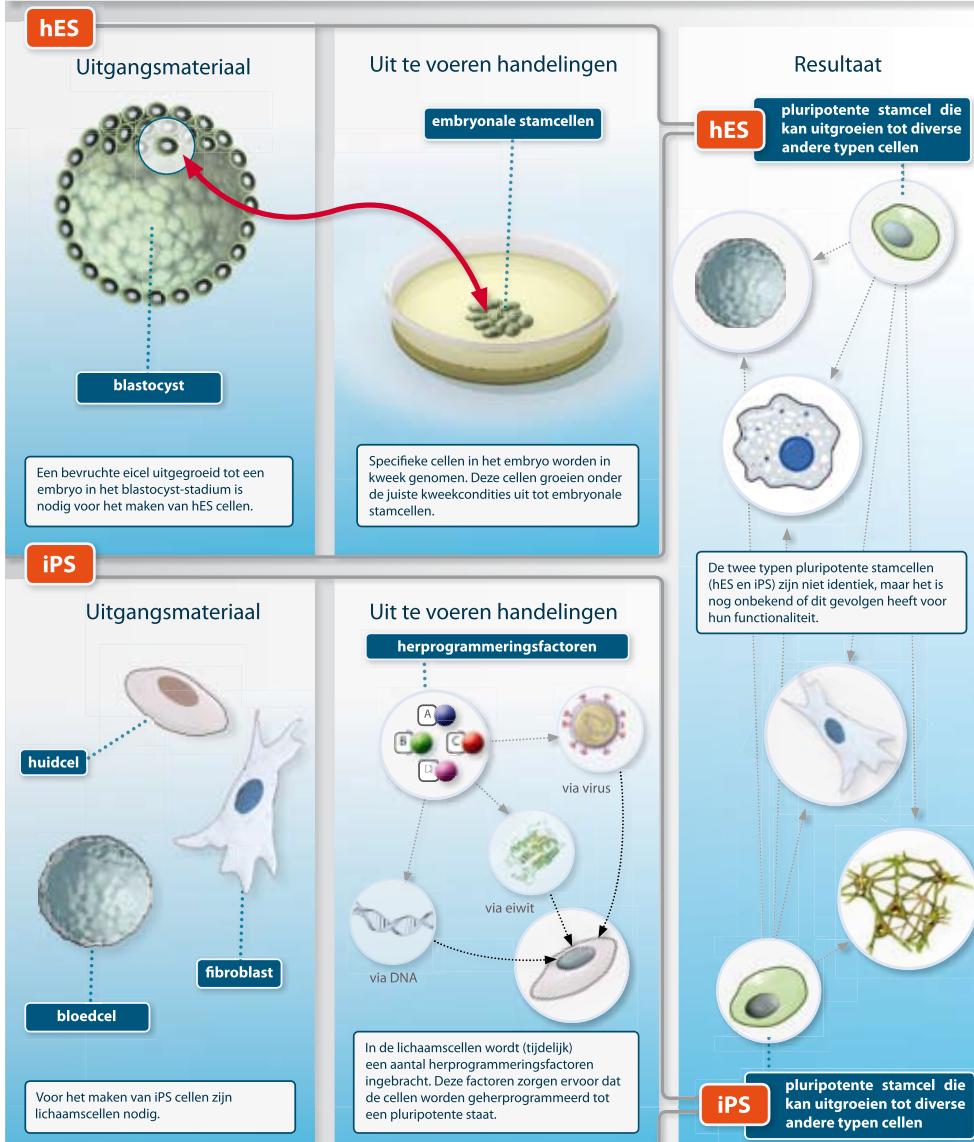
Uitzondering daarop vormen de geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS): de belangrijkste doorbraak in het stamcelonderzoek van de afgelopen tijd. Hoewel technische en veiligheidsbelemmeringen moeten worden overwonnen, vormen de patiëntspecifieke iPS-cellen mogelijk de belofte van de toekomst in de kliniek (zie paragraaf 4.2.2), maar ook in het laboratorium (zie paragraaf 4.2.3). In hoeverre de belofte voor de kliniek kan worden waargemaakt zal bovendien sterk afhangen van de kosten die deze individuele therapie met zich mee brengt; die zullen naar verwachting hoog zijn.

### 4.2.2 Randvoorwaarden voor een veelbelovende toekomst van iPS-cellen in de kliniek

Evenals embryonale stamcellen hebben iPS-cellen een brede toepassingspotentie in de regeneratieve geneeskunde. Van humane iPS-cellen is aangetoond dat ze kunnen uitgroeien tot elk van de drie voorlopers (mesoderm, endoderm en ectoderm) van alle typen cellen, een eigenschap die op pluripotentie duidt (zie figuur). Bovendien is uitgroei (differentiatie) tot een aantal specifieke functionele celtypen, zoals neuronen, hartcellen en bloedcellen reeds aangetoond.<sup>40</sup> Met muis en rat iPS-cellen is voor twee verschillende ziekten bewijs geleverd dat iPS-cellen in principe kunnen worden gebruikt voor regeneratieve geneeskunde. Van muizen met sikkelcelziekte werden iPS-cellen gemaakt. Met behulp van gentherapie werd het genetisch defect gerepareerd waarna de iPS-cellen werden gestimuleerd (gedifferentieerd) tot bloedcellen. Deze werden in de donormuis getransplanteerd met als resultaat genezing van de ziekte.<sup>43</sup> Van ratten met de ziekte van Parkinson werden iPS-cellen gemaakt, die vervolgens werden gedifferentieerd tot dopamine neuronen. Transplantatie van deze cellen in



## Twee typen pluripotente stamcellen: humane embryonale stamcellen (hES) en geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS)



de hersenen resulteerde in een verbeterde neurologische functie van de ratten. Rat iPS-cellen die tot neuronachtige celtypen waren gedifferentieerd bleken niet defect in dopamineproductie, bleken na transplantatie in de hersenen verder te differentiëren naar verschillende neuronale celtypen en bleken op diverse plaatsen in de hersenen functioneel geïntegreerd te zijn.<sup>44</sup> Hoewel bij mensen nog geen sprake is van klinische studies, is onlangs wel aangetoond dat het concept van behandeling met iPS-cellen veelbelovend is. Cellen van een patiënt met Fanconi-anemie werden met behulp van genterapie gerepareerd, waarna er iPS-cellen van gemaakt werden. Deze iPS-cellen bleken niet te onderscheiden van iPS-cellen uit gezonde mensen en bovendien konden ze uitgroeien tot beenmerg- en bloedcellen zonder dat verschijnselen van Fanconi-anemie zich manifesteerden. Hoewel nog veel extra onderzoek nodig is, zijn deze resultaten hoopvol voor de toekomst.<sup>45</sup>

De vooruitzichten van toepassing van iPS-cellen in de regeneratieve geneeskunde zijn dus hoopgevend. Wel zullen er naar verwachting hoge kosten aan verbonden zijn. Het genereren van patiënteigen iPS-cellen onder de daarvoor vereiste condities (GMP; good manufacturing practice) zal naar verwachting zo'n 50.000-100.000 euro kosten, daarbovenop komt nog de procedure van het uitgroeien naar een gewenst celtype. Om de kosten per patiënt te drukken, zou een iPS-celbank opgezet kunnen worden, waaruit voor elke patiënt een zo goed mogelijke match gezocht kan worden. Dat betekent wel een beweging weg van de personalised medicine.

### **Overwinnen van technische obstakels**

Daarnaast dienen technische obstakels te worden weggenomen (functionaliteit en effectiviteit) en risico's te worden geminimaliseerd (zie hieronder) voordat humane iPS-cellen een (veilige) toepassing in de kliniek kunnen hebben. Die technische obstakels zijn samen te vatten in vijf thema's: herprogrammering zonder modificatie; efficiëntie van techniek; uitbreiding van het repertoire uit iPS-celkweek; de verschillen tussen iPS-cellen en embryonale stamcellen; en de geringe overleving van (gedifferentieerde) pluripotente stamcellen na transplantatie.

**Herprogrammering** zonder modificatie. Het DNA van de donorcel wordt gemodificeerd om de herprogrammering te bewerkstelligen en om selectie van de geherprogrammeerde cellen mogelijk te maken. Die genetische modificatie kan nadelige gevolgen hebben, zoals het ontstaan van kanker. Maar ook op dit terrein wordt vooruitgang geboekt: men is er recent in geslaagd om de herprogrammeringfactoren tijdelijk te introduceren zonder gebruik te maken van viraal materiaal en zonder veranderingen aan te brengen in het DNA van de donorcel. Deze vorm van herprogrammering door tijdelijke introductie van DNA of eiwitten zonder permanente modificatie van het donormateriaal, neemt een van de grootste bezwaren tegen klinisch gebruik van iPS-cellen weg.<sup>46-49</sup> Onderzoekers proberen bovendien tot criteria te komen om iPS-cellen op uiterlijk (morfologie) en genexpressie patronen te onderscheiden, zodat een routinematige methode voor selectie en kwaliteitscontrole mogelijk wordt.<sup>40,50</sup>

**Efficiëntie van techniek.** De efficiëntie van de techniek is nog erg laag: maximaal zo'n 1-2% bij humane cellen. iPS-cellen kunnen een ideale bron voor patiëntspecifieke stamcellen vormen, mits die efficiëntie omhoog gaat, of een minimaal belastende bron van donorcellen gebruikt kan worden, bijvoorbeeld perifeer bloed. Bovendien is genetische modificatie van iPS-cellen (evenals van embryonale stamcellen) nog te inefficiënt voor routinematige geneherapie.

**Uitbreiding van het repertoire uit iPS-celkweek.** Er kan nog maar een beperkt aantal celtypen gegenereerd worden uit iPS-celkweek, wat voornamelijk de toepassingsgebieden voor iPS-cellen, net als voor embryonale stamcellen, limiteert. De uitbreiding van dit repertoire vergt nog grote inspanning, waarbij kennis van humane embryonale stamcellen als basis kan dienen.

**Verschillen tussen iPS-cellen en embryonale stamcellen.** iPS-cellen blijken niet in alle opzichten identiek aan embryonale stamcellen. Verder onderzoek moet uitwijzen welke verschillen precies bestaan en wat ze betekenen voor de eigenschappen van beide typen cellen in relatie tot de therapeutische toepassing. Datzelfde geldt voor de uit iPS-cellen uitgegroeide celtypen: hoe vergelijkbaar zijn deze met normale weefsels en cellen en hoe kunnen ze voldoende zuiver geïsoleerd worden?

**Geringe overleving van stamcellen na transplantatie.** Uit eerder onderzoek is gebleken dat de overleving van (gedifferentieerde) pluripotente stamcellen na transplantatie gering is.

Hierover is van (gedifferentieerde) iPS-cellen nog weinig bekend, maar naar verwachting liggen ook hier technische uitdagingen. Een voordeel van iPS-cellen is dat de kans op immunologische afstoting gering is, wat hun overlevingskans vergroot.

### **Minimaliseren van risico's**

In tegenstelling tot andere bronnen van pluripotente stamcellen kunnen met de directe herprogrammeringstechnologie volledig patiëntspecifieke pluripotente cellen gegenereerd worden. Om die reden hoeft het donormateriaal niet uitgebreid gescreend te worden op genetische defecten of infectieziekten. Als de iPS-cellen gebruikt worden voor toepassing in een andere patiënt dan de donor, dient die screening wel plaats te vinden.

De adulte cellen die worden gebruikt voor het genereren van iPS-cellen hebben een proces van veroudering ondergaan. De DNA-veranderingen en DNA-schade (mutaties) die daardoor zijn ontstaan kunnen negatieve gevolgen hebben voor het functioneren van de iPS-cellen. Bovendien is bekend dat bij langdurige celkweken DNA-schade optreedt (genetische instabiliteit). Elke gegenereerde cellijn zal daarom uitgebreid getest moeten worden op schadelijke (genetische én epigenetische) DNA-veranderingen.

Bij veel therapeutische toepassingen zal een genetisch defect van de patiënt via genetische modificatie van iPS-cellen worden gerepareerd. Deze genetisch gecorrigeerde cellen zullen evenals bij genterapeutische toepassingen uitgebreid moeten worden getest op veiligheid.

Van pluripotente stamcellen is bekend dat ze tumoren kunnen vormen na transplantatie, indien er nog restanten ongedifferentieerde cellen aanwezig zijn. Het is dus van belang voor transplantatie de tot een specifiek uitgegroeid celtype (gedifferentieerde) iPS-cellen goed te scheiden van de ongedifferentieerde iPS-cellen. Controle op de zuiverheid en stabiliteit van de gedifferentieerde celpopulatie is van belang om effectiviteit en veiligheid te waarborgen.

### **Een acceptabele oplossing voor ethische aspecten**

Een andere randvoorwaarde voor een veelbelovende toekomst van iPS-cellen is dat voor een aantal ethische aspecten een oplossing wordt gevonden. Het maken van iPS-cellen vergt weliswaar geen gebruik van embryo's en eicellen, waardoor die ethische discussie in ieder geval wordt omzeild. Toch zijn er kanttekeningen te plaatsen bij de ontwikkeling van iPS-cellen. Ten eerste is er, net als bij alle typen stamcellen, menselijk weefsel nodig om iPS-cellen te maken, met bijbehorende maatschappelijke vragen. En ten tweede zouden iPS-cellen in de toekomst mogelijk gebruikt kunnen worden om geslachtscellen te creëren. Dat biedt weliswaar nieuwe mogelijkheden voor de voortplantingsgeneeskunde, maar brengt wellicht ook controversiële toepassingen met zich mee.

Wat is het ethische probleem met menselijk weefsel? Om iPS-cellen te genereren zijn menselijke cellen nodig. Voor klinische toepassing van iPS-cellen zullen mensen meestal eigen cellen afstaan ten behoeve van hun eigen therapie. Maar voorlopig gaat het vooral om gebruik van iPS-cellen in fundamenteel onderzoek, ziektemodellen en farmacologische screening. Net als voor ander wetenschappelijk onderzoek zullen personen zonder direct eigenbelang daarvoor weefsel afstaan. Ook in Nederland worden voor dit doel iPS-cellen gemaakt.

Via de procedure van *informed consent* geven patiënten toestemming voor gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek. In het buitenland heeft de donor vaak de mogelijkheid restricties aan de toestemming te verbinden, bijvoorbeeld voor specifieke toepassingen en experimenten. Dit kan tot gevolg hebben dat onderzoeksresultaten niet door anderen geverifieerd kunnen worden en dat er een grote hoeveelheid cellijnen ontstaat met een onoverzichtelijke verscheidenheid aan toestemmingsrestricties.<sup>51,52</sup>

Deze situatie is voor onderzoekers onwerkbaar en de International Society for Stem Cell Research (ISSCR) bereidt daarom een advies voor om dit probleem op te lossen. Een mogelijk

voorstel zou kunnen zijn dat een patiënt toestemming geeft voor een gedefinieerde set aan experimenten of helemaal niet, zodat allerlei tussenvarianten vervallen.

Maar er is nog een ander probleem met die cellijnen. Omdat iPS-cellen gebruikt kunnen worden voor het testen van stoffen op farmacologische activiteit, is commerciële exploitatie van iPS-cellijnen een reële mogelijkheid. De donor ziet niets terug van de geldelijke opbrengsten (zie ook hoofdstuk 3).

Deze kwesties zijn niet nieuw; al tientallen jaren worden humane cellijnen en primaire celkweken gegenereerd uit patiëntenmateriaal, veelal met als doel publieke kennisvermeerdering over het leven en ziektebeelden. Maar het verschil is dat de commerciële toepassingen van dergelijke cellijnen – en trouwens ook andere gedoneerde lichaamsmaterialen – steeds talrijker worden. Donoren lijken daartegen in opstand te komen en over de rechten en plichten van donoren van lichaamsmateriaal is steeds meer discussie (zie ook hoofdstuk 3).

Naast de problematiek rondom de (commerciële) toepassingen van dergelijke cellijnen speelt het punt van geslachtscellen of gameten. Uit pluripotente stamcellen kunnen alle typen cellen worden verkregen, dus in theorie ook geslachtscellen (eicellen en zaadcellen). Onderzoek met embryonale stamcellen heeft zich mede gericht op differentiatie naar geslachtscellen, omdat onderzoek met die geslachtscellen kan leiden tot bruikbare inzichten voor de voortplantingsgeneeskunde, zonder dat daarvoor donorzaad of donoreicellen hoeven te worden gebruikt.

Het vele onderzoek heeft laten zien dat het mogelijk is voorloper geslachtscellen te maken uit embryonale stamcellen, maar dat het bijzonder lastig is deze voorloper geslachtscellen te laten uitgroeien tot volwaardige ei- en zaadcellen.<sup>53</sup> Functionaliteit vanuit embryonale stamcellen van de muis verkregen zaadcellen is aangetoond met levend geboren nakomelingen, maar de pups stierven kort na de geboorte, wat duidt op incorrecte modificatie van het DNA (imprinting en epigenetische regulatie). Functionaliteit vanuit embryonale stamcellen verkregen eicellen is nog nooit aangetoond.<sup>54</sup> Bovendien vergt de stap van muizencellen naar humane cellen nog veel onderzoek, omdat niet alle geslachtscelkenmerken tussen muis en mens overeenkomen. Het onderzoek op dit gebied is dus nog in de fundamentele fase en het zal waarschijnlijk nog vele jaren duren voordat zinvolle toepassingen in het zicht zullen zijn (>10 jaar).

Een tweede belangrijke ethische kwestie speelt een rol doordat iPS-cellen in de toekomst mogelijk gebruikt kunnen worden om geslachtscellen te creëren. Stel dat het lukt uit embryonale stamcellen functionele geslachtscellen te maken, dan is de kans zeer reëel dat dezelfde technieken werken voor iPS-cellen. Dat betekent dat in principe van elk individu geslachtscellen gemaakt zouden kunnen worden, die met geslachtscellen van elk ander individu zouden kunnen leiden tot nageslacht.

Dit kan om te beginnen voor onvruchtbare personen een belangrijke doorbraak zijn, zeker ook gezien de schaarste van gameetdonoren. Maar ook homoseksuele paren zouden met deze techniek genetisch eigen kinderen kunnen krijgen. Het betekent in theorie zelfs dat nog niet geslachtsrijpe kinderen nageslacht zouden kunnen krijgen en zelfs dat een individu met zichzelf kinderen kan krijgen.

Dergelijke scenario's roepen lastige vragen op. Moeten (enkele van) deze toepassingen worden afgewezen als een te grote ingreep in de natuur? Kan het maken en gebruiken van kunstmatige gameten van kinderen ooit gerechtvaardigd zijn? En is er gezien het experimentele karakter van het reproductieve gebruik van kunstmatige gameten geen reden om terughoudend te zijn? Er zijn aanwijzingen voor foutieve imprinting in kunstmatige gameten, waarmee belangrijke veiligheidsrisico's voor zo verwekte nakomelingen gepaard gaan.<sup>55</sup> Adequaat onderzoek daarnaar is in Nederland echter niet mogelijk, omdat daarvoor embryo's tot stand moeten worden gebracht zonder het doel van zwangerschap (zie paragraaf 4.4.2).



De eerste resultaten hebben laten zien dat de vooruitzichten voor toepassing van iPS-cellen in de kliniek hoopgevend zijn. Maar er is nog een lange weg te gaan. De techniek om iPS-cellen te maken moet verfijnd worden, de technieken om iPS-cellen te laten uitgroeien tot andere celtypen en om specifieke celtypen te selecteren moeten verbeterd worden en de overlevingskansen in het lichaam moeten vergroot worden, zonder dat dit leidt tot tumorvorming. Naast deze behoefte aan technologische ontwikkelingen zullen er ook methoden ontwikkeld moeten worden om de veiligheid van het gebruik van iPS-cellen in de kliniek te waarborgen.<sup>56</sup> Bovendien is ook in dit verband het beter regelen van informed consent en nader gebruik van lichaamsmateriaal essentieel. Het belang van preklinisch embryo-onderzoek komt verder aan de orde in paragraaf 4.4.2. Ondanks deze grote technische en regulatoire uitdagingen bieden recente ontwikkelingen reden tot voorzichtig optimisme over klinische toepassing van iPS-cellen in de toekomst.<sup>40,50</sup>

### 4.2.3 Het belang van iPS-cellen voor fundamenteel en translationeel onderzoek

Wellicht relevanter voor de korte termijn zijn toepassingen van iPS-cellen als ziektemodel, voor farmacologische en toxicologische screening en voor basaal onderzoek naar het ontstaan en de ontwikkeling van ziekten en veroudering.

#### Ziektemodellen

Voor aandoeningen waarbij genetische factoren een rol spelen bieden iPS-cellen nieuwe kansen voor het ontrafelen van de cellulaire processen die leiden tot de ontwikkeling van de ziekte. Inmiddels zijn enkele tientallen humane iPS-cellijnen gemaakt van patiënten met ziekten variërend van monogenetische aandoeningen als de ziekte van Huntington tot complexe multifactoriële aandoeningen als de ziekte van Parkinson.<sup>50,57</sup> Met behulp van deze cellijnen kan inzicht worden verkregen in de complexe ontwikkeling van deze ziekten. Van een enkele cellijn is zelfs al aangetoond dat gedifferentieerde dochtercellen afwijkingen vertonen die de symptomen bij patiënten kunnen verklaren, zoals het sneller afsterven van tot neuronen gedifferentieerde iPS-cellen van een patiënt met ALS (amyotrofe laterale sclerose, een zeldzame neurologische aandoening).<sup>58</sup> Ook kunnen bijvoorbeeld iPS-cellen van patiënten met verschillende uitingsvormen van dezelfde ziekte vergeleken worden. De via ziektemodellen in proefdieren verkregen inzichten kunnen nieuwe aanknopingspunten opleveren voor therapie of zelfs betere voorspelling van de ernst van de ziekte mogelijk maken. Op dit moment al worden hele verzamelingen van kleine moleculen getest op ziektespecifieke iPS-cellen om te kijken of ze de ontwikkeling van de ziekte kunnen remmen.

#### Farmacologische en toxicologische screening

Farmacologische screening van nieuwe stoffen (selectie van stoffen met gewenste eigenschap uit een zeer groot aantal kandidaat geneesmiddelen) gebeurt allereerst in biochemische en cellulaire tests. Alleen stoffen die met behulp van deze snelle eerste testen een gewenste combinatie van eigenschappen laten zien komen in aanmerking voor nader onderzoek, met gebruikmaking van diverse *in vitro* testmethoden en specifieke dierstudies. In deze oriënterende fasen van de ontwikkeling van geneesmiddelen kunnen iPS-cellen en daarvan afgeleide (gedifferentieerde) cellen als testmodellen een belangrijke bijdrage gaan leveren. Omdat ze in principe onsterfelijk zijn, kunnen ze zorgen voor een continu aanbod van kwalitatief constante cellen. Daarnaast kunnen ze in principe uitgroeien tot elk gewenst celtype, zodat effecten op verschillende weefsels kunnen worden getest. Omdat ze ook beschikbaar kunnen zijn in verschillende genetische variaties (bijvoorbeeld met en zonder genetisch defect)

kunnen de effecten van verschillende mutaties op de werking van de kandidaat-geneesmiddelen worden onderzocht. Al deze eigenschappen komen de reproduceerbaarheid van farmacologische tests ten goede.

Kandidaat geneesmiddelen die in dit sterk selectieve proces niet afvallen, kunnen worden ingebracht in de fase van 'drug-development' waarbij een groot aantal studies wordt gedaan met het oog op de formulering (fysisch-chemische eigenschappen) en veiligheid en werkzaamheid voor bepaalde aandoeningen (*in vitro* studies, waarvoor eveneens iPS-cellen kunnen worden gebruikt, en dierstudies). Soms wordt een interessante stof (*lead compound*) aangepast om de eigenschappen te verbeteren. Ook in deze fase vallen nog kandidaat geneesmiddelen af, bijvoorbeeld omdat veiligheid of werkzaamheid tekortschieten. Hier zouden iPS-cellen en afgeleiden daarvan (gedifferentieerde cellen) een bijdrage kunnen leveren aan de studie van interactie tussen de stof en het drugtarget, ter overbrugging van de verschillen tussen mens en dier en om te kunnen beschikken over cellen die modelleren voor patiënten, eventueel onderverdeeld naar verschillende groepen op grond van bijvoorbeeld genetische kenmerken. De relevantie en reproduceerbaarheid van testen worden bepaald via een proces van validatie. Aan het eind van deze trajecten, die jaren in beslag nemen, komen alleen kansrijke innovatieve geneesmiddelen in aanmerking om onderzocht te worden in klinische studies (met mensen). Bij nieuwe diergeneesmiddelen wordt het onderzoek uitgevoerd met de diersoorten waar het geneesmiddel voor bestemd is, soms gevolgd door onderzoek bij zieke dieren.

Toxicologische screening van stoffen dient ter bescherming van mens, dier en milieu. Er bestaat een samenhangend stelsel van testen om inzicht te krijgen in de schadelijkheid van stoffen, waarbij het onderzoek beperkter mag zijn of uitgebreider dient te zijn afhankelijk van de hoeveelheid die in omloop komt en de kans op blootstelling (*risk assessment*). Deze testen worden uitgevoerd met gebruik van biologische systemen. In de eenvoudigste vorm zijn dat bacteriën, maar ook gewervelde dieren worden gebruikt. De dierproeven zijn mede relevant voor het onderzoek naar de veiligheid van bepaalde stoffen voor dieren. Bij de vertaling van de resultaten naar andere soorten, inclusief de mens, wordt bij het vaststellen van maximale blootstellingsniveaus een ruime veiligheidsmarge gehanteerd. De testen worden internationaal erkend hetgeen dierproeven bespaart, maar de keerzijde is dat de erkenning van nieuwe testen (zoals nieuwe testen die bijdragen aan 3V-alternatieven, Vermindering, Verfijning en Vervanging van dierproeven) afhankelijk is van overeenstemming tussen (experts van) een groot aantal landen en daarmee een moeizaam en tijdrovend proces kan zijn.<sup>59</sup> Niettemin bieden op langere termijn iPS-cellen perspectief om dergelijke modellen te leveren.<sup>60</sup>

### **Fundamenteel onderzoek naar ontwikkeling en veroudering**

iPS-cellen kunnen nieuwe inzichten verschaffen in de normale humane ontwikkeling, de processen van veroudering, de mechanismen van weefselherstel of regeneratie, en het ontstaan van pathologische afwijkingen zoals kanker. Dergelijke basale inzichten zijn altijd van cruciaal belang geweest voor het begrijpen van ziekteontwikkeling en voor de ontwikkeling van mogelijke therapieën. Het is in dit verband wel van belang rekening te houden met de ontwikkelingen met betrekking tot intellectueel eigendom. Bescherming van dat intellectueel eigendom via octrooien kan belemmerend werken op ontwikkeling en toepassing van deze kennis.

Ook buiten de kliniek kunnen iPS-cellen belangrijke toepassingen vinden. Ze vormen uitstekende modellen voor onderzoek naar aspecten van ontwikkeling en veroudering. Bovendien kunnen met patiëntspecifieke iPS-cellen verkregen ziektemodellen belangrijke inzichten verschaffen in het ontstaan, beloop en behandeling van ziekten. En tot slot bieden iPS-cellen perspectief voor de vervanging van bepaalde dierproeven.

#### 4.2.4 Het gebruik van embryonale stamcellen ter discussie

Adulte stamcellen zijn in een aantal opzichten geen goed alternatief voor embryonale stamcellen, met name omdat ze niet kunnen uitgroeien tot alle andere lichaamscellen: ze zijn niet pluripotent. Met de ontdekking van de iPS-cellen wordt aan dat bezwaar tegemoet gekomen. Deze ontwikkeling zou kunnen betekenen dat het gebruik van (menselijke) embryo's voor het verkrijgen van embryonale stamcellen op grond van het subsidiariteitsbeginsel in de toekomst niet meer aanvaardbaar zou zijn.<sup>41</sup> Een geschikt alternatief lijkt immers het maken van iPS-cellen uit somatische cellen. Voordat het zover is, moet echter nog een aantal belangrijke vragen beantwoord worden. Het is al bekend dat de iPS-cellen niet identiek zijn aan embryonale stamcellen.<sup>24</sup> Bovendien is onbekend of de gedifferentieerde iPS-cellen epigenetisch even stabiel zijn als gedifferentieerde embryonale stamcellen.<sup>40</sup> Het blijft daarom nog de vraag of embryonale stamcellen zondermeer vervangen kunnen worden door iPS-cellen. Vooralsnog is de ontdekking van iPS-cellen in elk geval (nog) geen reden om het onderzoek naar embryonale stamcellen te staken. Mocht in de toekomst het creëren van humane embryonale stamcellen op grond van het subsidiariteitsbeginsel niet langer aanvaardbaar en toelaatbaar zijn, dan betekent dat overigens niet dat alle onderzoek met menselijke embryo's gestaakt kan worden. iPS-cellen vormen in dat geval alleen een alternatief voor uit embryo's geïsoleerde stamcellen. Zij vormen geen alternatief voor onderzoek naar nieuwe voortplantingstechnologie of embryonale ontwikkeling, waarvoor nu ook embryo's gebruikt worden.<sup>28,29</sup>

Voorlopig is onderzoek met embryonale stamcellen nog uiterst zinvol en legitiem. Op termijn is echter niet uit te sluiten dat het creëren van embryonale stamcellen op grond van het subsidiariteitsbeginsel, zoals verwoord in de Embryowet, ontoelaatbaar wordt.

### 4.3 ONTWIKKELINGEN IN GENTHERAPIE

#### 4.3.1 Experimenten en nieuwe toepassingen

Er wordt al vele jaren gewerkt aan het ontwikkelen van effectieve en veilige genterapeutica. Na vele tegenslagen worden er nu positieve resultaten geboekt en komen de eerste genterapeutica waarschijnlijk binnenkort op de markt in Europa en de Verenigde Staten.

Ook genterapie is een vorm van *personalised medicine*, waarbij de behandeling wordt afgestemd op moleculaire kenmerken, in dit geval genen, in het lichaam of de tumor. Met genterapie wordt een genetisch defect behandeld dat is aangeboren of later in het leven ontstaan zoals vaak bij kanker. In deze trendanalyse wordt alleen gesproken over genterapie die wordt toegepast in gewone lichaamscellen (somatische genterapie); niet over genterapie die aangrijpt in geslachtscellen (kiembaan genterapie).

Momenteel richt de experimentele genterapie bij patiënten zich vooral op kanker (65%). Op gebied van hart- en vaatziekten (9%) en aandoeningen waarbij een fout in slechts één gen de oorzaak van een aandoening is (8%) wordt ook veel onderzoek verricht naar de mogelijkheden van genterapie.<sup>61</sup> De mogelijke impact van genterapie wordt geïllustreerd door het feit dat ongeveer 4% van de kinderen wordt geboren met een aangeboren aandoening die wordt veroorzaakt door een fout in het erfelijke materiaal.<sup>62</sup> Genterapie biedt de mogelijkheid om de gevolgen van deze fouten aan te pakken.

Daarnaast is men continu op zoek naar nieuwe toepassingen van genterapie. Zo is er in de afgelopen jaren in het laboratorium (proefdier)onderzoek verricht naar het gebruik van genterapeutica als behandeling tegen alcohol- en drugsverslavingen.<sup>63,64</sup> In Nederland is onlangs een succesvolle studie uitgevoerd waarbij patiënten met losgeraakte heupprothesen zijn behandeld met genterapie, waardoor de prothesen weer vastgezet konden worden met botcement.<sup>65</sup> Onder de noemer genterapie vallen in Europa overigens ook studies met DNA-

vaccins. Deze vaccins bevatten het erfelijk materiaal voor specifieke eiwitten waartegen het lichaam antilichamen aan dient te maken.

### 4.3.2 De vector, vervoermiddel van het gen

Bij gentherapie wordt DNA of RNA in de cellen van een individu geïntroduceerd en tot expressie gebracht om een ziekte te behandelen. Hierbij kan gedacht worden aan het inbrengen van een 'gezonde' kopie van een defect gen waardoor erfelijke aandoeningen zoals hemofilie verholpen kunnen worden of aan het inbrengen van een 'soortvreemd' gen om de gewenste therapeutische effecten teweeg te brengen. Het gaat hierbij niet om kiembaangentherapie, waarbij geslachtscellen genetisch worden aangepast, zodat de aanpassing ook aan volgende generaties wordt doorgegeven; deze vorm van gentherapie is in de meeste landen, waaronder Nederland, niet toegestaan.

Om het erfelijke materiaal (DNA of RNA) op de juiste plaats in een cel te krijgen, wordt gebruik gemaakt van een vervoermiddel: de vector. Meestal wordt een onschadelijk gemaakt virus gebruikt, maar het erfelijk materiaal kan ook gekoppeld worden aan lipiden of nanodeeltjes. Er is dan sprake van de zogenaamde niet-virale vector. Tegenwoordig vindt ook de mogelijkheid opgang het DNA direct toe te dienen zonder gebruik te maken van een vector, men spreekt in dat geval van 'naakt' DNA. Een andere recente ontwikkeling is het gebruik van virusvectoren die zich in bepaalde situaties kunnen vermenigvuldigen.<sup>66</sup>

Juist het vervoermiddel (de vector) is van groot belang, omdat dit bepaalt hoe en waar het gen in het genoom wordt geïntegreerd. Ernstige bijwerkingen, zoals het ontstaan van kanker, kunnen worden veroorzaakt door integratie van het gen op een ongelukkige plaats (zie paragraaf 4.3.2). Daarnaast kunnen sommige vectoren milieurisico's met zich meebrengen, bijvoorbeeld bij vectoren die zichzelf kunnen vermenigvuldigen. Over de jaren heen zijn dan ook verschuivingen in het gebruik van vectoren waar te nemen, die waarschijnlijk te maken hebben met bezorgdheid over het gebruik van specifieke vectoren.<sup>61,67,68</sup> Tot dusver brengt het gebruik van naakt DNA de minste risico's met zich mee, waardoor VROM zich heeft voorgenomen om een vereenvoudigde vergunningsprocedure voor gentherapiestudies met naakt DNA in te voeren. Verder onderzoek vindt plaats om gentherapie specifiek en veiliger te maken en de gebruikte vectoren worden continue aangepast en verbeterd. Zo worden vectoren ontwikkeld die alleen de doelwitcellen herkennen en infecteren. Ook wordt gezocht naar manieren om te voorkomen dat de vector integreert in de buurt van een oncogen in de gastheercel, wat kanker kan veroorzaken.<sup>69</sup> Een van de nieuwe technieken om gentherapie effectiever en veiliger te maken is de zogenaamde 'zinc finger' technologie. Zinc fingers zijn eiwitdomeinen die een unieke DNA-volgorde herkennen. Vanwege deze gerichte herkenning zijn ze nuttig bij het veranderen van sequenties, zoals het herstellen van fouten, op specifieke plaatsen. Bovendien is er met zinc fingers vanwege de gerichtere integratie minder risico op het activeren van een oncogen bij de gastheer. Zinc fingers lijken met dit alles een oplossing te vormen voor het technische probleem van genetische modificatie door gentherapie in de zieke cellen van de patiënt. Inmiddels zijn meerdere hoopgevende laboratoriumresultaten geboekt in studies met zinc fingers.<sup>70-72</sup> Daarnaast zijn de eerste klinische studies met zinc fingers gestart onder andere bij patiënten met HIV en een bepaalde vorm van diabetes.<sup>73,74</sup>

De techniek van gentherapie heeft zich de afgelopen jaren sterk ontwikkeld. De huidige ontwikkelingen zijn erop gericht de werking ervan te verbeteren en tegelijkertijd de veiligheid ervan te vergroten, met name via het verminderen van risico's die gepaard gaan met de toedieningsvorm. Gentherapie kan in principe ingezet worden tegen een breed scala aan ziekten, uiteenlopend van monogenetische aandoeningen tot kanker, infectieziekten en hart- en vaatziekten.



### 4.3.3 De moeizame opmars van de gentherapie

In 1990 startte de eerste klinische gentherapiestudie. Na aanvankelijk groot optimisme en veel aandacht van zowel onderzoekers als het bedrijfsleven raakte het (pre)klinische onderzoek rond 1999 enigszins in het slop. In dat jaar overleed de eerste patiënt – hij leed aan een aangeboren leveraandoening – kort na een gentherapiebehandeling. Het overlijden was veroorzaakt door een heftige immuunreactie. Later bleek dat deze patiënt vanwege zijn gezondheidstoestand nooit had mogen deelnemen aan de studie. Ook was een te hoge dosis van het virus ingespoten.

Ondanks deze tegenslag, waren enkele jaren later de eerste positieve geluiden te horen. In verschillende klinische studies werden in totaal twintig patiënten met een ernstige immunodeficiëntie (X-SCID) behandeld met een gentherapeutikum. Achttien van deze jonge kinderen herstelden dusdanig dat het leven in een steriele omgeving niet langer noodzakelijk was. Helaas ontwikkelden vijf patiënten enkele jaren na de behandeling leukemie. Dit werd veroorzaakt door de gebruikte virale vector. Eén patiënt is uiteindelijk aan de gevolgen van de leukemie overleden.<sup>75</sup> Hierbij moet niet worden vergeten dat een groot aantal kinderen met X-SCID genezen lijkt te zijn, die zonder therapie waarschijnlijk niet ouder dan 2 jaar zouden zijn geworden. Overigens biedt ook beenmergtransplantatie kans op genezing, mits een juiste donor kan worden gevonden.

In 2006 waren er wereldwijd al ruim 1000 klinische studies gestart. Het merendeel hiervan betrof zogenaamde fase I en II studies.<sup>76</sup> De laatste jaren starten wereldwijd jaarlijks ongeveer 100 klinische gentherapiestudies.<sup>61</sup> Ook in Nederland lijkt het klinische onderzoek naar gentherapie toe te nemen. Inmiddels zijn er 14 klinische studies afgerond, 6 studies worden momenteel uitgevoerd en 13 studies zullen in de nabije toekomst worden gestart.<sup>77</sup>

#### Loket Gentherapie

Bij het afgeven van een vergunning voor gentherapiestudies zijn in Nederland verschillende instanties, primair de CCMO en het ministerie van VROM, betrokken. Om het verkrijgen van een vergunning voor aanvragers makkelijker te maken, hebben de betrokken instanties enkele jaren geleden het Loket Gentherapie opgericht. Dit Loket neemt de aanvragen in ontvangst, stroomlijnt de behandeling ervan, communiceert de besluiten met de aanvrager en dient als informatiepunt. Onder leiding van het ministerie van VROM is het loket onlangs geëvalueerd, waarna is besloten om het loket te handhaven, verder te stroomlijnen en te integreren.

#### Positieve resultaten

De laatste jaren worden veelbelovende resultaten met gentherapie gepubliceerd en lijkt het veld weer terug van weggeweest. Zeer recent zijn de ‘follow-up’ resultaten bekend gemaakt van een gentherapiestudie fase I/II bij patiënten met de ernstige vorm van immunodeficiëntie ADA-SCID, die zonder therapie slechts een kleine kans hebben om ouder dan 2 jaar te worden. Een aantal jaren na het onderzoek (variërend van 1,8 tot 8 jaar) hebben vijf van de tien patiënten een normaal functionerend immuunsysteem verkregen. De andere vijf patiënten vertonen een significante verbetering van het immuunsysteem.<sup>78</sup>

Verder zijn positieve resultaten behaald in een studie bij vier patiënten met de ziekte van Duchenne. Kinderen met deze ziekte hebben een verlies aan spierkracht doordat het eiwit dystrofine ontbreekt. Zij overlijden meestal als jongvolwassenen. Een behandeling is tot op heden nog niet beschikbaar, maar een nieuw gentherapeutikum lijkt hierin verandering te brengen. In een klinische studie werd aangetoond dat vier weken na toediening van het middel de aanmaak van dystrofine in de behandelde spiervezels van alle patiënten was toegenomen.<sup>79</sup>

Een andere positief resultaat is te zien in een gentherapiestudie bij patiënten met een aangeboren vorm van blindheid (Leber's congenitale amaurose). Na de behandeling had één van de drie patiënten een deel van zijn gezichtsvermogen teruggekregen.<sup>80</sup>

### **Gentherapie op de markt**

Inmiddels zijn er voor twee gentherapieën zowel in Europa als in de Verenigde Staten aanvragen ingediend om het product op de markt te mogen brengen. De middelen Cerepro en Advexin zijn werkzaam tegen respectievelijk opereerbare hersentumoren en hoofd-/halstumoren. Uit klinische studies naar de werking van Cerepro en Advexin lijken beide middelen de overlevingskansen te verbeteren.<sup>81,82</sup>

Onderzoekers verwachten dat gentherapie de komende vijf tot tien jaar zal doorbreken.<sup>69</sup> Mogelijk komen twintig jaar nadat de eerste klinische gentherapiestudie startte, effectieve gentherapieën op de markt.

Begin jaren '90 beloofde gentherapie een grote doorbraak te worden, maar ernstige bijwerkingen plaatsten gentherapie in een kwaad daglicht. Hoewel nog steeds experimenteel, is de techniek inmiddels zodanig verbeterd dat deze bijwerkingen minder voorkomen. De eerste gentherapieën dienen zich nu aan in de procedure voor markttoelating in de VS en Europa.

## **4.3.4 Veiligheid en milieurisico's voor Nederland**

### **Medisch toerisme**

Sommige landen, waaronder China, stellen minder strenge eisen aan veiligheid en effectiviteit van geneesmiddelen, zoals gentherapie, waardoor deze middelen daar sneller op de markt komen. Er zijn in China dan ook reeds twee gentherapieën geregistreerd en op de markt gebracht. Het betreft de middelen Gendicine en Oncorine. Beide zijn gericht op de behandeling van hoofd-/halstumoren en zijn nagenoeg identiek aan middelen die ontwikkeld zijn in de Verenigde Staten. Inmiddels zijn meer dan 10.000 patiënten vanuit de hele wereld in China behandeld met Gendicine (kosten: 20.000 euro per behandeling). Ook vanuit Nederland ontstaat dergelijk medisch toerisme, waardoor Nederlanders worden blootgesteld aan behandelingen waarvan het effect niet bewezen is en aan risico's die hier onacceptabel worden geacht.

Met Oncorine zijn tot nu toe al zeker 500 patiënten behandeld. In China zijn de eisen die de regelgeving stelt aan nieuwe medicamenten minder streng en harde bewijzen voor effectiviteit lijken nauwelijks vereist. De effectiviteit van de middelen is dan ook slecht onderbouwd. De effecten van introductie in het milieu door bijvoorbeeld uitplassen zijn onduidelijk. Zo kan het medisch toerisme ook tot gevolg hebben dat Nederland wordt blootgesteld aan milieurisico's die hier onacceptabel worden geacht.

### **Off-label gebruik**

Net als bij 'gewone' geneesmiddelen bestaat de kans dat een geregistreerd gentherapeutisch middel wordt voorgeschreven aan andere patiëntengroepen, voor andere aandoeningen, in andere doses of formulering etc. dan in de registratie is aangegeven. Dit wordt het zogenaamde 'off-label' gebruik genoemd. Off-label gebruik van geneesmiddelen komt veel voor. Bijvoorbeeld in de oncologie, met name in de kinderoncologie, wordt off-label gebruik van chemotherapeutica geschat op minimaal 50%.<sup>83</sup> In China blijken de gentherapieën Gendicine en Oncorine slechts in 5% van de gevallen toegepast te worden voor de tumoren waarvoor de middelen geregistreerd zijn. In de risicoanalyses voor gentherapieën is het ondoenlijk rekening te houden met off-label gebruik, met mogelijke risico's op onbedoelde verspreiding van de virale vectoren tot gevolg.

Off-label gebruik van een ggo-geneesmiddel valt volgens VROM onder de regelgeving voor veldproeven. Dit betekent dat een arts een Introductie in het Milieu (IM) vergunning moet aanvragen. Echter artsen en andere behandelaars blijken niet bekend met de ggo-regelgeving.

Daarnaast is het doorlopen van een IM vergunningsprocedure een langdurig proces van enkele maanden. Te lang voor een arts die een behandeling op een (doodzieke) patiënt wil uitvoeren. Onduidelijk is of off-label gebruik van een ggo-geneesmiddel ook in andere EU landen onder de IM regelgeving valt. Indien dit niet het geval is, kan dit ertoe leiden dat patiënten uitwijken naar andere landen om een experimentele behandeling te ondergaan.

Off-label gebruik van genterapeutica kan onvoorziene risico's met zich meebrengen.<sup>84</sup> Deze risico's kunnen nauwelijks worden meegenomen in de verplichte risicoanalyses. Bovendien zijn artsen vaak onbekend met de ggo-regelgeving bij off-label gebruik.

## 4.4 KANSEN EN ZORGEN OVER THERAPEUTISCHE ONTWIKKELINGEN

### 4.4.1 Verwachtingen van burgers

Eerder in dit hoofdstuk zijn de kansen van *personalised medicine* geschetst: effectievere en efficiëntere preventie en behandelwijzen met minder bijwerkingen zijn mogelijk. Uit het onderzoek van CSG blijkt dat ook burgers deze kansen zien. De nieuwe ontwikkelingen blijken veel verwachtingen op te roepen in de maatschappij. Mensen in de focusgroepen verwachten minder bijwerkingen en betere resultaten. Stamceltherapie en genterapie worden gezien als behandelingen die ziekten echt gaan genezen, in plaats van de tot nu toe overheersende symptoombestrijding van aandoeningen. In het kader van *personalised medicine* worden nieuwe mogelijkheden gezien voor het voorkómen van ziekte. Hoewel burgers ook kanttekeningen plaatsen (zie onder), juichen zij over het algemeen het inzetten van nieuwe technologie voor gezondheidswinst toe.

### 4.4.2 Belemmering van onderzoek en kansen door nationale wetgeving

Om de kansen te verzilveren is verder onderzoek nodig. Er is echter een aantal voorbeelden aan te wijzen waar nationale regelgeving onderzoek verhindert of bemoeilijkt (zie ook hoofdstuk 8). Dat betekent niet altijd dat de ontwikkelingen stagneren, maar wel dat onderzoek soms naar het buitenland wordt verplaatst. Of dat acceptabel is hangt af van de achtergrond van de regelgeving. Als ontwikkelingen bewust worden tegengehouden vanuit een normatief kader – vastgelegd in wetgeving – dat in Nederland geldt, is er in principe geen reden iets aan de regelgeving te veranderen. Nieuwe inzichten kunnen evenwel aanleiding zijn om dat normatieve kader – en daarmee de wetgeving – te herzien. Als de belemmering een ongewild neveneffect is van regelgeving is het wel zinvol de regelgeving tegen het licht te houden. Een ander punt is hoe Nederland omgaat met producten of behandelingen die uit het naar het buitenland verplaatste onderzoek voortkomen; kunnen deze wel worden toegelaten in Nederland?

Een drietal voorbeelden kan illustreren wat deze kwesties betekenen voor de onderzoekspraktijk. Hieronder worden achtereenvolgens onderzoek met kinderen, onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen en onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde nader besproken.

#### Onderzoek met kinderen

Voor registratie van geneesmiddelen is uitgebreid klinisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van de middelen noodzakelijk. Bij genterapie gaat het vaak om een aangeboren genetische aandoening en vormen kinderen dus een belangrijke patiëntengroep. Maar ook voor andere geneesmiddelen vormen kinderen soms de enige of belangrijkste zinvolle patiëntengroep. Vanzelfsprekend is wetenschappelijk onderzoek bij deze kwetsbare groep

patiënten aan strengere eisen gebonden dan bij volwassenen. Nederland hanteert een ‘neetenzij’ principe voor niet-therapeutisch wetenschappelijk onderzoek met kinderen. Dat betekent dat wetenschappelijk onderzoek met kinderen niet mogelijk is, tenzij het onderzoek het kind zelf ten goede komt (therapeutisch onderzoek), of bij niet-therapeutisch onderzoek de risico’s verwaarloosbaar klein zijn en de bezwaren minimaal. Dat betekent in de praktijk dat fase I klinisch onderzoek (per definitie niet-therapeutisch onderzoek) met kinderen in Nederland niet plaatsvindt en dat voor fase II klinisch onderzoek met deze groep de eisen hoger liggen dan in sommige landen om ons heen door striktere interpretatie van ‘verwaarloosbaar kleine risico’s’ en ‘minimale bezwaren’.

Zo is de situatie ontstaan dat in Nederland afgewezen klinisch onderzoek wel in andere Europese landen wordt toegestaan en uitgevoerd. Onder meer naar aanleiding van de afwijzing van een klinische studie bij kinderen met de ziekte van Duchenne, wordt er vanuit patiëntenorganisaties, industrie en de wetenschap aangedrongen om de voorwaarden die gelden voor wetenschappelijk onderzoek met kinderen iets te versoepelen.

Dit probleem is reeds eerder gesignaleerd en het ministerie van VWS heeft de Commissie Doek gevraagd hierover te adviseren. Die commissie heeft getracht een evenwicht te vinden tussen de kwetsbaarheid van kinderen enerzijds en hun recht op vooruitgang in de geneeskunde voor kinderen anderzijds op basis van medische, juridische, psychologische en ethische analyses en verkenningen. Het advies van de commissie werd op 26 november 2009 aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.<sup>85</sup>

### **Onderzoek met genetisch gemodificeerde organismen**

Onderzoek naar ziekteprocessen, aanknopingspunten voor behandelingen en preklinisch onderzoek naar nieuwe medicijnen gaan vaak gepaard met gebruik van al dan niet genetisch gemodificeerde proefdieren en micro-organismen. Daarop is wetgeving rond genetisch gemodificeerde organismen (ggo’s) en proefdieren van toepassing, waaronder het Besluit Genetisch Gemodificeerde Organismen, de Gezondheids- en Welzijnswet voor Dieren, de Wet op de Dierproeven en het Besluit Biotechnologie bij Dieren.

Het meeste onderzoek op dit terrein kan binnen de bestaande regelgeving worden uitgevoerd. Maar soms ontstaan zodanig grote belemmeringen dat onderzoek naar het buitenland is of dreigt te worden verplaatst. De oorzaak is meestal niet de (Europese) regelgeving op zichzelf, maar de soms strikte Nederlandse interpretatie ervan.

Soms hinderen verschillende wetten en regels elkaar of leiden tot onnodige bureaucratie. In het geval van biotechnologie bij dieren zijn bijvoorbeeld meer vergunningen of toestemmingen nodig voor één en dezelfde activiteit. Uit de twee evaluaties van het Besluit (2001 en 2005) is gebleken dat dit bij het overgrote deel van de vergunningaanvragen het geval is.<sup>86</sup> Ook komt het voor dat twee ethische toetsingen worden gevraagd, bijvoorbeeld in het kader van de Gezondheids- en Welzijnswet voor Dieren en de Wet op de dierproeven.<sup>3</sup> Bovendien kan de doorlooptijd voor de behandeling van aanvragen oplopen tot meer dan een half jaar. Het biomedisch onderzoek is met de beschreven belemmeringen niet gediend.

### **Onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde**

Veel beleid in Nederland is gericht op gezonde voortplanting en op de gezonde ontwikkeling van het kind. Het belangrijkste doel van bijvoorbeeld neonatale screening (hielprik) is vroegdiagnostiek, zodat kinderen voordat de ziekte zich openbaart kunnen worden behandeld en ernstige uitingsvormen kunnen worden voorkómen. Inmiddels heeft het kabinet ook het door de Gezondheidsraad geadviseerde concept van preconceptie zorg omarmd, wat tot doel heeft zoveel mogelijk negatieve invloeden van buitenaf (voeding,

a. De ervaringen hebben inmiddels geleid tot toenemend inzicht in de ethische aanvaardbaarheid van de vergunningplichtige handelingen in biomedisch onderzoek. Dit inzicht en de publieke discussie hebben de aanzet gevormd voor aangepast beleid, waarmee onnodige bureaucratie moet worden voorkomen (Ontwerpwet Dieren, 2009).



leefwijze etc.) op de nog te concipiëren vrucht te voorkómen. Tot slot acht de overheid pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) in onder voorwaarden acceptabel ter voorkoming van ernstige genetische afwijkingen bij ongeboren kinderen.

Daarnaast hechten we er in onze samenleving ook aan dat ouders die, om wat voor reden dan ook, op natuurlijke wijze geen kinderen kunnen krijgen toch de kans wordt geboden om via reproductieve technieken, zoals in vitro fertilisatie (IVF), een genetisch eigen kind te krijgen. De mogelijkheden in de voortplantingsgeneeskunde worden steeds groter en wetenschappelijk onderzoek is erop gericht die mogelijkheden nog verder uit te breiden en te verbeteren, zoals het voorbeeld in paragraaf 4.2.2 laat zien. Om adequaat onderzoek te kunnen doen naar de effectiviteit en veiligheid van dergelijke nieuwe technieken, zou men embryo's moeten kunnen creëren, speciaal voor preklinisch wetenschappelijk onderzoek gedurende de eerste dagen na de bevruchting. Onder de huidige Embryowet is dat niet mogelijk, omdat embryo's uitsluitend tot bestaan mogen worden gebracht voor een zwangerschap en in het onderzoek slechts restembryo's mogen worden gebruikt.<sup>29</sup> Dat betekent dat het preklinisch veiligheidsonderzoek naar nieuwe reproductieve technieken in Nederland stagneert.

Er is hier dus sprake van een discrepantie: enerzijds stimuleert de overheid de gezonde ontwikkeling van (toekomstige) kinderen en veilige voortplantingsgeneeskunde, anderzijds bestaan er belemmeringen voor effectiviteit- en veiligheidsonderzoek naar nieuwe reproductieve methoden. Is de overheid zich bewust van deze discrepantie? Is het bestaan van de discrepantie niet problematisch? Weegt de beschermwaardigheid van prille embryo's zwaarder dan de preventie van vermijdbare gezondheidsrisico's voor toekomstige kinderen? En wat als onderzoek elders uitwijst dat nieuwe reproductieve methoden effectief en veilig zijn, zullen ze dan ook in Nederland worden toegepast? Is dat dan niet hypocriet?

Uiteraard moet bij een eventuele opheffing van het verbod op het tot stand brengen van embryo's om andere reden dan voortplanting een adequate bescherming van de belangen van eiceldonoren worden gewaarborgd, analoog aan de bescherming van proefpersonen in medisch wetenschappelijk onderzoek.<sup>87</sup>

Is de Nederlandse wetgeving te streng, wordt deze te strikt geïnterpreteerd door beoordelaars en toezichthouders, zijn de risico's die gepaard gaan met sommige typen onderzoek gewoonweg echt te groot om verantwoord te kunnen nemen, of hanteert Nederland terecht een ander normatief kader dan een aantal landen om ons heen? En wat zijn de gevolgen als onderzoek en ontwikkeling om deze reden naar het buitenland wordt verplaatst, bijvoorbeeld voor de economie, voor het academisch klimaat en niet in de laatste plaats voor Nederlandse patiënten? Dergelijke vragen worden op sommige terreinen beantwoord, bijvoorbeeld door de Commissie Doek. Zo geeft de commissie aan dat belemmeringen in wet- en regelgeving voor het doen van medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen opgeheven moeten worden. Maar op veel andere terreinen blijven de vragen nog onbeantwoord.

#### 4.4.3 Twijfel over medisch-ethische kwesties

Burgers in het CSG-onderzoek zijn over het algemeen positief over nieuwe technologie ten behoeve van gezondheidswinst, maar zij hebben ook twijfels die veelal raken aan medisch-ethische kwesties. Zij vragen zich af waar de grens van personalised medicine ligt en hoe ver we mogen gaan. Bestaat de mogelijkheid dat het straks niet alleen meer gaat om gezondheidswinst, maar ook om het verbeteren van uiterlijke kenmerken (enhancement)? En daarnaast leeft de vraag naar de eindigheid van het leven. Hoe oud willen we worden en waaraan

gaan we straks nog dood? Ook vrezen zij dat er maatschappelijke druk tot perfectie ontstaat, waardoor er een morele druk op behandeling komt te staan en mensen nog maar weinig vrijheid hebben om behandeling te weigeren. Anderzijds menen sommigen dat de ongekende mogelijkheden van personalised medicine wel eens zou kunnen leiden tot laksheid ten aanzien van de eigen verantwoordelijkheid voor de eigen gezondheid; alles is immers te repareren? En tot slot roepen nieuwe behandelmethode zoals stamceltherapie en gentherapie identiteitsvragen op bij sommige deelnemers aan het CSG-onderzoek, vergelijkbaar met de identiteitsvragen bij orgaantransplantaties. Als je DNA is gerepareerd (of als iemand anders' orgaan je in leven houdt), wat betekent dat dan voor je eigen identiteit? Al met al, benadrukken burgers dat het inzetten van personalised medicine ten goede zou moeten komen aan gezondheidswinst en kwaliteit van leven, niet sec aan levensverlenging of enhancement.

#### 4.4.4 Gevolgen voor kosten van de gezondheidszorg

Over de kosten van de nieuwe therapeutische mogelijkheden lopen de verwachtingen van burgers en experts uiteen. Sommigen denken dat de zorgkosten zullen stijgen, anderen dat ze zullen dalen (onderzoek van CSG). Een voorziene daling van de kosten wordt ingegeven door de verwachting dat medicijngebruik doelmatiger wordt en dat verbetering van de gezondheid en kwaliteit van leven het beroep op het gezondheidszorgsysteem zal doen verminderen.

Deze vermoedens worden helaas niet ondersteund door de feiten. De vergrijzing lijkt weliswaar nauwelijks bij te dragen aan verhoging van de zorgkosten, terwijl de komst van nieuwe technologieën de zorg vrijwel altijd aanzienlijk duurder maakt.<sup>88</sup> Technologie is namelijk vaak duur in ontwikkeling en gebruik. Daarnaast zorgen innovatieve behandelingen er vaak voor dat een letale ziekte verandert in een (dure) chronische ziekte, bijvoorbeeld bij veel vormen van kanker. Wanneer de technologie op een relatief goedkope wijze kan voorkomen dat de ziekte optreedt, of de ziekte effectief kan genezen, zal dit een verlagend effect op de zorgkosten hebben, zoals het geval bij het poliovaccin. Veel andere technologieën zullen de zorgkosten veelal doen stijgen. Van weinig innovaties kan worden aangetoond dat ze de zorg goedkoper hebben gemaakt. Het is dus nog maar de vraag of de komende biotechnologische innovaties daar een uitzondering op zullen zijn.

Hoewel van stamcel- en gentherapie wordt verwacht dat patiënten volledig zullen genezen, valt dit nog te bezien. Gentherapie bijvoorbeeld lijkt nog niet in een dusdanig vergevorderd stadium dat alle patiënten volledig genezen. In veel gevallen verandert gentherapie een ziekte van een letale in een chronische variant. Pas op de lange termijn zou mogelijk volledige genezing, en daarmee een daling in de kosten, behaald kunnen worden.

Uit het CSG-onderzoek blijkt dat zowel burgers als experts vrezen dat de stijgende kosten van de zorg het solidariteitsprincipe onder druk zal zetten (zie ook hoofdstuk 8). Niet alle nieuwe therapieën zullen vanwege de kosten toegankelijk voor iedereen zijn, zeker niet wereldwijd, en daarmee zelfs bijdragen aan de wereldwijde ongelijkheid. Men is bang voor het ontstaan van een onderklasse in Nederland voor wie dure en geavanceerde therapieën niet betaalbaar en beschikbaar zijn. Sommigen (in het CSG-onderzoek en daarbuiten) roepen op tot een discussie over de (financiële) waarde van gezonde levensjaren en de relatie tussen kosten van de gezondheidszorg en investeringen in innovatie.

*Personalised medicine biedt niet alleen kansen, maar heeft ook keerzijden. Tegenover effectiever en efficiënter behandelingen met minder bijwerkingen staan belemmering van die kansen door sommige nationale wetgeving, medisch-ethische grenzen aan de maakbaarheid van de mens en de (in elk geval aanvankelijk) vermoedelijk hoge kosten voor de gezondheidszorg.*

## 4.5 TOEKOMSTVERWACHTINGEN

De biotechnologie draagt bij aan een beter begrip van het ontstaan van allerlei aandoeningen. In een aantal gevallen van kanker heeft inzicht in moleculaire mechanismen al geleid tot betere diagnostiek en behandelmogelijkheden. De tijd zal leren of ook voor multifactoriële aandoeningen in het algemeen de voorspellende waarde van persoonlijke moleculaire profielen klinisch relevant wordt. Nu al zijn combinatieproducten van diagnostica en geneesmiddelen op de markt, maar de komende jaren zal het gecombineerd ontwikkelen van diagnostica en geneesmiddelen een grote vlucht nemen. Met kleine stappen zal personalised medicine met behulp van moleculaire diagnostiek zijn intrede doen in de geneeskunde. Het zal echter nog vele jaren duren (>10 jaar) voordat preventie, diagnostiek en behandeling binnen alle disciplines van de geneeskunde standaard op basis van personalised medicine zal worden uitgevoerd.

### 4.5.1 Stamceltherapie

Stamceltherapie zal de komende jaren nog in de experimentele fase blijven. Grote technische hordes moeten worden genomen en belangrijke veiligheidsaspecten moeten worden geadresseerd om iPS-cellen van het lab naar de kliniek te krijgen. Maar de ontwikkelingen gaan razendsnel en er bestaat al een grote kennisbasis dankzij het vele werk met humane embryonale stamcellen. De verwachting is dan ook dat op de middellange termijn (>5 jaar) de eerste klinische trials met iPS-cellen zich zullen aandienen. Op de korte termijn (<5 jaar) zullen iPS-cellen hun toepassing vinden als ziektemodel en in farmacologische screeningen. De verwachting is dat iPS-cellen op relatief korte termijn (<5 jaar) het gebruik van embryonale stamcellen sterk zal terugdringen, vooral als blijkt dat iPS-cellen een volwaardig alternatief voor embryonale stamcellen zijn.

### 4.5.2 Gentherapie

Naar verwachting zal gentherapie voor een aantal ziekten de komende jaren tot reguliere behandelwijze uitgroeien. De eerste commerciële marktaanvragen voor gentherapeutica in Europa en de VS zijn een feit. In China zijn al gentherapeutica geregistreerd. Dit betekent dat gentherapie de fase van alleen klinisch onderzoek begint te ontgroeien. Op de korte termijn (<5 jaar) zullen meer gentherapeutica voor registratie als geneesmiddel worden voorgedragen. Vermoedelijk zal het in veel gevallen gaan om zogenaamde naakt DNA-vectoren. Bij dit soort middelen is de kans op verdere verspreiding naar derden zeer klein tot verwaarloosbaar. Bij toepassingen waarbij gentherapeutica met zich vermenigvuldigende virussen nodig is zal de nadruk in het veiligheidsonderzoek sterk liggen op voorkoming van verspreiding van de virussen en van infectie van derden.

Aziatische landen lijken de komende tien jaar het voortouw te nemen bij de ontwikkeling van nieuwe, deels experimentele geneesmiddelen. In deze landen is het makkelijker om klinische experimenten uit te voeren. Ook lijkt het eenvoudiger om een geneesmiddel geregistreerd te krijgen.

## 4.6 DILEMMA'S VOOR POLITIEK EN BELEID

Uit de trend van *personalised medicine* komen een aantal dilemma's en knelpunten naar voren. Sommige daarvan zijn reeds eerder gesignaleerd en soms is daarover al eerder geadviseerd of is er een advies in voorbereiding, waarmee de overheid haar voordeel kan doen. Bijvoorbeeld het medisch toerisme, voornamelijk als het gaat om gentherapie maar ook om stamceltherapie, is in 2006 door de COGEM gesignaleerd.<sup>89</sup> Hieronder wordt ingegaan op slechts twee

dilemma's die de trend *personalised medicine* met zich meebrengt: de wijze waarop kosten en baten in de toekomst verdeeld moeten worden en hoe de overheid zich moet opstellen waar het gaat om stimulering en belemmering van onderzoek.

#### 4.6.1 Dilemma: verdeling van kosten en baten

Specifieke therapeutische toepassingen leiden potentieel tot een verbeterde gezondheidszorg. De inherent hoge kosten van deze therapieën voor steeds kleinere doelgroepen kunnen echter een belemmering vormen voor brede toepassing die steeds politieke keuzes vraagt.

De trend *personalised medicine* biedt nieuwe kansen voor preventie en behandeling van ziekten ten gunste van de volksgezondheid en gezondheidszorg. Maar meestal brengen nieuwe technologieën ook hogere kosten voor de gezondheidszorg met zich mee. Of dat voor *personalised medicine* ook zo zal zijn, is niet met zekerheid te zeggen. Hoewel de effectiviteit en doelmatigheid van preventie en therapie naar verwachting groter zullen zijn, zullen preventie en behandeling gericht zijn op kleinere groepen, waardoor de prijs per handeling naar verwachting hoger wordt. Bovendien zullen ook de geavanceerde therapieën, zoals stamceltherapie en genterapie, naar verwachting hoge kosten met zich meebrengen. Daartegenover staat dat ze ook kunnen zorgen voor grote gezondheidswinst. Kosten en baten van *personalised medicine* zijn dus moeilijk in kaart te brengen.

De kosten en baten van *personalised medicine* kunnen zich op verschillende niveaus voordoen: financiën, gezondheid, milieu en maatschappelijke participatie. Deze kosten en baten komen dan ook ten laste of ten gunste van verschillende partijen. Te behalen gezondheidswinst komt vooral ten goede aan burgers. De netto financiële lasten van *personalised medicine* komen voor rekening van het gezondheidszorgsysteem en daarmee grotendeels VWS. In de huidige economische crisisjaren is het beheersen van de kosten voor gezondheidszorg daarmee extra dringend. Opbrengst in de zin van maatschappelijke participatie is echter een voordeel voor het ministeries van SZW en EZ. De mogelijke belasting van het milieu door genterapeutica is een probleem voor het ministerie van VROM. De ontwikkeling van *personalised medicine* is mede gefinancierd door het ministerie van OCW. En zo zijn er meer voorbeelden te noemen. De ongelijksoortigheid van kosten en baten en de verschillende plaatsen waar kosten en baten terecht komen kunnen tegengestelde krachten oproepen en daarmee belemmerend werken voor de ontwikkelingen.

Als de kosten inderdaad blijken te stijgen – omdat de behandelingen duurder zijn en/of omdat behandelingen toepasbaar zijn voor steeds kleinere groepen patiënten – zou de overheid zich wellicht gedwongen kunnen zien om niet alle behandelingen in het vergoedingspakket op te nemen. Dit kan een grotere ongelijkheid tussen arm en rijk creëren waarmee het solidariteitsprincipe in gevaar komt.

Met *personalised medicine* zullen patiëntengroepen soms zodanig klein worden dat het voor de farmaceutische industrie niet meer rendabel is om voor deze groepen medicijnen te ontwikkelen. Bovendien vormen de kleiner wordende patiëntengroepen een belemmering voor het onderzoek en dus voor innovatie; klinische studies zijn nog maar moeilijk op te zetten en te interpreteren. De overheid staat hier voor het dilemma of ze een maatschappelijke verantwoordelijkheid heeft om de farmaceutische industrie (minimaal op Europees niveau) te prikkelen tot innovatie van geneesmiddelen voor kleine patiëntengroepen die ontstaan door *personalised medicine*, in navolging van de regeling voor weesgeneesmiddelen, en hoe daarbij de kosten voor de gezondheidszorg in de hand gehouden kunnen worden.

De kleiner wordende afzetmarkt voor medicijnen betekent ook dat nog meer medicijnen in de toekomst op slechts één locatie geproduceerd zullen worden. Voor de productie van op biotechnologie gebaseerde medicijnen, bijvoorbeeld in celsystemen, betekent dat een grotere kwetsbaarheid. Bijvoorbeeld halverwege 2009 ontstond wereldwijde schaarste aan twee weesgeneesmiddelen, Fabrazyme en Cerezyme, toen een virusinfectie de productiefaciliteit



stillede. De fabrikant stelde in overleg met EMEA een alternatief behandelplan voor patiënten op. Eerder in 2009 was er een tekort ontstaan aan een ander weesgeneesmiddel, Myozyme, in verband met problemen bij opschaling van de productie. In 2001 ontstond wereldwijd tekort aan recombinant factor VIII voor hemoflie A patiënten. En buiten de biotechnologie is een recent voorbeeld het tekort aan isotopen voor de behandeling van kanker doordat een van de grootste producenten, namelijk de reactor in Petten, stilgelegd moest worden. Dergelijke tekorten hebben grote impact op patiënten. De kwetsbaarheid van de productie van weesgeneesmiddelen en, in de toekomst, van geneesmiddelen voor kleine patiëntengroepen vormt een belangrijk aandachtspunt voor de overheid.

Daarnaast veroorzaakt concentratie van farmaceutische bedrijven afhankelijkheid. Dat heeft niet alleen grotere risico's voor de beschikbaarheid van bepaalde geneesmiddelen tot gevolg, maar kan ook leiden tot situaties waarin overheden nauwelijks nog controle kunnen uitoefenen op de kwaliteit van sommige medicijnen (zie paragraaf 5.4.3).

Het is duidelijk dat het dilemma van de verdeling van kosten en baten niet eenvoudig opgelost kan worden. Wel kunnen kleine stappen gezet worden om manieren te vinden om zo goed mogelijk met het dilemma en de consequenties daarvan om te gaan. Zo zou verdere ontschotting bij de overheid het aantal verschillende plaatsen waar kosten en baten terecht komen kunnen verminderen. Goede samenwerking tussen departementen kan leiden tot het vinden van meer gezamenlijke belangen, zodat tegenwerking voorkomen kan worden. En uiteindelijk zijn ook normatieve keuzes nodig over wat gezondheid en participatie de samenleving mag kosten en in hoeverre individuele burgers moeten bijdragen aan hun eigen gezondheid en participatie.

#### **4.6.2 Dilemma: stimulering en belemmering van onderzoek en implementatie**

Een efficiënte implementatie van personalised medicine producten en daarmee gepaard gaande voordelen, wordt bemoeilijkt door ethische overwegingen en de huidige wet- en regelgeving. Dit vraagt nieuwe afwegingen en keuzes van politiek en overheid.

Nederland stimuleert onderzoek en innovatie op vele fronten, ook op het gebied van personalised medicine, maar tegelijkertijd belemmert de huidige regelgeving soms onderzoek, ontwikkeling en implementatie van personalised medicine producten in de zorg. Soms vindt die belemmering bewust plaats vanuit een bepaald normatief standpunt en soms is het een onbedoeld neveneffect van regelgeving met andere doelstellingen.

Belemmering van onderzoek en ontwikkeling heeft tot gevolg dat sommige typen onderzoek naar het buitenland worden verplaatst, zoals geschetst in paragraaf 4.4. Dat kan nadelige gevolgen hebben voor de Nederlandse academie en industrie en tevens leiden tot een ethisch conflict wanneer kennis en producten uit het in Nederland niet wenselijke onderzoek zich aandienen op de Nederlandse markt.

Belemmering van ontwikkeling en implementatie van personalised medicine producten wordt vaak veroorzaakt door het feit dat het huidige stelsel van gezondheidszorg en de bekostiging ervan nog niet zijn ingesteld op deze nieuwe producten. Als voorbeeld is genoemd de gescheiden financieringsstructuren voor geneesmiddelen en diagnostica, wat belemmerend werkt voor de ontwikkeling van theragnostics. Dat heeft tot gevolg dat mensen in Nederland niet, of heel laat, toegang krijgen tot dergelijke innovaties.

Op het moment dat een belemmering werd opgeworpen, kon de overheid wellicht nog niet alle negatieve gevolgen daarvan overzien, of mogelijk zijn sindsdien de ontwikkelingen zodanig geweest dat nu de balans dreigt door te slaan naar meer negatieve dan positieve gevolgen. Een hernieuwde afweging zou in sommige gevallen dan ook gunstig kunnen zijn. Daarbij

kunnen diverse rapporten en adviezen van dienst zijn. Bijvoorbeeld de Commissie Doek zal zich binnenkort uitspreken over de huidige interpretatie van wetgeving voor klinisch onderzoek bij kinderen. Daarbij zij wel vermeld dat het bij de overwegingen rond het al dan niet toestaan van (niet-therapeutisch) klinisch onderzoek bij kinderen gaat om een principiële punt waar door juristen, ethici en politici veel discussie over gevoerd is en wordt.

De KNAW heeft recent knelpunten, leemten en onduidelijkheden in de Europese en Nederlandse regelgeving voor advanced therapy products in kaart gebracht.<sup>90</sup> De knelpunten bij implementatie van nieuwe medische producten in de zorg en opname in het vergoedingensysteem zijn via diverse kanalen aangekaart bij het ministerie van VWS en bij het College voor Zorgverzekeringen (CvZ). En in 2006 is in de evaluatie van de Embryowet al beschreven dat het verbod op het doen ontstaan van embryo's voor andere doeleinden dan zwangerschap een drempel opwerpt voor ook uit ethisch oogpunt belangrijk effectiviteits- en veiligheidsonderzoek in de voortplantingsgeneeskunde.<sup>29</sup>

Het gaat hier vaak om onderzoek waarbij normatieve aspecten en standpunten een grote rol spelen en de belangen groot zijn. Nederland wil koploper blijven in het biomedisch wetenschappelijk onderzoek, Nederland wil een speler van belang in de kenniseconomie zijn en Nederland wil gezondheidszorg van hoge kwaliteit bieden. Het is dus zaak dat de overheid deze ontwikkelingen stimuleert (gas geven) en tegelijkertijd zodanige randvoorwaarden schept dat indien van toepassing (in verband met normatieve keuzes rond technologische ontwikkeling) weloverwogen geremd kan worden maar dat niet onnodig aan de noodrem wordt getrokken. Dat vraagt niet alleen om evaluatie van wet- en regelgeving, maar ook om een proactieve opstelling van de overheid wanneer knelpunten door de samenleving worden gesignaleerd.

## 2020: waarheid of fictie?

vorige volgende

4 juni 2020

home • nieuwe ontwikkelingen • fictie

## Moeders DNA is gelezen



".... Hoe is het eigenlijk met je moeder? Die kwakkelde toch zo met haar gezondheid?"



"Ja, maar ze is de laatste tijd gelukkig erg opgeknapt!"



"Wat fijn, maar hoe is het haar vergaan?"



Een jaar geleden was ze erg slecht. Ze had allerlei klachten, slikte veel verschillende medicijnen, maar ze werd alleen maar zieker leek het wel.



"Welke medicijnen slikte ze?"



"Medicijnen voor de hoge bloeddruk, bloedverduuners vanwege een attaque die ze 3 jaar terug had, pijnstillers vanwege de gordelroos waar ze als het weer veranderde heel veel last van had, een sterk middel voor haar osteoporose en maagzuurremmers omdat ze maagklachten kreeg van de pijnstillers en de osteoporosepillen. Ze at slecht daardoor, kreeg griep en daaroverheen een longontsteking, waarvoor ze ook nog antibiotica kreeg. Ze voelde zich erg slecht, het ging bijna niet meer. Ik las toen ergens dat ze tegenwoordig je DNA kunnen lezen en dan kunnen ze zien welke medicijnen bij jou wel helpen en van welke je alleen maar last hebt."



"Echt waar? Maar hoe dan?"



"Ja, dat begreep ik ook niet helemaal, maar ik dacht natuurlijk meteen aan moeder. Ik ben daarom met haar naar de huisarts gegaan en heb haar gevraagd of we dat ook niet voor moeder konden doen om uit te vinden of ze wel de juiste medicijnen had voor alles. Dat vond ze wel een goed idee, na overleg met de apotheek. Gelukkig is moeder goed verzekerd en haar verzekering had net dat DNA lezen in de aanvullende polis opgenomen."



"Ja, nou je 't zegt, ik geloof zelfs dat ik van de week in de krant las dat ze er in Den Haag over bezig zijn het in de basisverzekering te op te nemen."



"Enfin, moeders DNA is gelezen. Het bleek dat de bloedverduuners goed waren, maar de hogebloeddrukmedicijnen zijn veranderd. Van die nieuwe heeft ze minder nodig en ze werken beter. Ze had ook de verkeerde pijnstillers en ze kon ook beter een ander osteoporosemiddel gebruiken. Toen ze andere had, had ze geen last meer van haar maag en kon ze met de maagzuurremmers langzaam stoppen! Moeder eet gelukkig weer en kan er ook echt weer van genieten. Ze gaat er weer op uit, het is echt geweldig! Ik ga ook mijn DNA alvast maar laten lezen, want ik zou toch graag meteen de juiste medicijnen voorgeschreven krijgen als ik klachten krijg. Volgens dat artikel dat ik las is van je DNA volgorde ook af te lezen wát voor klachten je zou kunnen krijgen, dus dat is ook wel handig om alvast te weten, vind ik."



"Mijn idee! Ik zal de verzekering ook eens bellen of ze 't doen! En waar gaan jullie van de zomer op vakantie?..."





## 5 INDUSTRIËLE BIOTECHNOLOGIE: OP WEG NAAR EEN BIOBASED ECONOMY

Industriële biotechnologie is de spil in het streven naar een 'biobased economy'. De biobased economy staat voor een duurzame samenleving waarin brandstoffen, chemicaliën en polymeren geproduceerd worden uit hernieuwbare biologische grondstoffen, zodat energiegebruik en CO<sub>2</sub>-uitstoot worden verminderd. In het streven naar deze biobased economy wordt veel aandacht besteedt aan de productie en het gebruik van biobrandstoffen, maar ook andere stoffen kunnen op basis van biologische grondstoffen worden geproduceerd. Het doel voor de industrie is om tot zogenaamde 'bioraffinaderijen' te komen, waar grondstoffen efficiënt worden verwerkt tot verschillende producten. Met de thans beschikbare technologie zou al een reductie van 50% in energiegebruik en broeikasemissies bereikt kunnen worden, en dat kan in de toekomst nog meer worden. Industriële biotechnologie heeft dus grote potenties, maar om deze ten volle te benutten moet een aantal hindernissen overwonnen worden. De uitdagingen voor politiek en beleid liggen op het gebied van subsidiëring, toenemend gebruik van reststromen en de toenemende druk op de nutriëntenkringloop.

### 5.1 WAT IS INDUSTRIËLE BIOTECHNOLOGIE?

Industriële biotechnologie is de productie van chemicaliën en energie met behulp van biologische materialen en organismen of delen van organismen. In de industriële biotechnologie worden producten gemaakt door fermentatie met behulp van al dan niet genetisch gemodificeerde productieorganismen of door biokatalyse met behulp van geïsoleerde enzymen. Traditioneel worden bacteriën, schimmels of gisten ingezet als productieorganismen. Tegenwoordig wordt voor sommige geneesmiddelen ook gebruik gemaakt van dierlijke en humane cellijnen en staat het gebruik van algen als productieorganisme steeds meer in de belangstelling.

De geproduceerde producten kunnen uiteenlopen van vitamines, antibiotica, enzymen, geur- en smaakstoffen tot biobrandstoffen of biopolymeren. Als grondstof voor de biotechnologische productie worden hoofdzakelijk suikers, zetmeel of plantaardige oliën gebruikt. In de toekomst zullen echter ook andere hernieuwbare grondstoffen gebruikt kunnen worden, zoals hout, stro of andere agrarische reststoffen.

Sommige van de producten, zoals antibiotica of enzymen, zijn alleen met behulp van microorganismen te maken. De productie hiervan vindt derhalve per definitie plaats door middel van biotechnologie.

Andere stoffen zoals polymeren of brandstoffen kunnen ook op petrochemische wijze gemaakt worden, waarbij fossiele brandstoffen als grondstof dienen. Op dit moment worden de meeste van deze stoffen of bulkchemicaliën op petrochemische wijze geproduceerd, voornamelijk omdat dit goedkoper is. Biotechnologische productie laat echter een opwaartse lijn zien in deze sector.

In de industriële biotechnologie worden (delen) van organismen zoals bacteriën, gisten en schimmels, maar ook cellijnen en algen, gebruikt om chemicaliën en energiedragers te maken uit biologische grondstoffen.

### 5.2 BIOBRANDSTOFFEN

Onder de term biobrandstoffen vallen alle brandstoffen van plantaardige oorsprong, zoals biogas, bio-ethanol en biodiesel. Momenteel staan bio-ethanol en biodiesel verreweg het meest in de belangstelling. Bio-ethanol wordt middels een fermentatieproces (omzetting



door micro-organismen) voornamelijk gewonnen uit koolhydraatrijke gewassen zoals suikerriet, suikerbiet, maïs of tarwe. Biodiesel wordt gewonnen uit oliehoudende gewassen zoals koolzaad, raapzaad, zonnebloem, oliepalm, of soja.

De productie van biobrandstoffen is de afgelopen jaren sterk bevorderd door de overheid. Biobrandstoffen worden als deeloplossing gezien om de toename van de CO<sub>2</sub>-uitstoot tegen te gaan, om de afhankelijkheid van de olieproducerende landen te verminderen en om de dalende olievoorraden te compenseren.

Nederland heeft zich ten doel gesteld dat in 2010 4% van alle brandstoffen bestaat uit biobrandstoffen. In 2020 moeten in Europa minimaal 10% van alle conventionele brandstoffen voor transport vervangen zijn door hernieuwbare energie.<sup>1</sup>

### 5.2.1 De eerste generatie biobrandstoffen

De huidige, eerste generatie biobrandstoffen wordt geproduceerd uit koolhydraatrijke en oliehoudende gewassen zoals suikerriet, maïs, oliepalm en soja. Om bio-ethanol te maken worden de koolhydraten uit suikerriet of maïs afgebroken tot suikers. Deze suikers kunnen omgezet worden naar ethanol (alcohol) door fermentatie met behulp van gist of bacteriën. Om biodiesel te verkrijgen kunnen oliehoudende gewassen zoals koolzaad worden gebruikt, waarbij de olie uit de zaden wordt geperst. De plantaardige oliën worden gezuiverd en versterd tot biodiesel.

#### Wereldwijde productie van biobrandstoffen

De productie van de eerste generatie biobrandstoffen heeft een sterke groei doorgemaakt. Subsidiereregelingen hebben ervoor gezorgd dat de wereldwijde productie van biobrandstoffen gestegen is tot bijna 90 miljard liter per jaar.<sup>2</sup> De productie van biobrandstoffen was in 2008 1,8% van het totaal aan vloeibare brandstofproductie.

De VS is de grootste producent van bio-ethanol ter wereld met een geschatte productie van circa 15 miljoen ton in 2008, gevolgd door Brazilië.<sup>3</sup> In Brazilië wordt bio-ethanol uit suikerriet al sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw gebruikt als brandstof voor auto's. In de VS wordt hoofdzakelijk maïs gebruikt voor de productie van bio-ethanol. De productie van biobrandstoffen in Nederland is nog bescheiden en blijft achter bij landen als Duitsland, Spanje of Zweden. In mei 2009 is echter in Rotterdam de eerste steen gelegd voor de bouw van de grootste biodieselfabriek in Europa. Deze raffinaderij zal 800.000 ton palmolie per jaar gaan verwerken.

#### Invloeden op milieu en voedselprijzen

Eerste generatie biobrandstoffen zijn niet onomstreden. Ten eerste zijn er bezwaren dat productie van biobrandstoffen leidt tot ontbossing, hetzij direct, door productie van biobrandstoffen, hetzij indirect, door ingebruikname van bosgebieden voor de noodzakelijke voedselproductie. Tegen de bouw van de palmolieaffinaderij in Rotterdam werd geprotesteerd, omdat de productie van palmolie ten koste zou gaan van de regenwouden in Maleisië.

Daarnaast is er veel discussie over de vraag in hoeverre de eerste generatie biobrandstoffen daadwerkelijk de CO<sub>2</sub>-uitstoot terugdringen. Met 'life cycle assessment' modellen, die de complete productieketen in ogenschouw nemen, probeert men te bepalen hoeveel de biobrandstoffen precies bijdragen aan CO<sub>2</sub>-productie. Inmiddels circuleren er verschillende berekeningen over hoeveel energie het kost om een liter biobrandstof te produceren.<sup>4,5,6</sup> Voor de meeste gewassen van de eerste generatie, met uitzondering van suikerriet,<sup>7</sup> lijkt de reductie in CO<sub>2</sub>-uitstoot op zijn hoogst marginaal.<sup>8</sup>

Ook kleven er ethische en maatschappelijke bezwaren aan de productie van eerste generatie biobrandstoffen. Deze biobrandstoffen worden gemaakt van landbouwproducten die ook als voedsel gebruikt kunnen worden en concurreren daarmee direct met de voedselvoorziening. Door de sterk stijgende voedselprijzen in 2007 is het effect van de productie van





biobrandstoffen op de voedselprijs uitvergroot. Verschillende rapporten wezen biobrandstoffen als de grote boosdoener aan. In de VS, de grootste exporteur en producent van maïs, was 27% van de oogst in 2007 bestemd voor de productie van ethanol. Daarbij stapten veel boeren over van gewassen als soja op maïs, omdat de opbrengsten door de 'biobrandstofsubsidie' hoger waren. Dit is ongetwijfeld een factor geweest in de prijsopdrijving van met name maïsproducten.<sup>9</sup>

Andere factoren die meespeelden waren lage voorraden en opbrengsten, hoge olieprijs (voor transport) en de gerezen vraag naar de gewassen voor voedsel, voeder en brandstoffen (zie hoofdstuk 6).<sup>9</sup> Op dit moment wordt slechts circa 1% van het wereldareaal voor biobrandstoffen ingezet. In hoeverre de productie van biobrandstoffen de prijs van voedsel in de toekomst zal opdrijven, hangt sterk af van de toename van het areaal voor biobrandstoffen. Indien regeringen hun plannen ongewijzigd laten, zou dit areaal flink kunnen toenemen, met mogelijk navenant prijseffecten. Nederland heeft ondertussen haar eerder gestelde percentage van 5,75% biobrandstoffen voor 2010 naar beneden bijgesteld vanwege de ongewenste duurzaamheidsaspecten van de huidige biobrandstoffen.

### **Verwachtingen voor de eerste generatie biobrandstoffen**

Het is duidelijk dat de huidige biobrandstoffen nooit het gebruik van fossiele brandstoffen kunnen vervangen. Een berekening van de World Bank geeft aan dat om 10% van de huidige olie-importen te vervangen 30 tot 70% van alle landbouwgronden in de VS en EU voor de productie van biobrandstoffen gebruikt zou moeten worden.<sup>10</sup>

In de verwachting van de International Energy Agency (IEA) zal de productie van biobrandstoffen uit voedselgewassen als maïs, soja en suikerriet, ondanks de nadelen, echter niet meteen tot een einde komen. De productie zal een bijdrage leveren aan de opbouw van kennis over het gebruik van biomassa voor energie. Als gekeken wordt naar de CO<sub>2</sub>-uitstoot zoals bepaald in verschillende studies, is suikerriet de gunstigste eerste generatie biobrandstof. Nieuwe ontwikkelingen zullen de productie van biobrandstof uit suikerriet en andere gewassen verbeteren. De IEA verwacht dat vooral suikerriet, maar ook andere eerste generatie biobrandstof-gewassen, de komende 10 tot 20 jaar een belangrijke grondstof zal blijven voor biobrandstof. Daarnaast zullen tweede generatie biobrandstoffen in deze periode in opkomst zijn omdat zij niet concurreren met het gebruik van de oogst voor voedsel en volgens de verwachtingen minder milieubelastend en goedkoper zullen worden.<sup>11</sup>

De eerste generatie biobrandstoffen uit voedselgewassen zoals maïs en suikerriet, kent een aantal bezwaren. Het gebruik van deze gewassen voor biobrandstofproductie zal echter niet meteen eindigen, doordat bestaande productiemethoden zullen verbeteren.

### **5.2.2 Tweede generatie biobrandstoffen**

In de Trendanalyse 2007 is reeds gewezen op de nadelen van de eerste generatie biobrandstoffen en is er een lans gebroken voor de ontwikkeling van zogenaamde tweede generatie biobrandstoffen. Sindsdien zijn er tal van (internationale) rapporten verschenen waarin hetzelfde gesteld wordt. Ook het bedrijfsleven staat achter de ontwikkeling en het gebruik van de tweede generatie biobrandstoffen, evenals de geconsulteerde burgers en experts uit het CSG-onderzoek.

Tweede generatie biobrandstoffen worden gemaakt van de neven- en reststromen van de agrifoodsector, zoals houtsnippers en stro, en van speciale energiegewassen. Energiegewassen zijn snelgroeiende niet-voedinggewassen, zoals grassen (met name 'switchgrass' (vingergras, *Panicum virgatum*)), of oliehoudende gewassen, zoals de purgeernoot (*Jatropha curcas*). Het zijn vaak gewassen die onder niet-optimale landbouwcondities kunnen groeien, zodat

er minder beslag wordt gelegd op het landbouwareaal voor voedingsgewassen. Verder wordt ook bomen zoals populier gebruikt, of vast organisch (door mensen geproduceerd) afval. Hierdoor, en door optimalisatie van de productie, biedt deze tweede generatie biobrandstoffen een aantal voordelen ten opzichte van de huidige generatie biobrandstoffen, zoals minder broeikasemissie, een grotere energieopbrengst en lagere prijzen.

### Onderzoek biobrandstof uit vezels

Er wordt op dit moment veel onderzoek verricht naar de tweede generatie biobrandstoffen. De productie van brandstoffen uit vezelrijke biomassa (de onverteerbare delen van planten) is vele malen lastiger dan productie van biobrandstoffen uit 'schone', maar ook dure, suikers. Ook olie, de andere grondstof voor eerste generatie biobrandstoffen, kan gemakkelijk verwerkt worden. De vezels in planten en bomen bestaan uit cellulose, hemicellulose en lignine. Cellulose en hemicellulose zijn relatief eenvoudig samengestelde polymeren die bestaan uit een keten van suikers. Voordat omzetting naar bio-ethanol kan plaatsvinden worden de polymeren gehydrolyseerd tot suikers, die dan in bio-ethanol worden omgezet. Lignine, een ander bestanddeel van plantaardige biomassa, kan echter niet worden gefermenteerd en heeft een aparte behandeling nodig.

Het scheiden van de lignine van de (hemi-)cellulose vereist energie in de vorm van stoom. Lignine wordt daarna meestal verbrand voor de opwekking van energie, waardoor het energieverbruik voor het scheiden van de lignine gecompenseerd kan worden. Het efficiënte gebruik van grondstoffen en reststromen bij productie, waardoor verschillende producten verwerkt en/of afgeleverd kunnen worden, wordt het 'bioraffinaderij'-concept genoemd.

Het onderzoek naar de tweede generatie biobrandstoffen concentreert zich op de efficiënte afbraak van de totale vezel naar suikers.<sup>11</sup> Deze omzetting kan plaatsvinden door thermochemische reacties waarbij een vloeibare olie wordt verkregen die omgezet kan worden in synthetisch gas (SynGas). Dit gaat echter gepaard met een hoog energiegebruik en inzet van chemicaliën.

Een andere, mogelijk efficiëntere methode, is omzetting door enzymen en micro-organismen. Er zijn veelbelovende resultaten op het gebied van gemodificeerde micro-organismen die de ruwe vezel als grondstof kunnen gebruiken. Daarnaast kunnen micro-organismen ook suiker omzetten naar ethanol, zodat het gehele proces van grondstof naar brandstof in dezelfde reactor plaats kan vinden.<sup>12</sup> Ook worden met behulp van genetische modificatie bomen en grassen met een verlaagde hoeveelheid lignine in hun vezels gemaakt.

### De duurzaamheid van brandstofgewassen ter discussie

Een van de issues die veelal worden aangevoerd in de discussie over biobrandstoffen, is dat de natuur in ontwikkelingslanden als Indonesië vernietigd wordt ten behoeve van het terugdringen van de CO<sub>2</sub>-uitstoot in rijke landen. Om de onbedoelde en ongewenste effecten van biobrandstoffen tegen te gaan, zijn er initiatieven ontwikkeld om tot een duurzame productie van biobrandstoffen te komen. In Nederland heeft de commissie Cramer duurzaamheidscriteria opgesteld voor de productie van biobrandstoffen.<sup>13</sup>

De aandacht van critici voor het kappen van regenwouden voor plantages van bijvoorbeeld oliepalmen, is voor velen aanleiding om te zoeken naar een niet-voedingsgewas dat kan overleven op arme gronden en onder droogte. De purgeernoot, wordt in dit licht gezien als een interessante bron voor biobrandstoffen. Dit energiegewas bevat een hoog percentage olie en zou ook minder beslag leggen op het beschikbare landbouwareaal omdat het kan groeien op marginale gronden. Andere energiegewassen zoals olifantsgras (*Miscanthus giganteus*) kunnen ook op arme grond geteeld worden en groeien erg snel. Olifantsgras kan veel biomassa leveren, omdat de hele plant gebruikt wordt. Uit onderzoek met grootschalige veldexperimenten blijkt dat de teelt van vingergras (*Panicum virgatum*) tot een energiewinst van 540% kan leiden (energie biomassa versus inputenergie voor de teelt).<sup>14</sup>







De voordelen die dit soort energiegewassen lijken te bieden, kunnen het beste bereikt worden indien cellulose omgezet wordt in ethanol. Hoe meer biomassa van de plant omgezet kan worden, hoe gunstiger de 'water footprint' (energie/watergebruik) ten opzichte van de energieopbrengst is.<sup>15</sup> Energiegewassen, zoals Jatropha, waarbij olie uit zaden gewonnen moet worden, steken daarom ongunstig af bij gewassen waarbij de gehele of grote delen van de plant gebruikt wordt.

Jatropha en andere energiegewassen concurreren daarnaast met reeds lang gedomesticeerde gewassen zoals suikerriet en maïs. Semi-wilde planten zijn niet meteen geschikt voor grootschalige teelt. De industrie lijkt in te zien dat fundamenteel onderzoek nodig is voordat Jatropha zijn belofte in kan lossen.<sup>16</sup>

#### **Fosfaattekorten**

Naast de koolstofkringloop zijn ook de andere nutriëntenkringlopen van belang voor een duurzame economie. Het winnen van fosfor en het gebruik van kunstmest heeft de fosfaatkringloop de afgelopen vijftig jaar verstoord. Fosfaat is een essentiële voedingsstof voor dieren en planten. Door het verhoogde gebruik van biomassa voor voedsel en energie, zouden er binnen afzienbare tijd lokale tekorten kunnen ontstaan aan fosfaat. Dit zal grote gevolgen hebben voor de landbouw en daarmee de wereldvoedselvoorziening. In een beleidsnotitie van LNV wordt dit probleem aangekaart.<sup>17</sup>

#### **Verwachtingen en aanbevelingen voor tweede generatie biobrandstoffen**

Dankzij recente investeringen in onderzoek bevindt de tweede generatie biobrandstoffen zich op dit moment al in de testfase. Commerciële productie van deze biobrandstoffen kan echter nog vijf tot tien jaar duren.<sup>11</sup> Het grootste obstakel naar opschaling en commercialisering van tweede generatie biobrandstoffen is de hoge prijs van het omzetten van vezels naar de biobrandstof.<sup>18</sup> De grootste verbeteringen worden voorzien in de stap van het omzetten van de biomassa naar suikers.

Het IEA noemt een aantal belemmeringen voor de commerciële productie van tweede generatie biobrandstoffen en doet enkele beleidsaanbevelingen<sup>11</sup>:

- er zijn nog technische barrières;
- de productiekosten zijn onzeker en variëren sterk per grondstof;
- het is nog onduidelijk wat de beste technologische route is: een biotechnologische of thermo-chemische aanpak. Demonstratieprojecten zijn noodzakelijk om dit te verhelderen;
- zelfs bij hoge olieprijs is subsidiering door de overheid van tweede generatie biobrandstoffen noodzakelijk;
- aanzienlijke investeringen zijn nodig voor onderzoek, ontwikkeling en marktintroductie, door zowel overheden als marktpartijen.

De tweede generatie biobrandstoffen wordt geproduceerd uit vezelrijke biomassa. Grootschalige commerciële exploitatie zal naar verwachting over 5 tot 10 jaar plaatsvinden. Ontwikkeling in de technologie en investeringen zijn hiervoor gewenst.

### **5.2.3 Algen: de derde generatie biobrandstoffen?**

Diverse nieuwe ontwikkelingen zijn gaande op het gebied van biobrandstoffen. Door sommigen worden de 'derde generatie' of 'geavanceerde' biobrandstoffen gezien als nieuwe types brandstoffen met betere eigenschappen zoals butanol, maar anderen noemen brandstoffen geproduceerd uit micro-organismen zoals algen of uit 'synthetische' micro-organismen (zie 5.3.3). Algen worden daarbij gezien als een grote belofte omdat ze zon-



der concurrentie met landgebruik voor voedsel- of andere toepassingen gekweekt kunnen worden.

### **Producten uit algen**

Algen worden al jaren op kleine schaal gekweekt voor hoogwaardige toepassingen.<sup>19</sup> In Nederland produceren bedrijven zoals Ingrepro en Aquaphyto algen op commerciële basis. De algen worden gebruikt voor onder andere gezondheidsvoedsel, diervoeder, verbestanddelen en farmaceutische middelen. Algen groeien snel; sommige soorten kunnen hun biomassa in een dag verdubbelen. Daarnaast hebben algen een hoog gehalte aan olie in vergelijking met oliehoudende gewassen zoals oliepalm. De technologie voor de productie van algen is echter niet ver ontwikkeld. Voor opschaling van de productieprocessen zodat laagwaardige toepassingen zoals biobrandstoffen rendabel geproduceerd kunnen worden is nog zeer veel onderzoek nodig.<sup>20</sup>

Geogste algen kunnen biomassa leveren, dat vele vetten en oliën bevat. Die oliën zijn te verwerken tot biodiesel. Als de oliën uit de biomassa zijn geëxtraheerd, blijft er een eiwit- en koolhydraatrijke pasta over die kan worden gebruikt als diervoeder of om ethanol van te maken. Voor optimale productie-efficiëntie en kostenvermindering zal de productie van biodiesel uit algen hand in hand moeten gaan met het gebruik van de overblijvende pasta.<sup>21</sup>

Algen zouden ook biobrandstoffen kunnen produceren zonder dat zij geogst hoeven te worden. Genetische modificatie van de algen zal hier een cruciale rol hebben. De door de algen gemaakte stof, bijvoorbeeld ethanol, wordt uitgescheiden in de cultuur, waaruit het wordt opgezuiverd. Een dergelijk proces kan continue productie garanderen. De productie van algen kan plaatsvinden in bioreactoren, vijvers of omheinde gebieden in kustwateren, waarbij ook brak water gebruikt kan worden. Dit heeft als voordeel dat de productie niet concurreert met landgebruik voor voedselgewassen en houtproductie, en de zoetwatervoorziening.<sup>22</sup>

Industriële reststromen kunnen CO<sub>2</sub> voor de kweek van algen leveren. Ook kan vervuild water als voedingsbron worden gebruikt, omdat hier een grote hoeveelheid aan nutriënten inziet die de algen kunnen gebruiken. Het water wordt hierdoor na gebruik schoner afgevoerd.<sup>11</sup> Een nadeel hiervan is dat bij het afvoeren van het water mogelijk genetisch gemodificeerde algen in oppervlaktewater terecht komen.

### **Beperkende factoren voor grootschalige kweek**

Er zijn verschillende meningen over wat de beperkende factoren zijn voor de grootschalige productie van algen voor biobrandstoffen en andere toepassingen. Als grootste obstakels worden de onzekerheid over de benodigde kosten voor commerciële productie op grote schaal en de optimalisatie van de productieprocessen genoemd. De kritische stappen in de productie zijn de oogst van de algen en de extractie van de oliën.<sup>21</sup> Het proces van oogst tot brandstof behoeft optimalisatie op verschillende vlakken, afhankelijk van het type productie (in open vijvers of in gesloten bioreactoren).<sup>22</sup> Mede hiervoor is er onderzoek gaande naar de optimale algensoort voor productie van biobrandstof, en naar genetisch gemodificeerde algen die meer oliën produceren of verhoogde fotosynthese hebben.<sup>23</sup>

Inmiddels zijn er wereldwijd initiatieven gestart voor de optimalisatie van de productie van biobrandstof uit algen. Claims van verschillende bedrijven spreken over een productie van 10 tot 100 keer de hoeveelheid energie uit algen ten opzichte van maïs of Jatropha. Het bedrijf Joule Biotechnologies zegt in staat te zijn tot een productie van ethanol via fotosynthese van 180.000 liter per hectare per jaar (20.000 gallon per acre per jaar).<sup>24</sup> Hoewel dergelijke claims niet altijd volledig gegrond lijken te zijn,<sup>19</sup> hebben meerdere bedrijven in algen geïnvesteerd. Shell heeft sinds twee jaar een samenwerkingsverband met HR Biopetroleum voor algenkweek in vijvers met zeewater.<sup>25</sup> De oliegigant Exxon Mobil zal ook gaan investeren in algen, met als een van de doelen om de hoeveelheid CO<sub>2</sub> te verhogen die algen vast kunnen leggen door het gebruik van synthetische biologie.<sup>26</sup> Dow Chemicals gaat de samenwerking aan met het bedrijf Algenol voor de directe productie van ethanol door hybride algen in





doorzichtige bioreactoren.<sup>27</sup> De kosten van dit proces lijken laag en de productievooruitzichten veelbelovend: er kan 56.000 liter ethanol per hectare per jaar geproduceerd worden, wat volgens hun berekeningen 15 keer meer is dan de productie van ethanol uit maïs. Ook de Nederlandse overheid onderschrijft de potentiële kracht van fotosynthetiserende organismen. Het kabinet heeft een budget van 25 miljoen euro toegewezen aan een onderzoeksprogramma naar efficiëntere vormen van energieproductie met behulp van fotosynthese.<sup>28</sup>

#### 5.2.4 Synthetische biologie

Synthetische biologie is enerzijds het zodanig ‘uitkleden’ van bestaande organismen, zodat cellen ontstaan die alleen die stoffen produceren die gewenst zijn, anderzijds het bouwen van nieuwe minimale cellen of biologische systemen tot celfabriekjes. De technologie is gebaseerd op metabole engineering, systeembioïologie en nanobiotechnologie en maakt gebruik van genetische modificatie. Met het gebruik van synthetische biologie hoopt men optimaal en duurzaam gebruik te kunnen maken van grondstoffen voor de productie van gewenste materialen, voedingsstoffen en chemicaliën, waaronder ook brandstoffen. Dat synthetische biologie een bijdrage kan leveren aan de ontwikkeling van een biobased economy, wordt van vele kanten bevestigd.<sup>29</sup>

Wereldwijd wordt er onderzoek gedaan aan synthetische biologie, waarbij vooral Craig Venter opzien baart. Terwijl velen denken dat de toepassingen nog wel even op zich laten wachten, heeft Venter in de zomer van 2009 beweerd dat er nog dit jaar een zogenaamde synthetische cel zal worden gemaakt. Naast fundamenteel onderzoek zijn er ook ontwikkelingen in het bedrijfsleven. Er zijn verschillende commerciële initiatieven gestart en bedrijven als Exxon<sup>26</sup> hebben geïnvesteerd in synthetische biologie.

Hoewel de vragen rondom synthetische biologie niet wezenlijk verschillen van die bij de moderne biotechnologie, hebben de ontwikkelingen geleid tot verdieping van het biotechnologische debat over de vraag wat ‘leven’ is.<sup>30</sup>

Algen, maar ook nieuwe technologieën zoals synthetische biologie, hebben grote potentie als biobrandstof en voor de productie van chemicaliën, maar bevinden zich op dit moment nog in de onderzoeksfase.

### 5.3 BIOTECHNOLOGISCHE PRODUCTIE VAN CHEMICALIËN

Industriële biotechnologie is meer dan de productie van biobrandstoffen. Tal van producten worden al biotechnologisch geproduceerd zoals enzymen, vitamines, voedingsadditieven, plastics en farmaceutische grondstoffen. Veel van deze producten worden van oudsher via chemische productiemethoden geproduceerd of geïsoleerd uit (biologisch) materiaal. De chemische stappen die in deze productieprocessen voorkomen, zijn vervangen door biotechnologische. Zo worden enzymen ingezet om chemicaliën te vervangen bij de omzetting van stoffen. Het voordeel hiervan is dat de reacties bij lagere temperaturen kunnen plaatsvinden en er minder milieubelastende chemicaliën worden toegepast.

Met de thans beschikbare technologie zou een reductie van 50% in energiegebruik en broeikasemissies bereikt kunnen worden als bij de wereldwijde productie van vijftien zogenaamde bulkchemicaliën, overgestapt zou worden op biotechnologische productiewijzen.<sup>31</sup> In de toekomst zouden door verbetering van de technologie nog zelfs grotere reducties in de uitstoot van CO<sub>2</sub> mogelijk worden, tot 500-1000 miljoen ton CO<sub>2</sub> per jaar.

### 5.3.1 Productie van chemicaliën

Bij industriële productie moet een onderscheid gemaakt worden tussen 'bulk chemicals' en 'speciality chemicals'. Bij bulkchemicaliën is het productievolume hoog, maar de toegevoegde waarde laag. Voorbeelden hiervan zijn plastics of sommige aminozuren. Bij 'speciality chemicals' of fijnchemicaliën is dit juist andersom. Een relatief gering productievolume gaat gepaard met een hoge toegevoegde waarde, zoals het geval is voor onder meer antibiotica en sommige vitamines. Het aandeel van biotechnologie is met name voor de bulkchemicaliën nog beperkt.

#### Fijnchemicaliën

De toepassing van biotechnologie bij de fijnchemicaliën (waaronder farmaceutische grondstoffen) is het verst gevorderd. Een van de redenen hiervoor is dat 'speciality chemicals', zoals antibiotica, niet of heel lastig geproduceerd kunnen worden met conventionele chemische processen. Daarnaast leveren investeringen in fijnchemicaliën het snelst economisch resultaat op, omdat zij duurder zijn dan bulkchemicaliën. Naast antibiotica worden ook enzymen die aan wasmiddelen worden toegevoegd met behulp van gg-productieorganismen gesynthetiseerd. Daarnaast zorgt genetische modificatie van de enzymen ervoor dat ze beter bij lagere temperaturen functioneren, zodat wassen op lagere temperaturen mogelijk is geworden. Sommige additieven in voedingsmiddelen zijn met behulp van biotechnologie geproduceerd. Unilever heeft onlangs toestemming gekregen om ijs op de Europese markt te brengen waarin een 'antivries' eiwit (ice structuring protein) aanwezig is. Door de toevoeging van dit eiwit blijft de structuur van ijs beter, ook bij temperatuurwisselingen, en hoeft er minder vet aan toegevoegd te worden. Het eiwit is oorspronkelijk afkomstig uit vissen maar wordt geproduceerd door gg-gistcellen.

#### Bulkchemicaliën

Het aantal bulkchemicaliën dat door middel van biotechnologische processen wordt geproduceerd is zeer beperkt, circa twintig (inclusief biobrandstoffen).<sup>32</sup> Ethanol, fructose, glucose, glutaminezuur, sorbitol, citroenzuur en lysine worden echter in hoeveelheden van meer dan 200.000 ton vervaardigd.

Biotechnologie op het gebied van fijnchemicaliën is al gevorderd, maar op het gebied van bulkchemicaliën bevindt het zich nog in de ontwikkelfase.

### 5.3.2 Bioplastics uit hernieuwbare grondstoffen

In de afgelopen jaren zijn er een aantal fabrieken geopend voor de productie van bioplastics. Een aantal bioplastics hebben als voordeel dat ze biologisch afbreekbaar zijn, waardoor ze met het groenafval mee kunnen. Ze worden dan in een commerciële composteringsinstallatie verwerkt. Dit maakt deze bioplastics met name geschikt voor toepassingen als verpakkingsmateriaal. Daarnaast zijn er ook bioplastics die niet biologisch afbreekbaar zijn, maar uit hernieuwbare stoffen bestaan en worden geproduceerd vanuit het oogpunt van energiebesparing en CO<sub>2</sub>-reductie, zoals Sorona en Rilsan.<sup>33</sup> Deze plastics hebben toepassingen in bijvoorbeeld auto-onderdelen of huishoudelijke apparaten.<sup>21</sup> Bepaalde bioplastics kunnen overigens ook zonder moderne biotechnologie worden geproduceerd uit onder meer zetmeel. De productie van bioplastics is nog zeer bescheiden en maakt ten hoogste 0,2% uit van de polymeerproductie in Europa.<sup>34</sup>

### 5.3.3 Kosten en efficiëntie biotechnologie

Ondanks de voordelen van biotechnologie, is het aandeel biotechnologie in de industriële productie nog beperkt. In 2007 werd 6% van de verkochte chemische producten gemaakt







met behulp van industriële biotechnologie.<sup>35</sup> Reden voor dit relatief kleine aandeel is dat meer duurzame biotechnologische productiewijzen vaak een behoorlijke investering vragen in infrastructuur. Bovendien is de toepassing van enzymen vaak duur. Grootschalige biotechnologische productie van chemicaliën of polymeren is vaak duurder dan de traditionele chemische productiewijzen.

De prijsverschillen tussen traditionele en biotechnologische productiewijzen hangen onder meer samen met de kosten van de grondstof (olie versus suiker), minder efficiënte omzettingen en lange ontwikkeltijden. Het onderzoek over het productieproces richt zich daarom met name op de verbetering van de productieorganismen door genetische modificatie en 'metabolic engineering', efficiëntere enzymen of biokatalysatoren, optimalisatie van het fermentatieproces en een efficiëntere opwerking van het eindproduct ('downstream processing').

De industrie ziet het belang in van het efficiënte gebruik van bijproducten en reststromen. Deze kunnen dienen als grondstof voor productie van biochemicaliën, maar ook de reststromen van de productie zelf kunnen nuttig ingezet worden. Glycerol, wat een bijproduct is van biodiesel, kan bijvoorbeeld worden omgezet in melkzuur of een hoogwaardige stof die gebruikt wordt in zelfbruiners.<sup>36</sup> Het concept van de 'bioraffinaderij' kan leiden tot kostenvermindering van biotechnologische productie. Ook kunnen deze ontwikkelingen leiden tot een verminderde afhankelijkheid van suiker en olie, wat zowel de industrie als overheden ten goede komt. Daarnaast zullen reststromen een nieuwe afzetmarkt krijgen, waardoor concurrentie om bestaande reststromen ontstaat en de zoektocht naar nieuwe bruikbare restproducten in gang wordt gezet.

#### 5.3.4 Verwachtingen voor industriële productie van chemicaliën

Door de stijgende olieprijs van de laatste jaren, de technologische ontwikkelingen op het gebied van processing en het genomics-onderzoek is de biotechnologie aan een opmars in de industriële productie begonnen. Er wordt voor industriële biotechnologie in de chemische sector wereldwijd een marktpotentieel voorzien tussen de 170 en 409 miljard euro in 2025.<sup>37</sup> Naar verwachting zal het aandeel biotechnologie in de productie van chemicaliën gestegen zijn tot 10 % in 2010.<sup>38</sup> In de meeste gevallen zal geen sprake zijn van een één op één vervanging van het gehele productieproces, maar van de vervanging van enkele chemische stappen door biotechnologische stappen.

Voor Nederland en de Europese Unie lijkt het niet rendabel om in te zetten op de productie van bulkchemicaliën zoals biobrandstoffen en bioplastics. De grondstoffen hiervoor zouden grotendeels geïmporteerd worden, waardoor de kosten erg op kunnen lopen. De bestaande kennis en faciliteiten op het gebied van fijnchemicaliën echter, maken biotechnologische productie van hoogwaardige enzymen, antibiotica en andere stoffen in Europa veelbelovend.

Bioraffinaderijen, waarin grondstoffen en bijproducten optimaal worden gebruikt door verschillende producten tegelijk te maken, zullen leiden tot een kostenreductie in de productie van chemicaliën. Voor Nederland liggen de beste kansen op het gebied van fijnchemicaliën.

### 5.4 PRODUCTIE VAN MEDICIJNEN EN ADDITIEVEN

De Europese farmaceutische industrie produceert een derde van de farmaceutische producten op de wereldmarkt. Het gebruik van biotechnologie bij de productie van therapeutica, vaccins, hormonen, antilichamen en andere geneesmiddelen is al jaren ingeburgerd, maar groeit nog steeds. Niet alleen medicijnen worden steeds vaker met behulp van biotechnolo-



gie geproduceerd, ook andere stoffen die gebruikt worden in de medische en voedingssector worden in bioreactoren vervaardigd.

#### 5.4.1 Alternatieven voor polymeren uit dierlijk materiaal

Polymeren hebben meerdere toepassingen in de medische industrie, zoals heparine als antistollingsmiddel, collageen als dragermateriaal voor weefselkweek en gelatine voor de omhulling van medicijnen. Deze polymeren werden gewoonlijk uit dierlijk materiaal gewonnen. Hoewel de kans op contaminatie met dierpathogenen, zoals virussen en prionen, gezien de huidige productiemethoden zeer klein is, is men sinds de jaren '90 toch op zoek gegaan naar alternatieve productiemethoden. De inzet van biotechnologie heeft hierbij een oplossing geboden.<sup>39</sup> Door de productie te laten plaatsvinden in micro-organismen of cellijnen die genetisch gemodificeerd zijn kan de veiligheid en kwaliteit beter gegarandeerd worden.<sup>39</sup> Eveneens kan gemakkelijker grootschalige productie plaatsvinden omdat men niet meer afhankelijk is van slachtafval. De productiekosten van met name grote hoeveelheden zijn momenteel echter nog evident hoger, dan wanneer gebruik gemaakt wordt van de klassieke productiemethoden.

#### 5.4.2 Voedingsadditieven

In de productie door middel van fermentatie door gemodificeerde micro-organismen wordt veel winst behaald, ook in de voedingssector. Zo worden allerlei voedingsadditieven geproduceerd uit hernieuwbare grondstoffen, zoals aminozuren, kleurstoffen en vitamines. Van de laatste zijn de vitamines B2, B12, C en H voorbeelden. Een genetisch gemodificeerde *Bacillus subtilis* bacteriestam produceert 300.000 keer zoveel vitamine B2 als de wild-type stam. Gereguleerd aan de conventionele productiemethode daalden de productiekosten door gebruik te maken van de bacterie met 50%.<sup>40</sup>

#### 5.4.3 Gevolgen van schaalvergroting: veiligheid en beschikbaarheid


In de farmaceutische sector is al jaren een schaalvergroting gaande. Die schaalvergroting is mede ingegeven door kosten. Het ontwikkelen van een geneesmiddel tot een commercieel product is immers een kostbaar proces met onzekere resultaten. Veel middelen die onder laboratoriumomstandigheden veelbelovend leken, blijken in een later stadium toch niet effectief of te veel bijwerkingen te hebben.

Door fusies en overnames proberen de farmaceutische bedrijven voortdurend voldoende nieuwe geneesmiddelen in de pijplijn te hebben. Door de schaalvergroting wordt het aantal productiefaciliteiten van geneesmiddelen steeds kleiner, want de productie van één geneesmiddel wordt steeds meer geconcentreerd in een beperkt aantal fabrieken. Als dat fabrieken buiten Europa zijn, is de kwaliteitscontrole voor nationale overheden lastiger.

Waar dit toe kan leiden bleek begin 2008. Uit China afkomstige heparine was vervuild met een ander antistollingsmiddel, 'overgesulfateerd chondroitinesulfaat' (OSCS).<sup>41</sup> OSCS remt, net als heparine, de bloedstolling en is niet te detecteren met de standaard kwaliteitstesten. De verontreinigde heparine leidde tot allergische reacties bij patiënten in de VS en Europa, soms met de dood tot gevolg.

De controle op veiligheid en kwaliteit van medicijnen is in Europa centraal gereguleerd via de European Medicines Agency (EMA). Voor geneesmiddelen die buiten Europa zijn geregistreerd zijn importvergunningen nodig. De kwaliteitscontrole van medicijnen in Europa leek waterdicht, maar dat beeld is door de heparinecrisis veranderd. Om mogelijke risico's te ondervangen, kijkt de Commissie Beoordeling Geneesmiddelen op dit moment naar verbetering van de controle op buitenlandse bedrijven in de farmaceutische sector.





Naast mogelijke effecten voor kwaliteitscontrole, kan schaalvergroting ook resulteren in risico's voor de beschikbaarheid van bepaalde medicijnen. Onder invloed van personalised medicine worden patiëntengroepen steeds kleiner en samen met de schaalvergroting betekent dit, dat medicijnproductie voor deze groepen – meer nog dan bij andere medicijnen – in toenemende mate bij slechts één fabrikant zal plaatsvinden. De productie van dergelijke medicijnen uit celsystemen is bovendien kwetsbaarder voor infecties en verstoringen dan traditionele chemische bereidingswijzen van medicijnen. De toenemende kwetsbaarheid verdient dan ook aandacht van de overheid (zie paragraaf 4.6.1).

Biotechnologische productie van medicijnen en additieven is al jaren ingeburgerd. De schaalvergroting in de farmaceutische industrie brengt echter risico's met zich mee voor de beschikbaarheid en veiligheid van medicijnen, vooral voor medicijnen voor kleine patiëntengroepen.

## 5.5 NIEUWE SECTOREN VOOR DE BIOTECHNOLOGIE: MILIEU EN ERTSWINNING

Er wordt al meerdere jaren onderzoek gedaan naar de inzet van biotechnologie bij de afbraak van milieuverontreinigingen in bijvoorbeeld de bodem. Indien er daarbij gebruik wordt gemaakt van micro-organismen, wordt er gesproken over bioremediatie. Hoewel er een beperkt aantal veldproeven is uitgevoerd<sup>42,43</sup> staat bioremediatie nog in de kinderschoenen. Een probleem bij deze methoden is de introductie van gemodificeerde micro-organismen in het milieu. Dit roept veel vragen op over de veiligheid voor het milieu en de mens. Een mogelijk gebrek aan maatschappelijke acceptatie van deze techniek vormt een belemmering bij de toepassing van bioremediatie. Het is niet de verwachting dat binnen afzienbare tijd bioremediatie met behulp van gg-bacteriën op grote schaal zal worden toegepast.

In de mijnbouw wordt al jaren onderzoek gedaan naar de inzet van micro-organismen om metalen uit de bodem en erts te verwijderen. Bij het zogenaamde 'biomining' wordt het erts van metaalsulfiden zoals koper, nikkel, zink en kobalt, in grote reactoren gemengd met micro-organismen. De vloeibare metaalsulfaten die dan ontstaan kunnen gemakkelijk gewonnen worden. Tevens kan goudwinning met de inzet van micro-organismen zowel makkelijker als schoner en veiliger worden.<sup>44</sup>

Het grote voordeel van biomining zou zijn dat de uitstoot van zwaveldioxide die normaliter vrij komt bij metaalwinning, verleden tijd is. Daarnaast wordt minder energie verbruikt en kan uit lage kwaliteit erts, wat als afval wordt beschouwd bij conventionele mijnbouw, op rendabele wijze metaal worden gewonnen.<sup>45</sup> Biomining is echter op dit moment nog niet rendabel. Hoewel er al langere tijd aan deze techniek gewerkt wordt, lijkt de marktintroductie nog steeds ver weg. Deels hangt dit samen met technische problemen bij de modificatie en kweek van micro-organismen, maar ook de afwijzende publieke opinie ten aanzien van genetische modificatie lijkt een rol te spelen.<sup>45</sup>

## 5.6 VOORWAARDEN VOOR EEN GUNSTIG INVESTERINGSKLIMAAT

Het investeringsklimaat in de industriële sector is van groot belang voor de groei van de industriële biotechnologie. Nieuwe technieken worden uitvoerig getest in labopstellingen, proeffaciliteiten en demonstratiefabrieken (demoplants). De demoplant is een belangrijke stap naar opschaling, omdat hierin getest wordt of productie op grote schaal haalbaar is.

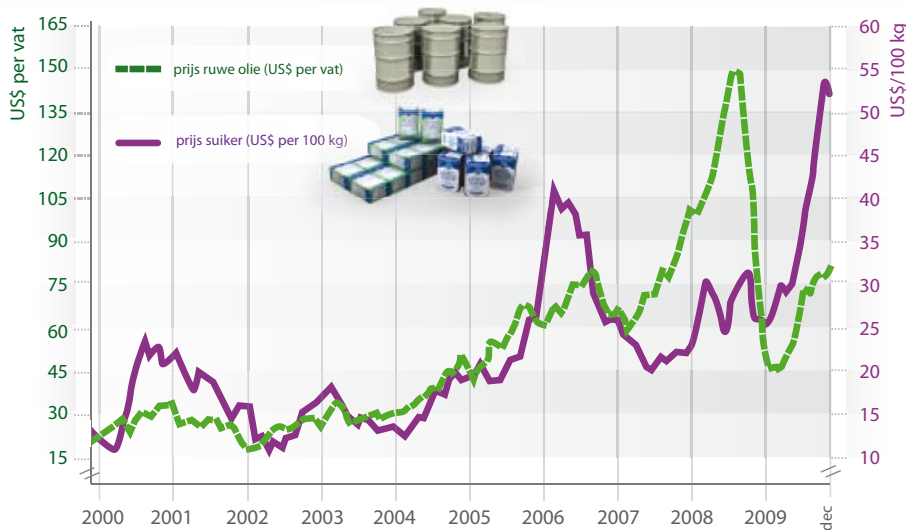
Demoplants vormen echter op dit moment een belemmering voor de industrie, omdat er vaak niet genoeg geld is om die te realiseren.

### 5.6.1 Invloed van de olie- en suikerprijs

Omdat de marges bij de productie van bulkchemicaliën klein zijn, hangt de mate van de penetratie van de biotechnologie in deze sector nauw samen met de prijs van de grondstoffen: olie of biologische grondstoffen zoals suiker. Uit een studie van de Universiteit van Utrecht blijkt dat de mate van succes van de industriële biotechnologie in de chemiesector sterk afhankelijk is van het verschil tussen de olie- en de suikerprijs.<sup>32</sup>

Bij een aanname van €70 per ton suiker en \$25 per vat olie, zouden in de toekomst waarschijnlijk 14 biochemicalïen waaronder ethanol, azijnzuur, ethyleen en polymelkzuur (PLA) als bulk geproduceerd kunnen worden. Bij een suikerprijs van €250 per ton en een olieprijs van \$25 per vat, kunnen nog maar 7 chemicaliën concurrerend in bulk worden geproduceerd. Hierbij moet opgemerkt worden dat deze voorbeelden zijn gekozen in 2006. De prijs van een vat olie in juli 2009 is \$64.<sup>46</sup> Bovendien is in 2008 de olieprijs gestegen tot een maximum van \$132. De prijs van ruwe suiker in juli 2009 lag ook ver boven de gehanteerde aannames, namelijk € 536 per ton (bij de huidige eurokoers).<sup>46</sup>

#### Prijzen op de wereldmarkt van suiker en olie



bron: index mundi (2009). <http://www.indexmundi.com/commodities/>

Ook voor de andere sectoren waarin de industriële biotechnologie actief is, is het verschil tussen olie- en suikerprijs sterk bepalend voor het succes. Voordat een echte overstap door de industrie gemaakt wordt zal het verschil in prijs van aardolie en suiker langdurig moeten bestaan, omdat de grote investeringen die hiervoor gemaakt moeten worden anders te riskant zullen zijn. Sterke prijsschommelingen vormen een belemmering voor de industrie om te investeren in biotechnologische productiesystemen, omdat onduidelijk is of de investeringen rendabel zullen blijken te zijn. De ontwikkelingen in de fermentatie van lignine zouden op termijn echter kunnen leiden tot een verminderde afhankelijkheid van suiker, omdat vezels als grondstof gebruikt kunnen worden.



### 5.6.2 Invloed van de publieke opinie

Naast de prijs van grondstoffen, kan ook de publieke opinie gevolgen hebben voor het investeringsklimaat in de industriële biotechnologie. Sinds de biobased economy op de Nederlandse agenda is gekomen in de vorige eeuw, heeft deze ontwikkeling veel aandacht ontvangen en omarmden de overheid, industrie en het publiek deze nieuwe trend.

Echter, kritiek op de gevolgen voor het milieu en daadwerkelijke vermindering van CO<sub>2</sub>-uitstoot bij de productie van biobrandstoffen heeft de opinie over de biobased economy, en daarmee de industriële biotechnologie, een negatieve lading gegeven. Na de hooggespannen verwachtingen en de daaropvolgende teleurstelling is het debat over duurzaamheid en industrie nog niet gestabiliseerd.<sup>47</sup> De wisselende publieke opinie kan effect hebben op het vertrouwen van investeerders, en daardoor gevolgen hebben voor de uitkomst van positieve ontwikkelingen in de biotechnologie, zoals het gebruik van reststromen uit de agrifoodsector voor de productie van brandstof.

Voordat de industrie zal willen investeren in industriële biotechnologie, moet de prijs van aardolie en suiker stabiel zijn, omdat grote investeringen anders te riskant zullen zijn. De wisselende publieke opinie kan ook een belemmering vormen voor investeerders.

## 5.7 MAATSCHAPPELIJKE GEVOLGEN

Een volledige transitie naar een biobased economy vereist de nodige inzet van politiek, beleid en industrie om de optimale doelstellingen van een duurzame samenleving te bereiken. Hierbij spelen verschillende maatschappelijke ontwikkelingen een rol.<sup>48</sup> De kanttekeningen die door critici worden geplaatst bij ontwikkelingen in de industriële biotechnologie en eerder in dit hoofdstuk naar voren zijn gekomen, betreffen milieugevolgen en maatschappelijke gevolgen, zoals ontbossing, duurzame productie, voedselproblematiek en verplaatsing van CO<sub>2</sub>-emissie naar andere landen.

### 5.7.1 Publieke opinie

De mening van Europese burgers over industriële biotechnologie kent twee kanten. In een studie van de Europese Commissie (Eurobarometer) naar opinies van de Europese burger in 2005 bleek dat er in Europa een behoorlijke steun is voor de ontwikkeling en gebruik van industriële biotechnologie.<sup>49</sup> De ontwikkeling van speciale gewassen voor bioplastics kreeg de steun van 77% van de Europese bevolking en 71% zei achter overheidssteun voor biobrandstoffen te staan. 57% zou zelfs bereid zijn zelf wat extra te betalen voor bioplastics en 47% zei bereid te zijn extra te betalen voor een auto die aangepast was voor biobrandstoffen, terwijl 41% ook wat meer voor de biobrandstoffen zelf zou willen betalen. Uit het debat over genetische modificatie in de EU is echter duidelijk geworden dat deze geluiden snel kunnen veranderen. Daarnaast vertaalt een welwillende houding zich niet altijd in daadwerkelijke acties.

Een lastig punt in de maatschappelijke discussie over biotechnologie blijft het gebruik van genetische modificatie. Uit het CSG-onderzoek blijkt dat burgers enerzijds hoge verwachtingen hebben over de mogelijkheden die biotechnologie biedt om de voedselproblematiek en klimaatveranderingen aan te pakken, maar anderzijds genetische modificatie als onnatuurlijk ervaren, met mogelijk onvoorziene en onbeheersbare gevolgen. Dit laatste wordt onderzocht door resultaten met betrekking tot gg-voedsel uit het eerder genoemde Eurobarometer onderzoek.



### 5.7.2 Nederlandse economie en maatschappij

De verandering naar een biobased economy zal effecten met zich meebrengen voor de inrichting van de Nederlandse economie en maatschappij, al is de vraag welke precies op zullen treden. Hierbij kan gedacht worden aan nieuwe transportstromen die de haven van Rotterdam zullen bereiken, waardoor deze aangepast zal worden. Ook zou de focus op het gebruik een bepaald vervoerssysteem kunnen veranderen door opgelegde duurzaamheidseisen, bijvoorbeeld minder particuliere auto's.

Voor de burger zelf zullen de nieuwe ontwikkelingen tot duurzamere opties voor consumptie leiden. Daarbij komt de burger voor een keuze te staan of hij/zij bij wil dragen aan een duurzame maatschappij. De huidige onduidelijkheid over nieuwe toepassingen zal echter tot besluiteloosheid bij burgers kunnen leiden. Vanwege het gemeenschappelijke belang van duurzaamheid kan het waardevol zijn de burger te betrekken in een maatschappijbrede discussie over de feiten en consequenties van hun keuzes. Ook communicatie en educatie kunnen bijdragen aan een groter draagvlak onder burgers voor duurzaam leven. De overheid kan door zelf meer duurzaam te consumeren een voorbeeldfunctie geven aan de burgers ('green public procurement').

### 5.7.3 Duurzame productie in ontwikkelingslanden

Terwijl stringente criteria voor de duurzame ontwikkeling van biobrandstoffen moeten voorkomen dat minder goede opties voedselzekerheid of milieu in gevaar brengen, kunnen deze de innovatie ook ernstig belemmeren en de distributie van welvaart in gevaar brengen. Sommige minder ontwikkelde landen, die zouden kunnen profiteren van een verhoogde vraag naar biomassa, verwijten westerse landen dat zij in hun ontwikkeling geremd worden doordat zij strengere duurzaamheidseisen krijgen opgelegd. Deze landen worden zo opgezaald met de problemen die de westerse wereld door haar langdurige onduurzame gebruik van energie en grondstoffen, zelf heeft veroorzaakt. Dit wordt versterkt omdat met name de meer duurzame tweede en derde generatie brandstoffen veel meer technologische kennis en intellectuele eigendom (IP) vereisen, waar de minder ontwikkelde landen geen toegang toe hebben. Dit kan tot exploitatie van boeren in ontwikkelingslanden door westerse landen leiden. Initiatieven zoals de ontwikkeling van nieuwe vormen van 'humanitaire licenties' of 'open access' kunnen een mogelijke (deel)oplossing bieden voor dit dilemma.

De Nederlandse economie en maatschappij zullen de gevolgen gaan ondervinden van de transitie naar een biobased economy. Burgers zullen de keuze krijgen om duurzamer te consumeren, maar de vraag is in hoeverre zij dit zullen doen. Tegelijkertijd vormt de wens om duurzaam te produceren een belemmering voor minder ontwikkelde landen om hierin mee te gaan, omdat zij niet over het geld en de technologie daarvoor beschikken.

## 5.8 TOEKOMSTVERWACHTINGEN

Industriële biotechnologie is essentieel voor het streven naar een duurzame biobased economy. Het uiteindelijke doel voor de industriële sector is om voor de productie van brandstoffen, energie en chemicaliën bio-raffinaderijen te ontwikkelen. In deze duurzame 'fabrieken' worden hernieuwbare grondstoffen zo efficiënt mogelijk verwerkt tot verschillende producten, zoals brandstoffen, energie of chemicaliën.

De technische ontwikkelingen richten zich met name op een nog grotere uitbreiding van de mogelijkheden voor productie vanuit hernieuwbare grondstoffen. Daarnaast worden meer





en meer toepassingen van genomics-onderzoek zichtbaar, zodat betere micro-organismen of cellijnen geselecteerd kunnen worden en snellere innovatie plaatsvindt (onder andere door betere modellen die het succes van het gericht veranderen kunnen voorspellen). Ook vindt er een sterke integratie plaats van de kennis van productie-organismen en processen. Dit maakt het mogelijk de meest duurzame mix van grondstofgebruik, enzymen, fermentatie-organismen, opwerking en zuivering toe te passen. Daarnaast zijn er onlangs enkele globale initiatieven gestart waarin Nederland een sleutelrol vervult, die zich richten op verificatie van data, standaardisering van monitoring van duurzaamheid, en uitvoering van meta-analyses betreffende de impact van een biobased samenleving.

In 2020 zal het onderzoek naar de optimalisatie van bestaande processen en de ontwikkeling van alternatieven voor biobrandstoffen en biobased chemicaliën vergevorderd zijn. De opmars van de industriële biotechnologie zal de komende jaren tot een vermeerdering van het aantal toepassingen leiden in diverse sectoren. Ook zal de opschaling van huidige veelbelovende technologieën en het gebruik van nieuwe aangepaste micro-organismen voor onder andere bioplastics, en tweede en misschien zelfs een aantal derde generatie biobrandstoffen, gerealiseerd zijn. Grootschalige productie van biobrandstoffen en chemicaliën met behulp van algen en synthetische cellen zal nog niet gerealiseerd zijn in 2020. Aanzienlijke overheidssteun voor de industriële biotechnologie zal onmisbaar blijken en waarschijnlijk ook na 2020 nodig blijven.

## 5.9 DILEMMA'S VOOR POLITIEK EN BELEID

De industriële biotechnologie is een sector met veel potentieel en de Nederlandse kennis en faciliteiten op dit gebied zijn aanzienlijk. Een gezamenlijke continuering van de inzet van wetenschap, bedrijven en de overheid op dit gebied is dan ook gewenst (mede door publiek-private samenwerking) en zal zich naar verwachting terugbetalen. Bovendien kan Nederland met zijn huidige kennisinfrastructuur en stimulering op dit gebied een voorbeeldrol vervullen voor de rest van de wereld.

Hoewel industriële biotechnologie als sleuteltechnologie gezien wordt voor een duurzame samenleving, is het niet eenvoudig te bepalen hoe die optimaal ingezet kan worden. Toepassingen binnen de (industriële) biotechnologie hebben een lange ontwikkelingstermijn. Langdurige en aanzienlijke investeringen in onderzoek, ontwikkeling en opschaling zijn nodig voordat de biobased economy zijn volle potentie kan bereiken. Naast de technische uitdagingen heeft industriële biotechnologie door het vergrote gebruik van biomassa een belangrijke impact op allerlei bedrijfssectoren. De transitie naar een biobased economy is daarmee een complexe afweging van belangen, wensen en doelstellingen, waarbij stimuleringsregelingen voor één onderdeel een andere doelstelling gemakkelijk kunnen schaden. De overheid staat voor de moeilijke opdracht hier een weg in te vinden.

### 5.9.1 Omschakeling naar een biobased economy

Grootschalige investeringen in de industriële biotechnologie zijn nodig om tot een biobased economy te komen. Onzekere marktcondities en mogelijk wegvallend maatschappelijke draagvlak stellen de overheid voor de vraag of, en hoe zij wil bijdragen aan de omschakeling naar een biobased economy.

Langdurige subsidiering van onderzoekstrajecten door de overheid lijkt noodzakelijk voor de omschakeling naar een biobased economy. De mate van penetratie van de biotechnologie bij de productie van biobrandstoffen en biochemicaliën hangt immers, zoals eerder uiteengezet, nauw samen met de prijs van de verschillende grondstoffen, zoals olie en suiker. Voordat de industrie een echte overstap kan maken, moeten de prijzen van aardolie en biologische

grondstoffen langere tijd constant zijn, omdat investeringen in nieuwe techniek anders te riskant zijn. Subsidiëring is een middel om die risico's te verkleinen. Mogelijkerwijs is subsidiëring door de overheid van tweede generatie biobrandstoffen zelfs bij hoge olieprijsen nodig.

Er is nogal wat maatschappelijke kritiek geweest op de eerste generatie biobrandstoffen. Het gebruik van voedselgewassen voor biobrandstoffen leidt met het oogpunt op het wereldvoedselprobleem leidt bij velen tot verontwaardiging. Ook het kappen van regenwouden om meer areaal te verkrijgen voor biomassa stuit op verzet bij onder meer milieu- en natuurbeschermingsorganisaties. Het risico bestaat dat de aandacht voor toepassingen die gebaseerd zijn op afval- en reststromen in plaats van voedselgewassen, zoals tweede generatie biobrandstoffen, ook te lijden krijgt onder de kritiek op de eerste generatie biobrandstoffen.

Rechtvaardiging van de stimulering van de industriële biotechnologie onder deze kritiek vormt een uitdaging voor de overheid. De volgende overwegingen spelen hierbij een rol:

- Enerzijds zou recht doen aan de huidige publieke perceptie over biobrandstoffen door het stellen van strengere duurzaamheidseisen, kunnen leiden tot vertraging in de ontwikkeling naar een biobased economy.
- Anderzijds kan het negeren van de publieke perceptie leiden tot verminderde acceptatie van nieuwe biotechnologische toepassingen die beter bijdragen aan verduurzaming.

### 5.9.2 Effecten van het gebruik van bijproducten en reststromen

Het gebruik van reststromen en bijproducten voor industriële productie biedt kansen, maar kan tegelijkertijd ook leiden tot prijsstijgingen en verdringing van oorspronkelijke functies. De overheid staat voor de keus om al dan niet beleid te ontwikkelen om mogelijk ongewenste bijeffecten tegen te gaan.

De industrie verlegt de focus binnen het gebruik van biomassa als grondstof van voedingsgewassen naar bijproducten en reststromen. Dit is het gevolg van de wens om meer duurzaam te produceren, en om economisch en maatschappelijk nadelige gevolgen van het gebruik van voedingsgewassen en landbouwareaal voor de productie van biobrandstoffen en biochemicaliën te voorkomen. Verschillende reststromen worden al nuttig verwerkt in de samenleving, bijvoorbeeld bietenperspulp, aardappelsnippers en maïsmeel als diervoeder.

Het probleem is dat een nieuwe afzetmarkt voor restproducten kan leiden tot meer concurrentie om deze producten. De daarmee gepaard gaande prijsstijgingen van deze grondstoffen kunnen aanzienlijk zijn.

Door de verhoogde vraag in de markt voor bij- en restproducten kan er verdringing optreden. In het geval van gebruik van reststromen als diervoeder kan het ertoe leiden dat de diervoederindustrie overstapt op landbouwproducten, met als onbedoeld effect vergroting van het landbouwareaal of concurrentie met de voedselproductie. Via een omweg ontstaan hierdoor mogelijk dezelfde ongewenste effecten als bij eerste generatie biobrandstoffen, zoals kap van bossen en stijging van voedselprijzen.

De overheid staat voor de vraag hoe zij die concurrentie om reststromen in goede banen kan leiden en kan voorkomen dat verdringingseffecten tot hoger landgebruik leiden.

### 5.9.3 Druk op nutriëntenkringloop

De vergroting van het gebruik van biomassa in de wereld zal ertoe leiden dat er een groter beroep wordt gedaan op de elementen die planten nodig hebben voor hun groei, waaronder fosfaat. Doordat fosfaat wereldwijd gebruikt wordt voor bemesting en de stof na gebruik in de landbouw niet of nauwelijks meer beschikbaar is, is de fosfaatcyclus verstoord. Er kan op termijn een tekort aan fosfaat dreigen te ontstaan, met alle gevolgen van dien voor de landbouw en de voedselvoorziening.





Bij een verhoogde gebruik van biomassa, zoals voorzien voor de biobased economy, zal er een nog grotere behoefte zijn aan nutriënten. Wat zijn de effecten van een stijging van het gebruik van biologische grondstoffen op de vraag naar nutriënten, zoals fosfaat? De overheid kan uiten of het nodig is om onderzoek naar die vraag te stimuleren.



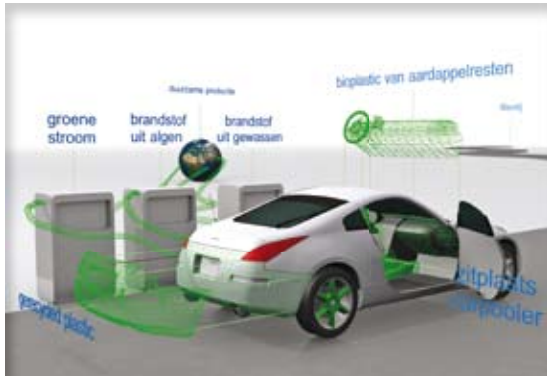
**2020: waarheid of fictie?**vorige ● volgende ●

17 februari 2020

● home ● nieuwe ontwikkelingen ● fictie

## Bio-based autorijden

Moniek is met haar **carpoolpartner** Rianne op weg naar haar werk. Ze hebben ruim de tijd, dus Moniek besluit om alvast te tanken. Bij de pomp bedenkt Moniek nog eens goed welke **biodiesel** ze zal nemen. De **Jatropha-diesel** is iets goedkoper dan de nieuwe **DiesAlg**. Op de DiesAlg pomp ziet ze een **duurzaamheidskeurmerk**, wat de Jatropha-diesel nog niet heeft. Ze weet dat Jatropha-brandstof nog niet aan de eisen voor het keurmerk voldoet omdat er nog **teveel CO2** vrijkomt tijdens de **productie**. Het zou wel goed zijn, denkt ze, als ze voor **biobrandstoffen** ook een **keurmerk** zouden hebben **voor eerlijke handel**, zodat de Jatropha-kwekers **genoeg betaald** krijgen. Ze pakt de DiesAlg slang en begint de tank te vullen.



Terwijl ze de teller in de gaten houdt, denkt Moniek aan het bedrijf dat de **duurzame algendiesel** produceert, in de Marokkaanse Sahara. Haar schoonzoon Jared werkt bij het Nederlandse hoofdkantoor, en had laatst uitgelegd dat de algen met **afvalwater** geproduceerd worden in **grote vijvers**. Ze vond het leuk om te horen dat van de algen niet alleen **biobrandstof** gemaakt kan worden, want ook haar **bodylotion** bevat **algenextract**. Jared vond het wel jammer dat de zaak in algen nog niet winstgevend was, maar was blij dat ze met **overheidssubsidies** de **eerste opstartjaren** goed waren doorgekomen.

Moniek loopt het winkeltje in om af te rekenen. Rianne heeft ondertussen koffie gehaald. Terwijl ze in de rij staat merkt Rianne op dat het wel lekker snel gaat op de weg, zo **zonder files**. Ze zijn allebei blij dat ze kunnen **carpoolen**, want **alleen reizen** wordt **door de overheid ontmoedigd**. Carpoolen is **beter voor het milieu**, maar **bespaart** natuurlijk ook op de **kosten**. Gelukkig rijdt ze niet op benzine, want ze had gezien dat de **Super 98 alweer duurder** is geworden en nu wel **25% meer** kost dan de **duurste biobrandstof**. In de krant stond dat dat komt door de **dalende olievoorraden** en de **hoge accijns** op ouderwetse benzine.

Rianne vraagt, terwijl ze in de auto stappen, of Moniek al weet welke nieuwe auto ze wilt aanschaffen. Moniek vertelt dat ze op de website van de dealer een **duurzame auto** heeft gezien waarvan het **dashboard uit bioplastics** is gemaakt. Bovendien, vertelt Moniek enthousiast, kan hij rijden op diesel **en elektriciteit**. Maar, verzucht ze, haar man wil eigenlijk helemaal **geen nieuwe auto**. Hij wil gebruik maken van het **openbaar vervoer** en van **GreenWheels**. Hij heeft zich goed voor laten lichten bij het milieusteuwpunt in hun stad. Volgens hem is het hebben van een auto en rijden op brandstof helemaal niet duurzaam. Rianne knikt; alle bedrijven prijzen hun producten tegenwoordig aan als duurzaam, wat houdt dat nou nog in? Moniek begrijpt het wel, maar ze vindt een **eigen auto** toch erg prettig. Ze heeft met haar man besloten dat de **kosten doorslaggevend** zullen zijn, maar die moeten ze nog even goed vergelijken.

Nippend aan hun koffie vervolgen de dames hun weg.

## 6 PLANTENBIOTECHNOLOGIE: DE KLOOF TUSSEN DE EU EN DE REST VAN DE WERELD

De landbouw staat voor de uitdaging een groeiende wereldbevolking van voedsel te voorzien, grondstoffen te leveren en de energievoorziening veilig te stellen door middel van de productie van biobrandstoffen. De beschikbare landbouwgronden staan echter onder druk staan door verstedelijking, klimaatsveranderingen, erosie en verzilting. Wereldwijd zal in de komende tien jaar zowel het areaal gg-gewassen als de soorten gg-gewassen toenemen. Europa, blijft echter naar verwachting grotendeels afwijzend tegenover de teelt van gg-gewassen en gg-voedselproducten. Beleid en politiek zullen een oplossing moeten vinden voor vraagstukken rondom de groeiende kloof tussen de EU en andere productielanden, de toenemende invloed van een klein aantal multinationals en de manier waarop de kaders van de regelgeving over gg-gewassen moeten worden aangepast.

### 6.1 UITDAGINGEN VOOR DE LANDBOUW

#### 6.1.1 Stijgende voedselprijzen

In 2008 steeg de prijs van landbouwproducten sterk. Dit leidde tot de 'voedselcrisis'. De sterk gestegen voedselprijzen werden veroorzaakt door een complex van factoren. Er waren misoogsten in belangrijke productiegebieden, de vraag naar granen (voor melk en vleesproductie) nam door de gestegen welvaart in Azië sterk toe, de landbouwproductie in veel landen is jarenlang verwaarloosd door zeer lage voedselprijzen en de voorheen matigende invloed van de EU op de wereldmarktprijzen is sinds de hervorming van de landbouwpolitiek en de daarmee gepaard gaande afbouw van voorraden weg. Ook de gestegen vraag naar biobrandstoffen en speculatie speelde een rol. Eind 2008 zijn de prijzen van landbouwproducten gedaald onder de invloed van de economische crisis en gestegen landbouwproductie. Deze prijsdalingen zijn echter niet permanent en de prijzen zullen op korte termijn weer stijgen.<sup>1,2,3</sup>

#### 6.1.2 Voedseltekorten

Onlangs voorspelde de wetenschappelijke adviseur van de Britse regering, prof. Beddington, dat in 2030 voedseltekorten zullen ontstaan.<sup>4</sup> Deze zullen in combinatie met waterschaarste en energietekorten leiden tot wereldwijde onrust en massamigratie. In 2030 zal de wereldbevolking tot 8,1 miljard mensen gegroeid zijn. Dit betekent volgens Beddington dat de voedselproductie met 50% moet stijgen. Zijn conclusies worden ondersteund door recente publicaties van de Wereldvoedselorganisatie (FAO).

Volgens de FAO zal de wereldbevolking in 2050 gegroeid zijn tot 9,1 miljard en moet de agrarische productie met 70% stijgen.<sup>5</sup> Een eventuele productieverhoging wordt echter belemmerd door de effecten van de opwarming van de aarde. Het 'United Nations Environment Programme' voorspelt dat er watertekorten zullen ontstaan in grote delen van de wereld.<sup>6</sup> In een hoorzitting voor het Amerikaanse congres schetsten wetenschappers een uitermate somber beeld. Door de opwarming van de aarde zullen de Noord-Amerikaanse gletsjers verdwijnen, rivieren opdrogen en de waterniveaus in de Grote meren van het Middenwesten van de VS dalen tot een niveau dat scheepvaart onmogelijk maakt. Daarbij zal de opwarming ertoe leiden dat het Zuidwesten van de VS nagenoeg onbewoonbaar wordt. Eind deze eeuw zal door droogtes en hitte landbouw in Californië – een van de belangrijke productiegebieden in de VS – onmogelijk worden.<sup>7</sup> De FAO verwacht dat de agrarische productie in Azië en Afrika in 2050 met respectievelijk 21 en 30% zal zijn gedaald ten gevolge van de klimaatsveranderingen.

#### 6.1.3 Sociaal-economische maatregelen

Productieverhoging in de landbouw is niet de enige oplossing voor een toekomstige voedselcrisis. Er moeten ook sociaal-economische maatregelen getroffen worden om voedselzekerheid te bewerkstelligen. En dat geldt vooral voor de economisch achtergestelden in ontwikke-

lingslanden.<sup>2</sup> Op dit moment is honger en ondervoeding met name een verdelingsprobleem en volstaat de landbouwproductie om de huidige wereldbevolking te voeden.<sup>8,9</sup> Door de huidige economische crisis leven 55 tot 90 miljoen mensen in ontwikkelingslanden in absolute armoede.<sup>10</sup> Het aantal mensen dat met chronische ondervoeding te kampen heeft zal volgens de VN stijgen tot 1 miljard, en dit terwijl de landbouwproductie in 2008 een recordhoogte bereikt heeft en er in principe voldoende voedsel is.

#### 6.1.4 Genetische modificatie als hulpmiddel

In de toekomst is verhoging en aanpassing aan de veranderde omstandigheden van de plantaardige landbouwproductie noodzakelijk om voldoende voedsel voor de wereld te kunnen produceren. Vergroting van het landbouwareaal is nauwelijks mogelijk. Wel is een productieverhoging per hectare in vooral de ontwikkelingslanden, en de voormalige Oostbloklanden en Sovjetrepublieken mogelijk. De landbouwproductie is in veel landen jarenlang verwaarloosd. Naast verbetering van de gangbare landbouwpraktijken wordt genetische modificatie in grote delen van de wereld gezien als één van de noodzakelijke hulpmiddelen om de productie te verhogen.

#### 6.1.5 Wetenschappelijke ontwikkelingen en juridische kaders

De wetenschappelijke ontwikkelingen van de afgelopen jaren en met name het genomics-onderzoek hebben geleid tot meer inzicht in de biologie van de plant. Er komen steeds meer gensequenties en genoomsequenties beschikbaar. Ook de kennis van stofwisselingsroutes en de onderliggende werkingsmechanismen in de cel heeft een enorme vlucht genomen. Daardoor kunnen gewassen steeds gericht en sneller veredeld of aangepast worden. Met de ontwikkelingen van nieuwe technieken vervaagt het verschil tussen genetische modificatie en andere biotechnologische veredelingsstechnieken. Een ontwikkeling waarop de EU-regelgeving niet is toegerust. Aloude juridische definities en kaders raken door de wetenschappelijke ontwikkelingen achterhaald.

#### 6.1.6 Kloof tussen EU en de rest van de wereld

De landbouw zelf ondergaat ook veranderingen. Onder invloed van de voortschrijdende technologiesering en daarmee gepaard gaande kapitaalintensivering vindt er in de veredelingssector een schaalvergroting plaats. De teelt van genetisch gemodificeerde (gg) gewassen blijft wereldwijd toenemen. En binnen afzienbare tijd komen nieuwe en andersoortige gg-gewassen op de markt. In Europa stuit de teelt van gg-gewassen op maatschappelijke en politieke weerstand. Bij andere grote landbouwproducenten in de wereld is dat anders. Die zien, zoals gezegd, genetische modificatie als één van de noodzakelijke hulpmiddelen om de productie te verhogen. De kloof tussen de Europese Unie en de rest van de wereld zal daarvoor de komende jaren vergroten.

## 6.2 BIOTECHNOLOGIE EN GENETISCHE MODIFICATIE

Plantenbiotechnologie omvat een veel breder terrein dan genetische modificatie alleen. Allerlei biotechnologische technieken en toepassingen hebben zich een vaste plaats verworven in het wetenschappelijk en in de commerciële verdelingswereld. Het gebruik van genetische merkers (*marker assisted breeding*, MAB) is bijvoorbeeld niet meer weg te denken uit de veredeling. Het genomics-onderzoek is de drijvende kracht achter deze ontwikkelingen. Door dit onderzoek komen niet alleen steeds meer genoomsequenties van planten beschikbaar, maar wordt ook steeds meer inzicht verworven in de cellulaire processen in samenhang met de expressie van genen.

Biotechnologie is voor zowel het onderzoek als het bedrijfsleven de afgelopen twintig jaar een drijvende kracht geweest achter grote veranderingen. Door de toepassing van biotechnologie is het mogelijk gebleken de veredeling aanzienlijk te versnellen. Gewenste eigenschappen zoals resistenties tegen ziekten en plagen kunnen sneller geïdentificeerd worden. Dat heeft veel nieuwe en betere gewassen opgeleverd.

De toepassing van nieuwe biotechnologische technieken heeft het de afgelopen jaren mogelijk gemaakt om sneller en efficiënter nieuwe gewassen te ontwikkelen. Daarnaast is ook genetische modificatie in sommige landen niet meer weg te denken uit de plantaardige productie.

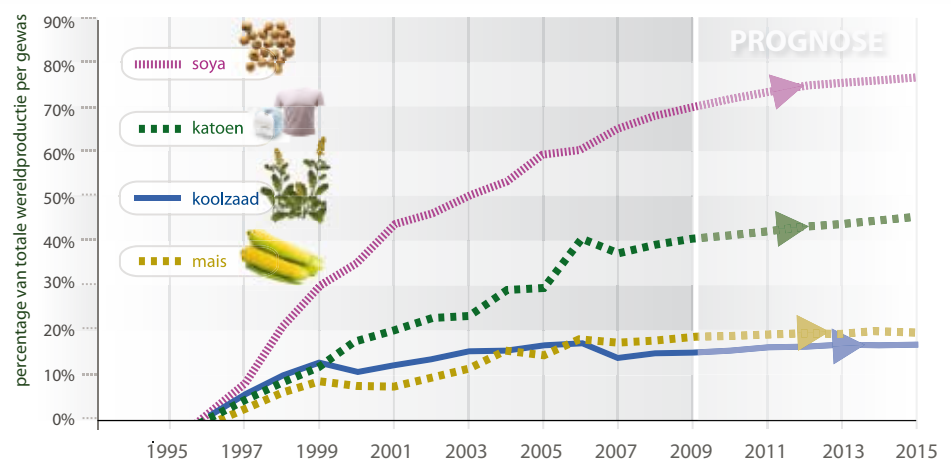
### 6.2.1 De teelt van gg-gewassen in de wereld blijft toenemen

De in de eerdere trendanalyses geconstateerde groei van het wereldwijde areaal genetische gemodificeerde gewassen zet door. Het areaal stijgt elk jaar met ongeveer 10% en bedroeg in 2008 ca. 125 miljoen hectare.<sup>11</sup> De teelt blijft beperkt tot vier akkerbouwgewassen, - maïs, soja, katoen en koolzaad -, waarin insectenresistentie en herbicidentolerantie is ingebouwd. Het aandeel ggo in de totale teelt van deze vier gewassen neemt verder toe. Inmiddels is 72% van de wereldwijde geteelde soja genetisch gemodificeerd, en 47% van de katoen.

De VS is de grootste teler van gg-gewassen met een areaal van bijna 55 miljoen ha. Van de in de VS geteelde soja, maïs en katoen is respectievelijk 91%, 85% en 88% genetisch gemodificeerd.<sup>12</sup> Argentinië is de op één na grootste teler, 99% van de soja is daar genetisch gemodificeerd. De sterkste stijgingen in het areaal vinden plaats in landen als India (katoen), Paraguay (soja), Brazilië (soja) en Zuid-Afrika.

Overigens zal volgens een prognose van de OECD de groei van het aandeel van de vier gg-gewassen in de totale wereldproductie van deze gewassen in de komende jaren gaan afvlakken. Een verdere groei is grotendeels afhankelijk van nieuwe landen die overgaan op de teelt van gg-gewassen.

#### Groei areaal genetisch gemodificeerde gewassen



bron: OECD (2009). The Bioeconomy to 2030: Designing a Policy Agenda



Hoewel er ook andere gg-gewassen zijn, is de teelt daarvan vooralsnog uiterst beperkt. Wel lijkt de in 2007 in de VS toegelaten herbicidentolerante gg-suikerbiet een succes te worden. Volgens de zaadleverancier was in 2008 59% van de in de VS geteeld suikerbieten genetisch gemodificeerd (260.000 ha) en is in 2009 het aandeel gg-bieten gegroeid tot 90%.<sup>13,14</sup>

### 6.2.2 Modificatie: specifieke of algemene regelgeving

In de veredeling wordt gebruik gemaakt van verschillende conventionele veredelings-technieken en biotechnologische technieken. Genetische modificatie is er daar één van. Het onderscheid tussen genetische modificatie en andere moderne 'conventionele' technieken (de zogenaamde nieuwe veredelings-technieken) is soms klein. Daardoor rijst de vraag onder welke regelgeving de nieuwe plantenbiotechnologische technieken moet vallen.<sup>15</sup> Inmiddels staat deze problematiek ook in Europa op de agenda.<sup>16</sup>

#### Product- of procesbenadering

In Europa is ervoor gekozen om ggo's onder specifieke regelgeving te brengen. De aanleiding voor regelgeving is dat het organisme met genetische modificatie is gemaakt. Het proces vormt hier dus het criterium (procesbenadering). De gedachte hierachter was dat door genetische modificatie nieuwe organismen met nieuwe eigenschappen gemaakt worden die nog niet in de natuur voorkomen. Toepassing van de techniek genetische modificatie zou daarom inherente veiligheidsrisico's met zich meebrengen. In tegenstelling tot de EU hebben landen als de VS en Canada ervoor gekozen om de veiligheidsbeoordeling van ggo's onder algemene regelgeving te regelen. Bij algemene regelgeving maakt de wijze waarop het organisme is geproduceerd niet uit. De aanleiding om iets onder regelgeving te brengen zijn de eigenschappen van het organisme zelf (productbenadering).

#### Onderscheid ggo's en conventionele gewassen

Van begin af aan was de verschillende basis van de regelgeving een twistpunt tussen de VS en de EU. In praktische zin, had het onderscheid weinig consequenties. Toepassing van genetische modificatie in het totstandkomingsproces van een gewas, leidde altijd tot een ggo. Door de ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie is hierin verandering gekomen. Met de huidige moderne biotechnologische technieken kan genetische modificatie als hulpmiddel in het veredelingsproces gebruikt worden, zonder dat het uiteindelijke gewas een genetische modificatie bevat. Volgens de huidige interpretatie van de EU-regelgeving zouden deze gewassen die niet of nauwelijks te onderscheiden zijn van conventionele veredelingsproducten, wel onder de ggo-regelgeving vallen. In landen als de VS en Canada worden deze gewassen als conventionele gewassen gezien.

In Europa vallen deze nieuwe gewassen daardoor onder het zware beoordelingsregime voor ggo's, - dat hoge toelatingskosten voor bedrijven met zich meebrengt -, en in de VS dus niet. Hierdoor ontstaat er voor bedrijven een 'ongelijk speelveld'. Voor de consument komt de keuzevrijheid onder druk. Als deze producten geïmporteerd worden in de EU zijn ze niet herkenbaar, omdat ze niet te onderscheiden zijn van conventionele veredelingsproducten. Hoewel deze producten volgens de EU-regelgeving geëtiketteerd dienen te worden als ggo, is de kans klein dat dit bij import gebeurt, aangezien ze in het producerende land niet als ggo beschouwd of geregistreerd worden en ze ook niet als zodanig herkenbaar zijn. Het mogelijke 'falen' van de etikettering kan de geloofwaardigheid van de overheid in het geding brengen. Immers de overheid heeft de keuzevrijheid van de consument als hoeksteen voor haar beleid benoemd.

Een Europese werkgroep neemt de nieuwe verdelingstechnieken onder de loep om te bezien of de producten die met behulp van deze technieken gemaakt worden onder de EU regelgeving vallen. Met name voor het bedrijfsleven is het van groot belang dat die duidelijkheid er komt. Daarmee zijn de problemen echter niet opgelost, omdat bij elke nieuwe techniek

een nieuwe afweging gemaakt moeten worden. Dit kan leiden tot inconsistenties omdat beoordeling afhankelijk is van de wetenschappelijke inzichten en het politieke en maatschappelijke krachtenveld van dat moment. Ook worden de problemen die samenhangen met de andere invalshoek van de regelgeving in landen als de VS en Canada niet opgelost. De COGEM heeft eerder gesignaleerd dat een herinterpretatie van de EU-regelgeving mogelijk is, zonder de regelgeving totaal te herzien.<sup>17</sup> Een dergelijke herinterpretatie op basis van het door de EU ondertekende en geïmplementeerde Cartagena protocol zou een groot aantal van de hierboven geschetste problemen kunnen ondervangen.

Teelt van gg-gewassen vindt hoofdzakelijk plaats in de Verenigde Staten en Zuid-Amerika. In Europa vindt teelt hoofdzakelijk plaats in Spanje.

## 6.3 GENETISCHE MODIFICATIE IN DE LANDBOUW EN DE EU

Europa teelt slechts op beperkte schaal gg-gewassen. In 2008 was het areaal circa 108.000 ha.<sup>18</sup> Dit is iets minder dan in 2007 (110.000 ha). Deze teruggang is veroorzaakt door het recente moratorium in Frankrijk op de teelt van de gg-mais MON810. Deze maislijn is het enige gg-gewas dat in de EU toegelaten is en ook geteeld wordt.<sup>a</sup> Teelt vindt hoofdzakelijk plaats in Spanje (79.269 ha) en in mindere mate in Tsjechië, Roemenië, Portugal, Duitsland, Polen, en Slovenië. In 2007 – voor het Franse moratorium – werd in Frankrijk 21.147 ha met gg-mais beplant. In Roemenië werd voor de aansluiting bij de EU gg-soja verbouwd (ca. 100.000 ha). Omdat de teelt van gg-soja niet in de EU is toegelaten, is de teelt in Roemenië na 2006 beëindigd. Afgezien van de teruggang door het recente moratorium in Frankrijk stijgt het areaal in de EU elk jaar. In Nederland vindt geen teelt plaats.

De EU importeert grote hoeveelheden gg-mais en gg-soja als veevoeder. Het overgrote deel van de geïmporteerde sojaschroot en het maisglutenvoermeel is genetisch gemodificeerd.

### 6.3.1 Toelatingen voor teelt en import in de EU

#### Hoge kosten lange doorlooptijd

Teelt, import, verwerking en gebruik voor veevoeder of voedsel van een ggo en daarvan afgeleide producten (zogenaamde markttoelating) is alleen mogelijk als er een vergunning voor is afgegeven. Het kost veel tijd en geld om zo'n vergunning te krijgen. De geschatte kosten voor (wereldwijde) toelating van een gg-gewas schommelen tussen de 3,7 tot 10,3 miljoen euro.<sup>19</sup> De kosten voor toelating in de EU zijn ongeveer 25% hoger dan in de VS, doordat de EU hogere eisen stelt aan het toelatingsdossier. Daarnaast is de doorlooptijd van de EU-procedures aanzienlijk langer dan in de VS. De langere doorlooptijd wordt door de betrokken bedrijven als de grootste kostenpost gezien.

#### Kritiek op het democratisch gehalte

De vergunningsprocedure voor de toelating van een gg-gewas in de EU is een Europese procedure met een centrale rol voor de 'European Food Safety Administration' (EFSA). De EFSA coördineert het vergunningsaanvraagproces tot en met het afgeven van een wetenschappelijk

a. Toelating is op basis van de 'event' MON810. Afgeleide cultivars verkregen door kruisingen met conventionele maisvariëteiten zijn daarom ook toegelaten. Dit betekent dat er talloze cultivars op basis van MON810 beschikbaar zijn, toegesneden op de teeltpraktijken bij verschillende geografische en klimatologische omstandigheden. Naast MON810 zijn er nog een andere gg-maislijn (T25) en twee gg-anjers toegelaten voor teelt. De maislijn is echter verouderd en wordt niet meer aangeboden door het veredelingsbedrijf. Teelt van gg-anjers vindt niet meer plaats in Europa. De teelt is verplaatst naar landen als Equador en Venezuela.

advies. Verder zijn alle lidstaten bij de vergunningsprocedure betrokken doordat ze het vergunningsdossier ter beoordeling aangeboden krijgen en in de gelegenheid worden gesteld om commentaar en vragen in te dienen. De uiteindelijke besluitvorming vindt plaats door een stemming in de Raad van Ministers. Indien geen gekwalificeerde (tweederde) meerderheid voor of tegen is, wordt het dossier doorgeschoven naar de Europese Commissie (EC) die een besluit moet nemen.

Vanuit verschillende hoeken, wordt kritiek geuit op het democratische gehalte van het laatste deel van de procedure. Immers als de ministers, 'gekozen vertegenwoordigers', er onderling niet uitkomen, wordt het besluit door de EC genomen. Deze laatste is geen direct door de 'Europese burger' gekozen orgaan.

### **Besluiteloosheid**

De afgelopen jaren is er nog nooit een gekwalificeerde meerderheid in de Raad voor een besluit voor of tegen toelating geweest. Hierdoor komt de bal steeds bij de EC te liggen. In het geval van importvergunningen en toelating voor voedsel en veevoeder blijkt de EC uiteindelijk, op basis van een positief EFSA advies, positief te besluiten. Echter tot op heden zijn er geen besluiten over nieuwe vergunningen voor de teelt van gg-gewassen genomen, ondanks de beëindiging van het 'de facto moratorium' uit 1998. Dit betekent dat sommige teeltdossiers al vele jaren in de besluitprocedure zitten. In feite duurt het moratorium op nieuwe teeltvergunningen dus nog altijd voort.

BASF heeft inmiddels een klacht ingediend tegen de Europese Commissie bij het Europese Hof in Luxemburg omdat er geen besluit wordt genomen over toelating van de Amflora aardappel, twaalf jaar na indiening van de vergunningaanvraag.<sup>20</sup> Deze zetmeelaardappel bevat een gewijzigd gehalte aan amylopectine. Het Nederlandse AVEBE heeft soortgelijke gg-zetmeelaardappels ontwikkeld en begin 2009 een marktaanvraag ingediend.

### **6.3.2 Onbedoelde vermengingen als probleem**

Door de toename van de teelt van gg-gewassen in andere delen van de wereld neemt ook de kans op onbedoelde vermengingen steeds verder toe, zoals al in de Trendanalyse biotechnologie 2007 geconstateerd. Deze problematiek is de laatste jaren verscherpt. Producten die als gevolg van onvermijdbare vermenging, minder dan 0,9% ggo's bevatten hoeven niet als zodanig geëtiketteerd te worden, mits het ggo toegelaten is in de EU. Voor gg-gewassen of gg-producten die niet in de EU toegelaten zijn, geldt een zogenaamde multolerantie. De toelatingsprocedures in de EU verlopen aanzienlijk trager dan in andere delen van de wereld (*asynchrone toelating*). Hierdoor worden er in de rest van de wereld ggo's geteeld die nog niet toegelaten zijn in Europa. De kans dat deze als onbedoelde vermenging aanwezig zijn in geïmporteerde bulkladingen wordt steeds groter.<sup>21</sup> Een sluitende controle op import is onmogelijk gezien de grote hoeveelheden die geïmporteerd worden en de zeer hoge kosten die met controles gemoeid zijn.<sup>22</sup> Vermengingen kunnen overal in de keten plaatsvinden, zoals bij de opslag in silo's, bij het transport in schepen, treinwagons en vrachtauto's, of in de verwerkende fabrieken. Maar vermenging kan ook plaatsvinden op het land, door verontreinigd zaaizaad of achtergebleven gg-producten in oogstmachines.

Niet alleen de EU kampt met de problemen rond import van 'illegale' ggo's. In Zwitserland is in 2008 de opmerkelijke stap genomen om vermengingen tot 0,5% met in Zwitserland nog niet toegelaten ggo's toe te staan, mits de ggo's in het buitenland zijn beoordeeld en goedgekeurd.<sup>23</sup>

Opvallend genoeg lijkt ook de VS zich te wapenen tegen de import uit het buitenland. Beoordeling op voedselveiligheid in de VS gebeurt grotendeels op vrijwillige basis. Hierdoor zou import uit het buitenland grotendeels ongereguleerd kunnen plaatsvinden. In een rapport van de 'Office of Inspector General' (OIG) van het Amerikaans ministerie van landbouw (USDA) wordt gewaarschuwd voor het risico van de import van onbekende ggo's uit andere landen.

Deze zouden mogelijk een bedreiging kunnen vormen voor de Amerikaanse landbouw of voedselveiligheid.<sup>24</sup> Een dreiging die in de ogen van de OIG toeneemt nu steeds meer landen ggo's gaan verbouwen. In het rapport wordt gepleit voor het monitoren van de internationale ontwikkelingen en beter overleg met de autoriteiten in andere landen.

### 6.3.3 Asynchrone toelating: economische schade

Zoals hierboven gemeld, verlopen de toelatingsprocedures in de EU aanzienlijk trager dan in andere delen van de wereld. Dat heeft met name gevolgen voor de import van soja en in mindere mate maïs. Een aanzienlijk deel van de Europese veevoerindustrie is sterk afhankelijk van soja als eiwitbron, terwijl de EU vrijwel geen soja verbouwt. Daarom heeft het Landbouw Economische Instituut (LEI) onlangs de economische gevolgen van het asynchrone toelatingsbeleid voor de import van soja in kaart gebracht.<sup>25</sup> Zij berekenden dat als de EU langer dan een jaar achterloopt bij Argentinië, Brazilië en de VS met de toelating van nieuwe gg-sojavariëteiten, er een probleem ontstaat voor de veehouderij. Bij een verschil van twee jaar in toelating met de belangrijkste productiegebieden zou er niet meer genoeg soja geïmporteerd kunnen worden. Dit zou leiden tot een scherpe prijsstijging van de wel toegelaten soja. Met als gevolg dat de productiekosten voor de veehouderij in Europa met een factor tussen 8 (runderen) en 18 (kippen) zouden toenemen. Dit zal resulteren in een verschuiving van vleesproductie naar andere werelddelen, hoofdzakelijk Latijns Amerika. Of een dergelijk scenario zich zal voltrekken hangt af van de toelatingsprocedure in de teeltgebieden. Als in Brazilië de teelt en toelating van gg-soja synchroon loopt met de Europese toelatingen zal het bovenstaande scenario zich niet voltrekken. Of teelt en toelating afgestemd worden op de Europese situatie hangt nauw samen met het belang van de EU als afzetmarkt en ontwikkelingen op de wereldmarkt.

### 6.3.4 Afnemende invloed van de EU op ontwikkelingen in de wereld

Het Europese bedrijfsleven heeft zich grotendeels afgewend van genetische modificatie en dit terrein overgelaten aan een kleine groep van multinationals en buitenlandse bedrijven. De commerciële ontwikkeling van gg-gewassen speelt zich hierdoor grotendeels buiten de EU af. Ook de technologische ontwikkeling rond genetische modificatie vindt steeds meer plaats buiten Europa. Daardoor is de mogelijkheid van de Europese overheden om de technologische ontwikkelingen te sturen kleiner geworden.

De EU is in dit kader vooral van betekenis als afzetmarkt van voedselproducten. De maatschappelijke en politieke weerstand tegen gg-gewassen in Europa, is daarmee van invloed op de ontwikkelingen in andere delen van de wereld. Landen of telers kunnen afzien van de teelt van gg-gewassen uit angst hun afzetmarkt te verliezen.<sup>26</sup> Het belang van Europa als afzetmarkt is echter tanende. De economische opmars van vooral Aziatische landen leidt tot een grotere vraag naar landbouwproducten. Dit betekent dat producenten een grotere afzetzekerheid hebben. Naast Europa zijn er genoeg andere afzetmarkten die geen problemen hebben met gg-producten. Omdat gg-gewassen de telers vaak voordelen bieden boven conventionele gewassen, moet voor conventionele soja en maïs een meerprijs betaald worden, die in 2007 opliep tot 30%. Vooralsnog lijken de hoge prijzen voor landbouwgrondstoffen, waardoor er in 2008 van een 'voedselcrisis' werd gesproken, een incident. Toch verwachten experts in de komende tien jaar verdere prijsstijgingen. De wereldbevolking zal de komende jaren blijven groeien en ook de welvaart zal naar verwachting stijgen. Dit zal de vraag naar voedsel, met name vlees- en melkproducten, doen stijgen. Aangezien er voor de productie van één kilo vlees tussen de drie en tien kilo plantmateriaal noodzakelijk is zal de vraag naar landbouwproducten verder toenemen.<sup>27</sup> Door al deze ontwikkelingen zal de invloed van Europa als afzetmarkt afnemen en daarmee ook haar invloed op de wereldwijde teelt van gg-gewassen verder afnemen.



## 6.4 MULTINATIONALS IN DE AGROSECTOR

### 6.4.1 Fusies en overnames

Al sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw vindt er een schaalvergroting plaats door fusies en overnames in de veredelingswereld. Dit proces is versterkt doordat de afgelopen twintig jaar de verdelingsector steeds technologie-intensiever en kapitaalintensiever is geworden. Veredelingsbedrijven besteden ca. 20% van hun omzet aan R&D, dit is vergelijkbaar met de farmaceutische bedrijven. Steeds grotere bedragen moeten geïnvesteerd worden om mee te kunnen komen. Het genomicsonderzoek en MAB bieden meer kansen, maar vragen ook om grote investeringen. Bedrijven fuseren of worden overgenomen om voldoende schaalgroottes te bereiken. Ter illustratie enkele voorbeelden. Al in 1994 fuseerden de verdelingsafdelingen van Hoechst en Schering om AgrEvo te vormen. AgrEvo kocht in 1996 het Belgische biotechbedrijf Plant Genetic Systems, om in 2000 te fuseren met Rhone-Poulenc Agro. Het resulterende bedrijf Aventis werd in 2002 overgenomen door Bayer. De vroegere multinational Advanta (met Nederlandse dochterbedrijven) is in 2005 verdeeld onder de multinationals Syngenta en het Franse Limagrain. De Nederlandse grassensectie is overgenomen door de Deense DLF-groep. Het Amerikaanse bedrijf Monsanto heeft in 2008 het zelfstandige Nederlandse zaadbedrijf De Ruiters Seeds overgenomen. Monsanto had eerder het Amerikaanse veredelingsbedrijf Seminis overgenomen, waarvan ook de Nederlandse zaadbedrijven Royal Sluis en Bruinsma onderdeel zijn. Monsanto is inmiddels de grootste groentezaadveredelaar ter wereld. Monsanto was al een van de grootste veredelingsbedrijven op het gebied van soja en maïs. De schaalvergroting beperkt zich niet tot Europa en de VS. Ook bedrijven in Azië worden overgenomen. Dientengevolge wordt de veredelingssector grotendeels beheerst door een beperkt aantal multinationals. Uitzonderingen hierop zijn relatief kleinere 'nichemarkten' zoals bloemen. In die sector, waarin Nederland een belangrijke rol speelt, is er nog een grote verscheidenheid van relatief kleine bedrijven.

### 6.4.2 Vijf multinationals beheersen de markt

Vijf multinationale bedrijven beheersen de westerse markt voor gg-gewassen.<sup>28</sup> Voor dat kleine aantal is een reeks factoren aan te wijzen. Allereerst is daar de maatschappelijke weerstand binnen Europa. Samen met het *de facto moratorium* voor toelating van gg-gewassen zijn Europese bedrijven daardoor huiverig geweest om te investeren in genetische modificatie. Alleen grote bedrijven met buitenlandse dochter- of zusterondernemingen die zich richten op de markt buiten Europa, hebben geïnvesteerd in genetische modificatie.

Een tweede factor zijn de dossierkosten voor de toelating van een gg-gewas op de verschillende markten (EU, VS, etc.) in de wereld. Voor het verkrijgen van een vergunning voor markttoelating van een gg-gewas moeten gegevens overlegd worden over de voedselveiligheid en milieuveiligheid. De kosten die hiermee gepaard gaan worden geschat op ca. 6,8 miljoen euro.<sup>19</sup> Alleen grote bedrijven kunnen het zich veroorloven dergelijke bedragen per variëteit te investeren.

Ook speelt een rol dat er grote onzekerheid is over de lengte van het toelatingstraject in de EU, dat zich vele jaren kan voortslepen. De hoge kosten betekenen ook dat deze het snelst terug te verdienen zijn met grote, wereldwijd, geteelde akkerbouwgewassen. Kleine en middelgrote bedrijven die zich richten op kleinere gewassen, zoals groentegewassen, kunnen het risico van de benodigde investeringen niet opbrengen. Daarnaast is het de vraag of de meeropbrengst van bijvoorbeeld een gg-groentegewas voldoende zal zijn om de dossierkosten terug te verdienen. De ggo-regelgeving en de daarmee gepaard gaande toelatingskosten zijn hierdoor onbedoeld een factor van betekenis geworden en middel om de markt af te schermen ten gunste van de multinationals. Een andere factor die nieuwe bedrijven belet om gg-gewassen te ontwikkelen en te vermarkten wordt gevormd door de octrooien die over het algemeen in bezit zijn van de grote bedrijven.

In de plantaardige veredelingssector is een verregaande schaalvergroting gaande. De markt van gg-gewassen wordt al bijna geheel beheerst door een klein aantal multinationals.

### 6.4.3 Octrooien en biotechnologie

De laatste jaren staat het onderwerp van octrooirecht en biotechnologie in het middelpunt van de belangstelling. Talloze rapporten, boeken, manifesten en publicaties in wetenschappelijke tijdschriften zijn er over dit onderwerp verschenen. Ook in de Tweede Kamer is deze materie verschillende keren aan de orde geweest.<sup>29,30</sup> De discussie gaat zowel over de rol van octrooien in de gezondheidszorg als de landbouw. Enerzijds worden octrooien gezien als een noodzakelijke voorwaarde voor innovatie. Anderzijds is er een groeiend gevoel dat de octrooi-praktijk op het gebied van biotechnologie in de afgelopen jaren is scheefgegroeid en dat correctie noodzakelijk is. Sommige critici zijn van mening dat de huidige praktijk rond het beschermen van intellectueel eigendom een belemmering vormt voor innovatie en verder onderzoek, en ertoe leidt dat de maatschappij minder baat heeft van sommige wetenschappelijke vindingen in de medische en agrarische sector.<sup>31,32,33</sup> Zo is er in het verleden te soepel omgegaan met het verlenen van octrooien op sequenties, zonder dat er voldoende op inventiviteit en toepasbaarheid van een vinding werd getoetst. De octrooibureaus in de VS en Europa hebben hun werkwijze al aangepast en verlenen minder makkelijk octrooien op sequenties. Opvallend is dat er weinig harde gegevens zijn over de invloed van octrooien op innovatie en dat de weinige gegevens elkaar ook tegenspreken.<sup>34</sup> Verder moet opgemerkt worden dat ondanks vele internationale verdragen de wetgeving op het gebied van 'intellectual property rights' (IPR), zoals octrooirecht tussen landen verschilt. Tussen de VS en de EU zijn er aanzienlijke verschillen en ook tussen de EU landen zijn er kleine verschillen. Generalisaties over de effecten van IPR of extrapolaties naar de effecten wereldwijd zijn daarom vaak lastig te maken. Wel is het zo dat door de wereldwijde handelstromen in het ene land toegekende octrooien op landbouwgewassen, producten of ingebouwde eigenschappen ook effecten kunnen hebben op bijvoorbeeld de teelt in andere landen.

#### Octrooien op genetische modificatie

De bedrijven die zich als eerste hebben gericht op genetische modificatie, hebben een sterke octrooi-positie opgebouwd, zodat het lastiger wordt voor nieuwe bedrijven om de markt te betreden. Bij het genetisch modificeren van een plant moeten verschillende stappen doorlopen worden zoals het kloneren van het transgen, het inbrengen in de plant, en regeneratie van de plant in weefselkweek. Op al deze stappen kunnen octrooien rusten. Per land varieert hoeveel octrooien op de basistechnieken van toepassing zijn, in de VS zijn dit ongeveer 44 en in Frankrijk 37 octrooien.<sup>35</sup> Daarnaast zijn alle thans gebruikte transgenen door octrooien beschermd. Bedrijven breiden hun octrooi-positie ook steeds verder uit. Volgens de 'Action Group on Erosion, Technology and Concentration' (ETC groep) zijn er door de grote zaadbedrijven, met name Monsanto en BASF, al 530 octrooiaanvragen, verdeeld over 55 octrooifamilies, ingediend over genen die stresstoleranties in gewassen mogelijk maken.<sup>36</sup> Het ontwikkelen van een nieuw gg-gewas is onmogelijk zonder gebruik te maken van een aantal belangrijke biotechnologie octrooien. De grote bedrijven verlenen elkaar over en weer licenties op hun octrooien (*cross-licensing*). Kleine bedrijven worden van de markt uitgesloten omdat ze niet over een octrooi-positie beschikken en afhankelijk zijn van licentie van octrooien. Het grote aantal octrooien rond genetische modificatie wordt geïllustreerd door de zogenaamde 'gouden rijst'. Deze gg-rijst is ontwikkeld in Zwitserland als hulpmiddel om het vitamine A-tekort tegen te gaan in ontwikkelingslanden. Meer dan 70 octrooien waren van toepassing bij dit project.<sup>37</sup> Uiteindelijk bleken 12 van de patenten ook van toepassing voor

teelt en vermarkting in ontwikkelingslanden. De octrooihouders hebben in dit geval afstand gedaan van hun rechten.<sup>38</sup>

### **De Monsanto-case: Roundup Ready Soja**

Octrooien zijn een nationale aangelegenheid. Monsanto heeft in de meeste landen een octrooi op haar herbicidentolerante Roundup Ready soja. Echter in Argentinië is geen octrooi verleend. Dit heeft erin geresulteerd dat lokale ontwikkelaars op basis van de Roundup Ready soja eigen variëteiten hebben ontwikkeld (Omdat de oorspronkelijke 'event' is toegelaten in de VS en EU voor import en voedseldoeleinden zijn kruisingen met conventionele soja variëteiten ook toegelaten. Naast de ontwikkelingskosten heeft Monsanto dus ook de wereldwijde toelatingskosten van tussen de 6 en 10 miljoen euro betaald.) Teelt van deze gewassen is in Argentinië legaal, maar in de meeste andere landen niet. Het is Monsanto niet gelukt een algemene heffing te onderhandelen met Argentinië, zoals met Brazilië. Hierdoor lijken boeren en veredelaars in Argentinië vrijgesteld van het betalen van licentiekosten aan Monsanto. Echter in andere landen zijn de octrooien wel toegekend en bij import in die landen en mogelijk zelfs bij kleine onbedoelde vermengingen in andere partijen soja, kan Monsanto claimen dat er inbreuk is gemaakt op haar patent. Dit is de basis waarop het bedrijf probeert heffingen op te leggen aan importeurs van Argentijnse soja in andere landen. In 2008 heeft een Engelse rechtbank (Monsanto vs Cargill) dit afgewezen.<sup>39</sup> De rechter heeft in zijn vonnis het Monsanto octrooi bevestigd. Echter de rechter oordeelde dat het geïmporteerde materiaal (sojameel) niet onder de reikwijdte van het octrooi viel. Vergelijkbare zaken zijn door Monsanto in Spanje, Denemarken en Nederland aangespannen. De Nederlandse rechtbank heeft vragen aan het Europese hof van justitie gesteld over de reikwijdte van Richtlijn 98/44/EC, alvorens een uitspraak te kunnen doen.<sup>40</sup> De Spaanse rechter wees de claim van Monsanto af, omdat sojameel niet onder de beschermingsomvang van het octrooi valt aangezien het DNA in het sojameel zijn functie niet uitoefent. In alle zaken lopen nog beroepen en de uiteindelijke uitkomst is ongewis.

Door de onduidelijkheden over de reikwijdte van octrooien zijn bedrijven huiverig om, zelfs in situaties waarbij de octrooien in eigen land zijn verlopen, van de voormalig beschermde technologie gebruik te maken als octrooien hierop in andere grote handelslanden nog van kracht zijn.

### **Kwekersrecht en patenten**

Kwekersrecht 'Plant breeding rights' (PBR) is een andere vorm van bescherming van intellectueel eigendom dan octrooirecht. Het kwekersrecht strekt zich uit over plantenvariëteiten (en vermeerderbaar materiaal hiervan) en beschermt de commerciële toepassing van het eindproduct, de plantenvariëteit. Het kwekersrecht is vastgelegd in de UPOV conventies van 1961 tot 1991 en is ondertekend door 66 landen en de EU.<sup>41</sup>

Sinds de toepassing van de biotechnologie in de veredeling lijkt het octrooirecht bezig met een opmars die de tot nu toe in Nederland gebruikelijke wijze van bescherming via het kwekersrecht bedreigt. Dit kan grote consequenties hebben voor de veredelingswereld. Hoewel er verschillen zijn tussen landen, maakt het kwekersrecht de toegankelijkheid tot genetische variatie voor kwekers optimaal via de zogenaamde 'Breeders exemption'. Hiermee wordt toegestaan dat andere veredelaars zonder verplichtingen aan een houder van een kwekersrecht van een onder dat kwekersrecht vallend ras gebruik maken om een nieuw ras te ontwikkelen en op de markt te brengen. Verder kunnen boeren (voor een aantal gewassen) via het 'Farmers privilege' zonder toestemming van de houder van het kwekersrecht zaad vermeerderen voor eigen gebruik.

De afgelopen jaren worden steeds meer nieuwe eigenschappen van planten (bijvoorbeeld genen) of veredelingsmethoden met behulp van octrooirecht beschermd. Het octrooirecht kent de bovengenoemde vrijstellingen niet. Daardoor wordt de vrije beschikbaarheid van plantaardig materiaal (de genetische variatie) sterk beperkt, hetgeen verdere innovaties in de veredeling kan blokkeren.

Of gewassen onder het kwekersrecht vallen of onder het octrooirecht varieert per land.<sup>42</sup> In de VS en in verschillende andere landen is de keuze vrij om kwekersrecht of octrooi aan te vragen op een plant. In Europa kan in principe alleen kwekersrecht en dus geen octrooi verkregen worden op plantenrassen.<sup>b</sup> Centraal staat hierbij dat een natuurlijk hogere organisme of proces van wezenlijke biologische aard (*‘essentially biological process’*) niet patenteerbaar zijn. Octrooien zijn in Europa niet mogelijk voor ontdekkingen, maar alleen voor uitvindingen (*‘man made’*). Octrooien moeten bovendien voldoen aan de drie criteria van novelty (nieuw, geen *‘state of the art’*), *inventive* (*‘not obvious for someone skilled in the art’*) en *industriëel toepasbaar*.

Met de introductie van biotechnologische technieken is hierin echter verandering gekomen. Ten eerste kan op gg-variëteiten indirect wel een octrooi verkregen worden omdat hierbij het proces van constructie patenteerbaar is. Zolang tenminste dit *‘productieproces of methode’* algemeen industrieel toepasbaar is en niet beperkt is tot het enkele ras waarop de uitvinding betrekking heeft.

Ten tweede worden octrooien verleend op nieuwe technieken die gebruikt zijn om conventionele (niet gg-) plantenrassen te ontwikkelen, waardoor de aldus ontwikkelde plantenrassen indirect ook onder de octrooibeschermt vallen. Zo heeft het European Patent Office (EPO) in 2002 een octrooi verleend aan Plant Biosciences Limited voor *‘een broccolivariëteit’* of beter gezegd op een proces door *‘molecular assisted selection’* (MAS of MAB) en haploïde lijnen om het gehalte aan glucosinolaten te verhogen. Het octrooi is aangevochten door Syngenta en Limagrain. Binnenkort zal het Enlarged Board of Appeal van de EPO een (definitieve) uitspraak doen. Centraal staat hierbij de vraag of MAB valt onder *‘essentially biological process’* of onder *‘man made’* en *‘invention’*, zoals genetische modificatie.

De consequenties van het verlenen van octrooien op moderne veredelings technieken kunnen groot zijn. Alle moderne variëteiten worden met behulp van MAB geproduceerd en veel variëteiten zouden in principe onder octrooibeschermt kunnen vallen. Hiermee zou het kwekersrecht in Europa deels vervangen kunnen raken door het octrooirecht, ook voor conventionele (niet gg-) gewassen. Dit zal van aanzienlijke invloed zijn op de verdelingspraktijk. Veredelaars zouden geen vrij gebruik meer kunnen maken van door ander ontwikkeld plantenmateriaal, om zelf betere rassen hierop te ontwikkelen. Het vrije gebruik van door anderen ontwikkelde rassen is juist het succesrecept van de Nederlandse plantenveredeling in de afgelopen tachtig jaar geweest. Verder zouden vooral de kleinere bedrijven hierdoor geraakt worden. Grote bedrijven kunnen de hoge kosten van het aanvragen van octrooien en het verdedigen tegen inbreuken op hun octrooien via rechtszaken makkelijker opbrengen dan kleine bedrijven. Kleinere bedrijven worden afgesneden van een deel van het uitgangsmateriaal voor de veredeling, terwijl grotere bedrijven het voordeel hebben dat ze veel van het uitgangsmateriaal al zelf in bezit hebben. Bovendien kunnen de grotere bedrijven *‘octrooipools’* aangaan met zusterbedrijven, zodat ze gebruik kunnen maken van elkaars octrooien. Kleinere bedrijven zullen over het algemeen een te kleine octrooipositie hebben om hierin te anticiperen.

Het octrooirecht lijkt aan een opmars bezig in de verdelingssector ten koste van het kwekersrecht.

b. Article 53 EPC. Exceptions to patentability. European patents shall not be granted in respect of:

(b) plants or animal varieties or essentially biological processes for the production of plants or animals; this provision does not apply to microbiological processes or the products thereof.



Op dit moment vindt in opdracht van het ministerie van LNV in samenwerking met het ministerie van EZ een onderzoek plaats over de relatie en interferentie van kwekers- en octrooi-recht in de plantenveredeling. Rond de jaarwisseling van 2009 zullen de betrokken ministers hun bevindingen naar de Tweede Kamer sturen.

## 6.5 PUBLIEK- EN PRIVAATONDERZOEK IN ONTWIKKELINGSLANDEN

### 6.5.1 Publiek onderzoek onder druk

Naast het private onderzoek vindt traditiegetrouw veel onderzoek in de agrosector plaats door publieksinstellingen. De meeste landen hebben onderzoeksinstellingen die zich richten op de landbouwsector. Daarnaast zijn er ook internationale publieke onderzoeksinstituten zoals de 'Research Centers of the Consultative Group on International Agricultural Research (CGI-AR)' die zich richten op de ontwikkelingslanden. Deze instituten hebben in het verleden een belangrijke rol gespeeld bij de productieverhoging in de landbouw in ontwikkelingslanden door ondermeer betere gewasvariëteiten op de markt te brengen. Door het publieke onderzoek en vanwege het feit dat agroproductie over de hele wereld verspreid plaats vindt, is de verdeling van R&D uitgaven voor landbouw beter gespreid over ontwikkelde en ontwikkelingslanden dan bij R&D uitgaven in het algemeen. De landbouw R&D uitgaven vinden voor ca. 38% plaats in ontwikkelingslanden tegen 22% van de totale R&D uitgaven.<sup>43</sup>

Het publieke onderzoek staat onder druk in zowel ontwikkelde als ontwikkelingslanden.<sup>44,45</sup> De voedseloverschotten uit de jaren tachtig van de vorige eeuw hebben ertoe geleid dat internationale sponsors minder geld beschikbaar stelden. Daarnaast zijn publieke onderzoeksinstellingen geprivatiseerd, omdat overheden stimulering van landbouwkundig onderzoek niet meer als een overheidstaak zagen, aangezien de voedselvoorziening veilig gesteld leek. Daarbij speelde ook mee dat deze publieke onderzoeksinstellingen vaak log, bureaucratisch en relatief inefficiënt waren.

### 6.5.2 Biotechnologie kan kloof met ontwikkelingslanden vergroten

Het onderzoek van de grote Westerse veredelingsbedrijven richt zich hoofdzakelijk op de gewassen die interessant zijn voor producenten in de kapitaalkrachtige Westerse markt en de grote handelsgewassen en niet op de (voedings)gewassen die belangrijk zijn voor veel ontwikkelingslanden. Biotechnologie zou de ontwikkelingslanden vele voordelen kunnen bieden, zowel conventionele toepassingen als genetische modificatie. De opbrengsten in de landbouw zijn immers vaak laag, ondermeer door hoge verliezen door ziekten en plagen en suboptimale gewasvariëteiten. Biotechnologie lijkt echter eerder de kloof tussen de ontwikkelde en veel ontwikkelingslanden te vergroten.

Vooral de Afrikaanse landen lijken op achterstand gesteld te worden. Biotechnologisch onderzoek vraagt grote investeringen, geld dat niet beschikbaar is. Weinig instellingen zijn daardoor in staat om biotechnologisch onderzoek uit te voeren. En in ontwikkelingslanden bestaat de neiging onderzoeksgelden over te veel instituten te verspreiden, waardoor een onderzoeksinfrastructuur geen vorm krijgt.<sup>44</sup> Deze landen blijven daarmee afhankelijk van de inspanningen van CGIAR instituten of publiek-private ontwikkelingsprojecten. Hoewel er zowel in ontwikkelde als ontwikkelingslanden publieksonderzoek gebeurt naar gg-gewassen leidt dit buiten China en enkele gevallen in Noord-Amerika zelden tot commercialisering. Hierbij speelt de octrooi-problematiek een belangrijke rol. Bij de ontwikkeling van een gg-gewas zal bijna altijd inbreuk gemaakt worden op bestaande octrooien die eigendom zijn van grote bedrijven. Daarnaast vormen de toelatingskosten in de VS en de EU mogelijk een te hoge financiële drempel. Er zijn overigens een aantal publiek-private samenwerkings-

verbanden die zich specifiek richten op de ontwikkelingslanden, en waarbij een regeling getroffen wordt voor de octrooirechten.<sup>46</sup> De resulterende (gg-)gewassen zijn nog niet in de fase van commercialisering.

De situatie is anders voor China en enkele andere 'Aziatische tijgers'. Biotechnologie is stevig ontwikkeld in landen als China, zowel in de landbouw als de medische sector. Hun onderzoeksinspanningen en commerciële toepassingen kunnen zich meten met de inspanningen van Westerse landen en zullen die in de toekomst mogelijk voorbij steken.<sup>28</sup>

## 6.6 MAATSCHAPPELIJKE ZORGEN

### 6.6.1 Publieksonderzoek

Genetische modificatie in de landbouw en gg-voedsel is in Europa omstreden. Uit het CSG-onderzoek blijkt dat burgers enerzijds hoge verwachtingen hebben over de mogelijkheden die biotechnologie biedt om de voedselproblematiek aan te pakken en de CO<sub>2</sub> uitstoot te verminderen, maar anderzijds genetische modificatie als onnatuurlijk ervaren, met mogelijke onvoorziene en onbeheersbare gevolgen op onder andere de biodiversiteit. Ze hechten aan keuzevrijheid en etikettering.<sup>47</sup>

De Europese Commissie laat driejaarlijks onderzoeken hoe de houding van Europese burger is ten opzichte van biotechnologie.<sup>48</sup> Uit dit Eurobarometeronderzoek blijkt dat de meeste Europeanen afwijzend staan tegenover gg-voedsel. Ook in Nederland is de weerstand tegen gg-voedsel aanzienlijk.

De resultaten van het Eurobarometeronderzoek moeten, zoals elke enquête, met de nodige voorzichtigheid betracht worden. Ten eerste is het aantal geënquêteerden (1000) per land vrij klein. Ten tweede kan bij enquêtes de wijze van vraagstelling en zelfs de volgorde van de vragen van invloed zijn op de resultaten. Dit blijkt ondermeer uit een enquête die door TNS NIPO in opdracht van RTL in 2007 is uitgevoerd. Terwijl nagenoeg dezelfde vragen gehanteerd werden als in de Eurobarometer waren de resultaten verschillend. In de RTL enquête stonden de Nederlanders aanzienlijk positiever tegenover gg-voedsel en gg-landbouw dan in de Eurobarometer.

### 6.6.2 Koopgedrag

Resultaten van enquêtes naar de mening van burgers kunnen niet zonder meer omgezet worden naar voorspellingen over hun koopgedrag als consument. De relatie tussen principiële keuzes en waarden zoals die naar voren komen uit enquêtes, en feitelijk koopgedrag is zwak.<sup>49,50</sup> In Europa is het verplicht om gg-voedsel als zodanig te etiketteren om de keuzevrijheid van de consument te garanderen. Uit onderzoek blijkt dat de consument de ingrediëntendeclaraties van voedselproducten nauwelijks leest. Consumenten zijn niet op de hoogte of ze mogelijk gg-producten kopen en vermijden de aankoop van gg-producten niet bewust.<sup>52</sup> Wel brengen de consumenten, indien daar naar gevraagd wordt, ethische bezwaren tegen gg-voedsel naar voren.

Vooralsnog lijkt het maatschappelijk draagvlak voor ggo's in Nederland niet erg groot en speelt de vraag over af- of aanwezigheid van ggo's nauwelijks een rol. In de Nederlandse winkelschappen zijn nauwelijks gg-voedselproducten aanwezig. Het aantal als dusdanige getiketteerde producten schommelt al jaren rond de vijftien. Het betreft meestal producten waarin sojabestanddelen verwerkt zijn zoals soja-olie. De Europese detailhandel en levensmiddelenindustrie vermijden bij voorkeur het gebruik van genetische gemodificeerde ingrediënten.<sup>55</sup> Na het invoeren van de etiketteringsplicht in 2004 zijn de meeste producenten overgestapt op ggo-vrije grondstoffen uit angst voor het verlies van omzet en om controverses te voorkomen. Zolang ggo-vrije producten verkrijgbaar zijn tegen vergelijkbare prijzen als gg-producten en er geen gg-producten op de markt verschijnen met duidelijke voordelen voor

consument of retailer, zal in deze situatie waarschijnlijk geen verandering komen. In Nederland speelt de vraag over af- of aanwezigheid van ggo's dan ook nauwelijks een rol en vormt geen profileringskenmerk voor winkelketens. In een land als het Verenigd Koninkrijk ligt dat anders. Daar maken supermarkten of 'fast-food' ketens reclame met het feit dat hun producten geen ggo's bevatten. In dit kader is het opvallend dat de CEO van het Engelse supermarktbedrijf Tesco onlangs stelde dat er een mogelijke verandering in de maatschappelijke acceptatie van gg-landbouw op til is.<sup>56</sup> Een verminderde zorg over gg-voedsel bij de Engelse consument komt ook naar voren in een enquête van de Food Standards Agency.<sup>57</sup>

Melk, vlees en eieren van dieren die zijn gevoerd met gg-veevoer vallen overigens niet onder de Europese etiketteringsplicht. Daarom is er voor de producenten geen aanleiding om dergelijke producten te mijden, en is er in de meeste landen slechts een beperkte vraag naar ggo-vrijeveevoerders.

Uit enquêtes blijkt dat veel Europese burgers negatief staan ten opzichte van gg-voedsel. Uit onderzoek blijkt echter dat het koopgedrag van de consument hiervan kan afwijken.

### 6.6.3 Vernieling van veldproeven

Veldproeven met gg-gewassen worden in Nederland en veel andere Europese landen met grote regelmaat vernield. Dat treft onderzoek naar de risico's van gg-gewassen voor het milieu net zo hard als experimenten gericht op de commercialisering van gg-gewassen. In Nederland wordt vernieling van veldproeven in de afgelopen jaren vaak niet opgeëist of bekend gemaakt door actievoerders. Ook de meeste bedrijven waarvan de proefvelden vernield worden, schuwen de publiciteit daarover, mogelijk uit angst dat publiciteit tot meer vernielingen leidt. Indien dit de reden is, lijkt dit overbodig. Exacte gegevens zijn niet beschikbaar, maar het overgrote deel van de proefvelden in Nederland zijn de afgelopen 10 jaar vernield. Ondanks het feit dat het vernielen van veldproeven kan leiden tot aanzienlijke schadeposten, lijken vernielingen geen prioriteit te hebben bij de justitiële opsporingsdiensten. Sinds de eerste veldproefvernieling in 1988 in Wageningen is nog nooit een actievoerder opgepakt. Het is zelfs de vraag of er ooit opsporingsactiviteiten zijn ontplooid.

Vernielingen van veldproeven is niet een typisch Nederlands verschijnsel, verschillende Europese landen hebben hiermee te kampen. Eén van de verschillen met de Nederlandse situatie is dat in Frankrijk en Duitsland vernielingen regelmatig opgeëist worden of zelf in de openbaarheid gebeuren. Vernieling kan daarmee gezien worden als een actie van publieke ongehoorzaamheid en is mede bedoeld als actiemiddel om de publieke opinie te beïnvloeden of te mobiliseren. Het geen ruchtbaarheid geven door actievoerders in Nederland lijkt erop te duiden dat de acties als sabotage bedoeld zijn en niet langer als middel om de publieke opinie te beïnvloeden.

Deze problematiek is al aangekaart in de Trendanalyse biotechnologie 2004. Mede in reactie hierop heeft VROM besloten niet langer de exacte locatie van de veldproeven te publiceren, maar een groter gebied waarin de proef zal plaatsvinden, om het moeilijker te maken voor actievoerders om de proef te vernielen. Juridisch blijkt dit echter lastig te liggen. Begin 2009 heeft het Europese Hof van Justitie in een Franse zaak geoordeeld dat openbare orde geen reden is om burgers informatie over de exacte locatie van veldproeven met gg-gewassen te onthouden. De Raad van State heeft recentelijk, in een zaak aanhangig gemaakt door Greenpeace, drie vergunningen voor veldproeven vernietigd omdat de precieze locatie niet bekend gemaakt was.<sup>58</sup> Volgens de Raad van State kunnen namelijk de proefvelden alleen worden aangelegd als een beschermingszone rondom de proefvelden wordt gehanteerd. Daarvoor is medewerking vereist van gebruikers van percelen in de buurt.

## 6.7 GG-GEWASSEN: RAMP OF ZEGEN, EEN GENUANCEERD VERHAAL

Voor- en tegenstanders van genetische modificatie in de landbouw slaan elkaar om de oren met tegenstrijdige rapporten en feiten over de gevolgen van gg-gewassen voor milieu en mens. Wat volgens de één het middel is om kleine boeren in ontwikkelingslanden er economisch boven op te helpen, leidt volgens de ander juist tot uitbuiting van kleine boeren en tot armoede. Ook over de gevolgen voor het milieu zijn de meningen scherp verdeeld, variërend van ecologische ramp tot noodzakelijk onderdeel voor een duurzame landbouw.

Goed onderbouwde gegevens over de voor- of nadelen voor het milieu ontbreken echter vaak en algemeen geldende conclusies zijn lastig te trekken. De beschikbare gegevens wijzen op een genuanceerd verhaal. Of gg-gewassen leiden tot afname of juist toename in het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen is sterk afhankelijk van het soort gewas, de regio waarin het geteeld wordt, en de gehanteerde teeltpraktijk. In katoen wordt intensief gespoten tegen plaaginsecten, zoals de 'pink bollworm'. Uit onderzoek blijkt dat de teelt van insectenresistente gg-katoen leidde tot een significant minder gebruik van insecticiden in Arizona.<sup>59</sup> Ook voor andere landen, zoals India en China, zijn gunstige effecten van de teelt van gg-katoen op het gebruik van pesticiden gemeld.<sup>60,61</sup> Een eventuele reductie van bestrijdingsmiddelen is echter sterk afhankelijk van de aanwezige plagen, de teeltpraktijk en is geografisch verschillend.<sup>59</sup> Gerapporteerd is dat Chinese boeren na zeven jaar teelt van insectenresistente gg-katoen weer evenveel insecticiden spuiten als boeren met conventionele katoen.<sup>62</sup> Het instellen van zogenaamde 'refuge' zones met conventionele katoen, als resistentiemanagement maatregel, en een betere voorlichting had dit kunnen voorkomen. 'Refuge zones met niet-insectenresistente planten kunnen het aantal predatoren van plaaginsecten sterk verhogen waardoor secundaire plagen minder kans hebben.

Ook voor herbicidentolerante gg-gewassen is het beeld niet eenduidig. De teelt van glyfosaatresistente soja leidt weliswaar tot een toename van de toepassing van glyfosaat, maar kan gepaard gaan met een daling van het gebruik van andere herbiciden. Of er sprake is van een toename van het gebruik van herbiciden hangt daarmee ook af met de teeltpraktijk en het soort gewas voorafgaand aan de teelt van gg-soja. Daarnaast moet ook gekeken worden naar de milieuschade en toxiciteit van de verschillende herbiciden. De milieutoxiciteit van de herbiciden die in de conventionele teelt worden gebruikt, is soms aanzienlijk hoger dan de milieutoxiciteit van glyfosaat. Overigens moet hierbij niet alleen gekeken worden naar de actieve component, maar naar de gehele formulering van het toegepaste herbicide. In het glyfosaat-bevattende herbicide Roundup is als uitvloeier POEA toegevoegd waarvan bekend is dat het schadelijk is voor waterorganismen. Recentelijk staat POEA ook onder de verdenking toxisch te zijn voor menselijke cellen.<sup>63</sup> Van belang is ook rekening te houden met de persistentie in het milieu (biologische afbreekbaarheid). Een beoordeling of de teelt van herbicidentolerante gewassen leidt tot een verhoogd gebruik van herbiciden en daarmee tot een hogere milieuschade, zal daarom van geval van geval, per teelt en regio, bepaald moeten worden.

De toepassing van herbicidentolerante gewassen kan de overgang naar 'no (of low) tilling' stimuleren. *Low tilling* betekent dat het land niet of minder wordt omgeploegd. Dit heeft een aantal voordelen, zoals verminderde erosie, geen verstoren van de bodemstructuur, een verhoogd gehalte organische stof en een rijker bodemleven. Verder helpt het ook de CO<sub>2</sub> uitstoot te reduceren. Bij het ploegen komt CO<sub>2</sub> uit de grond vrij en ook door het brandstofgebruik van de tractoren bij het ploegen wordt CO<sub>2</sub> uitgestoten. Door niet of verminderd te ploegen wordt meer koolstof in de bodem opgeslagen.<sup>64,65</sup> Wat betreft onkruiden en herbiciden wordt de kans op resistentie vergroot door de eenzijdige volledige afhankelijkheid van herbiciden.

Ook over de economische voor- of nadelen van gg-gewassen voor de boer verschillen voor- en tegenstanders scherp van mening. Critici zijn van mening dat biotechnologie vooral de boeren in ontwikkelingslanden in een nog afhankelijker positie brengen. Anderen, zoals de



Britse 'Nuffield Council on Bioethics' zijn aanzienlijk positiever over de mogelijkheden die gg-gewassen ontwikkelingslanden kunnen bieden.<sup>66,67</sup> Tegenstanders wijzen op de zelfmoorden van boeren in India. Deze boeren waren in financiële nood gekomen nadat de opbrengsten van gg-katoen tegenvielen. Anderen merken op dat dit geen nieuw verschijnsel is, en niet gecorreleerd is met de teelt van gg-gewassen. In 2008 heeft het International Food Policy Research Institute (IFPRI) onderzocht of er een relatie was tussen de teelt van gg-katoen en zelfmoorden onder Indiase boeren.<sup>68</sup> Het rapport concludeert dat het aantal zelfmoorden niet gestegen is door de teelt van gg-katoen.

Er zijn ook economische studies verschenen over de teelt van gg-gewassen in Europa. De teelt van gg-maïs blijkt boeren in Spanje economische voordelen te bieden.<sup>69</sup> Uit modelmatige berekeningen lijkt de teelt van gg-gewassen ook voor boeren in België economische voordelen met zich mee te brengen.<sup>70,71</sup>

Over de voor- of nadelen van de huidige gg-gewassen kunnen geen generaliserende opmerkingen gemaakt worden. Het is afhankelijk van de aard van het specifieke gg-gewas, en de omstandigheden waaronder het gewas geteeld wordt.

Binnen de EU is er discussie of bij de toelating van gg-gewassen niet alleen gekeken moet worden naar veiligheid voor mens en milieu maar ook sociaal-economische aspecten in overweging genomen moeten worden. In opdracht van de minister van VROM, Jacqueline Cramer, heeft de COGEM een signalering uitgebracht waarin criteria opgesteld zijn om te bepalen of gg-gewassen een bijdrage leveren aan verduurzaming van de landbouw.<sup>72</sup> Uitgangspunt hierbij is dat mede vanwege het maatschappelijk onbehagen, toelating van gg-gewassen moet bijdragen aan verduurzaming van de landbouw. Met een beoordeling op duurzaamheid kan de hierboven geschetste discussie geconcretiseerd en ingekaderd worden.

## 6.8 TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

### 6.8.1 Vergroting areaal gg-gewassen

De recente voedselcrisis waarbij de voedselprijzen hoog opliepen, heeft in verschillende landen geleid tot meer aandacht voor genetische modificatie. China heeft aangekondigd 3,5 miljard dollar te gaan investeren in gg-gewassen.<sup>73</sup> Een deel van het geld zal overigens aan 'consumentenvoorlichting' besteed worden. Australië lijkt zijn beleid over gg-landbouw te herzien. Verschillende Australische deelstaten hebben in het verleden moratoria ingesteld op de teelt van gg-gewassen. Echter in de deelstaten Victoria en Nieuw Zuid-Wales is het jarenlange moratorium in 2008 opgeheven. Verder heeft ook de regering van de belangrijke landbouwdeelstaat Western Australia aangekondigd het moratorium op te heffen.<sup>74</sup> Naar verwachting zullen meer landen volgen, waardoor het areaal gg-gewassen in de komende jaren verder zal toenemen.

Naar verwachting zullen in 2020 in alle belangrijke agrarische productiegebieden buiten de EU gg-gewassen geteeld worden.

### 6.8.2 Meer soorten, meer eigenschappen

Naast de op dit moment geteelde gg-gewassen (koolzaad, maïs, soja en katoen) en eigenschappen (herbicidentolerantie en insectenresistentie) zullen in de toekomst meer gewassen met andere eigenschappen op de markt komen.

Op dit moment zijn er ca. 30 commerciële gg-gewassen ('events') die wereldwijd geteeld worden. In een rapport van het Joint Research Centre wordt voorspeld dat in 2015 het aantal gg-gewassen tot boven de 120 gegroeid is.<sup>21</sup> Gewassen waarvan als eerste commerciële introductie verwacht wordt zijn ondermeer aardappel, tarwe, verschillende koolsoorten, pinda, aubergine en tomaat.

De ontwikkeling van een gg-gewas van laboratoriumexperiment tot commercieel gewas duurt ongeveer tien jaar. De eerste fase van kleinschalige veldproeven geven een indicatie welke gewassen in de komende tien jaar gecommmercialiseerd zullen worden. Uit een analyse van wereldwijd uitgevoerde veldproeven blijkt dat er aan talloze gewassen gewerkt wordt, met een keur van verschillende eigenschappen. Deze gewassen omvatten bijna alle bekende akkerbouwgewassen en groentegewassen, maar ook siergewassen, bomen en grassen. Slechts een deel van deze gewassen zal de fase van commercialisering bereiken. Sommige ingebouwde eigenschappen zullen hun beloftes niet kunnen waarmaken, andere zullen commercieel niet aantrekkelijk blijken. Indien zelfs een fractie van de nu geteste gewassen een commercieel succes wordt, leidt dit tot een aanzienlijke verbreding van het palet aan gg-gewassen. De huidige vier gg-gewassen zijn allen 'bulk grondstoffen' die verwerkt worden in veevoeder of in voedingsmiddelen. Veel van de gg-gewassen die nu ontwikkeld worden zijn voor de consument meer 'herkenbare' producten, zoals tomaten, aardappels of groentes die direct geconsumeerd kunnen worden.

Het huidige onderzoek richt zich op het introduceren van ziekteresistenties en plaagresistenties in gewassen, een andere of gewijzigde samenstelling van inhoudsstoffen, productieverhoging, stresstoleranties (zout en droogte) en zogenaamde 'gezondheidsbevorderende' stoffen. Gewassen met ziekteresistenties en gewijzigde inhoudsstoffen zijn nu al op de markt. In het laatste geval gaat het bijvoorbeeld om gg-mais met een verhoogd lysinegehalte, zodat dit aminozuur niet meer aan veevoeder toegevoegd hoeft te worden. Ook de zetmeelaardappelen van AVEBE of BASF met een veranderd amylose- of amylopectinegehalte vallen onder deze categorie. Nieuwe toepassingen zijn in de toekomst te verwachten voor droogtetolerante gewassen of gg-gewassen die de consument een direct voordeel bieden.

### **Gezonder voedsel**

Gg-gewassen die de consument een voordeel moeten bieden worden al vele jaren aangekondigd, zonder dat er daadwerkelijk producten op de markt verschenen zijn. Dergelijke gg-gewassen met 'consumenteneigenschappen' passen in een algehele trend van gezondheidsbevordering door voedsel. Veredelingsbedrijven en de voedselindustrie zien daarin kansen. Inmiddels is er zoveel kennis verzameld over het metabolisme in de plant en welke rol specifieke genen daarin spelen en zijn er zoveel genen beschikbaar, dat de eerste producten in de pijplijn zitten. Het gaat bijvoorbeeld om gewassen met verhoogde gehalten aan anti-oxidanten (flavonoiden, anthocyaan, etc.), of omega-vetzuren e.d.. Deze gewassen of de afgeleide voedselproducten worden een belangrijke rol toegedicht bij het voorkomen van ziekten, het tegengaan van chronische aandoeningen of zelfs het terugdringen van obesitas. De producten die thans op de markt zijn, zoals de 'vistive' soja met een verlaagd linoleenzuurgehalte is via conventionele veredeling verkregen.

Verschiede producenten hebben aangekondigd met gezondheidsbevorderende gg-producten te komen. In Canada heeft Pioneer inmiddels een vergunning gekregen voor gg-soja met een verhoogd oliezuur gehalte. Volgens Pioneer is de olie stabiel bij hoge temperaturen waardoor er bij verwerking en gebruik geen of minder transvetzuren gevormd worden. Transvetzuren verhogen de kans op hart- en vaatziekten. De olie zal in 2010 op de markt verschijnen. Ook wordt door bedrijven gewerkt aan 'omega-3' gg-varianten van onder andere koolzaad en brassicasoorten.<sup>75,76</sup> In wortel is het calciumgehalte opgeschroefd door een gen uit zandraket, *Arabidopsis thaliana*, in te bouwen. Gebrek aan calcium veroorzaakt ondermeer botontkalking. Dierlijke producten zijn momenteel de belangrijkste bron van calcium in de voeding van de mens, en verbeterde plantaardige bronnen van dietair calcium kunnen

daarmee een bijdrage leveren aan duurzame voedselproductie. Uit voedingsproeven bleek dat de in de plant opgeslagen calcium ook door de mens opgenomen wordt.<sup>77</sup> Verder wordt veel onderzoek gedaan naar anti-oxidanten zoals vitamine C, vitamine E, carotenoïden en flavonoïden. Anti-oxidanten zouden een DNA-beschermende werking hebben waardoor de vorming van kanker wordt tegen gegaan. Er zijn onder meer gg-tomaten ontwikkeld met een verhoogd anthocyaangehalte.<sup>78</sup> In een voedingsexperiment met gg-muizen bleek dat de consumptie van de gg-tomaten mogelijk een gunstig effect heeft om kanker te voorkomen.<sup>79</sup>

Of gewassen met 'gezondheidsbevorderende inhoudsstoffen' een commercieel succes worden, hangt sterk af van de vraag in hoeverre de claims standhouden. Anti-oxidanten liggen bijvoorbeeld onder vuur. Uit onderzoek blijkt dat onder bepaalde omstandigheden anti-oxidanten ook kankercellen kunnen helpen om te overleven.<sup>80</sup>

Ook worden er gewassen ontwikkeld voor ontwikkelingslanden waar de problemen met ondervoeding en effecten van slechte voeding het hoogst zijn. Zo is het wetenschappers gelukt om het gehalte van drie vitamines in maïs te verhogen.<sup>81</sup> Het gehalte bètacaroteen was zelfs 169 keer hoger dan normaal. In het BioCassava Plus project<sup>82</sup> wordt gewerkt aan ziekteresistente cassave cultivars met een verhoogde voedingswaarde en een verlaagd cyanidegehalte. Cassave is een belangrijk voedselgewas in Afrika met als voordeel dat de knollen lang opgeslagen kunnen worden. De bijproducten zijn verhandelbaar op de wereldmarkt als diervoedergrondstoffen. De betrokken wetenschappers hebben genen in de plant ingebouwd om het vitamine A en vitamine E gehalte te verhogen, het ijzer en zinkgehalte te verhogen, het eiwitgehalte te verhogen en het cyanidegehalte te verlagen, en virusresistentie te verkrijgen. Dit soort projecten is overigens omstreden. Critici wijzen erop dat tekorten aan vitamines en nutriënten worden veroorzaakt door eenzijdige voeding en dat geldgebrek hieraan ten grondslag ligt. Zij zien niets in een technische oplossing voor een maatschappelijk probleem.

### **Stresstolerante gewassen**

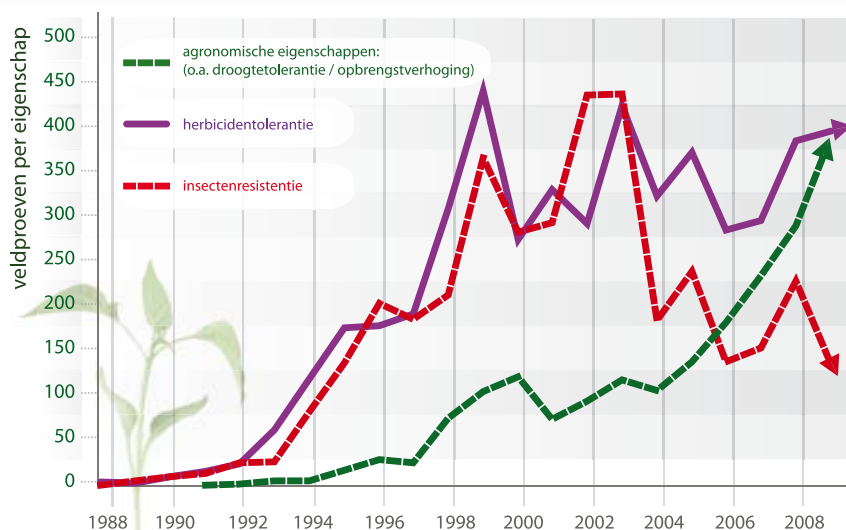
Droogtolerantie is een speerpunt bij de grote veredelingsbedrijven en in het publieke onderzoek in veel landen. Droogte- en zouttolerantie wordt gezien als een noodzakelijk hulpmiddel om de landbouwproductie te kunnen verhogen (telen in droge gebieden) of te handhaven (in verzilte gebieden). Watertekort wordt in de toekomst een van de grote beperkingen voor de landbouw.

Droogte- en zouttolerantie is een complex fysiologisch vraagstuk waarbij cascades van genen betrokken zijn.<sup>83</sup> Het genomicsonderzoek aan een modelplant als de zandraket heeft een belangrijke impuls gegeven aan de zoektocht naar de mogelijkheid van het verkrijgen van stresstoleranties.<sup>84</sup> Veel werk richt zich op de genen betrokken bij de inductie van de zogenaamde stressgerelateerde genen. Veldproeven met droogtetolerante tarwe vinden in verschillende landen plaats, waaronder Mexico en Australië.<sup>85,86,87</sup> Ook worden er proeven gedaan met droogtetolerante rijst, suikerriet, maïs, koolzaad en katoen.<sup>88</sup> In China worden al sinds 1998 veldexperimenten uitgevoerd met droogte- en zouttolerante rijst.<sup>89</sup> De resultaten lieten zien dat de gg-rijst onder droogtecondities 22 tot 34% meer korrels vormt dan de controle planten.<sup>90</sup>

Het aantal veldproeven met gg-gewassen met verbeterde agronomische eigenschappen, zoals stresstoleranties loopt gestaag op.

Verschillende bedrijven hebben aangekondigd binnen enkele jaren met gewassen te komen met een betere droogtetolerantie. Zo heeft Monsanto gemeld dat 'droogtetolerante' maïs zich in de laatste fase voor commerciële introductie bevindt en aangemeld is bij de FDA voor toelating.<sup>91</sup> Deze gg-maïs zou 6 à 10% meer opbrengst leveren dan conventionele tarwe in 'droogtegebieden' in de VS.

## Veldproeven in de Verenigde Staten: toename van testen op agronomische eigenschappen



bron: APHIS data (ISB 2008), Stein & Rodriguez-Cerezo (2009) JRC technical Note JRC52545

### Complexere gewassen

Steeds vaker worden meerdere transgenen in een plant ingebouwd. Dit kan rechtstreeks door genetische modificatie maar ook door conventionele kruisingen tussen verschillende gg-planten. In Canada en de VS is een gg-mais toegelaten, waarin acht verschillende Bt genen en herbicidentolerantiegenen aanwezig zijn.<sup>92</sup> Dit zogenaamde stapelen ('stacking') van genen zal steeds verder doorgaan.

Met de toegenomen kennis over de stofwisselingsprocessen in de plant, worden steeds meer genen geïdentificeerd die betrokken zijn bij de aanmaak van bepaalde metabolieten. Metabolieten die een rol hebben bij de afweer tegen plagen, fungeren als smaak of geurstoffen of andere nuttige inhoudsstoffen, of een rol spelen bij stresstoleranties zijn van grote interesse voor de veredeling. In de toekomst zullen groepen van genen in de plant worden ingebouwd om gehele stofwisselingsprocessen in de plant te introduceren.

Daarnaast worden nieuwe technologieën zoals 'zinc finger technology'<sup>93, 94</sup> ontwikkeld om gerichte veranderingen in het genoom van planten aan te brengen of genen gericht in te bouwen. Met behulp van zinc finger technologie zijn al herbicidentolerante planten gecreeerd. De nieuwe technieken hebben als groot voordeel boven de bestaande methoden, dat ze gerichte en specifieke veranderingen kunnen introduceren. Daarmee wordt ook het verschil met moderne veredelingstechnieken gericht op het introduceren van specifieke eigenschappen steeds kleiner.

De teelt van gg-gewassen zal de komende jaren wereldwijd een steeds grotere vlucht nemen. Naast de bekende gewassen zullen steeds meer andere gewassen met nieuwe landbouwkundige eigenschappen geteeld gaan worden. Droogte- en zouttolerantie zullen een belangrijke positie gaan innemen en één van de aanjagers zijn voor het vergroten van het areaal gg-gewassen. Naar verwachting zullen tussen 2010 en 2015 de eerste gg-gewassen met een verbeterde droogteresistentie op de markt verschijnen.



### 6.8.3 Meer vermengingsproblemen in de EU

De invloed van Europa op de ontwikkelingen rond genetische modificatie in de landbouw is beperkt. Binnen Europa zal in de komende tien jaar de teelt van gg-gewassen beperkt blijven door de maatschappelijke (en politieke weerstand). Europa zal grote hoeveelheden gg-veevoedergrondstoffen blijven importeren.

Bij een steeds groter wereldwijd areaal van gg-gewassen zullen de onbedoelde vermengingen met ggo's steeds verder toenemen. Nu al bevatten partijen of scheepsladingen maïs en soja regelmatig vermengingen met ggo's die (nog) niet in Europa zijn toegelaten. Controle is duur (tienduizenden euro's per schip) en niet sluitend.<sup>22</sup> Daarbij zal door de toename van verschillende gg-gewassen vermengingen in steeds meer producten optreden.

De huidige gg-gewassen zijn ontwikkeld door bedrijven in Noord-Amerika en Europa, en worden hoofdzakelijk geteeld in Noord- en Zuid-Amerika. De ontwikkelaars vragen in de regel wereldwijd toelatingsvergunningen aan vanwege afzetmogelijkheden en om vermengingsproblemen met niet toegelaten ggo's te voorkomen (nultolerantie). Onderdeel van de vergunning is dat de ontwikkelaars detectiemethoden overleggen om de ggo's te kunnen opsporen. In de komende jaren zal een aanzienlijk deel van de gg-gewassen ontwikkeld worden in Azië, bestemd voor de lokale markt. Daarom valt het te betwijfelen of voor deze gg-gewassen toelating in de EU zal worden aangevraagd.<sup>21</sup> Dit betekent dat er ook geen detectiemethoden voor deze ggo's overlegd zullen worden, en vermengingen bij import in de EU niet detecteerbaar zijn.

De grote importstromen in combinatie met het grote aantal verschillende producten waarin vermenging kan optreden, maakt een effectieve overheidscontrole onhaalbaar. De overheid zal daardoor vaker te maken krijgen met door derden aangetoonde vermengingen. Opgemerkt moet worden dat de vermengingen meestal betrekking hebben op gg-gewassen die elders zijn toegelaten en daarom geacht worden geen risico's voor mens en milieu te hebben. Wel zullen actiegroepen en tegenstanders van genetische modificatie de vermengingen presenteren als een falen van de overheid en als blijkt dat de veiligheid niet gewaarborgd is.

Daarbij zal vermenging ook een ander karakter krijgen. Vermenging zal niet alleen optreden als kleine percentages ggo's in grote partijen grondstoffen maar ook in herkenbare producten die door de consumenten gekocht worden ('whole foods'). Gedacht kan hierbij worden aan bijvoorbeeld tomaten of groenten. Vermenging kan al beginnen bij de zaden die boeren kopen. Lage percentages vermengingen in zaaizaad zijn mogelijk niet aantoonbaar of liggen onder de tolerantiedrempel. Eén zaadje kan echter leiden tot kilo's gg-producten.

Het aantal vermengingen met gg-producten zal de komende tien jaar sterk toenemen. Een sluitende controle op vermenging is (in de toekomst) onmogelijk. Vermenging zal zich niet beperken tot contaminaties in bulkgrondstoffen maar ook voorkomen in consumentenproducten, als groenten en fruit.

### 6.8.4 Toenemende prijzen in de EU

De vraag naar landbouwproducten zal in de komende jaren wereldwijd toenemen, hierdoor neemt de invloed van Europa als afzetmarkt af. Het aandeel gg-gewassen en producten op de wereldmarkt zal hierdoor toenemen. De extra prijs die betaald moet worden voor ggo-vrije of conventionele producten zal hierdoor oplopen. Hierdoor kunnen de voedselprijzen in Europa sterker stijgen dan in andere delen van de wereld.

Bij de huidige gewassen die voornamelijk gebruikt worden als veevoer, is dit voornamelijk van invloed op veevoederbedrijven die ggo-vrij veevoeder aanbieden aan specifieke afnemers

zoals biologische boeren. Bij een toename van de soorten gg-gewassen die geteeld worden, zal het echter ook andere voedselproducten treffen.<sup>95</sup>

De stijgende voedselprijzen zullen ertoe leiden dat er meer gg-producten in de winkelschappen verschijnen. Hoewel consumenten in enquêtes e.d. aangeven niet gediend te zijn van gg-voedsel, zullen de meeste consumenten deze producten kopen. Het koopgedrag blijkt veelal meer te worden beïnvloed door zaken als prijs, gewoontes en gemak dan door persoonlijke waarden en principiële keuzes. Voor de overheid schuilt een gevaar in de kloof tussen principiële overwegingen en feitelijk gedrag. In weerwil van hun eigen koopgedrag zullen sommige consumenten het de overheid kwalijk nemen dat er door hen ongewenste gg-producten in de schappen liggen. In de perceptie van deze consumenten zal de overheid tekort schieten in de bescherming van de consument.

In de komende tien jaar zal de prijs van gg-vrije producten stijgen. De gestegen prijzen kunnen ertoe leiden dat er meer gg-producten in de winkelschappen zullen verschijnen en dat de overheid in de perceptie van sommige consumenten tekort zal schieten in de bescherming van de consument.

### 6.8.5 Meer invloed van klein aantal buitenlandse multinationals

Mede onder de invloed van de technologie-intensivering en daarmee kapitaalintensivering van de veredeling, neemt de schaalvergroting in deze sector toe. Op dit moment wordt de veredelingssector al grotendeels beheerst door een beperkt aantal multinationals. Deze schaalvergroting zal verder doorzetten. Binnen enkele jaren zullen alleen nog hele grote multinationale bedrijven bestaan en kleinere bedrijven die zich richten op specifieke nichemarkten. Een aantal factoren draagt bij aan deze ontwikkeling, waaronder de opmars van octrooien in de veredeling. In de veredelingssector is er al sprake van hoge toetredingsdrempels in verband met de noodzaak te beschikken over 'eigen' veredelingsmateriaal, dat door de genoemde ondermijning van de 'breeders exemption' door het octrooirecht nog verder bemoeilijkt zal worden. Verder blijkt uit onderzoek van de OECD dat er in de agrosector minder kapitaal beschikbaar is voor startende bedrijven (start-ups) dan in de medische sector.<sup>28</sup> Biotechnologie zou juist kansen moeten bieden voor nieuwe bedrijven, maar vanwege het gebrek aan durfkapitaal komt dit niet van de grond.

Bij ongewijzigd beleid bestaat de mogelijkheid dat rond 2020 er geen zelfstandige Nederlandse (middel)grote veredelingsbedrijven meer zijn door verdergaande consolidatie binnen de sector. Door de technologische ontwikkelingen vervagen de grenzen tussen moderne plantenbiotechnologische veredelingstechnieken en genetische modificatie. Indien Europa geen oplossing biedt voor de problematiek rond deze nieuwe veredelingstechnieken en deze blijft beschouwen als genetische modificatie, zal toepassing van veel van dit type onderzoek naar het buitenland verdwijnen. Immers in veel landen buiten de EU worden deze technieken die overigens veelal in Nederland zijn ontwikkeld, niet gezien als genetische modificatie. Onderzoek en productontwikkeling zullen daarom deels naar buiten de EU verplaatst worden. De resulterende gewassen of planten zijn niet of nauwelijks te onderscheiden van conventionele veredelingsproducten en kunnen ongemerkt in het latere veredelingsproces opgenomen worden. Ook de opmars van de octrooiering zal de positie van het Nederlandse bedrijfsleven verzwakken. Octrooien zijn niet los te zien van de kapitaalintensivering en de monopolisering die de veredelingsindustrie ondergaat. De investeringen moeten terugverdiend worden en het kwekersrecht biedt daartoe minder ruimte. Het kwekersrecht is de succesformule geweest binnen de Nederlandse veredelingssector, en heeft geleid tot een gestage stroom van nieuwe innovatieve plantenvariëteiten, door een optimaal gebruik van de beschikbare genetische

variatie. Voor kleine tot middelgrote bedrijven is toegang tot bestaande variëteiten als uitgangsmateriaal voor het veredelingsproces van levensbelang. Grote multinationals hebben voldoende uitgangsmateriaal in eigen bezit om gewassen te ontwikkelen. Een belangrijke vraag is of voortgaande monopolisering in de sector wel gewenst is en het gebruik van genetische variatie ten behoeve van de voedselzekerheid in de toekomst wel gewaarborgd blijft.

Bij ongewijzigd beleid bestaat de mogelijkheid dat rond 2020 de veredelingssector wereldwijd in handen zal zijn van een paar grote multinationals, met uitzondering van kleinere sectoren zoals de sierteelt. Dit zal leiden tot een verminderde concurrentie op de zaai- en pootgoedmarkt en een versmalling van het aanbod van gewasvariëteiten. Ook de positie van het Nederlandse veredelingsbedrijfsleven zal onder druk komen te staan. R&D en andere activiteiten zullen deels naar buiten de EU verdwijnen.

## 6.9 DILEMMA'S VOOR POLITIEK EN BELEID

Wereldwijd zal in de komende tien jaar zowel het areaal gg-gewassen als de soorten gg-gewassen toenemen. Europa blijft naar verwachting grotendeels afwijzend tegenover de teelt van gg-gewassen en gg-voedselproducten. Dit heeft een aantal consequenties voor de maatschappij en de overheid.

Bij import van voedselproducten zal het aantal vermengingen van (nog) niet toegelaten ggo's sterk oplopen. Een effectieve controle van overheidswege is zowel vanuit financieel als technisch oogpunt niet haalbaar. Controle wordt daarmee een zaak van het bedrijfsleven. Bedrijven zullen hoge kosten moeten maken die ze zullen verhalen op hun afnemers. Gezien de grote importstromen en een toenemend aantal soorten gg-gewassen zal een sluitende controle echter niet haalbaar zijn. Deze problematiek treft Nederland in het bijzonder vanwege de positie van de Rotterdamse haven.

Vermenging met ggo's zal door een groot deel van het publiek geassocieerd worden met veiligheidsrisico's. Echter in de meeste gevallen zal het ggo's betreffen die in het land van herkomst toegelaten en beoordeeld zijn op veiligheid van mens en milieu.

### 6.9.1 De kloof tussen EU en andere productielanden

Door het toenemende areaal gg-gewassen elders in de wereld neemt het aantal vermengingen bij import in de EU toe, terwijl een effectieve controle op niet toegelaten ggo's onmogelijk is. De overheid staat voor de keus dit te accepteren of de regelgeving aan te passen.

De overheid staat voor de vraag hoe ze de kloof tussen de EU en belangrijke landbouwproductielanden op het gebied van ggo's kan verkleinen en de effecten kan verminderen. Mogelijke keuzes hierbij zijn:

- **Berusten.** De Nederlandse en Europese overheid kan besluiten het huidige beleid te handhaven en te accepteren dat een sluitende controle niet mogelijk is en dat er vermengingen zullen optreden. Dan is het van belang aan publiek en consument duidelijk te maken dat onbedoelde vermenging a priori geen veiligheidsrisico met zich meebrengt. Het leidt echter wel tot beperking van de keuzevrijheid van de consument.
- **Versnellen.** De overheid kan daarnaast besluiten om het EU vergunningsproces voor toelating van gg-gewassen te versnellen zodat de problematiek met vermenging van (nog) niet in de EU gg-producten verminderd wordt. Opgemerkt moet worden dat dit alleen soulaas biedt voor gg-gewassen waarvoor een EU-toelatingsvergunning wordt aangevraagd.

- **Gedogen.** Ook kan de EU in navolging van een land als Zwitserland besluiten een laag percentage vermenging met niet toegelaten ggo's te accepteren mits het gg-product op veiligheid beoordeeld is in andere landen. Het dilemma hierbij is dat niet duidelijk is wanneer een veiligheidsbeoordeling in een ander land gelijk geacht kan worden aan de Europese beoordelingsprocedure.

### 6.9.2 De invloed van multinationals

Gezien de ontwikkelingen op het gebied van concentratie en IP-bescherming in de internationale veredelingsindustrie staat de overheid voor de vraag of, en op welke wijze, zij mogelijke ongewenste effecten van monopolisering in de voedselvoorziening moet helpen voorkomen.

Biotechnologie is een van de aanjagers van de schaalvergroting in de veredelingssector. Deze schaalvergroting leidt ertoe dat in 2020 een klein aantal multinationals de (westerse) markt zal beheersen. Het huidige beleid ten aanzien van octrooien, en de regelgeving ten aanzien van de toelating van gg-gewassen en de daarmee gepaard gaande hoge kosten, werken de schaalvergroting verder in de hand.

Monopolisering in de gewasveredeling en de daarmee gepaard gaande verminderde concurrentie kan in de toekomst leiden tot een vermindering van het aanbod van gewasvariëteiten. Bij toenemende octrooiëring van gewaseigenschappen en gewassen zal de beschikbaarheid van genetische variatie verminderen. Deze 'genetische erosie' van landbouwvariëteiten zou ertoe kunnen leiden dat de wereldvoedselzekerheid op langere termijn bedreigd wordt. Gezien de ontwikkelingen op het gebied van concentratie en intellectual property-bescherming in de internationale veredelingsindustrie, staat de overheid voor de vraag of zij ongewenste effecten moet helpen voorkomen. De volgende (deel)vragen spelen bij deze problematiek:

1. Moet en kan de overheid maatregelen nemen om de positie van midden- en kleinbedrijven in de veredeling te bevorderen ten opzichte van multinationals om daardoor verdergaande monopolisering tegen te gaan in een markt die essentieel is voor de wereldvoedselvoorziening in de toekomst?
2. Moet en kan de overheid maatregelen nemen om ongewenste effecten van de interferentie van kwekersrecht en octrooirecht in de plantenveredeling te voorkomen?
3. Moet, en kan, de overheid expliciete eisen stellen aan de manier waarop intellectueel eigendom van (vrije toegang tot) technieken en uitvindingen die direct voortvloeien uit het publiek gefinancierde onderzoek wordt beschermd, ook binnen publiek-private samenwerkingsverbanden?
4. Zijn bepaalde vormen van open bron benadering, *benefit sharing* en *patent pools* mogelijk en gewenst, en wat zijn de effecten daarvan?

### 6.9.3 De kaders van de regelgeving

De ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie hebben de huidige kaders van de EU ggo-regelgeving achterhaald waardoor keuzevrijheid en innovatie in het geding komen. Het dilemma voor de overheid is dat oplossingen binnen de huidige regelgeving tot verdere inconsistenties en onduidelijkheden leiden, terwijl aanpassing van de regelgeving door een deel van de bevolking als een onterechte vrijstelling van de ggo-regelgeving gezien zal worden.

De positie van het Nederlandse veredelingsbedrijfsleven wordt verzwakt, doordat de EU ggo-regelgeving niet is toegesneden op de vervaging van de grenzen tussen genetische modificatie en andere biotechnologische technieken. Bepaalde biotechnologische technieken zullen hierdoor in de EU onder de regelgeving voor genetische modificatie vallen, terwijl ze buiten de EU vrijelijk toegepast kunnen worden. Dit leidt ertoe dat R&D activiteiten naar buiten de EU zullen verplaatst worden. Verplaatsing van R&D activiteiten is relatief eenvoudig voor



multinationals maar aanzienlijk lastiger voor het MKB, waartoe de meeste Nederlandse bedrijven behoren.

De (Europese) overheid staat voor het dilemma of ze voor iedere nieuwe moleculaire veredelings techniek een besluit moet nemen of de resulterende producten onder de ggo-regelgeving in de EU vallen, of dat de kaders van de regelgeving herzien moet worden. Aan beide keuzes kleven nadelen:

- Bij een afweging per techniek zullen er inconsistenties en onduidelijkheden voor bedrijven, burger en consumenten ontstaan.
- Een herziening van de regelgeving kan ertoe leiden dat sommige producten in de toekomst niet langer als een ggo worden aangeduid. Dit kan op verzet stuiten van bepaalde groepen consumenten en burgers.



## 2020: waarheid of fictie?

[vorige](#) [volgende](#)

4 juni 2020

[home](#) [nieuwe ontwikkelingen](#) [fictie](#)

## Consument en Voedsel

Mopperend over de hoge voedselprijzen loopt een klant langs de winkelschappen. Minachtend valt zijn oog op de aanbiedingen van **gezondheidsbevorderend voedsel** 'met **verhoogd gehalte anti-oxidanten**, **biotechnologisch versterkt**'. Allemaal onzin en **wetenschappelijk onbewezen**, denkt hij. Hij is blij dat de hype rond gezondheidsbevorderende stoffen op zijn retour is. Alsof hij ooit **genetische gemodificeerd voedsel** zou kopen.

Maar ja, zijn buurman vertelde hem laatst dat op talloze producten vermeld staat dat deze mogelijk **ggo-bestanddelen** bevatten of met behulp van **genetische modificatie** zijn geproduceerd. Typisch iets voor zijn buurman om **etiketten** te lezen, alsof hij niets anders te doen heeft. Volgens zijn buurman zou die vermelding uit voorzorg gebeuren omdat **vermengingen met ggo's gemeengoed** zijn en **controle te duur** en feitelijk **niet uitvoerbaar** is. Om klachten en **juridische problemen** te voorkomen zijn de winkelbedrijven daarom maar overgegaan tot **massale ggo-etikettering**. Het verbaast hem niks, bedrijven en de overheid doen maar raak. Zijn buurman beweert dat alleen de **biologische producten gegarandeerd ggo-vrij** zijn. In de biologische sector zou een volledige **ketenbeheersing** doorgevoerd zijn die garandeert dat de aangeboden producten aan de **criteria van biologische teelt** voldoen. Het zal wel, alsof hij van zijn salaris dure biologische producten kan kopen.

Bij de zelfafrekenbalie glijdt zijn blik langs het beeldscherm met het laatste nieuws. Weer veel politiek gekrakeel over de **hoge voedselprijzen** en de **effecten op de koopkracht**.

De EU-commissaris voor mededinging heeft hoge **boetes** uitgedeeld aan een aantal **multinationals** wegens **kartelvorming**. Dit na klachten van boeren over de **prijzen van zaaizaad en pootgoed** en het feit dat ze met handen en voeten gebonden zijn aan deze zaadleveranciers. Het zal hem benieuwen of dit zal leiden tot prijsverlagingen. Zuchtend loopt hij naar de uitgang.



## 7 BIOTECHNOLOGIE BIJ DIEREN: DE OPMARS VAN KLONEN

Wereldwijd worden biotechnologische technieken bij dieren steeds meer toegepast, bijvoorbeeld voor biomedische doeleinden zoals kanker en erfelijke en verworven ziekten en de ontwikkeling en productie van medicijnen. Daarnaast wordt onderzoek verricht naar productiedieren met als doel de bevordering van diergezondheid en vermindering van milieueffecten. Een ander doel is de productie van waardevolle biologische stoffen (andere dan de medicijnen die al werden genoemd), zoals een eiwithormoon dat melkafgifte bij runderen stimuleert.

Het klonen van dieren zal in Europa vanwege de gereserveerde houding voorlopig geen grote vlucht nemen. In Nederland is het klonen van dieren verboden, tenzij er een speciale vergunning wordt gegeven. Maar buiten Europa is de maatschappelijk weerstand veel kleiner, en het valt te verwachten dat het gebruik van de kloontechniek daar zal toenemen. Terughoudendheid in Nederland zou de komende jaren kunnen leiden tot een kennisachterstand over deze technologieën en de producten die ermee vervaardigd zijn. Afgezien daarvan zal de overheid hoe dan ook beleid moeten ontwikkelen over de vraag of en hoe producten die het resultaat zijn van klonen op de Nederlandse markt mogen verschijnen.

### 7.1 ONTWIKKELINGEN IN HET ONDERZOEK

Met uitzondering van het biomedische onderzoek dat ook in Europa toenemend gebruik maakt van genetisch gemodificeerde proefdieren, vindt veel van het onderzoek met biotechnologische technieken momenteel plaats in de geïndustrialiseerde landen buiten de Europese Unie zoals Noord-Amerika, maar ook in toenemende mate in landen in Zuidoost Azië (China, Zuid-Korea, Singapore) en Zuid-Amerika (Brazilië en Argentinië). Sommige van deze nieuwe ontwikkelingen bevinden zich nog in een beginstadium, andere daarentegen krijgen al toepassing op een enigszins grotere schaal, zoals het klonen van dieren en de genetische modificatie van dieren voor het produceren van geneesmiddelen. Alhoewel deze laatste ontwikkelingen niet in Europa plaatsvinden, valt te verwachten dat Europa – en dus ook Nederland – de komende tien jaar geconfronteerd wordt met deze ontwikkelingen die zich wereldwijd voordoen.

In Nederland richt de biotechnologie bij dieren zich vooral op biomedisch onderzoek. Dit heeft een groot wetenschappelijk en (bio)medisch belang. Onderzoek aan kanker, verouderingsziekten, stofwisselingsziekten, hart- en vaatziekten, ziekten van het afweersysteem, (nieuwe) virussen, aangeboren afwijkingen, stamcellen, nieuwe geneesmiddelen, toxische stoffen etc. is ondenkbaar zonder gebruik te maken van genetisch gemodificeerde dieren. Hiermee kunnen immers inzichten verkregen worden in de aard en ontstaanswijze van ziekten, die niet langs andere wegen kunnen worden opgedaan. Tevens worden hiermee dieren verkregen die het ziektebeeld bij de mens modelleren en gebruikt worden voor de ontwikkeling van preventie, diagnostiek, prognose en nieuwe behandelwijzen. Hierbij is de muis verreweg het meest gebruikte proefdier en de zebra vis is in opkomst. Er worden ook andere dieren dan muizen gebruikt. In de VS is een genetisch gemodificeerde aap tot stand gebracht. De wens van de EU om geen onderzoek te doen met of aan apen (non-humane primaten) zal waarschijnlijk voorlopig niet kunnen worden gerealiseerd bij onderzoek naar bijvoorbeeld xenotransplantatie, medische biologicals en neuropsychologie omdat hier gevalideerde alternatieven ontbreken. Genetisch gemodificeerde diermodellen verschaffen voor enkele toepassingen een alternatief voor apen.

Veel van de huidige mogelijkheden om (nieuwe) ziekten op te sporen, te diagnosticeren en gericht te behandelen zijn in sterke mate afhankelijk van biomedisch onderzoek, waarbij biotechnologie bij dieren essentieel is. Ook onderzoek naar de effecten van voedingsbestanddelen en nutraceuticals maakt deels gebruik van genetisch gemodificeerde dieren.

Naast de biomedische toepassingen zal wereldwijd ook meer onderzoek worden gedaan aan genetische modificatie van dieren ten behoeve van andere doeleinden. Een voorbeeld is het



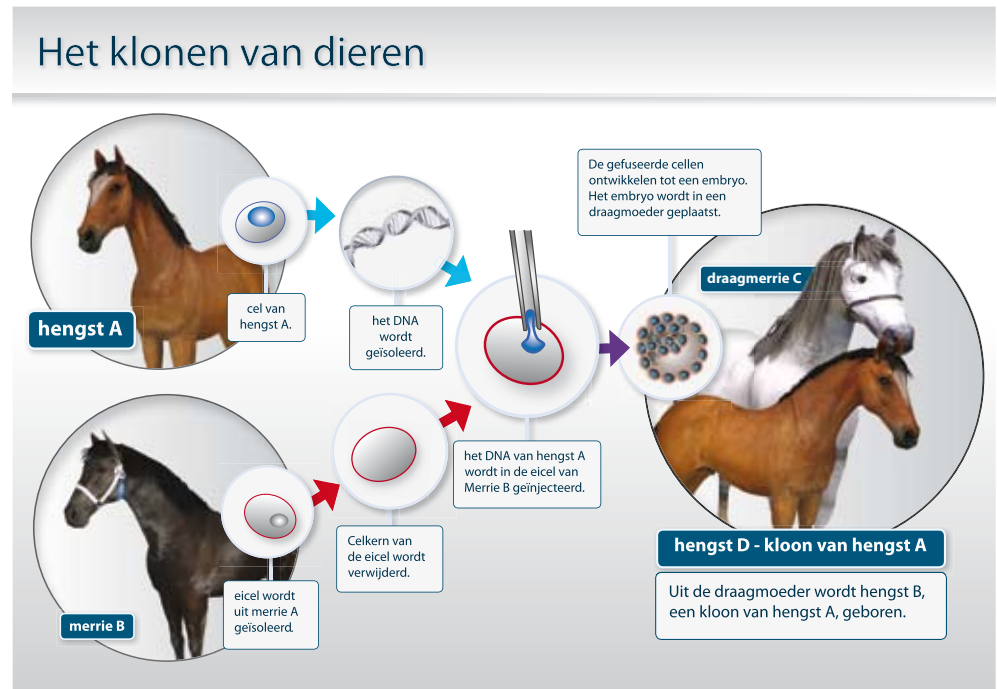
genetisch modificeren van dieren van legkippenrassen zodanig dat embryo's gesekst kunnen worden en de eieren, waarin zich haantjes bevinden niet uitgebroed worden. Indien deze toepassing zich zou doorzetten zullen wellicht miljoenen haantjes niet behoeven te worden gedood direct na hun geboorte.

Een ander voorbeeld is China dat de komende jaren miljoenen euro's zal investeren in onderzoek naar verhoging van de voedselproductie waarbij ook ingezet wordt op het gebruik van nieuwe technologieën in zowel planten als dieren. De combinatie van genetische modificatie van dieren gevolgd door klonen zal in China mogelijk toegepast worden om aan de toenemende binnenlandse vraag naar dierlijk eiwit te voldoen.

In de vorige trendanalyses is uitgebreid ingegaan op de biomedische toepassing van biotechnologie en de productie van diergeneesmiddelen door gebruik te maken van genetische modificatie van dieren. Naar verwachting is het klonen van dieren, al of niet in combinatie met genetische modificatie, een belangrijke ontwikkeling voor de komende tien jaar en zullen we ook in Nederland hiermee worden geconfronteerd.

## 7.2 KLONEN VAN (LANDBOUWHUIS)DIEREN

Dieren worden voor verschillende doeleinden gekloneerd. Belangrijke toepassingen van het klonen van dieren zijn biomedisch onderzoek, voedselproductie, en de productie van waardevolle stoffen. Daarnaast worden in de literatuur regelmatig andere toepassingen genoemd, zoals het tot leven wekken van uitgestorven diersoorten, het voor uitsterven behoeden van diersoorten, het klonen van onvruchtbare fokdieren, o.a. voor topsport en het klonen van het (eigen) gezelschapsdier.



Onder klonen wordt verstaan dat genetisch identieke nakomelingen ontstaan van een dier zonder daarbij sprake is van geslachtelijke voortplanting. Het klonen van dieren door middel van kerntransplantatie wordt al meer dan tien jaar toegepast en verder ontwikkeld. In 1996 is het meest spraakmakende gekloonde dier geboren: 'Dolly'. Dolly was het eerste levensvat-



bare gekloonde schaap. Dit schaap werd verkregen door middel van de zogenaamde somatische celkerntransplantatie (SCNT) techniek. Na die tijd zijn er ongeveer twintig andere diersoorten langs deze weg gekloond. Wereldwijd is een aantal biotechnologiebedrijven actief die SCNT commercieel toepassen om biomedische producten te maken. Er zijn nu een paar duizend gekloonde (landbouwhuis)dieren voor deze doeleinden.

#### Gekloonde dieren

Schaap	1996	Roslin Institute, Schotland
Muis	1997	University of Hawaii, VS
Koe	1997	American Breeders Service, Wisconsin, VS
Varken	2000	PPL Therapeutics, Inc, Schotland
Gaur (Aziatisch wild rund)	2001	Advanced Cell Technology, VS
Kat	2001	Texas A&M University, VS
Moeflon	2001	University of Teramo, Italië
Konijn	2002	INRA, Frankrijk
Hert	2003	Texas A&M University, VS
Paard	2003	Laboratory of Reproductive Technologies Cremona, Italië
Rat	2003	Genoway, VS
Muieldier	2003	University of Idaho, VS
Fruityvlieg	2004	University Halifax, Canada
Waterbuffel	2005	Guangxi University, China
Hond	2005	Seoul National University, Korea
Geit	2006	Royan Institute, Iran
Rhesusaap	2007	Oregon National Primate Research Center, VS
Wolf	2007	Seoul National University, Korea
Fret	2009	University of Iowa, VS & Jilin University, China
Kameel	2009	Camel Reproduction Center, Verenigde Arabische Emiraten

### 7.2.1 Klonen voor biomedisch onderzoek

Er zijn twee hoofdlijnen van medisch onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van gekloonde dieren: onderzoek naar ziekten waarbij dieren als model worden gebruikt en onderzoek naar de productie van medicijnen.

#### Onderzoek naar ziekten

Het klonen van dieren bij onderzoek naar ziekten levert sneller een transgeen diermodel op. Het is daarmee een alternatief voor het gedurende vele generaties fokken van dieren, waarmee zowel grote(re) aantallen dieren als meer tijd en hogere kosten gemoeid zijn. Het voordeel is tevens dat een model ontstaat met genetisch identieke dieren, waardoor onbekende genetische verschillen die het onderzoek verstoren, uitgesloten worden. Dit is ook één van de voordelen die de huidige niet gekloonde muis als proefdiermodel biedt. Bij veel gebruikte muizenstammen zijn in de loop van decennia talrijke zogenaamde isogene stammen verkregen door inteeltfok. Deze zijn genetisch vrijwel identiek zonder dat SCNT werd toegepast, hetgeen bijdraagt aan de standaardisatie en daarmee aan de reductie van het aantal dieren dat nodig is voor een bepaalde proefopzet. Via SCNT kunnen genetisch identieke dieren verkregen worden, echter zonder dat de chromosomenparen identiek zijn zoals bij een inteeltstam. De klonen vormen dan ook geen nieuwe lijn omdat bij onderling gepaarde klonen weer

allerlei combinaties van chromosomen zouden ontstaan. De techniek van klonen is daarmee te weinig efficiënt om vergelijkbare proefdieren te verkrijgen.

### **Productie van medicijnen**

In de Trendanalyse biotechnologie 2007 is al melding gemaakt van de toelating op de Europese markt van het medicijn ATryn<sup>®</sup>, dat door genetisch gemodificeerde geiten wordt geproduceerd. Ook het Nederlandse Pharming heeft een medicijn, Rhucin ontwikkeld, een recombinante C1-remmer voor de behandeling van acute aanvallen van erfelijke angioedeem, dat geproduceerd wordt in de melk van konijnen en in de laatste klinische fase van testen verkeert. Dit zijn echter geen gekloonde dieren.

In verschillende landen, zoals Australië en Nieuw-Zeeland, Azië (vooral China en Japan) en Zuid-Amerika (vooral Argentinië) wordt er echter wel veel onderzoek gedaan om gekloonde dieren in te zetten voor de productie van medicijnen. In Australië en Nieuw-Zeeland bevindt het klonen zich nog in het onderzoeksstadium en zijn er veel discussies in wetenschappelijke, maatschappelijke en politieke kringen. In Argentinië worden bij verschillende bedrijven gekloonde runderen gehouden die belangrijke geneesmiddelen als insuline en menselijk groeihormoon (zullen) gaan produceren, en die zijn verkregen uit genetisch gemodificeerde lichaamscellen.<sup>1</sup>

### **7.2.2 Klonen voor voedselproductie**

In Europa vindt het klonen van dieren met het oog op grootschalige voedselproductie niet of nauwelijks plaats, vanwege maatschappelijke en ethische bezwaren die in ieder geval in de Europese Unie vrij algemeen gevoeld worden. De Nederlandse veehouderij, veefokkerij en het wetenschappelijk fokkerijonderzoek zien tot dusver niet veel heil in het klonen van dieren. In Wageningen wordt bijvoorbeeld door een combinatie van klassieke kruisingen en embryoselectie aan de hand van genetische markers (bepaald met moderne moleculair biologische technieken) geprobeerd nakomelingkoeien te verkrijgen, waarbij het gehalte aan onverzadigde vetzuren of eiwitten (caseïne t.b.v. kaasproductie) in de melk verhoogd is. In andere delen van de wereld, vooral buiten Europa, wordt anders gedacht over het gebruik van gekloonde dieren om dit proces te versnellen.

In de VS bijvoorbeeld wordt de laatste jaren hard gewerkt aan het klonen van dieren voor de voedselproductie, vooral ten behoeve van vleesproductie. In de VS heeft de FDA<sup>2,3</sup> aangegeven dat vlees van gekloonde dieren geen gevaren oplevert voor de volksgezondheid en dat ook het etiketteren geen zin heeft. Producten van gekloonde dieren zijn namelijk niet aantoonbaar verschillend van producten van niet-gekloonde dieren. Dit maakt het bijzonder moeilijk om gekloonde dieren of producten van gekloonde dieren te traceren. Hooguit is een administratieve tracersing mogelijk. Dit kan tot gevolg hebben dat (producten van) gekloonde dieren of hun nakomelingen op de Nederlandse markt komen, zonder dat het bekend is.

Van de overheid mag worden verwacht dat zij beleidsmatig op deze problematiek en de maatschappelijke discussie, ook in Europees verband, inspeelt en dat zij haar positie bepaalt ten aanzien van de te verwachten import van (vlees)producten of de dieren.

### **7.2.3 Klonen voor productie van waardevolle stoffen**

In november 2008 is men in Argentinië begonnen met een project om runderen te klonen die Bovine Somatotropine (BST) zullen gaan produceren voor de VS, Mexico en Brazilië. (Bovine Somatotropine is een eiwithormoon, ter stimulering van de melkgift, dat aangemaakt wordt in de hypofyse van runderen.) Met een relatief gering aantal dieren is op deze wijze de gehele wereldmarkt van dit product te voorzien. In de VS, Mexico en Brazilië

wordt door de toediening van BST de lactatieperiode sterk verlengd. In deze landen wordt BST al vele jaren gebruikt, dit in tegenstelling tot Europa, waar geen BST aan de runderen wordt toegediend.

#### 7.2.4 Klonen voor andere toepassingen

In de literatuur worden naast de drie genoemde doelen – biomedisch onderzoek, voedselproductie en waardevolle stoffen – regelmatig andere toepassingen genoemd, zoals het tot leven wekken van uitgestorven diersoorten, het voor uitsterven behoeden van diersoorten, het klonen van onvruchtbare fokdieren, o.a. voor topsport en het klonen van het (eigen) gezelschapsdier. Het tot leven wekken van uitgestorven soorten en het voor uitsterven behoeden van bedreigde soorten zijn nog zulke speculatieve toepassingen, dat voor zover nu te overzien ze niet relevant zijn voor de komende tien jaar. Wel wordt vitaal weefselmateriaal ingevroren met het idee dat we daar mogelijk in de toekomst iets aan hebben.

Voor het klonen van een gezelschapsdier is de technologie in principe beschikbaar. Het is echter duur en bewerkelijk zodat het naar verwachting voorlopig nog geen grote vlucht zal nemen. Bovendien kleeft er het grote ethische bezwaar aan dat meerdere soortgenoten nodig zijn om te klonen: embryodonoren en embryo-ontvangers. Deze soortgenoten worden dan instrumenteel gebruikt om dat ene huisdier opnieuw tot stand te brengen.

Ook voor de gewone fokkerij is klonen nog een te moeizame, inefficiënte en kostbare aangelegenheid. Het klonen zal zich daarom voorlopig wel beperken tot speciale toepassingen waarbij het wel lonend is, zoals het klonen van topdieren of dieren met zeer specifieke eigenschappen.

Het invriezen van lichaamscellen vindt wel toepassing voor het bewaren van een voldoende aantal individuen van oorspronkelijke huisdierrassen, om de genetische diversiteit van productiedieren niet geheel verloren te laten gaan. Via reproductief klonen, dus gericht op verdere voortplanting zonder genetische modificatie, kunnen deze cellen ooit weer tot dieren worden gebracht, wanneer nodig. Het reproductief klonen van waardevolle (maar onvruchtbare) fokdieren vindt momenteel op zeer bescheiden schaal toepassing. Daarnaast is er kleinschalig begonnen met het klonen van waardevolle paarden in Frankrijk en de VS voor de fokkerij van paarden voor de topsport. Zo wordt door een bekende stoeterij en fokbedrijf van springpaarden in België al regelmatig klonen geïmporteerd van succesvolle springpaarden. Ook springruiters in Nederland tonen belangstelling voor deze gekloonde paarden. Publicaties hierover in de vakpers hebben tot dusver echter weinig stof doen opwaaien.

### 7.3 BEZWAREN TEGEN KLONEN

Er bestaan in Europa verschillende bezwaren tegen het klonen van dieren. Daarbij kunnen drie typen worden onderscheiden: bezwaren die de consequenties voor de mens centraal stellen, bezwaren met betrekking tot welzijnsgevolgen voor de dieren en bezwaren die vallen onder de noemer inbreuk op de intrinsieke waarde van het dier of anderszins onnatuurlijk handelen.

#### 7.3.1 Bezwaren voor mensen

Zoals boven vermeld is er geen enkele reden te veronderstellen dat de consumptie van vlees van gekloonde dieren een gezondheidsrisico voor de mens inhoudt. Indien het klonen van landbouwhuisdieren een algemene praktijk wordt, zal het wel sociaal-economische gevolgen kunnen hebben. Naar analogie van de trend in de landbouwtechnologie, zou een beperkt aantal spelers de markt kunnen gaan beheersen, en is er toenemende specialisa-

tie en afhankelijkheid van boeren (uit ontwikkelingslanden), waardoor de kloof tussen arme en rijke landen mogelijk wordt vergroot. Het zijn ontwikkelingen die niet specifiek aan het klonen verbonden zijn – ze spelen ook bijvoorbeeld bij genetische modificatie of fokkerij door middel van selectie zonder enige vorm van genetische modificatie – maar er wel door versterkt worden.

Een bezwaar van een andere orde richt zich op de mogelijkheid tot ontwikkeling van technologieën bij dieren die ook toepasbaar kunnen zijn op mensen en waarbij mogelijk misbruik kan voorkomen.

Waar het gaat om waardevolle stoffen en producten, geproduceerd met behulp van kloon-technologie, bepaalt de opvatting van de consument uiteindelijk de mogelijke vermarkting daarvan. Als het gaat om alleen een efficiëntere productie is de verwachting dat de Europese consument daar een weerstand tegen heeft zoals dat tot nu toe ook bij genetische modificatie van planten het geval is. Echter, wanneer milieu- en klimaatdoelstellingen, diergezondheid of productveiligheid, c.q. gezondheidsbevorderende producteigenschappen hiermee bevorderd zouden kunnen worden, kan het op termijn mogelijk komen tot een afweging van belangen en misschien leiden tot een zekere mate van acceptatie.

### 7.3.2 Bezwaren voor dieren

#### **Dierenwelzijn**

Er zijn veel bezwaren vanuit welzijnsoverwegingen tegen het klonen van dieren aan te voeren. Klonen van dieren is tot nu toe een tamelijk moeizame bezigheid. Slechts een fractie van de pogingen leidt tot de geboorte van een levensvatbaar dier en veel dieren hebben gezondheidsproblemen en vaak (maar niet in alle gevallen) een verminderde spontane levensduur. Een mogelijke reden hiervoor is dat de gebruikte celkern beschadigingen en mutaties in het DNA heeft opgelopen en ook epigenetische veranderingen heeft ondergaan, die de ontwikkeling van een nieuw volwaardig individu nadelig kunnen beïnvloeden. In een recent onderzoek<sup>4</sup> werd echter gemeld dat nakomelingen van gekloonde dieren door geslachtelijke voortplanting geen afwijkingen hebben. Dit suggereert dat de epigenetische afwijkingen als gevolg van klonen hersteld worden als het erfelijke materiaal onderhevig is aan het natuurlijke proces van gametogenese.

#### **Instrumentalisering**

Een ander moreel bezwaar tegen het klonen van dieren is dat het voorbij gaat aan de intrinsieke waarde en het dier, de natuurlijke orde doorbreekt en het dier en zijn nakomelingen verder instrumentaliseert. Dit bezwaar is voor veel mensen wellicht het meest doorslaggevend, maar klonen verschilt daarin niet fundamenteel van genetische modificatie dat ook door velen als een inbreuk op de intrinsieke waarde en als een instrumentalisering van het dier en zijn nakomelingen wordt gezien.

Voor sommigen is het gebruik van dieren zo bezwaarlijk dat ze hun ongenoegen op zeer activistische wijze kenbaar maken en er niet voor terugdeinzen zowel mens als dier grote schade toe te brengen. Bij wetsovertreding spreekt de Nederlandse overheid van dierenrechtenextremisme en dat wordt door de AIVD en de regering beschouwd als een bedreiging van de nationale veiligheid. Het kabinet heeft in een brief aan de Tweede Kamer in maart 2009 aangegeven dat er een intensivering van de landelijke aanpak van dierenextremisme zal komen en dat daarvoor verschillende sporen zullen worden bewandeld.

#### **Biodiversiteit**

Er bestaat al langere tijd gerichte aandacht voor de biodiversiteit van landbouwhuisdieren.<sup>5</sup> De meeste productie van dierlijke producten vindt wereldwijd plaats met een zeer beperkt aantal rassen en gebruikskruisingen die goed produceren onder de huidige omstandigheden. Dit leidt tot het verlies van grote aantallen meer traditionele rassen die alleen nog op kleine schaal



gehouden worden of geheel verloren gaan. Op langere termijn kan dit een bedreiging zijn voor de dierlijke productie en diergezondheid omdat de omstandigheden kunnen veranderen door bijvoorbeeld klimaatverandering, verminderde beschikbaarheid van hoogwaardige voederge-wassen of veranderde gezondheidsstatus van het vee. Genetische diversiteit is van belang om door selectief fokken de eigenschappen van het gebruiksvet te kunnen veranderen.<sup>6</sup>

## 7.4 KANSEN VOOR HET KLONEN

Naast bezwaren biedt klonen ook kansen. In de literatuur worden er verschillende genoemd. In vergelijking met de normale foktechnieken, kan klonen veel sneller bepaalde eigenschappen in de populatie brengen. Dit is met name het geval bij dieren met een relatief lang generatie interval en weinig nakomelingen, zoals runderen en paarden. Wordt in de gewone fokkerij vooral via de vaderlijn gewenste eigenschappen in de populatie gebracht, de kloontechniek maakt dit veel meer mogelijk via de moederlijn.

Klonen zou ook een bijdrage kunnen leveren aan het behoud van oorspronkelijke huisdier-rassen. Tot nu toe wordt gebruik gemaakt van het invriezen van embryo's en sperma. Het is daarbij nodig van een tamelijk groot aantal individuen het genetisch materiaal te bewaren. In het geval van embryo's wordt de gehele genetische code bewaard, maar dat is kostbaar en vergt een groot aantal moederdieren. Het bewaren van sperma is gemakkelijker en goedkoper maar dan wordt slechts een halve set chromosomen bewaard. Het invriezen van lichaamscel-len met oog op reproductief klonen in de toekomst is goed uitvoerbaar en betaalbaar.

Een ander voordeel betreft wetenschappelijk onderzoek waar dieren met exact dezelfde ge-netische achtergrond nodig zijn. Dergelijke dieren hebben niet de genetische variatie, die normaal bij een proef een verstorende rol kan spelen. Dit betekent ook dat, om dezelfde be-trouwbare informatie te krijgen uit een proef, er minder proefdieren nodig zijn of er kan meer informatie verkregen worden dan bij de klassieke proeven met hetzelfde aantal dieren. Bij muizen en ratten zijn deze mogelijkheden al lang beschikbaar in de vorm van inteelt-stammen en eerste-generatie kruisingen daarvan. Bij andere diersoorten zijn de mogelijk-heden tot reductie van genetische variatie zeer beperkt als geen gebruik gemaakt wordt van klonen. Tot dusver zijn dit echter veelal theoretische voordelen, die in de praktijk nog bewezen moeten worden.

## 7.5 DE TOEKOMST VAN DE KLOONTECHNOLOGIE: DRIE ONTWIKKELINGSLIJNEN

Ontwikkelingen rondom het klonen van dieren in de toekomst zijn nog omgeven door vraag-tekens. Enerzijds zijn belangrijke wetenschappelijke ontdekkingen en technische doorbra-ken op dit gebied vaak onvoorspelbaar en daarmee moeilijk in een toekomstscenario in te passen. Ontwikkelingen op het terrein van stamcelonderzoek (zie hoofdstuk 4) zouden bij-voorbeeld een sterke invloed kunnen hebben op vergelijkbaar onderzoek bij dieren met ge-volgen voor klonen. Anderzijds is de ontwikkeling en toepassing van klonen met behulp van SCNT-technologie kostbaar en arbeidsintensief, vooral bij grote dieren, en daarmee sterk af-hankelijk van de financieringsbereidheid van investeerders. Dit betekent dat het onderzoek onderhevig is aan onvoorspelbare conjuncturele schommelingen.

Daarnaast is de ontwikkeling van biotechnologisch klonen van dieren voor een belangrijk deel ook afhankelijk van maatschappelijke acceptatie omdat het bepalend is voor implemen-tatie en winstgevendheid. Zoals ook op andere terreinen van de biotechnologie (bijvoorbeeld bij planten) wordt hierover in verschillende delen van de wereld verschillend geoordeeld. In Europa wordt op deze terreinen in het algemeen met een grote mate van reserve en voorzich-tigheid gereageerd.

Wat geschetst kan worden, is wat er zich de afgelopen jaren heeft ontwikkeld en wat er, die lijn doortrekkend, de komende tien jaren te verwachten is met alle vermelde onzekerheden. De wetenschappelijke ontwikkeling van het klonen van dieren bevindt zich in feite nog steeds in de beginfase, ondanks het feit dat al twaalf jaar geleden het eerste zoogdier is gekloond. Veel vragen zijn nog niet opgelost.

Zoals eerder is aangegeven doen zich bij het klonen van dieren nog vele problemen voor. Het welzijn en de gezondheid van de gekloonde dieren laat nog veel te wensen over. Veel gekloonde dieren hebben een kortere levensduur dan hun op klassieke wijze gefokte soortgenoten. Zoals reeds opgemerkt is een mogelijke reden hiervoor dat de gebruikte celkern beschadigingen en mutaties in het DNA heeft opgelopen en ook epigenetische veranderingen heeft ondergaan, die de ontwikkeling van een nieuw volwaardig individu nadelig kunnen beïnvloeden. Het valt te voorzien dat het veel onderzoek zal kosten om deze beperkingen te vermijden. Daarnaast wordt vaak onderschat dat ook omgevingsfactoren en oncontroleerbare epigenetische factoren een grote invloed hebben op het uiteindelijke fenotype van het gekloneerde individu. Ook is er nog te weinig bekend over de langetermijneffecten op de gezondheid en welzijn van gekloonde dieren en hun eventuele nakomelingen.

Literatuur over de toekomstverwachting van het klonen van dieren is schaars. Op basis van die beperkte literatuur mag worden verwacht dat de ontwikkeling en het gebruik van de techniek van het klonen de komende tien jaar zich langs een drietal lijnen verder zal ontwikkelen:

1. **Verbetering van technieken.** Voor het toepasbaar maken van de kloontechnologie voor praktische toepassingen zullen de wetenschappelijke instellingen zich vooral richten op verbetering van de kloontechnologie om zodoende de negatieve effecten voor de gezondheid en het welzijn van gekloonde dieren te verminderen. Dit onderzoek zal veel tijd en inspanning vergen en wordt momenteel in Nederland niet gedaan.
2. **Combinatie van technieken.** Het wetenschappelijke onderzoek zal zich tevens richten op combinaties van biotechnologische technieken, zoals een combinatie van genetische modificatie en klonering van dieren. Ook combinatie met ontwikkelingen op het terrein van stamcellen kunnen een sterke invloed hebben op biotechnologisch klonen. Op dit terrein kunnen verdere ontwikkelingen worden verwacht.
3. **Technieken voor productie.** Bedrijven en instellingen over de gehele wereld zullen zich richten op experimenten met gekloonde dieren om speciale producten te maken. Bij de productie van medicinale eiwitten is ook de te realiseren zuiverheid van belang. De investeringen zijn dusdanig hoog dat deze technologie zich alleen laat toepassen voor producten die een hoge opbrengst per eenheid product opleveren. Hoewel het produceren van vlees, melk en eieren door middel van (nakomelingen van) gekloonde dieren technisch mogelijk is, is het naar verwachting de eerstkomende jaren niet economisch lonend. Over de kans dat op grote schaal producten van gekloonde dieren in de winkelschappen zullen verschijnen wordt echter verschillend gedacht. De EFSA<sup>7</sup> verwacht dat binnen afzienbare tijd er toch wel vlees van gekloonde dieren op de markt zal komen. Vele anderen verwachten dat een grote afzet op de markt voorlopig niet te verwachten is.

## 7.6 DILEMMA'S VOOR POLITIEK EN BELEID

### 7.6.1 Kennisachterstand in Nederland

In de EU staat een meerderheid van de burgers vooralsnog afwijzend ten aanzien van het klonen van dieren voor voedselproductie.<sup>8</sup> De belangrijkste bezwaren tegen het klonen zijn de langetermijneffecten voor de dieren en de natuur alsook de langetermijneffecten op de gezondheid van mensen en de veiligheid van de producten. Indien de langetermijneffecten van klonen beheerst kunnen worden en nakomelingen inderdaad weinig hinder ondervinden, dan zullen de ethische bezwaren zich vermoedelijk vooral richten op het aspect van in-

trinsieke waarde en meer in lijn komen met die tegen genetische modificatie. Bovenstaande wordt onderstreept door het onderzoek van het CSG dat is uitgevoerd ten behoeve van deze trendanalyse.

In vele andere landen buiten de EU wordt er in het algemeen positiever tegen het klonen van dieren aangekeken of is het een veel minder belangrijk punt van discussie. De Europese Commissie heeft aangegeven dat zij in 2009 een standpunt zal formuleren naar aanleiding van de gegevens van de Eurobarometer<sup>8</sup>, het wetenschappelijke rapport van de EFSA<sup>7</sup> en de opinie van de EGE<sup>9</sup>.

Het klonen van dieren zal in Europa vanwege de, in het algemeen, afkeurende of gereserveerde houding van de maatschappij voorlopig geen grote vlucht nemen. Op dit moment is het klonen van dieren in Nederland verboden, tenzij er een speciale vergunning wordt gegeven. Daarentegen is buiten Europa de maatschappelijk weerstand dusdanig geringer dat verwacht mag worden dat het gebruik van de kloontechniek bij dieren, in de toekomst steeds meer in combinatie met andere nieuwe technologieën sterker wordt benut en dat tengevolge daarvan Nederland en mogelijk ook bepaalde andere Europese landen de komende tien jaar achterop zullen raken wat betreft de kennis over en de toepassing van deze technologieën.

Voor Nederland is derhalve de belangrijkste beleidsvraag: hoe kan worden voorkomen dat op dit gebied een kennisachterstand ontstaat ten opzichte van sommige EU-landen en landen buiten de EU?

### 7.6.2 Gekloonde dieren op de Europese markt

Een politieke vraag zal zijn of in de EU consumptiegoederen van gekloonde dieren op de Europese markt mogen komen. Op basis van Europese regels is het mogelijk deze producten te weren. Wel zou grote importbeperkingen van producten van gekloonde dieren kunnen leiden tot nieuwe WTO-handelsgeschillen. Daarbij zullen non-trade argumenten, en de maatschappelijke, ethische en welzijnsdiscussie in WTO-verband zeker een rol spelen.


In vele Europese publicaties komt naar voren dat de maatschappelijke discussie op het gebied van klonen van dieren essentieel is om duidelijkheid te krijgen wat we met deze techniek willen en kunnen. Onbevooroordeelde, betrouwbare, gedegen wetenschappelijke gegevens, integer communiceren met betrekking tot de voor- en nadelen van klonen van dieren en de producten en ruimte voor pluriforme opvattingen daarvan zijn essentiële voorwaarden om een maatschappelijke discussie in goede banen te leiden.

Er mag worden verwacht dat in het buitenland het klonen van dieren o.a. wordt ingezet ten behoeve het maken van speciale producten of sportdoeleinden en van voedselproductie. Dergelijke dieren, hun nakomelingen en de producten daarvan zijn niet te onderscheiden van normaal gefokte dieren of producten daarvan, zoals melk of vlees.

In dit kader zijn er drie mogelijke houdingen van de overheid:

- 1. Verbieden zonder meer.** Dat wil zeggen beleid ontwikkelen dat erop is gericht te voorkomen dat dergelijke producten op de Nederlandse markt verschijnen.
- 2. Verbieden-tenzij.** Dat wil zeggen deze producten en dieren in Nederland accepteren maar het huidige nee-tenzij-beleid ten aanzien van kloneringsonderzoek handhaven.
- 3. Toestaan mits.** Dat wil zeggen deze producten en dieren in Nederland accepteren en toestaan dat ook in Nederland het klonen van dieren mogelijk wordt: een ja-mits beleid.

In het eerste geval zullen er, naast de moeilijkheid om deze producten te detecteren, waarschijnlijk problemen ontstaan in verband met de WTO-afspraken. In het tweede geval blijft het huidige, maatschappelijk meer geaccepteerde beleid overeind, maar zal wel uitgelegd moeten worden dat er geen garanties kunnen worden gegeven dat de producten of de dieren zelf niet herkenbaar kunnen worden gemaakt en dat etikettering van producten geen zin heeft. Tevens zal aan producenten en onderzoekers uitgelegd moeten worden waarom zij niet



hetzelfde mogen doen als hun buitenlandse collega's. Dit is feite dezelfde problematiek die ook is gesignaleerd in het hoofdstuk over genetische modificatie en plantaardige productie. In het derde geval zal het omgekeerde plaatsvinden. De overheid zal moeten aangeven hoe de 'mits' moet worden ingevuld. Dit kan zo restrictief worden dat zij in principe weer op het nee-tenzij beleid uitkomt. Als het beperkt wordt ingevuld, dan kan dit weer stuiten op maatschappelijk verzet van bepaalde groepen burgers.



**2020: waarheid of fictie?**vorige ● volgende ●

2 mei 2020

[home](#) [nieuwe ontwikkelingen](#) [fictie](#)

## Harddravers

Op de drafbaan Duindigt in Wassenaar verschijnt de Harddraver Jacintha aan de start met op de sulky de Franse pikeur Charles Devinne voor de internationale koers "Grote Prijs der Lage Landen". Deze merrie heeft dit jaar fantastische prestaties in het internationale veld laten zien, o.a. door de *Prix d'Amerique* (Vincennes, Frankrijk) met een paardlengte te winnen, met een kilometertijd van 1 minuut 15 seconden, het nieuwe baanrecord.

Het bijzondere is dat het paard **een kloon** is van een zeer veelbelovende jonge Franse merrie die na haar eerste (gewonnen) koers tijdens de training bij een verkeersongeluk om het leven kwam. Toen, in 2012, is wat **huidmateriaal afgenomen** dat later **gebruikt is om te klonen**, en behalve Jacintha zijn er nu in Frankrijk en de Verenigde Staten nog 4 gekloonde **volle zusters**. Naast Jacintha is ook Heaven (USA) in de sport gestart maar de andere zusters werden direct ingezet in de fokkerij.



De afgelopen jaren is er veel **discussie** geweest, zowel in de **politiek** als in de wereld van de **paardensport**, over de **toelating van gekloonde dieren tot wedstrijden en fokkerij**. De **onbekendheid** met het fenomeen 'gekloond dier' was voor de internationale hippische autoriteiten een reden om eerst in de landen waar niet zoveel **publieke onrust** ontstond over gekloonde paarden, deze dieren toe te laten tot wedstrijden. Jacintha is daarmee niet het enige gekloonde paard dat meedoet aan wedstrijden, maar wel het bekendste en meest succesvolle.

Nu blijkt dat gekloonde dieren tot **prestaties** kunnen komen die **vergelijkbaar** zijn met dieren die **op de gebruikelijke wijze gefokt** zijn, is er volgens de paardensportorganisaties **geen doorslaggevende reden** om deze dieren, mits er geen **aanwijzingen** zijn voor **afwijkingen die gezondheid, fitheid of welzijn** kunnen aantasten, uit te sluiten van deelname aan wedstrijd sport of fokkerij.

Jacintha was, vanwege haar topseizoen, favoriet voor de Grote Prijs. Het liep anders dan verwacht omdat ze, aan de leiding in de laatste bocht, in galop sprong en daarom gediskwalificeerd werd. Jammer voor degenen die op Jacintha hadden ingezet, maar we zijn ervan overtuigd dat we dit paard nog vaak zullen zien schitteren.

## 8 TERUGKERENDE THEMA'S

Uit de voorgaande hoofdstukken blijkt dat biotechnologie kansen biedt om een aantal van de grote wereldproblemen aan te pakken: ziekten, opwarming van de aarde, of het wereldvoedselvraagstuk. Maar deze kansen hebben ook keerzijdes en ze roepen vragen op.<sup>1</sup> In de voorgaande hoofdstukken is een reeks onderwerpen te onderscheiden die telkens terugkeren. Kort gezegd zijn ze samen te vatten onder de noemers vertrouwen in de overheid, autonomie, solidariteit, risicoperceptie, octrooien, achterblijvende regelgeving, en afnemende beleidsruimte van de overheid.

Die terugkerende thema's monden in dit hoofdstuk uit in zes belangrijke vragen rondom biotechnologie. Vragen die liggen op het gebied van het vertrouwen en de rol van de burgers, internationale solidariteit met de armsten in onze wereld, het bezit van kennis, regelgeving, en de rol en verantwoordelijkheid van wetenschappers.

### 8.1 VERTROUWEN IN DE OVERHEID

Bij een aantal trends blijken burgers, patiënten of consumenten weinig vertrouwen te hebben in de overheid. Biotechnologische ontwikkelingen worden deels omarmd, omdat ze oplossingen lijken te bieden voor maatschappelijke vraagstukken. Er is echter ook bezorgdheid over eventueel misbruik van informatie, of over mogelijke onbekende en onbeheersbare gevolgen die sommige toepassingen met zich mee kunnen brengen. Mensen voelen een onbehagelijkheid bij technologische ontwikkelingen die het leven raken en waarvan ze de consequenties moeilijk kunnen overzien. Mede uit het CSG-onderzoek blijkt ook een gebrek aan vertrouwen in de overheid als waarborg voor privacy en voorkoming van misbruik, en voor veiligheid voor mens en milieu. Ook worden er vraagtekens gesteld bij de rol van de overheid als bron van onafhankelijke informatie. Het meest wordt getwijfeld aan het vermogen van de overheid om veiligheid of privacy te garanderen. De overheid zou achter de ontwikkelingen aanlopen, of geen partij zijn voor de grote multinationals. Dit leidt tot een roep om een instantie die de rol van onafhankelijke waarborg kan invullen. Onduidelijk is hoe men dit vorm zou moeten geven.

### 8.2 AUTONOMIE: KEUZEDWANG EN OVERLOAD AAN INFORMATIE

Technologische ontwikkelingen leggen een nadruk op de autonomie van mensen, in negatieve en positieve zin. Technologie maakt veel meer mogelijk waardoor mensen kunnen kiezen voor bijvoorbeeld wel of geen medische test of behandeling, wel of geen genetisch gemodificeerd voedsel en wellicht in de toekomst wel of geen biobrandstoffen. Dit leidt vaak tot verzoeken om meer informatie, maar meer informatie kan ook leiden tot een overload waardoor mensen zich afsluiten. Bovendien is het ook niet zeker of de informatie die gegeven wordt voldoende toegankelijk is of goed aansluit bij de beleving van consumenten of patiënten. Bekend is dat informatie over genetische modificatie op het etiket vaak niet wordt gelezen, maar onduidelijk is of dat komt doordat mensen zich ervan afsluiten, niet geïnteresseerd zijn, de informatie niet goed toegankelijk is, of niet goed aansluit bij de beleving van consumenten of patiënten.

Het kan ook zijn dat er sociale druk ontstaat die tot gevolg heeft dat autonomie een pseudo-autonomie wordt, waarbij mensen zich door verwachtingen van anderen laten leiden omdat zij onvoldoende mogelijkheden bezitten om een doordachte keuze te maken. Daarmee ontstaat de vraag of mensen feitelijk adequaat uitdrukking willen of kunnen geven aan hun autonomie.

## 8.3 SOLIDARITEIT: TECHNOLOGISCHE ONTWIKKELINGEN ALS BEDREIGING

Solidariteit blijkt een belangrijk ethisch principe te zijn in de afwegingen rond biotechnologie. De kansen die biotechnologie biedt worden in sommige gevallen als een bedreiging voor de solidariteit gezien. Uit ondermeer het CSG-onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat burgers voorzien dat het in kaart brengen van aanleg voor ziekten, gevolgen zal hebben voor de verzekerbaarheid en tot uitsluiting zou kunnen leiden. Ook wordt gesteld dat technologische ontwikkelingen aan de ontwikkelingslanden voorbij gaan, waardoor biotechnologie de kloof tussen de ontwikkelde en onderontwikkelde landen verder zal verdiepen. Algemeen vindt men dat biotechnologische ontwikkelingen of toepassingen er niet toe mogen leiden dat groepen uitgesloten worden of zwaardere lasten moeten dragen.

## 8.4 RISICOPERCEPTIE: DE ROL VAN KENNIS

Kennis over biotechnologie en de eventuele consequenties van verkregen kennis of ontwikkelde toepassingen ontbreekt in grote groepen van de samenleving. Het beeld dat men heeft over de mogelijkheden, maar ook over de risico's van biotechnologie strookt vaak nauwelijks met wat wetenschappelijk vaststaat. De media berichten bijna wekelijks over de identificatie van weer een nieuw gen dat verantwoordelijk zou zijn voor een bepaalde ziekte, eigenschap of bepaald gedrag. Hierdoor kan het idee ontstaan dat genen de enige determinanten zijn en dat aan de hand van de genoomsequentie voorspeld kan worden aan welke ziekten men zal gaan leiden, of je verslaafd zal raken, en wat voor persoon je bent. Dat de associaties tussen de geïdentificeerde genen en de eigenschappen zwak is en dat het in het gunstigste geval gaat om een verhoogde kans op een bepaalde aanleg voor een aandoening of gedrag, is voor de meesten mensen onduidelijk. Dat de omgevingskant ook erg belangrijk is naast de genetische achtergrond lijkt uit het oog te worden verloren. Daarbij zijn de consequenties op lange termijn van sommige besluiten zoals het afstaan van materiaal aan een biobank voor deskundigen al moeilijk in te schatten, laat staan voor een leek.

Desondanks worden consumenten of patiënten geacht beslissingen te nemen over zaken zoals het afstaan van lichaamsmateriaal, het ondergaan van experimentele behandelingen, of het kopen van gg-voedsel. Sommige van die besluiten zijn van invloed op maatschappelijke belangen terwijl andere een individueel karakter hebben.

## 8.5 BESCHIKKINGSRECHT EN OCTROOIEN

### 8.5.1 Beschikkingsrecht

Nieuwe technologische ontwikkelingen kunnen leiden tot spanningen met bestaande tradities of opvattingen over eigendom en beschikkingsrecht. De beschreven problemen met betrekking tot biobanken of de vraag in hoeverre ouders het genoom van hun kind mogen laten screenen zijn hier voorbeelden van. Het blijkt immers mogelijk met de nieuwe technologische ontwikkelingen onderzoekers blijvend te laten beschikken over materiaal dat door patiënten voor een beperkt doel beschikbaar werd gesteld. Het laten screenen van een genoom van een kind door een ouder ontnemt het kind het recht om niet-weten. Ook in de niet medische technologische ontwikkelingen vinden we vergelijkbare spanningen. Wie beschikt er over biodiversiteit, van wie is de kennis die mede wordt verkregen uit indigenous knowledge. Bestaande regelingen met octrooien met betrekking tot genen lijken op hun grenzen te stuiten.



### 8.5.2 Remmende octrooien

Octrooiering wordt als een noodzakelijk hulpmiddel voor innovatie gezien en overheden hebben het verwerven van octrooien door bedrijven en onderzoeksinstituten gestimuleerd om economische vooruitgang te bevorderen. Doordat een octrooi het recht verleent om anderen uit te sluiten van (commercieel) gebruik van een uitvinding kan de investering in de ontwikkelingskosten terugverdiend worden. Octrooien zijn daarom een 'garantstelling' voor investeerders. De biotechnologie is op dit moment de sector met de meeste octrooiaanvragen. Er is echter een groeiende opinie dat de octrooipraktijk op het gebied van biotechnologie in de afgelopen jaren de innovatie heeft geremd en dat correctie noodzakelijk is. Octrooien zouden te makkelijk verleend zijn waarbij 'toepasbaarheid' en 'nieuwheid' onvoldoende meegewogen zouden zijn. Bij de octrooiverlening is inmiddels een kentering te bespeuren en wordt strenger getoetst op toepasbaarheid.

Critici zien het huidige octrooisysteem als een belemmering voor het ten goede komen van (bio)technologische vindingen aan de maatschappij, als een blokkade voor innovatie en vooroordeling van grote multinationale bedrijven. Zij wijzen erop dat bedrijven octrooien aanvragen niet alleen om intellectueel eigendom te beschermen maar ook om de markt af te schermen en concurrerende technologische innovaties te blokkeren.

In de klinische diagnostiek heeft de stapeling van octrooien tot hoge kosten voor de gezondheidszorg geleid en zelfs tot afname van het gebruik van genetische tests. Dit lijkt nu ook met stamcelonderzoek te gebeuren. Stapeling van octrooien waarbij een groot aantal verschillende octrooihouders betrokken is en waar vaak geen mogelijkheid is om van een andere technologie gebruik te maken, maakt onderhandelingen noodzakelijk en complex. In de landbouwsector zijn er zorgen over de eroderende positie van het kwekersrecht ten opzichte van het octrooirecht.

De discussie over de effecten van het octrooirecht speelt niet alleen in de biotechnologie, maar ook in andere sectoren. Een eventuele aanpassing van het octrooirecht zal niet eenvoudig zijn omdat deze in internationale verdragen is vastgelegd.

## 8.6 ACHTERBLIJVENDE REGELGEVING

Wet- en regelgeving blijven per definitie achter bij technologische ontwikkelingen. Proactief regelgeving opstellen is moeilijk doordat er op voorhand geen zicht is op hoe toepassingen er daadwerkelijk uit zullen zien. In regelgeving kunnen hoogstens kaders of voorwaarden gesteld worden, waarbinnen een casusgewijze afweging gemaakt moet worden. Ook dan is het onvermijdbaar dat de kaders van de regelgeving aangepast moet worden aan de technologische ontwikkelingen. Dit vraagt om een dynamische wet- en regelgeving. In de biotechnologie lijken de ontwikkelingen zich in een stroomversnelling te bevinden. De kaders van de wet- en regelgeving op nagenoeg alle gebieden lopen achter op de ontwikkelingen. Als de bestaande regelgeving onvoldoende rekening houdt met nieuwe technieken en toepassingen, kan dat verdere ontwikkelingen ernstig belemmeren, met gevolgen voor uiteenlopende groepen en activiteiten zoals patiënten, innovatie en economie. Anderzijds ontbreekt het aan mogelijkheden om ongewenste consequenties van nieuwe ontwikkelingen tegen te gaan. Een periodieke herziening van de regelgeving en haar uitgangspunten is daarom gewenst. Herziening van regelgeving over biotechnologie blijkt echter een moeizaam en tijdrovend proces. Zeker omdat deze regelgeving vaak niet nationaal maar Europees bepaald is en vooral als het om maatschappelijk of ethisch omstreden zaken gaat.

## 8.7 AFNEMENDE BELEIDSRUIMTE OVERHEID

Veel van de ontwikkelingen in de biotechnologie vinden plaats in een globale context. In alle sectoren van de biotechnologie vindt een schaalvergroting plaats. Producten en toepassingen



worden ontwikkeld door een steeds kleinere groep van grote bedrijven en multinationals die wereldwijd opereren. Nationale overheden worden daardoor geconfronteerd met een afnemende beleidsruimte. Dat wil zeggen dat ontwikkelingen die in Nederland of Europa maatschappelijk of ethisch ongewenst worden beschouwd, zoals het klonen of genetisch modificeren van dieren voor voedseldoeleinden of recreatieve toepassingen, wel in andere landen (zoals in Azië) en daardoor buiten onze invloedssfeer plaats vinden.

Hierdoor wordt het steeds moeilijker om met nationale of Europese regelgeving de ontwikkelingen in de biotechnologie bij te sturen. De producten of toepassingen van ongewenste ontwikkelingen kunnen zelfs door import op de Europese markt verschijnen, zonder dat er effectieve maatregelen zijn om deze te weren.

Deze afname van de nationale beleidsruimte treft overigens alle landen. Er kunnen ook ontwikkelingen in Europa plaatsvinden die elders als ongewenst ervaren worden of de ontwikkelingen daar beïnvloeden.

Regel- en wetgeving is overigens niet het enige instrument dat de overheid en maatschappij ter beschikking staat om richting aan ontwikkelingen te geven. Er zijn ook instrumenten van sociale of financiële aard. Nieuwe maatschappelijk omstreden technologische innovaties, zoals biotechnologie, vragen om een ander wijze van sturing dan regelgeving en wetenschappelijke risico-afweging alleen.<sup>2,3</sup> Burgers, stakeholders, overheid en wetenschappers moeten met elkaar in overleg gaan om gezamenlijk de doelen te formuleren die ze nastreven en de methoden bespreken die ze daarbij willen gebruiken. Door zoveel mogelijk partijen te betrekken bij dit overleg kan de overheid ook het eerder geconstateerde verlies van vertrouwen bij burgers en stakeholders tegen gaan. Uiteraard hangt dit ook samen met de vraag in hoeverre de overheid burgers betreft bij deze nieuwe vormen van governance.

Deze nieuwe vormen van overleg zijn ook bruikbaar om in samenspraak met buitenlandse overheden en partijen richting aan ontwikkelingen te geven. Een voorbeeld hiervan is de *Round Table on Responsible Soy (RTRS)*.<sup>4</sup> Dit is een internationaal platform waarin sojaproductanten, sojahandel, verwerkende industrie, banken en maatschappelijke organisaties samenwerken om duurzaamheidscriteria voor de mondiale sojateelt te ontwikkelen en in de praktijk te implementeren.

## 8.8 EPILOOG: VRAGEN VOOR DE OVERHEID

Twee belangrijke criteria bij de keuze van trends in deze trendanalyse zijn maatschappelijke impact en relevantie, zie hoofdstuk 1. Bovenstaand overzicht van enkele terugkerende thema's laat zien dat biotechnologische trends qua impact en relevantie een samenhang vertonen met maatschappelijke ontwikkelingen en randvoorwaarden. Het laat zien dat een biotechnologietrend niet altijd als een singuliere technologische ontwikkeling pur sang moet worden gezien, dat wil zeggen als ontwikkeling die louter in technologische termen moet worden beschreven maar als een ontwikkeling die samenhangt met maatschappelijke randvoorwaarden zoals vertrouwen (inclusief opvattingen over solidariteit), kennis-, impact- en risicopercepties, regelgeving, intellectueel eigendom en governance opvattingen die op hun beurt technologieontwikkelingen weer kunnen beïnvloeden. Men spreekt in dit verband van een co-evolutionaire ontwikkeling van wetenschap, technologie en samenleving.

Technologieontwikkelingen en technologiebeleid moeten dan ook vanuit deze meer brede perspectieven worden beschouwd. Het concept van een co-evolutionaire ontwikkeling houdt dus een erkenning in van de samenhang van maatschappelijke, wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen, een samenhang die ontstaat door wederzijdse beïnvloeding. Deze erkenning impliceert een politieke en beleidsmatige uitdaging, namelijk vorm te geven aan deze interactie zodanig dat zij kan bijdragen aan de oplossing van problemen en vraagstukken in de samenleving. Het is daarbij met name een uitdaging om wetenschappelijke en



technologische ontwikkelingen in samenspraak ten goede te laten komen aan groepen in onze samenleving die kansarm zijn of onvoldoende of geen baat hebben gehad van technologische ontwikkelingen tot nu toe.

Daarbij doemen belangrijke vragen op voor een overheid die biotechnologie-ontwikkeling als belangrijke economische factor wil stimuleren op een voor haar burgers acceptabele wijze. Zoals: hoe kan het vertrouwen van de burgers gewonnen en behouden worden? Hoe kan de internationale solidariteit met de armsten in onze wereld gehandhaaft worden? Hoe moet het bezit van kennis geregeld worden? Welk soort van regelgeving is effectief en maatschappelijk acceptabel? Hoe kunnen burgers hierbij een rol spelen? Welke rol en verantwoordelijkheid hebben wetenschappers en technologen zelf in de beantwoording van deze vragen?

Bij het vinden van antwoorden en oplossingen op deze vragen hebben ook het maatschappelijke middenveld, burgers, consumenten en bedrijfsleven een belangrijke rol en verantwoordelijkheid om samen met overheden en in internationaal overleg, technologische ontwikkelingen mede sturing te geven.

# LITERATUUR

## Hoofdstuk 1

- 1 Stol, Y., Nelis, A. (2010). *De maatschappelijke relevantie van biotechnologische trends*. CSG-rapport nr 3, Centre for Society and Genomics
- 2 Karberg, S. (2009). Biotech's perfect storm. *Cell* 138: 413-415
- 3 Huggett, B., Hodgson, J., Lähteenmäki, R. (2009). Public biotech 2008 – the numbers. *Nature biotechnology* 27: 710-721

## Hoofdstuk 2

- 1 Coenen, C. (2008). *Konvergerende Technologiën und Wissenschaften. Der Stand der Debatte und politischen Aktivitäten zu 'Converging Technologies'*. Büro für Technologiefolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Hintergrundpapier Nr. 16, <http://www.tab.fzk.de/de/projekt/zusammenfassung/hp16.pdf>
- 2 Wenger, E. (1999). *Communities of practice. Learning, meaning and identity*. Cambridge: Cambridge University Press
- 3 Gibbons, M., Limoges, C., Nowotny, H., Schwartzman, S., Scott, P., Throw, M. (1994). *The New Production of Knowledge: the Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies*. London: Sage
- 4 Nowotny, H., Scott, P., Gibbons, M. (2001). *Re-Thinking Science. Knowledge and the Public in an Age of Uncertainty*. Cambridge: Polity Press
- 5 King, C. (2008). *With Output and Impact Rising, China's Science Surge Rolls On*. <http://sciencewatch.com/ana/fea/08julaugFea/>
- 6 Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) (2007). *Climate Change 2007 Synthesis Report*
- 7 Food and Agriculture Organization (FAO) (2002). *World agriculture: towards 2015/2030. An FAO perspective*
- 8 European group on ethics in science and new technologies to the European Commission (2008) Ethics of modern developments in agricultural technologies. EGE Opinion no 24
- 9 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009). *Final 2008 West Nile Virus Activity in the United State* <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/Mapsactivity/surv&control08Maps.htm>
- 10 Manitoba Health (2009). *2009 Surveillance for West Nile virus in Manitoba*, <http://www.gov.mb.ca/health/wnv/stats.html#indicators>
- 11 Istúriz, R.E., Gubler, D.J., Brea del Castillo, J. (2000). Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infectious Disease Clinics of North America*, 14(1): 121-40
- 12 Bruggink, J.W., Garssen, J., Lodder, B., Kardal, M. (2009), *Trends in gezonde levensverwachting. Bevolkingstrends, 1e kwartaal 2009*, 60 – 66. Centraal Bureau voor de Statistiek

## Hoofdstuk 3

- 1 Commissie voor Genetische Modificatie (COGEM), Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), Gezondheidsraad. (2007). *Achtergrondstudies Trendanalyse Biotechnologie 2007 - Kansen en Keuzes*. Bilthoven: COGEM
- 2 Service, R.F. (2006). The Race for the \$1000 genome. *Science* 311(5767): 1544-1546
- 3 Von Bubnoff, A. (2008). Next-generation sequencing: the race is on. *Cell* 132(5): 721-723
- 4 Allison, M. (2009). News in brief. Illumina's cut-price genome scan. *Nature biotechnology* 27(8): 685
- 5 Hayden, E.C. (2008). \$5,000 genome next year, company promises. *Nature*. <http://www.nature.com/news/2008/081006/full/news.2008.1151.html>
- 6 Hayden, E.C. (2009). Genome sequencing: the third generation. *Nature* 457(7231): 768-769
- 7 Drmanac, R., Sparks, A.B., Callow, M.J., Halpern, A.L., Burns, N.L., Kermani, B.G. e.a. (2009). Human Genome Sequencing Using Unchained Base Reads on Self-Assembling DNA Nanoarrays. *Science* 1181498
- 8 Gezondheidsraad. (2008). *Screening: tussen hoop en hype*. Den Haag: Gezondheidsraad 2008/05. <http://www.gr.nl>
- 9 Feresin, E. (2009). Lighter sentence for murderer with 'bad genes'. Italian court reduces jail term after tests identify genes linked to violent behaviour. *Nature* published online 30 October (doi:10.1038/news.2009.1050)
- 10 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. (2006). *Multifactoriële aandoeningen in het genomics-tijdperk*. KNAW Verkenning deel 9
- 11 Raad voor Gezondheidsonderzoek. (2008). *Van gegevens verzekerd. Kennis over de volksgezondheid in Nederland nu en in de toekomst*. Den Haag: Gezondheidsraad 58. <http://www.gr.nl>
- 12 Geesink, I., Steegers, C. (2009). *Nader gebruik nader onderzocht. Zeggenschap over lichaamsmateriaal*. Den Haag: Rathenau Instituut, TA rapport 0901
- 13 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2009). *OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases*
- 14 RIVM (2009). *Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 3.17*. Bilthoven
- 15 Van Hintum, M., van Raaij, B. (2009). *Heel veel genen doen ertoe*. Volkskrant Kennis 5



- 16 Gershon, E.S. (1991). Marker genotyping errors in old data on X-linkage in bipolar illness. *Biol Psychiatry* 29: 721-729
- 17 Kelsoe, J.R., Ginns, E.I., Egeland, J.A., Gerhard, D.S., Goldstein, A.M., Bale, S.J. e.a. (1989). Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature* 342(6247): 238-243
- 18 Risch, N., Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273: 1516-1517
- 19 Sklar, P., Smoller, J.W., Fan, J., Ferreira, M.A., Perlis, R.H., Chambert, K. e.a. (2008). Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13(6): 558-569
- 20 Sullivan, P.F., Lin, D., Tzeng, J.Y., Van den Oord, E., Perkins, D., Stroup, T.S. e.a. (2008). Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry* 13(6): 570-584
- 21 Ingason, A., Rujescu, D., Cichon, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Pietilainen, O.P.H. e.a. (2009). Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*
- 22 Crabbe, J.C. (2002). Genetic contributions to addiction. *Annu Rev Psychol* 53: 435-462
- 23 Crabbe, J.C. (2008). Neurogenetic studies of alcohol addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363(1507): 3201-3211
- 24 Li, M.D., Burmeister, M. (2009). New insights into the genetics of addiction. *Nat Rev Genet* 10: 225-231
- 25 Terracciano, A., Costa, P.T. (2004). Smoking and the Five-Factor Model of personality. *Addiction* 99(4): 472-481
- 26 Terracciano, A., Lockenhoff, C.E., Crum, R.M., Bienvenu, O.J., Costa, P.T. (2008). Five-Factor Model personality profiles of drug users. *BMC Psychiatry* 8: 22
- 27 Cho, S.C., Kim, J.W., Kim, B.N., Lee, J.H., Kim, E.H. (2008). Biogenetic temperament and character profiles and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in Korean adolescents with problematic Internet use. *Cyberpsychol Behav* 11(6): 735-737
- 28 Han, D.H., Yoon, S.J., Sung, Y.H., Lee, Y.S., Kee, B.S., Lyoo, I.K. e.a. (2008). A preliminary study: novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine dependence. *Compr Psychiatry* 49(4): 387-392
- 29 Schuckit, M.A. (2009). An overview of genetic influences in alcoholism. *J Subst Abuse Treat* 36(1): 55-14
- 30 Scott, L.J., Mohlke, K.L., Bonnycastle, L.L., Willer, C.J., Li, Y., Duren, W.L. e.a. (2007). A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 316(5829): 1341-1345
- 31 Zitman, F.G. (2008). Endofenotypen in de psychiatrie: een tussenstand. *Ned Tijdschrift Geneesk* 152: 1911-1913
- 32 Balanza-Martinez, V., Rubio, C., Selva-Vera, G., Martinez-Aran, A., Sanchez-Moreno, J., Salazar-Fraile, J. e.a. (2008). Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 32(8): 1426-1438
- 33 Janssens, A.C., van Duijn, C.M. (2008). Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet* 17 (R2): R166-R173
- 34 AMC Amsterdam (2008). *Hongerwinter Onderzoek*. <http://www.hongerwinter.nl>
- 35 Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell* 128: 693-705
- 36 Levenson, J.M., Sweatt, J.D. (2005). Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci* 6: 108-118
- 37 Wood, M.A., Hawk, J.D., Abel, T. (2006). Combinatorial chromatin modifications and memory storage: a code for memory? *Lern Mem* 13: 241-244
- 38 Schmidt, C. (2008). Regulators weigh risks of consumer genetic tests. *Nature biotechnology* 26(2): 145-146
- 39 Gezondheidsraad (2007). *Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2007 - zelftests op lichaamsmateriaal*. Den Haag: Gezondheidsraad 2007/26. <http://www.gr.nl>
- 40 Pearson, H. (2008) Genetic testing for everyone. *Nature* 453(7195): 570-571
- 41 De Wert, G. (1999). *Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek*. [Proefschrift]. Amsterdam: Thela thesis
- 42 Borry, P., Howard, H.C., Sénécal, K., Avard, D. (2009). Ethics Watch. Direct-to-consumer genome scanning services. Also for children? *Nat Rev Genet* 10(1): 8.
- 43 Stichting Toekomstbeeld der Techniek (STT) (2008). *Personalised learning. In: Brain Visions. How the brain sciences could change the way we eat, communicate, learn and judge*. Den Haag
- 44 Mascalzoni, D., Hicks, A., Pramstaller, P., Wist, M. (2008). Informed Consent in the Genomics Era. *PLoS Med* 5(9): e192
- 45 Elias, S., Annas, G.J. (1994). Generic Consent for Genetic Screening. *N Engl J Med* 330(22): 1611-1613
- 46 Lunshof, J.E., Chadwick, R., Vorhaus, D.B., Church, G.M. (2008). From genetic privacy to open consent. *Nat Rev Genet* 9(5): 406-411
- 47 Aalto-Setälä, K., Conklin, B.R., Lo, B. (2009). Obtaining Consent for Future Research with Induced Pluripotent Cells: Opportunities and Challenges. *PLoS Biol* 7(2): e1000042
- 48 Wells, R.J., Biesecker, L.G., Wilfond, B.S., Elias, S., Annas, G.J. (1994). Generic Consent for Genetic Screening. *N Engl J Med* 331(15): 1024-1025



- 49 Geerts, I. (2008). *Uw lichaam, uw bezit?* Rathenau Instituut; Den Haag
- 50 Haighton, M., Rengers, M. (2008). Het rode goud. *Volkskrant*
- 51 Luyendijk, W. (2005). De dubbele moraal in DNA onderzoek. *NRC Handelsblad*
- 52 Bovenberg, J.A. (2008). Weefsel, winst en belasting. *Tijdschrift voor Gezondheidsrecht* 6: 398-413
- 53 Robertson, J.A. (2003). The \$1000 genome: ethical and legal issues in whole genome sequencing of individuals. *The American Journal of Bioethics* 3(3): InFocus
- 54 Homer, N., Szelinger, S., Redman, M., Duggan, D., Tembe, W., Muehling, J., e.a. (2008). Resolving Individuals Contributing Trace Amounts of DNA to Highly Complex Mixtures Using High-Density SNP Genotyping Microarrays. *PLoS Genet* 4(8): e1000167
- 55 Couzin, J. (2008). Genetic privacy: whole-genome data not anonymous, challenging assumptions. *Science* 321(5894): 1278
- 56 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (2008). *Gebruik BSN bij wetenschappelijk onderzoek met gegevens*. KNAW Briefadvies DIR/AV/1135.brf
- 57 Parelinoer Initiatief (2008). Factsheet pseudonimisatie, improving your health by sharing science
- 58 Dijstelbloem, H., Meijer, A. (2009). *De migratiemachine. De rol van technologie in het migratiebeleid*. Uitgeverij Van Genneep
- 59 Dupuis, H.M., Ladders-Elferich, P.C., Maat, G.J.R., Bravo, J.M. (2006). *Rapport van de Commissie Leeflijdsonderzoek*. Den Haag
- 60 Gelderloos, W., Sipkes, L., Verberk, S. (2002) *DNA-onderzoek in het kader van gezinshereniging. Een onderzoek naar de mogelijke uitbreiding van de toepassing van DNA-onderzoek*. Den Haag
- 61 Jakobsdottir, J., Gorin, M.B., Conley, Y.P., Ferrell, R.E., Weeks, D.E. (2009). Interpretation of genetic association studies: markers with replicated highly significant odds ratios may be poor classifiers. *PLoS Genet* 5(2): e1000337
- 62 Blumberger, D.M., Daskalakis, Z.J., Mulsant, B.H. (2008). Biomarkers in geriatric psychiatry: searching for the holy grail? *Curr Opin Psychiatry* 21(6): 533-539
- 63 Gasser, T. (2009). Genomic and proteomic biomarkers for Parkinson disease. *Neurology* 72(7 Suppl): S27-S31
- 64 Williamson, J., Goldman, J., Marder, K.S. (2009). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist* 15(2): 80-86
- 65 Burmeister, M., McInnis, M.G., Zollner, S. (2008). Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 9(7): 527-540

#### Hoofdstuk 4

- 1 Gezondheidsraad. (2005). *Neonatale screening*. Den Haag: Gezondheidsraad. <http://www.gr.nl>
- 2 Gezondheidsraad (2007). *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag
- 3 Ikediobi, O.N. (2008). Personalized medicine: are we there yet? *Pharmacogenomics* 9(2): 85
- 4 Jakobsdottir, J., Gorin, M.B., Conley, Y.P., Ferrell, R.E., Weeks, D.E. (2009). Interpretation of genetic association studies: markers with replicated highly significant odds ratios may be poor classifiers. *PLoS Genet* 5(2): e1000337
- 5 Janssens, A.C., van Duijn, C.M. (2008). Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet* 17(R2): 166-173
- 6 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (2009). *Kansen voor de regeneratieve geneeskunde - concept rapport*
- 7 MacFarlane, D.F. (2006). Current techniques in skin grafting. *Adv Dermatol* 22: 125-138
- 8 Priya, S.G., Jungvid, H., Kumar, A. (2008). Skin tissue engineering for tissue repair and regeneration. *Tissue Eng Part B Rev* 14(1): 105-118
- 9 Stoddart, M.J., Grad, S., Eglin, D., Alini, M. (2009). Cells and biomaterials in cartilage tissue engineering. *Regen Med* 4(1): 81-98
- 10 Moroni, L., de W., Jr., van Blitterswijk, C.A. (2008). Integrating novel technologies to fabricate smart scaffolds. *J Biomater Sci Polym Ed* 19(5): 543-572
- 11 Phelps, E.A, Garcia, A.J. (2009). Update on therapeutic vascularization strategies. *Regen Med* 4(1): 65-80
- 12 Rouwkema, J., Rivron, N.C., van Blitterswijk, C.A. (2008). Vascularization in tissue engineering. *Trends Biotechnol* 26(8): 434-441
- 13 Stosich, M.S., Moiola, E.K., Wu, J.K., Lee, C.H., Rohde, C., Yousef, AM e.a. (2009). Bioengineering strategies to generate vascularized soft tissue grafts with sustained shape. *Methods* 47(2): 116-121
- 14 Geertsma, R.E., Dekker, R.J., Bruijn, A.C.P., Wassenaar, C., Hilbers, E.S.M., Roszek, B. (2008). *Artificial organs -state-of-the-art technology for device based en sell/tissue approaches*. Bilthoven: RIVM 360050011
- 15 Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
- 16 EMEA (2009). Questions and answers on the regulation of advanced therapy medicinal product. London. Doc Ref EMEA/14327/2009
- 17 College ter beoordeling van Geneesmiddelen. (2008). *Strategisch businessplan 2009-2013. Grensverleggend reguleren: de poortwachter voorbij*. Den Haag: CBG

- 18 Commissie voor Genetische Modificatie (COGEM), Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), Gezondheidsraad (2007). *Trendanalyse Biotechnologie 2007 - Kansen en Keuzes*. Bilthoven: COGEM
- 19 Fong, P.C., Boss, D.S., Yap, T.A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M. e.a. (2009). Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *N Engl J Med* 361(2): 123-134
- 20 Bueno-de-Mesquita, J.M., van Harten, W.H., Retel, V.P., van't Veer, L.J., van Dam, F.S., Karsenberg, K. e.a. (2007). Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RAS-TER). *Lancet Oncol* 8(12): 1079-1087
- 21 Zika, E., Papatryfon, I., W.O., Gómez-Barbero, M., Stein, A.J., Bock, A.K. (2007). *Consequences, opportunities and challenges of modern biotechnologie for Europe*. JRC Reference Reports, European Commission
- 22 McShane, L.M., Hunsberger, S., Adjei, A.A. (2009). Effective incorporation of biomarkers into phase II trials. *Clin Cancer Res* 15(6): 1898-1905
- 23 Pene, F., Courtine, E., Cariou, A., Mira, J.P. (2009). Toward theragnostics. *Crit Care Med* 37(1 Suppl): S50-S58
- 24 Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. e.a. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131(5): 861-872
- 25 Yu, J., Vodyanik, M.A., Smuga-Otto, K., ntosiewicz-Bourget, J., Frane, J.L., Tian, S. e.a. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318(5858): 1917-1920
- 26 Sato, T., Vries, R.G., Snippert, H.J., van de Wetering, M., Barker, N., Stange, D.E. e.a. (2009). Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature advanced online publication*
- 27 Scholtens, B. (2009, 3 maart). Utrechts lab kweekt kunst darm. *Volkskrant*
- 28 Wet van 20 juni 2002, houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (Embryowet). [BWBR0013797]
- 29 Olsthoorn-Heim, E., de Wert, G., Winter, H., te Braake, T., Heineman, M., Middelkamp, A. e.a. (2006). *Evaluatie Embryowet*. Den Haag: ZonMw. Reeks evaluatie regelgeving: deel 20
- 30 Gezondheidsraad (2002). *Stamcellen voor weefselherstel : onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen*. Den Haag: Gezondheidsraad.2002/09. <http://www.gr.nl>
- 31 Kastenbergh, Z.J., Odorico, J.S. (2008). Alternative sources of pluripotency: science, ethics, and stem cells. *Transplant Rev (Orlando)* 22(3): 215-222
- 32 Cervera, R.P., Stojkovic, M. (2008). Commentary: Somatic Cell Nuclear Transfer--Progress and Promise. *Stem Cells* 26(2): 494-495
- 33 Chung, Y., Bishop, C.E., Treff, N.R., Walker, S.J., Sandler, V.M., Becker, S. e.a. (2009). *Reprogramming of Human Somatic Cells Using Human and Animal Oocytes*. *Cloning Stem Cells* 11(2): 213-23
- 34 Ledford, H. (2009). Hybrid embryos fail to live up to stem-cell hopes. *Nature*; online publication. 3 February 2009
- 35 Surani, M.A., Barton, S.C. (1983). Development of gynogenetic eggs in the mouse: implications for parthenogenetic embryos. *Science* 222(4627): 1034-1036
- 36 Kiessling, A.A. (2005). Eggs alone. *Nature* 434(7030): 145
- 37 Revazova, E.S., Turovets, N.A., Kochetkova, O.D., Kindarova, L.B., Kuzmichev, L.N., Janus, J.D. e.a. (2007). Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. *Cloning Stem Cells* 9(3): 432-449
- 38 Revazova, E.S., Turovets, N.A., Kochetkova, O.D., Agapova, L.S., Sebastian, J.L., Pryzhkova, M.V. e.a. (2008). HLA homozygous stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. *Cloning Stem Cells* 10(1): 11-24
- 39 Chin, M.H., Mason, M.J., Xie, W., Volinia, S., Singer, M., Peterson, C. e.a. (2009). Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell* 5(1): 111-123
- 40 Amabile, G., Meissner, A. (2009). Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends Mol Med* 15(2): 59-68
- 41 De Wert, G. (2001). Humane embryonale stamcellen als heilige Graal. Een ethische reflectie. *Filosofie & Praktijk* 22(3): 34-56
- 42 Condit, M.L., Rao, M. (2008). Regulatory issues for personalized pluripotent cells. *Stem Cells* 26(11): 2753-2758
- 43 Hanna, J., Wernig, M., Markoulaki, S., Sun, C.W., Meissner, A., Cassady, J.P. e.a. (2007). Treatment of Sickle Cell Anemia Mouse Model with iPS Cells Generated from Autologous Skin. *Science* 318(5858): 1920-1923
- 44 Wernig, M., Zhao, J.P., Pruszak, J., Hedlund, E., Fu, D., Soldner, F. e.a. (2008). Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105(15): 5856-5861
- 45 Raya, A., Rodriguez-Piza, I., Guenechea, G., Vassena, R., Navarro, S., Barrero, M.J. e.a. (2009). Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature* 460(7251): 53-59
- 46 Eggenschwiler, R., Cantz, T. (2009). Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. *Hepatology* 49(3): 1048-1049

- 47 Kaji, K., Norrby, K., Paca, A., Mileikovsky, M., Mohseni, P., Woltjen, K. (2009). Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. *Nature* 458(7239): 771-5
- 48 Soldner, F., Hockemeyer, D., Beard, C., Gao, Q., Bell, G.W., Cook, E.G. e.a. (2009). Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell* 136(5): 964-977
- 49 Woltjen, K., Michael, I.P., Mohseni, P., Desai, R., Mileikovsky, M., Hamalainen, R. e.a. (2009). PiggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Nature* 458(7239): 766-770
- 50 Nishikawa, S., Goldstein, R.A., Nierras, C.R. (2008). The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(9): 725-729
- 51 Common consent. (2009). *Nature* 460(7258): 933
- 52 Aalto-Setälä, K., Conklin, B.R., Lo, B. (2009). Obtaining Consent for Future Research with Induced Pluripotent Cells: Opportunities and Challenges. *PLoS Biol* 7(2): e1000042
- 53 Hua, J., Sidhu, K. (2008). Recent advances in the derivation of germ cells from the embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 17(3): 399-411
- 54 Roelen, B.A., Lopes, S.M. (2008). Of stem cells and gametes: similarities and differences. *Curr Med Chem* 15(13): 1249-1256
- 55 Mertes, H., Pennings, G. (2008). Gamete generation from stem cells. Presented at the 24th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology
- 56 Carpenter, M.K., Frey-Vasconcelis, J., Rao, M.S. (2009). Developing safe therapies from human pluripotent stem cells. *Nature biotechnology* 27(7): 606-613
- 57 Colman, A. (2008). Induced pluripotent stem cells and human disease. *Cell Stem Cell* 3(3): 236-237
- 58 Dimos, J.T., Rodolfa, K.T., Niakan, K.K., Weisenthal, L.M., Mitsumoto, H., Chung, W. e.a. (2008). Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Patients with ALS Can Be Differentiated into Motor Neurons. *Science* 321(5893): 1218-1221
- 59 Schiffelers, M., Blaauboer, B., Fentener van Vlissingen, J., Kuil, J., Remie, R., Thuring, J. e.a. (2007). Factors stimulating or obstructing the implementation of the 3 Rs (alternatives to animal testing) in the Regulatory Process. *ALTEX* 24: 271-278
- 60 Heng, B.C., Richards, M., Shu, Y., Gribbon, P. (2009). Induced pluripotent stem cells: a new tool for toxicology screening? *Arch Toxicol*
- 61 Gene therapy clinical trials worldwide. (2009, 6 januari). <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>
- 62 Erfocentrum. (2009). Bloedverwantschap
- 63 Thanos, P.K., Volkow, N.D., Freimuth, P., Umegaki, H., Ikari, H., Roth, G., e.a. (2001). Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 78(5): 1094-1103
- 64 Thanos, P.K., Michaelides, M., Umegaki, H., Volkow, N.D. (2008). D2R DNA transfer into the nucleus accumbens attenuates cocaine self-administration in rats. *Synapse* 62(7): 481-486
- 65 Kunstheup vastgekit dankzij virus. (2004). Cicero, uitgave van het Leids Universitair Medisch Centrum 9, 4-611 <http://http://www.lumc.nl/rep/0000/att/13472/13618/2004nr09.pdf>
- 66 RIVM (2008). *Environmental risk assessment of replication competent viral vectors in gene therapy trials*. 601850001/2008
- 67 Edelstein, M.L., Abedi, M.R., Wixon, J., Edelstein, R.M. (2004). Gene therapy clinical trials worldwide 1989-2004-an overview. *J Gene Med* 6(6): 597-602
- 68 Edelstein, M.L., Abedi, M.R., Wixon, J. (2007). Gene therapy clinical trials worldwide to 2007--an update. *J Gene Med* 9(10): 833-842
- 69 Smit, A. (2008, 20 februari). Getherapie heeft weer de toekomst - geneeskrachtige genen. *Intermediair*
- 70 Lombardo, A., Genovese, P., Beausejour, C.M., Colleoni, S., Lee, Y.L., Kim, K.A. e.a. (2007). Gene editing in human stem cells using zinc finger nucleases and integrase-defective lentiviral vector delivery. *Nature biotechnology* 25(11): 1298-1306
- 71 Moehle, E.A., Rock, J.M., Lee, Y.L., Jouvenot, Y., DeKolver, R.C., Gregory, P.D. e.a. (2007). Targeted gene addition into a specified location in the human genome using designed zinc finger nucleases. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(9): 3055-3060
- 72 Urnov, F.D., Miller, J.C., Lee, Y.L., Beausejour, C.M., Rock, J.M., Augustus, S., e.a. (2005). Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases. *Nature* 435(7042): 646-651
- 73 Sangamo BioSciences. (2009, 3 februari). Sangamo BioSciences initiates phase 1 trial of CCR5-ZFP therapeutic to treat HIV/AIDS. <http://investor.sangamo.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=363201>
- 74 Sangamo BioSciences Inc. <http://www.sangamo.com>
- 75 Kohn, D.B., Candotti, F. (2009). Gene therapy fulfilling its promise. *N Engl J Med* 360(5): 518-521
- 76 Schenk-Braat, E.A.M., van Mierlo, M.M.K.B., Kaptein, L.C.M. (2006). *Inventarisatie van shedding data en analyse: mogelijkheden voor standaardisering*. COGEM onderzoeksrapport. CGM 2006-04
- 77 Schenk-Braat, E.A.M., Kaptein, L.C.M., Hallemeesch, M.M., Bangma, C.H., Hoeben, R.C. (2007). Gene therapy in The Netherlands: highlights from the Low Countries. *J Gene Med* 9(10): 895-903

- 78 Aiuti, A., Cattaneo, F., Galimberti, S., Benninghoff, U., Cassani, B., Callegaro, L. e.a. (2009). Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med* 360(5): 447-458
- 79 Van Deutekom, J.C., Janson, A.A., Ginjaar, I.B., Frankhuizen, W.S., Artsma-Rus, A., Bremmer-Bout, M. e.a. (2007). Local Dystrophin Restoration with Antisense Oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 357(26): 2677-2686
- 80 Maguire, A.M., Simonelli, F., Pierce, E.A., Pugh, E.N., Jr., Mingozzi, F., Bennicelli, J. e.a. (2008). Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358(21): 2240-2248
- 81 BioHouston Inc. (2009, 10 maart). Introgen announces Advexin shows statistically significant six-month and overall survival benefit as compared to methotrexate in prospectively defined biomarker patient population. <http://www.biohouston.org/en/rel/116/>
- 82 Immonen, A., Vapalahti, M., Tynnela, K., Hurskainen, H., Sandmair, A., Vanninen, R. e.a. (2004). AdvHSV-tk gene therapy with intravenous ganciclovir improves survival in human malignant glioma: a randomised, controlled study. *Mol Ther* 10(5): 967-972
- 83 Casali, P.G. (2007). The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 18(12): 1923-1925
- 84 Commissie voor Genetische Modificatie (2009). *Off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen: zegen of zorg?* 2009: COGEM signalering CGM/091114-01
- 85 Commissie Doek (2009). Advies medisch-wetenschappelijk onderzoek met kinderen.
- 86 Utrechtse School voor Bestuurs- en Organisatiewetenschap, Ethiek Instituut. (2005). *Evaluatie van het Besluit Biotechnologie bij Dieren*. Universiteit Utrecht
- 87 Olsthoorn-Heim, E., de Wert, G. (2008). *Eiceldonatie voor andere doelen dan zwangerschap. Tussen misbruik en maternalisme*. In: de Beaufort I., Hilhorst M., Vandamme S., van de Vathorst S., editors. De kwestie. Den Haag: Lemma: 328-334
- 88 Polder, J.J., Barendregt, J.J. (2006). Health care costs in the last year of life--the Dutch experience. *Soc Sci Med* 63(7): 1720-1731
- 89 Commissie voor Genetische Modificatie (2006). *Ontwikkelingen gentherapie in China*. COGEM signalering CGM/060502-01
- 90 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. (2009). *Stevig in de steigers. Kansen voor regeneratieve geneeskunde in Nederland*. Amsterdam: KNAW Verkenningen nr 14

## Hoofstuk 5

- 1 Europese Richtlijn 2003/30/EC on the promotion of the use of biofuels or other renewable fuels for transport
- 2 Peakoil.nl – *Oilwatch monthly*, augustus 2009, aan de hand van gegevens van IEA en EIA (Energy Information Administration)
- 3 EVD (2008, 9 december). *Wereld: production of biofuels*. <http://www.evd.nl>
- 4 Pimentel, D. & Patzek T.W. (2005). Ethanol production using corn, switchgrass, and wood: biodiesel production using soybean and sunflower. *Natural resources research* 14: 65-75
- 5 Greene N., Roth R. (2006). Ethanol: Energy well spent. A review of corn and cellulosic ethanol energy balances in the scientific literature to date. *Industrial biotechnology* 2: 36-39
- 6 Hill J. Nelson, E., Tilman, D., Polasky, S., Tiffany, D. (2006). Environmental, economic, and energetic costs and benefits of biodiesel and ethanol biofuels. *Proc. Nat. Acad. Sc. USA* 103: 11206-11210
- 7 International Energy Agency (2004). *Biofuels for transport: an international perspective*. <http://www.iea.org/textbase/nppdf/free/2004/biofuels2004.pdf>
- 8 Farrell A.E., et al., (2006). Ethanol can contribute to energy and governmental goals. *Science* 311: 505-509
- 9 Food and Agriculture Organization (2007). *Food Outlook*, november 2007
- 10 Rajagopal D., & Zilberman D. (2007). *Review of the environmental, economic and policy aspects of biofuels*. World bank policy research paper NO 4341
- 11 Sims, R., Taylor, M., Sadler, J., Mabee, W. (2008) *From 1st- to 2nd-generation biofuel technologies. An overview of current industry and RD&D activities*. IEA Bioenergy/OECD
- 12 Xu, Q., Singh, A., Himmel, M.E. (2009). Perspectives and new directions for the production of bioethanol using consolidated bioprocessing of lignocellulose. *Current opinion in Biotechnology* 20: 364-371
- 13 Cramer J. et al. (2006). *Criteria voor duurzame biomassa productie*. Eindrapport van projectgroep 'Duurzame productie van biomassa'
- 14 Schmer, M.R., Vogel, K.P., Mitchell, R.B., Perrin, R.K. (2008). Net energy of cellulosic ethanol from switchgrass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 464-469
- 15 Gerben-Leenes W., et al., (2009). The water footprint of bioenergy. *Proc. Nat. Acad. Sc. USA* 106: 10219-10223
- 16 Sanderson, K. (2009). Wonder weed plans fail to flourish. *Nature* 461: 328-329
- 17 De Haes, H.A., Jansen, J.L.A., Van der Weijden, W.J., Smit, A.L. (2009) *Fosfaat – van te veel naar tekort*. Beleidsnotitie van de Stuurgroep Technology Assessment van het ministerie van LNV. [http://www.mvo.nl/Portals/0/duurzaamheid/biobrandstoffen/nieuws/2009/11/fosfaatnotitie\\_254680a.pdf](http://www.mvo.nl/Portals/0/duurzaamheid/biobrandstoffen/nieuws/2009/11/fosfaatnotitie_254680a.pdf)



- 18 Lynd, L.R., Laser, M.S., Bransby, D., Dale, B.E., Davison, B., Hamilton, R., Wyman, C.E. (2008). How biotech can transform biofuels. *Nature biotechnology* 26: 169-172
- 19 Muylaert, K., (2009). *Inventarisatie Aquatische Biomassa*. K.U. Leuven. [http://www.senternovem.nl/mmfiles/Inventarisatie%20aquatische%20biomassa%20juli%202009\\_tcm24-312018.pdf](http://www.senternovem.nl/mmfiles/Inventarisatie%20aquatische%20biomassa%20juli%202009_tcm24-312018.pdf)
- 20 Wijffels, R.H. (2007). Potential of sponges and microalgae for marine biotechnology. *Trends in Biotechnology* 26: 26-31
- 21 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2009). *The bioeconomy to 2030: designing a policy agenda*. OECD
- 22 Schenk, P.M., Thomas-Hall, S., Stevens, E., Marx, U., Mussgnug, J., Posten, C., Kruse, O., Hankamer, B. (2008). Second generation biofuels: High-efficiency Microalgae for biodiesel production. *Bioenergy Research* 1: 20-43
- 23 Beer, L.L., Boyd, E.S., Peters, J.W. Posewitz, M.C. (2009). Engineering algae for biohydrogen and biofuel production. *Current Opinion in Biotechnology* 20: 264-271
- 24 Bullis, K., (2009) A biofuel process to replace all fossil fuels. *MIT Technology Review*, 27 juli 2009
- 25 Gross, M., (2008) Algal biofuel hopes. *Current Biology* 18: 46-47
- 26 Mouawad, J., (2009, 14 juli) Exxon to invest millions to make fuel from algae. *The New York Times (Electronic Version)*
- 27 The Dow Chemical Company (2009, 29 juni). Dow announces plan to build and operate a pilot-scale algae-based integrated biorefinery with Algenol Biofuels. <http://news.dow.com>
- 28 Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (2009, 10 juli). 25 miljoen voor onderzoek naar energie uit planten en algen. Persbericht. <http://minlnv.nl>
- 29 Gezondheidsraad, RGO en KNAW (2008). *Synthetische biologie: kansen creëren*. (Gezondheidsraad 2008/19)
- 30 Commissie Genetische Modificatie (2008). *Biologische machines? Het anticiperen op ontwikkelingen in de synthetische biologie*. COGEM signalering CGM/080925-01)
- 31 Hermann, et al., (2007). Producing bio-based bulk chemicals using industrial biotechnology saves energy and combats climate change. *Environ Sci Technol* 41: 7915-7921
- 32 Patel, M. et al., (2006). *Medium and Long-term Opportunities and Risks of the biotechnological production of bulk chemicals from renewable resources – The potential of white biotechnology*. The Brew Project [http://www.bio-economy.net/applications/files/Brew\\_project\\_report.pdf](http://www.bio-economy.net/applications/files/Brew_project_report.pdf)
- 33 Molenveld, K., Schennink, G. (2009, februari) VT-NRK *Toepassing bioplastics*. Agrotechnology and Food Sciences Group
- 34 European bioplastics (2008). <http://www.european-bioplastics.org>
- 35 ICIS news (2009, 27 februari). White biotech is catalyst for chemical industry growth. <http://www.icis.com/Articles/2009/02/27/9196506/White-biotech-is-catalyst-for-chemical-industry-growth.html>
- 36 Morrison, L. (2008, 31 oktober). By-product uses determine biofuel process sustainability. *Engineering News Online*.
- 37 Industrial Biotechnology Innovation and Growth Team (2009). *IB 2025 - Maximising UK opportunities from industrial biotechnology in a low carbon economy*. <http://www.berr.gov.uk/files/file51144.pdf>
- 38 Biotechnology Industry Organization (2006, 13 juli) McKinsey & Company releases new data about growth in industrial biotech sector at world congress. [http://www.bio.org/news/pressreleases/newsitem.asp?id=2006\\_0713\\_01](http://www.bio.org/news/pressreleases/newsitem.asp?id=2006_0713_01)
- 39 Báez, J., Olsen, D., Polarek, J.W. (2005). Recombinant microbial systems for the production of human collagen and gelatin. *Applied microbiology and biotechnology* 69: 245-252
- 40 BIO-PRO (2004, 6 juli). Biotechnology in the chemical industry: The long road from exception to standard (II). <http://bio-pro.de/magazin/thema/00129/index.html?lang=en&artikelid=/artikel/03306/index.html>
- 41 Kishimoto, T.K. et al., (2008) Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System. *New Engl. J. Med.* 358: 2457-2467. <http://content.nejm.org/cgi/content/short/358/23/2457>
- 42 Davison, J. (2005). Risk mitigation of genetically modified bacteria and plants designed for bioremediation. *Journal of industrial microbiology and biotechnology* 32: 639-650
- 43 Watanabe, M.E. (2000) Can bioremediation bounce back? *Nature biotechnology* 19: 1111-1115
- 44 Rawlings, D.E., et al. (2003). Biomineralisation of metal-containing ores and concentrates. *Trends in biotechnology* 21: 38-44
- 45 Rawlings, D.E. (2002). Heavy metal mining using microbes. *Annual reviews of microbiology* 56: 65-91
- 46 Index Mundi (2009). Commodity Price Indexes (Crude Oil, Sugar). <http://www.indexmundi.com/commodities/>
- 47 Commissie Genetische Modificatie (2008). *Biologische machines? Het anticiperen op ontwikkelingen in de synthetische biologie*. (signalering CGM/080925-01)
- 48 Osseweijer, P., Ammann, K., Kinderlerer, J. (2009). *Industrial Biotechnology: Sustainable Growth and Economic Success*. Chapter: Societal issues in industrial biotechnology; Ed. Soetaert, W. en Vandamme, E. Wiley (in press)
- 49 Gaskell, G., et al., (2006). *Europeans and biotechnology in 2005: Patterns and trends*. Eurobarometer 64.3

## Hoofdstuk 6

- 1 Blas, J. (2009, 2 maart). Commodity prices forecast to rise again. FT.com. [http://www.ft.com/cms/s/0/6f481fd2-06b6-11de-ab0f-000077b07658,dwp\\_uuid=a955630e-3603-11dc-ad42-0000779fd2ac.html](http://www.ft.com/cms/s/0/6f481fd2-06b6-11de-ab0f-000077b07658,dwp_uuid=a955630e-3603-11dc-ad42-0000779fd2ac.html)
- 2 Evans, A. (2009). *The Feeding of the Nine Billion. Global Food Security for the 21st Century*. Chatham House Report
- 3 Organisation for Economic Co-operation and Development [OECD]. (2009, 17 juni). *OECD and FAO Agricultural Outlook 2009-2018*. [http://www.oecd.org/document/30/0,3343,en\\_2649\\_34487\\_43017950\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/30/0,3343,en_2649_34487_43017950_1_1_1_1,00.html)
- 4 4th Annual Sustainable Development UK Conference, 19 maart 2009, Londen, VK
- 5 Food and Agriculture Organisation of the United Nations discussion papers. (2009). High-level expert forum on how to feed the world in 2050. <http://www.fao.org/wsfs/forum2050/wsfs-background-documents/issues-briefs/en/>
- 6 3rd UN World Water Development Report (WWDR) (2009). <http://www.unesco.org/water/wwap/wwdr/>
- 7 Hedley, C. (2009, 5 februari) California's farms and vineyards 'could disappear by the end of the century' because of global warming. Telegraph.co.uk. <http://www.telegraph.co.uk/news/worldnews/northamerica/usa/barackobama/4530622/Californias-farms-and-vineyards-could-disappear-by-the-end-of-the-century-because-of-global-warming.html>
- 8 United States Department of Agriculture (2008) Food security assessment, 2007. *Economic Research Service*
- 9 The Royal Society (2009) Reaping the benefits. *Science and the sustainable intensification of global agriculture*. RS policy document 11/09
- 10 International Monetary Fund (2009). *Global monitoring report 2009. A development emergency*. <http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/EXTDEC/EXTGLOBALMONITOR/EXTGLOMON-REP2009/0,,menuPK:5924413~pagePK:64168427~piPK:64168435~theSitePK:5924405,00.html>
- 11 International Service for the Acquisition of Agribiotech Applications (2009). ISAAA Brief 39-2008: *Executive Summary Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2008*. <http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/39/default.html>
- 12 United States Department of Agriculture [USDA]. (2009, 1 juli). *Adoption of genetically engineered crops in the U.S.* <http://www.ers.usda.gov/Data/BiotechCrops/>
- 13 Marshall, A. (2009). 1.3. million farmers cultivate GM crops. *Nature biotechnology* 27: 221
- 14 GMO Compass (2009, 1 juli). Further high degree of cultivation of genetically modified plants in 2009. <http://www.gmo-compass.org/eng/news/452.docu.html>
- 15 Commissie Genetische Modificatie (2006) *Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie*. Advies en signalering CGM/061024-02
- 16 European Commission Directorate-General Environment (2008). *Working group on the establishment of a list of techniques falling under the scope of Directive 2001/18/EC on the deliberate release of genetically modified organisms into the environment and Directive 90/219/EEC on the contained use of genetically modified micro-organisms* [http://ec.europa.eu/environment/biotechnology/pdf/ter\\_tech.pdf](http://ec.europa.eu/environment/biotechnology/pdf/ter_tech.pdf)
- 17 Commissie Genetische Modificatie (2009). *EU-Regelgeving updaten? Opties om regelgeving en wetenschappelijke ontwikkelingen in balans te brengen door een juiste combinatie van de proces- en productbenadering*. COGEM signalering CGM090626-03
- 18 GMO Compass (2009, 24 maart). GM maize 108,000 hectares under cultivation. [http://www.gmo-compass.org/eng/agri\\_biotechnology/gmo\\_planting/392\\_gm\\_maize\\_cultivation\\_europe\\_2008.html](http://www.gmo-compass.org/eng/agri_biotechnology/gmo_planting/392_gm_maize_cultivation_europe_2008.html)
- 19 Schenkelaars, P. (2008). *Dossierkosten markttoelating genetisch gemodificeerde gewassen in de Verenigde Staten en de Europese Unie*. COGEM onderzoeksrapport CGM 2008-05
- 20 [http://www.basf.be/nl/nieuws/persberichten/20080724\\_1.html](http://www.basf.be/nl/nieuws/persberichten/20080724_1.html)
- 21 Stein, A.J., Rodriguez-Cerezo, E. (2009). *The global pipeline of new GM crops. Implications of asynchronous approval for international trade*. Joint Research Centre. Institute for Prospective Technological Studies
- 22 Glandorf, D.C.M., Loos, B.L. (2007). *Detectie van niet-toegelaten genetisch gemodificeerde organismen. Knelpunten en kansen*. RIVM Briefrapport 601787001/2007
- 23 Verordnung des EDI über gentechnisch veränderte Lebensmittel (VGVL) vom 23 November 2005 (Stand am 1. April 2008). <http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/817.022.51.de.pdf>
- 24 US prepares to Block influx of GM foods (2009). *New Scientist* 2692: 6.
- 25 Aramyan, L.H. et al. (2009). *EU policy on GM soy. Tolerance threshold and asynchronous approval*. Rapport 2009-052. LEI Wageningen UR, Den Haag
- 26 Scott-Thomas, C. (2009, 15 mei). US, Canadian and Aussie wheat industries unite behind GM. <http://www.foodnavigator-usa.com/Financial-Industry/US-Canadian-and-Aussie-wheat-industries-unite-behind-GM>
- 27 De Boer, J., et al. (2006). Protein Consumption and sustainability: Diet diversity in EU-15. *Ecological Economics* 59:267-274
- 28 Organisation for Economic Co-Operation and Development (2009). *The bioeconomy to 2030: Designing a policy agenda*.
- 29 Kamerstuk 2003-2004, 272662 nr 43. Beleidsnota Biotechnologie. Toepassing van genetica in de gezondheidszorg
- 30 Kamerstuk 2008-2009, 27428, nr. 126. <http://www.ez.nl/dsresource?objectid=160801&type=PDF>

- 31 Cukier, K.N. (2006) Navigating the future(s) of biotech intellectual property. *Nature biotechnology* 24: 249- 251
- 32 Gold, R., et al. (2008). *Towards a new era of intellectual property: from confrontation to negotiation. A report of The international expert group on biotechnology, innovation and intellectual property (TIP)*. McGill University Canada
- 33 Lei, Z., et al. (2009). Patents versus patenting: implications of intellectual property protection for biological research. *Nature biotechnology* 27: 36-40
- 34 Herder, M., Gold, E.R. (2007). *OECD international futures project on the bioeconomy to 2030: Designing a policy agenda*. Third meeting of the steering group, December 2007 OECD
- 35 Mayer, Y.E. (2003). Intellectual property rights and access to ag-biotech by developing countries. *AgBiotechNet* 5, ABN 108
- 36 Chhabara R. (2008) Climate ready GM crops: The patent race. <http://www.climatechangecorp.com/content.asp?ContentID=5644>
- 37 Kryder, D., et al. (2000). '*The Intellectual and Technical Property Components of pro-Vitamin A Rice (GoldenRice™): A Preliminary Freedom-To-Operate Review*', ISAAA Briefs No 20. ISAAA: Ithaca, NY. 56 pp
- 38 Golden Rice Humanitarian Board. (2007). *Almost everything you wanted to know about Golden Rice*. [http://www.goldenrice.org/Content3-Why/why3\\_FAQ.html](http://www.goldenrice.org/Content3-Why/why3_FAQ.html)
- 39 Cohen, S., Morgan, G. (2008). Monsanto Technology LLC v, Cargill: a matter of Construction. *Nature biotechnology* 26: 289-291
- 40 IEPT20080924, Rb Den Haag, Monsanto v Cefetra. [http://www.iept.nl/files/2008/IEPT20080924\\_Rb\\_Den\\_Haag\\_Monsanto\\_v\\_Cefetra.pdf](http://www.iept.nl/files/2008/IEPT20080924_Rb_Den_Haag_Monsanto_v_Cefetra.pdf)
- 41 International Convention for the Protection of New Varieties of Plants (UPOV) (1961)
- 42 Trommter, M. (2008). *Intellectual property rights in agricultural and agro-food biotechnologies to 2030*. OECD international futures project on "The bioeconomy to 2030: Designing a policy agenda". OECD
- 43 Gijsbers, G.W. (2009). *Agricultural innovation in Asia*. Proefschrift Erasmus Re-search Institute of Management (ERIM)
- 44 World Health Organization (2005). *Modern Food biotechnology, human health and development: an evidence based study*
- 45 Ozor, N. (2008). Challenges and impacts of agricultural biotechnology on developing countries. *African J Biotechnology* 74: 322-330
- 46 Zoals: The International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications (ISAAA); The Global Cassava Partnership and the African Agricultural Technology Foundation (AATF); *Collaboration on Insect Management for Brassicas in Asia and Africa (CIMBAA)*
- 47 Stol, Y., Nelis, A. (2010). *De maatschappelijke relevantie van biotechnologische trends*. CSG-rapport nr 3. Centre for Society and Genomics
- 48 Gaskell, G., et al. (2006). *Europeans and biotechnology in 2005: Patterns and trends*. Eurobarometer 64.3
- 49 Dreezens, E. (2006). *The missing link: the relationship between values and attitudes*. Dissertatiereeks Kurt Lewin Instituut 2006-3
- 50 Bartels, J., et al. (2009). *Eten van waarde. Peiling Consument en voedsel* LEI Wageningen UR Rapport 2009-059
- 51 Vriend, de H.C. (2005). *Evaluatie Europese ggo-regelgeving; keuzevrijheid voor de consument*. LIS Consult
- 52 Vriend, de H.C. (2004). *Mogelijkheid gentechvrije ketens. Onderzoek naar voorwaarden, knelpunten en mogelijkheden vanuit een ketenbenadering*. COGEM onderzoeksrapport CGM2004-02
- 53 Voedingscentrum (2004). *Resultaten consumentenonderzoek genetische modificatie*
- 54 Do European consumers buy GM foods? ("consumerchoice") (2008, 14 oktober). <http://www.kcl.ac.uk/consumerchoice>
- 55 Consumentenbond (2003, december). *Geworstel met gentech*. Consumentengids, 32-34
- 56 Hill, S. (2009, 11 februari) Tesco boss hints at GM backing <http://www.foodnavigator.com/Financial-Industry/Tesco-boss-hints-at-GM-backing>
- 57 De Feo, D. (2009, September). Quarterly Public Attitudes Tracker: September 2009. Food Standards Agency. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/fsatrackersurvey.pdf>
- 58 Raad van State. (2009, september). *Minister moet precieze locaties veldproeven genetisch gemodificeerde maïs meedelen*. [http://www.raadvanstate.nl/agenda/mededelingen/?status=dag&datum\\_dag=9&datum\\_maand=9&datum\\_jaar=2009](http://www.raadvanstate.nl/agenda/mededelingen/?status=dag&datum_dag=9&datum_maand=9&datum_jaar=2009)
- 59 Cattaneo, M.G., et al. (2006). Farm-scale evaluation of the impacts of transgenic cotton on biodiversity, pesticide use, and yield. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* 103: 7571-7576
- 60 Qaim, M., Zilberman, D. (2003). Yield effects of genetically modified crops in developing countries. *Science* 299: 900-901
- 61 Pray, C.E., et al. (2002). Five years of Bt cotton in China - the benefits continue. *Plant Journal* 31: 423-430
- 62 Cornell University (2006). Annual Meeting American Agricultural Economics Association. Long Beach California, 25 juli 2006.
- 63 Benachour, N., Seralini, G.E. (2009). Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chem. Res. Toxicol.* 22: 97-105
- 64 Uri, N.D. (2001). Conservation practices in U.S. agriculture and their impact on carbon sequestration. *Environmental Monitoring and Assessment* 70: 323-344
- 65 Hooker, B.A., et al. (2005). Long-term Effects of Tillage and Corn Stalk Return on Soil Carbon Dynamics. *Soil science society of America journal* 69:188-196

- 66 Nuffield Council on Bioethics (1999). *Genetically Modified Crops. Genetically modified crops: the ethical and social issues*
- 67 Nuffield Council on Bioethics (2003). *Genetically Modified Crops. The use of genetically modified crops in developing countries: a follow-up Discussion paper*
- 68 Gruère, G.P. et al. (2008). Bt Cotton and farmer suicides in India. Reviewing the evidence. International Food Policy Research Institute. Discussion Paper 00808
- 69 Gomez-Barbero, M., et al. (2008). Bt corn in Spain – the performance of the EU's first GM crop. *Nature biotechnology* 26: 384-386
- 70 Demont, M., et al. (2002). Impact van biotechnologie in Europa: de eerste vier jaar Bt maïs adoptie in Spanje. Katholieke Universiteit Leuven. Working paper 2002/63
- 71 De Venter, K., et al. (2002). Bedrijfseconomische impact van biotechnologie in de Belgische suikerbietenteelt. Katholieke Universiteit Leuven. Working paper 2002/50
- 72 Commissie Genetische Modificatie (2009). *Sociaal-economische aspecten van ggo's. Bouwstenen voor een EU duurzaamheidsbeoordeling van genetisch gemodificeerde gewassen*. COGEM signalering CGM/090929-01
- 73 Stone, R. (2008). China Plans \$3.5 Billion GM Crops Initiative. *Science* 321:1279
- 74 Finkel, E. (2008). Australia's new era for GM crops. *Science* 321:1629
- 75 Food Navigator (2006, 1 augustus). Industry races to get green, gm omega-3 from plants. <http://www.foodnavigator.com/news/printNewsBis.asp?id=69506>
- 76 Wu, G., et al. (2005). Stepwise engineering to produce high yields of very long-chain polyunsaturated fatty acids in plants. *Nature biotechnology* 23: 1013-1017
- 77 Morris, J., et al. (2009). Nutritional impact of elevated calcium transport activity in carrots. *Proc Natl Acad Sc USA* 105:1431-1435
- 78 Davuluri, G.R., et al. (2005). Fruit-specific RNAi-mediated suppression of DET1 enhances carotenoid and flavonoid content in tomatoes. *Nature biotechnology* 23: 890 - 895
- 79 Butelli, E., et al. (2008). Enrichment of tomato fruit with health-promoting anthocyanins by expression of select transcription factors. *Nature biotechnology* 26: 1301 - 1308
- 80 Zachary, T., et al. (2009). Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment. *Nature* 461: 109-113
- 81 Naqvi, A., et al. (2009). Transgenic multivitamin corn through biofortification of endosperm with three vitamins representing three distinct metabolic pathways. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* 106: 7762-7767
- 82 BioCassava Plus. (2009) <http://biocassavaplus.org/>
- 83 Passioura, J. (2007). The drought environment: physical, biological and agricultural perspectives. *Journal of Experimental Botany* 58: 113-117
- 84 Zhang, J., et al. (2004). From laboratory to field. Using information from arabidopsis to engineer salt, cold, and drought tolerance in crops. *Plant Physiology* 135: 615-621
- 85 International maize and wheat improvement center (CIMMYT). (2004, 12 maart) *In quest for drought-tolerant varieties, CIMMYT sows first transgenic wheat field trials in Mexico*. <http://www.cimmyt.org>
- 86 International maize and wheat improvement center (CIMMYT). (2004, September) *Results of transgenic wheat trial look promising*. <http://www.cimmyt.org>
- 87 Application for licence for intentional release of GMOs into the environment: Application No. DIR 071/2006. (2007, 26 maart). <http://www.ogtr.gov.au/ir/dir071.htm>
- 88 Wang, Y., et al. (2005). Molecular tailoring of farnesylation for plant drought tolerance and yield protection. *Plant journal* 43: 413-424
- 89 Jia, H. (2004). China ramps up efforts to commercialize GM rice. *Nature biotechnology* 22: 642
- 90 Hu, H., et al. (2006). Overexpressing a NAM, ATAF, and CUC (NAC) transcription factor enhances drought resistance and salt tolerance in rice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 12987-12992
- 91 Monsanto takes major step toward launch of world's first drought-tolerant corn product. (2009, 7 januari). <http://monsanto.media-room.com/index.php?s=43&item=676>
- 92 AGBIOS GM database (2009). <http://www.agbios.com/dbase.php?action=Submit&evidcode=MON89034+x+TC1507+x+MON88017+x+DAS-59122-7>
- 93 Porteus, M.H. (2009). Zinc fingers on target. *Nature* 459: 337-338
- 94 Commissie Genetische Modificatie (2009). *Zinkvinger aan de pols. Ontwikkelingen en implicaties van de zinkvingertechnologie*. COGEM signalering CGM/090616-02
- 95 Department of Environment, Food and Rural Affairs (2009) *GM Crops and Foods: Follow-up to the Food Matters*. Report by DEFRA and the FSA



## Hoofdstuk 7


- 1 Mededeling LNV-Raad Buenos Aires, *Het klonen van dieren - Wat wil Argentinië reguleren*
- 2 Food and Drug Administration. (2009, 27 november). *Animal Cloning* <http://www.fda.gov/cvm/cloning.htm>
- 3 Food and Drug Association. (2008, 18 september). *FDA Issues Draft Guidance on Regulating Genetically Engineered Animals*
- 4 Vatja, G., Gjerris, M. (2006) Science and technology of Farm Animal Cloning: State of the Art. *Animal Reproduction Science*, 92: 211-230
- 5 Koziell, I., Saunders, J. (Eds). (2001). *Living off biodiversity: exploring livelihoods and biodiversity issues in natural resources management*. In London: International Institute for Environment and Development, 259
- 6 Hall, S.J.G. (Ed.), (2004) *Livestock biodiversity: genetic resources for the farming of the future*, Oxford: Blackwell Science Ltd, 217
- 7 European Food and Safety Authority (EFSA). (2008, 11 januari). *EFSA launches its draft opinion on animal cloning for public consultation* [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753812\\_1178676923092.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178676923092.htm)
- 8 The Gallup Organisation, *Eurobarometer: Europeans' attitudes towards animal cloning*. Flash EB Series, 238. (2008, oktober) [http://ec.europa.eu/food/food/resources/publications\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/resources/publications_en.htm)
- 9 European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission [EGE], (2008, 16 januari). Ethical aspects of animal cloning for food supply. *Opinion 23* [http://ec.europa.eu/european\\_group\\_ethics/avis/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/european_group_ethics/avis/index_en.htm)
- 10 Oosthoek, S. (2009, 28 april). Struggling to find an appetite for cloned meat. *New Scientist*
- 11 Oosthoek, S. (2008, 26 april) I'll have the cloneburger and the fries. *New Scientist*
- 12 Fox, J. L. (2008, 1 maart). Cloned animals deemed safe to eat, but labeling issues loom, *Nature biotechnology* 26: 249-250
- 13 Black, R. (2008, 15 januari). US approves animal clones as food. *BBC News*
- 14 LNV-VB Washington (2008)
- 15 Rojas M., Venegas F., Montiel, E., Servely J.L., Vignon, X., Guillomot, M. (2005). Attempts at applying cloning to the conservation of species in danger extinction. *Int. J. Morphol.* 23(4): 329-336
- 16 Holt, W.V., Pickard, A.R., Prather, R.S. (2004). Wildlife conservation and reproductive cloning. *Reproduction* 127: 317-324
- 17 Ryder, O.A. (2002). Cloning advances and challenges for conservation. *Trends in Biotechnology*, 20 (6)
- 18 Loi, P., Barboni, B., Ptak, G. (2002). Cloning advances and challenges for conservation. *Trends in Biotechnology* 20 (6)
- 19 LIS-consult. (2008, april). Klonen van dieren voor voedselproductie: achtergronddocument. *Schenkelaars Biotechnology Consultancy*
- 20 Chung, Y., et al. (2009). Animal eggs not suitable substitutes to produce stem cells. *Cloning and Stem Cells* 11(2)
- 21 Commission of the European Communities. (2007). *Fifth Report on the Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union*. (COM 2007 675 final)

## Hoofdstuk 8

- 1 Stol, Y., Nelis, A. (2010). *De maatschappelijke relevantie van biotechnologische trends*. CSG-rapport nr 3, Centre for Society and Genomics
- 2 Commissie Genetische Modificatie (2005). *De Farm Scale Evaluations geëvalueerd. Wat mag het beleid verwachten van de wetenschap bij maatschappelijk omstreden technologische innovaties?* COGEM signalering CGM/050408-04
- 3 Gezondheidsraad (2006). *Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid*. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatie nr 2006/06
- 4 Website taskforce Duurzame Soja, <http://www.taskforceduurzamesoja.nl/index.php?option=comcontent&task=view&id=19&Itemid=>

# BIJLAGEN

## BIJLAGE 1: OPDRACHTBRIEF TRENDANALYSE

Ruimte en Milieu

**Directoraat-Generaal Milieu**  
Directie Stoffen, Afvalstoffen, Straling  
Afdeling Straling, Nucleaire en Bioveiligheid

Rijnstraat 8  
Postbus 30045  
2500 GX Den Haag  
Interne postcode 645  
[www.vrom.nl](http://www.vrom.nl)

Commissie Genetische Modificatie  
de voorzitter  
Postbus 578  
3720 AN Bilthoven

**Trendanalyse Biotechnologie 2009**

Datum	Kenmerk	Afschrift aan
- 3 APR. 2008	SAS/2008031026	Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten Generaal

Geachte heer Zoeteman,

Bij deze wil ik u nogmaals bedanken voor uw inspanningen bij het totstandkomen van de Trendanalyse Biotechnologie 2007, welke u op 7 juni 2007 aan mij heeft aangeboden. Ik heb de Trendanalyse samen met een kabinetsreactie op 17 juli 2007 aan de Tweede Kamer gestuurd<sup>1</sup>. Dit heeft geleid tot een Algemeen Overleg Biotechnologie op 15 november waar de Trendanalyse uitgebreid is besproken met de Tweede Kamer. Daarmee is de trendmatige analyse van biotechnologische ontwikkelingen voor 2007 afgerond.

De Tweede Kamer gaf aan de Trendanalyse als een belangrijk instrument te ervaren en heeft mij verzocht om elke twee jaar een Trendanalyse biotechnologie te presenteren. In deze brief verzoek ik u mede namens de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de coördinatie op u te nemen voor de totstandkoming van een volgende Trendanalyse, in samenwerking met de Gezondheidsraad en de Commissie biotechnologie bij dieren. De beoogde datum van voltooiing van deze derde trendmatige analyse is oktober 2009. Ik zou graag uiterlijk in mei horen wat de kosten voor het opstellen van de Trendanalyse zullen zijn in 2008 en 2009. Hieronder zet ik ook enige randvoorwaarden en suggesties op een rij die ik aan u wil meegeven bij het opstellen van deze Trendanalyse.

**De derde Trendanalyse Biotechnologie**

De volgende Trendanalyse zou, gelet op de vorm van de afgelopen Trendanalyses en de tijd die beschikbaar is voor het opstellen ervan, de volgende onderdelen kunnen bevatten:

- Beschrijving van de relatie met de Trendanalyses van 2004 en 2007 voor zover relevant
- Een korte analyse en selectie van nationale en internationale biotechnologische trends, en de daaraan verbonden kansen en risico's, waarbij in het bijzonder aandacht is voor die trends die verder in de toekomst liggen (tot 2020)
- Analyse van de mate waarin de gesignaleerde nieuwe ontwikkelingen in de biotechnologie, waaronder ook synthetische biologie, nieuwe inzichten geven in een mogelijke bijdrage aan het oplossen van grote maatschappelijke vraagstukken die in Nederland spelen, daarbij de mondiale context niet uit het oog verliezend.

<sup>1</sup> Kamerstukken II, vergaderjaar 2006-2007, 27423, nr. 87

Ministerie van VROM →  
Maak voor ruzies, milieu, water, wijken en integratie. Beleid maken, uitvoeren en handhaven. Nederland is klein. Denk groot.



Daarnaast kan ik mij voorstellen dat de gedegen en uitgebreide achtergrondstudie bij de vorige Trendanalyse (deels) de basis voor de derde Trendanalyse kan vormen, waardoor de nieuwe Trendanalyse op de gestelde korte termijn gereed kan zijn. Ook hebben de OESO en de EC vergelijkbare achtergrondstudies gedaan die voor u wellicht een bron kunnen zijn.

Bij het opstellen van het kabinetsstandpunt op de Trendanalyse biotechnologie 2004 en 2007 is rekening gehouden met de mening van burgers en belanghebbenden. Ik wil de opstellers van de komende Trendanalyse graag in de gelegenheid stellen zelf een vorm van betrokkenheid van burgers en belanghebbende organisaties te organiseren. Mijn departement is uiteraard bereid om mee te denken over de beste vorm en waar wenselijk te ondersteunen zoals dit in het verleden is gebeurd.

Zodra de Trendanalyse gereed is zal ik met de meest betrokken bewindspersonen van de andere departementen de Trendanalyse voorzien van een kabinetsstandpunt en doorsturen naar de Tweede Kamer.

#### **Medewerking andere organisaties**

Ik heb de voorzitter van de Gezondheidsraad een brief van vergelijkbare strekking gestuurd om wederom zijn medewerking te vragen bij de Trendanalyse.

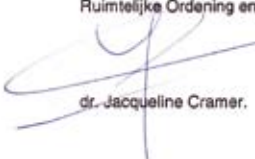
Ik verzoek u deze keer expliciet het 'Centre for Society and Genomics' (CSG) bij de totstandkoming van de trendanalyse te betrekken. Ik heb het CSG middels een brief van dit verzoek op de hoogte gesteld. Ik denk dat dit centrum met de expertise en kennis over biotechnologie en de maatschappij die het in de voorgaande jaren heeft opgebouwd een waardevolle bijdrage kan leveren aan de komende Trendanalyse. Ze zullen met name een bijdrage kan leveren aan het identificeren van de maatschappelijke trends die raken aan de biotechnologie. Ik hoop dat hiermee de Trendanalyse, conform de wens van de Tweede Kamer, op het maatschappelijk vlak een verdere verdieping krijgt.

Daarnaast staat het u vrij om waar u dat nodig acht adviesraden en commissies gespecialiseerd op andere terreinen zoals landbouw, voedselveiligheid en industrie te betrekken bij het opstellen van de Trendanalyse.

Tot slot verzoek ik de COGEM om het initiatief te nemen tot het opzetten van een overlegstructuur tussen de voorzitters cq directeuren van de betrokken organisaties.

Ik dank u bij voorbaat van harte voor uw inzet om de trendmatige analyse van biotechnologische ontwikkelingen ook voor 2009 weer tot een succes te maken.

Hoogachtend,  
de Minister van Volkshuisvesting,  
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer,



dr. Jacqueline Cramer.

## **BIJLAGE 2:** SAMENSTELLING VAN PROJECTCOMMISSIE, SCHRIJFGROEP EN STUURGROEP

### **Projectcommissie**

#### **Voorzitter**

Prof. dr. ir. W.E. Bijker *Universiteit Maastricht*

#### **Leden**

Prof. dr. C.H.C.M. Buys *Universitair Medisch Centrum Groningen*

Prof. dr. J.J.M. Dons *BioSeeds BV*

Mw. dr. J.M. Fentener van Vlissingen *Erasmus Universiteit Rotterdam*

Prof. dr. R. Fouchier *Erasmus Universiteit Rotterdam*

Prof. dr. W. Groot *Universiteit Maastricht*

Prof. dr. J.H.J. Hoeijmakers *Erasmus Universiteit Rotterdam*

Prof. dr. P.J.J. Hooykaas *Universiteit Leiden*

Prof. dr. M. Müller *Wageningen Universiteit en Researchcentrum*

Mw. prof. dr. C.L. Mummery *Leids Universitair Medisch Centrum*

Mw. prof. dr. P. Osseweijer *TU Delft*

Dr. J. Swart *Rijksuniversiteit Groningen*

Ir. H. de Vriend *Lis Consult*

Prof. dr. G. de Wert *Universiteit Maastricht*

#### **Secretaris**

Dr. ir. F. van der Wilk

### **Schrijfgroep**

Ir. S.J. Beukema *CBD*

Mw. ing. P. van Beurden *COGEM*

Mw. dr. ir. V.W.T. Ruiz van Haperen *Gezondheidsraad*

Mw. ir. F. Koning *COGEM*

Mw. dr. S.H.M. Litjens *Gezondheidsraad*

Dr. ir. F. van der Wilk *COGEM*

### **Stuurgroep**

#### **Voorzitter**

Prof. dr. ir. B.C.J. Zoeteman *Voorzitter COGEM*

#### **Leden**

Ir. S.J. Beukema *Secretaris CBD*

Prof. dr. J.A. Knottnerus *Voorzitter Gezondheidsraad*

Prof. dr. E. Schroten *Voorzitter CBD*

Mw. dr. A. Wijbenga *Algemeen secretaris Gezondheidsraad*

Dr. ir. F. van der Wilk *Algemeen secretaris COGEM (secretaris)*



## BIJLAGE 3: REACTIES STAKEHOLDERS

### De Jonge Akademie

De concepttrendanalyse is eind oktober ter commentaar voorgelegd aan 'De Jonge Akademie' (DJA) van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. Vier van de leden van de DJA hebben de tekst beoordeeld en becommentarieerd:

Mw. dr. M.J.T.H. Goumans *Leids Universitair Medisch Centrum*  
Mw. prof. mr. drs. C.H. Sieburgh *Radboud Universiteit Nijmegen*  
Prof. dr. ir. P.P.C.C. Verbeek *Universiteit Twente*  
Prof. dr. ir. G.J.L. Wuite *Vrije Universiteit Amsterdam*

### Schriftelijke reacties bij aanvang werkzaamheden

Half oktober 2008 zijn organisaties in het werkveld van de biotechnologie benaderd om schriftelijk onderwerpen of trends naar voren te brengen. De volgende organisaties hebben gereageerd:

Chronisch Zieken en Gehandicapten Raad (CG-Raad)  
Dierenbescherming (Nederlandse Vereniging tot Bescherming van Dieren)  
Forum Biotechnologie en Genetica (FBG)  
Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) - Commissie Dierproeven en Biotechnologie  
Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde (NPV)  
Nederlandse Biotechnologie Associatie (NIABA)  
Nefarma  
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)  
Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF)  
Plantum NL  
Stichting Natuur en Milieu  
VNO-NCW  
Werkplaats Biopolitiek

### Deelnemers workshop

De concepttrendanalyse is op 30 september 2009 in Utrecht besproken met stakeholders. De volgende vertegenwoordigers van organisaties waren bij de workshop aanwezig:

Dhr. H. Aanstoot *Vereniging BVF Platform*  
Drs. H. van Bekkem *Greenpeace Nederland*  
Dr. J.E.N. Bergmans *Bureau GGO*  
Dr. P.J.A. Bertens *FBG*  
Ir. S.J. Beukema *CBD*  
Prof. dr. ir. W.E. Bijker *Universiteit Maastricht*  
Mw. dr. J.O. de Boer *ZonMW*  
Prof. dr. C.H.C.M. Buys *Universitair Medisch Centrum Groningen*  
Dr. P. van Dijck *DSM Nutritional Products*  
Prof. dr. J.J.M. Dons *Bioseeds BV*  
Dr. A.T.M. Duffhues *ZLTO*  
Mw. dr. J.M. Fentener van Vlissingen *Erasmus MC*

Mw. F. Frederiks *KNAW*  
Dhr. G. Geurts *XminY solidariteitsfonds*  
Dr. B. de Geus *TTI Groene Genetica*  
Mw. ir. A.T.M. van den Hurk *Plantum NL*  
Dhr. W. de Jong *NAJK*  
Mw. ir. F.G. Koning *COGEM*  
Mw. J. Kuil *Dierenbescherming*  
Mw. dr. S.H.M. Litjens *Gezondheidsraad/RGO*  
Mw. drs. R. Mampuy *COGEM*  
Dr. W. Mosmuller *DSM*  
Prof. dr. M. Muller *Wageningen-UR*  
Dr. P.T. Odinet *Vereniging BVF Platform*  
Dr. C. Oosterwijk *VSOP - Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken*  
Dr. B. Poldermans *DSM Innovation Center*  
Dhr. L.E.G. Rietveld *Netherlands Genomics Initiative*  
Prof. dr. E. Schroten *CBD*  
Mw. Y. van Sluys *Voedingscentrum*  
Dhr. C. Smit *Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie*  
Dr. J.A.A. Swart *Rijksuniversiteit Groningen*  
Prof. dr. P.E. Verweij *NVMM*  
Dr. ir. F. van der Wilk *COGEM*  
Prof. dr. ir. B.C.J. Zoeteman *COGEM*  
Mw. ir. A. Wijbenga *Gezondheidsraad*



