

TRENDANALYSE BIOTECHNOLOGIE 2023

TIJD VOOR EEN INTEGRALE VISIE

MAART 2023



SAMENVATTING

De wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen in de biotechnologie gaan onverminderd snel. De mogelijkheden om organismen aan te passen zijn sterk gegroeid. Nieuwe producten en toepassingen verschijnen steeds sneller, of het nu gaat om coronavaccins, door micro-organismen geproduceerde bio-chemicaliën en eiwitten of technieken in de plantenveredeling. Het belang van de biotechnologie neemt hiermee steeds verder toe. De staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat heeft daarom, mede namens de ministeries van LNV, VWS, EZK en OCW, de COGEM en de Gezondheidsraad gevraagd een nieuwe trendanalyse over de ontwikkelingen in de biotechnologie op te stellen. In deze Trendanalyse biotechnologie 2023 worden de belangrijkste ontwikkelingen belicht, specifiek toegespitst op drie gebieden, namelijk circulaire economie, voedselproductie en gezondheid.

De biotechnologie versnelt en integreert in andere velden

Een combinatie van technologische ontwikkelingen vormt de drijvende kracht achter de opmars van de biotechnologie. Het lezen van de basenvolgorde in het erfelijk materiaal (sequencen) en het gericht aanpassen daarvan (gene-editing) dan wel het inbrengen van genen uit andere soorten (genetische modificatie) wordt – ondersteund door informatietechnologie, automatisering en robotisering – *steeds eenvoudiger, sneller, goedkoper en preciezer*. Dat geldt voor het volledige spectrum aan levende organismen: van micro-organismen, planten en dieren tot aan de mens. Deze ontwikkelingen leiden ertoe dat aanpassing van levende organismen, om ze gewenste functies of eigenschappen te geven, op steeds *grotere schaal* plaatsvindt. Hierdoor wint de biotechnologie steeds meer aan kracht en invloed. Haar toepassingen hebben hun weg gevonden naar tal van sectoren en onderzoeksvelden. Dat biedt nieuwe kansen voor innovatie en voor het bereiken van de VN-doelstellingen op het terrein van duurzame ontwikkeling (*Sustainable Development Goals*), maar leidt ook tot nieuwe vragen en dilemma's over wenselijkheid, veiligheid en eigendomsrechten.

Beloften voor een circulaire economie, voedselproductie en gezondheid

De trendanalyse zoomt in op de kansen van de biotechnologie op drie gebieden.

1) De industriële biotechnologie kan een bijdrage leveren aan de ambitie om een volledig circulaire economie te realiseren. Dit gebied gebruikt micro-organismen voor de vervaardiging van producten en chemicaliën die nu worden geproduceerd door de petrochemische industrie, zoals brandstoffen en plastics. Waar de petrochemische industrie fossiele grondstoffen gebruikt en veel CO_2-uitstoot veroorzaakt, poogt de industriële biotechnologie juist hernieuwbare grondstoffen uit landbouw en reststromen te benutten. Ook wordt intensief onderzoek verricht naar biotechnologische processen waarin CO_2, samen met elektriciteit of (groene) waterstof, als grondstof dient.

2) In de agrosector kan biotechnologie de ambities rond verduurzaming en de waarborging van de voedselproductie dichterbij brengen, zoals verwoord in de *The Farm to Fork Strategy* van de EU en de Nationale Eiwitstrategie. Gene-editing kan plantenveredeling versnellen, resulterend in gewassen die tolerant zijn voor droogte, extreme temperaturen en verzilting of resistent tegen ziekten en plagen. Wereldwijd wordt onderzoek gedaan om micro-organismen 'dierlijke' eiwitten te laten produceren en naar de productie van kweekvlees. De eerste producten zijn op de markt verschenen. In landen buiten de EU wordt ook ingezet op gene-editing voor de productieverhoging in landbouwhuisdieren.

3) Op het terrein van gezondheid speelt de biotechnologie een rol bij de bestrijding van infectieziekten, de behandeling van kanker, het voorkomen of behandelen van erfelijke aandoe-

ningen en, in de toekomst, mogelijk bij de transplantatie van dierlijke organen in de mens (xenotransplantatie). De kracht van grootschalig sequencen is onder meer gebleken in de COVID-19-pandemie, toen mede dankzij de nieuwe technologie snel diagnostische hulpmiddelen en vaccins beschikbaar kwamen.

Nieuwe ontwikkelingen leiden ook tot nieuwe vraagstukken

Naast de maatschappelijke baten die biotechnologie te bieden heeft, roept biotechnologie ook complexe maatschappelijke vragen op, waarbij verschillende – mogelijkerwijs botsende – waarden in het geding zijn. Bovendien zijn toepassingen niet altijd zonder risico's voor mens en milieu. Wet- en regelgeving moeten de veiligheid waarborgen, maar ook ruimte bieden voor innovatie. Modernisering van de regelgeving rond biotechnologie is gewenst, mede omdat de EU-regelgeving uit de vorige eeuw stamt en gebaseerd is op verouderde wetenschappelijke inzichten. Opvattingen over welke toepassingen wenselijk of juist onwenselijk zijn of hoe mogelijke baten en risico's afgewogen moeten worden, lopen uiteen. Keuzes over welke toepassingen gestimuleerd of afgeremd moeten worden, zijn daarom inherent van politieke en ethische aard.

Er is sprake van maatschappelijke weerstand tegen genetische modificatie, vooral op het terrein van voedselproductie. De nieuwe technologieën roepen bovendien ethische vragen op, bijvoorbeeld of aanpassing van menselijke embryo's of van dieren acceptabel of wenselijk is. De cellulaire landbouw, die zich veelal richt op alternatieven voor dierlijke eiwitten (zoals kweekvlees), kan uitgroeien tot een disruptieve technologie, in het bijzonder voor de gangbare vormen van dierhouderij. Tot slot kan de concurrentiepositie van Nederland en de EU in het gedrang komen, doordat belangrijke technologische vernieuwingen, zoals CRISPR-Cas, buiten de EU plaatsvinden en Nederlandse bedrijven daarmee afhankelijk worden van octrooihouders in met name China en de VS.

Integrale visie en regie van de overheid nodig

Om de kansen te benutten moet het 'biotechnologische innovatie-ecosysteem' op orde zijn. Volgens COGEM en Gezondheidsraad is verbetering van het systeem noodzakelijk. Nederland is onvoldoende voorbereid op nieuwe ontwikkelingen en laat kansen liggen om het economische en maatschappelijke potentieel van de biotechnologie ten volle te benutten. De overheid ontplooit wel initiatieven, maar deze zijn versnipperd en ontberen duidelijk geformuleerde doelstellingen. Een *integrale langetermijnvisie* op de gewenste ontwikkeling van de biotechnologie ten bate van de Nederlandse maatschappij en *regie* door de overheid om deze visie te realiseren zijn noodzakelijk. Dit vergt een kabinetsbrede aanpak.

Elementen die hierbij aan bod zouden moeten komen zijn onder meer: verbetering van de onderzoeksinfrastructuur, waarborging van fundamenteel onderzoek mede met het oog op de ontwikkeling van nieuwe technologieën en daarmee gepaard gaande intellectuele eigendomsrechten, parallel onderzoek naar maatschappelijk verantwoorde biotechnologische innovatie, heldere ethische uitgangspunten, waaronder een goede balans tussen het beschermen van privacy en eigendomsrechten en de uitwisseling van gegevens, een rechtvaardige verdeling van kosten en baten, en een toekomstbestendige regelgeving rond biotechnologie. In deze trendanalyse worden in de verschillende hoofdstukken, en met name in het slothoofdstuk, hierover een aantal aanbevelingen en handelingsopties aangereikt.

De verwezenlijking van een dergelijke visie en aanpak vraagt om betrokkenheid van en afstemming tussen de verschillende partijen die binnen de biotechnologie actief zijn, zoals overheidsinstanties, wetenschappelijke instellingen, het bedrijfsleven, beroepsgroepen, ngo's, consumenten- en patiëntenorganisaties, waarbij de overheid de regie voert. Actieve communicatie tussen overheid, belanghebbenden en burgers over ontwikkelingen in de biotechnologie en de visies hierop is hierbij essentieel. Hierbij gaat het zowel om participatie als educatie.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting 3

1 Inleiding 7
1.1 Adviesaanvraag Trendanalyse biotechnologie 2023 7
1.2 Wat is biotechnologie? 7
1.3 Uitdagingen 8
1.4 De aanpak van deze trendanalyse 9
1.5 Leeswijzer 9

2 Aanjagers in de ontwikkeling van de biotechnologie 11
2.1 Sequencen en X-omics: lezen en begrijpen van het genoom 11
2.1.1 Sequencen is sneller en goedkoper geworden 11
2.1.2 Grote stappen gezet in X-omics 12
2.2 Gericht aanpassen van het genoom: gene-editing door CRISPR-Cas 13
2.2.1 Doorbraak in gerichte aanpassing van het genoom 13
2.2.2 CRISPR-Cas-technieken sterk uitgebreid 14
2.3 Bio-informatica: analyse, interpretatie en het leggen van verbanden 16
2.3.1 Verandering van het onderzoeksveld 16
2.3.2 Een tsunami aan gegevens: opslag en verwerking van data 17
2.4 Automatisering en robotisering 18

3 Biotechnologie voor een circulaire economie 19
3.1 Technische ontwikkelingen en commercialisering 19
3.1.1 Snelle ontwikkeling zet door 19
3.1.2 Duurzame industriële biotechnologie op basis van CO_2 en waterstof 20
3.1.3 Toepassing van moderne industriële biotechnologie in Nederland 21
3.2 De maatschappelijke betekenis van de industriële biotechnologie 21
3.3 Politieke en beleidsmatige relevantie 23

4 Biotechnologie en voedselproductie 25
4.1. Genetische modificatie en gene-editing in gewassen 25
4.1.1 Genetisch gemodificeerde gewassen 25
4.1.2 Gene-edited gewassen 26
4.1.3 Maatschappelijke betekenis 27
4.2 Dierlijke productie: biotechnologie en landbouwhuisdieren 29
4.2.1 Genetische modificatie bij landbouwhuisdieren 29
4.2.2 Gene-editing in dieren 30
4.2.3 Maatschappelijke betekenis 31
4.3 Cellulaire landbouw: biotechnologie en de eiwittransitie 33
4.3.1 Microbiële eiwitproductie als alternatief voor dierlijk productie 33
4.3.2 Vlees uit een bioreactor 34
4.3.3 Maatschappelijke betekenis 35
4.4 Politieke en beleidsmatige relevantie 36

5 Biotechnologie en gezondheid 38
5.1 Surveillance en diagnostiek 38
5.1.1 Snellere detectie van ziekteverwekkers en kanker 38
5.1.2 Maatschappelijke betekenis 38
5.2 Kiembaanmodificatie 40
5.2.1 Voorkomen van erfelijke ziekten 40
5.2.2 Maatschappelijke betekenis 40
5.3 Vaccins 41

5.3.1 Nieuwe vaccintechnologieën 41
5.3.2 Maatschappelijke betekenis 45
5.4 Cel- en gentherapie 47
5.4.1 Genetisch gemodificeerde afweercellen en micro-organismen bij de behandeling van ziekten 47
5.4.2 Maatschappelijke betekenis 48
5.5 Xenotransplantatie, chimaeren en organoïden 49
5.5.1 Organen gekweekt in dieren of in het lab 49
5.5.2 Maatschappelijke betekenis 51
5.6 Antimicrobiële resistentie 52
5.6.1 Begrijpen, monitoren en bestrijden van resistentie 52
5.6.2 Maatschappelijke betekenis 53
5.7 Politieke en beleidsmatige relevantie 53

6 Een blik op de verre toekomst 56
6.1 Synthetische cellen en andere toepassingen 56
6.2 Ontwikkelingen gaan snel 57

7 Aangrijpingspunten voor beleid en politiek 59

Begrippenlijst 67

Bijlagen 70
Bijlage A. Adviesaanvraag 70
Bijlage B. Samenstelling projectcommissie 72
Bijlage C. Geraadpleegde stakeholders en experts 73
Bijlage D. OECD Definitie biotechnologie 74

Referenties 75

1 INLEIDING

De ontwikkeling van de biotechnologie zit in een stroomversnelling. Dat was een van de conclusies van de Trendanalyse biotechnologie van 2016. Sindsdien hebben zich tal van nieuwe ontwikkelingen voorgedaan. Daarbij blijkt dat de ontwikkeling van de biotechnologie niet alleen razendsnel, maar soms ook schoksgewijs geschiedt. Het uitlezen van het menselijk genoom kost momenteel nog maar 600 dollar en de prijs daalt verder. CRISPR-Cas9 (waarmee gericht DNA aangepast kan worden) heeft zich van wetenschappelijke ontdekking in snel tempo ontwikkeld tot standaardgereedschap voor aanpassing van erfelijk materiaal in laboratoria en bedrijven over de hele wereld. In China zijn kinderen geboren wier kiembaan (illegaal) is gemodificeerd. Een gemodificeerd varkenshart is voor het eerst getransplanteerd naar een levende patiënt, overigens met beperkt succes. In de Verenigde Staten zijn plantaardige hamburgers verkrijgbaar die meer dan ooit op dierlijke hamburgers lijken door de toevoeging van ijzerhoudend eiwit (heem), geproduceerd door genetisch gemodificeerde organismen. In Singapore en binnenkort ook in de VS wordt kweekvlees verkocht. Het maatschappelijke belang van biotechnologie werd voor eenieder duidelijk tijdens de COVID-19-pandemie, toen heel snel nieuwe vaccins en sneltests verschenen die cruciaal bleken voor de bestrijding van de pandemie. De pandemie en de toegenomen geopolitieke spanningen hebben de roep om een grotere strategische autonomie van ons land en van de Europese Unie versterkt en dit raakt ook de biotechnologie en haar toepassingen. Deze trendanalyse poogt de ontwikkelingen in de biotechnologie te duiden door een zo integraal mogelijk beeld te schetsen van het belang ervan voor Nederland en van de vragen die deze ontwikkelingen oproepen.

1.1 ADVIESAANVRAAG TRENDANALYSE BIOTECHNOLOGIE 2023

De Trendanalyse biotechnologie 2023 is opgesteld op verzoek van de minister van Infrastructuur en Waterstaat, mede namens de ministeries van LNV, VWS, EZK en OCW (d.d. 24 juni 2021, Bijlage A). De minister verzocht de COGEM om samen met de Gezondheidsraad de trends en ontwikkelingen in de biotechnologie en aanpalende sleuteltechnologieën te beschrijven. Doel hiervan is de politiek op hoofdlijnen te informeren over nieuwe biotechnologische ontwikkelingen en toepassingen binnen en buiten Nederland en de EU, de trends die daarin te onderkennen zijn, de daarmee te realiseren maatschappelijke en economische kansen en mogelijkheden, en de daaraan verbonden morele aspecten. Daarbij achtte de minister het ook wenselijk en waardevol om aandacht te besteden aan knelpunten en dilemma's die voortkomen uit de toetsingspraktijk en de mogelijk veranderende rol van diverse belanghebbenden en betrokkenen. De trendanalyse diende niet alleen een analyse te zijn, maar ook handelingsperspectieven voor toekomstbestendig beleid en regulering te benoemen. Daarnaast moest er ook oog zijn voor het internationale perspectief. De gevraagde trendanalyse is de vijfde in een reeks. Eerdere trendanalyses verschenen in 2004, 2007, 2009 en 2016.

Ter beantwoording van de adviesaanvraag hebben COGEM en Gezondheidsraad op 26 januari 2022 een gezamenlijke projectcommissie geïnstalleerd. De samenstelling van deze projectcommissie is te vinden achterin dit advies. (Bijlage B)

1.2 WAT IS BIOTECHNOLOGIE?

Deze trendanalyse richt zich op de trends en ontwikkelingen in de moderne biotechnologie. Biotechnologie omvat een brede waaier aan activiteiten, toepassingen en producten. Een

sluitende definitie geven van wat precies onder (moderne) biotechnologie verstaan wordt, is niet eenvoudig. De meest gangbare definitie is die van de *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD). Deze bestaat uit twee delen: een omschrijving en een lijst van technieken (*list-based definition*; zie Bijlage D). De omschrijving omvat ook de klassieke biotechnologie, zoals bierbrouwen of kaasmaken. De omschrijving moet daarom altijd in samenhang met de lijst met techniekcategorieën, worden gehanteerd. De commissie gebruikt in deze trendanalyse de OECD-definitie, met een kleine aanpassing:

> *"Biotechnologie is de toepassing van wetenschap en technologie op levende organismen of delen daarvan, op producten en op modellen van levende organismen, met als doel om levende of niet-levende materialen te karakteriseren of te veranderen voor de productie van kennis, goederen en diensten."*

De commissie achtte deze verbreding van belang, omdat het karakteriseren (in kaart brengen) van genetische informatie of biotechnologische processen een onmisbaar onderdeel is van de ontwikkeling van de moderne biotechnologie.

1.3 UITDAGINGEN

De maatschappij staat voor enorme uitdagingen op het gebied van de bestrijding van armoede en honger, de bevordering van goede sanitaire voorzieningen, gezondheidszorg, educatie en werkgelegenheid voor iedereen, het tegengaan van klimaatverandering en de bescherming van ecosystemen en biodiversiteit. In verband daarmee hebben de Verenigde Naties voor 2030 zeventien duurzame ontwikkelingsdoelen (*Sustainable Development Goals, SDG's*) geformuleerd.[1] Ze vormen een normatief kader voor het handelen van overheden. Nederland heeft zich verplicht om al dan niet in EU-verband aan de realisatie van deze doelen te werken. In vele recente beleidsdocumenten wordt daaraan nader invulling gegeven. Er vloeit een zekere plicht uit voort om alle mogelijkheden aan te grijpen die de verwezenlijking van deze doelen dichterbij kunnen brengen. Bovendien schrijft de Universele Verklaring van de Rechten van de Mens voor dat iedereen het recht heeft om te delen in de wetenschappelijke vooruitgang en de vruchten daarvan (artikel 27).[2] Hoewel de oplossingen voor deze vraagstukken niet louter technologisch van aard kunnen zijn en ingrijpende maatschappelijke veranderingen vergen, kan biotechnologie – net als andere technologieën – mogelijk wel een substantiële bijdrage leveren. Dit betekent echter niet dat de ontwikkeling van de biotechnologie per definitie ongeclausuleerd moet worden nagestreefd. Ondanks mogelijke maatschappelijke baten, kan biotechnologie immers complexe maatschappelijke vragen oproepen, waarbij verschillende waarden in het geding zijn, en zijn bepaalde toepassingen niet zonder risico's voor mens en milieu. Opvattingen lopen dan ook uiteen over welke toepassingen wenselijk of juist onwenselijk zijn en over hoe mogelijke baten en risico's afgewogen moeten worden. De vraag is hoe de Nederlandse samenleving om wil gaan met de mogelijkheden van de moderne biotechnologie en wat voor voorwaarden zij daaraan verbindt. Dergelijke keuzes zijn daarom inherent van politieke en ethische aard. Kennis over de actuele ontwikkelingen en de potentiële maatschappelijke betekenis van de biotechnologie is bij deze keuzes – en de politieke en maatschappelijke visievorming die hiermee gepaard dient te gaan – cruciaal.

1.4 DE AANPAK VAN DEZE TRENDANALYSE

Biotechnologie is uitgegroeid tot een zeer divers werkveld met vertakkingen in tal van andere sectoren. Er spelen zich binnen de biotechnologie voortdurend ontwikkelingen en wetenschappelijke doorbraken af die de aandacht van beleid en politiek verdienen. Al deze ontwik-

kelingen bespreken is niet alleen ondoenlijk, maar zou ook het doel van deze trendanalyse niet dienen. Daarom heeft de commissie een selectie gemaakt van die ontwikkelingen die exemplarisch zijn voor de trends in de biotechnologie en die belangrijke kansen en vragen met zich meebrengen voor beleid en politiek.

De besproken trends en ontwikkelingen zijn mede geselecteerd aan de hand van inbreng van stakeholders in het werkveld en interviews met experts. De commissie heeft ngo's, bedrijven en academische organisaties benaderd om onderwerpen of trends naar voren te brengen, die naar hun mening aandacht verdienen in de trendanalyse. Negen organisaties hebben gereageerd (Bijlage C). Daarnaast heeft de commissie literatuuronderzoek verricht. Op basis van de vergaarde informatie heeft zij vervolgens het 'landschap van de biotechnologie' in kaart gebracht. Hiertoe is onderzocht hoe momenteel het volledige scala aan levende organismen (van micro-organismen en planten tot aan dieren en de mens) wordt gekarakteriseerd en aangepast en wat voor toepassingen hierbij worden nagestreefd.

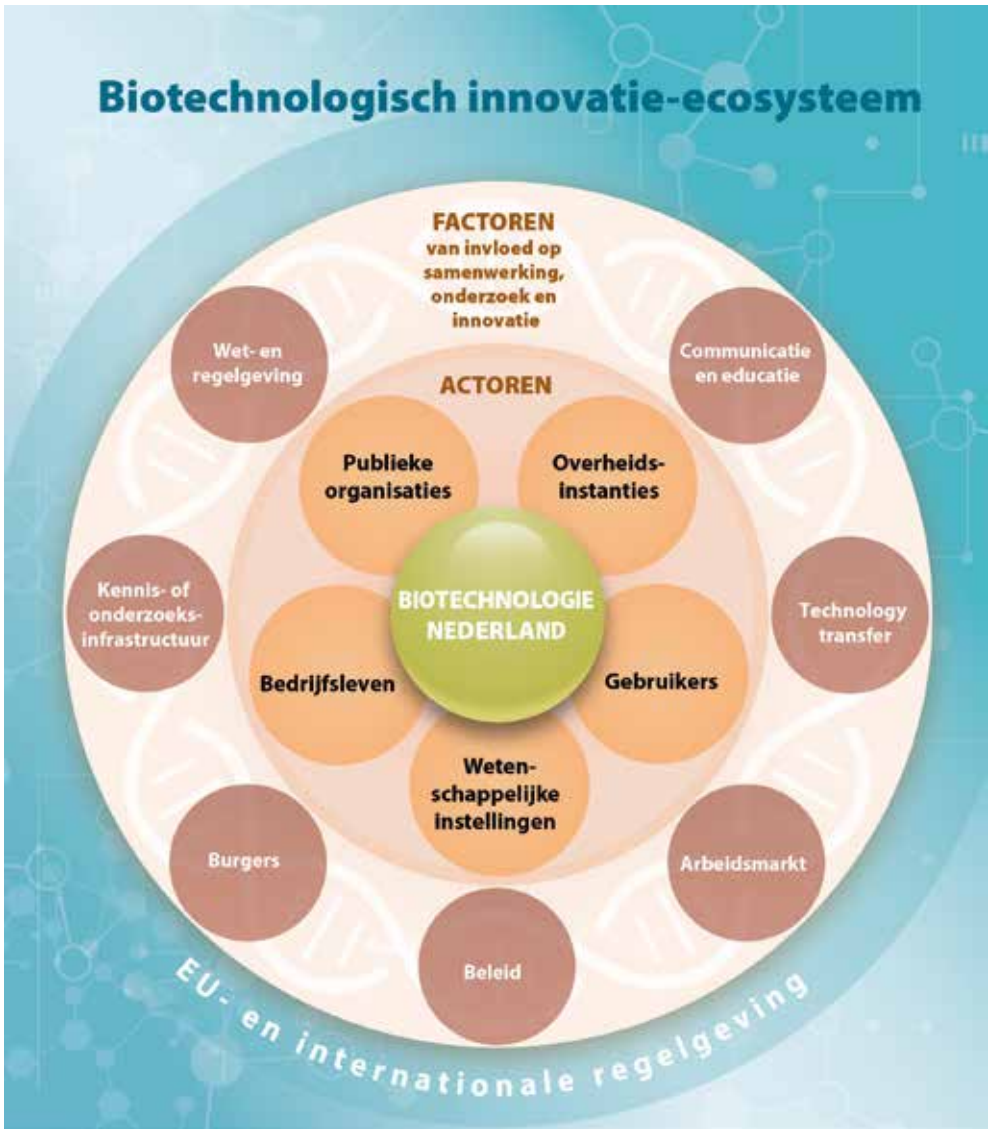
Er is voor gekozen om de trendanalyse toe te spitsen op drie deelterreinen, namelijk voedselproductie, circulaire economie en gezondheid. Aan de hand van de mogelijke kansen en de ethische, juridische en maatschappelijke kwesties die de geïdentificeerde toepassingen oproepen, is een gerichte selectie gemaakt van trends en ontwikkelingen. Om deze verder te verkennen en uit te diepen zijn interviews gehouden met experts (Bijlage C). De trends en ontwikkelingen die in de huidige trendanalyse worden beschreven, komen deels voort uit de trends die in 2016 werden gesignaleerd.

Technologische innovaties spelen zich af binnen een 'innovatie-ecosysteem', een omgeving waarbinnen diverse groepen stakeholders samenwerken en waarin de kennisinfrastructuur, wet- en regelgeving, beleid, en kapitaalstromen op orde moeten zijn om succesvol te kunnen opereren (zie figuur 1).[3] In deze trendanalyse is daarom mede gekeken in hoeverre het Nederlandse biotechnologische ecosysteem op orde is om de geïdentificeerde ontwikkelingen in goede banen te leiden. Om de kansen te kunnen benutten, moeten politiek en beleid de hiermee verbonden vragen en dilemma's tijdig en op een adequate wijze aanpakken. De projectcommissie hoopt dat ze met het opstellen van dit document hieraan een bijdrage levert.

De Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR) heeft een conceptversie van de trendanalyse van commentaar voorzien. Tevens zijn de diverse subcommissies van de COGEM en de beraadsgroep en de vaste commissie Ethiek en Recht van de Gezondheidsraad geconsulteerd. De projectcommissie heeft dankbaar gebruik gemaakt van deze commentaren bij de afronding van haar analyse.

1.5 LEESWIJZER

Hoofdstuk 2 beschrijft de technologische trends en ontwikkelingen die de drijvende kracht zijn achter de onstuimige groei van de biotechnologie. In de volgende hoofdstukken wordt ingegaan op de toepassingen die hieruit volgen. Hoofdstuk 3 richt zich op de ontwikkelingen in de industriële biotechnologie, hoofdstuk 4 op landbouw, cellulaire landbouw en voedselproductie en hoofdstuk 5 op de gezondheidszorg. Telkens worden eerst de technologische ontwikkelingen besproken en aansluitend de maatschappelijke betekenis en de politieke en beleidsmatige relevantie van de ontwikkelingen. Veel van de maatschappelijke en politieke aandachtspunten spelen op alle terreinen en zijn sterk met elkaar verweven en komen daarom in verschillende hoofdstukken terug. De synthese van de voorgaande hoofdstukken volgt in het slothoofdstuk, waarin ook een aantal handelingsopties worden beschreven voor politiek en beleid. Voorafgaand daaraan biedt hoofdstuk 6 een doorkijkje naar toepassingen die mogelijk in de verre toekomst in het verschiet liggen.



Figuur 1: Schematische weergaven van het biotechnologische innovatie-ecosysteem

2 AANJAGERS IN DE ONTWIKKELING VAN DE BIOTECHNOLOGIE

Een combinatie van technologische trends vormt de drijvende kracht achter de opmars van de biotechnologie. Om te beginnen nemen de mogelijkheden om de basenvolgorde van erfelijk materiaal te kunnen bepalen (sequencen) en te interpreteren steeds verder toe. Dit geldt ook voor de mogelijkheden om gericht te kunnen ingrijpen in het genoom (gene-editing). Belangrijk daarbij zijn verder de voortgaande integratie met informatietechnologieën, waaronder kunstmatige intelligentie, en de opkomst van automatisering en robotisering. Hierdoor is het veld ingrijpend veranderd. Doordat sequencen en aanpassen van erfelijk materiaal steeds sneller, goedkoper, preciezer en eenvoudiger wordt, vinden aanpassingen van levende organismen op grotere schaal plaats en krijgen ze een steeds complexer karakter. Onze kennis en controle over biologische functies worden daardoor ook steeds dieper. Dat geldt voor het volledige spectrum aan levende organismen: micro-organismen, planten, dieren en de mens. Als gevolg hiervan neemt de betekenis van de biotechnologie steeds verder toe.

Dit hoofdstuk beschrijft de technologische ontwikkelingen die zorgen voor de versnelling van de ontwikkelingen in de biotechnologie. De toepassingen in de agro- en de industriële sector en in de gezondheidszorg, en de aandachtspunten daarbij, komen aan bod in de volgende hoofdstukken.

2.1 SEQUENCEN EN X-OMICS: LEZEN EN BEGRIJPEN VAN HET GENOOM

2.1.1 Sequencen is sneller en goedkoper geworden

De snelheid en omvang waarmee gesequencet kan worden, zijn sinds de vorige trendanalyse explosief toegenomen.[4] Bestaande methoden zijn doorontwikkeld en nieuwe technieken zijn verschenen. Daardoor kan sequencen nog sneller, goedkoper en met minder materiaal. De nieuwste sequentiemachines kunnen in 24 uur tijd 6 terabytes aan gegevens genereren; dat komt overeen met de volledige genoomsequenties van 48 mensen.[5,6] De kosten om het gehele genoom van één mens te bepalen, zouden daarmee dalen van 600 tot ongeveer 200 dollar.[7] Ook lastige genoomsequenties, zoals sterk repeterende sequenties, zijn nu beter te bepalen. Toen in 2000 bekend werd gemaakt dat de sequentie van het menselijk genoom in zijn geheel bepaald was, ontbraken er in werkelijkheid nog tal van stukken, omdat ze met de toenmalige technieken te lastig waren te bepalen. Pas in 2021 zijn ook de laatste stukken van het genoom opgehelderd.[8,9]

Dat steeds minder genetisch materiaal nodig is om sequentieanalyses uit te voeren, is bijvoorbeeld van groot belang voor de voortplantingsgeneeskunde: er kan één cel uit een beginnend embryo geïsoleerd en getest worden op genetische afwijkingen. Het belang en de kracht van grootschalig sequencen zijn gebleken tijdens de COVID-19-pandemie. Het bijna meteen beschikbaar komen van de sequentie van SARS-CoV-2 hielp bij de snelle ontwikkeling van vaccins en diagnostiek en bij de monitoring van de virusverspreiding (zie verder hoofdstuk 5).

Nieuwe draagbare sequentieapparatuur maakt het mogelijk om ook in landen waar een goede onderzoeksinfrastructuur ontbreekt, ter plekke in het veld monsters af te nemen en te analyseren. Ook worden deze apparaten gebruikt ten behoeve van ecologisch onderzoek in het veld of tijdens

practica met studenten.[10,11] Deze kleine en relatief goedkope apparaten brengen sequencen ook binnen bereik van mensen die geen toegang hebben tot de grootschalige sequentiefaciliteiten.

2.1.2 Grote stappen gezet in X-omics

Het bepalen van de sequentie van erfelijk materiaal is één deel van het verhaal. In de cel spelen zich vele processen af die beginnen met het aflezen van de genen op het DNA, waarbij het mRNA (messenger RNA) gevormd wordt, dat vervolgens vertaald wordt in eiwitten. De eiwitten bepalen weer de stofwisseling (metabolisme) en, in belangrijke mate, de regelprocessen in de cel. Niet alleen in genomics, het onderzoeksveld dat zich bezighoudt met de genetische informatie, maar ook in de technologieën die zich richten op het beter begrijpen van de stofwisselingsroutes in de cel (*metabolomics*) of op de functie en werking van eiwitten (*proteomics*) zijn sinds de vorige trendanalyse grote stappen gezet. Het geheel van deze technologieën wordt met X-*omics* aangeduid.

Een relatief nieuw veld dat in het middelpunt van de belangstelling staat, is epigenetica. Hierbij wordt gekeken naar omkeerbare erfelijke veranderingen in de expressie van genen, zonder dat er wijzigingen zijn in de sequentie van het DNA. Of genen actief zijn, hangt af van de mate waarin het DNA toegankelijk en afleesbaar is voor bepaalde enzymen in de cel.[a] Deze zogenoemde epigenetische status van genen wordt beïnvloed door omgevingsfactoren, kan (in meerdere generaties) overerfbaar zijn en speelt een rol bij uiteenlopende zaken als het ontstaan van kanker bij de mens en droogteresistentie in planten. Welke genen actief zijn in een cel kan op grootschalige wijze onderzocht worden door al het mRNA in een cel te sequencen en daarmee het zogenoemde transcriptoom te bepalen. Daarnaast is het mogelijk om de epigenetische status van de genen zelf te bepalen, tot op individueel celniveau.[12,13] Epigenetica wordt een belangrijke rol toegedicht bij het ontwikkelen van zowel medische toepassingen als in de plantenveredeling. Met de mogelijkheid om de epigenetische status van genen te beïnvloeden, kunnen onder meer de functie van genen worden achterhaald, de mechanismen achter droogte- en hittetoleranties in planten opgehelderd, nadelige neveneffecten van medicijnen onderzocht, en ziekten genezen.[14,15,16,17] Gerichte toepassingen bevinden zich op dit moment echter nog in de onderzoeksfase en zijn vooralsnog niet beschikbaar.

Tekstkader 2.1: Ggo-regelgeving

In de EU en Nederland gelden regels voor genetisch gemodificeerde organismen, met het doel om de veiligheid van mens en milieu te beschermen. Daarom is voor alle handelingen met genetisch gemodificeerde organismen een vergunning noodzakelijk. Het gaat onder meer om onderzoek in laboratoria, dierverblijven en kassen, maar ook om experimenten die buiten laboratoria worden uitgevoerd, zoals veldproeven met gg-gewassen en veterinaire en klinische studies. Vergunningen hiervoor zijn een nationale aangelegenheid. Vergunningverlening voor toelating van gg-gewassen en -medicijnen op de markt vindt plaats op Europees niveau. Hierbij spelen respectievelijk de European Food Safety Authority (EFSA) en de European Medicines Agency (EMA) een centrale rol. Om consumenten de keuze te geven of ze al dan niet genetisch gemodificeerde producten willen kopen, moeten fabrikanten op het etiket vermelden als van een voedingsproduct ≥ 0,9% genetisch gemodificeerde bestanddelen bevat.

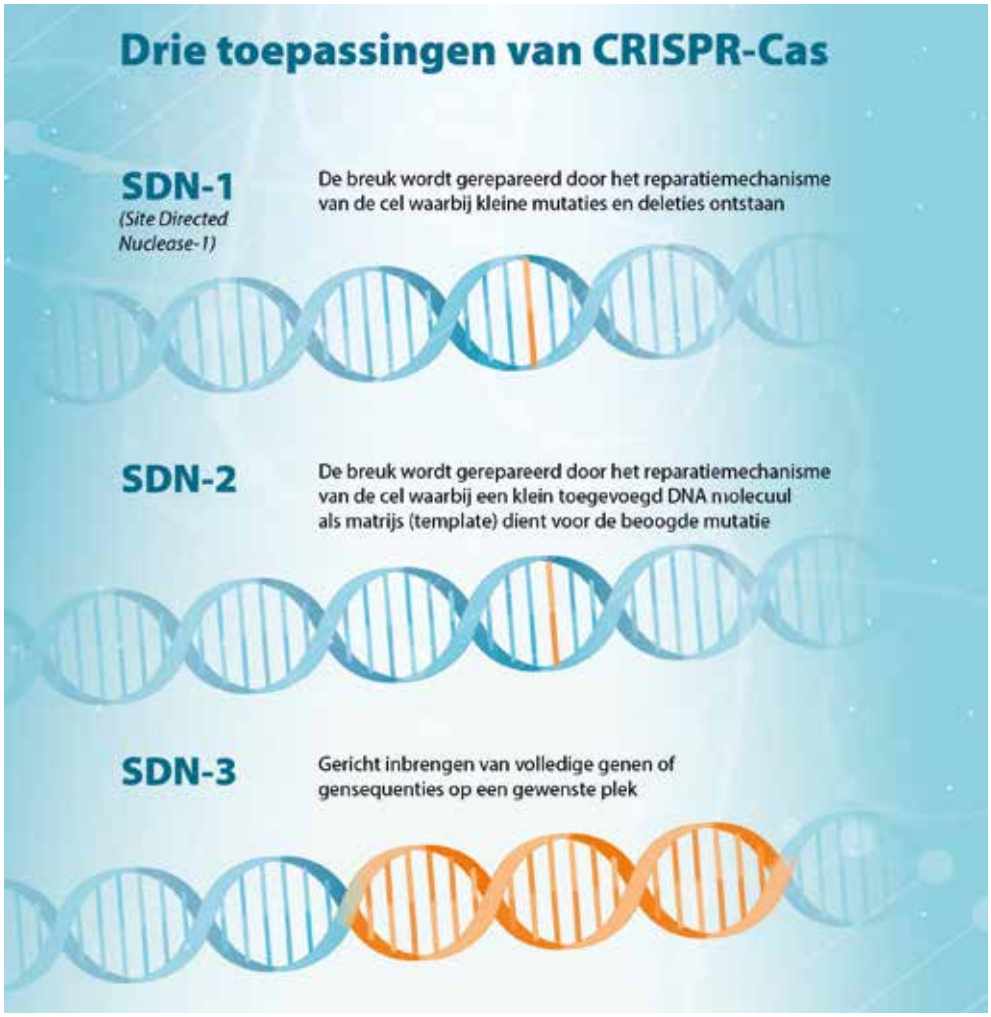
De juridische status van organismen met geïnduceerde epigenetische veranderingen is overigens enigszins onduidelijk. In een rapport van de Europese Commissie is gesteld dat deze onder de ggo-regelgeving zouden vallen, ondanks dat de basenvolgorde van het DNA onveranderd is.[18] Dit zou grote implicaties hebben voor zowel medische toepassingen als voor de plantenveredeling. Er zijn verschillende (kanker)geneesmiddelen waarvan de werking blijkt te berusten op beïnvloeding van de epigenetische status van genen.[15]

a Dit wordt bepaald door de eiwitten (histonen) die het DNA omhullen en de chemische status (methylering) van het DNA.

2.2 GERICHT AANPASSEN VAN HET GENOOM: GENE-EDITING DOOR CRISPR-CAS

2.2.1 Doorbraak in gerichte aanpassing van het genoom

De ontdekking en de toepassing van het CRISPR-Cas9 systeem[b] vormen één van de belangrijkste ontwikkelingen in de biotechnologie van de afgelopen twintig jaar. CRISPR-Cas is inmiddels niet meer weg te denken uit het biotechnologisch onderzoek. CRISPR-Cas-systemen komen van nature voor in bacteriën, waar ze een verdedigingsmechanisme vormen tegen virussen en andere niet-eigen genetische elementen. In 2012 is voor het eerst beschreven hoe CRISPR-Cas9 kan worden gebruikt om op een relatief eenvoudige manier breuken te creëren op specifieke posities in het DNA. Hierdoor kunnen op de plek van de breuk specifieke veranderingen (mutaties) in het genoom worden aangebracht (zie figuur 2).[19] Deze publicatie heeft tot een doorbraak geleid in de mogelijkheden van 'gene-editing'. Inmiddels heeft het gebruik van CRISPR-Cas een grote vlucht genomen, zowel in het fundamentele onderzoek als bij diverse landbouw- en medische toepassingen. Ook zijn er klinische studies met CRISPR-Cas gaande.[20] CRISPR-Cas heeft gezorgd voor een doorbraak, omdat het veel eenvoudiger toepasbaar en goedkoper is dan eerdere systemen die het DNA gericht knippen, zoals Zinc fingers, en TALENs.[21] Zinc fingers en met name TALEN worden desondanks nog veel toegepast, zowel voor modificatie van planten als voor gentherapie.



Figuur 2: Drie verschillende toepassingen van CRISPR-Cas: SDN-1, -2 en -3

b Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) associated proteins (Cas). Het oorspronkelijke CRISPR-Cas system bevatte de CAS9-eiwitten afkomstig van de bacterie Streptococcus pyogenes. Inmiddels zijn er tal van andere Cas-eiwitten in gebruik. CRISPR-Cas wordt gebruikt om al deze verschillende CRISPR-gebaseerde systemen aan te duiden.

De door CRISPR-Cas9 of andere gene-editingsystemen veroorzaakte breuken in het DNA worden door de herstelmechanismen van de cel gerepareerd.[22] Hierbij worden beide DNA-strengen weer aan elkaar verbonden, waarbij kleine veranderingen (mutaties, deleties of inserties) op de positie van de breuk kunnen ontstaan. Door deze veranderingen worden genen uitgeschakeld, veranderd of juist hersteld.[23,24] Om willekeurige mutaties op de knipplek te voorkomen, kan een donorsequentie in de vorm van een kort stukje DNA (oligonucleotide) worden toegevoegd dat de gewenste basenvolgorde bevat en functioneert als *template* voor de reparatie. Naast gene-editing kan CRISPR-Cas ook worden ingezet voor genetische modificatie door grotere stukken DNA of genen op een specifieke plek in een genoom in te bouwen.[25] Deze drie verschillende toepassingen worden internationaal als respectievelijk *Site directed nuclease-1, 2* en *3* aangeduid (zie figuur 2).

Van nature treden ook mutaties en andere veranderingen op in het genoom van organismen, bijvoorbeeld onder invloed van straling, waaronder zonlicht, of spontaan bij deling van cellen. Evolutie zou niet mogelijk zijn zonder deze natuurlijke mutaties. CRISPR-Cas9 en de andere gene-editing technieken kunnen dit natuurlijke proces versnellen door gericht gewenste veranderingen te introduceren. Het verschil tussen een natuurlijke en een aangebrachte mutatie is daarbij niet te zien. De technologische ontwikkelingen staan niet stil en het is thans mogelijk om in één experiment tal van gerichte veranderingen in (verschillende) genen aan te brengen.[26,27] De vraag is daarmee ook of gene-editing buiten de bandbreedte van de natuurlijke variatie gaat treden, doordat er nieuwe genen geïntroduceerd of geconstrueerd worden, of organismen dusdanig aangepast worden dat ze 'veranderen' in een ander organisme. Onderzoekers denken bijvoorbeeld uitgestorven soorten terug te kunnen brengen door het genoom van verwante soorten met gene-editing aan te passen.[28]

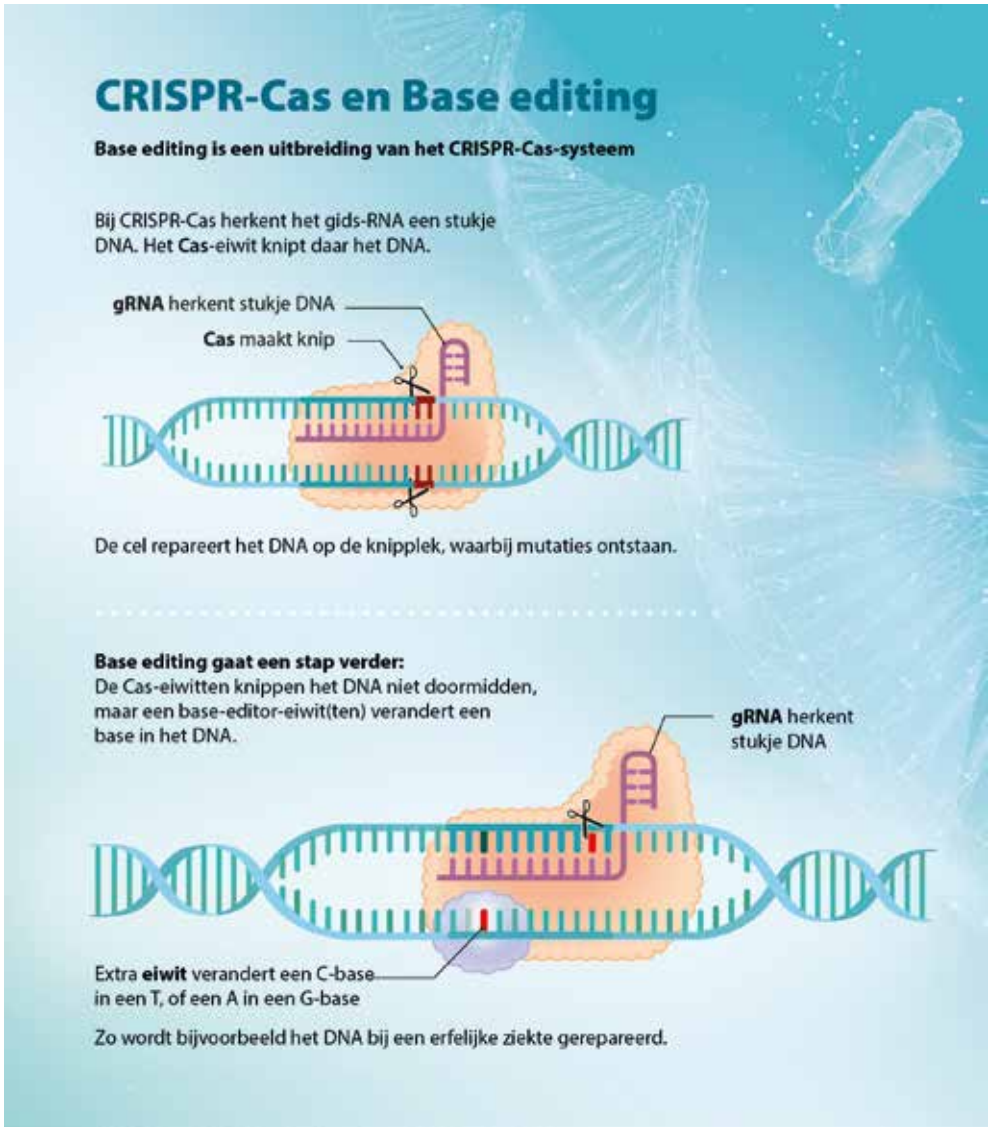
2.2.2 CRISPR-Cas-technieken sterk uitgebreid

Hoewel CRISPR-Cas-systemen heel effectief zijn in het aanbrengen van gerichte mutaties in het genoom, kunnen ongewenste effecten optreden, zowel op de beoogde positie in het genoom (on-target), als op andere posities (*off-target*). Daarbij kunnen kleine inserties, deleties of puntmutaties geïntroduceerd worden, maar ook grote deleties of herordening van chromosomen.[29,30,31] Het risico op onbedoelde neveneffecten is één van de meest genoemde bezwaren tegen een eventuele versoepeling van de ggo-regelgeving voor gene-editing. Veel onderzoek van de afgelopen jaren is erop gericht om risico op ongewenste neveneffecten te verkleinen. Dit is met name van belang bij medische toepassingen (zie hoofdstuk 5).[32,33] Bij planten of micro-organismen kunnen ongewenste veranderingen in het genoom door het volledig sequencen van het genoom herkend worden, waarna ongewenste varianten verwijderd kunnen worden.

Mede onder invloed van dit onderzoek is het arsenaal aan mogelijkheden en toepassingen van de CRISPR-Cas-technieken sterk uitgebreid.[34,35] Daarbij gaat het om aanpassingen aan het Cas9-eiwit zelf, de *guide* RNA's die de doelsequenties herkennen, en de wijze van het controleren (reguleren) van het systeem. De uitkomsten van het CRISPR-Cas-systeem zijn efficiënter en betrouwbaarder geworden, onder meer door het creëren van Cas-eiwitten met verhoogde specificiteit.[36,37,38] Naast het oorspronkelijke Cas9-eiwit, afkomstig uit de bacterie *Streptococcus pyogenes*, zijn verschillende vergelijkbare eiwitten en systemen ontdekt in andere bacteriën.[39,40,41] Er zijn Cas-eiwitten gevonden die RNA knippen in plaats van DNA.[42] Andere Cas-eiwitten knippen slechts één streng van het DNA. Omdat daarbij het DNA dus niet volledig doormidden wordt geknipt, worden het aantal onbedoelde veranderingen, zoals herschikkingen in het genoom, geminimaliseerd.[43,44]

De toepassing van eiwitten die het DNA (of RNA) niet knippen, maar de basen van het DNA omzetten in een andere base (*base editing*), wordt gezien als een belangrijke doorbraak voor veiligere toepassingen van CRISPR-Cas.[45] DNA bestaat uit vier basen: cytosine (C), thymine (T), adenine (A) en guanine (G). Samen vormen ze, in afwisselende volgorde, de genetische code. Er zijn eiwitten, en CRISPR-Cas systemen, die een C kunnen omzetten naar een T of een A

naar een G(zie figuur 3).[46,47] De eerste klinische studies naar toepassing van *base editing* systemen zijn in 2022 gestart.[48]



Figuur 3: CRISPR-Cas en base editing

CRISPR-Cas kan ook gebruikt worden voor het aanbrengen van zogenoemde epigenetische veranderingen, waarbij de expressie van genen wordt gewijzigd zonder dat de basenvolgorde van het DNA zelf wordt gewijzigd. Dit kan plaatsvinden met behulp van een gemodificeerd CRISPR-Cas-complex dat het DNA niet knipt, maar bijvoorbeeld aan het regulatiesignaal van een gen bindt en daardoor het aflezen van het gen blokkeert.[49] De verwachtingen over toepassingen hiervan zijn hoog gespannen.

De wetenschappelijke ontwikkelingen rond CRISPR-Cas en verwante systemen gaan door en in de komende jaren zullen tal van nieuwe systemen en toepassingen verschijnen.

Tekstkader 2.2: Detectie en diagnostiek met CRISPR-Cas

De toepassing van CRISPR-Cas blijft niet beperkt tot gene-editing. Met name de inzet als detectiemethode voor ziekteverwekkende bacteriën en virussen bij mensen of planten, of voor mutaties in DNA die kankers veroorzaken, is snel groeiend.[50] Inmiddels

zijn er verschillende CRISPR-Cas-detectiesystemen ontwikkeld, waaronder voor coronavirus, Zikavirus, humaan papillomavirus bij de mens en voor ziekteverwekkers bij planten.[51,52] In de VS zijn inmiddels op CRISPR-gebaseerde detectietesten voor SARS-CoV-2 toegelaten.[53]
Als voordeel van CRISPR-Cas-detectiesystemen wordt genoemd dat ze zeer gevoelig en specifiek zijn en in tegenstelling tot PCR-testen – de huidige gouden standaard voor detectie – bij één temperatuur uitgevoerd kunnen worden, waardoor geen complexe en dure laboratoriumapparatuur noodzakelijk is.[54] Daardoor kunnen deze testen ook gebruikt worden in het veld of in landen met minder financiële mogelijkheden. De meeste systemen berusten op vermeerdering van het te detecteren RNA of DNA, gevolgd door de detectie van de geamplificeerde sequenties door een CRISPR-complex met fluorescente markermoleculen of nanogouddeeltjes. Doordat CRISPR-Cas specifieke sequenties herkent en knipt, kunnen ook bepaalde sequenties of mutaties in DNA of RNA, zoals kankerverwekkende (oncogene) mutaties, herkend worden of kan onderscheid gemaakt worden tussen bijvoorbeeld virusvarianten.

2.3 BIO-INFORMATICA: ANALYSE, INTERPRETATIE EN HET LEGGEN VAN VERBANDEN

2.3.1 Verandering van het onderzoeksveld

De moderne sequencetechnieken en de aanverwante technologieën genereren een grote hoeveelheid data. Door die data te koppelen aan biologische gegevens of kenmerken, kunnen de functies van genen en genvarianten worden blootgelegd. Door vele honderdduizenden sequentiedatabestanden te analyseren en te koppelen met klinische en biologische kenmerken, is bijvoorbeeld met succes de rol van genetische variaties bij complexe ziekten in kaart gebracht, als opstap naar behandelingen.[55]

De explosieve groei van de hoeveelheid gegevens verandert het onderzoeksveld. Bio-informatica en de rekencapaciteit van supercomputers zijn noodzakelijk om de gegevens te analyseren en verbanden te kunnen leggen.[56,57,58] Met behulp van kunstmatige intelligentie in de vorm van algoritmes en *machine learning*[59] kunnen voorspellingen gedaan worden over de structuur van eiwitten en hoe modificaties de functie ervan beïnvloeden.[60] Dit kan de ontwikkeling van bijvoorbeeld medicijnen en enzymen aanzienlijk bespoedigen. *Machine learning* helpt de omstandigheden in bioreactoren te optimaliseren door vooraf of in *real time* te voorspellen welke veranderingen de kweekomstandigheden en de productie beïnvloeden.[61] *Machine learning* kan ook toegepast worden in de plantenveredeling, omdat beter voorspeld kan worden wat de invloed van bepaalde genen zal zijn op de gehele plant.[62]

De kracht van supercomputing bleek in januari 2022 toen onderzoekers door 20 miljoen gigabytes aan sequentiegegevens in databanken te analyseren, het bestaan van 100.000 onbekende RNA-virussen aantoonden, oftewel 10 keer meer RNA-virussen dan tot op dat moment bekend waren.[63,64]

Tekstkader 2.3: Forensisch DNA-onderzoek: nieuwe mogelijkheden en dilemma's

Forensisch DNA-onderzoek wordt steeds belangrijker bij de opsporing van daders. Aan de hand van DNA-sporen kan de geografische herkomst van een onbekende dader, en de oog-, huids- en haarkleur achterhaald worden.[65] Door de verbeterde technologie kan met steeds kleinere hoeveelheden aanwezig materiaal een DNA-profiel opgesteld worden. In verschillende cold cases heeft dit alsnog tot veroordelingen geleid. DNA-verwantschapsonderzoek is een (nog relatief kleinschalig toegepaste) opsporingsmethodiek die hierbij behulpzaam is gebleken.[66]

In de VS maakt de politie ook met succes gebruik van (private) genealogische DNA-databanken om verdachten op te sporen.[67] In Nederland wordt verkend wat de mogelijkheden en voorwaarden zouden moeten zijn van het gebruik van genealogische databanken om onbekende doden te helpen identificeren.[68] Aan het gebruik van databanken waar bij de depositie van het materiaal geen toestemming voor de bovenstaande doeleinden is gegeven, zitten ethische dilemma's. Enerzijds kan het helpen daders of slachtoffers te identificeren, anderzijds komen burgers en verwanten van daders en slachtoffers mogelijk ook in het vangnet van de justitiële opsporing terecht.

2.3.2 Een tsunami aan gegevens: opslag en verwerking van data

De geschetste ontwikkelingen leiden tot een exponentiële stijging in de hoeveelheid op te slaan en te verwerken gegevens. Sequentiegegevens worden in internationale databanken gedeponeerd. De *International Nucleotide Sequence Database Collaboration* (INSDC),[69] bevatte in mei 2020 al 9 petabytes aan gegevens (dat is 9.000 terabytes, 9 x 1015 bytes) en *The Sequence Read Archive*[70], een databank waarin zogenoemde ruwe sequentiegegevens worden opgeslagen, bevatte in juni 2021 bijna 17 petabytes.[71,72] De groei aan gegevens zal verder doorzetten. Geschat wordt dat in de komende tien jaar tussen de 2 en 40 exabytes (2 tot 40 x 1018 bytes) aan sequentiegegevens zal worden gegenereerd.[73] Ter vergelijking, 1 exabyte staat ongeveer gelijk aan 100.000 keer de volledige gedigitaliseerde inhoud van de Amerikaanse *Library of Congress* (de grootste bibliotheek ter wereld, met miljoenen boeken, kranten en audiovisuele middelen).[74]

De toenemende datastroom in de biotechnologie vraagt om uitbreiding van de opslagcapaciteit, ook in Nederland. Dit verschijnsel is niet specifiek voor de biotechnologie: ook daarbuiten neemt de behoefte aan opslagcapaciteit en supercomputing voor de verwerking van grote hoeveelheden gegevens toe. Universiteiten bouwen al nieuwe datacentra, al dan niet gezamenlijk. Dergelijke infrastructuur is van belang voor de gehele sector. Uiteindelijk zal de verwerking van gegevens geheel via *cloud computing* moeten gaan verlopen. Binnen de EU wordt de markt van *cloud services* vooralsnog beheerst door grote Amerikaanse bedrijven, hetgeen vanuit het oogpunt van privacyoverwegingen, bescherming van gegevens en regelgeving problematisch is.[75,76]

Tekstkader 2.4: Het Nagoya Protocol en digitale sequentie-informatie

Het Nagoya Protocol[77,c] regelt de toegang tot zogenoemde genetische rijkdommen en de eerlijke en billijke verdeling van de voordelen die voortkomen uit het gebruik daarvan.[78] Onder genetische rijkdommen worden planten, dieren en andere organismen verstaan, en traditionele kennis daarover. Het protocol leidt ertoe dat bedrijven en instellingen toestemming van, c.q. een overeenkomst met, landen moeten hebben om materiaal afkomstig uit die landen te kunnen gebruiken. Of digitale sequentie-informatie (Digital Sequence Information, DSI) ook onder het Nagoya Protocol valt, was vele jaren een groot twistpunt tussen landen.

In 2022 is op een conferentie van landen aangesloten bij het VN-verdrag inzake biologische diversiteit (COP15) een historische raamovereenkomst bereikt.[79] Vastgesteld is dat DSI onder het Nagoya Protocol valt. Afgesproken is verder dat er een vergoedingensysteem komt dat van toepassing zal zijn op commerciële producten en niet op de toegang tot databanken met sequentiegegevens.[80] Hiermee valt een deel van de eerdere zorgen van onderzoekers weg over toegankelijkheid, gebruik en uitwisseling van gegevens[81,82] en daaraan verbonden kosten.[83,84,85] De praktische uitwerking van de overeenkomst moet over twee jaar rond zijn. Voor bedrijven en instellingen die producten ontwikkelen, is het daarmee de vraag hoe het vereffeningssysteem vorm gaat krijgen, wat de kosten zullen zijn, hoe die verdeeld worden en of het een multilateraal systeem wordt, zonder stapeling van systemen door individuele landen.

c In de EU is het Nagoya Protocol vastgelegd in Verordening EU 511/2014, die in Nederland geïmplementeerd is met de Wet implementatie Nagoya Protocol.

2.4 AUTOMATISERING EN ROBOTISERING

Automatisering en robotisering spelen in toenemende mate een rol in de biotechnologie. Net als bij andere industriële processen bieden automatisering en robotisering de mogelijkheid om efficiënter en tegen lagere kosten te produceren.[86] Processen zoals sequencen of diagnostiek zijn in grootschalige faciliteiten al nagenoeg volledig geautomatiseerd. Ook bij de industriële productie van biochemicaliën, medicijnen of bij celkweken is automatisering ver doorgevoerd.

In laboratoria van universiteiten en onderzoeksinstellingen is automatisering en robotisering na een late start inmiddels in opmars.[87,88] Verschillende fabrikanten bieden apparatuur en software aan om handelingen en experimenten geautomatiseerd te laten uitvoeren.[86] Automatisering biedt diverse voordelen: de mogelijkheid om grote aantallen monsters te kunnen analyseren of te screenen (zogenoemde *high-throughput* analyses), standaardisering van processen en verhoging van de reproduceerbaarheid van resultaten, omdat variaties in uitvoering en fouten door menselijk handelen worden voorkomen, snellere transitie van laboratorium naar commerciële productie en verhoging van de veiligheid voor medewerkers.[87]

Ondanks dat de hoge kosten voor de apparatuur een belemmerende factor vormen voor met name de onderzoekslaboratoria, zal naar verwachting automatisering in de komende jaren verder doorzetten. Daarbij speelt mee dat met *high-throughput* systemen aangesloten kan worden bij de golf van digitale gegevens die beschikbaar komt. Laboratoriumonderzoek wordt daarmee grootschaliger en sneller, maar ook kapitaalintensiever. Dit vraagt ook om verbreding van de vaardigheden en expertises van onderzoeksteams, omdat ze moeten aansluiten bij automatisering en robotisering van experimenten. De opleiding van onderzoekers zal daarom naast experimentele vaardigheden ook kennis over automatisering moeten omvatten.[89]

3 BIOTECHNOLOGIE VOOR EEN CIRCULAIRE ECONOMIE

Verduurzaming van de economie wordt wereldwijd beschouwd als een urgente en belangrijke uitdaging. De Nederlandse overheid streeft ernaar dat de economie in 2050 volledig circulair is.[90] De transitie naar een circulaire economie moet bijdragen aan vier grote maatschappelijke opgaven: CO_2-reductie, biodiversiteitsbehoud, verbetering van lucht-, water- en bodemkwaliteit en leveringszekerheid van grondstoffen.90 De industriële biotechnologie kan hierin een belangrijke rol vervullen. Deze gebruikt micro-organismen zoals bacteriën, schimmels en gisten voor de vervaardiging van producten en chemicaliën die nu veelal worden geproduceerd door de petrochemische industrie, zoals brandstoffen en plastics. De industriële biotechnologie gebruikt hiervoor hernieuwbare grondstoffen (suikers) uit landbouw en reststromen. Ook wordt intensief onderzoek verricht naar biotechnologische processen waarin CO_2 of (groene) waterstof als grondstof kan dienen. Dit soort innovaties is ook relevant in het kader van de *Sustainable Development Goals* duurzame consumptie en productie, en de aanpak van klimaatverandering.[91]

Nederland heeft zowel vanuit wetenschappelijk als industrieel perspectief een sterke uitgangspositie om van de mogelijkheden die de industriële biotechnologie biedt te profiteren. Dit vraagt een visie en regie van de overheid op de gewenste ontwikkeling van de industriele biotechnologie en de inspanningen die daarvoor nodig zijn, inclusief een afweging van maatschappelijke kosten en baten.

3.1 TECHNISCHE ONTWIKKELINGEN EN COMMERCIALISERING

3.1.1 Snelle ontwikkeling zet door

De snelle ontwikkeling van de industriële biotechnologie die in de vorige trendanalyse uit 2016 werd beschreven zet door. Dit hangt samen met de beschreven ontwikkelingen in genetische analyse- en modificatietechnieken, robotisering, bio-informatica, big data en artificiële intelligentie. Net als voor biotechnologie in het algemeen, geldt voor de industriële biotechnologie dat deze ontwikkelingen convergeren en elkaar versterken.

Genetische analyse- en modificatietechnieken worden steeds sneller, preciezer en goedkoper. Hierbij is van belang dat mogelijkheden om (kunstmatige) DNA-fragmenten – en zelfs volledige genen – industrieel te produceren (te 'synthetiseren') steeds meer toenemen en goedkoper worden. Inmiddels zijn er wereldwijd veel bedrijven actief die gespecialiseerd zijn in de chemische synthese van dergelijke DNA-fragmenten, die vervolgens door bedrijven en onderzoekers online besteld kunnen worden.[92] Met DNA-sequencing kan snel en goedkoop kwaliteitscontrole plaatsvinden van de genetisch gemodificeerde micro-organismen. Hierdoor kan het genoom van productieorganismen als bacteriën, schimmels en gisten steeds gemakkelijker ontworpen en geoptimaliseerd worden, waardoor zij steeds betere enzymen of eiwitten kunnen produceren. Deze ontwikkelingen liggen aan de basis van de opkomst van zogenoemde *biofoundries*. Dit zijn faciliteiten waarin, door inzet van robotica, duizenden genetisch gemodificeerde micro-organismen per week worden geconstrueerd en getest.[93] Deze faciliteiten kunnen kosteneffectief gebruikt worden door wetenschappers, bedrijven en start-ups, die niet de beschikking hebben over complexe en dure apparatuur en kunnen daardoor een belangrijke katalysator

zijn voor de industriële biotechnologie.[93] Een voorbeeld hiervan is de *Edinburgh Genome Foundry* die is opgericht vanuit het *Synthetic Biology for Growth*-programma van de Britse *Research Councils* en de *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC).[93,94] De *Edinburgh Genome Foundry* wordt bijvoorbeeld momenteel aangewend voor de effectievere productie van antilichamen die gebruikt worden bij de behandeling van kanker of auto-immuunziekten.[95]

Big data en artificiële intelligentie zijn van groot belang om de snel toenemende stroom van complexe bio-informaticadata te interpreteren. Implementatie van deze data in voorspellende computermodellen maakt het mogelijk om micro-organismen (en processen in bioreactoren) steeds preciezer en sneller *in silico* (virtueel) te modelleren en te ontwerpen. Voor bedrijven is dit belangrijk want het scheelt kostbare tijd, geld en materiaal en hierdoor kunnen nieuwe producten en processen steeds sneller op de markt worden gebracht. Naar verwachting neemt de rol van artificiële intelligentie in het ontwerp en de constructie van nuttige micro-organismen en productieprocessen in de toekomst verder toe.

3.1.2 Duurzame industriële biotechnologie op basis van CO_2 en waterstof

Vooralsnog worden in de industriële biotechnologie vooral suikers uit landbouwgewassen als maïs en suikerriet gebruikt voor de industriële productie van bio-ethanol en andere chemicaliën.[96] Plantaardige suikers zijn weliswaar hernieuwbare grondstoffen, maar productie ervan kan wel concurreren met de voedselketen en beslag leggen op landbouwgrond. Daarom wordt momenteel gezocht naar alternatieve productiemethoden. De ontwikkeling van processen die CO_2 als grondstof voor de industriële biotechnologie gebruiken is een belangrijke ontwikkeling op dit terrein.[97]

In de strijd tegen klimaatverandering is beperking van CO_2-uitstoot een belangrijke opgave. Waar de petrochemische industrie vooral CO_2-uitstoot veroorzaakt, kan CO_2 in de industriële biotechnologie worden aangewend als nuttige grondstof. Door middel van fotosynthese leggen cyanobacteriën en algen namelijk CO_2 vast en zetten deze om in suikers die vervolgens aan de basis kunnen liggen voor verschillende soorten bioplastics, ingrediënten voor schoonheidsproducten of wasmiddelen en biobrandstoffen.[98,99] Als energiebron maken dergelijke micro-organismen gebruik van zonlicht.

Naast productie met behulp van CO_2 en zonlicht, wordt waterstof verkend als mogelijke basis voor productieorganismen. Waterstof wordt geproduceerd via elektrolyse, waarbij water wordt gesplitst in waterstof en zuurstof. Hiervoor is elektriciteit nodig, die idealiter duurzaam wordt opgewekt met zon of wind (in dat geval spreekt men van groene waterstof).[100] Waterstof wordt gezien als belangrijke energiedrager voor hernieuwbare energie, maar maakt ook duurzame en schone industriële biotechnologische productie mogelijk. Waterstof kan namelijk door micro-organismen – met CO_2 – omgezet worden in nuttige chemische bouwstenen of eiwitten.[101] Zie figuur 4 voor een schematische weergave van deze benadering. In Nederland wordt deze methode gebruikt om duurzame voeding voor kweekvis te produceren, als alternatief voor vismeel of voor soja die vanuit Zuid-Amerika geïmporteerd wordt.[102] Een alternatieve benadering is om eerst via chemische katalyse uit waterstof (of elektriciteit) en CO_2 kleine organische moleculen (bijvoorbeeld methanol of mierenzuur) te maken, waarop vervolgens micro-organismen worden gekweekt.

Enkele (Nederlandse) bedrijven pogen deze ontwikkelingen te vermarkten, al gebeurt dit vooralsnog niet op grote schaal.[103,104,105] Het illustreert hoe industriële biotechnologie in de praktijk verbonden kan worden met de doelstelling van een circulaire economie. Verwacht wordt dat industriële biotechnologie op basis van CO_2 en zonlicht of met groene waterstof een potentieel waardevolle rol kan spelen in een toekomstige circulaire economie en de bestrijding van klimaatverandering.



Figuur 4: Industriële biotechnologie op basis van H_2 en CO_2

3.1.3 Toepassing van moderne industriële biotechnologie in Nederland

Nederland kent een omvangrijke industriële biotechnologiesector met een sterke kennisbasis en infrastructuur.[106] Verschillende universiteiten doen onderzoek in dit veld, bijvoorbeeld de TU Delft, de Rijksuniversiteit Groningen, de Universiteit van Amsterdam en Wageningen University & Research. Daarnaast heeft Nederland een sterke industriële biotechnologiesector die dergelijke innovaties vercommercialiseert, met internationaal toonaangevende bedrijven (zie voor een voorbeeld kader 3.1). Een internationaal rapport van McKinsey noemt enkele Nederlandse bedrijven als voorlopers in de moderne industriële biotechnologie.[106] Naast gevestigde bedrijven zijn ook verschillende start-ups actief in Nederland die recente ontwikkelingen toepassen voor de duurzame vervaardiging van een breed scala aan producten en chemicaliën, variërend van geur- en smaakstoffen en bioplastics tot spinnenzijde (die bijvoorbeeld in schoenen of kleding gebruikt kan worden) en duurzame diervoeding.[107,108]

Tekstkader 3.1: Van afvalwater tot polymeer
Een voorbeeld van een succesvolle samenwerking van Nederlandse universiteiten, bedrijven en andere partners betreft het product Kaumera, een biobased polymeermateriaal geproduceerd op basis van bacteriën die afvalwater zuiveren. Uit het (korrel)slib dat deze bacteriën vormen, wordt Kaumera gewonnen, een bind- en lijmmiddel met brandvertragende eigenschappen. Kaumera kan dienen als vervanging voor chemicaliën die op fossiele basis worden geproduceerd, in onder meer de landbouw, de papier-, textiel- en betonindustrie of als milieuvriendelijke brandvertrager. Het productieproces is ontwikkeld in een samenwerkingsverband tussen de TU Delft, Royal Haskoning-DHV en verschillende waterschappen.[109]

3.2 DE MAATSCHAPPELIJKE BETEKENIS VAN DE INDUSTRIËLE BIOTECHNOLOGIE

Een toenemende bijdrage van industriële biotechnologie kan voorzien in duurzame, circulaire alternatieven voor een breed scala aan producten die vooralsnog vooral op petrochemische basis worden geproduceerd. Veel producten die via de industriële biotechnologie worden vervaardigd, spelen nu al een rol in ons dagelijkse leven. Denk bijvoorbeeld aan de enzymen in moderne wasmiddelen die het mogelijk maken om bij lagere temperaturen tot een schoon resultaat te komen, hetgeen tot een aanzienlijke energiebesparing leidt. Andere voorbeelden zijn vitaminen, geur- en smaakstoffen en bioplastics, die bijvoorbeeld gebruikt worden voor (voedsel)verpakkingen en meubilair.[106,110,111] Hierbij is het van groot belang dat opschaling van productiecapaciteit binnen handbereik komt die kan concurreren met de petrochemische industrie; kosteneffectiviteit en productieschaal zijn immers belangrijke elementen om concurrentie met de petrochemische industrie mogelijk te maken.[106] Opschaling wordt soms belemmerd door een weerbarstige marktdynamiek (zie kader 3.2).

Tekstkader 3.2: Industriële biotechnologie en dynamiek van de markt
De potentiële rol van de industriële biotechnologie in de vervanging van traditionele brandstoffen door biobrandstoffen geniet al jaren aandacht. Hoewel de technologie hiervoor al lang beschikbaar is en steeds efficiënter wordt, is grootschalige productie van biobrandstoffen vooralsnog niet rendabel. De productieactiviteiten van het biotechnologiebedrijf Amyris zijn hier een voorbeeld van. Amyris werd rond 2006 bekend vanwege de inzet van synthetische biologiebenaderingen om artemisinine (antimalariamiddel) te vervaardigen. Dit bestanddeel kan normaliter enkel gewonnen worden uit de (initieel) schaarse zoete alsem plant. Het team ontwikkelde een gisttype tot een breed productieplatform dat onder andere dit bestanddeel kan produceren.[112] De vercommercialisering hiervan kwam echter niet van de grond, doordat productie niet rendabel bleek in het licht van een groeiend aanbod van traditioneel gewonnen artemisinine.[113] Ondertussen was Amyris voornemens om haar ontwikkelde productieplatform te gebruiken om duurzame biobrandstoffen te vervaardigen.[114] Maar ook deze productie bleek niet rendabel. De markt voor biotechnologisch geproduceerde brandstof is sterk afhankelijk van de olieprijs, die onder invloed van geopolitieke ontwikkelingen fluctueert. Amyris is zich daarom de afgelopen jaren gaan richten op de productie van bestanddelen voor cosmeticaproducten, zoals squaleen (eerder afkomstig uit haaienlevers), dat wordt gebruikt in serum en crèmes.[114] Aangezien de cosmeticabranche ook moet verduurzamen is dit een positieve ontwikkeling. De weerbarstige marktdynamiek waarmee Amyris werd geconfronteerd, wordt ook door andere biotechnologiebedrijven gevoeld en sommige zien zich daarom eveneens genoodzaakt uit te wijken naar de vervaardiging van producten die wel winstgevend zijn.[115]

Een rechtvaardige verdeling van grondstoffen en landgebruik is nog steeds een belangrijk aandachtspunt. Momenteel vinden in de industriële biotechnologie innovaties plaats die

zich richten op gebruik van grondstoffen die niet of minder concurreren met voedselproductie of landbouwgrond, zoals afval- en reststromen (denk bijvoorbeeld aan het gebruik van niet-eetbare delen van planten).[116,117] Ook het genoemde potentieel van CO_2 en (groene) waterstof als mogelijke grondstoffen voor de industriële biotechnologie is in deze context relevant. Deze innovaties zijn echter nog niet op grote schaal beschikbaar. Daarmee is de industriële biotechnologie voorlopig nog vooral afhankelijk van suikers uit plantaardige biomassa. Efficiëntie van de conversie van grondstoffen in product is daarmee niet alleen van direct economisch belang maar, bij opschaling van de industriële biotechnologie, ook in de context van landgebruik en duurzaamheid.[118] Hier speelt de zogenoemde *food*-versus-*fuel*-discussie, die gaat over de competitie om hulpbronnen voor omzetting in gewenste eindproducten, de ruimte die de teelt daarvan inneemt, en de eventuele verdringing van voedselgewassen.[119]

Ook passend risicomanagement behoeft aandacht. De micro-organismen die in de industriële biotechnologie worden gebruikt, kunnen immers onbedoeld ontsnappen, hetgeen potentiële risico's met zich meebrengt voor mens en milieu. Omgang met mogelijke risico's voor mens en milieu heeft, sinds de eerste experimenten met genetische modificatie in de jaren '70 van de vorige eeuw, veel aandacht gekregen. De industriële biotechnologie neemt nu een vlucht en het aantal productiefaciliteiten neemt toe, ook in Nederland. Dat maakt regels voor veiligheid zeer relevant (zie kader 5.1 Biosafety). Tegelijk is van belang dat de regels de opschaling juist niet in de weg staan. Veel stakeholders ervaren de vergunningsprocedures voor de productie van gg-organismen als te complex en de regelgeving als te gedetailleerd en belemmerend.[120] Ook stellen ze dat de risico's voor mens en milieu bij industriële productie minimaal zijn.[119] Dit roept de vraag op hoe passend en proportioneel risicomanagement voor de industriële biotechnologie eruit moet zien en wat daarbij een optimale verdeling van verantwoordelijkheden is. Herijking van bestaande juridische procedures is een punt van aandacht om de slagkracht van de industriële biotechnologiesector te bevorderen en tegelijkertijd risico's te managen.

3.3 POLITIEKE EN BELEIDSMATIGE RELEVANTIE

De industriële biotechnologie ontwikkelt zich snel en Nederland heeft zowel vanuit wetenschappelijk als industrieel perspectief een sterke uitgangspositie om van de mogelijkheden te profiteren. De industriële biotechnologie biedt kansen in de realisatie van een duurzame, circulaire economie en voor het verdienvermogen van de Nederlandse economie. Dit vraagt een heldere visie en regie van de overheid op de gewenste ontwikkeling van de industriële biotechnologie. Daarin is aandacht nodig voor de spanningen tussen maatschappelijke baten en risico's, waaronder de mogelijke milieurisico's van de industriële biotechnologie. In het thans geldende ggo-beleid is nauwelijks ruimte voor een politieke afweging van kosten en baten, omdat ggo's alleen toegestaan worden als de risico's verwaarloosbaar klein zijn. Hierdoor worden maatschappelijke kansen mogelijk niet benut en innovatie geremd.[121]

De Nederlandse overheid kan zich bijvoorbeeld laten inspireren door de recente Amerikaanse *Executive Order on Advancing Biotechnology and Biomanufacturing Innovation for a Sustainable, Safe, and Secure American Bioeconomy*[122], die in september 2022 door president Joe Biden werd gepresenteerd. In dit beleidsdocument zet de Amerikaanse overheid uiteen wat de gewenste ontwikkeling van de industriële biotechnologie zou moeten zijn, wat voor inspanning wordt geleverd om die ontwikkeling mogelijk te maken en hoe tegelijkertijd aandacht moet worden besteed aan risicomanagement en ethische aspecten. Zie het volgende citaat:

> *"It is the policy of my Administration to coordinate a whole-of-government approach to advance biotechnology and biomanufacturing towards innovative solutions in health, climate change, energy, food security, agriculture, supply chain resilience, and national and economic security. Central to this policy and its outcomes are principles of equity, ethics, safety, and security that enable access to technologies, processes, and products in a manner that benefits all Americans and the global community and that maintains United States technological leadership and economic competitiveness".*

Op basis van een integrale visie, kan worden nagedacht over wat er nodig is om, in de Nederlandse context, gestelde doelen te bereiken en over welke regie noodzakelijk is. Zonder regie is het immers niet vanzelfsprekend dat deze doelen daadwerkelijk worden bereikt.

Een gebrek aan regie blijkt bijvoorbeeld bij de uitvoeringsprogramma's circulaire economie, waarin de mogelijke bijdrage van de biotechnologie onbenoemd blijft. Dit geldt zowel voor het in 2016 gelanceerde rijksbrede programma 'Nederland circulair in 2050'[123] als voor het recente 'Uitvoeringsprogramma circulaire economie 2021-2023'.[90] Dit is een gemiste kans.

Doelgerichte investeringen in onderzoek en infrastructuur vanuit de overheid zijn voorts van groot belang om de gewenste ontwikkeling van de industriële biotechnologie te waarborgen. Het Groeifondsinitiatief 'Biotech Booster' dat in 2022 werd gefinancierd, beoogt de vertaling van academisch onderzoek in nieuwe bedrijvigheid te stimuleren, ook op het gebied van industriële biotechnologie.[124] Overheidsinvesteringen aan het begin van deze eeuw in fundamenteel wetenschappelijk onderzoek in de industriële biotechnologie (in publiek-private consortia zoals het Kluyver Centre for Genomics of Industrial Fermentation en BE-Basic) liggen mede aan de basis van de huidige sterkte van dit veld in Nederland. In tegenstelling tot vergelijkbare initiatieven elders, zoals bij het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB), is er evenwel geen sprake van structurele steun en dreigt versnippering. Verder worden *biofoundries* in verschillende landen als een belangrijke katalysator voor de industriële biotechnologie beschouwd. Nederland kent echter geen *biofoundry*. Een nationale, voor academische onderzoekers en mkb toegankelijke, biofoundry-faciliteit is nodig zijn om in dit veld competitief te blijven en verdient derhalve serieuze overweging door de overheid.

4 BIOTECHNOLOGIE EN VOEDSELPRODUCTIE

De landbouw staat voor grote uitdagingen. De wereldbevolking, en daarmee de vraag naar voedsel, neemt toe. De opwarming van de aarde leidt tot extremere weersomstandigheden,[125] en daardoor tot lagere opbrengsten en misoogsten.[126,127] Wereldwijd zullen verdroging en verzilting van teeltgebieden sterk toenemen. Door hoge temperaturen lopen oogsten terug en zal de teelt van sommige gewassen niet meer rendabel zijn in de huidige teeltgebieden.[128] Nederland heeft zich gecommitteerd aan het *Sustainable Development Goal* van de VN om honger in de wereld uit te bannen, waarbij het zwaartepunt voor Nederland ligt op duurzame productie.[129] In *The Farm to Fork Strategy* heeft de EU zich een aantal doelen gesteld om tot een duurzamere voedselproductie te komen.[130] Zo moet de afhankelijkheid van chemische middelen worden verminderd en het gebruik van meststoffen worden gehalveerd. Er is een groeiende vraag naar dierlijke eiwitten in de wereld, terwijl de huidige dierlijke eiwitproductie en -consumptie een nadelige impact hebben voor ecosystemen wereldwijd. Een transitie naar meer plantaardige eiwitten en eiwitten geproduceerd door micro-organismen wordt als één van de oplossingen gezien. Nederland heeft zich in de Nationale Eiwitstrategie tot doel gesteld de import van plantaardige eiwitten te verminderen, door te zorgen voor een groot aanbod van alternatieve en plantaardige eiwitten en de zelfvoorzieningsgraad van Nederland en Europa binnen vijf tot tien jaar te vergroten.[131] Moderne biotechnologie kan een belangrijke rol spelen bij de vervulling van deze ambities. Gene-editing kan de veredeling van gewassen die tolerant zijn voor droogte, extreme temperaturen en verzilting, of resistent tegen ziekten en plagen, versnellen.[126,132,133] In landen buiten Nederland en de EU wordt ook ingezet op gene-editing voor de productieverhoging in landbouwhuisdieren en op genetische modificatie van planten. Wereldwijd wordt er onderzoek gedaan om micro-organismen 'dierlijke' eiwitten te laten produceren en naar de productie van kweekvlees. De eerste producten zijn al op de markt.

Om de kansen te benutten moeten technische hindernissen overwonnen worden. Daarbij is het de vraag of de huidige regelgeving nog is toegesneden op de nieuwe ontwikkelingen om de veiligheid te waarborgen en tegelijkertijd innovatie mogelijk te maken. De nieuwe technologieën brengen ook vragen en dilemma's met zich mee over onder meer effecten op de agro-sector, keuzevrijheid en co-existentie met onder meer de biologische sector.

4.1. GENETISCHE MODIFICATIE EN GENE-EDITING IN GEWASSEN

4.1.1 Genetisch gemodificeerde gewassen

De eerste commerciële teelt van gg-gewassen vond plaats begin jaren negentig. Het wereldwijde areaal gg-gewassen is ongeveer 190 miljoen hectare.[134] Het leeuwendeel van de gg-gewassen betreft insectenresistente en herbicidentolerante maïs, soja, koolzaad en katoen. Resistentie en tolerantie zijn verkregen door het inbouwen van bacteriële genen. Op kleinere schaal worden ook andere gg-gewassen geteeld. Het gaat bijvoorbeeld om virusresistente papaja's, herbicidentolerante suikerbieten, soja en koolzaad met veranderde vetzuursamenstelling, droogtetolerante maïs, beter verwerkbaar maïs voor ethanolproductie, of blauwe anjers, rozen en chrysanten.

Na een aanvankelijk snelle stijging in het wereldwijde teeltareaal, is de groei afgevlakt na 2010. Dit komt doordat er nauwelijks nieuwe teeltgebieden (landen) of gewassen bijgekomen zijn. Wel zijn er verschuivingen binnen de eigenschappen van de gg-gewassen. Veel gg-gewassen zijn tolerant voor de onkruidverdelger glyfosaat (Roundup). Nu glyfosaatresistente

onkruiden steeds vaker de kop opsteken, worden er toleranties voor andere herbiciden, zoals dicamba of 2,4-D, ingebouwd.

Genetische modificatie heeft nog niet geleid tot opbrengstverhoging, anders dan door bescherming tegen oogstverlies door vraat, ziekte en concurrentie door onkruiden. In 2022 hebben onderzoekers gepubliceerd dat door veranderingen aan te brengen in de fotosynthese, de opbrengst in veldproeven met gg-soja tot 30% verhoogd kan worden.[135,136] Omdat het een verhoging van expressie van plantengenen betreft, zou dit in theorie ook door middel van gene-editing bereikt kunnen worden. De opbrengstverhoging blijkt wel sterk afhankelijk van de omstandigheden in het groeiseizoen en het is daarmee de vraag of, en in hoeverre, de modificatie commercieel interessant blijkt te zijn.

Dat de teelt van gg-gewassen grotendeels beperkt is gebleven tot maïs, soja, koolzaad en katoen, komt onder meer door de hoge kosten voor de ontwikkeling en toelating van een gg-gewas. Deze worden geschat op 115 miljoen dollar, waarvan de kosten voor wereldwijde toelating voor teelt en import (onderzoek voedselveiligheid & milieurisicobeoordeling) 43 miljoen dollar zouden bedragen.[137] Hoewel onduidelijk is welke kosten meegerekend zijn en of de genoemde bedragen correct zijn, staat het buiten kijf dat er hoge kosten zijn gemoeid met de toelating van gg-gewassen. Deze bedragen zijn alleen terug te verdienen met gewassen die wereldwijd grootschalig geteeld worden.

Teelt vindt hoofdzakelijk plaats in de VS, Zuid-Amerika, Canada en India. In de EU is één gg-gewas toegelaten voor teelt, de insectenresistente maïslijn MON810.[d] Teelt vindt voornamelijk plaats in Spanje. De ontwikkeling van gg-gewassen vindt niet of nauwelijks plaats in de EU. Bedrijven hebben zich teruggetrokken of hun activiteiten verplaatst naar landen buiten de EU. Het Nederlandse bedrijfsleven houdt zich niet bezig met de ontwikkeling van gg-gewassen. Wel zijn er meer dan 80 vergunningen afgegeven voor import van gg-gewassen en hun producten in de EU.[138] De EU fungeert daardoor hoofdzakelijk als afzetmarkt van gg-gewassen.

4.1.2 Gene-edited gewassen

Gene-editing (gerichte mutagenese, *precision breeding*), waarbij geen 'vreemde' genen ingebouwd worden, maar gericht veranderingen in het genoom aangebracht worden, kan tot een aanzienlijke versnelling van het veredelingsproces leiden. Bij gene-editing is de veredelaar niet langer afhankelijk van het vinden van spontane mutaties, zijn langdurige terugkruisingen (om ongunstige eigenschappen in de gevonden mutant kwijt te raken) overbodig, en kan gericht onderzocht worden welke mutatie tot de meest gunstige eigenschap leidt. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 vormt CRISPR-Cas de grote doorbraak voor de toepassing van gene-editing. Wereldwijd worden er veel veldexperimenten met gene-edited gewassen uitgevoerd. De onderzochte eigenschappen variëren van ziekte- en plaagresistenties, droogtetolerantie, veranderde inhoudsstoffen, verhoogde opbrengst, plantarchitectuur, tot herbicidentolerantie.[139,140,141] In de VS, Japan, Canada, Brazilië en Argentinië zijn inmiddels verschillende gene-edited gewassen (en een gene-edited champignon) toegelaten of vrijgesteld van de ggo-regelgeving.

Tekstkader 4.1: Hooggespannen verwachtingen over stresstoleranties door gene-editing

Verhoogde tolerantie voor nadelige omgevingsfactoren, zoals hitte, droogte en zout, is een belangrijk doel voor de plantenveredeling, waarbij zowel conventionele veredeling, genetische modificatie als gene-editing ingezet worden. Maar veredeling voor stresstoleranties is lastig en complex.[142] Niet alleen moet in de stofwisseling en fotosynthese van de plant

d De vergunningverlening voor markttoelatingen van ggo's zijn gecentraliseerde EU-procedures. Een afgegeven vergunning voor een markttoelating geldt dan ook voor alle EU-lidstaten. De toelatings¬procedure voor import of teelt van gg-gewassen verloopt via de European Food Safety Authority (EFSA). Er moet bij stemming een gekwalificeerde meerderheid van EU-lidstaten voor of tegen verlening van een vergunning zijn. Bij het staken van de stemmen, neemt de Europese Commissie (EC) het besluit, mede aan de hand van het EFSA-advies. Er worden al jaren geen teeltvergunningen meer aangevraagd.

ingegrepen worden, maar ook in morfologie en anatomie. Hier zijn tal van genen bij betrokken en de reactie van de plant is afhankelijk van omgevingsomstandigheden.[143,144,145] Verhoogde stresstoleranties leiden daarbij vaak tot lagere oogsten bij gunstige groeiomstandigheden. De waarde van ontwikkelde droogte- en stresstolerante gewassen is soms lastig in te schatten en is mede afhankelijk van specifieke regionale groei- en teeltomstandigheden.

Zowel via conventionele veredeling als door middel van genetische modificatie zijn gewassen met een verhoogde droogtetolerantie geproduceerd.[146,147,148] De verworven droogtetoleranties lijken in alle gevallen relatief beperkt.[142] Gene-editing wordt een grote rol toegedicht in het verkrijgen van stresstoleranties.[133,149] Gene-editing richt zich op het uitschakelen van genen of verandering van expressieniveaus van genen om de stressrespons in planten of in de plantarchitectuur, zoals diepere beworteling, te bereiken.[142] Aangetoond is dat verhoging van droogtetoleranties kan berusten op slechts enkele nucleotidenveranderingen in het genoom van een plant.[150] Hoewel er inmiddels tal van genen zijn geïdentificeerd die een rol spelen bij droogte- en stresstoleranties en er ook veldproeven plaatsvinden met droogtetolerante gewassen, zijn er nog geen commerciële gewassen verschenen.[142,151] Momenteel is nog onduidelijk in hoeverre gene-editing al tot resultaten heeft geleid.

Gene-editing is een recente techniek en productontwikkeling kost tijd. Pas in de komende jaren zal blijken of gene-editing de hooggespannen verwachtingen waar kan maken. Daarbij moet bedacht worden dat gene-editing een middel is om de veredeling te versnellen en daarmee ontwikkelingen in de tijd naar voren haalt. Dit kan een tijdwinst van vele jaren opleveren, maar de bandbreedte van wat uiteindelijk ook bereikt kan worden met conventionele veredeling, zal waarschijnlijk niet overschreden worden. Al te optimistische toekomstscenario's over de voordelen van gene-editing moeten dan ook met enige terughoudendheid bekeken worden.

4.1.3 Maatschappelijke betekenis

Genetische modificatie is een maatschappelijk omstreden innovatie. In veel EU-lidstaten en ook daarbuiten is er sterke politieke en maatschappelijke weerstand tegen genetische modificatie van gewassen. De EU en Nederland fungeren hoofdzakelijk als afnemer van gg-landbouwproducten voor diervoeder. De opkomst van gene-editing verandert de maatschappelijk en economische betekenis van biotechnologie voor de EU, met name voor Nederland met zijn grote veredelingsindustrie en als belangrijke doorvoerhaven van landbouwproducten. Hierbij zijn de EU-regelgeving, de verschillen met landen buiten de EU (zie tekstkader 4.5) en de octrooisituatie rond gene-editing van belang.

In landen buiten de EU wordt volop ingezet op gene-editing en vaak worden gene-edited gewassen niet langer beschouwd als genetisch gemodificeerd. [152,153,154] Met name China heeft zwaar ingezet op gene-editing.[155] Begin 2022 is de regelgeving voor toelating van gene-edited gewassen in China versoepeld, met als doel de voedselzekerheid te verhogen en de afhankelijkheid van de import van groentezaden te verlagen.[156,157] CRISPR-Cas is ontwikkeld in de VS en Europa, maar China genereert na de VS thans het hoogste aantal publicaties over CRISPR-Cas en toepassingen daarvan.[158] Chinese onderzoekers publiceren twee keer zoveel wetenschappelijke artikelen over toepassingen in de landbouw als Amerikaanse onderzoekers.[159] Dit is ook terug te zien in de wereldwijde octrooiaanvragen. In 2020 waren er al ongeveer 2.000 octrooien aangevraagd voor gene-editing bij planten.[160] Dit is waarschijnlijk een onderschatting van het daadwerkelijke aantal octrooien. De octrooiaanvragen komen hoofdzakelijk uit landen buiten de EU, zoals de VS en China. Nederlandse instellingen spelen een zeer bescheiden rol. Wageningen-UR heeft een octrooi op het CAS12-eiwit ondergebracht bij het Broad Institute. Onlangs heeft Wageningen-UR licenties op vijf van haar andere octrooien gratis ter beschikking gesteld aan ngo's die de wereldvoedselvoorziening willen verbeteren.[161]

De Amerikaanse multinational Corteva heeft in samenwerking met het Broad Institute een patentpool opgericht voor CRISPR-toepassingen in de agrosector.[162] Licenties zijn vrijelijk beschikbaar voor universiteiten, non-profit instellingen en niet-commerciële toepassingen. Het zou een one-stop-licentie mogelijk maken voor bedrijven die commerciële toepassingen nastreven. Bij de wenselijkheid en de juridische houdbaarheid van de mogelijke monopoliepositie die lijkt te ontstaan, zijn vraagtekens te zetten.[160] Het Franse bedrijf Vilmorin heeft inmiddels als eerste Europese onderneming een licentie afgesloten.[163]

De octrooisituatie kan erin resulteren dat deze technologie alleen door de grote multinationale plantenveredelingsbedrijven ingezet zal worden om nieuwe gewassen te introduceren, vanwege hoge licentiekosten en de onduidelijke juridische status. Het is de vraag of Nederlandse veredelingsbedrijven deze kosten kunnen opbrengen.

Tekstkader 4.2: CRISPR-Cas en octrooien

Doudna en Charpentier kregen in 2020 de Nobelprijs voor de ontdekking van CRISPR-Cas9 als gene-editing systeem. Dit betekent echter niet dat ze ook de intellectuele eigendomsrechten hebben. Sinds 2006 is er een octrooi-oorlog gaande tussen de onderzoeksconsortia van Berkeley, University of California enerzijds en het Broad Institute van MIT anderzijds. In 2022 heeft het Amerikaanse Patent Office (USPTO) grotendeels ten faveure van het Broad Institute geoordeeld en een aantal octrooien aan hen toegekend.[164] In de EU lijkt de Berkeley-groep juist de overhand te hebben, mede omdat de octrooiaanvragen van het Broad Institute vanwege procedurele fouten verworpen zijn. Dit verschil tussen de VS en de EU kan problematisch worden wanneer licenties moeten worden verworven. Naar verwachting zal de juridische strijd nog jaren voortduren. De hoge licentiekosten en juridische onduidelijkheid kunnen belemmerend zijn voor Nederlandse bedrijven en instellingen om commerciële toepassingen te ontwikkelen.

Of gene-editing bij planten in de EU toegepast zal worden, hangt mede af van hoe de voorgenomen herziening van de EU ggo-regelgeving eruit zal zien. Aan deze herziening zitten voor Nederland aanzienlijke economische belangen. Nederland heeft een grote zaad- en veredelingsindustrie, die zich voornamelijk richt op groentegewassen, sierteelt en aardappelen. De sector is verantwoordelijk voor ongeveer 46% van de wereldwijde exportwaarde van uitgangsmateriaal van groenten, siergewassen, aardappelen en grassen.[165] Dit zijn sectoren waar genetische modificatie tot op heden geen rol speelt, mede omdat het vaak kleinere gewassen zijn en de kosten voor het veiligheidsonderzoek en toelating niet terug te verdienen zijn. Nu buiten de EU gene-editing wordt vrijgesteld van de ggo-regelgeving kunnen de Nederlandse bedrijven op achterstand worden gezet. Als de EU-regelgeving niet aangepast wordt, zullen bedrijven mogelijkerwijs delen van hun R&D verplaatsen naar buiten de EU, met nadelige gevolgen voor innovatie en de Nederlandse economie.[166] Een aardappelveredelaar is al met een deel van zijn veredelingsonderzoek naar Canada uitgeweken.[167]

Daarnaast kunnen er bij import handelsproblemen ontstaan indien de EU besluit dat gene-edited gewassen als ggo geëtiketteerd moeten worden. Nederland importeert jaarlijks voor circa 70 miljard euro aan landbouwgoederen.[168] Detectie van gene-edited gewassen of producten is in een aantal gevallen technisch mogelijk, mits bekend is naar welke mutaties gezocht moet worden. Maar indien het aantal gewassen en producten, zoals verwacht, sterk zal toenemen, is importcontrole uit praktische overwegingen onmogelijk. Daarbij zal het, met name bij vermengingen, juridisch lastig te bewijzen zijn of het gaat om een toevallige natuurlijke mutatie of een 'contaminatie' met een gene-edited product. Het is te voorzien dat er onbedoelde of ongemerkte import zal plaatsvinden en de consument met producten in de winkelschappen zal worden geconfronteerd die onterecht niet als ggo geëtiketteerd zijn.

4.2 DIERLIJKE PRODUCTIE: BIOTECHNOLOGIE EN LANDBOUWHUISDIEREN

In Nederland geldt voor genetische modificatie van dieren een 'nee, tenzij'-beleid. Vergunningen worden afgegeven aan de hand van een ethische toetsing. Genetische modificatie van dieren voor sportprestaties of vermaak is verboden.[169] Alleen voor medisch onderzoek worden vergunningen afgegeven (zie ook tekstkader 4.3). Overigens gelden deze regels niet voor import van gg-dieren, omdat daar de Europese (milieu)regelgeving geldt, die gericht is op veiligheid voor mens en milieu en waarin beperkt ruimte is voor ethische en maatschappelijke overwegingen.[170]

In de meeste andere delen van de wereld gelden minder strenge regels, maar ook daar is weerstand tegen genetische modificatie van dieren, en zijn slechts mondjesmaat gg-dieren en producten op de markt verschenen. Gene-editing bij dieren lijkt echter wel snel opmars te maken in landen als de VS, China en Japan, en de eerste gene-edited dieren zijn daar al op de markt verschenen.

4.2.1 Genetische modificatie bij landbouwhuisdieren

Genetische modificatie van landbouwhuisdieren heeft wereldwijd geen grote toepassing gevonden. Stier Herman was in 1990 een van de eerste gg-landbouwhuisdieren. Herman was gemodificeerd met als doel (menselijk) lactoferrine in melk van koeien te kunnen produceren. Pas in 2019 is het eerste gg-dier voor consumptie toegelaten in de VS: een gg-Atlantische zalm die sneller groeit door de inbouw van het groeihormoongen van de chinookzalm. Deze gg-zalm is ontwikkeld in 1989 en het heeft 20 jaar geduurd voordat het bedrijf alle vergunningen en toestemmingen had om de vis in de VS te mogen verkopen.[171] Het tweede dier betreft een genetisch gemodificeerd varken. De zogenoemde *GalSafe pigs* zijn in de VS toegelaten voor voedsel en medische doeleinden (xenotransplantatie).[172] In de EU zijn geen gg-dieren voor voedseldoeleinden toegelaten.

In Zuid-Amerika, Australië en China lopen al sinds vele jaren kleine kuddes van onder meer gg-schapen en geiten rond. De ingebrachte eigenschappen betreffen onder andere betere wol en 'zelf-scherende' schapen. Maar deze gg-dieren zijn nooit commercieel toegelaten. Verder wordt onderzoek gedaan naar het ziekteresistent maken van landbouwhuisdieren, zoals tegen virussen die ziektes in kippen en varkens veroorzaken, maar daadwerkelijke toepassingen zijn nog niet verschenen. [173,174]

Tekstkader 4.3: Genetische modificatie als oplossing voor het haantjes-overschot?

Een, zowel van uit wetenschappelijk als ethisch oogpunt, interessante maar nog experimentele toepassing van genetische modificatie, is om in de pluimveeteelt alleen vrouwelijke dieren te produceren. Dit is relevant om het overschot aan haantjes in de eierindustrie tegen te gaan.[175] Bij vogels wordt het geslacht van de nakomeling bepaald door de hen. De bepalende chromosomen voor het geslacht zijn het Z- en W-chromosoom. Hennen zijn ZW, hanen ZZ. Een lethaal gen wordt ingebouwd in het Z-chromosoom van de hen (de broedkip). Het gen staat onder controle van een met blauw licht induceerbare promoter. Na bevruchting door niet-genetisch gemodificeerde hanen, zullen de mannelijke nakomelingen het Z-chromosoom met het lethale gen bevatten en de leghennen (die voor de eiproductie ingezet zullen worden) het niet-gemodificeerde Z-chromosoom van de haan. Hierdoor wordt ontwikkeling van mannelijke embryo's vroegtijdig verstoord. De Engelse dierenwelzijnsorganisatie Compassion in World Farming (CIWF) is positief over deze toepassing. De EC heeft naar aanleiding van een vraag van de Duitse overheid laten weten dat de leghennen en hun eieren niet onder de ggo-regelgeving vallen, omdat zij het ingebouwde construct niet bevatten.[176]

4.2.2 Gene-editing in dieren

Terwijl er nauwelijks gg-dieren voor productie en consumptie zijn toegelaten en de toelatingsprocedures moeizaam verlopen wegens politieke en maatschappelijke weerstand, ligt dit anders voor gene-edited dieren. In Japan zijn in korte tijd twee vissen toegelaten, Japanse goudbrasem en kogelvis, die meer vlees produceren doordat met behulp van CRISPR-Cas een gen dat de spiergroei reguleert is uitgeschakeld.[177] De Japanse overheid stelt dat gene-editing niet wezenlijk verschilt van klassieke veredeling.[178] In Brazilië zijn een gene-edited tilapia en een rund vrijgesteld van de ggo-regelgeving[179] en in de VS is vlees van gene-edited koeien toegelaten.[180] Deze runderen hebben een gladdere en kortere vacht waardoor ze beter hittetolerant zouden zijn. De FDA is van oordeel dat ze niet onder regelgeving vallen, omdat de genetische samenstelling (*genetic makeup*) van de dieren niet veranderd is en de betreffende eigenschap al in andere koeienrassen aanwezig is. Het zal nog (enige) jaren duren voor het vlees daadwerkelijk te koop is, omdat de dieren eerst vermeerderd moeten worden.

Er wordt wereldwijd onderzoek gedaan naar tal van eigenschappen die via gene-editing veranderd zouden kunnen worden zoals resistentie tegen ziekten, hogere productie, wolkleur. Met name in China wordt vol ingezet op gene-editing (en genetische modificatie[e]) bij dieren.[181] In de VS is een gene-edited kalf geboren dat verminderd vatbaar is voor de virusziekte Bovine virale diarree (BVD).[182] In Europa wordt beperkt onderzoek gedaan naar gene-editing bij dieren. In het EU-onderzoeksproject Rumigen is met behulp van CRISPR-Cas een genvariatie uit een Noors geitenras geïntroduceerd in een geitenras uit de Alpen.[183]

Een ontwikkeling die de nodige aandacht in de media heeft gekregen, is die van steriele surrogaatvaders (*surrogate sires*; varkens, runderen, geiten).[184,185] De dieren maken geen eigen sperma meer aan doordat met CRISPR-Cas een essentieel gen is uitgeschakeld.[186] Door transplantatie van zaadcelproducerende stamcellen gaan de dieren het sperma van de donor produceren. Doordat een groot aantal dieren nu het sperma van de beste fokdieren produceert, wordt het mogelijk om te fokken door natuurlijke bevruchting in plaats van via artificiële inseminatie. Inseminatie is niet bij alle landbouwhuisdieren goed mogelijk, zoals bij geiten, of bij (in sommige werelddelen) loslopende vleesrunderen. De nakomelingen bevatten geen genmodificaties.[187] Deze nog experimentele technologie wordt verwacht grote impact te gaan hebben op de dierindustrie.[188]

Tekstkader 4.4: Genetische modificatie bij dieren buiten de landbouw wel succesvol

Genetische modificatie van dieren heeft wel grote opgang gevonden in het biomedische onderzoek. Genetisch gemodificeerde muizen zijn onmisbaar als ziektemodel. Er zijn in de EU tenminste twee medicijnen toegelaten die geïsoleerd worden uit de melk van gg-dieren: Ruconest (voor angio-oedeem, in gg-konijnen, productiefaciliteit onder andere in Nederland, Pharming) en Atryn (tegen thrombose, in gg-geiten, productie in de VS). Ook worden er grootschalige veldproeven uitgevoerd met steriele gg-muggen om muggenpopulaties te beheersen en zo verspreiding van ziekten tegen te gaan. Veldproeven zijn onder meer uitgevoerd op de Kaaimaneilanden, Brazilië en recent in de VS (Florida Keys).[189] Onderzoek naar synthetische gene-drives om plaaginsecten te bestrijden, heeft overigens nog niet tot succes geleid. Gene-drives verspreiden zich snel in een populatie doordat de 'normale' overerving wordt verstoord en het construct aan meer dan de helft van de nakomelingen wordt overgedragen.[190] Gene-drives zijn vanwege de potentiële risico's voor het ecosysteem omstreden. De snelle ontwikkeling van resistenties tegen gene-drives in insectenpopulaties staat toepassing vooralsnog in de weg.[191,192]

Buiten de EU worden grote aantallen gg-dieren verkocht voor de sier: de zogenoemde gloeivisjes (GloFish) voor aquaria.[193] Dit zijn aquariumvisjes waarin fluorescerende GFP-eiwitten zijn ingebouwd. In Brazilië zijn gg-zebravissen ontsnapt uit productiefaciliteiten; ze lijken zich te handhaven in ondiepe kreken.[194]

e Dit leidt soms tot internationale beroering, zoals bij de experimenten waarbij humane genen die betrokken zijn bij menselijke intelligentie in apen zijn ingebouwd. www.technologyreview.com/2019/04/10/136131/chinese-scientists-have-put-human-brain-genes-in-monkeysand-yes-they-may-be-smarter/

Nederland is terughoudend

De Nederlandse dierveredelingsindustrie lijkt vooralsnog terughoudend over toepassing van gene-editing.[195] Ook het wetenschappelijk onderzoek in Nederland houdt zich niet bezig met gene-editing bij dieren, behalve als onderzoeksinstrument om de functie van genen te onderzoeken of diermodellen voor humane ziekten te ontwikkelen (zie tekstkader 4.3). Onderzoek naar genoomvariatie in relatie met uiterlijke (fenotypische) kenmerken en eigenschappen is noodzakelijk om de conventionele veredeling te versnellen en voor het voorspellen van de effecten van genvariaties. Ook is het behulpzaam bij het identificeren van nadelige genvariaties die in de fokkerij zo veel mogelijk vermeden moeten worden. Deze verkregen gegevens zijn ook een noodzakelijke kennisbron voor een eventuele toepassing van gene-editing.[196] Daarmee genereert het Nederlandse onderzoeksveld wel de noodzakelijke onderbouwende kennis om gene-editing toe te kunnen passen, maar vindt de daadwerkelijke toepassing van die kennis buiten Nederland plaats.

De terughoudendheid bij Nederlandse bedrijven en onderzoeksinstellingen is niet alleen terug te voeren op voorziene maatschappelijk bezwaren tegen gene-editing bij dieren, maar ook op twijfel of de hooggespannen verwachtingen waar gemaakt kunnen worden. Er is immers een aantal technische hindernissen. Met gene-editing kunnen veranderingen in genen aangebracht worden die tot veranderde eigenschappen in de dieren moeten leiden. Maar het aantal bekende door één gen (monogeen) bepaalde eigenschappen, is vooralsnog zeer beperkt. De meeste eigenschappen in dieren zijn complex en worden door meerdere genen bepaald. Bij dergelijke eigenschappen zal een verandering in één van de betrokken genen hoogstens tot een graduele verbetering van de betreffende eigenschap leiden, die ook via conventionele veredeling bereikt kan worden.

Daarnaast speelt dat de gemodificeerde eigenschap vervolgens in de populatie ingekruist zal moeten worden. Dit betekent dat een groot aantal dieren gemodificeerd zal moeten worden om inteelt (die leidt tot nadelige eigenschappen) zo veel mogelijk te voorkomen. Hierdoor neemt de efficiëntie af en nemen de kosten toe. Daarbij is het de vraag of er nog een concurrentievoordeel is met de conventionele fokkerij.[197]

Echter indien in de toekomst een monogeen bepaalde eigenschap wordt gevonden die grote voordelen voor productie of dierenwelzijn met zich mee zal brengen, zal gene-editing een gamechanger zijn die een aanzienlijk concurrentievoordeel met zich mee brengt.

Tekstkader 4.5: Gene-editing en natuurbehoud

Voorgesteld is om gene-editing in te zetten om bedreigde soorten of rassen te redden. Bij (te) kleine populaties van diersoorten of rassen, gaan door inteelt ongunstige genvariaties overheersen, waardoor de soort niet kan overleven. Door nadelige genvariaties in dieren te met CRISPR-Cas te repareren, zou de 'genetische gezondheid' van de populatie (deels) hersteld kunnen worden. Ook zouden ziekteresistenties ingebouwd kunnen worden, om bedreigde soorten te beschermen.[198]

4.2.3 Maatschappelijke betekenis

Biotechnologie bij dieren is omstreden in Nederland en voor genetische modificatie van dieren voor voedselproductie is nauwelijks tot geen draagvlak in Nederland.[199] Genetische modificatie bij dieren voor productie, vermaak en sport is in Nederland verboden. Dit geldt ook als er mogelijk voordelen zijn voor de gemodificeerde dieren zelf. De (toenmalige) Commissie biotechnologie bij dieren (CBD) was vanwege dier-ethische overwegingen positief over een aanvraag voor onderzoek naar genetische modificatie van kippen (inbouw GFP-gen op Z-chromosoom) met als doel het doden van eendagskuikens te voorkomen. De Tweede Kamer stond hier afwijzend tegenover (zie ook tekstkader 4.3).[200] Of gene-editing bij dieren wel op bredere maatschappelijke steun kan rekenen is twijfelachtig en afhankelijk van de

toepassing. Dat gene-editing niet mag leiden tot (groter) lijden van dieren, is een van de voornaamste overwegingen.[201]

In landen buiten de EU zijn de eerste gene-edited dieren of hun producten te koop. Gezien de snelheid waarmee gene-editing daar als 'normale' dierveredeling wordt omarmd, wordt de kans steeds groter dat (onbedoelde) import zal optreden, niet alleen als te verwerken product maar ook als vermeerderingsmateriaal voor de fok, zoals sperma.

Verschillende Nederlandse organisaties hebben politiek en beleid geïnformeerd over de wetenschappelijke en ethische aspecten rond gene-editing van dieren, waaronder de COGEM en de Raad voor Dieraangelegenheden (RDA).[202,203] Ook was er het SAGE-project met als doel om te begrijpen onder welke voorwaarden gene-editing technologie zou kunnen worden toegepast in de fokkerij van landbouwhuisdieren.[204] Een maatschappelijk dialoog hierover, zoals die in Engeland gevoerd wordt door de *Nuffield Council on Bioethics*,[205] ontbreekt in Nederland en is door de RDA geadviseerd.[199]

Tekstkader 4.6: Proces of product-gebaseerde regelgeving?

De EC is tot de conclusie gekomen dat vanwege de opkomst van onder meer gene-editing de regelgeving over gg-gewassen achterhaald is en aangepast moet worden. Sommige stakeholders pleiten ervoor om de grondslag van de ggo-regelgeving radicaal aan te passen.

De wereldwijde regelgeving over ggo's verschilt sterk. De EU heeft een zogenoemde proces-georiënteerde regelgeving, waarbij de productiewijze (het proces) bepalend is of een organisme onder de ggo-regelgeving valt. Zijn er bepaalde technieken gebruikt (c.q. heeft het genoom op niet-natuurlijke wijze veranderingen ondergaan) dan valt het organisme onder de ggo-regelgeving en de vergunningplicht. Een uitzondering geldt voor organismen die ontstaan zijn door middel van mutagenese met straling of chemische agentia. Het zijn wel ggo's (want het DNA is op niet-natuurlijke wijze veranderd), maar ze zijn niet vergunningplichtig en hoeven niet als dusdanig geëtiketteerd te worden. Dit is het geval omdat mutagenese al sinds de jaren '30 veelvuldig in de plantenveredeling wordt toegepast en de gewassen een 'history of safe use' hebben.

Landen zoals Canada hebben een product-gebaseerde regelgeving. Hierbij is leidend of het product nieuwe eigenschappen heeft (eigenschappen die nog niet eerder aanwezig waren in een gewas), onafhankelijk van de wijze waarop het gemaakt is. Er is dus geen specifieke ggo-regelgeving. Ook gewassen die via conventionele veredeling zijn verkregen, kunnen onder de regelgeving vallen.

Vanuit handelsoogpunt waren de wereldwijde verschillen in regelgeving in het verleden niet onoverkomelijk, omdat wereldwijd nagenoeg alle gg-gewassen werden gereguleerd. Met de opkomst van gene-editing is dit veranderd.[206] Buiten de EU hebben Argentinië, Brazilië, Canada, Chili, VS en Japan besloten dat gene-edited gewassen in meer of mindere mate vrijgesteld zijn van de ggo-regelgeving, zolang ze geen 'vreemd' DNA bevatten.[152,153,154] In de EU heeft echter het Europese hof geoordeeld dat producten ontstaan uit gene-editing (gerichte mutagenese) onder alle verplichtingen van de ggo-regelgeving vallen.

Verschillende stakeholders dringen erop aan dat de EU overgaat op een product-gebaseerde regelgeving. Ze hopen dat daarmee de huidige impasse bij de toelating van gg-gewassen in de EU wordt doorbroken en dat de EU meer in lijn komt met andere grote handelsblokken. Ook is de EU-regelgeving soms onlogisch. Herbicidentolerante gewassen die geproduceerd zijn door middel van genetische modificatie, vallen bijvoorbeeld wel onder de ggo-regelgeving, maar herbicidentolerante gewassen die via conventionele veredelingstechnieken zijn gemaakt, vallen hier niet onder. [207,208,209,210]

De COGEM heeft in haar signalering 'Geen roos zonder doornen' erop gewezen dat beide typen regelgeving voor- en nadelen hebben, de verschillen in uitwerking van beide typen

regelgeving kleiner zijn dan gedacht, en dat de stagnatie in de besluitvorming over de toelating van gewassen in de EU veroorzaakt wordt door de interne verdeeldheid tussen de lidstaten. [211]

4.3 CELLULAIRE LANDBOUW: BIOTECHNOLOGIE EN DE EIWITTRANSITIE

Biotechnologie kan een belangrijke rol spelen in de eiwittransitie. Momenteel voorziet de industriële biotechnologie al in voedingsbestanddelen die oorspronkelijk enkel via dierlijke oorsprong gewonnen konden worden. Denk aan vitamine B12 om toe te voegen aan niet-dierlijke vleesvervangers. Ook zijn er innovaties die beogen vleesvervangers aantrekkelijker te maken qua smaak en textuur, zoals de *Impossible burger,* een plantaardige hamburger die uit soja afkomstig hemoglobine bevat dat met behulp van gg-gisten is geproduceerd. Dit ijzerhoudende eiwit geeft een vleesachtige smaak. Deze hamburger is nog niet in de EU te koop maar is in de VS en Canada een groot succes.[212]

Op dit moment wordt veel onderzoek gedaan naar een breed scala aan nieuwe biotechnologische 'dierlijke' producten die zonder, of althans met zo min mogelijk, dieren worden geproduceerd.[213] In Nederland hebben onderzoeksinstellingen en bedrijven zich verenigd in de Cellulaire Agricultuur Nederland Stichting (CANS) om de cellulaire agricultuur te bevorderen en te verwezenlijken.[214] Het economisch potentieel is groot. De wereldwijde markt voor vervangers van dierlijke producten bedroeg in 2020 20,7 miljard dollar en zal in 2024 groeien tot 23,2 miljard dollar.[215] Investeerders denken dat biotechnologiebedrijven een deel van deze groeimarkt kunnen veroveren.[216] Naast het economisch potentieel van deze innovaties, kunnen ze bijdragen aan de oplossing van verschillende maatschappelijke uitdagingen, zoals klimaatverandering, stikstofproblematiek en dierenwelzijn.[217]

4.3.1 Microbiële eiwitproductie als alternatief voor dierlijk productie

Wereldwijd wordt intensief onderzoek gedaan naar microbiële productie van voedingseiwit als duurzaam en diervriendelijk alternatief voor productie uit dierlijke bronnen. De productie van deze eiwitten en andere stoffen gebeurt met behulp van, al dan niet genetisch gemodificeerde, micro-organismen in bioreactoren (kweekvaten), waarbij suikers als grondstof gebruikt worden. De investeringen in bedrijven die via microbiële productie eiwitten produceren nemen sterk toe, evenals de vraag naar en verkoop van de producten.[218]

Een aantal producten is al langer op de markt, zoals Quorn® op basis van een gekweekte schimmel die als vleesvervanger wordt ingezet. Recentelijk is er wereldwijd een groot aantal nieuwe bedrijven en producten ontstaan, waarbij vooral gewerkt wordt aan vervangers voor vlees, melk en eieren. Een Bredaas bedrijf produceert het door hen ontwikkelde eiwit 'Fermotein', dat zowel een alternatief is voor dierlijke als plantaardige eiwitten.[219] Momenteel wordt een proeffabriek gebouwd waar per uur een hoeveelheid eiwitten geproduceerd kan worden die gelijk staat aan het vlees van tien koeien. Het bedrijf verwacht vanaf 2023 wereldwijd *full scale* fabrieken te starten.

Veel bedrijven en start-ups richten zich op de productie van dierlijke eiwitten met behulp van gg- micro-organismen. Met name melkeiwitten staan in de belangstelling. Veganistische kaas is wereldwijd een snelgroeiende markt.[220,221] Een Nederlands bedrijf produceert met behulp van gg-gisten en erwten als grondstof, het melkeiwit caseïne.[222] Deze caseïne kan als grondstof dienen voor vegan yoghurt of kaas. Een ander Nederlands bedrijf houdt zich ook bezig met de ontwikkeling van kaas, die door schimmels en gisten wordt geproduceerd.[223] Ze hebben hun eerste experimentele product eind 2022 gepresenteerd.[224] Finse wetenschappers zijn erin geslaagd om het eiwit ovalbumine (dat van nature in eieren voorkomt), met een gg-schimmel te produceren; een proeffabriek is in aanbouw.[225] Deze microbiële productie zou in vergelijking met de legpluimvee-industrie het landgebruik met 90% en de broeikasgasuitstoot met 55% reduceren.[226]

4.3.2 Vlees uit een bioreactor

In 2013 presenteerde de Nederlandse wetenschapper Mark Post de eerste kweekhamburger. Sindsdien is de aandacht voor kweekvlees, zowel nationaal als internationaal gegroeid, teneinde tegemoet te kunnen komen aan een wereldwijd groeiende vraag naar vlees, terwijl de impact van de intensieve veehouderij op landgebruik, klimaatverandering en dierenwelzijn geminimaliseerd moet worden.

Bij kweekvlees wordt een biopt genomen van een levend dier, waar de stamcellen uit worden geïsoleerd, die zich uiteindelijk tot spierweefsel kunnen ontwikkelen. Deze cellen gaan zich delen wanneer zij gecultiveerd worden in een passend medium, bestaande uit voedingsstoffen en (groei)hormonen (zie figuur 5). Daartoe wordt veelal nog gebruikgemaakt van foetaal kalfsserum,[227,228] hetgeen een belemmering is voor opschaling en op bezwaren stuit van consumenten die vegetariër of veganist zijn.[229] Een Nederlands bedrijf is als één van de eerste erin geslaagd om het gebruik van foetaal kalfsserum uit te bannen.[230]



Figuur 5: Productie kweekvlees

Internationaal geniet kweekvlees vooral aandacht in de Verenigde Staten, Israël en Singapore. In Singapore kunnen consumenten op kleine schaal proeverijen doen en in de VS is onlangs kippenkweekvlees vrijgegeven voor menselijke consumptie.[231,232] Recentelijk is in de Tweede Kamer een motie aangenomen om proeverijen van kweekvlees in Nederland te vergemakkelijken.[233]

Naast kweekvlees van koeien en kippen zijn er wereldwijd ook start-ups die zich richten op het produceren van kweekvlees van blauwvintonijn, garnalen, zebra, yak en kangeroe.[234]

Wil kweekvlees een factor van betekenis worden, dan moet een aantal technologische hordes genomen worden.[235,236] Zo heeft het tot op heden geproduceerde kweekvlees geen echte structuur en kan het alleen toegepast worden als gehakt of vulling voor kipnuggets. Een Israëlische startup heeft met behulp van 3D-printing ribeye steak geproduceerd, maar deze is vooralsnog onbetaalbaar.[237,238] Ook kweekgehakt is nog aanmerkelijk duurder dan dierlijke biefstuk. Het is nog onduidelijk of en wanneer kweekvlees daadwerkelijk kan concurreren met de gangbare vleesindustrie.[239,240] Ook is er concurrentie vanuit plantaardig geproduceerde vleesvervangers. Vanuit het Nationaal Groeifonds wordt 60 tot 85 miljoen euro geïnvesteerd in kweekvlees en -zuivel om de ontwikkelingen te versnellen.[241,242]

Vanuit het perspectief van duurzaamheidswinst of gezondheidswinst zijn er nog onzekerheden of kweekvlees daadwerkelijk een alternatief is voor traditioneel geproduceerd vlees.[243] Een *life cycle analysis* (LCA) van kweekvlees laat voorlopig zien dat kweekvlees, in vergelijking met conventioneel rundvlees duurzaamheidswinst biedt (in verminderde CO_2-uitstoot) en vergelijkbaar is met de productie van varkens- en kippenvlees.[244] In de toekomst zou kweekvlees duurzamer kunnen zijn dan deze vleessoorten, indien er bij de productie duurzame energiebronnen worden gebruikt.

Indien het mogelijk wordt om kweekvlees grootschalig en tegen een concurrerende prijs te produceren, rest nog de vraag of er voldoende productiecapaciteit gecreëerd kan worden om een deel van de vleesmarkt over te nemen.[245,246] Zelfs wanneer de efficiëntie van kweekvleesproductie sterk verhoogd wordt, zullen er talloze nieuwe faciliteiten gebouwd moeten worden. Daar staat tegenover dat het landgebruik sterk verlaagd zal worden ten opzichte van de huidige dierlijke productie.

Tekstkader 4.7: Ethische vragen rond innovaties bij dierlijke productie

Naast kwesties rondom natuurlijkheid, signaleren ethici verschillende kwesties die zowel voor als tegen grootschalige implementatie van de besproken innovaties pleiten. Gene-editing bij landbouwhuisdieren kan mogelijk voordelen bieden voor de economie (dierveredeling, innovatie), en mogelijk voor het dier zelf (ziekteresistentie). Maar gene-editing vormt ook een inbreuk op de integriteit van het dier, kan nadelige gevolgen voor welzijn en gezondheid hebben, en staat voor een nieuwe of verdere stap in de instrumentalisering van het dier. Bij kweekvlees stellen sommige filosofen dat we door vervanging van dierlijke producten wellicht ver af komen te staan van de natuur en (landbouw)dieren. Anderen wijzen erop dat landbouwdieren wellicht levens leiden 'that are not worth living'. En vanuit het perspectief van dierenwelzijn, wordt door sommigen beargumenteerd dat de ontwikkeling van kweekvlees een morele verplichting is. Ook wordt gesteld dat landbouwdieren helemaal niet hoeven te verdwijnen, maar juist een andere rol kunnen innemen in de maatschappij, zoals in kinderboerderijen. Op deze manier zou de mens juist dichter bij de natuur en het dier kunnen komen te staan.[247]

4.3.3 Maatschappelijke betekenis

Cellulaire landbouw kan een belangrijke bijdrage leveren aan vermindering van landgebruik, en de uitstoot van C02 en stikstof. Hiervoor moet een aantal technologische drempels

overwonnen worden die aanzienlijke investeringen vragen. Daarnaast vormt het ook een radicale omslag naar een andere wijze van voedselproductie.

In tegenstelling tot de toepassing van genetische modificatie in de landbouw heeft genetische modificatie in de industriële biotechnologie nauwelijks tot maatschappelijk debat geleid. De besproken innovaties in de cellulaire landbouw betreffen toepassingen uit de industriële biotechnologie, maar ze leiden tot producten die we eten. Voedsel komt voor de burger dichterbij en kan daarom een bron van controverse zijn.

Sommige consumenten zijn kritisch ten opzichte van de biotechnologische productie van eiwitten, kweekvlees en het onnatuurlijke karakter daarvan. De Impossible burger stuit bij sommige groeperingen op weerstand wegens het onnatuurlijke karakter en zorgen over de voedselveiligheid.[248,249] Uit focusgroeponderzoek bleek dat ook voedselproducenten kritisch kijken naar de kunstmatigheid van kweekvlees.[250] Tekenend is dat in Nederland bij het kaasmaken stremsel uit de lebmaag van kalveren wordt gebruikt, terwijl het betreffende enzym chymosine met behulp van gg-micro-organismen diervriendelijk in Nederland geproduceerd en geëxporteerd wordt naar buitenlandse kaasmakers. De reden hiervoor is de vrees dat consumenten in exportmarkten zoals Duitsland, de kaas zouden mijden.[251] Voor Gouda en Edam kaas is vastgelegd dat er geen gg-chymosine gebruikt mag worden.[252,253]

In het nog prille maatschappelijke debat spelen ook zorgen over afhankelijkheid van grote bedrijven een rol. Net als bij gg-voedselgewassen zou de productie van kweekvlees en microbiële eiwitten te veel geconcentreerd worden bij een beperkt aantal grote multinationals.[250] Deze zorg wordt ook gevoed door het enthousiasme waarmee investeerders cellulaire landbouw als 'disruptieve technologie' omarmen.[234]

De productie van kweekvlees en alternatieve dierlijke producten, kan een grote impact hebben op de traditionele dierhouderij en landbouw. Dat is niet alleen belangrijk voor de bestaanszekerheid van veehouders; agrariërs hebben ook een culturele rol in de Nederlandse maatschappij. Er kunnen redenen zijn waarom overheid en maatschappij willen investeren in de mogelijkheden die de biotechnologie hier te bieden heeft, maar de verdeling van baten en lasten is een punt van aandacht. In het kader hiervan wordt onderzocht of de huidige vleesproducenten een rol kunnen spelen bij de productie van kweekvlees.[254,255]

Naast technologische drempels, kunnen ook de ingewikkelde EU-regelgeving en beoordelingskaders een belemmering vormen voor de introductie van producten van cellulaire landbouw. Kweekvlees en andere 'dierlijke' voedselproducten die via industriële biotechnologie kunnen worden vervaardigd, zijn *novel foods*, die op EU-niveau op voedselveiligheid beoordeeld en toegelaten moeten worden. Toelating onder de *Novel food*-richtlijn wordt als ingewikkeld ervaren en beoordelingskaders voor de voedselveiligheid van cellulaire producten lijken nog te ontbreken. Het is de vraag of bedrijven daadwerkelijk de middelen en capaciteit hebben om deze beoordeling te initiëren. Verschillende bedrijven hebben aangegeven hun producten eerst buiten de EU te willen vermarkten, omdat het verkrijgen van een vergunning voor toelating daar eenvoudiger zou zijn dan in de EU.

4.4 POLITIEKE EN BELEIDSMATIGE RELEVANTIE

De technologische ontwikkelingen en de verschillen in wereldwijde regelgeving over ggo's maken het noodzakelijk dat beleid en politiek keuzes maken. De problematiek rond de ggo-regelgeving over de zogenoemde nieuwe biotechnologische technieken is niet nieuw en was ook als prioritaire trend opgenomen in de vorige trendanalyse. Sindsdien is ook de Europese Commissie tot de conclusie gekomen dat de huidige ggo-regelgeving niet langer voldoet en is een *policy action* ingezet om de regelgeving aan te passen.[256,257] Op zijn vroegst wordt in het tweede kwartaal van 2023 een voorstel verwacht. Dat betekent dat Nederland nu haar inzet moet formuleren en uitdragen.

- De Europese Commissie lijkt in te zetten op een herziening van de ggo-regelgeving waarbij duurzaamheid van de toepassing een centrale rol speelt. Hoe dit vorm wordt gegeven is thans nog onduidelijk. Het kan resulteren in een extra toelatingseis (boven veiligheid), en hogere lasten in verband met duurzaamheidsbepalingen.
- Bij de herziening van de regelgeving vanwege economische belangen, innovatie en verduurzaming van de landbouw, moet ook rekening gehouden worden met de bezwaren die een deel van de EU-bevolking heeft tegen wat als genetische modificatie wordt gezien. Hierover zijn reeds diverse moties aangenomen in de Tweede Kamer.[258,259,260,261]
- De biologische landbouw ervaart gene-editing als een bedreiging.[262] Een notificatieplicht of register van gene-edited gewassen en producten kan behulpzaam zijn om keuzevrijheid en co-existentie te waarborgen. Onduidelijk is in hoeverre (buitenlandse) producenten bereid zullen zijn om hun producten te registreren. Om de keuzevrijheid te garanderen, zou als aanvulling op de huidige ggo-etikettering gekozen kunnen worden voor een zogeheten non-ggo-etikettering van producten waarvan de producent zeker weet dat aan de productie geen genetische modificatie of gene-editing te pas is gekomen. Dit leidt echter tot hogere kosten voor producenten en de productieketens.
- De EU *policy action* om de ggo-regelgeving aan te passen, beperkt zich tot de nieuwe biotechnologische technieken bij gewassen; biotechnologie bij dieren wordt niet meegenomen. De ontwikkelingen rond gene-edited dieren gaan buiten de EU echter snel, waardoor import- en handelsproblematiek op de loer ligt. Aangezien in landen buiten de EU gene-edited dieren steeds vaker vrijgesteld lijken te worden van regelgeving en registratie, kunnen er vergelijkbare problemen rond onbedoelde import ontstaan als bij gene-edited planten. Een proactieve opstelling en discussie in Nederland en de EU hoe om te gaan met gene-editing bij dieren zijn wenselijk.

Door de octrooisituatie rond CRISPR-Cas en de voordelen die gene-editing biedt om de veredeling van gewassen te versnellen, is de kwestie van octrooien in de plantenveredeling[263] weer terug op de agenda. De kosten van CRISPR-licenties kunnen voor de Nederlandse veredelingsindustrie een lastig te overkomen hindernis worden, met name bij kleinere gewassen die niet wereldwijd grootschalig geteeld worden. Dit staat ook het streven naar duurzaamheid in de weg, omdat het niet rendabel zal zijn om bij deze gewassen ziekte- of plaagresistenties met behulp van CRISPR-Cas te introduceren.

Cellulaire landbouw en met name kweekvlees, wordt een belangrijke rol toegeschreven bij de eiwittransitie. Ook deze biotechnologische toepassingen brengen een aantal vragen met zich mee over onder meer regelgeving en eventuele effecten op andere sectoren en de maatschappij.
- Verschillende bedrijven hebben aangegeven hun producten eerst buiten de EU te gaan commercialiseren omdat het verkrijgen van een vergunning voor toelating daar eenvoudiger zou zijn dan in de EU. Waarborging van de voedselveiligheid middels de *Novel food*-richtlijn[264] is een groot goed, maar het roept de vraag op of de EU-vergunningprocedures nog toegesneden zijn op nieuwe technologieën en daarbij niet te ingewikkeld en te langdurig zijn.[265] In de EU zijn echter ook felle tegenstanders van kweekvlees, waaronder de nieuwe Italiaanse regering, hetgeen de eventuele vereenvoudiging van Europese vergunningprocedures kan bemoeilijken.[266,267]
- Cellulaire landbouw is een potentieel disruptieve technologie. Het kan onder meer leiden tot veranderingen in de agrosector, zoals een verdergaande schaalvergroting, verlies van banen, marginalisering van de veehouderij. Dit vraagt om een integrale visie van de overheid op de plek van dergelijke innovaties in het Nederlandse voedselsysteem.

5 BIOTECHNOLOGIE EN GEZONDHEID

Nergens raakt de impact van de hedendaagse biotechnologie ons zo direct en diepgaand als op het terrein van onze eigen gezondheid. Wetenschappelijk onderzoek, diagnostiek, preventie en medisch handelen veranderen ingrijpend door de biotechnologie. De kracht van grootschalig sequencen is onder meer gebleken in de COVID-19-pandemie, toen dankzij de nieuwe technologie snel diagnostiek en vaccins ontwikkeld konden worden. Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen tegen kanker en auto-immuunziekten voeren monoclonale antilichamen de boventoon.[268] In de voortplantingsgeneeskunde en bij de behandeling van (erfelijke) ziekten en kanker bieden ook genoomaanpassing en gentherapie nieuwe kansen. Gene-editing heeft tevens de klinische toepassing van xenotransplantatie een stap dichterbij gebracht.

Er is sprake van grote kansen, maar ook van risico- en veiligheidsvraagstukken en bovenal van lastige juridische en ethische kwesties. Regie en sturing van overheidswege zijn nodig om de kansen te benutten en ongewenste ontwikkelingen buiten de deur te houden.

In dit hoofdstuk komen achtereenvolgens ontwikkelingen op het gebied van surveillance en diagnostiek, kiembaanmodificatie, vaccins, cel- en gentherapie, xenotransplantatie en antimicrobiële resistentie aan de orde.

5.1 SURVEILLANCE EN DIAGNOSTIEK

5.1.1 Snellere detectie van ziekteverwekkers en kanker

In hoofdstuk 2 is uitvoerig ingegaan op de voortgaande technologische ontwikkelingen op het gebied van het lezen en aanpassen van erfelijk materiaal. De basenvolgorde van DNA kan niet alleen sneller worden bepaald, maar ook goedkoper en met minder materiaal. Voor sommige bepalingen volstaat het erfelijk materiaal van één enkele cel. Ook lastige sequenties, zoals sterk repeterende sequenties, zijn inmiddels beter te bepalen.[9] Naast grote, kostbare machines zijn inmiddels draagbare sequentie-apparaten beschikbaar. Grote stappen zijn tevens gezet in de analyse van het epigenoom, transcriptoom, proteoom en metaboloom.

Ook op het gebied van CRISPR-Cas is grote voortuitgang geboekt. De toepassing blijft niet beperkt tot het aanpassen van het erfelijk materiaal. De techniek wordt nu ook ingezet als detectiemethode, voor de opsporing van bijvoorbeeld mutaties die kanker kunnen veroorzaken of (varianten van) ziekteverwekkende bacteriën en virussen (zie ook kader 2.1). Het voordeel van CRISPR-Cas-systemen is dat ze zeer specifiek zijn en geen dure laboratoriumapparatuur vergen.

5.1.2 Maatschappelijke betekenis

Het belang en de kracht van grootschalig sequencen zijn gebleken in de COVID-19-pandemie. De sequentie van het SARS-CoV-2 was bijna meteen beschikbaar. Daardoor en op grond van eerder opgedane kennis over coronavirussen konden snel diagnostiek en vaccins worden ontwikkeld. Doordat in sommige landen virusisolaten uit patiënten en rioolwater werden gesequencet, konden het ontstaan en de verspreiding van nieuwe varianten min of meer *real time* worden gevolgd. Omdat de apparatuur om te sequencen veel goedkoper en kleiner is geworden, is het eenvoudiger om in ontwikkelingslanden in het veld ziekteverwekkers als het Zikavirus en het Ebolavirus snel te identificeren en hun verspreiding te volgen.[269,270]
Genetisch testen en selectie van embryo's voor implantatie zijn zeer gebaat bij de mogelijkheid om DNA-onderzoek te doen met weinig materiaal. In Nederland zijn meer dan 1.000 kin-

deren geboren uit embryo's die voor implantatie genetisch getest zijn.[271] Indicaties voor zo'n test zijn ernstige monogene erfelijke aandoeningen en translocaties van de chromosomen in ouders. Plannen in het Verenigd Koninkrijk om van alle pasgeboren baby's het volledige genoom te sequencen om zo kinderen met een verhoogd risico op bepaalde aandoeningen op te sporen, lijken door een meerderheid van de Britse burgers te worden gesteund.[272] In de VS worden genetische pre-implantatietesten bij embryo's ook gebruikt om op grond van andere dan medische overwegingen het geslacht van de baby te kiezen.[273] Daar zijn tevens commerciële aanbieders actief die op basis van genetische pre-implantatietesten bij embryo's, voorspellingen of berekeningen doen over de kans op bepaalde ziekten, zoals kanker en hartaandoeningen. Dit gaat veel verder dan de gangbare pre-implantatietesten, zoals die in Nederland worden uitgevoerd. Bij de wetenschappelijke onderbouwing, de betrouwbaarheid en het nut van dergelijke analyses en adviezen kunnen vraagtekens worden geplaatst.[274] Dat geldt ook in het algemeen voor de claims van internetaanbieders, die aan de hand van DNA-analyses risico's op ziekten met een genetische basis in kaart brengen en gezondheidsadviezen verstrekken. Er kleven tevens andere ethische vragen aan, zoals over de waarborging van privacy. Voor direct aan de consument aangeboden DNA-testen stelt de nieuwe Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek bepaalde eisen.[275] De implementatie in EU-verband en van landelijke relevante wetgeving, zoals de Wet Bevolkingsonderzoek, kampt met vertragende factoren, zoals de beschikbaarheid van door de overheid aangewezen keuringsinstanties (*notified bodies*) en experts voor het toezicht.

Het gevaar bestaat dat autoritaire overheden genetische informatie misbruiken om etnische groepen binnen de bevolking te identificeren, te volgen of te discrimineren.[276,277] Recent zijn in dit verband enkele wetenschappelijke publicaties teruggetrokken, omdat de daarin opgenomen genetische informatie van Oeigoeren en Tibetanen niet verkregen was conform de daarvoor geldende procedures van *informed consent* en toetsing door een bevoegde medisch-ethische commissie.

Goede kansen voor gezondheidswinst zou het zogenoemde farmacogenetisch profiel of paspoort kunnen bieden. Iemands genen zijn van grote invloed op de opname, het transport, de afbraak en uitscheiding van geneesmiddelen door het lichaam. Genen bepalen voor een deel ook de gevoeligheid van de aangrijpingspunten, de receptoren op of in de cellen, en daarmee de werkzaamheid van medicijnen. Inmiddels zijn voor ruim 90 geneesmiddelen de varianten van de betrokken genen bekend. Aan de hand van een farmacogenetisch profiel kunnen artsen en apothekers voor een patiënt het beste medicijn in de juiste dosering kiezen en zo het risico op bijwerkingen of therapiefalen verkleinen. Op dit moment werken diverse UMC's aan de implementatie van farmacogenetica. Enkele, waaronder het Erasmus MC en het Leids UMC, bieden patiënten de mogelijkheid van een brede genetische analyse van farmacogenen. Met een betere integratie van farmacogenetica in de zorg zouden op een kosteneffectieve manier een aanzienlijke ziektelast en sterfte kunnen worden voorkomen.[278,279,280] Omdat de verantwoordelijkheid voor de diverse zaken die nodig zijn voor de landelijke invoering van het genetisch paspoort echter niet duidelijk zijn belegd, blijven goede kansen op gezondheidswinst onbenut en lijkt implementatie een kwestie van vele jaren.[281,282]

In de EU loopt momenteel het *1+ Million Genomes Initiative* dat beoogt genomics-gegevens en de bijbehorende klinische gegevens op een veilige manier in alle lidstaten toegankelijk te maken en daarmee de kwaliteit van onderzoek, gepersonaliseerde gezondheidszorg en gezondheidsbeleid in de hele Unie te bevorderen.[283] Voor Nederland heeft het *Health Research Infrastructure* (Health-RI) initiatief hierin een rol.[284] In 2022 heeft de Europese Unie de *European Health Data Space* (EHDS) gepubliceerd.[285] Dat is een voorstel voor een verordening om snel en gemakkelijk medische gegevens te kunnen uitwisselen. Deze regelt de toegankelijkheid van medische gegevens voor burgers, het gebruik voor andere doeleinden, zoals onderzoek en beleidsvorming en de ontwikkeling van digitale zorgproducten en -diensten, zoals elektronische medische dossiersystemen. In datzelfde jaar heeft de Amerikaanse president Biden opdracht gegeven tot het oprichten van een soortgelijk, maar breder *Data Initiative,* dat tot doel heeft biologische datasets op een veilige wijze breed toegankelijk te maken voor academisch en industrieel onderzoek in de VS.[286]

5.2 KIEMBAANMODIFICATIE

5.2.1 Voorkomen van erfelijke ziekten

Bij toepassing van de CRISPR-Cas9-technologie in de geneeskunde kunnen aangebrachte veranderingen in geslachtscellen of in pre-implantatie-embryo's worden doorgegeven aan nakomelingen. Deze vorm van de technologie wordt aangeduid met de term kiembaan(genoom) modificatie. In de vorige trendanalyse werd al aangegeven dat het herstellen en voorkómen van erfelijke aandoeningen, vooral die waarbij slechts één gen is betrokken, in toekomstige generaties met deze technologie binnen handbereik lijkt te komen.[96]

Zoals besproken in hoofdstuk 2 kunnen bij het repareren van defecte genen met CRISPR-Cas9 onbedoelde invoegingen of verwijderingen van basen ontstaan op de plek van de reparatie. Ook elders in het genoom kunnen onbedoeld wijzigingen worden aangebracht en soms gaan (delen van) chromosomen verloren. Dit kan ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid. Bij toepassing van de techniek op meercellige embryo's kan bovendien mozaiekvorming optreden, waarbij maar in een deel van de cellen van het embryo het DNA is gecorrigeerd. Bij een enzymdeficiëntie is dat wellicht geen probleem, maar bij een kankerpredispositie wel. De effectiviteit en de veiligheid van de technologie staan dan ook nog onvoldoende vast.

Inmiddels zijn nieuwe vormen van de CRISPR-technologie in ontwikkeling.[9,287] Twee veelbelovende benaderingen zijn *base editing* (zie figuur 2) en *prime editing*. De eerste methode is het verst ontwikkeld en wordt momenteel in een klinische onderzoeksfase toegepast op somatische cellen ter behandeling van sikkelcelanemie en van leukemie. Ze kan echter alleen specifieke fouten in het DNA herstellen. De andere benadering bevindt zich nog in het stadium van onderzoek met proefdieren. Door een gebrek aan geschikte embryo's voor wetenschappelijk onderzoek vordert het onderzoek naar de effectiviteit en de veiligheid slechts traag. Invoering in de klinische praktijk van CRISPR-Cas-achtige technieken voor correcties van DNA in de kiembaan is daarom binnen nu en vijf jaar niet te verwachten. Genetische experts zijn weinig bezorgd over mogelijke toepassingen voor mensverbetering (*human enhancement*). De meeste eigenschappen, zoals een hoge mate van intelligentie, berusten op een samenspel van vele genen. Wetenschappelijk inzicht in dat samenspel ontbreekt en aanpassing van al die genen tegelijkertijd ligt ver buiten bereik van de huidige technische mogelijkheden.[288]

5.2.2 Maatschappelijke betekenis

In 2018 werd bekend dat de Chinese onderzoeker He Jiankui kiembaanmodificatie heeft toegepast bij een Chinese tweeling om deze resistent te maken tegen HIV. Het jaar daarop werd een derde baby geboren die dezelfde behandeling had ondergaan.[289] Inmiddels hebben diverse organisaties van wetenschappers en artsen *position papers* uitgebracht over kiembaanmodificatie met behulp van CRISPR-Cas.[290,291,292] Ze vinden dat kiembaanmodificatie onder bepaalde voorwaarden moet worden toegestaan voor fundamenteel en preklinisch onderzoek, maar achten de technologie nog onvoldoende ontwikkeld voor toepassingen in de klinische praktijk. Uit een inventarisatie van het beleid in verschillende landen is gebleken dat 75 landen expliciet het gebruik verbieden van genetisch gemodificeerde in-vitro-embryo's voor het initiëren van zwangerschappen.[293] In de EU is modificatie van het genoom in kiembaancellen bij de mens om een zwangerschap tot stand te brengen verboden.

Verder onderzoek is noodzakelijk om te bepalen wanneer de risico's klein genoeg zijn, voordat CRISPR-Cas kan worden gebruikt voor kiembaanmodificatie in mensen. Onderzoek in diermodellen is daarvoor ontoereikend. Daarom roepen wetenschappers op onderzoek bij humane embryo's onder voorwaarden toe te staan. Omdat de beschikbaarheid en geschiktheid daarvan beperkt zijn, is het noodzakelijk om embryo's specifiek voor onderzoek te creëren. In diverse landen is dat toegestaan, waaronder het Verenigd Koninkrijk, België en Zweden, maar in Nederland op grond van de Embryowet niet. In 2017 heeft de Gezondheids-

raad de minister van VWS geadviseerd om het verbod op het verrichten van wetenschappelijk onderzoek met speciaal daarvoor gecreëerde embryo's op te heffen.[294] Dezelfde aanbeveling deed een commissie van deskundigen die de Embryowet evalueerde in 2021.[295]

De problemen met de effectiviteit en de veiligheid van CRISPR-Cas voor kiembaanmodificatie zullen naar verwachting de komende vijf jaar nog niet zijn opgelost. Als de technieken op termijn wel voldoende effectief en veilig zijn, zullen ze mogelijk maar in een beperkt aantal gevallen van toegevoegde waarde zijn, namelijk vooral waar de aandoening met 100% zekerheid wordt doorgegeven, dus als beide ouders zijn aangedaan door dezelfde recessief overervende, monogene ziekte (taaislijmziekte bijvoorbeeld) of als een ouder homozygoot is voor een autosomaal dominant overervende aandoening (ziekte van Huntington bijvoorbeeld). De grootste praktische meerwaarde van kiembaanmodificatie zal echter mogelijk liggen in het gebruik in combinatie met pre-implantatie genetische testen, bij risico's om de aandoening door te geven van 25-50%, waarbij aangedane embryo's na reparatie voor implantatie nu kunnen worden gebruikt.[288]

In binnen- en buitenland is er veel discussie over de wenselijkheid van kiembaanmodificatie. De in 2021 gepubliceerde uitkomsten van publieksconsultaties in Nederland laten zien dat de meerderheid van de deelnemers het aanpassen van DNA van toekomstige personen alleen acceptabel vindt als dit gebeurt ter voorkoming van voldoende ernstige erfelijke aandoeningen.[296,297] Het onderscheid tussen het voorkomen van aandoeningen en het aanbrengen van verbeteringen wordt lastig gevonden evenals de vraag wat onder voldoende ernstig moet worden verstaan. Een kleine groep vindt aanpassing van embryo-DNA hoe dan ook onacceptabel. Over het gebruik van embryo's voor onderzoeksdoeleinden denken burgers verschillend. In maart 2022 heeft NWO in het kader van de Nederlandse Wetenschapsagenda een subsidie van 2 miljoen euro toegekend aan een interdisciplinair consortium voor onderzoek naar kiembaanmodificatie (*Public Realm Entrance and Societal Alignment of Germline Editing* – PRESAGE-project).

Tekstkader 5.1: Bioveiligheid (biosafety)

In veel laboratoria wordt gewerkt met voor plant, dier of mens ziekteverwekkende micro-organismen. Er kunnen risico's voor mens en milieu ontstaan indien al dan niet genetisch gemodificeerde micro-organismen uit laboratoria ontsnappen of medewerkers besmetten.

Om ontsnapping en verspreiding van ggo's uit laboratoria te voorkomen, zijn er in de EU regels en voorschriften vastgelegd.[298] Daarnaast zijn er ARBO-regels ter bescherming van werknemers. In Nederland is de EU-regelgeving over ggo's geïmplementeerd in het Besluit ggo milieubeheer 2013 (Besluit ggo) en de Regeling ggo (Wet Milieubeheer). De Nederlandse ggo-regelgeving kenmerkt zich door gedetailleerde regels en voorschriften. Naast een vergunning van het ministerie van IenW om experimenten te mogen uitvoeren met ggo's, is ook een omgevingsvergunning vereist voor de laboratoria. Incidenten met ggo's of pathogenen uit laboratoria, zoals de aanwezigheid van poliovirus in het riool in Bilthoven,[299] zijn in Nederland uiterst zeldzaam.

Het Rathenau Instituut constateerde in 2022 dat de productie van kennis over de risico's van nieuwe biotechnologie onder druk staat, en pleit voor verplichte aandacht voor bioveiligheid in opleidingen en als integraal onderdeel van innovatieonderzoek.[120]

5.3 VACCINS

5.3.1 Nieuwe vaccintechnologieën

In de vorige trendanalyse beperkte de aandacht voor RNA zich tot toepassingen in de landbouw en kwam de ontwikkeling van mRNA-vaccins slechts zijdelings ter sprake.[96] Inmiddels hebben deze en andere nieuwe vaccins een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt.

Conventionele vaccins worden doorgaans geclassificeerd als verzwakte, levende vaccins of als niet-levende vaccins. De ontwikkeling van beide typen vaccins is een complexe, bewerkelijke, langdurige en kostbare aangelegenheid. Gemiddeld vergt die meer dan 10 jaar en is de kans dat een vaccin op de markt komt 6%.[300] Bij levende vaccins is er bovendien een risico op een reversie van de verzwakking, zoals bij het poliovaccin.[301,302] Duidelijk is dat de gevestigde methoden de wereldbevolking niet kunnen beschermen tegen plotseling opdoemende, nieuwe en (nog) slecht gedefinieerde ziekteverwekkers. Daarom was er dringend behoefte aan technologieën die snelle reacties op dreigende pandemieën mogelijk maken. Nieuwe vaccintechnologieën, zoals mRNA-vaccins en vectorvaccins, bieden hiervoor een uitkomst.

mRNA-vaccins

Het onderliggende principe van mRNA-vaccins is de aflevering van een mRNA met de genetische code van een immunogeen eiwit van de ziekteverwekker in het cytoplasma van de gastheercel.[300,303,304,305,306] Het DNA van de gevaccineerde wordt hierbij niet veranderd. De gastheercel produceert vervolgens het eiwit. Dat hoopt zich op in of rond de cel en roept een reactie van het immuunsysteem op. De fabrikant kan het benodigde mRNA produceren, zodra de genetische code van het immunogeen is opgehelderd. Diverse modificaties aan het mRNA bevorderen de stabiliteit en zorgen ervoor dat de vorming van het immunogene eiwit door de gastheercel optimaal verloopt. Binnen enkele weken kan dan een mRNA-vaccin worden ontworpen en op klinische schaal worden geproduceerd. Wat effectiviteit en veiligheid betreft, lijken mRNA-vaccins vooralsnog niet onder te doen voor traditionele vaccins. Ze roepen meerdere afweerreacties van het immuunsysteem op (humoraal en cellulair) en kennen weinig bijwerkingen. Wel blijft het van belang om te monitoren op eventuele nadelige effecten op langere termijn. Omdat er voor hun vervaardiging in het laboratorium geen cellen nodig zijn, kunnen ze relatief snel en goedkoop worden geproduceerd via eenvoudig te standaardiseren en op te schalen processen. Voor grootschalige productie volstaan relatief kleine productiefaciliteiten.[307,308] De vaccins zijn bovendien eenvoudig aan te passen ter verhoging van de effectiviteit, ter vermindering van bijwerkingen of in reactie op mutaties in de ziekteverwekker. Daarmee zijn mRNA-vaccins bij uitstek geschikt voor een snelle reactie op een plotselinge uitbraak van een nieuwe ziekteverwekker.

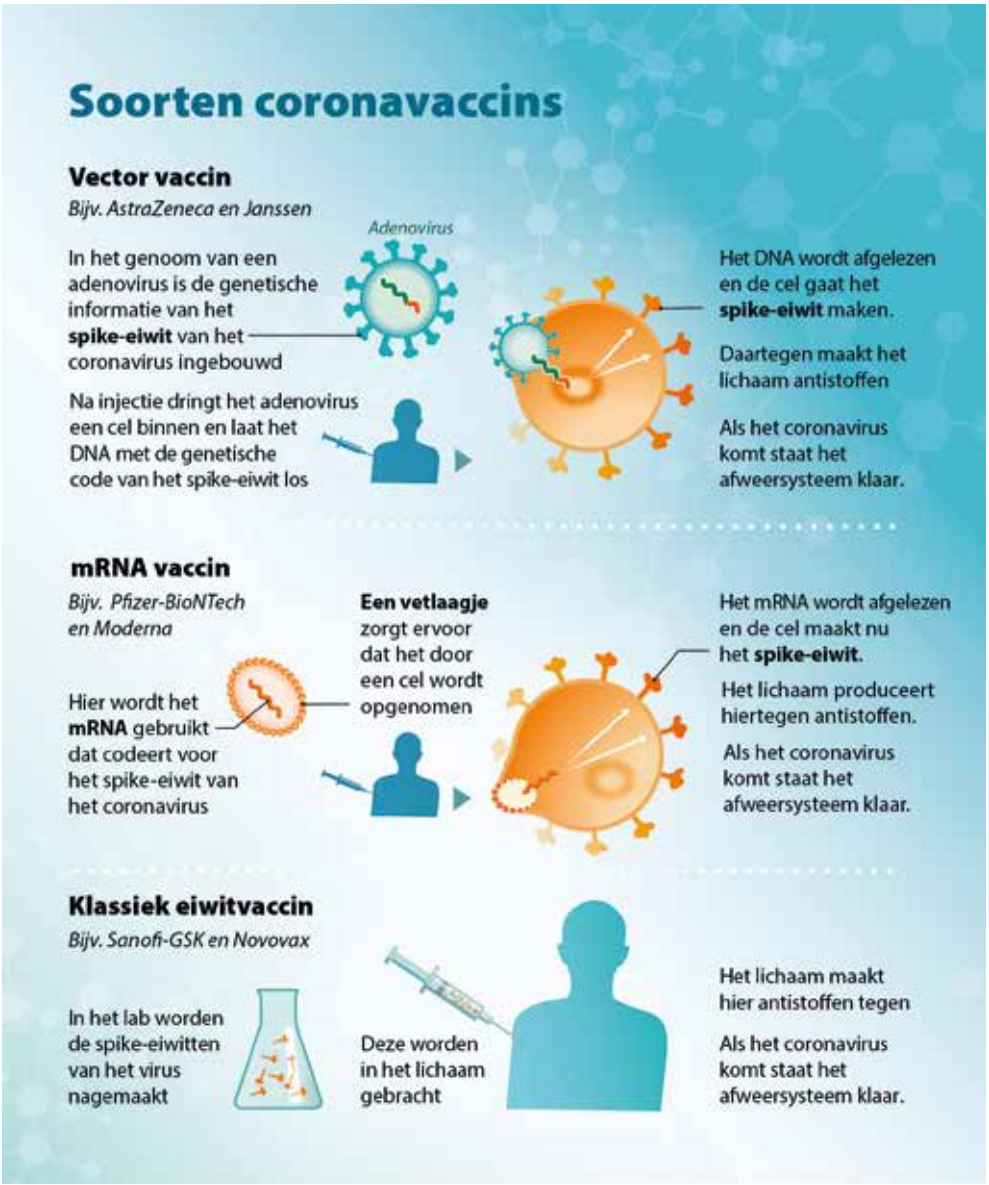
Er zijn twee typen mRNA-vaccins: naast de ‘gewone’ (*non-amplifying)* mRNA-vaccins bestaan er ook typen die zichzelf kunnen vermenigvuldigen. Het mRNA bevat dan naast de code voor het immunogene eiwit van de ziekteverwekker een code voor een eiwitcomplex uit een virus dat zorgt voor vermenigvuldiging van het mRNA in de gastheercel. Dergelijke vaccins wekken met minder mRNA een krachtigere en langer durende afweerreactie op, maar hun productie en stabiliteit vormen een grotere uitdaging. Ook zijn ze moeilijker aan te passen.[300,305]

Lange tijd was de ontwikkeling van mRNA-vaccins onmogelijk door gebrek aan geschikte afleveringssystemen. De laatste jaren zijn echter diverse afleveringssystemen ontwikkeld. Het meest gebruikt zijn nanodeeltjes van lipiden, die bestaan uit een complex van lipiden en lipide-achtige stoffen. Ze beschermen de stukjes mRNA en bevorderen de opname in de cel en het vrijkomen in het cytoplasma. De deeltjes hebben bovendien het effect van een adjuvans: ze versterken de afweerreactie tegen het gecodeerde eiwit. Nadat de deeltjes hun taak hebben volbracht, worden ze afgebroken of uitgescheiden.

Aanvankelijk was de ontwikkeling van vaccins op basis van mRNA gericht op de bestrijding van kanker, omdat conventionele, tegen infectieziekten gerichte vaccins daarvoor ongeschikt waren. Vaccins tegen kanker hebben een therapeutisch in plaats van een profylactisch karakter. Ze coderen voor één of meer eiwitten die specifiek zijn voor kankercellen en waartegen een afweerreactie moet worden opgewekt. In de VS zijn inmiddels meer dan 100 klinische trials geregistreerd met mRNA-vaccins tegen een breed palet aan kankersoorten.300 In de meest eenvoudige aanpak worden patiënten geïmmuniseerd met een vaccin dat codeert voor tumorspecifieke eiwitten, zoals bij uitgezaaide prostaatkanker. In een andere aanpak werkt

men met een gepersonaliseerd stukje mRNA. Tumoren van patiënten kenmerken zich vaak door een specifieke set van mutaties die via sequencing is te achterhalen. Hiermee kan een op de individuele patiënt toegesneden mRNA-vaccin worden gemaakt. Het nut, de veiligheid en de klinische haalbaarheid van deze benadering zijn al aangetoond in een klinische trial met 157 patiënten met uitgezaaide melanomen.[309,310] Experimentele behandelingen met mRNA-vaccins van patiënten met andere, moeilijk behandelbare kankers in een laat stadium van de ziekte zijn echter tot nu toe weinig succesvol geweest.

Inmiddels worden mRNA-vaccins ook ontwikkeld voor de bestrijding van virale infectieziekten, zoals hondsdolheid, influenza, Zika, CMV, RSV en COVID-19. De meeste daarvan bevinden ze zich nog in vroege testfasen, maar enkele mRNA-vaccins tegen COVID-19 (Pfizer-BioNTech BNT162b2 en Moderna mRNA-1273) hebben inmiddels hun effectiviteit en veiligheid in de praktijk bewezen bij de bestrijding van de coronapandemie. Het zijn gewone (*non-amplifying*) vaccins. Ze zijn gericht tegen het spike-eiwit, waarmee het virus zich toegang verschaft tot de gastheercel (zie figuur 6).



Figuur 6: Klassieke vaccins, virale vectorvaccins en mRNA vaccins geïllustreerd aan de hand van vaccins tegen COVID-19

Vectorvaccins

Bij vectorvaccins bestaat de genetische code van het immunogene eiwit van de ziekteverwekker (doorgaans) uit een stukje dubbelstrengs DNA en het afleveringssysteem (de vector) is meestal een virus waarvan het replicatievermogen onklaar is gemaakt.[311] Een voorbeeld van een vector is het adenovirus dat verkoudheid veroorzaakt. Ook voor deze vectorvaccins geldt dat de ontwikkeling van therapeutische toepassingen tegen verschillende vormen van kanker minder ver gevorderd en minder effectief is dan de ontwikkeling van preventieve toepassingen ter bestrijding van infectieziekten.[312] Waar de vaccins tegen kanker zich nog in de klinische testfase bevinden, hebben sommige vaccins tegen infectieziekten al een (tijdelijke) toelating. Dit betreft een ebolavaccin, dat eind 2019 werd goedgekeurd door de Amerikaanse FDA, en diverse coronavaccins (Janssen/Johnson & Johnson Ad26.COV2-S; Oxford/AstraZeneca ChAdOX1-nCoV). Ook deze coronavaccins zijn effectief en veilig gebleken, al lijken ze in beide opzichten net iets minder te presteren dan de mRNA-vaccins. Daar staat tegenover dat de vectorvaccins bij (veel) minder lage temperaturen kunnen worden bewaard dan de mRNA-vaccins, wat de opslag en distributie vereenvoudigt.

Zichzelf verspreidende vaccins

Sommige deskundigen pleiten voor een proactieve aanpak bij de bestrijding van infectieziekten.[313,314,315] Volgens hen bieden vaccins die zichzelf in een populatie verspreiden (*self-spreading vaccines*) daarvoor kansen. Bij dergelijke vaccins wordt het mRNA of DNA dat voor het antigeen van de te bestrijden ziekteverwekker codeert, verpakt in een besmettelijk (genetisch gemodificeerd) vectorvirus. Indien daarmee een beperkt aantal individuen in de te beschermen populatie wordt besmet, zal het vectorvirus zichzelf verder verspreiden, waardoor een groot deel van de populatie uiteindelijk besmet raakt en een immuunrespons tegen het meegevoerde antigeen van de ziekteverwekker gaat vertonen. De deskundigen zien vooral kansen voor toepassingen in de dierhouderij en in populaties van wilde dieren, waarin via conventionele vaccinatie geen goede dekkingsgraad te bereiken is. De vaccinatie van populaties wilde dieren kan tot doel hebben om bedreigde diersoorten tegen ziekteverwekkers te beschermen. Al rond de eeuwwisseling is in een veldproef op een klein Spaans eiland in de Middellandse Zee onderzocht of de daar aanwezige konijnenpopulatie tegen myxomatose en het viraal hemorragisch syndroom (VHS) kon worden beschermd met een zichzelf verspreidend vaccin op basis van een gemodificeerd Myxoma virus.[316] Gesuggereerd is dat een zelfde aanpak mensapen in Afrika zou kunnen beschermen tegen het ebolavirus.[317] Daarnaast is de hoop dat met zichzelf verspreidende vaccins wellicht is te voorkomen dat populaties van wilde dieren (zoals vleermuizen en apen) een reservoir van ziekteverwekkers vormen, van waaruit de mens kan worden besmet.

Recent is over zichzelf verspreidende vaccins een controverse ontstaan in de wetenschappelijke literatuur.[318,319] Sommige deskundigen vrezen dat de beoogde baten van toepassingen in populaties van wilde dieren in de praktijk moeilijk te realiseren zullen zijn en niet opwegen tegen de grote risico's die kunnen ontstaan als gemodificeerde virussen in de natuur verder muteren of recombineren met andere virussen. Een beoordeling van de risico's is zeer complex, omdat ook rekening moet worden gehouden met verspreiding over landsgrenzen heen en mogelijk zelfs naar andere werelddelen, waar heel andere omstandigheden kunnen heersen.

Tekstkader 5.2: Biosecurity

Biotechnologie en genetische modificatie kunnen - net als andere technologieën - ook ten kwade ingezet worden, zoals voor bioterrorisme of oorlogsvoering (dual-use). De risico's lijken groter te worden met de toegenomen wetenschappelijke mogelijkheden.[320] Zo wordt niet alleen onderzocht welke genen organismen meer of minder ziekteverwekkend maken, maar zijn er ook technieken ontwikkeld om virussen aan de hand van de gepubliceerde sequenties na te maken.[321]

Biosecurity betreft de maatregelen om misbruik tegen te gaan, hoewel in sommige publicaties ook maatregelen tegen zoönoses en voor biosafety (zie kader 5.1) hieronder geschaard worden.

Er is een aantal internationale verdragen, richtsnoeren en vrijwillige afspraken om verspreiding en moedwillig veroorzaakte uitbraken van ziekteverwekkende organismen tegen te gaan.[322,323,324] Deze internationale verdragen bieden echter geen allesomvattend kader of instrumentarium. In onder meer de VS en Israël is regelgeving over 'dual-use research of concern' aangenomen.[325] In Nederland is gekozen voor zelfregulatie en het kweken van bewustwording over biosecurity en dual-use bij wetenschappers. Hierbij gaat het zowel om het voorkomen van export van risicovolle ziekteverwekkers of producten, als het tegengaan van de verspreiding van kennis en informatie, inclusief spionage. Het Bureau Biosecurity, als centrale kennisinstantie, organiseert voorlichtingsbijeenkomsten en heeft diverse instrumenten ontwikkeld waarmee instellingen zich een beeld kunnen vormen van hun biosecurity en waarmee ze potentiële dual-use-aspecten in hun onderzoek kunnen identificeren. [326]
De aandacht in de maatschappij voor biosecurity laait op bij incidenten of specifieke publicaties. Naar verwachting zal de discussie over dual-use en biosecurity in de komende jaren toenemen, vanwege de toegenomen wetenschappelijke mogelijkheden, de nasleep van de coronapandemie, en de toegenomen geopolitieke spanningen. Waarborging van veiligheid vraagt continue aandacht van het werkveld en overheden. Daarbij zijn de huidige maatregelen en regelgevingssystemen voor biosecurity gebaseerd op hoe men veilig dient om te gaan met pathogene organismen en ggo's. Zorgen zijn er nu er nieuwe onderzoeksvelden ontstaan, waarbij de nieuwkomers minder ervaring hebben met, en zich minder bewust zijn van het belang van waarborging van biosafety en biosecurity.[327] Daarbij is biosecurity een aangelegenheid die internationaal overleg en afstemming vraagt. Wereldwijd moeten landen en organisaties maatregelen nemen en onderschrijven, omdat - zoals ook bij de coronapandemie bleek - ziekteverwekkende organismen niet bij de grens tegen te houden zijn.

5.3.2 Maatschappelijke betekenis

Waar de gezondheidsbaten van de nieuwe vaccins bij de kankerbestrijding nog grotendeels aan de horizon gloren, zijn ze bij de bestrijding van infectieziekten inmiddels een gegeven. De maatschappelijke impact van het snel beschikbaar komen van de mRNA- en vectorvaccins tijdens de COVID-19 pandemie was en is groot. De vaccins zijn in de praktijk bijzonder effectief gebleken. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam gebleken. De economische en sociaalmaatschappelijke winst is ook groot door een snellere beëindiging van lockdowns en andere beperkende maatregelen.

Tegelijk roept de snelle beschikbaarheid van de nieuwe vaccins praktische en ethische vragen op. Tijdens de coronapandemie moesten snel grote hoeveelheden vaccin bij buitenlandse producenten worden ingekocht, terwijl de productie nog op gang moest komen, de concurrentie uit andere landen groot was en exportverboden dreigden. Daarbij bleek dat de beschikbare vaccins grotendeels werden opgekocht door rijke westerse landen en dat armere landen achteraan in de rij stonden. Tevens moest snel een effectieve vaccinatiestrategie met bijbehorende infrastructuur en voorlichtingscampagne worden opgezet. Relevante vragen daarbij waren hoe zorgprofessionals het beste burgers met aarzelingen ten aanzien van vaccineren tegemoet kunnen treden[328] en in hoeverre drang en dwang mogen worden uitgeoefend op zorgpersoneel en burgers om zich te laten vaccineren.[329,330,331,332] De hierboven genoemde zichzelf verspreidende vaccins roepen juist vanwege de beperking van de individuele autonomie belangrijke ethische vragen op.

Daarnaast spelen juridische kwesties. Vaccins die gebaseerd zijn op recombinante virale vectoren vallen onder de EU-wetgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Dat geldt voor de vectorvaccins, zichzelf verspreidende vaccins en mogelijk ook voor de mRNA-vaccins met virale codes voor eiwitten voor *self-amplification*. Gewone mRNA-vaccins vallen niet onder deze ggo-wetgeving, omdat ze niet afgeleid zijn van een organisme. De ggo-wetgeving eist dat in het kader van de toelating een beoordeling plaatsvindt van eventuele

risico's voor de mens (voor derden) en het milieu. Tijdens de COVID-19-pandemie heeft de EU de ggo-regelgeving echter opgeschort voor alle klinische studies met ggo's tegen corona om zo snel mogelijk effectieve vaccins en geneesmiddelen beschikbaar te krijgen.[333] Daarbij werd onder meer gewezen op verschillen in vergunningprocedures tussen de lidstaten en op het ontbreken van voorzieningen voor noodsituaties zoals pandemieën. Nederland had vóór deze opschorting echter al een vereenvoudigde snellere vergunningprocedure ingesteld. In 2022 heeft de COGEM een extern onderzoek laten uitvoeren naar de opschorting van de ggo-regelgeving.[334] Op basis daarvan heeft ze met het oog op mogelijke nieuwe crisissituaties geadviseerd om binnen de EU afspraken te maken over versnelde vergunningprocedures.[335] Hiermee kan de versnelde beschikbaarheid van vaccins worden gefaciliteerd onder waarborging van de veiligheid voor mens en milieu. Daarnaast pleiten deskundigen ervoor de relevante gegevens voor de beoordeling van de risico's voor derden en het milieu zo vroeg mogelijk in de preklinische en klinische fasen van de vaccinontwikkeling te verzamelen, zodat ze beschikbaar zijn als een noodtoelating van middelen in een late klinische onderzoeksfase aan de orde is.[336]

Tekstkader 5.3: Gain-of-function onderzoek

Mede onder invloed van de COVID19-pandemie en speculaties dat Sars-CoV-2 ontsnapt is uit een Chinees laboratorium, is de discussie over de veiligheid van zogeheten gain-of-function (GOF) onderzoek hoog opgelaaid. Er bestaat geen sluitende definitie voor GOF-onderzoek en onder gain-of-function valt veel biologisch onderzoek. Daarom wordt ook wel de term gain-of-function-research-of-concern gebruikt. Dit betreft onderzoek waarbij ziekteverwekkende virussen of micro-organismen zo gemodificeerd worden dat ze bijvoorbeeld ziekteverwekkender worden, zich gemakkelijker verspreiden, of andere gastheren kunnen infecteren. Het doel van zulk onderzoek is om sneller en efficiënter te kunnen optreden als zulke varianten op natuurlijke wijze ontstaan. De discussie is niet nieuw en komt herhaaldelijk terug naar aanleiding van incidenten of nieuwe ontwikkelingen. Opvallend is dat de discussie grotendeels bepaald wordt door de regelgeving in de VS, terwijl deze sterk verschilt van de regelgeving en veiligheidswaarborgen in de EU en Nederland.

In 2011 was er wereldwijd beroering over de veiligheid van experimenten met het vogelgriepvirus in Nederland en de VS.[337] Een moratorium werd ingesteld op Amerikaans gefinancierd GOF-onderzoek, totdat de National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) in 2013 oordeelde dat de wetenschappelijke voordelen van de experimenten groter waren dan de risico's. In 2014 werden in de VS, naar aanleiding van incidenten in hoog-risico laboratoria, experimenten met hoogpathogene virussen wederom tijdelijk stil gelegd.[338,339] De publicatie van Canadese onderzoekers hoe ze een uitgestorven pokkenvirus hadden nagemaakt, leidde in 2017 tot nieuwe beroering.[340]

De discussie over GOF-onderzoek is anno 2022 weer hoog opgelopen.[341,342] Sommige wetenschappers en critici vinden dat er strengere veiligheidseisen gesteld moeten worden en dat sommige experimenten verboden moeten worden.[343] Gewezen wordt op de groei van het aantal high-containment laboratoria in de wereld voor werkzaamheden met de gevaarlijkste pathogenen, de toename van werkzaamheden buiten laboratoria, zoals het verzamelden van virussen uit wilde dieren, of het risico van onderzoek naar zichzelf verspreidende vaccins.[318,344] Anderen, waaronder ook de Nederlandse overheid, wijzen op het belang van het onderzoek voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen, vaccins en diagnostiek.[345] Honderdvijftig wetenschappers pleitten begin 2023 in wetenschappelijke tijdschriften voor een genuanceerdere en beter onderbouwde discussie over GOF-onderzoek.[346]

De Amerikaanse overheid is voornemens om de criteria waaronder door haar gefinancierd GOF-onderzoek valt, te verbreden en aan te scherpen. Sommige critici hopen een brede wereldwijde dialoog op gang te brengen over het reguleren van onderzoek naar hoogrisicoziekteverwekkers. Het Pathogens Project wil bijvoorbeeld internationale experts bijeenbrengen om aanbevelingen uit te werken voor veilig werken met risicovolle ziekteverwekkers.[347] Dit mede omdat de regelgeving over biosafety en biosecurity sterk verschilt tussen

landen.[348] In Nederland inventariseert het ministerie van Justitie en Veiligheid momenteel of voor GOF-onderzoek in hoogrisicolaboratoria aanpassingen van de huidige wet- en regelgeving, toezicht, vergunningverlening en zelfregulatie noodzakelijk zijn.

5.4 CEL- EN GENTHERAPIE

5.4.1 Genetisch gemodificeerde afweercellen en micro-organismen bij de behandeling van ziekten

De opkomst van cel- en gentherapie was een van de beschreven ontwikkelingen in de vorige trendanalyse.[96] Was in 2016 slechts één gentherapeuticum als reguliere behandeling toegelaten in de EU, inmiddels zijn dat er dertien. Voor enkele andere loopt een aanvraag tot toelating bij het Europees Medicijnagentschap (EMA). De toegelaten behandelingen zijn onder meer gericht tegen stofwisselingsziekten, hemofilie, kankers en SCID. Naar schatting zullen in 2030 in de VS 350.000 patiënten een behandeling ondergaan met 30 tot 60 verschillende gentherapieproducten.[349] Vooral de inzet van genetische gemodificeerde afweercellen blijkt succesvol bij de behandeling van bepaalde soorten huid- en bloedkanker. Een nieuwe ontwikkeling is dat CRISPR-Cas zijn weg heeft gevonden naar klinische toepassingen en ingezet wordt voor de genetische modificatie van lichaamscellen.

Bij de term gentherapie moet een belangrijke kanttekening gemaakt worden. Wetenschappelijk gezien is gentherapie het aanbrengen van wijzigingen (mutaties, toevoegen of verwijderen van stukjes DNA) in het erfelijke materiaal van (somatische) cellen van een patiënt of proefpersoon. In de regelgeving en bij de toelating van medicijnen en therapieën worden echter alle klinische behandelingen met genetisch gemodificeerde organismen, virussen of cellen met 'gentherapie' aangeduid.[350] Dus ook in die gevallen waar geen sprake is van veranderingen in het genoom van patiënten, zoals bij de toediening van gg-bacteriën of gg-vaccins.

Gezien het bovenstaande zijn er ruwweg drie vormen van 'gentherapietoepassingen' te onderscheiden:

1. Ex-vivo genoommodificatie van somatische cellen
Bij de ex-vivo gentherapie worden humane cellen afgenomen, buiten het lichaam gemodificeerd en daarna weer aan het lichaam toegediend. Deze toepassing heeft in de afgelopen jaren een grote vlucht genomen in de vorm van CAR-T-celtherapie.[351] Hierbij worden T-cellen (afweercellen) afgenomen bij de patiënt met kanker, genetisch aangepast, waarbij ze een gemodificeerde receptor (Chimaeric Antigen Receptor, CAR) krijgen die tumorcellen herkent, en weer worden teruggeplaatst. Wereldwijd vinden meer dan 500 klinische studies met CAR-T-cellen plaats.[352] Deze therapie is tot nu toe vooral succesvol bij de behandeling van huidkanker, zoals melanomen, en bij aan bloedvorming gerelateerde kankers, zoals acute lymfatische leukemie en non-Hodgkin lymfoom. Echter, niet bij alle patiënten slaat de behandeling aan. Zo heeft 60% van de B-cel-lymfoompatiënten geen baat bij de behandeling.[353] Ook bij solide tumoren (zoals borst- en longkanker) is nog weinig succes geboekt.[354] Naast lichaamseigen cellen van de patiënt kunnen lichaamsvreemde cellen worden gebruikt, bijvoorbeeld als de patiënt zelf weinig afweercellen heeft. Een dergelijk kant-en-klaar gentherapeuticum bespaart kosten, tijd en ongemak voor de patiënt, maar vergt wel extra aanpassingen aan de cellen om afweerreacties te voorkomen. Soortgelijk onderzoek met gemodificeerde T-cellen is gericht op de bestrijding van virusinfecties, bijvoorbeeld met HIV en met gemodificeerde (bloedvormende) stamcellen ter behandeling van erfelijke ziekten.

2. In-vivo genoommodificatie van somatische cellen
Bij in-vivo gentherapie wordt een (doorgaans) virale vector direct aan de patiënt of proefpersoon toegediend. Het doel is meestal het genezen (behandelen) van een genetische ziekte door een 'gezond gen' permanent in het genoom van de patiënt in te bouwen of tijdelijk in de cellen van de patiënt tot expressie te brengen. Voor het eerste worden bij voorkeur lenti-

virussen (soms retrovirussen) gebruikt, voor het laatste adenovirussen (verkoudheidsvirussen) of adeno-associated virus (AAV; deze veroorzaken geen ziekten).[355] De laatste jaren wordt in Nederland klinisch onderzoek uitgevoerd naar onder andere behandelingen voor een zeldzame erfelijke leveraandoening (Crigler-Najjarsyndroom), glycogeenstapelingsziekte en netvliesdegeneratie.

3. Toediening van genetisch gemodificeerde micro-organismen, parasieten of virussen als vaccin of klinische behandeling

Genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) en gg-virussen,[f] worden in klinisch onderzoek getest als mogelijke behandeling voor kanker. De virussen zijn zodanig aangepast dat ze uitsluitend snel delende kankercellen (kunnen) infecteren en doen openbarsten.[356] Ook andere organismen worden voor de behandeling van kanker gemodificeerd. Een voorbeeld is een klinisch onderzoek waarbij een genetisch gemodificeerde bacteriestam van *Mycobacterium bovis* BCG in de blaas van patiënten is toegediend om een afweerreactie tegen een blaastumor op te wekken. In het kader van de ontwikkeling van een malariavaccin vindt in Nederland ook klinisch onderzoek plaats met genetisch gemodificeerde malariaparasieten (*Plasmodium falciparum*). De parasiet die door de aanpassing niet langer in staat is om zijn levenscyclus in de lever van de mens te voltooien, moet een immuunreactie bij de patiënt opwekken.[357] Ook op genetische gemodificeerde virussen gebaseerde vaccins, zoals de al genoemde coronavaccins van AstraZeneca en Janssen, behoren tot dit type behandeling.

CRISPR-Cas9 heeft inmiddels zijn weg gevonden naar gentherapie. Er zijn onder meer klinische onderzoeken uitgevoerd met op CRISPR-Cas9 gebaseerde therapieën tegen de bloedziekten bèta-thalassemie en sikkelcelziekte[358], leukemie[359], de erfelijke vorm van amyloïdose[360], Leber congenital amaurosis (een vorm van erfelijke blindheid)[361] en tegen erfelijk angio-oedeem.[362,363] Er zijn echter nog geen gentherapieën op de markt waarbij gebruik gemaakt wordt van CRISPR-Cas.

5.4.2 Maatschappelijke betekenis

Gentherapie biedt op dit moment vooral perspectief aan patiënten met erfelijke ziekten die voortvloeien uit (bepaalde) afwijkingen in één enkel gen (monogene ziekten), zoals de spierziekte SMA of de oogziekte retinitis pigmentosa, en bij bepaalde vormen van kanker, zoals bloed- en huidkanker.[364,365] Dit zijn vaak moeilijk of niet te behandelen aandoeningen. In het bijzonder voor erfelijke ziekten kan gentherapie een gamechanger zijn, omdat de behandeling van symptoombestrijding verschuift naar het wegnemen van de oorzaak. In plaats van langdurige zorg zou de patiënt met een 'eenmalige' behandeling geholpen kunnen worden. Op dit moment is echter nog onduidelijk in hoeverre die belofte kan worden waargemaakt. Toediening van een gentherapeuticum lijkt in veel gevallen in een zo vroeg mogelijk stadium te moeten plaatsvinden, waarin nog geen of weinig irreversibele (ontwikkelings)schade in het lichaam is ontstaan. Dit vraagt om vroege diagnostiek. Bij de ontwikkeling van gentherapieën is ook het perspectief van de patiënt van belang: diens bereidheid om gentherapie te ondergaan blijkt namelijk sterk af te hangen van de ernst van de aandoening en de beschikbaarheid van alternatieve therapieën.[366]

Aan deze veelbelovende therapieën zijn zeer hoge kosten verbonden van vaak enkele tonnen tot enkele miljoenen euro's per patiënt.[367] Naar verwachting zal het aantal toegelaten middelen in de komende jaren sterk oplopen. Als de prijzen op hetzelfde niveau blijven, komen de grenzen van het Nederlandse zorgbudget in zicht. Wel moeten de hoge prijzen afgezet worden tegen de hoge kosten van langdurige zorg die patiënten anders nodig zouden hebben. Het Zorginstituut Nederland heeft enkele malen negatief geadviseerd over opname in het verzekeringspakket in verband met een negatieve kosteneffectiviteitsbeoordeling. Omdat fabrikanten geen inzicht bieden in de kostenopbouw is onduidelijk in hoeverre de vraag-

f Virussen zijn geen organismen, maar in de ggo-regelgeving worden virussen onder de micro-organismen geschaard (Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. Artikel 1.5).

prijzen een reële dekking vormen van de gemaakte kosten. Prijsstelling aan de hand van de prijs van gangbare behandelingen en de ernst van de ziekte werken een hoge vraagprijs in de hand en beperken de toegankelijkheid van succesvolle therapieën. Om toch een behandeling (in het buitenland) te kunnen ondergaan, grijpen wanhopige (naasten van) patiënten naar andere middelen, zoals crowdfunding. Dit vergroot de ongelijkheid.[368] Voor patiënten in ontwikkelingslanden, waar ziekten als sikkelcelziekte juist het vaakst voorkomen, zijn deze peperdure therapieën helemaal onbereikbaar. Universitaire medische centra kunnen sommige van deze therapieën naar verwachting aanzienlijk goedkoper produceren,[369,370,371] maar dat vergt nieuwe innovatiemodellen voor therapieontwikkeling en andere vormen van samenwerking met het bedrijfsleven. De oprichting van de *Future Affordable and Sustainable Therapies* (FAST)-organisatie[372] en financiering van projectvoorstellen door het Nationaal Groeifonds, vormen eerste stappen om nieuwe behandelingen sneller en tegen aanvaardbare kosten bij de patiënt te krijgen en daarbij de afhankelijkheid van buitenlandse bedrijven te verminderen.

Naast deze financiële en ethische vraagstukken spelen ook juridische kwesties. Op alle klinische behandelingen met ggo's is de door de EU bepaalde ggo-wetgeving van toepassing. Die heeft tot doel eventuele risico's voor derden en voor organismen in het milieu af te dekken. Dergelijke risico's kunnen zich bijvoorbeeld voordoen als gemodificeerde T-cellen worden doorgegeven bij orgaan- of bloeddonaties[373], bij therapieën met replicerende oncolytische virussen of met replicatiedeficiënte virussen en parasieten als die hun onklaar gemaakte replicatievermogen herwinnen door recombinatie met wildtypen. De risico's voor patiënten en proefpersonen zelf worden afgedekt door de Europese wetgeving voor geneesmiddelen en medisch-wetenschappelijk onderzoek. Eventuele risico's voor zorgverleners vallen onder de Arbeidsomstandighedenwet. Er is geen sprake van onnodige doublures in de veiligheidsbeoordeling.

Een andere juridische kwestie is dat de huidige registratieprocedure voor geneesmiddelen is ingericht op de toelating van geneesmiddelen die bedoeld zijn voor de gehele bevolking of in elk geval voor grote groepen daarbinnen.[374] De procedure is niet toegesneden op gepersonaliseerde therapieën voor bijvoorbeeld bijzonder zeldzame ziekten.[375] Wel kunnen medisch-ethische toetsingscommissies op individuele basis toestemming verlenen. De gangbare procedure voor markttoelating en vergoeding richt zich op producten waarbij een gemiddeld effect in een gerandomiseerde gecontroleerde trial onderzocht kan worden. Gepersonaliseerde therapieën vragen om evaluatie voor kleine groepen met alternatieve trial designs of op één specifieke patiënt gerichte benaderingen waarbij kwaliteitscontrole op een andere manier plaatsvindt, zoals nu bijvoorbeeld bij stamceltransplantatie. De bestaande wetgeving voor weesgeneesmiddelen biedt hier geen soelaas en leidt tot hoge prijzen en beperkte toegankelijkheid.

5.5 XENOTRANSPLANTATIE, CHIMAEREN EN ORGANOÏDEN

5.5.1 Organen gekweekt in dieren of in het lab

Momenteel wachten er in Nederland 1.300 patiënten op een donororgaan.[376] Ondanks de toename van het aantal levende orgaandonoren, is er een structureel gebrek aan donororganen. Xenotransplantatie – de transplantatie van organen van (gemodificeerde) dieren naar mensen - wordt als een veelbelovende (deel)oplossing gezien. Gene-editing heeft de klinische toepassing van xenotransplantatie een stap dichterbij gebracht. Door technische doorbraken in 2021 staat deze techniek momenteel sterk in de belangstelling.

Donororganen uit dieren

Het idee om donororganen uit dieren te gebruiken voor de mens is al oud. Maar vanwege de immuunreacties van het menselijk lichaam zullen donororganen van een dier, hoe verwant ook, altijd worden afgestoten. Daarnaast is de overdracht van dierziekten een groot risico. In Nederland is sprake van een moratorium op klinische toepassing van xenotransplantatie,

zolang de veiligheid onvoldoende is gegarandeerd. De ontwikkelingen rondom gene-editing kunnen helpen om beide hordes te nemen.[202]

Twee verschillende aanpakken zijn mogelijk om het risico op afstoting te verkleinen. Bij de eerste worden dieren genetisch gemodificeerd om de afweerreactie van het menselijk lichaam te verminderen; het dier wordt in feite gehumaniseerd. Hiertoe worden enkele dierlijke genen verwijderd en enkele humane genen ingebouwd. Voor onderzoek op dit terrein worden veelal varkens gebruikt, omdat de grootte van de organen van varkens vergelijkbaar is met die van de mens, en omdat varkens zich relatief snel kunnen voortplanten. Organen van apen zijn nog geschikter, maar hun inzet stuit vanwege hun verwantschap aan de mens op grote morele bezwaren. De andere, minder gangbare route omvat het genereren van humane organen in dieren. Hierbij worden eerst stamcellen van een (menselijke) donor ingebracht in een gehumaniseerd (varkens)embryo. Door de uitschakeling van enkele dierlijke genen wordt de vorming van een varkenseigen orgaan geblokkeerd. De humane cellen nemen de rol van de ontbrekende varkensstamcellen over om het desbetreffende, menselijke orgaan te vormen. Organismen, die zowel menselijk als dierlijk weefsel bevatten, worden mens-dier chimaeren genoemd.

Het risico op de overdracht van dierziekten schuilt vooral in de aanwezigheid van voor de mens gevaarlijke virussen in het donordier. Het genoom van varkens bevat vaak veel ingebouwde kopieën van een varkensvirus (*Porcine Endogenous Retrovirus*). Wetenschappelijk onderzoek is erop gericht om met behulp van CRISPR-Cas9 of *base editing* deze virussen in het varkensgenoom te inactiveren en virusvrije varkens te creëren die geschikt zijn voor orgaandonatie.[377,378,379]

In 2021 en 2022 werden enkele belangwekkende ontwikkelingen in de xenotransplantatie gerapporteerd. Eind 2021 maakten Amerikaanse wetenschappers bekend dat ze erin waren geslaagd om varkensnieren met succes te transplanteren naar een mens.[380] De ontvanger was een hersendode patiënt met nierfalen. De nieren werden weliswaar aan de bloedvaten van de patiënt vastgemaakt, maar ten behoeve van monitoring buiten het lichaam gehouden. De nieren functioneerden goed. Na 54 uur werd het experiment beëindigd door het uitschakelen van de beademing, waarna de patiënt overleed.[381,382] In januari 2022 maakten artsen van een ziekenhuis in Maryland bekend dat zij voor het eerst een hart van een genetisch gemodificeerd varken in een mens hadden geplaatst.[383] Een 57-jarige patiënt met een (acute) levensbedreigende hartaandoening was bereid om de experimentele behandeling te ondergaan, omdat zijn slechte gezondheidstoestand geen reguliere transplantatie toestond. De behandeling was in eerste instantie succesvol.[384] In maart werd echter bekend dat de patiënt was overleden.[385] In de maanden daarop werd duidelijk dat de ontvanger van het varkenshart was overleden door een varkensvirus, het porcine cytomegalovirus; de onderzoekers dachten ten onrechte dat het donorhart pathogeenvrij was. Hoewel het experiment laat zien dat klinische toepassing van xenotransplantatie dichterbij komt, illustreert het tegelijkertijd de complexiteit ervan en de onvoorspelbaarheid van de veiligheid. In juni en juli 2022, ten slotte, zijn door een team uit New York twee varkensharten getransplanteerd naar hersendode patiënten die kunstmatig werden beademd.[386] De harten functioneerden normaal gedurende de proefperiode van drie dagen en virussen werden niet gedetecteerd. De onderzoekers zien deze resultaten als een belangrijke stap naar een veilige klinische toepassing van xenotransplantatie.[387]

In vergelijking met xenotransplantatie, krijgt het genereren van humane organen in dieren minder wetenschappelijke aandacht.[388] Wel hebben Amerikaanse en Chinese onderzoekers menselijke stamcellen in apenembryo's ingebracht om te onderzoeken of het mogelijk is om menselijke organen in dieren te laten groeien voor transplantatiedoeleinden.[389]

Organoïden

Organoïden vormen een andere belangwekkende en veelbelovende ontwikkeling in het medisch onderzoek. Het zijn in laboratoria gekweekte, driedimensionale 'mini-organen'.[390] Ze worden gekweekt uit (pluripotente) stamcellen. Met behulp van organoïden kunnen onder

meer het functioneren van gezonde en zieke organen, de werking van medicijnen en de invloed van genetische defecten worden bestudeerd. De verwachting is dat organoïden kunnen bijdragen aan de vermindering van het aantal dierproeven en het gat kunnen dichten tussen het preklinisch onderzoek met dieren en het klinisch onderzoek met mensen.[391] In het kankeronderzoek kunnen patiënt-specifieke tumoren worden opgekweekt en onderzocht. Organoïden werden al gebruikt om de ernst, het ziekteverloop en de therapierespons bij taaislijmziekte te voorspellen.[392,393] Retina-organoïden bieden nieuwe mogelijkheden om de biologie van het gezichtsvermogen te bestuderen, de oorzaken van oogziekten te achterhalen en behandelingen te ontwikkelen.[394] Hersenorganoïden zijn daarnaast een onderzoeksinstrument in de neurobiologie.[395] Ze vertonen 'elektrische' activiteit die enigszins lijkt op de hersenactiviteit in te vroeg geboren baby's.[396] Menselijke hersencellen en hersenorganoïden zijn voor onderzoeksdoeleinden in hersenweefsel van muizen en apen ingebracht.[397,398,399,400,401,402] Losse en klompjes menselijke zenuwcellen uit de hersenen blijken zich in het dierlijke hersenweefsel van deze chimaeren normaal te ontwikkelen en verbinding te maken met de dierlijke hersencellen. Dit onderzoeksveld lijkt bezig aan een versnelling.[403] Het doel is om meer inzicht te verwerven in de ontwikkeling van het humane zenuwstelsel en nieuwe wegen te ontsluiten voor onderzoek naar het functioneren van menselijke zenuwcellen en het ontstaan van neurologische aandoeningen.[404,405]

5.5.2 Maatschappelijke betekenis

Xenotransplantatie kan in de toekomst wellicht helpen het tekort aan donororganen te verminderen. Eerst moet echter het vraagstuk van de veiligheid worden opgelost. Daarna zijn er nog belangrijke ethische kwesties. Xenotransplantatie raakt aan de intrinsieke waarde van het dier en kan worden beschouwd als een verdere instrumentalisering van het dier. Verschillende dierenwelzijnsorganisaties, waaronder *People for the Ethical Treatment of Animals* (PETA), hebben vanuit dit perspectief kritiek op xenotransplantatie.[406] Ook het dierenwelzijn van de donordieren is een punt van aandacht. Volgens de Raad voor Dieraangelegenheden is de vraag of voor orgaantransplantatie gefokte dieren hun diereigen gedrag mogen vertonen en behoeft orgaankweek in dieren derhalve morele rechtvaardiging.[407] Uit een in 2021-2022 door het Rathenau Instituut en NEMO Kennislink georganiseerde brede maatschappelijke dialoog kwam naar voren dat de deelnemers het gebruik van donordieren te rechtvaardigen vinden, maar dat ze de voorkeur geven aan diervrije alternatieven.[408] Verder achten ze de waarborging van dierenwelzijn belangrijk en moeten zorgen over de veiligheid worden weggenomen. Sommigen wijzen xenotransplantatie af op grond van onnatuurlijkheid.

Ook rond hersenorganoïden is een belangrijke ethische discussie ontstaan. Hier speelt de vraag of ze een vorm van bewustzijn hebben en of het toelaatbaar is om ze te kweken tot zo'n vergevorderde staat van ontwikkeling.[409] Prangender wellicht nog zijn de ethische vragen bij mens-dier chimaeren.[410] Volgens sommige onderzoekers en ethici is met de vorming van een mens-aap chimaer een grens overschreden.[411,412] De Gezondheidsraad heeft in 2019 op verzoek van de minister van VWS een advies uitgebracht over chimaeren.[388] Daarin stelde de raad dat het vigerende juridische kader onvoldoende was toegesneden op de toekomstige wetenschappelijke ontwikkelingen en dat een nieuwe regeling moest worden opgesteld voor de beoordeling van onderzoek met controversiële biotechnologische ontwikkelingen, zoals mens-diercombinaties. In 2021 heeft een commissie van deskundigen die de Embryowet evalueerde, voorgesteld de wet zodanig aan te passen dat embryo's met zowel menselijk als dierlijk DNA onder de Embryowet vallen als de dierlijke component niet overheerst en onder de Wet op dierproeven als de dierlijke component overheerst.295 Of de verwachtingen ten aanzien van het nut van hersenchimaeren opwegen tegen de ethische bezwaren, blijft onderwerp van discussie.[413,414] De Amerikaanse *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine* stelden in 2021 dat de regelgeving weliswaar nog adequaat was en dat de experimenten vooralsnog ethisch toelaatbaar waren, maar dat het veld van hersenchimaeren nauwlettend in de gaten moet worden gehouden, omdat niet valt uit te sluiten dat in de toekomst dieren worden gecreëerd met nieuwe cognitieve vaardigheden.[415,416]

5.6 ANTIMICROBIËLE RESISTENTIE

5.6.1 Begrijpen, monitoren en bestrijden van resistentie

Behalve door de recente COVID-19-pandemie wordt de wereld al vele jaren geteisterd door een andere, meer sluipende pandemie, die van de antimicrobiële resistentie.[417] Veel ziekteverwekkende of anderszins schadelijke bacteriën, schimmels en andere micro-organismen blijken steeds minder gevoelig te worden voor de chemische stoffen, waarmee wij ze proberen te bestrijden. Sommige ziekteverwekkende bacteriën zijn inmiddels resistent tegen vrijwel alle beschikbare en bruikbare antibiotica. Patiënten die door dergelijke ziekteverwekkers zijn geïnfecteerd, kunnen bijna niet meer effectief worden behandeld. Het vraagstuk wordt verergerd doordat de ontwikkeling van nieuwe klassen van antimicrobiële stoffen met een heel ander werkingsmechanisme stokt. De farmaceutische bedrijven kunnen namelijk de hoge ontwikkelingskosten nauwelijks terugverdienen.[418,419,420]

Toch gloort er enige hoop, mede door ontwikkelingen in de moderne biotechnologie. Nieuwe genetische analyse- en detectietechnieken (zoals op CRISPR-Cas gebaseerde[421]) en nieuwe X-omics technieken dragen enorm bij aan het toenemende wetenschappelijke inzicht in de genetische achtergrond van resistentiemechanismen, de evolutie en verspreiding van resistentie en de omgevingsfactoren die daaraan bijdragen.[422,423] Inzicht is een eerste voorwaarde om het probleem van antimicrobiële resistentie effectief aan te kunnen pakken. Genetische analyse- en detectietechnieken maken het bovendien mogelijk om de ontwikkeling en verspreiding van resistentie te monitoren en de effectiviteit van beheersingsmaatregelen, zoals terughoudendheid in het gebruik van deze middelen, te onderzoeken.

Naast inzicht bieden recente ontwikkelingen in de biotechnologie ook nieuwe mogelijkheden om het probleem van de antimicrobiële resistentie daadwerkelijk te helpen indammen. Zo kan een snellere identificatie met nieuwe technieken[421] ertoe leiden dat ziekteverwekkende bacteriën vaker gerichter, dat wil zeggen met smal in plaats van breed werkende beschikbare antibiotica, kunnen worden bestreden. Verder kan de biotechnologie helpen bij de zoektocht naar nieuwe klassen van antibiotica en bij de ontwikkeling van alternatieve bestrijdingswijzen van (resistente) micro-organismen.

De meeste antibiotica die nu in gebruik zijn, zijn van natuurlijke oorsprong of van natuurlijke stoffen afgeleid. Minder dan 1% van de microbiële rijkdom aan soorten is in kweek is gebracht en onderzocht op het vermogen antimicrobiële stoffen te produceren. Technologische vorderingen bieden echter steeds betere mogelijkheden om ook de andere 99% te onderzoeken.[419] Bruikbare micro-organismen kunnen worden gezocht in alle milieucompartimenten of in microbiomen van dieren en de mens zelf. Het is ook mogelijk om al het DNA uit een milieumonster te extraheren, het te sequencen en veelbelovende clusters van genen in bekende, kweekbare bacteriën tot expressie proberen te brengen. De zoektocht heeft al een eerste, veelbelovend succes opgeleverd: de stof teixobactine die werkzaam is tegen antibioticaresistente bacteriën, zoals de MRSA en de tuberkelbacterie. Deze werkt via een geheel nieuw mechanisme. De stof bevindt zich nog in de testfase, maar kan mogelijk de basis vormen voor een nieuwe klasse van krachtige antibiotica.[424,425,426,427]

Een heel andere aanpak richt zich op de bestrijding van al of niet resistente micro-organismen met monoclonale antilichamen.[420] Ze kunnen op twee mogelijke manieren werken. De ene is binding aan antigenen aan het oppervlak van bacteriën, die vervolgens door het immuunsysteem van de gastheer worden gedood. Het andere is de neutralisatie van virulentiefactoren van de bacteriën, zoals exotoxines en biofilms. Vooral dit tweede mechanisme lijkt effectief te zijn. De laatste tien jaren zijn drie monoclonale antilichamen met dit werkingsmechanisme tot de markt toegelaten. Ze zijn gericht tegen de miltvuurbacterie (*Bacillus anthracis*) en tegen *Clostridium difficile*. Vier andere monoclonale antilichamen tegen *Staphylococcus aureus* bevinden zich in een klinische onderzoeksfase.[420]

Een tweede alternatieve bestrijdingswijze is die met (bacterio)fagen.420 Dit zijn virussen die bacteriën infecteren en doden. De relatie tussen een bacteriofaagstam en bacteriestam is vaak uiterst specifiek. Met de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie is de belangstelling voor faagtherapieën toegenomen. Diverse onderzoeksprojecten bevinden zich in een klinische of preklinische fase. Een voorbeeld vormt een clinical trial, waarin 36 patiënten met een blaasontsteking door (al of niet antibioticaresistente) *Escherichia coli* werden behandeld met een cocktail van via CRISPR-Cas3 gemodificeerde fagen (LBP-EC01).[420,428] In het Verenigd Koninkrijk worden patiënten met taaislijmziekte en ernstige longaandoeningen die leiden aan zware infecties van antibioticaresistente *Mycobacterium abscessus* behandeld met een cocktail van fagen.[429,430,431] De fagen in deze klinische studies zijn deels genetisch gemodificeerd om hun werkzaamheid te vergroten. Hoewel faagtherapie allerminst eenvoudig blijkt te zijn, lijkt niettemin ruim de helft van de patiënten er baat bij te hebben.[431] Schadelijke bijwerkingen zijn niet gevonden.

Een laatste voorbeeld vormen op CRISPR-Cas gebaseerde antimicrobiële middelen. Hierbij wordt een CRISPR-Cas systeem met behulp van een geschikte vector (bijvoorbeeld een bacteriofaag) in antibioticaresistente bacteriën ingebracht. Het CRISPR-Cas systeem kan gericht worden op een bepaald stuk DNA of RNA (afkomstig) van het bacteriële chromosoom of van een plasmide (een los cirkelvormig stukje DNA dat vaak resistentiegenen bevat) en het doorknippen. Dat resulteert in de dood van de bacterie of in het verlies van resistentiegenen, waardoor de bacterie weer gevoelig wordt voor antibiotica.[432,433] Dit type onderzoek bevindt zich nog vrijwel geheel in een preklinische fase.

5.6.2 Maatschappelijke betekenis

Hoewel de meeste van de geschetste technologische ontwikkelingen zich nog in preklinische onderzoeksfasen bevinden, is hun potentiële betekenis voor Nederlandse gezondheidszorg – maar vooral ook voor de mondiale publieke gezondheid – groot. Dat geldt in de eerste plaats voor patiënten die kampen met levensbedreigende infecties van resistente micro-organismen. Daarnaast bieden de biotechnologische ontwikkelingen nieuwe mogelijkheden om de sluipende, wereldwijde pandemie van de antimicrobiële resistentie te helpen bestrijden, die naar schatting in 2019 wereldwijd 1,27 miljoen mensen het leven heeft gekost.[417]

Duidelijk is echter dat de oplossing van het probleem niet alleen gezocht moet worden in technologische vernieuwingen in het medisch domein. De bescherming van de volksgezondheid tegen infectieziekten vergt een veel bredere *One Health* aanpak, die stoelt op het besef dat de gezondheid van mens nauw verbonden is met die van dieren, ecosystemen en het milieu. Deze bredere benadering met grote implicaties voor de manier waarop wij landbouw bedrijven, dieren houden en met de natuur omgaan, is niet nieuw, maar de belangstelling ervoor is de laatste jaren sterk toegenomen door belangrijke mondiale ontwikkelingen, zoals de voortschrijdende klimaatverandering en de pandemieën van COVID-19 en antimicrobiële resistentie.[229] In 2021 hebben grote internationale organisaties samen het *Interdisciplinary One Health High-Level Expert Panel* (OHHLEP) opgericht, waarin ook Nederland is vertegenwoordigd.[434] In Nederland is in 2017 het *Netherlands Centre for One Health* (NCOH) opgericht, waarin Nederlandse universiteiten, universitaire medische centra en het RIVM participeren.[435]

5.7 POLITIEKE EN BELEIDSMATIGE RELEVANTIE

De snelle technologische ontwikkelingen dwingen de politiek tot het maken van keuzes. Welke ontwikkelingen en toepassingen zijn vanuit maatschappelijk perspectief wenselijk en moeten daarom vrij baan of zelfs overheidssteun krijgen? Welke ontwikkelingen en toepassingen zijn juist niet gewenst en dienen daarom ontmoedigd, afgeremd of ten minste buiten de deur te worden gehouden? Vaak gaat het hierbij om complexe normatieve kwesties. Voorbeelden in het medisch domein zijn kiembaanmodificatie en xenotransplantatie (als beide

eenmaal veilig genoeg zijn bevonden voor klinische toepassingen), het kweken van embryo's voor onderzoeksdoeleinden en de vorming van mens-dier chimaeren (in het bijzonder waar het hersenweefsel betreft). De volgende aandachtspunten zijn hierbij te onderscheiden:

- In veel gevallen is de vraag eerder gradueel dan zwartwit van aard: in welke mate of voor welke doeleinden willen we bepaalde ontwikkelingen of toepassingen toestaan? Kiembaanmodificatie wel voor de correctie van ernstige erfelijke aandoeningen, maar niet voor mensverbetering? Pre-implantatie genetische testen bij embryo's op bepaalde erfelijke aandoeningen vinden al geruime tijd in Nederland plaats, maar worden elders voor veel bredere doeleinden ingezet, bijvoorbeeld in de VS.
- Het is belangrijk ontwikkelingen ook in een groter verband te beschouwen. Pre-implantatie genetische testen en kiembaanmodificatie kunnen niet los worden gezien van andere technologische ontwikkelingen op het gebied van de menselijke voortplanting, zoals de vorming van kunstmatige gameten, het langer in kweek kunnen houden van embryo's en de vooruitgang binnen de neonatologie die ervoor zorgt dat te vroeg geborenen in een steeds vroeger stadium in leven kunnen worden gehouden. Gezamenlijk roepen deze ontwikkelingen de vraag op hoe ver we als samenleving willen gaan met het vertechniseren van de humane voortplanting.
- Politici zouden zich bij het maken van dergelijke, normatieve keuzes niet alleen moeten laten voeden door direct-belanghebbenden, maar ook door ethici, juristen en dialogen met burgers (wat bij enkele kwesties al is gebeurd). Andersdenkenden zouden waar mogelijk ruimte moeten krijgen om eigen keuzes te maken. Tevens dient de overheid oog te hebben voor de beperking van sociaaleconomische gezondheidsverschillen en zorg te dragen voor betrouwbare en onafhankelijke informatievoorziening.

Om de technologische ontwikkelingen conform gemaakte keuzes in goede banen te leiden, is op tal van punten regie van overheidswege onontbeerlijk. Enkele voorbeelden zijn:

- De bredere invoering van een farmacogenetisch paspoort in de klinische praktijk stagneert nu voornamelijk door een gebrek aan regie. Het zou nuttig zijn als de overheid hier het voortouw neemt of de regie expliciet belegt bij een daartoe geschikte instantie.
- Overheidsregie is ook nodig om innovatieve, maar dure cel- en gentherapieën goedkoper en toegankelijker te maken door samen met alle relevante stakeholders te zoeken naar nieuwe publiek-private vormen van samenwerking. Ook de toelating vergt aandacht, want de nieuwe therapieën zijn steeds vaker toegesneden op de individuele patiënt en de huidige toelatingsprocedure voor geneesmiddelen is daar niet op ingericht. Om de effectiviteit en veiligheid van gepersonaliseerde therapieën te kunnen borgen, is een nieuwe beoordelingssystematiek nodig.
- Op het gebied van vaccins is eveneens overheidsbemoeienis nodig. De nieuwe mRNA-vaccins kunnen snel volgens min of meer gestandaardiseerde procedures in relatief kleine productiefaciliteiten worden geproduceerd. Dat opent wellicht mogelijkheden om deze cruciale middelen (weer) binnen de eigen landsgrenzen (of binnen de EU) te produceren en daarmee de afhankelijkheid van buitenlandse leveranciers te verminderen. Vooral in tijden van grote vraag (zoals tijdens een pandemie) en geopolitieke spanningen is deze strategische autonomie van groot belang.

Tot slot zijn politici en beleidsmakers aan zet als het er om gaat tot een uitgebalanceerde wet- en regelgeving te komen, die enerzijds de ruimte schept om die toepassingen van de biotechnologie te realiseren die als wenselijk zijn beoordeeld, maar anderzijds voldoende waarborgen biedt op het gebied van veiligheid, privacy en eigendomsrecht. In het medisch domein gaat het onder meer om:

- Herziening van de Embryowet, tenminste als de politiek ruimere mogelijkheden op het gebied van onderzoek aan embryo's en dier-mens combinaties wil bieden. Voorbereidingen daartoe lopen inmiddels.
- Verdere implementatie van de nieuwe Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen voor *in-vitro* diagnostiek.
- Meer helderheid over welke mogelijkheden voor gerichte genetische aanpassingen wel of niet onder de wetgeving over genetisch gemodificeerde organismen vallen.

Internationale samenwerking is hierbij veelal noodzakelijk, omdat veel relevante wetgeving op EU-niveau is geregeld en Nederland gebonden is aan internationale afspraken, bijvoorbeeld in de Raad van Europa.

6 EEN BLIK OP DE VERRE TOEKOMST

De huidige toepassingen in de biotechnologie en de trends beschreven in de verschillende hoofdstukken kunnen geschaard worden onder het 'lezen, begrijpen en karakteriseren van leven' en het 'aanpassen van leven'. De stap naar het 'creëren van leven', - waarover verschillende visies ten aanzien van de wenselijkheid bestaan -, is nog niet gezet. Wel is er een aantal toepassingen en ontwikkelingen waarmee wetenschappers zich in het grensgebied tussen het aanpassen, het maken van een nieuw soort organismen en het creëren van leven begeven, en in de (verre) toekomst die grens mogelijk gaan slechten. Naast de mogelijkheden die dit biedt, roept het ook morele en ethische vragen op over wenselijkheid en de relatie van de mens met de natuur.[436] In de volgende paragraaf wordt ingegaan op een aantal voorbeelden van nieuwe ontwikkelingen.

6.1 SYNTHETISCHE CELLEN EN ANDERE TOEPASSINGEN

In 2010 bouwden onderzoekers een synthetische cel door het DNA te verwijderen uit de cel van de bacterie *Mycoplasma capricolum* en te vervangen door een synthetisch genoom, dat was gesynthetiseerd in het lab en is gebaseerd op het genoom van de verwante bacterie *Mycoplasma mycoides*.[437] Sindsdien hebben de onderzoekers verdere 'overbodige' genen verwijderd, tot het minimale aantal genen bereikt was waarmee de cellen nog normaal kunnen delen en groeien.[438] Het synthetische genoom is een uitgeklede kopie van het *M. mycoides* genoom met minder dan 500 genen. Door de functie van de nog aanwezige genen in kaart te brengen, proberen de onderzoekers inzicht te verkrijgen in hoe een cel werkt.[439] Een andere benadering is om een synthetische cel te bouwen vanuit losse, niet levende, bouwstenen, de zogenoemde *bottom-up approach*. Ook in Nederland wordt in het BaSyC (*Building a Synthetic Cell*) onderzoeksprogramma door verschillende universiteiten gewerkt aan het bouwen van een dergelijke synthetische cel.[440] Synthetische cellen bieden inzicht in de werkingsmechanismen van de cel en zouden dienst moeten kunnen doen als ideaal productieplatform voor biochemicaliën in kweekreactoren.

In 2017 slaagden Canadese onderzoekers erin om het niet meer in de natuur voorkomende paardenpokkenvirus uit stukken synthetisch DNA na te maken.[441] Synthetische virologie biedt voordelen, omdat virussen niet in een laboratorium aangehouden en gekweekt hoeven te worden en daarmee het risico van besmettingen teruggebracht wordt. Ook kunnen gemakkelijker mutaties aangebracht worden om de functie van genen op ziekteverwekkendheid en dergelijke te onderzoeken.[442] De mogelijkheid om virussen te synthetiseren en de toegenomen kracht van kunstmatige intelligentie, brengen ook de mogelijkheid om nieuwe synthetische virussen te ontwerpen en te bouwen dichterbij. Er zijn al bedrijven die aanbieden om aangepaste virussen te ontwerpen en te synthetiseren.[443] Genetische informatie is enigszins vergelijkbaar met taal, de basen coderen voor de aminozuren die de eiwitten vormen. Er zijn terugkerende elementen in eiwitten die bepaalde functies hebben. Vergelijkbaar met ChatGTP voor taal, is het denkbaar dat in de toekomst een programma wordt ontwikkeld dat genetische elementen (sequenties) van virussen tot een nieuw virus opbouwt. Virussen zijn toegesneden op hun gastheer, ze moeten onder meer ontsnappen aan de afweerreacties van de gastheer(cel), en de meeste computer gegeneerde virussen zullen dit niet kunnen. Maar gezien de steeds verder toenemende kennis, zou over een aantal jaren een geheel nieuw virus gesynthetiseerd kunnen worden. Deze vorm van synthetische biologie roept vragen op over veiligheid en *dual-use*. Onduidelijk is in hoeverre dit soort toepassingen onder de juridische reikwijdte van de bestaande (ggo-)regelgeving valt.

Wetenschappers zijn erin geslaagd om met behulp van stamcellen synthetische muizenembryo's te produceren in het laboratorium, zonder dat daarvoor eicellen en sperma nodig waren.[444] Een wetenschappelijk hoogstandje met tal van implicaties, waarbij de grens tussen synthetische en natuurlijke embryo's vervaagt.[445] Het kweken van dieren of mensen in kunstbaarmoeders blijft de komende jaren sciencefiction, maar sommige deskundigen wijzen op een mogelijk toekomstscenario waarin voortplanting een louter technisch proces is geworden. Dat zou inhouden dat via kunstmatige voortplanting, genetische screening en kiembaanmodificatie ziekten uitgebannen worden en gunstige eigenschappen verkregen worden. Of zoals Laurent Tellier, de CEO van het Amerikaanse bedrijf *Genomic Prediction*, heeft gezegd: "*Sex is great, but it is not the best way to make a baby.*" Of de Duits-Oostenrijkse filosoof Günther Anders met het citaat "Je schaamt je om geboren te zijn in plaats van gemaakt."[446] Dit zijn verre toekomstbeelden die buiten de reikwijdte van deze trendanalyse vallen, maar ze spelen niettemin een rol in de discussie rond de ontwikkeling van voortplantingstechnologieën en kiembaanmodificatie.

Met stamcellen kunnen ook biologische entiteiten gemaakt worden die geen gelijkenis hebben met het organisme waaruit de cellen afkomstig zijn. Door verschillende losse stamcellen van de klauwpad (*Xenopus laevis*) in een petrischaaltje in het laboratorium te combineren, kunnen zogeheten xenobots worden gemaakt.[447] Het is mogelijk om de vorm van de meercellige structuren of 'organismen' te variëren door verschillende typen stamcellen als bouwstenen te gebruiken, waarbij met computermodellen voorspeld wordt welke cellen gecombineerd moeten worden. Tot verrassing van de onderzoekers blijken xenobots in staat tot vermeerdering, wanneer losse cellen worden toegevoegd aan de xenobots. De xenobots verzamelen de cellen waarna deze zich formeren tot een nieuwe xenobot. Ook kunnen xenobots zichzelf repareren bij beschadigingen. Omdat xenobots zich kunnen voortbewegen door middel van de trilhaartjes op het oppervlak van de cellen, hopen wetenschappers ze ooit in te kunnen zetten in de geneeskunde of bijvoorbeeld voor het opruimen van plastics in oceanen. De onderzoekers bestempelen xenobots als *organic robots*, met zowel eigenschappen van een machine als van een organisme.[448] De experimenten zijn niet geheel onomstreden vanwege eventuele risico's en ethische bezwaren bij het creëren van zelfvermeerderende en zelfreparerende biologische robots.[449]

In de xenobiologie wordt onderzocht of het mogelijk is om in (micro-)organismen natuurlijke bouwstenen, zoals de nucleotiden in het DNA en RNA en de aminozuren in eiwitten, te vervangen door synthetische varianten die niet in de natuur voorkomen.[450] De voordelen hiervan zouden zijn dat de gemodificeerde (*orthogonal*) organismen volledig biologisch ingeperkt zijn, omdat ze alleen kunnen groeien in een omgeving waarin ze voorzien worden van deze onnatuurlijke bouwstenen.[451] Daarbij zouden deze organismen nieuwe biochemische stoffen kunnen produceren. In de afgelopen jaren is het gelukt om nucleotiden te vervangen door synthetische analogen, de zogenoemde *xenobiotic nucleic acids* (XNA's). Ook zijn er enzymen beschikbaar gekomen die het XNA kunnen vermeerderen en aan elkaar kunnen plakken. Er moeten nog vele technologische barrières worden geslecht voordat orthogonale organismen werkelijkheid worden. Mocht dit ooit gebeuren, dan is er een parallelle leefwereld geschapen die geen binding meer heeft met de natuurlijke biologie en ecologie.

6.2 ONTWIKKELINGEN GAAN SNEL

De bovengeschetste ontwikkelingen bieden kansen, maar roepen ook vragen op over veiligheid en ethische grenzen. Onderzoekers stellen dat synthetische cellen of organismen te eenvoudig zijn om een overlevingskans te hebben en dat de veiligheid voor mens en milieu daarmee gewaarborgd is. De synthetische cel is te fragiel om te overleven buiten de kweekomstandigheden, xenobots kunnen zich alleen vermenigvuldigen als losse cellen aangeboden worden en xenobiologie is gebaseerd op het principe dat de onnatuurlijke componenten niet in de natuur aanwezig zijn. Deze aannames lijken grotendeels correct, maar berusten op de huidige kennis.

De geschetste ontwikkelingen staan nog in de kinderschoenen. De afgelopen jaren hebben echter laten zien dat ontwikkelingen in de biotechnologie soms sneller gaan dan verwacht. Het is van belang dat onderzoek naar de veiligheid integraal onderdeel wordt van dit soort innovatief onderzoek, zodat bij latere toepassingen de veiligheid gewaarborgd kan worden zonder dat onnodige belemmeringen voor onderzoek en innovatie opgeworpen worden.[452]

De vraag is wie bepaalt wat ethisch toelaatbaar is, en hoe. Wanneer is sprake van het creëren van leven, en wanneer en in hoeverre heeft een gesynthetiseerd organisme of celstructuur een morele status? Gesteld kan worden dat een vorm van bewustzijn hiervoor noodzakelijk is. Onderzoekers wijzen erop dat als het al 'leven' is, het eenvoudige structuren betreft die geen cognitieve vermogens hebben. Hetzelfde wordt gezegd over hersenorganoïden, want ze vertonen weliswaar elektrische activiteit, maar een beperkt aantal cellen zou te weinig zijn voor bewustzijn. Anderzijds is onduidelijk hoe bewustzijn in deze situaties empirisch vastgesteld kan worden en daarmee lijkt bewustzijn ongeschikt als criterium om de morele status te bepalen.[453] Gezien de vragen die dit soort innovatief, maar ook mogelijk maatschappelijk omstreden onderzoek oproept, is het van belang om vroegtijdig maatschappij, sociale wetenschappers en beleidsmakers te betrekken bij de ontwikkelingen.

7 AANGRIJPINGSPUNTEN VOOR BELEID EN POLITIEK

De wereld staat voor grote maatschappelijke uitdagingen. De Verenigde Naties hebben zeventien duurzame ontwikkelingsdoelen (SDG's) geformuleerd voor een betere wereld in 2030, variërend van het uitbannen van honger, de bevordering van goede gezondheid en welzijn, tot het stimuleren van duurzame economische groei. Klimaatverandering door uitstoot van broeikasgassen, verlies van biodiversiteit, uitputting van landbouwgronden, vragen om een omslag naar duurzamere circulaire productie in de landbouw en in de industrie. Ook is er behoefte aan betaalbare en toegankelijke medische zorg. Om die doelen te bereiken zijn naast maatschappelijke veranderingen ook nieuwe technologieën nodig. Biotechnologie is een *enabling technology* die zich genesteld heeft in tal van sectoren en werkvelden. Deze trendanalyse laat zien dat biotechnologie één van de bouwstenen kan zijn voor het bereiken van de VN-doelstellingen. Op nationaal niveau kan biotechnologie bijdragen aan onder meer de overheidsambities op het terrein van circulaire economie en energietransitie.

Om de kansen te benutten moet het 'biotechnologische innovatie-ecosysteem' op orde zijn. Dit ecosysteem bestaat uit uiteenlopende elementen zoals betrokken partijen, infrastructuur, instituties, regelgeving die zowel innovatie ondersteunt als veiligheid voor mens en milieu waarborgt, financiering van fundamenteel en toegepast onderzoek en heldere en gedragen beleidsmatige en ethische uitgangspunten (zie figuur 1). Afstemming tussen de verschillende partijen die binnen de biotechnologie actief zijn, zoals overheidsinstanties, wetenschappelijke instellingen, het bedrijfsleven, ngo's, consumenten en patiëntenorganisaties, en de betrokkenheid van burgers, zijn noodzakelijk voor het effectief functioneren en aansturen van het biotechnologische innovatie-ecosysteem.

Versnelling, verbreding en samengaan van biotechnologie met andere technologieën

Sinds de vorige trendanalyse is de convergentie van de biotechnologie met (*computational*) technologieën als informatica, automatisering van processen en robotisering verder toegenomen. Big data, algoritmes en *machine learning* (*data sciences*) zijn een onlosmakelijk deel van de biowetenschappen geworden en hebben het veld ingrijpend veranderd. Het aantal commerciële toepassingen en bedrijven neemt rap toe, waarbij niet alleen biotechnologische toepassingen, zoals therapieën, producten of gewassen, maar ook gegevens (*big data*) verhandeld worden. De verbreding van het veld naar big data en de convergentie van biotechnologie met andere onderzoeks- en toepassingsvelden vereist dat de overheid hiermee rekening houdt in haar beleid en besluitvorming. De huidige benadering die voornamelijk gericht is op specifieke sectoren en toepassingen binnen de biotechnologie, zonder de grotere samenhang tussen technologieën in ogenschouw te nemen, voldoet niet langer.

Verbetering van het biotechnologische innovatie-ecosysteem is noodzakelijk

Het Nederlandse en Europese biotechnologische innovatie-ecosysteem behoeft dringend verbetering. Nederland is onvoldoende voorbereid op de ontwikkelingen in de biotechnologie en de vragen die deze oproepen, en laat kansen liggen om het economische en maatschappelijke potentieel van biotechnologie te benutten. In de vorige hoofdstukken kwam een aantal nadelige ontwikkelingen naar voren. R&D-activiteiten in de agrosector zijn naar het buitenland uitgeweken vanwege achterblijvende EU-regelgeving en in de EU ontwikkelde producten – zoals vlees- en melkvervangers – worden eerst buiten de EU gecommercialiseerd. Daar-

naast zijn kritische infrastructuurelementen, zoals *biofoundries* en *cloud services*, onvolledig of afwezig en is onduidelijk hoe de keuzevrijheid en co-existentie met groepen en sectoren die gevrijwaard willen blijven van bepaalde biotechnologische ontwikkelingen, geregeld kan worden. Voortschrijdende integratie en convergentie van biotechnologie met andere velden roept vragen op over de houdbaarheid van de huidige regelgeving en beoordelingskaders

Versnippering van initiatieven en verantwoordelijkheden staat slagvaardigheid in de weg

Een van de hoofdboodschappen van deze trendanalyse is dat de individuele ontwikkelingen in de biotechnologie niet op zichzelf staan en niet los van elkaar gezien kunnen worden. Veel van de trends en onderwerpen die in deze trendanalyse aan de orde komen, spelen in alle toepassingsvelden, en zijn sterk met elkaar verbonden en verweven.

De Nederlandse overheid heeft een aantal initiatieven ontplooid om de biotechnologie in Nederland te ondersteunen, zoals de investeringen in onderzoek naar kweekvlees, gen- en celtherapie, de bouw van een synthetische cel, en de Nationaal Groeifonds-investering in de Biotech Booster, gericht op het benutten van de economische kansen. Ook is mede naar aanleiding van de vorige trendanalyse biotechnologie uit 2016 een traject voor modernisering van het biotechnologiebeleid in gang gezet.

Het lijkt echter te ontbreken aan voldoende onderlinge samenhang en afstemming tussen de verschillende initiatieven en projecten en ook zijn er geen duidelijke na te streven doelen geformuleerd. In Nederland (en de EU) vallen verschillende toepassingen van biotechnologie onder verschillende ministeries en deze richten zich op hun eigen beleidsterreinen. Hierdoor is niemand verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de gehele biotechnologie. Dit geldt ook voor de overheidsinzet rondom maatschappelijke uitdagingen. Zo wordt in het beleid rondom de transitie naar een circulaire economie niet gerefereerd aan de ontwikkeling van de biotechnologie, terwijl juist dit veld een belangrijke rol kan spelen in deze transitie.

Deze versnippering en deeloplossingen staan zowel de benutting van de maatschappelijke en economische kansen als het voorkomen van nadelige maatschappelijke effecten en risico's in de weg.

Visie en regie noodzakelijk voor vormgeving van het biotechnologische innovatie-ecosysteem

Individuele ontwikkelingen in de biotechnologie staan niet op zichzelf, maar moeten begrepen worden vanuit de enorme ontwikkeling die de biotechnologie in de breedte en in samenhang met ontwikkelingen in andere disciplines doormaakt. Die brede ontwikkeling behoeft een *integrale benadering* en sturing vanuit de overheid. De prangende vragen die uit de ontwikkeling voortvloeien zijn: hoe wil Nederland omgaan met de mogelijkheden voor de inzet van moderne biotechnologie voor maatschappelijke uitdagingen, zoals klimaatverandering en verduurzaming van de economie, en voor de versterking van de strategische autonomie met betrekking tot kritieke producten, zoals medicijnen en vaccins? Wat is nodig om ervoor te zorgen dat de biotechnologie ook daadwerkelijk bijdraagt aan deze doelen? Wat willen we voorkomen? En wat is nodig om ervoor te zorgen dat geen onwenselijke toepassingen of effecten optreden?

COGEM en Gezondheidsraad pleiten daarom voor een *integrale, langetermijnvisie* op de gewenste ontwikkeling van de biotechnologie ten bate van de Nederlandse maatschappij. De overheid dient hierin tot uitdrukking te brengen welke maatschappelijke doelen met biotechnologie nagestreefd moeten worden en de regie te nemen om de ontwikkeling van biotechnologie zodanig te stimuleren, dat deze doelen bereikt worden. Dat is immers niet vanzelfsprekend als de ontwikkeling van de biotechnologie primair aan de grillige marktdynamiek wordt overgelaten. Daarnaast dient de overheid samen met de actoren in het innova-

tie-ecosysteem onwenselijke toepassingen tegen te gaan. De visie en aanpak van de overheid kunnen vastgelegd worden in een nieuwe Integrale Nota Biotechnologie (INB).[g] Gezien de versplintering van verantwoordelijkheden aangaande de biotechnologie binnen de rijksoverheid, wordt de oprichting van een interdepartementale programmadirectie, zoals rondom de *biobased economy* en de energietransitie, sterk aanbevolen.

Hieronder volgt een aantal aandachtspunten die in een integrale, langetermijnvisie, geadresseerd zouden moeten worden.

Specifieke aandachtspunten en handelingsopties

De Nederlandse overheid dient de regie te nemen zodat het biotechnologische innovatie-ecosysteem op orde komt en blijft. Dit vraagt om een ministerie-overstijgende aanpak. De omgang met de opkomst van nanotechnologie, zoals onder meer tot uitdrukking gebracht in de Kabinetsvisie Nanotechnologieën[454,h] kan hierbij inspiratie bieden. Belangrijke aspecten in een ministerie-overstijgende aanpak betreffen onder meer:

Verbetering van de onderzoeksinfrastructuur

Een nieuwe impuls in kennis, innovatie en methoden waarbij gebruik gemaakt wordt van wetenschap gedreven door big data en kunstmatige intelligentie, kan de Nederlandse biotechnologiesector helpen zijn sterke positie de komende decennia te behouden en uit te breiden. Goede publiek-private onderzoeksinfrastructuur is noodzakelijk voor grootschalig fundamenteel en risicovol onderzoek dat kan leiden tot baanbrekende innovaties.
Het genomics-onderzoeksveld is een hoog competitief veld dat nog volop in ontwikkeling is. Het veld is essentieel voor de ontwikkeling van de gehele biotechnologie en continuïteit in ondersteuning van onderzoek en onderzoeksfaciliteiten is noodzakelijk. Big data zijn van groot belang en spelen een rol bij alle verschillende sectoren en velden in de biotechnologie. De snelle groei van de grote hoeveelheden gegevens en de analysemogelijkheden vragen om datacentra en *cloud computing services*. Regie van de overheid bij het oprichten en onderhouden van dergelijke essentiële onderzoeksinfrastructuur is gewenst, omdat deze het instellings- en bedrijfsniveau overstijgt. *Biofoundries* worden als een belangrijke katalysator voor de industriële biotechnologie beschouwd. Nederland kent echter geen biofoundry. Een nationale, voor academische onderzoekers en mkb toegankelijke, *biofoundry*-faciliteit kan de slagkracht van de Nederlandse biotechnologiesector versterken.
Ook een goed functionerende arbeidsmarkt met voldoende hoogopgeleid personeel is een randvoorwaarde voor de ontwikkeling van de Nederlandse biotechnologiesector. Om te zorgen dat Nederland kan blijven concurreren met andere landen is het belangrijk dat de Nederlandse overheid bijdraagt aan de kwaliteit en aantrekkingskracht van biotechnologieopleidingen.

Benutting economisch potentieel

In de Trendanalyse biotechnologie 2007 werd al geconcludeerd dat de economische potentie van de Nederlandse biotechnologiesector onvoldoende benut wordt. Deze conclusie is nog steeds van kracht.[455] Ondanks een sterke wetenschappelijk positie van Nederland, de aanwezigheid van bedrijven die bio-chemicaliën, enzymen, geneesmiddelen of vaccins ontwikkelen en produceren, alsook de aanwezigheid van tal van veredelingsbedrijven en een aanzienlijk aantal start-ups, is het aandeel van de Nederlandse biotechnologiesector op wereldschaal bescheiden. Zoals ook in eerdere trendanalyses geconstateerd, is een belangrijke barrière de doorgroei van start-ups naar middelgrote bedrijven.[i] De afwezigheid of terughoudendheid van durfinvesteerders maakt het lastig voldoende kapitaal aan te trekken, waardoor

g De vorige INB van de ministeries van LNV, VWS, OC&W, EZ en VROM stamt uit 2000 (TK 2000–2001, 27 428, nr. 2).
h In deze visie worden de volgende thema's geadresseerd: kansen (economisch potentieel en kansen voor maatschappelijke toepassingen), omgang met risico's, ethische en juridische aspecten, de onderzoeksagenda, beleidsmatige coordinatie en ten slotte, draagvlak en communicatie. Aan de omgang met deze thema's werden vanuit een integraal perspectief concrete beleidsacties verboden die met succes zijn uitgevoerd.
i HollandBio. De Biorevolutie Nederlandse innovaties voor een duurzame en gezonde samenleving.

commerciële producten niet verschijnen en Nederland de internationale concurrentieslag dreigt te verliezen. Een duidelijke langetermijnvisie van de overheid op biotechnologie en een daarmee gepaard gaande aanpak vergroten de aantrekkingskracht voor bedrijven. Landen als Ierland en België laten zien hoe succesvol overheidsbeleid gericht op verbetering van een innovatie-ecosysteem kan zijn. Tal van farmaceutische bedrijven hebben zich gevestigd in Ierland, waardoor het nu wereldwijd de derde exporteur van farmaceutica is.[456,457] De Ierse biotechnologiesector groeit sterk en neemt een steeds belangrijkere plaats in, mede dankzij dwarsverbanden met de farmaceutische industrie. [458] Door ondersteuning van de Ierse overheid is gen- en celtherapie een van de belangrijkste groeigebieden voor de farmaceutische industrie geworden. In België heeft de oprichting van het wetenschappelijke onderzoeksinstituut Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB) in 1995 een belangrijke rol gespeeld bij de groei van de biotechnologiesector.[459,460] Het VIB doet strategisch onderzoek over de gehele breedte van de biotechnologie. In schril contrast daarmee is in ons land het Netherlands Genomics Initiative (NGI), dat universiteiten, onderzoeksinstituten, bedrijven en maatschappelijke stakeholders verenigde, in 2013 beëindigd, zonder een vorm van opvolging.

Fundamenteel onderzoek blijft noodzakelijk voor innovatie

Onderzoeksfinanciering van universitaire instellingen is sterk gericht op valorisatie en samenwerking met het bedrijfsleven. Hierdoor kan de positie van universitaire instellingen als onafhankelijke wetenschappelijk experts in het geding komen. Nieuwsgierigheidsgedreven fundamenteel wetenschappelijk onderzoek blijft noodzakelijk voor de aanwas van nieuwe technologieën en toepassingen, zoals onder meer bleek bij de ontwikkeling van CRISPR-Cas en mRNA-vaccins. Zonder een gelijktijdige financiering van dit type onderzoek dreigt Nederland achterop te raken en te afhankelijk te worden van de technologieontwikkeling en octrooiposities in andere landen.

Stimulering van onderzoek naar maatschappelijk verantwoorde biotechnologische innovatie

Gezien de uiteenlopende visies rondom de wenselijkheid van biotechnologische ontwikkelingen en van verantwoorde toepassing daarvan, is stimulering van onderzoek naar de ethische, juridische en maatschappelijke aspecten (ELSA), alsmede de risico's van de biotechnologie van groot belang. Daarnaast is stimulering van onderzoek vanuit het perspectief van 'maatschappelijk verantwoord innoveren' (MVI)[j] gewenst. Vanuit de MVI-benadering worden niet alleen vanuit een buitenstaanderperspectief ELSA verkend, maar werken onderzoekers uit onder andere de sociale en geesteswetenschappen vanaf het begin van het onderzoek nauw samen met wetenschappers en technologen op het gebied van de biotechnologie. Daarbij wordt dan niet alleen onderzocht hoe biotechnologie op de juiste manier kan plaatsvinden, maar ook kritisch verkend wat de doelen zijn die met biotechnologie worden nagestreefd (en of biotechnologie wel de beste oplossingen aanreikt), wat er voor nodig is om deze doelen te bereiken en om toepassingen succesvol maatschappelijk in te bedden. Betrokkenheid van stakeholders (en burgers) is daarom ook noodzakelijk. De wijze waarop deze benadering is geïmplementeerd in de grootschalige en langdurige nanotechnologie-onderzoeksprogramma's NanoNed en diens opvolger NanoNextNL kan hierbij als inspiratie dienen.

Ethische uitgangspunten voor beleid zijn onmisbaar

Zoals meermaals in deze trendanalyse is benadrukt, kan biotechnologie mogelijkheden bieden om maatschappelijke uitdagingen aan te pakken en de Nederlandse economie te versterken. Een belangrijk ethisch uitgangspunt is dat iedereen mag delen in de wetenschappelijke vooruitgang. Tegelijkertijd kan biotechnologie complexe maatschappelijke dilemma's oproepen en zijn bepaalde toepassingen niet zonder risico's voor mens en milieu. Wat voor de een wenselijk is – of een kwestie van individuele autonomie – is voor de ander onaanvaardbaar. Denk aan kiembaanmodificatie of xenotransplantatie. En waar de ene persoon, in het licht van maatschappelijk gewin, bepaalde risico's aanvaardbaar vindt, eist de ander dat risico's te allen tijde verwaarloosbaar moeten zijn. In deze context zijn

j Geïnspireerd door het internatiwonale discours rondom 'responsible research and innovation' (RRI).

verschillende – mogelijkerwijs botsende – waarden in het geding. Keuzes rondom de facilitering van biotechnologische ontwikkeling zijn daarom ethische keuzes. Heldere ethische uitgangspunten zijn derhalve onmisbaar in een langetermijnvisie. Het is cruciaal dat de overheid onderzoekt welke doelen en daaraan gekoppelde toepassingen op breed gedragen maatschappelijke en politieke steun kunnen rekenen dan wel afgewezen worden.

Verwerving intellectuele eigendomsrechten is nodig

Het octrooilandschap rond CRISPR-Cas is onduidelijk en complex. De commerciële belangen zijn groot, waarbij Europa en Nederland een ondergeschikte rol spelen. De ontstane octrooisituatie is nadelig voor Nederlandse bedrijven en instellingen, omdat deze een belemmering kan vormen voor toepassing van gene-editing door het midden- en kleinbedrijf en voor kleinere toepassingen. Behulpzaam is als Nederlandse organisaties zelf een sterkere octrooipositie opbouwen, door onderzoek naar andere CAS-eiwitten en CRISPR-systemen. Dit zou een financiële impuls voor onderzoek vragen, mede gezien de ontstane achterstand op China en de VS op dit terrein. De knelpunten rond octrooien manifesteren zich momenteel vooral op het terrein van de landbouw, maar zullen waarschijnlijk ook op andere terreinen gaan spelen.

Bescherming gegevens versus open science

Uitwisseling van gegevens is essentieel voor wetenschap en technologische ontwikkeling. Anderzijds moet de privacy van burgers en consumenten gewaarborgd worden, en legt de bescherming van intellectuele eigendomsrechten soms beperkingen op aan vrije uitwisseling van onderzoekdata en -materialen. Nederlandse onderzoekers staan voor dilemma's hoe om te gaan met de verschillende eisen rond het hanteren van genetische, biometrische en gezondheidsdata. De Nederlandse overheid is sterk voorstander van *open science* met vrije uitwisseling van en transparantie over gegevens. Maar valorisatie van academisch onderzoek, en daarmee bescherming van intellectueel eigendom en bescherming van gegevens van kwetsbare patiënten, staan ook hoog in het vaandel. De Europese en Nederlandse privacyregelgeving kan sterk belemmerend werken voor het doen van medisch onderzoek en bij de (internationale) uitwisseling van data. Hierover hebben ook Europese wetenschapsacademies de noodklok geluid. Het creëren van één Europese dataruimte en richtlijnen over hoe om te gaan met het dilemma over het streven naar *open science* versus bescherming van intellectueel eigendom, is gewenst. Voor medische gegevens is de Europese Commissie in 2022 met een voorstel gekomen voor de inrichting van een European Health Data Space (EHDS).
Internationale samenwerking tussen kennisinstituten is belangrijk voor kennisontwikkeling en innovatie, maar de veranderende geopolitieke situatie, incidenten rond ongewenste kennisoverdracht en beïnvloeding van onderzoek maken samenwerking complexer. De Adviesraad voor Wetenschap, Technologie en Innovatie (AWTI) heeft eind 2022 een aantal aanbevelingen geformuleerd hoe om te gaan met kennisveiligheid en deze te verbeteren.[461] Kennisveiligheid is volgens de AWTI een verantwoordelijkheid van de overheid, in samenspel met de instellingen.

Waarborging privacy

Genetische data zijn van belang voor het identificeren van oorzaken van ziekten, voor de ontwikkeling van nieuwe en verbetering van bestaande therapieën, maar ook van toenemende interesse voor het bedrijfsleven. Internetbedrijven bieden tegen betaling aan om het genoom te analyseren en (twijfelachtige) gezondheidsadviezen te geven of afstamming in kaart te brengen, terwijl onduidelijk is wat met de verkregen gegevens gedaan wordt. Genetische gegevens hebben daarbij niet alleen betrekking op de klant, maar ook op de directe familie. De overheid staat voor de vraag of paal en perk gesteld kan worden aan deze meestal buitenlandse bedrijven, teneinde de privacy van de klanten te waarborgen en te voorkomen dat hun genetische gegevens ongecontroleerd verhandeld worden.

Borgen van betaalbaarheid en toegankelijkheid

Nieuwe medische toepassingen en medicijnen, zoals gen- en celtherapie of immunotherapie, bieden grote kansen voor de gezondheidszorg. Maar er zijn zeer hoge kosten verbonden aan deze behandelingen. Naar verwachting zal het aantal dure behandelingen blijven stijgen. Dit

vraagt om het heroverwegen van de financieringsmodellen. Alternatieve ontwikkelingsmodellen voor gentherapieën en middelen verdienen hierbij ondersteuning van de overheid. Aandachtpunt daarbij is een rechtvaardige verdeling: voorkomen moet worden dat dure behandelingen alleen beschikbaar zijn voor kapitaalkrachtige patiënten. Daarnaast lijkt de weesgeneesmiddelen-regelgeving onbedoeld prijsopdrijvende nevenwerkingen te hebben, die om heroverweging van de wetgeving vragen.

Modernisering regelgeving dringend gewenst

Regelgeving en vergunningprocedures lopen achter op de snelle ontwikkelingen. De EU-discussie over de aanpassing van de ggo-regelgeving naar aanleiding van de nieuwe biotechnologische technieken loopt al sinds 2006 en een besluit is niet eerder dan 2023 te verwachten. Onderwijl hebben landen buiten de EU hun regelgeving aangepast en liggen er handelsconflicten en importproblemen op de loer. De ggo-regelgeving moet gemoderniseerd worden. De EU Richtlijnen en Verordeningen zijn gebaseerd op de wetenschappelijke inzichten van de vorige eeuw. De Nederlandse ggo-regelgeving wordt als te complex ervaren door wetenschappers en bedrijven. Met de verbreding van biotechnologie naar andere werkvelden zijn er nieuwe stakeholders die wijzen op bestaande en nieuwe inconsistenties in de regelgeving, en die het nut van de ggo-regelgeving voor de waarborging van de veiligheid voor mens en milieu betwisten.
De Europese *Novel food*-regelgeving en vergunningprocedures zijn te ingewikkeld of niet toegesneden op nieuwe producten, zoals industrieel geproduceerde dierlijke eiwitten of kweekvlees. De wet- en regelgeving rond de toelating van medicijnen zijn niet toegesneden op gepersonaliseerde gentherapieën. De onderliggende genetische variaties voor een erfelijke ziekte kunnen groot zijn. Therapieën of medische producten zijn daardoor specifiek toegesneden op zeer kleine aantallen – soms zelfs individuele - patiënten. Daarmee is de toelatingsprocedure die zich richt op elk individueel product niet hanteerbaar voor deze middelen en therapieën. De snelle ontwikkelingen vragen om een meer proactieve houding bij risicobeoordelingsinstanties teneinde hun beoordelingssystematiek in de pas te laten lopen met de ontwikkeling van nieuwe toepassingen.

Nationale en internationale regulering van biotechnologie

Het Nederlandse biotechnologiebeleid is voor een belangrijk deel geregeld op EU-niveau en in internationale verdragen. Voor toekomstig beleid is het wezenlijk dat de Nederlandse overheid in haar visie betrekt wat nationaal, dan wel op EU-niveau of internationaal geregeld zou moeten worden. Ondanks de internationale context waarin biotechnologische ontwikkelingen zich voltrekken, dient te overheid zich te bezinnen op wat zij op welk niveau wil regelen. De Europese Unie is bijvoorbeeld sterk gericht op economische harmonisatie. Maar mede in het licht van de wenselijkheids- en zorgvuldigheidskwesties die in het geding zijn, is het belangrijk dat de overheid – los van de juridische (on)mogelijkheden – een helder beeld heeft van wat zij nationaal dan wel internationaal wil regelen en waarom. Daarbij dient zij sowieso optimaal gebruik te maken van de nationale beleidsvrijheid en subsidiariteit. Niet alles hoeft noodzakelijkerwijs in de toekomst op EU of internationaal niveau geregeld te worden.[462]

Communicatie, educatie en participatie behoeven voortdurende aandacht

Burger en consument hebben recht op transparantie over de mogelijke voordelen, nadelen en dilemma's die biotechnologische toepassingen met zich meebrengen. Betrouwbare publieksvoorlichting is niet alleen nodig om burgers te helpen geïnformeerde keuzes te maken, maar ook om hen te wapenen tegen dubieuze beloften van internetaanbieders over genetische risicoprofielen. Daarnaast zorgen de snelle ontwikkelingen ervoor dat de maatschappij steeds minder zicht heeft op de mogelijkheden en consequenties van biotechnologie. Gezien de maatschappelijke betekenis van de biotechnologie, is informatievoorziening hierover daarom van groot belang. Burgers moeten toegang hebben tot kennis die hen in staat stelt om, vanuit het perspectief van democratisch burgerschap, zelf een visie te vormen op wat zij als wenselijk of onwenselijk beschouwen. Communicatie en educatie – bijvoorbeeld in het middelbare onderwijs – is hierin onmisbaar. Vanwege het brede scala aan – mogelijkerwijs

botsende – visies op de (on)wenselijkheid van biotechnologietoepassingen, en de onderliggende waarden, is het cruciaal om ook de Nederlandse burgers (en ngo's) te betrekken bij de gewenste ontwikkeling van de biotechnologie. Hierbij is het belangrijk dat ook stemmen van andersdenkenden serieus betrokken worden in de keuzes die gemaakt worden. De Nederlandse overheid heeft waardevolle initiatieven geïnitieerd, zoals de DNA-dialoog, donordierdialoog en het onderzoek naar publieksperspectieven en waarden rondom de moderne biotechnologie. In het licht van de stormachtige ontwikkeling van de biotechnologie en de sterk gepolariseerde discussies in het verleden (zoals rondom de introductie van genetisch gemodificeerde gewassen), behoeven betekenisvolle informatievoorziening, educatie en participatie voortdurende aandacht. Het nieuwe nationale centrum voor wetenschapscommunicatie kan hierbij een faciliterende rol spelen.

Ten slotte

De nog steeds doorgaande versnelling in de biotechnologie leidt tot onverwachte ontwikkelingen en toepassingen. Soms betreft het ongewenste of omstreden zaken zoals in 2018 toen de Chinese onderzoeker He Jankui meldde dat de eerste genetisch gemodificeerde baby's geboren waren. Andere toepassingen waren even onverwacht, maar juist dringend gewenst, waaronder de komst van de mRNA-vaccins tegen COVID-19 of de successen van CAR-T-celtherapie tegen verschillende soorten kankers.

Vanuit een mondiaal perspectief verdienen beschikbaarheid van en toegankelijkheid tot biotechnologische innovaties aandacht. Verschillende biotechnologische innovaties kunnen bijdragen aan bijvoorbeeld verbetering van de gezondheidszorg. Het is echter niet vanzelfsprekend dat juist de landen die hierbij het meest gebaat zijn, gelijkelijk kunnen profiteren van de mogelijkheden. De prijsopdrijvende effecten of intellectueel eigendom kunnen leiden tot beperkte beschikbaarheid voor lage- en middeninkomenslanden, terwijl sommige infectieziekten en genetische aandoeningen juist daar grote gevolgen voor de volksgezondheid hebben. Ook kan biotechnologie een disruptieve technologie zijn met een grote impact op onder meer de primaire productiesector, wanneer bepaalde grondstoffen plotseling niet meer nodig zijn. Tegen deze achtergrond kunnen verschillen tussen landen blijven bestaan of zelfs worden vergroot door de biotechnologie en daarmee juist een bedreiging zijn voor de realisatie van de SDG's.

Het feit dat ontwikkelingen onverwacht en snel kunnen gaan met ingrijpende maatschappelijke gevolgen, en dat biotechnologie een disruptieve technologie kan zijn, maakt dat politiek en beleid tijdig de ethische en juridische kaders moet aangeven waarbinnen de ontwikkelingen kunnen plaatsvinden. De ontwikkeling van de biotechnologie is een internationaal fenomeen en onderhevig aan complexe dynamieken. Veel van de ontwikkelingen vinden plaats in landen als China en de VS. Regelgeving en mogelijkheden tot sturing of stimulering worden veelal bepaald in de EU en de nationale sturingskracht is beperkt. Internationaal overleg is dan ook van groot belang. De besluitvorming in de EU rond biotechnologie is de afgelopen jaren zeer traag verlopen, mede vanwege verschillen in inzichten tussen lidstaten. De internationale context mag evenwel geen reden zijn tot passiviteit en het is belangrijk dat Nederland een actieve rol speelt binnen de EU om ontwikkelingen in de biotechnologie te agenderen. Gezien het belang van biotechnologie en de snelheid waarmee deze zich ontwikkelt, moet daarbij de nationale ruimte die er wel is, optimaal benut worden.

Ook een besluit om geen actie te ondernemen is een keuze met gevolgen. Grote technologiebedrijven zijn in toenemende mate actief in de digitale 'farma- en gezondheidsmarkt'. De opmars van big data, de koppeling van onder meer genetische data met andere gegevens, het gebruik van slimme algoritmes voor het doen van voorspellingen, sluit aan bij de kernactiviteiten van deze bedrijven. Deze bedrijven zijn in staat om nieuwe succesvolle toepassingen te ontwikkelen die aansluiten bij de behoeften van burgers en patiënten, en de farmaceutische industrie.[463] Ruim baan geven aan deze ontwikkelingen kan voordelen hebben. Maar er ontstaat ook een machtspositie van deze bedrijven die naderhand moeilijk bij te sturen valt.

De overheid moet een evenwicht vinden tussen ruimte geven voor het ontwikkelen van mogelijk nuttige toepassingen en het tegengaan van mogelijk ongewenste sterke machtsposities van vaak grote private ondernemingen.

Biotechnologie mag niet iets zijn wat ons overkomt. De maatschappij moet – met de overheid voorop – de gewenste koers uitzetten. Visie en daarop gebaseerde keuzes zijn daarom nu nodig.

BEGRIPPENLIJST

Big data
Grote hoeveelheden gegevens (data) met een hoge graad van complexiteit en/of diversiteit die met hoge snelheid worden verzameld.

Biofoundry
Faciliteiten waarin op grote schaal genetisch gemodificeerde organismen worden geconstrueerd en getest, met behulp van robotica.

Biosafety (bioveiligheid)
Het geheel aan maatregelen om de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen bij werkzaamheden met ziekteverwekkende en genetisch gemodificeerde micro-organismes in laboratoria e.d.

Biosecurity
Het geheel aan maatregelen om misbruik van biotechnologie, bijvoorbeeld ten behoeve van terrorisme of oorlogsvoering, tegen te gaan,

Biotechnologie
Biotechnologie is de toepassing van wetenschap en technologie op levende organismen of delen daarvan, op producten en op modellen van levende organismen, met als doel om levende of niet-levende materialen te veranderen of te karakteriseren voor de productie van kennis, goederen en diensten.

CAR-T celtherapie
Medische behandeling waarbij T-cellen (afweercellen) bij een kankerpatiënt worden afgenomen en genetisch aangepast. Ze krijgen een gemodificeerde receptor die de tumorcellen herkent (CAR). Vervolgens worden de cellen weer teruggeplaatst.

Cellulaire landbouw
Een verzameling van technologieën waarbij met behulp van in bioreactoren gekweekte bacteriën, gisten of cellen voedingsstoffen of levensmiddelen worden geproduceerd.

Chimaeren
Organismen die cellen bevatten van verschillende genotypen (bijvoorbeeld uit verschillende individuen) van dezelfde or verschillende soorten, zoals mens-diercombinaties.

CRISPR-Cas
CRISPR-Cas is een systeem voor het gericht aanbrengen van veranderingen in het genoom. Dit systeem maakt het mogelijk om in het genoom van een organisme gericht kleine veranderingen (puntmutaties) aan te brengen, (delen van) genen te verwijderen, maar ook nieuwe genen of DNA-fragmenten op specifieke plekken in het erfelijke materiaal in te voegen.

Enabling technology
Een *enabling technology* is een technologie die andere technologieën faciliteert of ondersteunt.

Enhancement
Verbetering van de mens zonder strikte medische noodzaak.

Epigenetica
Studie van omkeerbare en deels overerfbare veranderingen in de expressie van genen, die niet gepaard gaan met veranderingen in de basenvolgorde van het DNA. Dergelijke veranderingen in expressie kunnen het gevolg zijn van de inwerking van omgevingsfactoren.

Farmacogenetica
Farmacogenetica is het onderzoeksgebied naar de genetische variaties (dat wil zeggen variaties in het DNA van de mens of patiënt) die de geneesmiddelenrespons en bijwerkingen kunnen beïnvloeden.

Fenotype
De uiterlijke eigenschappen van een organisme; resultaat van genotype en de invloed van omgevingsfactoren.

Genetische modificatie
Er wordt gesproken van genetische modificatie wanneer het erfelijke materiaal (DNA of RNA) van een organisme wordt aangepast op een manier die van nature door voortplanting of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is.

Gene-editing (gerichte mutagenese)
Het aanbrengen van gerichte veranderingen zoals mutaties, deleties en inserties in het genoom.

Gene-drives
Gene drives zorgen ervoor dat de overerving van genen niet volgens de normale 50% Mendeliaanse verdeling verloopt, maar dat meer, of zelfs alle, nakomelingen een gen of bepaalde sequenties krijgen. Hierdoor wordt een gen snel door een populatie verspreid. Er zijn zowel natuurlijke als op CRISPR-Cas gebaseerde geconstrueerde gene drives.

Genotype
De genetische opmaak van een organisme, zoals vastgelegd in het DNA van dat organisme.

Gentherapie
Bij gentherapie wordt erfelijk materiaal (DNA of RNA) in de somatische cellen van een individu geïntroduceerd en tot expressie gebracht om een ziekte te behandelen.

Ggo
Genetisch gemodificeerd organisme.

Informed consent
Weloverwogen instemming. Verklaring van vrijwillige toestemming voor het uitvoeren van een handeling, bijv. uitgebreide diagnostiek of een operatie of deelname aan een wetenschappelijk onderzoek, nadat men over het nut en de risico's ervan goed is geïnformeerd.

Kiembaanmodificatie
Het veranderen van het erfelijk materiaal van geslachtscellen of bevruchte eicellen, waardoor alle cellen van het embryo de verandering dragen en deze kan worden doorgegeven aan volgende generaties.

'Marker assisted breeding' of merker-gestuurde veredeling
Techniek in de plantenveredeling waarbij gebruik wordt gemaakt van bekende stukjes DNA (merker-sequenties) waarvan bekend is dat ze in de buurt liggen van een gewenste, op het genoom gecodeerde genetische eigenschap van de plant. Hierdoor kan in het laboratorium in een vroeg stadium van de plant geselecteerd worden op de merker-sequentie en daarmee op de gewenste eigenschap, voordat deze in het fenotype tot uiting komt.

Novel foods
Nieuwe voedingsmiddelen en ingrediënten die niet eerder binnen de Europese Unie (EU) als voedingsmiddel werden verkocht.

Organoïden
In laboratoria gekweekte, driedimensionale mini-organen. Ze worden gekweekt uit (pluri-

potente) stamcellen en dienen voor onderzoek naar het functioneren van gezonde en zieke organen, de werking van medicijnen en de invloed van genetische defecten.

Precision breeding
Gerichte mutagenese bij planten. Deze term werd oorspronkelijk gebruikt voor marker-assisted breeding. Maar komt nu in zwang om gerichte mutagenese bij planten aan te duiden.

Sequencing
Sequencing is het bepalen van de volgorde van de basen (letters A C T/U G die staan voor adenine, cytosine, thymine/uracil en guanine) van het DNA respectievelijk RNA, dat de drager is van de erfelijke informatie van een organisme.

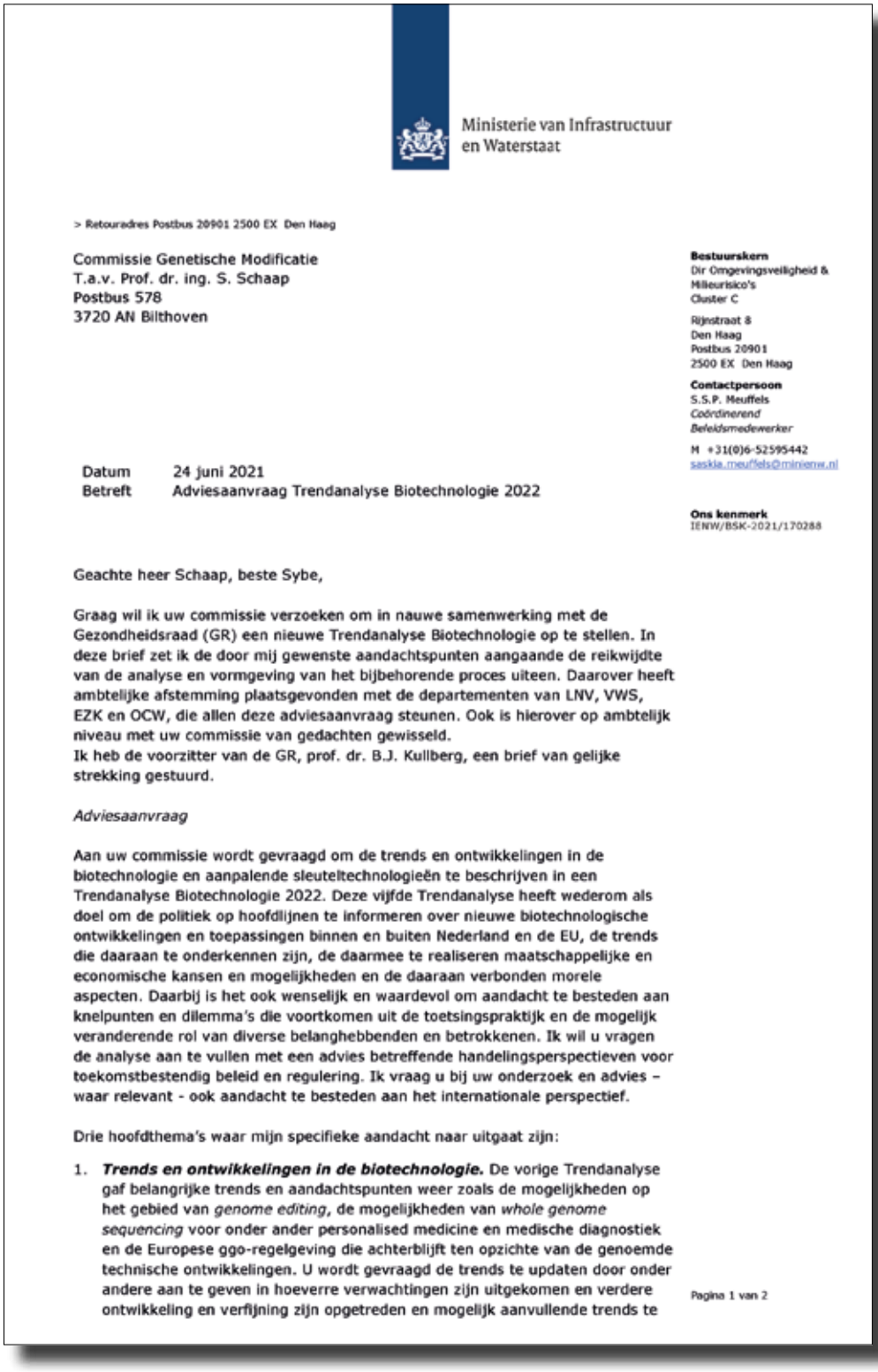
X-omics
Met X-omics worden verschillende onderzoeksvelden in de celbiologie tezamen aangeduid, waarbij het gaat om het bestuderen van het geheel; *genomics* brengt alle DNA in kaart, *epigenomics* hoe genen gereguleerd worden zonder dat de DNA-sequentie veranderd wordt, *transcriptomics* de expressie van genen in het RNA, *proteomics* alle eiwitten en *metabolomics* alle stofwisselingsproducten.

Xenobiologie
In de xenobiologie wordt onderzocht of het mogelijk is om in (micro-)organismen natuurlijke bouwstenen, zoals de basen in het DNA en RNA of de aminozuren in eiwitten, te vervangen door synthetische varianten die niet in de natuur voorkomen.

Xenobots
Levende structuren opgebouwd uit stamcellen en ontworpen met behulp van genetische algoritmes.

Xenotransplantatie
Het transplanteren van organen van een soort naar een andere soort, bijvoorbeeld van een dier in de mens.

BIJLAGE A. ADVIESAANVRAAG



Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat

> Retouradres Postbus 20901 2500 EX Den Haag

Commissie Genetische Modificatie
T.a.v. Prof. dr. ing. S. Schaap
Postbus 578
3720 AN Bilthoven

Bestuurskern
Dir Omgevingsveiligheid & Milieurisico's
Cluster C

Rijnstraat 8
Den Haag
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

Contactpersoon
S.S.P. Meuffels
Coördinerend Beleidsmedewerker

M +31(0)6-52595442
saskia.meuffels@minienw.nl

Ons kenmerk
IENW/BSK-2021/170288

Datum 24 juni 2021
Betreft Adviesaanvraag Trendanalyse Biotechnologie 2022

Geachte heer Schaap, beste Sybe,

Graag wil ik uw commissie verzoeken om in nauwe samenwerking met de Gezondheidsraad (GR) een nieuwe Trendanalyse Biotechnologie op te stellen. In deze brief zet ik de door mij gewenste aandachtspunten aangaande de reikwijdte van de analyse en vormgeving van het bijbehorende proces uiteen. Daarover heeft ambtelijke afstemming plaatsgevonden met de departementen van LNV, VWS, EZK en OCW, die allen deze adviesaanvraag steunen. Ook is hierover op ambtelijk niveau met uw commissie van gedachten gewisseld.
Ik heb de voorzitter van de GR, prof. dr. B.J. Kullberg, een brief van gelijke strekking gestuurd.

Adviesaanvraag

Aan uw commissie wordt gevraagd om de trends en ontwikkelingen in de biotechnologie en aanpalende sleuteltechnologieën te beschrijven in een Trendanalyse Biotechnologie 2022. Deze vijfde Trendanalyse heeft wederom als doel om de politiek op hoofdlijnen te informeren over nieuwe biotechnologische ontwikkelingen en toepassingen binnen en buiten Nederland en de EU, de trends die daaraan te onderkennen zijn, de daarmee te realiseren maatschappelijke en economische kansen en mogelijkheden en de daaraan verbonden morele aspecten. Daarbij is het ook wenselijk en waardevol om aandacht te besteden aan knelpunten en dilemma's die voortkomen uit de toetsingspraktijk en de mogelijk veranderende rol van diverse belanghebbenden en betrokkenen. Ik wil u vragen de analyse aan te vullen met een advies betreffende handelingsperspectieven voor toekomstbestendig beleid en regulering. Ik vraag u bij uw onderzoek en advies – waar relevant - ook aandacht te besteden aan het internationale perspectief.

Drie hoofdthema's waar mijn specifieke aandacht naar uitgaat zijn:

1. ***Trends en ontwikkelingen in de biotechnologie.*** De vorige Trendanalyse gaf belangrijke trends en aandachtspunten weer zoals de mogelijkheden op het gebied van *genome editing*, de mogelijkheden van *whole genome sequencing* voor onder ander personalised medicine en medische diagnostiek en de Europese ggo-regelgeving die achterblijft ten opzichte van de genoemde technische ontwikkelingen. U wordt gevraagd de trends te updaten door onder andere aan te geven in hoeverre verwachtingen zijn uitgekomen en verdere ontwikkeling en verfijning zijn opgetreden en mogelijk aanvullende trends te

identificeren. Daarnaast wordt u gevraagd om nieuwe trends of producten voortkomend uit de technologische ontwikkelingen of aan biotechnologie verwante ontwikkelingen (denk bv aan kunstmatige intelligentie) weer te geven en de mogelijke spanningen die deze (technologische) trends oproepen ten aanzien van regulering en maatschappelijke acceptatie.

Bestuurskern
Dir Omgevingsveiligheid & Milieurisico's
Cluster C

Ons kenmerk
IENW/BSK-2021/170288

2. ***Maatschappelijke opgaven en economische aspecten.*** Biotechnologie is een sleuteltechnologie, een zogenoemde enabling technology, die het mogelijk maakt om maatschappelijke uitdagingen aan te pakken. Dit heeft ook een grote economische waarde. Graag zie ik in de trendanalyse aandacht voor de bijdrage van biotechnologische toepassingen aan de grote maatschappelijke opgaven en uitdagingen van deze tijd op medisch, industrieel en agrarisch vlak. En hoe dit in relatie staat met het waarborgen van de veiligheid voor mens en milieu. Er kan bijvoorbeeld gedacht worden aan de ontwikkeling van vaccins voor de bestrijding van de COVID-19 pandemie en het inzetten van deze technologie voor bestrijding van andere ziektes en aandoeningen, of de inzet van biotechnologische toepassingen voor het realiseren van de *UN Sustainable Development Goals* en de doelstellingen uit de Green Deal.

3. ***Draagvlak maatschappij.*** Er zijn verscheidene onderzoeken uitgevoerd naar de uiteenlopende opvattingen van burgers over biotechnologie en haar toepassingen, bijvoorbeeld uw onderzoek uit 2019. Kennis over maatschappelijke waarden en de publieke perceptie is van belang om zicht te hebben op randvoorwaarden waaronder ontwikkelingen aanvaardbaar kunnen zijn. Recente ontwikkelingen, zoals bijvoorbeeld de COVID-19 pandemie, de bijdrage van biotechnologie aan de eiwittransitie of de onlangs gepubliceerde studie van de Europese Commissie aangaande de status van Nieuwe Genomische Technieken kunnen hierbij interessante thema's vormen.

Proces

U wordt gevraagd het initiatief te nemen om het proces te organiseren om te komen tot de oplevering van een nieuwe Trendanalyse medio 2022. In het bijzonder vraag ik u nauw samen te werken met de Gezondheidsraad. Ik vraag de voorzitter van de Gezondheidsraad, eveneens per brief, om hun medewerking bij de Trendanalyse. Uiteraard staat het u vrij om ook andere adviesorganen en wetenschappelijke instituten te betrekken. Daarnaast acht ik het van belang dat op enigerlei wijze belanghebbende organisaties en burgers worden betrokken om de impact van de biotechnologische ontwikkelingen op de samenleving te kunnen beoordelen. Indien IenW ondersteuning kan bieden bij de vormgeving en realisatie hiervan, dan bied ik graag medewerking vanuit mijn departement aan.

Via deze weg hoop ik u voldoende geïnformeerd te hebben en ik zie uit naar de Trendanalyse Biotechnologie 2022.

Hoogachtend,

DE MINISTER VAN INFRASTRUCTUUR EN WATERSTAAT,

drs. C. van Nieuwenhuizen Wijbenga

BIJLAGE B. SAMENSTELLING PROJECTCOMMISSIE

Voor de totstandkoming van de trendanalyse biotechnologie is door de COGEM en de Gezondheidsraad een gezamenlijke projectcommissie ingesteld:

- em. Prof. dr. Marianne de Visser (voorzitter),
- Prof. dr. Martina Cornel (Community Genetics & Public Health Genomics, Amsterdam UMC),
- Prof. dr. Susana Chuva de Sousa Lopes (Anatomy & Embryology, LUMC),
- Prof. dr. Ellen Moors (Copernicus Institute of Sustainable Development, Universiteit Utrecht),
- Prof. dr. Jack Pronk (Industriële Microbiologie, TU-Delft),
- em. Prof. dr. ir. Paul Struik (Centre for Crop Systems Analysis, Wageningen-UR).

Toehoorder:

- Drs. Saskia Meuffels (Ministerie IenW).

De projectcommissie is ondersteund door een schrijfgroep bestaande uit;

- Dr. Harrie van Dijk (secretaris Gezondheidsraad),
- Mr. drs. Virgil Rerimassie (secretaris Gezondheidsraad),
- Dr. ir. Frank van der Wilk (Algemeen secretaris COGEM).

BIJLAGE C. GERAADPLEEGDE STAKEHOLDERS EN EXPERTS

Er zijn 50 organisaties benaderd, daarvan hebben er 8 inhoudelijk gereageerd (VIG en FIDIN met een gezamenlijke reactie):

- BVF-platform
- Dierenbescherming
- HollandBio
- Natuur en Milieufederatie Noord-Holland
- Nederlandse Biotechnologie Vereniging
- Plantum NL
- Platform Bioeconomie
- VIG en FIDIN

Geraadpleegde deskundigen:

• Prof. dr. mr. Britta van Beers	Vrije Universiteit Amsterdam
• Prof. dr. Roel Bovenberg	Rijksuniversiteit Groningen
• Dr. Bernice Bovenkerk	Wageningen UR
• Prof. dr. Martien Groenen	Wageningen UR
• Prof. dr. Henk-Jan Guchelaar	Leids Universitair Medisch Centrum
• Drs. Timen van Haaster	HollandBIO
• Prof. dr. Björn Heindryckx	Universiteit van Gent
• Dr. ir. Niels Louwaars	PlantumNL
• Prof. dr. Patricia Osseweijer	TU Delft
• Prof. dr. ir. Marcel Reinders	TU Delft
• Prof. dr. Rogier Sanders	Amsterdam UMC
• Ir. Monique van Vegchel	PlantumNL
• Dr. Daniël Warmerdam	ZonMw

BIJLAGE D. OECD DEFINITIE BIOTECHNOLOGIE

The OECD developed both a single definition and a list-based definition of biotechnology. The (indicative, not exhaustive) list-based definition serves as an interpretative guideline to the single definition.

The single definition 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.

The (indicative, not exhaustive) list-based definition of biotechnology techniques is:

- **DNA/RNA:** Genomics, pharmacogenomics, gene probes, genetic engineering, DNA/RNA sequencing/synthesis/amplification, gene expression profiling, and use of antisense technology.
- **Proteins and other molecules:** Sequencing/synthesis/engineering of proteins and peptides (including large molecule hormones); improved delivery methods for large molecule drugs; proteomics, protein isolation and purification, signaling, identification of cell receptors.
- **Cell and tissue culture and engineering:** Cell/tissue culture, tissue engineering (including tissue scaffolds and biomedical engineering), cellular fusion, vaccine/immune stimulants, embryo manipulation.
- **Process biotechnology techniques:** Fermentation using bioreactors, bioprocessing, bioleaching, biopulping, biobleaching, biodesulphurisation, bioremediation, biofiltration and phytoremediation.
- **Gene and RNA vectors:** Gene therapy, viral vectors.
- **Bioinformatics:** Construction of databases on genomes, protein sequences; modelling complex. biological processes, including systems biology.
- **Nanobiotechnology:** Applies the tools and processes of nano/microfabrication to build devices for studying biosystems and applications in drug delivery, diagnostics, etc.

REFERENTIES

1 United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Sustainable Development The 17 GOALS, sdgs.un.org/goals
2 United Nations (2015) Universal Declaration of Human Rights – illustrated edition. Geneva: United Nations
3 BMH secretariaat (2020). Eindrapport Brede maatschappelijke heroverweging Innovatieve samenleving. Inspectie der Rijksfinanciën.
4 merogenomics.ca/blog/en/146/Future-of-Next-Generation-Sequencing-for-life-sciences-2021
5 LeMieux J (2022). Illumina Reveals New High-Throughput Instrument, NovaSeq X. www.genengnews.com/topics/omics/illumina-reveals-new-high-throughput-instrument-novaseq-x
6 www.illumina.com/systems/sequencing-platforms/novaseq.html
7 3BillionBlog, 29 december 2022. Whole genome sequencing cost 2023. 3billion.io/blog/whole-genome-sequencing-cost-2023
8 T2T consortium. sites.google.com/ucsc.edu/t2tworkinggroup
9 Eisenstein M (2022). Seven technologies to watch in 2022. Nature 601: 658-661, doi: doi.org/10.1038/d41586-022-00163-x
10 Gardy J & Loman N (2018). Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. Nat. Rev. Genet. 19: 9–20, doi.org/10.1038/nrg.2017.88
11 nanoporetech.com/products/minion
12 Tani M *et al*. (2022). Comparison and imputation-aided integration of five commercial platforms for targeted DNA methylome analysis. Nat. Biotech. 40: 1478–1487, doi.org/10.1038/s41587-022-01336-9
13 Liu T *et al*. (2022). Spatially resolved epigenomic profiling of single cells in complex tissues. Cell 185: 4448-4464.e17, doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.035
14 Berdasco M & Esteller M (2019). Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. Nat. Rev. Genet. 20: 109–127, doi.org/10.1038/s41576-018-0074-2
15 Ganesan A *et al*. (2019). The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. Clin. Epigenet. 11: 174, doi.org/10.1186/s13148-019-0776-0
16 Cheng Y *et al*. (2019).Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. Sig. Transduct. Target Ther. 4: 62, doi.org/10.1038/s41392-019-0095-0
17 Singh KR & Prasad M (2022). Delineating the epigenetic regulation of heat and drought response in plants. Crit. Rev. Biotechnol. 42: 548-561, DOI: 10.1080/07388551.2021.1946004
18 European Commission, 29 april 2021. Commission staff working document. Study on the status of new genomic techniques under Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case C-528/16
19 Jinek M *et al*. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 337:816-821
20 ClinicalTrials.gov, clinicaltrials.gov
21 Castro GN *et al*. (2021). Comparison of the feasibility, efficiency, and safety of genome editing technologies. Int. J. Mol. Sci. 22: 10355, DOI: 10.3390/ijms221910355
22 Chang H *et al*. (2017). Non-homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 18: 495-506, DOI: 10.1038/nrm.2017.48
23 Olson EN (2021). Toward the correction of muscular dystrophy by gene editing. Proc. Natl. Acad. Sci. U A. 118: e2004840117. doi: 10.1073/pnas.2004840117
24 Maeder ML *et al*. (2019). Development of a gene-editing approach to restore vision loss in Leber congenital amaurosis type 10. Nat. Med. 25: 229-233, DOI: 10.1038/s41591-018-0327-9
25 Ranjha L *et al*. (2018). Main steps in DNA double-strand break repair: an introduction to homologous recombination and related processes. Chromosoma 127: 187-214, doi: 10.1007/s00412-017-0658-1.
26 Yuan Q & Gao X (2022). Multiplex base- and prime-editing with drive-and-process CRISPR arrays. Nat. Commun. 13: 2771, DOI: 10.1038/s41467-022-30514-1
27 Campa CC *et al*. (2019). Multiplexed genome engineering by Cas12a and CRISPR arrays encoded on single transcripts. Nat. Methods 16: 887–893, doi.org/10.1038/s41592-019-0508-6
28 BBC, 16 januari 2023. How extinct animals could be brought back from the dead
29 Fu Y *et al*. (2013). High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. Nat. Biotechnol. 31: 822-826, DOI: 10.1038/nbt.2623
30 Hsu PD *et al*. (2013). DNA targeting specificity of RNA-guided Cas9 nucleases. Nat. Biotechnol. 31: 827-832, doi.org/10.1038/nbt.2647
31 Kosicki M *et al*. (2018). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. Nat. Biotechnol. 36: 765-771, DOI: 10.1038/nbt.4192
32 Park SH *et al*. (2022). Comprehensive analysis and accurate quantification of unintended large gene modifications induced by CRISPR-Cas9 gene editing Sci. Adv. 8: eabo7676, DOI: 10.1126/sciadv.abo7676
33 The Francis Crick Institute, 9 april 2021. Researchers call for greater awareness of unintended consequences of CRISPR gene editing, www.crick.ac.uk/news/2021-04-09_researchers-call-for-greater-awareness-of-unintended-consequences-of-crispr-gene-editing
34 Kim D *et al*. (2019). Evaluating and enhancing target specificity of gene-editing nucleases and deaminases. Annu. Rev. iochem. 88: 191-220, DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111730
35 Yan WX *et al*. (2019). Functionally diverse type V CRISPR-Cas systems. Science 363: 88-91, DOI: 10.1126/science.aav7271
36 Kleinstiver B *et al*. (2016). High-fidelity CRISPR–Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. Nature 529: 490–495, doi.org/10.1038/nature16526
37 Slaymaker IM *et al*. (2016). Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity. Science 351: 84-88, DOI: 10.1126/science.aad5227
38 Kim N *et al*. (2020). Prediction of the sequence-specific cleavage activity of Cas9 variants. Nat. Biotechnol. 38: 1328-1336, doi.org/10.1038/s41587-020-0537-9
39 Cho SW *et al*. (2014). Analysis of off-target effects of CRISPR/Cas-derived RNA-guided endonucleases and nickases. Genome Res. 24: 132-141, doi: 10.1101/gr.162339.113
40 Kim E *et al*. (2017). In vivo genome editing with a small Cas9 orthologue derived from Campylobacter jejuni. Nat. Commun. 8: 14500, doi.org/10.1038/ncomms14500
41 Ran FA *et al*. (2015). In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. Nature. 520: 186-191, DOI: 10.1038/nature14299
42 Liu JJ *et al*. (2019). CasX enzymes comprise a distinct family of RNA-guided genome editors. Nature 566: 218-223, doi.org/10.1038/s41586-019-0908-x
43 Makarova KS *et al*. (2020). Evolutionary classification of CRISPR–Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. Nat. Rev. Microbiol. 18: 67-83, doi.org/10.1038/s41579-019-0299-x
44 Anzalone AV *et al*. (2019). Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. Nature 576: 149-157, doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4
45 Porto EM *et al*. (2020). Base editing: advances and therapeutic opportunities. Nat. Rev. Drug Discov. 19: 839–859, doi.org/10.1038/s41573-020-0084-6
46 Hess GT *et al*. (2017). Methods and applications of CRISPR-mediated base editing in eukaryotic genomes. Mol. Cell 68: 26-43, DOI: 10.1016/j.molcel.2017.09.029
47 Gaudelli N *et al*. (2017). Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. Nature 551: 464-471, doi: 10.1038/nature24644.
48 Eisenstein M (2022). Base editing marches on the clinic. Nat. Biotechnol. 40: 623–625, doi.org/10.1038/s41587-022-01326-x

49 Goell JH & Hilton IB (2021). CRISPR/Cas-based epigenome editing: advances, applications, and clinical utility. Trends Biotechnol. 39: 678-691, DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.10.012
50 Vatankhah M *et al*. (2021). CRISPR-based biosensing systems: a way to rapidly diagnose COVID-19. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 58: 225-241, DOI: 10.1080/10408363.2020.1849010
51 Yuan B *et al*. (2022). Application of the CRISPR/Cas system in pathogen detection: A Review. Molecules 27: 6999, doi.org/10.3390/molecules27206999
52 Wheatley MS & Yang Y (2011). Versatile applications of the CRISPR/Cas Toolkit in plant pathology and disease management. Phytopathology 111: 1080-1090, DOI: 10.1094/PHYTO-08-20-0322-IA
53 US Food & Drug Administration. In vitro diagnostics EUAs - Molecular diagnostic tests for SARS-CoV-2. www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro–diagnostics-euas-molecular-diagnostic-tests-sars-cov-2
54 Kaminski MM *et al*. (2021). CRISPR-based diagnostics. Nat. Biomed. Eng. 5: 643-656, doi.org/10.1038/s41551-021-00760-7
55 Cano-Gamez E & Trynka G (2020). From GWAS to function: Using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases. Front. Genet. 11: 424, DOI: 10.3389/fgene.2020.00424
56 Li H *et al*. (2020). Modern deep learning in bioinformatics, J. Mol. Cell Biol. 12: 823–827, doi.org/10.1093/jmcb/mjaa030
57 Yin Z *et al*. (2017). Computing platforms for big biological data analytics: perspectives and challenges. Comput. Struct. Biotechnol. J. 15: 403-411, doi.org/10.1016/j.csbj.2017.07.004
58 Press Release The European high performance computing joint undertaking (EuroHPC JU) (2021). eurohpc-ju.europa.eu/new-call-acquire-world-class-supercomputer-spain-2021-12-03_en
59 Greener JG *et al*. (2022). A guide to machine learning for biologists. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 23: 40–55, doi.org/10.1038/s41580-021-00407-0
60 Jumper J *et al*. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature 596: 583–589, doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2
61 Mowbray M *et al*. (2021). Machine learning for biochemical engineering: A review. Biochem. Eng. J. 172: 108054, doi.org/10.1016/j.bej.2021.108054
62 Sharma M *et al*. (2021). Frontiers in the solicitation of machine learning approaches in vegetable science research. Sustainability 13: 8600, doi.org/10.3390/su13158600
63 Edgar RC *et al*. (2022). Petabase-scale sequence alignment catalyses viral discovery. Nature 602: 142–147, doi.org/10.1038/s41586-021-04332-2
64 Press Release UBC (2022). UBC postdoc identifies over 100,000 new RNA viruses using the power of cloud computing. www.med.ubc.ca/news/ubc-postdoc-identifies-over-100000-new-rna-viruses-using-the-power-of-cloud-computing/
65 Nederlands Forensisch Instituut, 18 maart 2021. MPS levert nieuwe inzichten en informatie voor opsporing en vervolging www.forensischinstituut.nl/actueel/nieuws/2021/03/18/mps-levert-nieuwe-inzichten-en-informatie-voor-opsporing-en–vervolging
66 Winter H *et al*. (2019). Evaluatie regeling DNA-verwantschapsonderzoek, repository.wodc.nl/handle/20.500.12832/2391
67 Van Ness (2020). DNA databases are boon to police but menace to privacy, critics say, PEW. www.pewtrusts.org/en/research–and-analysis/blogs/stateline/2020/02/20/dna-databases-are-boon-to-police-but-menace-to-privacy-critics-say
68 Kamerstukken II, 2019–2020, 29 628, nr. 939. Brief van de minister van justitie en veiligheid
69 The International Nucleotide Sequence Database, http://www.insdc.org/
70 NIH - National Library of Medicine, www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/
71 Arita M *et al*. (2021). The international nucleotide sequence database collaboration. Nucl. Acids Res. 49: D121-124, doi: 10.1093/nar/gkaa967
72 Katz K *et al*. (2021). The Sequence Read Archive: a decade more of explosive growth. Nucl. Acids Res. 50: D387-390, doi.org/10.1093/nar/gkab1053
73 www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genomic-Data-Science
74 UC Berkeley's School of Information Management and System. 27 Oktober 2003. How Much Information? groups.ischool.berkeley.edu/archive/how-much-info-2003/printable_report.pdf
75 Hardesty L, 23 september 2021. European cloud providers take hit from AWS, Google, Azure, says Synergy. Fierce telecom, www.fiercetelecom.com/platforms/european-cloud-providers-take-hit-from-aws-google-azure-says-synergy
76 EC. Shaping Europe's digital future, digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/cloud-computing
77 The Convention on Biological Diversity Chapter XXVII, 8. b) Nagoya Protocol on access to genetic resources and the fair and equitable sharing of benefits arising from their utilization to the Convention on Biological Diversity. Nagoya, 29 October 2010
78 The Nagoya Protocol On Access And Benefit-Sharing, www.cbd.int/abs/
79 15th Conference of Parties (COP) van de United Nations Convention on Biological Diversity (CBD), 5 - 17 december 2022, Montreal
80 Press Trust Of India, 20 december 2022. digital sequence information adoption at cop15 can financially help protect biodiversity in India: experts, swachhindia.ndtv.com/digital-sequence-information-adoption-at-cop15-can-financially-help–protect-biodiversity-in-india-experts-73202/
81 Scholsz SH & Hufton A. Digital Sequence Information/ DSMZ Leibnitz Instute. www.dsmz.de/collection/nagoya-protocol/digital-sequence-information
82 Stokstad E (2022). 'It's a thorny issue.' Why a fight over DNA data imperils a global conservation pact. Science, doi: 10.1126/science.abq3962
83 Laird S *et al*. (2020). Rethink the expansion of access and benefit sharing. Science 367: 1200-1202, doi: 10.1126/science.aba9609
84 Opinion of the French Academy of Sciences on the importance of open access of sequence data (2021). www.academie-sciences.fr/en/Advice-Notes-and-Reports/importance-open-access-sequence-data.html
85 Gaffney J *et al*. (2020). Open access to genetic sequence data maximizes value to scientists, farmers, and society. Glob. Food Sec. 26: 100411, doi.org/10.1016/j.gfs.2020.100411.
86 Biermann F *et al*. (2021). Automating laboratory processes by connecting biotech and robotic devices—an overview of the current challenges, existing solutions and ongoing developments. Processes 9: 966, doi.org/10.3390/pr9060966
87 Holland I & Davies JA (2020). Automation in the life science research laboratory. Front. Bioeng. Biotechnol. 8: 571777, doi: 10.3389/fbioe.2020.571777
88 Groth P & Cox J (2017). Indicators for the use of robotic labs in basic biomedical research: a literature analysis. PeerJ. 5: e3997, doi: 10.7717/peerj.3997
89 Delebecque CJ & Philp J (2019). Education and training for industrial biotechnology and engineering biology. Eng. Biol. 3: 6-11, doi.org/10.1049/enb.2018.0001
90 Rijksoverheid (2021) Uitvoeringsprogramma Circulaire Economie 2021-2023. Den Haag: Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, mede namens de ministeries van Economische Zaken en Klimaat, Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties, Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en Buitenlandse Zaken.
91 Straathof AJJ *et al*. (2019). Grand research challenges for sustainable industrial biotechnology. Trends Biotechnol. 37: 1042-1050, doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.04.002.
92 Kosuri S & Church G (2014). Large-scale de novo DNA synthesis: technologies and applications. Nat. Methods 11: 499–507, doi.org/10.1038/nmeth.2918.
93 Hillson N et al. (2019). Building a global alliance of biofoundries. Nat. Commun. 10: 2040, doi.org/10.1038/s41467-019-10079-2.
94 The University of Edinburgh. Edinburgh Genome Foundry, www.ed.ac.uk/biology/research/facilities/edinburgh-genome-foundry
95 Meeting Edinburgh. Edinburgh Genome Foundry, www.meetingedinburgh.com/why-edinburgh/MIE-MakeItEdinburgh/Edinburgh-Legends/Life-Sciences-24356/Edinburgh-Genome-Foundry
96 COGEM & Gezondheidsraad (2016). Trendanalyse Biotechnologie 2016. Regelgeving ontregeld. Bilthoven: COGEM.
97 Wageningen UR. Project 'Hergebruik van CO2 dankzij biotechnologie'. www.wur.nl/nl/project/hergebruik-van-co2-dankzij-biotechnologie.htm

98 Hagemann M & Hess W (2018). Systems and synthetic biology for the biotechnological application of cyanobacteria. Curr. Opin. Biotechnol., 49: 94-95, DOI: 10.1016/j.copbio.2017.07.008
99 Jansen M *et al*. (2022). Microalgae based production of single-cell protein. Curr. Opin. Biotechnol. 75: 102705, doi.org/10.1016/j.copbio.2022.102705
100 FME & TNO (2020) Elektrolysers: Kansen voor de Nederlandse Maakindustrie. Regionale kansenkaart en aanbevelingen voor de ontwikkeling van een Nederlandse productieketen voor elektrolysers.
101 De Vrieze J *et al*. (2020). The hydrogen gas bio-based economy and the production of renewable building block chemicals, f ood and energy. New Biotechnol. 55: 12-18, doi.org/10.1016/j.nbt.2019.09.004.
102 Biotech Campus Delft. Deep Branch: minder CO2, meer duurzame voeding, www.biotechcampusdelft.com/nl/nieuws-and-events/nieuws/deep-branch-less-co2-more-sustainable-food
103 Pérez AA *et al*. (2019). On the use of oxygenic photosynthesis for the sustainable production of commodity chemicals. Physiol. Plant. 166: 413-427, DOI: 10.1111/ppl.12946
104 Karlson BC *et al*. (2021). Commercializing LanzaTech, from waste to fuel: An effectuation case. J. Mang. Org. 27: 175-196, DOI:10.1017/jmo.2017.83
105 Li C *et al*. (2022). Light-Driven Synthetic Biology: progress in research and industrialization of cyanobacterial cell factory. Life. 12: 1537, doi.org/10.3390/life12101537.
106 Chui M *et al*. (2020). The Bio Revolution: Innovations transforming economics, societies, and our lives. McKinsey Global Institute
107 EV Biotech, evbio.tech
108 DeepBranch, deepbranch.com/technology
109 Kaumera, kaumera.com/kaumera
110 Hogervorst PAM *et al*. (2022.) Mogelijke bijdrage van biotechnologie aan circulaire economie. Een quick scan van de van de ontwikkelingen nu en in de komende 10 jaren. Bilthoven: RIVM.
111 TotalEnergies Corbion, www.totalenergies-corbion.com/applications-solutions/
112 Ro DK *et al*. (2006). Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. Nature 440: 940–943, doi.org/10.1038/nature04640.
113 Peplow M. (2016). Synthetic biology's first malaria drug meets market resistance. Nature 530: 389–390, doi.org/10.1038/530390a.
114 Nielsen J *et al*. (2022). Innovation trends in industrial biotechnology. Trends Biotechnol. 40: 1160-1172, doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.03.007.
115 Hammang A. (2022). The hottest biofuels companies of 20 years ago are now doing something completely different. Slate 11 januari 2022. slate.com/technology/2022/01/amyris-biofuel-companies-cosmetics.html
116 Lee SY *et al*. (2019). Waste to bioenergy: a review on the recent conversion technologies. BMC Energy 1, 4, doi.org/10.1186/s42500-019-0004-7.
117 Kiefer D *et al*. (2021). From acetate to bio-based products: underexploited potential for industrial biotechnology. Trends Biotechnol. 39: 397-411, DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.09.004
118 Amoah J *et al*. (2019). Bioenergy and biorefinery: feedstock, biotechnological conversion, and products. Biotechnol J. 14: e1800494, doi:10.1002/biot.201800494..
119 Bureau KLB (2018). De stand van de gedachtewisseling over modernisering van het biotechnologiebeleid. Eindrapport met de opbrengsten van een gedachtewisseling tussen betrokken maatschappelijke partijen van maart tot en met oktober 2018. Den Haag: Bureau KLB.
120 Rathenau Instituut (2022). Samen voor bioveiligheid. Vier manieren om beleidsuitvoering te versterken. Den Haag: Rathenau Instituut (auteurs: Delsing K *et al*.)
121 COGEM (2015). Rode draden in de ggo-vergunningverlening: De positie van genetische modificatie in een IenM-breed afwegingskader veiligheid. Signalering CGM/151215-02
122 United States Executive (2022) Executive Order on advancing biotechnology and biomanufacturing innovation for a s ustainable, safe, and secure American bioeconomy. www.whitehouse.gov/briefing-room/presidential-actions/2022/09/12/executive-order-on-advancing-biotechnology-and-biomanufacturing-innovation-for-a-sustainable-safe-and-secure-american-bioeconomy.
123 Rijksoverheid (2016). Nederland Circulair in 2050. Den Haag: Het ministerie van Infrastructuur en Milieu en het ministerie van Economische Zaken, mede namens het ministerie van Buitenlandse Zaken en het ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties.
124 Nationaal Groeifonds, Biotech Booster (Projecten ronde 2), www.nationaalgroeifonds.nl/projecten-ronde-2/biotech-booster
125 Balting DF *et al*. (2021). Northern Hemisphere drought risk in a warming climate. npj Clim. Atmos. Sci. 4: 61, doi.org/10.1038/s41612-021-00218-2
126 Wolter *et al*. (2019).Plant breeding at the speed of light: the power of CRISPR/Cas to generate directed genetic diversity at multiple sites. BMC Plant Biol. 19: 176, doi.org/10.1186/s12870-019-1775-1
127 Park CE *et al*. (2018). Keeping global warming within 1.5 °C constrains emergence of aridification. Nat. Clim. Change 8: 70-74, doi.org/10.1038/s41558-017-0034-4
128 Miller S *et al*. (2021). Heat waves, climate change, and economic output. J. Eur. Econ. Assoc. 19: 2658–2694, doi.org/10.1093/jeea/jvab009
129 SDG Nederland, www.sdgnederland.nl/SDG/2-geen-honger
130 European Commission – Food Safety, ec.europa.eu/food/horizontal-topics/farm-fork-strategy_en
131 Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Nationale Eiwitstrategie. open.overheid.nl/repository/ronl-6ea7577b-85a6-425a-9dad-b9b9cf695495/1/pdf/20298471.bijlage.pdf
132 www.wur.nl/en/article/accelerate-towards-better-crops-with-crispr-cas.htm
133 Li X *et al*. (2022). CRISPR/Cas9 technique for temperature, drought, and salinity stress responses. Curr. Issues Mol. Biol. 44: 2664–2682, doi.org/10.3390/cimb44060182
134 ISAAA (2019). ISAAA Brief 55-2019: Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2019, www.isaaa.org/resources/publications/briefas/55/executivesummary/default.asp
135 De Souza AP *et al*. (2022). Soybean photosynthesis and crop yield are improved by accelerating recovery from photoprotection. Science 377: 851-854, DOI: 10.1126/science.adc9831
136 Kromdijk J *et al*. (2016). Improving photosynthesis and crop productivity by accelerating recovery from photoprotection. Science 354: 857-861, DOI: 10.1126/science.aai8878
137 AgbioInvestor (2022). Time and cost to develop a new GM trait. croplife.org/wp-content/uploads/2022/05/AgbioInvestor-Trait-RD-Branded-Report-Final-20220512.pdf
138 EC Health and Safety. Genetically modified organisms. webgate.ec.europa.eu/dyna/gm_register/index_en.cfm
139 Lyzenga WJ *et al*. (2021). Advanced domestication: harnessing the precision of gene editing in crop breeding. Plant Biotechnol. J. 19: 660-670, onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pbi.13576
140 Hussain A *et al*. (2021). Herbicide resistance: another hot agronomic trait for plant genome editing. Plants 10: 621, www.mdpi.com/2223-7747/10/4/621
141 Veillet F *et al*. (2020). Precision breeding made real with CRISPR: Illustration through genetic resistance to pathogens. Plant Comm. 1: 100102, doi.org/10.1016/j.xplc.2020.100102
142 Van de Wiel CM *et al*. (2022). An exploration of the potential contribution of genetic modification and gene editing to the development of abiotic stress-tolerant crops as compared to conventional breeding. COGEM onderzoeksrapport CGM 2022-04
143 Aarts MGM *et al*. (2019). Photosynthesis 2.0. Wageningen University and Research, edepot.wur.nl/504631
144 Berrío T *et al*. (2022). Increasing yield on dry fields: molecular pathways with growing potential. Plant J. 109: 323–341, doi:10.1111/tpj.15550
145 Lu L *et al*. (2019). Editorial: Crop breeding for drought resistance. Front. Plant Sci. 10: 314, doi: 10.3389/fpls.2019.00314

146 CIMMYT, 8 juni 2021. News: AAA drought-tolerant maize now available in Myanmar, www.cimmyt.org/news/aaa-drought-tolerant-maize-now-available-in-myanmar
147 Gaffney J *et al*. (2015). Industry-scale evaluation of maize hybrids selected for increased yield in drought-stress conditions of the US Corn Belt. Crop Sci. 55: 1608–1618, doi:10.2135/cropsci2014.09.0654
148 Cooper M *et al*. (2014). Breeding drought-tolerant maize hybrids for the US corn-belt: discovery to product. J. Exp. Bot. 65, 6191–6204, doi:10.1093/jxb/eru064
149 Joshi RK *et al*. (2020) Engineering drought tolerance in plants through CRISPR/Cas genome editing. 3 Biotech 10: 400, doi.org/10.1007/s13205-020-02390-3
150 Henikoff S & Comai L (2003). Single-nucleotide mutations for plant functional genomics. Ann. Rev. Plant. Biol. 54: 375-401, doi.org/10.1146/annurev.arplant.54.031902.135009.
151 Ricroch AE *et al*. (2022). Next biotechnological plants for addressing global challenges: The contribution of transgenesis and new breeding techniques. Nat. Biotechnol. 66: 25–35, doi:10.1016/j.nbt.2021.09.001.
152 Schmidt MS *et al*. (2020). The evolving landscape around genome editing in agriculture. EMBO Rep. 21: e50680, doi: 10.15252/embr.202050680
153 Grain, 29 maart 2021. GM waxy maize: The gene edited Trojan Horse is moving through the gates. grain.org/en/article/6640-gm-waxy-maize-the-gene-edited-trojan-horse-is-moving-through-the-gates
154 Waltz E (2021). GABA-enriched tomato is first CRISPR-edited food to enter market. Nat. Biotechnol. 40: 9-11, doi: doi.org/10.1038/d41587-021-00026-2
155 Cohen J (2019). With its CRISPR revolution, China becomes a world leader in genome editing. Science, doi: 10.1126/science.aay9689
156 Mallapaty S (2022). China's approval of gene-edited crops energizes researchers. Nature 602: 559-560, doi: doi.org/10.1038/d41586-022-00395-x
157 Reuters, 25 januari 2022. www.reuters.com/world/china/china-drafts-new-rules-allow-gene-edited-crops-2022-01-25/
158 Zhou W *et al*. (2021). Decade of CRISPR gene editing in China and beyond: A scientometric landscape. CRISPR J. 4: 313-320, doi.org/10.1089/crispr.2020.0148
159 Cohen J (2019). To feed its 1.4 billion, China bets big on genome editing of crops. Science - News, doi: 10.1126/science.aay8951
160 Kock MA (2021). Open intellectual property models for plant innovations in the context of new breeding technologies. Agron. 11: 1218, doi.org/10.3390/agronomy11061218
161 Sikkema A, 7 september 2021. WUR stelt CRISPR-Cas patenten gratis beschikbaar, www.resource-online.nl/index.php/2021/09/07/wur-stelt-crispr-cas-patenten-gratis-beschikbaar
162 Cameron D. DuPont Pioneer and Broad Institute Join Forces to Enable Democratic CRISPR Licensing in Agriculture, www.broadinstitute.org/news/dupont-pioneer-and-broad-institute-join-forces-enable-democratic-crispr-licensing-agriculture
163 EurActiv, 10 december 2019, www.euractiv.com/section/agriculture-food/news/corteva-signs-first-major-gene-editing-deal-with-european-company
164 Ledford H (2022). Major CRISPR patent decision won't end tangled dispute. Nature 603: 373-374, doi: 10.1038/d41586-022-00629-y
165 CBS. Jukema *et al*. (2020) De Nederlandse agrarische sector in internationaal verband (Red. 40% van de wereldhandel in zaden voor tuinbouw en akkerbouw is afkomstig uit Nederland en voor pootaardappelen is het aandeel bijna 60%.
166 Wesseler J *et al*. (2019). The economics of regulating new plant breeding technologies - implications for the bioeconomy illustrated by a survey among Dutch plant breeders. Front. Plant Sci. 10, doi.org/10.3389/fpls.2019.01597
167 Jouregio, 24 november 2019. HZPC wijkt uit naar Canada voor snellere en betere veredeling via gene editing. www.jouregio.nl/hzpc-wijkt-uit-naar-canada-voor-snellere-en-betere-veredeling-via-gene-editing/
168 CBS, 21 januari 2022, www.cbs.nl/nl-nl/publicatie/2022/03/de-nederlandse-agrarische-sector-internationaal-2022
169 Wet dieren Hoofdstuk 7, §4, Artikel 2.23 Vergunningen biotechnologie. wetten.overheid.nl/BWBR0030250/2022-01-28#Hoofdstuk7
170 COGEM (2012). Genetisch gemodificeerde dieren: gewilde en ongewilde werkelijkheid. COGEM signalering CGM/120111-01
171 GmoAnswers, nine things you need to know about GMO salmon, gmoanswers.com/nine-9-things-you-need-know-about-gmo-salmon
172 US Food and Drug Administration, News Release (2020), www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-its-kind-intentional-genomic-alteration-line-domestic-pigs-both-human-food
173 Koslová A *et al*. (2018). Genetic resistance to avian leukosis viruses induced by CRISPR/Cas9 editing of specific receptor genes in chicken cells. Viruses 10: 605, DOI: 10.3390/v10110605
174 Whitworth KM *et al*. (2015). Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Nat. Biotechnol. 34: 20-22, DOI: 10.1038/nbt.3434
175 EP3934417 - Genome-edited birds. patentscope2.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=EP347858661&_fid=CN343790739
176 European Commission (2021), www.abl-ev.de/fileadmin/Dokumente/AbL_ev/Neu_Themen/Gentechnikfrei/Schreiben_DG_Sante_an_BVL_15.07.2021.pdf
177 Japan embraces CRISPR-edited fish. (2020). Nat. Biotechnol. 40: 3-11, doi.org/10.1038/s41587-021-01197-8
178 The Asahi Shimbun, 30 september 2020. Fleshier sea bream due to genome editing hits the market. www.asahi.com/ajw/articles/14445610
179 FCCIAT, 15 juli 2022. Awareness letter about gene-edited organisms exempted from the GMO regulations in Brazil that might enter the European Union market
180 US Food and Drug Administration, News Release (2022), www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-makes-low-risk-determination-marketing-products-genome-edited-beef-cattle-after-safety-review
181 Cohen J (2019). China's CRISPR push in animals promises better meat, novel therapies, and pig organs for people. Science - News, DOI: 10.1126/science.aay9194
182 Workman AM *et al*. (2022). First gene-edited calf with reduced susceptibility to a major viral pathogen. bioRxiv 2022.12.08.519336; doi: doi.org/10.1101/2022.12.08.519336
183 Rumigen, rumigen.eu/genome-edited-founder-goats-within-the-frame-of-rumigen-project/
184 BBC, 15 september 2020. Gene editing to produce 'super dad' livestock, www.bbc.com/news/science-environment-54155152
185 The Guardian, 14 september 2020. www.theguardian.com/science/2020/sep/14/surrogate-sires-could-create-specially-bred-livestock-say-scientists
186 Ciccarelli M *et al*. (2020). Donor-derived spermatogenesis following stem cell transplantation in sterile NANOS2 knockout males. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 117: 24195-24204, DOI: 10.1073/pnas2010102117
187 Utah State Today, 15 september 2020. Gene-edited livestock 'Surrogate Sires' successfully made fertile. Utah State University, www.usu.edu/today/story/gene-edited-livestock-surrogate-sires-successfully-made-fertile
188 Science Daily (2020). Gene-edited livestock 'surrogate sires' successfully made fertile, www.sciencedaily.com/releases/2020/09/200914160748.htm
189 Waltz E (2021). First genetically modified mosquitoes released in the United States. Nature 593: 175-176, doi.org/10.1038/d41586-021-01186-6
190 COGEM (2019). Adviserende brief 'inschaling laboratoriumexperimenten met gene drives' en aanbieding onderzoeksrapport. CGM/190509-01
191 Rudelsheim PLJ & Smets G (2018). Experience with gene drive systems that may inform an environmental risk assessment. COGEM Onderzoeksrapport CGM 2018-03
192 Bier E (2022). Gene drives gaining speed. Nat. Rev. Genet. 23: 5-22, doi.org/10.1038/s41576-021-00386-0
193 GloFish, www.glofish.com/
194 Moutinho S (2022). Transgenic glowing fish invades Brazilian streams. Science 375: 6582, doi: 10.1126/science.ada1221

195 Middelveld S & Macnaghten P (2021). Gene editing of livestock: Sociotechnical imaginaries of scientists and breeding companies in the Netherlands. Elem. Sci. Anth. 9, DOI: doi.org/10.1525/elementa.2020.00073.
196 Clark EL *et al*. (2020. From FAANG to fork: application of highly annotated genomes to improve farmed animal production. Genome Biol. 21: 285, doi.org/10.1186/s13059-020-02197-8
197 Bastiaansen JWM *et al*. (2018). The impact of genome editing on the introduction of monogenic traits in livestock. Genet. Sel. Evol. 50: 18, doi: 10.1186/s12711-018-0389-7
198 Novak BJ *et al*. (2018). Advancing a new toolkit for conservation: from science to policy. CRISPR J. 1: 11–15, doi: 10.1089/crispr.2017.0019.
199 Schukken YH *et al*. (2019). De staat van het dier. Raad voor Dieraangelegenheden. Den Haag: RDA, www.rda.nl/publicaties/publicaties/2019/10/04/de-staat-van-het-dier
200 Kamerstukken II, 27 428 Beleidsnota Biotechnologie Nr. 258, Verslag van een algemeen overleg. Vastgesteld 25 juli 2013.
201 De Vriend *et al*. (2019). Percepties van burgers over genetische modificatie. COGEM onderzoeksrapport CGM 2019-02
202 COGEM (2018). CRISPR & Het Dier; Implicaties van genome editing voor maatschappij en beleid. Signalering CGM/180501-01
203 RDA (2019). Adviesbrief gene-editing bij dieren, www.rda.nl/publicaties/brieven/2019/12/17/adviesbrief-gene-editing
204 Sage-Animals. Social aspects of genome editing in animals, www.sage-animals.com/
205 Nuffield Council on Bioethics. Genome editing and farmed animals, www.nuffieldbioethics.org/topics/animals-food-and-environment/genome-editing-and-farmed-animals
206 FAO (2022). Gene editing and agrifood systems. Rome. doi.org/10.4060/cc3579en
207 Swanson EB *et al*. (1989). Microspore mutagenesis and selection: Canola plants with field tolerance to the imidazolinones. Theoret. Appl. Genetics 78: 525–530, doi.org/10.1007/BF00290837
208 Somers DA & Anderson PC (1994). In vitro selection for herbicide tolerance in maize. In: Bajaj YPS (eds) Maize. Biotechnology in Agriculture and Forestry, vol 25. Springer, Berlin, Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-642-57968-4_20
209 Mazur BJ & Falco SC (1989). The development of herbicide resistant crops. Ann. Rev. Plant Physio. Plant Mol. Biol. 40: 441-470
210 Diedrick TJ *et al*. (1990). Tissue culture isolation of a second mutant locus for increased threonine accumulation in maize. Theoret. Appl. Genetics 79: 209–215 (1990), doi.org/10.1007/BF00225953
211 COGEM (2019). Geen roos zonder doornen. Implicaties van een product-georiënteerde regelgeving voor gg-gewassen in Europa. Signalering CGM/191010-01
212 Businesswire, www.businesswire.com/news/home/20210106005284/en/With-Increasing-Economies-of-Scale-Impossible-Foods-Delivers-Double-Digit-Price-Reductions-for-the-Second-Time-in-One-Year
213 Lonkila A & Kaljonen M (2021). Promises of meat and milk alternatives: an integrative literature review on emergent research themes. Agric. Hum. Values 38: 625–639, doi.org/10.1007/s10460-020-10184-9.
214 Cellulaire Agricultuur Nederland, www.cellulaireagricultuur.nl/over-ons
215 Abigail Ng (2020). The plant-based meat industry has grown into a $20 billion business — but challenges remain. CNBC.
216 De Sousa A, 13 september 2021. Lab-grown mozzarella gets new funds for global cheese expansion. www.bloomberg.com/news/articles/2021-09-13/lab-grown-mozzarella-gets-new-funds-for-global-cheese-expansion#xj4y7vzkg
217 Post MJ (2012). Cultured meat from stem cells: challenges and prospects. Meat Sci. 92: 297-301, DOI: 10.1016/j.meatsci.2012.04.008
218 Good Food Institute (2021). US retail market insights. Plant based-foods. gfi.org/wp-content/uploads/2022/10/2021-U.S.-retail-market-insights_Plant-based-foods_GFI-1.pdf
219 www.theproteinbrewery.nl/fermotein
220 Vegcomonist, 18 augustus 2022. Global vegan cheese market to reach $2.5bn by end of 2020, vegconomist.com/market-and-trends/global-vegan-cheese-market-to-reach-2-5bn-by-end-of-2020/
221 BBC, 17 november 2022. Vegan 'cheese' market booms as demand grows, www.bbc.com/news/business-63633479
222 Southey F (2021). Genetically modified cow-free casein developed in Europe: Being GM makes it functional and affordable. FoodNavigator.com. www.foodnavigator.com/Article/2021/12/10/Fooditive-develops-genetically-modified-cow-free-casein-in-Europe
223 thosevegancowboys.com
224 Bremer M, 19 december 2022. Those Vegan Cowboys presenteert eerste kaas. Foodbusiness, www.foodbusiness.nl/vlees-eiwitten/artikel/10902125/those-vegan-cowboys-presenteert-eerste-kaas
225 VTT (2022). Finnish startup Onego Bio Ltd raises EUR 10 million in seed funding to commercialize a breakthrough technology to produce egg white without chickens. www.vttresearch.com/en/news-and-ideas/finnish-startup-onego-bio-ltd-raises-eur-10-million-seed-funding-commercialize
226 Vegconomist, 10 januari 2022. Scientist in Finland develop fungi-based egg white, vegconomist.com/food-and-beverage/egg-alternatives/fungi-based-egg-white/
227 Reynolds M (2018). The clean meat industry is racing to ditch its reliance on foetal blood. WIRED, www.wired.co.uk/article/scaling-clean-meat-serum-just-finless-foods-mosa-meat
228 Lee DY *et al*. (2022). Review of the current research on fetal bovine serum and the development of cultured meat. Food Sci. Anim. Resour. 42: 775-799, doi: 10.5851/kosfa.2022.e46
229 Bovenkerk B (2022). Een vernieuwde verhouding tussen gezondheid van mens, dier en milieu na de coronapandemie. 9e Els Borst Lezing. Den Haag: Centrum voor Ethiek en Gezondheid
230 Messmer T *et al*. (2022). A serum-free media formulation for cultured meat production supports bovine satellite cell differentiation in the absence of serum starvation. Nat. Food 3: 74–85 doi.org/10.1038/s43016-021-00419-1
231 CNA, 10 juni 2022. Largest cultivated chicken meat facility in Asia breaks ground in Singapore. www.channelnewsasia.com/singapore/cultivated-cultured-lab-chicken-good-meat-josh-tetrick-singapore-2739016
232 Reuters, 16 november 2022. Lab-grown meat cleared for human consumption by U.S. regulator, www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/lab-grown-meat-cleared-human-consumption-by-us-regulator-2022-11-16/
233 RTL Nieuws, 15 maart 2022. Kweekvlees is hard op weg naar jouw bord: Tweede Kamer wil proeverijen toestaan
234 Dutkiewicz J & Rosenberg GN (2021). Man v food: is lab-grown meat really going to solve our nasty agriculture problem? www.theguardian.com/news/2021/jul/29/lab-grown-meat-factory-farms-industrial-agriculture-animals
235 Humbird D (2021). Scale-up economics for cultured meat. Biotechnol. Bioeng. 118: 3239–3250, doi.org/10.1002/bit.27848
236 Allan JS *et al*. (2019). Bioprocess design considerations for cultured meat production with a focus on the expansion bioreactor. Front. Sustain. Food Syst. 3, doi.org/10.3389/fsufs.2019.00044
237 The Guardian, 6 december 2021. World's largest lab-grown steak unveiled by Israeli firm. www.theguardian.com/environment/2021/dec/08/worlds-largest-lab-grown-steak-unveiled-by-israeli-firm
238 steakholderfoods.com
239 Garrison GL *et al*. (2022). How much will large-scale production of cell-cultured meat cost? J. Agric. Food Res. 10, doi.org/10.1016/j.jafr.2022.100358
240 Sinke P & Odegard I (2021). LCA of cultivated meat. Future projections for different scenarios. Delft: CE Delft.
241 SDG Nederland (2022). Investering van kabinet in kweekvlees brengt SDG's een stap verder
242 Stichting CANS, 21 oktober 2022. Nederlandse overheid bevestigt 60M investering in cellulaire agricultuur. www.cellulaireagricultuur.nl/nieuws
243 Santo RE *et al*. (2020). Considering Plant-Based Meat Substitutes and Cell-Based Meats: A Public Health and Food Systems Perspective. Front. Sustain. Food Syst. 4, DOI=10.3389/fsufs.2020.00134
244 Vergeer R *et al*. (2021). TEA of cultivated meat Future projections of different scenarios – corrigendum. CE Delft, Delft
245 Fassler J (2021). Lab-grown meat is supposed to be inevitable. The science tells a different story. The Counter, thecounter.org/lab-grown-cultivated-meat-cost-at-scale/
246 The Biomanufacturing Blog, 16 oktober 2021. The global biomanufacturing capacity problem. blog.culturebiosciences.com/global-biomanufacturing-capacity-problem
247 Treich N (2021). Cultured Meat: Promises and Challenges. Environ. Resource Econ. 79: 33–61 doi.org/10.1007/s10640-021-00551-3.

248 GMWatch, 20 september 2022. Rat feeding study suggests the Impossible Burger may not be safe to eat. www.gmwatch.org/en/106-news/latest-news/20099-rat-feeding-study-suggests-the-impossible-burger-may-not-be-safe-to-eat
249 Etc Group, 8 augustus 2017, "Bleeding" veggie burger has "no basis for safety," according to FDA, www.etcgroup.org/content/bleeding-veggie-burger-has-no-basis-safety-according-fda
250 Van der Weele C & Driessen C (2019). How normal meat becomes stranger as cultured meat becomes more normal; ambivalence and ambiguity below the surface of behavior. Front. Sustain. Food Syst. 3: 69, doi:10.3389/fsufs.2019.00069.
251 Wageningen UR. Voorbeeld moderne biotechnologie: chymosine. www.wur.nl/nl/onderwijs-opleidingen/bachelor/bsc-opleidingen/bsc-biotechnologie/meer-over/chymosine.htm
252 Rijksdienst voor Ondernemend Nederland. www.rvo.nl/sites/default/files/2022-06/Productdossier-BGA-Gouda-Holland.pdf
253 Rijksdienst voor Ondernemend Nederland. www.rvo.nl/sites/default/files/2022-06/Productdossier-BGA-Edam-Holland_0.pdf
254 WUR. Project Kweekvlees als nieuwe optie voor boeren? www.wur.nl/en/project/Kweekvlees-als-nieuwe-optie-voor-boeren.htm
255 RESPECTfarms, the world's first cultivated meat farm, www.respectfarms.com/
256 European Commission. New techniques in biotechnology, ec.europa.eu/food/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology_en
257 food.ec.europa.eu/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology_en
258 Kamerstukken II, 27 428 Beleidsnota Biotechnologie, Nr 255, Motie Geurts en Dik-Faber over vrijstelling van cisgenese-technieken van de GMO-wetgeving, 5
259 Kamerstukken II, 27 428 Beleidsnota Biotechnologie, Nr 391, Gewijzigde motie van het lid Van der Plas ter vervanging van die gedrukt onder nr. 387
260 Kamerstukken II, 27 428 Beleidsnota Biotechnologie Nr 355, Brief van de staatssecretaris van Infrastructuur en Waterstaat: Voortgangsbrief modernisering veiligheidsbeleid biotechnologie
261 Kamerstukken II, 27 428 Beleidsnota Biotechnologie, Nr 255, Motie Geurts en Dik-Faber over vrijstelling van cisgenese-technieken van de GMO-wetgeving, 5, 27 428 Beleidsnota Biotechnologie, Nr 337, Motie van de leden Ouwehand en Smaling over het behoud van keuzevrijheid als pijler van het biotechnologiebeleid
262 BioJournaal, 17 november 2022. Jan Plagge, Bioland: "Gentechniekvrije landbouw in Europa in gevaar" www.biojournaal.nl/article/9478869/jan-plagge-bioland-gentechniekvrije-landbouw-in-europa-in-gevaar
263 Glastuinbouw Nederland. 29 juni 2017. Ontknoping in discussie over octrooirecht plantenveredeling, www.glastuinbouwnederland.nl/nieuws/ontknoping-in-discussie-over-octrooirecht-plantenveredeling/
264 Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council on novel foods, amending Regulation (EU) No. 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No. 258/97 of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No. 1852/2001.
265 Vork, 28 augustus 2018. Kweekvlees achter de tralies van novel food-wetgeving. www.vork.org/nieuws/kweekvlees-achter-de-tralies-van-novel-food-wetgeving/
266 Nieuwe Oogst, 5 november 2021. Lega tegen EU-subsidie voor Nederlands kweekvlees. www.nieuweoogst.nl/nieuws/2021/11/05/lega-tegen-eu-subsidie-voor-nederlands-kweekvlees
267 Italy 24 News. 23 oktober 2022. Parmesan, Prosek and synthetic steaks: the defense of Made in Italy starts with Meloni. news.italy-24.com/news/155973/Parmesan-Prosek-and-synthetic-steaks-the-defense-of-Made-in-Italy-starts-with-Meloni.html
268 Dunleavy K, 31 mei 2022. The top 20 drugs by worldwide sales in 2021. FiercePharma, www.fiercepharma.com/special-reports/top-20-drugs-worldwide-sales-2021
269 Gardy JL & Loman NJ (2018) Towards a genomics-informed real-time, global pathogen surveillance system. Nat. Rev. Genet. 19: 9-20, DOI: 10.1038/nrg.2017.88
270 Huo W *et al*. (2021) Miniaturized DNA sequencers for personal use: unreachable dreams or achievable goals. Front. Nanotechnol. 3: 628861, doi.org/10.3389/fnano.2021.628861
271 Jaarverslag PGT Nederland, PGT Nederland
272 Davis N (2021). Whole genome sequencing of all UK newborns 'would have public support'. The Guardian 4 July 2021
273 Capelouto SM *et al*. (2018) Sex selection for non-medical indications: a survey of current pre-implantation genetic screening practices among U.S. ART clinics. J. Assist. Reprod. Genet. 35:409–416, doi.org/10.1007/s10815-017-1076-2
274 Forzano F *et al*. (2022). The use of polygenic risk scores in pre-implantation genetic testing: an unproven, unethical practice. Eur. J. Hum. Genet. 30: 493–495, doi.org/10.1038/s41431-021-01000-x
275 VERORDENING (EU) 2017/746 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 5 april 2017 betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek en tot intrekking van Richtlijn 98/79/EG en Besluit 2010/227/EU van de Commissie. Publicatieblad van de Europese Unie L 117/176, 5 mei 2017.
276 Forzano F *et al*. (2021). ESHG warns against misuses of genetic tests and biobanks for discrimination purposes. Eur. J. Hum. Genet. 29: 894–896, doi.org/10.1038/s41431-020-00786-6
277 Normile D (2021). Genetic papers from China face ethical scrutiny. Science 373: 727-728, DOI: 10.1126/science.373.6556.727
278 Bangma A *et al*. (2020). Predicted efficacy of a pharmacogenetic passport for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol. Ther. 51: 1105–1115, doi: 10.1111/apt.15762
279 Van der Wouden CH *et al*. (2022). Cost-effectiveness of pharmacogenetics-guided prescribing to prevent gene-drug-related deaths. A decision-analytic model. Front. Pharmacol. 13:918493, , doi.org/10.3389/fphar.2022.918493
280 Swen JJ *et al*. (2023). A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster randomised crossover implementation study. Lancet 401: 347–56, DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01841-4
281 Rigter T *et al*. (2020). Implementation of pharmacogenetics in primary care: a multi-stakeholder perspective. Front. Genet. 11: 10, doi.org/10.3389/fgene.2020.00010
282 KNMP en NVZA 2019 Brochure Farmacogenetica en de apotheker. Den Haag: KNMP.
283 European Commission. Shaping Europe's digital future. European '1+ Million Genomes' Initiative. digital-strategy. ec.europa.eu/en/policies/1-million-genomes
284 Health RI. Enabling data driven health: connect, share and reuse, health-ri.nl
285 European Commission. Public Health: European Health Data Space, health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space_en
286 The White House. 12 september 2022, Executive order on advancing biotechnology and biomanufacturing innovation for a sustainable, safe, and secure American bioeconomy, www.whitehouse.gov/briefing-room/presidential-actions/2022/09/12/executive-order-on-advancing-biotechnology-and-biomanufacturing-innovation-for-a-sustainable-safe-and-secure-american-bioeconomy
287 Bekaert B *et al*. (2022). CRISPR/Cas gene editing in the human germline. Sem. Cell Dev. Biol. 131: 93-107, doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.012
288 De Wert G *et al*. (2018). Responsible innovation in human germline gene editing: Background document to the recommendations of ESHG and ESHRE. Eur. J. Hum. Genet. 26: 450–470
289 Gutierrez N (2022). What's next for the gene-edited children from CRISPR trial in China? New Scientist 3393
290 Ormond KE *et al*. (2017). Human Germline Genome Editing. Am. J. Hum. Genet. 101: 167–176, doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.012
291 De Wert G *et al*. (2018). Human germline gene editing. Recommendations of ESHG and ESHRE. Eur. J. Hum. Genet. 26: 445–449, doi: 10.1038/s41431-017-0077-z.
292 WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing (2021). Human genome editing: Position paper. Geneva: World Health Organization
293 Baylis F *et al*. (2020). Human germline and heritable genome editing: The Global Policy Landscape. CRISP JI 3: 365-377, DOI: 10.1089/crispr.2020.0082
294 COGEM en Gezondheidsraad (2017). Ingrijpen in het DNA van de mens - Maatschappelijke en morele implicaties van kiembaanmodificatie. Bilthoven: COGEM

295 Dondorp WJ *et al*. (2021). Derde evaluatie embryowet. Den Haag: ZonMw; Reeks evaluatie regelgeving: deel 50
296 DNA-dialoog 2021 Resultaten van de DNA-dialoog – Zo denken Nederlanders over het aanpassen van embryo-DNA: Den Haag: Rathenau Instituut.
297 Van Dijke I *et al*. (2021). Should germline genome editing be allowed? The effect of treatment characteristics on public acceptability. Hum. Reprod. 36: 465-78, DOI: 10.1093/humrep/deaa212
298 RICHTLIJN 2009/41/EG van het Europees parlement en de Raad van 6 mei 2009 inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen
299 Duizer E *et al*. (2023). Wild poliovirus type 3 (WPV3)-shedding event following detection in environmental surveillance of poliovirus essential facilities, the Netherlands, November 2022 to January 2023. Euro Surveill. 28: pii=2300049. doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.5.2300049
300 Kowalzik F *et al*. (2021). mRNA-based vaccines. Vaccines 9: 390, doi.org/10.3390/vaccines9040390
301 Bull JJ (2015). Evolutionary reversion of live viral vaccines: Can genetic engineering subdue it? Virus Evol. 1: vev005, doi.org/10.1093/ve/vev005
302 WHO 2022 Detection of circulating vaccine derived polio virus 2 (cVDPV2) in environmental samples – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland and the United States of America. Geneva: WHO, 14 Sept 2022.
303 Chaudhary N *et al*. (2021). mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. Nat. Rev. Drug Discov. 20: 817-838, doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5
304 Hogan MJ & Pardi N (2022) mRNA vaccines in the COVID-19 pandemic and beyond. Annu. Rev. Med. 73: 17–39, , DOI: 10.1146/annurev-med-042420-112725
305 Szabó GT *et al* (2022). COVID-19 mRNA vaccines: platforms and current developments. Mol. Ther. 30: 1850-1868, doi: 10.1016/j.ymthe.2022.02.016
306 Huang X *et al*. (2022). The landscape of mRNA nanomedicine. Nat. Med. 28: 2273–2287 doi.org/10.1038/s41591-022-02061-1
307 Kis Z *et al*. (2020). Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response. Journal of Advanced Manufacturing and Processing 2:e10060, doi.org/10.1002/amp2.10060
308 Kis Z *et al*. (2021). Resources, production scales and time required for producing rna vaccines for the global pandemic demand. Vaccines 9, 3, dx.doi.org/10.3390/vaccines9010003
309 Bidram M *et al*. (2021). mRNA-based cancer vaccines: a therapeutic strategy for the treatment of melanoma patients. Vaccines 9: 1060, DOI: 10.3390/vaccines9101060
310 Steenhuysen J & Erman M (2022). Positive Moderna, Merck cancer vaccine data advances mRNA promise, shares rise. Chicago: Reuters December 13
311 Mendonca SA *et al*. (2021). Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. NPJ Vaccines 6: 97, doi.org/10.1038/s41541-021-00356-x
312 Paston SJ *et al*. (2021). Cancer vaccines, adjuvants, and delivery systems. Front. Immunol. 12: 627932, doi.org/10.3389/fimmu.2021.627932
313 Murphy AA *et al*. (2016). Self-disseminating vaccines for emerging infectious diseases. Expert Rev. Vaccines 15: 31–39, doi: 10.1586/14760584.2016.1106942
314 Nuismer SL *et al*. (2016). Eradicating infectious disease using weakly transmissible vaccines. Proc. R. Soc. B 283: 20161903, doi.org/10.1098/rspb.2016.1903
315 Nuismer SL & Bull JJ (2020). Self-disseminating vaccines to suppress zoonoses. Nat. Ecol. Evol. 4: 1168-1173, doi.org/10.1038/s41559-020-1254-y
316 Torres JM *et al*. (2001). First field trial of a transmissible recombinant vaccine against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease. Vaccine 19: 4536–4543, DOI: 10.1016/s0264-410x(01)00184-0
317 Marzi A *et al*. (2016). Cytomegalovirus-based vaccine expressing Ebola virus glycoprotein protects nonhuman primates from Ebola virus infection. Sci. Rep. 6: 21674, doi.org/10.1038/srep21674
318 Lentzos F *et al*. (2022). Eroding norms over release of self-spreading viruses. Science 375: 31-33, DOI: 10.1126/science.abj5593
319 Streicker DG *et al*. (2022). Self-spreading vaccines: base policy on evidence. Science 375: 1362-1363, DOI: 10.1126/science.abo0238
320 Smith JA & Sandbrink JB (2022). Biosecurity in an age of open science. PLoS Biol. 20(4): e3001600. doi.org/10.1371/journal.pbio.3001600
321 Mackelprang R *et al*. (2022). Making security viral: Shifting engineering biology culture and publishing. ACS Synth. Biol. 11: 522−527, doi.org/10.1021/acssynbio.1c00324
322 Verdrag tot verbod van de ontwikkeling, de productie en de aanleg van voorraden van bacteriologische (biologische) en toxinewapens en inzake de vernietiging van deze wapens, wetten.overheid.nl/BWBV0003925/1981-06-22
323 Verordening (EU) 2021/821 VAN HET Europees parlement en de Raad van 20 mei 2021 tot instelling van een Unieregeling voor controle op de uitvoer, de tussenhandel, de technische bijstand, de doorvoer en de overbrenging van producten voor tweeërlei gebruik
324 Vennis IM *et al*. (2022). Complementarity of international instruments in the field of biosecurity. Front. Public Health 10:894389, doi: 10.3389/fpubh.2022.894389
325 Lev O (2019). Regulating dual-use research: Lessons from Israel and the United States. J. Biosaf. Biosecur. 1: 80-85, doi.org/10.1016/j.jobb.2019.06.001
326 Bureau biosecurity, www.bureaubiosecurity.nl/
327 Trump BD *et al*. (2020). Building biosecurity for synthetic biology. Mol. Syst. Biol. 16: e9723, doi.org/10.15252/msb.20209723
328 Kassianos G *et al*. (2022). Addressing COVID-19 vaccine hesitancy. Drugs Context 11: 2021-12-3, doi: 10.7573/dic.2021-12-3
329 Gezondheidsraad (2021). Ethische en juridische afwegingen COVID-19 vaccinaties. GR2021/03.
330 WHO 2021 COVID-19 and mandatory vaccination: ethical considerations and caveats. Policy brief 13 April 2021. Geneva: WHO
331 Bardosh K *et al*. (2022). The unintended consequences of COVID-19 vaccine policy - why mandates passports and restrictions may cause more harm than good. BMJ Glob. Health 7:e008684
332 Gibelli F *et al*. (2022). COVID-19 compulsory vaccination - legal and bioethical controversies. Front. Med. 9: 821522
333 EU 2020. REGULATION (EU) 2020/1043 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 15 July 2020 on the conduct of clinical trials with and supply of medicinal products for human use containing or consisting of genetically modified organisms intended to treat or prevent coronavirus disease (COVID-19). Off. J. 2020, L 231/12.
334 Le Blansch K *et al*. (2022). Veerkrachtig biotechnologiebeleid.Lessen uit coronacrisis: Kansen voor een veerkrachtiger biotechnologiebeleid. COGEM onderzoeksrapport CGM2022-05
335 COGEM (2022). Aanbieding onderzoeksrapport 'Veerkrachtig biotechnologiebeleid'. Briefadvies CGM/221216-01
336 Baldo A *et al*. (2021). Environmental risk assessment of recombinant viral vector vaccines against SARS-Cov-2. Vaccines 9: 453, DOI: 10.3390/vaccines9050453
337 Berns K *et al*. (2012). Adaptations of avian flu virus are a cause for concern. Nature 482: 153-154, doi.org/10.1038/482153a
338 Kaiser J, 22 oktober 2014. Researchers rail against moratorium on risky virus experiments. Science, doi: 10.1126/article.53164
339 Kaiser J, 17 november 2014. Moratorium on risky virology studies leaves work at 14 institutions in limbo. Science, doi: 10.1126/article.71505
340 Kupferschmidt K, 6 juli 2017. How Canadian researchers reconstituted an extinct poxvirus for $100,000 using mail-order DNA. Science, www.science.org/content/article/how-canadian-researchers-reconstituted-extinct-poxvirus-100000-using-mail-order-dna
341 Dance A (2021). The shifting sands of 'gain-of-function' research. Nature 598: 554-557, doi: doi.org/10.1038/d41586-021-02903-x
342 Shinomiya N *et al*. (2022). Reconsidering the need for gain-of-function research on enhanced potential pandemic pathogens in the post-COVID-19 era. Front. Bioeng. Biotechnol., Sec. Biosafety and Biosecurity, doi.org/10.3389/fbioe.2022.966586
343 Kaiser J (2022). Making trouble. The United States is moving to tighten oversight of studies that could make viruses more dangerous. But how far should it go. Science 378: 242-245, doi.org/10.1126/science.adf3764
344 Lentzos F *et al*. (2022). The urgent need for an overhaul of global biorisk management. CTC Sentinel 15: 23-29

345 Kamerstukken II, 2 november 2022. Antwoord op vragen van het lid Van Haga over hoog-risico bio-laboratoria en gain-of-function onderzoek
346 Goodrum F *et al*. (2023). Virology under the Microscope—a Call for Rational Discourse. mBio DOI: doi.org/10.1128/mbio.00188-23
347 Bulletin of the Atomic Scientists, thebulletin.org/pathogens-project/
348 Bell JA & Nuzzo JB (2021). 2021 Global Health Security Index: Advancing Collective Action and Accountability amid Global Crisis, issuu.com/nuclearthreatinitiative/docs/2021_ghsindexfullreport_final
349 Quinn C *et al*. (2019). Estimating the clinical pipeline of cell and gene therapies and their potential economic impact on the US healthcare system. Value Health 22: 621-626, DOI: doi.org/10.1016/j.jval.2019.03.014
350 Loket gentherapie, http://www.loket.gentherapie.nl
351 Pan K *et al*. (2022). CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. J. Exp. Clin. Cancer Res. 41: 119, doi.org/10.1186/s13046-022-02327-z
352 Albinger N *et al*. (2021). Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. Gene Ther. 28: 513–527, doi.org/10.1038/s41434-021-00246-w
353 MedNet, www.mednet.nl/nieuws/platform-dare-nl-gaat-meer-cel-en-gentherapie-naar-de-kliniek-brengen/
354 Grigor EJM *et al*. (2019). Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapy in cancer: A systematic review and meta-analysis. Transfus. Med. Rev. 33: 98-110, doi.org/10.1016/j.tmrv.2019.01.005.
355 Zhao Z *et al*. (2021). Viral vector-based gene therapies in the clinic. Bioeng. Transl. Med. 7: e10258, doi: 10.1002/btm2.10258.
356 Van Putten EHP *et al*. (2022). Convection enhanced delivery of the oncolytic Adenovirus Delta24-RGD in patients with recurrent gbm: a Phase I clinical trial including correlative studies. Clin. Cancer Res. 28: 1572–1585, DOI: 10.1158/1078-0432. CCR-21-3324
357 Roestenberg M *et al*. (2020). A double-blind, placebo-controlled phase 1/2a trial of the genetically attenuated malaria vaccine PfSPZ-GA1. Sc.i. Transl. Med 12: 544, doi: 10.1126/scitranslmed.aaz5629.
358 Frangoul H *et al*. (2021). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and -thalassemia. N. Engl. J. Med. 384: 252-260, DOI: 10.1056/NEJMoa2031054
359 Gallegher J, 11 december 2022. Base editing: Revolutionary therapy clears girl's incurable cancer (leukemia). BBC News, www.bbc.com/news/health-63859184
360 Gillmore JD *et al*. (2021). CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. N. Engl. J. Med. 385: 493-502, DOI: 10.1056/NEJMoa2107454
361 Stein R (2021). The CRISPR revolution. A Gene-editing experiment let these patients with vision loss see color again. Shots Health news from NPR, September 29, 2021.
362 Amsterdam UMC, amsterdamumc.org/nl/vandaag/eerste-nederlandse-patient-behandeld-met-crispr-cas9.htm
363 CRISPR Medicine News, crisprmedicinenews.com/news/crispr-trial-update-ntla-2002-for-hereditary-angioedema/
364 Ten Ham R *et al*. (2018). Challenges in advanced therapy medicinal product development: a survey among companies in Europe. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 11: 121–130, doi: 10.1016/j.omtm.2018.10.003
365 Capra E *et al*. (2019). Gene therapy coming of age: Opportunities and challenges to getting ahead. www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/gene-therapy-coming-of-age-opportunities-and-challenges-to-getting-ahead#
366 Eskes ECB *et al*. (2022). Patients' view on gene therapy development for lysosomal storage disorders: a qualitative study. Orphanet J. Rare Dis. 17: 383, doi.org/10.1186/s13023-022-02543-y
367 Zorginstituut Nederland (2022). Pakketadvies sluisgeneesmiddel atidarsagene autotemcel (Libmeldy®). Diemen: ZIN 22 september 2022
368 Centrum voor Ethiek en Gezondheid (2022) Medische crowdfunding: een ethische verkenning van online inzamelacties. Den Haag: CEG, publicatienummer 2022/1.
369 Rijksuniversiteit Groningen, 28 september 2020. Grant worth 30 million for UMCG research into promising new cancer treatment. www.rug.nl/news/2020/09/grant-worth-30-million-for-umcg-research-into-promising-new- cancer-treatment?lang=en.
370 Zorginstituut Nederland, 24 september 2020. 30 miljoen subsidie voor UMCG-onderzoek naar veelbelovende kankerbehandeling. www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2020/09/24/car-t-cellen-veelbelovende-zorg
371 Utrecht Science Park, 21 april 2021. Feestelijke opening Prodigy voor lokale CAR-T productie Prinses Máxima Centrum. www.utrechtsciencepark.nl/nl/over-het-park/nieuws/feestelijke-opening-prodigy-voor-lokale-car-t-productie-prinses-maxima-centrum
372 Kamerstukken II, vergaderjaar 2021–2022, 29 477, nr. 748. Brief van de minister van volksgezondheid, welzijn en sport
373 COGEM (2020). Beoordeling van risico's voor derden bij gentherapiestudies met replicatie-deficiënte ggo's en gg-T-cellen. COGEM advies CGM/200123-01
374 Rigter T *et al*. (2021). Moving somatic gene editing to the clinic: routes to market access and reimbursement in Europe. Eur. J. Hum. Genet. 29: 1477–1484, doi.org/10.1038/s41431-021-00877-y
375 Kim J *et al*. (2019). Patient-customized oligonucleotide therapy for a rare genetic disease. N. Engl. J. Med. 381: 1644–1652, doi: 10.1056/NEJMoa1813279
376 Nederlandse Transplantatie Stichting (2022). Organen: cijfers afgelopen maanden, www.transplantatiestichting.nl/publicaties-en-naslag/cijfers-over-donatie-en-transplantatie/organen-cijfers-afgelopen-maanden
377 Servick K. (2017) CRISPR slices virus genes out of pigs, but will it make organ transplants to humans safer? Science doi: 10.1126/science.aan7227
378 Güell M. (2020). Genome-Wide PERV Inactivation in pigs using CRISPR/Cas9. In: Costa, C. (eds) Xenotransplantation. Methods in Molecular Biology, vol 2110. Humana, New York, NY. doi.org/10.1007/978-1-0716-0255-3_10
379 Zheng S *et al*. (2022) Efficient and safe editing of porcine endogenous retrovirus genomes by multiple-site base-editing editor. Cells 11: 3975, doi.org/10.3390/cells11243975
380 NYU Langone Press release NYU Langone health performs second successful xenotransplantation surgery, nyulangone.org/news/nyu-langone-health-performs-second-successful-xenotransplantation-surgery
381 Montgomery RA *et al*. (2022). Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. N. Engl. J. Med. 386: 1889-1898, DOI: 10.1056/NEJMoa2120238.
382 Reardon S (2022). First pig kidneys transplanted into people: what scientists think. Nature 605: 597-598, doi: doi.org/10.1038/d41586-022-01418-3.
383 Kotz D (2022). University of Maryland school of medicine faculty scientists and clinicians perform historic first successful transplant of porcine heart into adult human with end-stage heart disease, www.medschool.umaryland.edu/news/2022/University-of-Maryland-School-of-Medicine-Faculty-Scientists-and-Clinicians-Perform-Historic-First-Successful-Transplant-of-Porcine-Heart-into-Adult-Human-with-End-Stage-Heart-Disease.html
384 Regalado A (2022). The xenotransplant patient who died received a heart infected with a pig virus, MIT Technology Review, www.technologyreview.com/2022/05/04/1051725/xenotransplant-patient-died-received-heart-infected-with-pig-virus/
385 Griffith BP *et al*. (2022). Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. N. Engl. J .Med. 387: 35-44, DOI: 10.1056/NEJMoa2201422.
386 Press release NYU Langone Health, nyulangone.org/news/successful-heart-xenotransplant-experiments-nyu-langone-set-protocol-pig-human-organ-transplants.
387 Wade G (2022). Modified pig hearts transplanted into dead people kept on life support. NewScientist 3396.
388 Gezondheidsraad (2019). De regulering van cybriden en chimaeren. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019/14.
389 Tan T *et al*. (2021). Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo. Cell. 184:3 589, DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.020.
390 De Souza N (2018). Organoïds. Nat. Methods 15: 23.
391 Bredenoord AI *et al*. (2017). Human tissues in a dish: the research and ethical implications of organoid technology. Science 355, eaaf9414.

392 Muilwijk D *et al*. (2022). Forskolin-induced organoid swelling is associated with long-term CF disease progression. Eur. Respir. J. 2100508, DOI: 10.1183/13993003.00508-202
393 Dekkers JF *et al*. (2016) Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. Sci. Transl. Med. 8: 344ra84, DOI: 10.1126/scitranslmed.aad8278
394 Fathi M *et al*. (2021) Functional 3-dimensional retinal organoids: technical progress and existing challenges. Front. Neurosci. 15:668857, doi.org/10.3389/fnins.2021.668857
395 Pa ca SP (2019). Assembling human brain organoids. Science 363: 126-127. doi: 10.1126/science.aau572.
396 Trujillo CA *et al*. (2019). Complex oscillatory waves emerging from cortical organoids model early human brain network development. Cell Stem Cell 25: 558-569.e7, DOI: 10.1016/j.stem.2019.08.002.
397 Mansour A *et al*. (2018). An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. Nat. Biotechnol. 36: 432-441 doi.org/10.1038/nbt.4127.
398 Real R *et al*. (2018). In vivo modeling of human neuron dynamics and Down syndrome. Science 362, DOI: 10.1126/science.aau1810.
399 Chang AN *et al*. (2018). Neural blastocyst complementation enables mouse forebrain organogenesis. Nature 563: 126–130. doi.org/10.1038/s41586-018-0586-0.
400 Kitahara T *et al*. (2020) Axonal extensions along corticospinal tracts from transplanted human cerebral organoids. Stem Cell. Rep. 15: 467-481, DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.06.016.
401 Reardon S. (2022) Human brain cells implanted in rats prompt excitement – and concern. Nature 610: 427, doi: 10.1038/d41586-022-03238-x
402 Revah O *et al*. (2022) Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. Nature 610: 319-326, doi.org/10.1038/s41586-022-05277-w
403 Powell K (2022). Hybrid brains: the ethics of transplanting human neurons into animals. Nature 608: 22-25, doi: doi.org/10.1038/d41586-022-02073-4
404 Le Bras A (2020). A new chimeric model to study human brain development and disease. Lab. Anim. 49: 46, doi.org/10.1038/s41684-020-0477-5
405 Linaro D *et al*. (2019) Xenotransplanted human cortical neurons reveal species-specific development and functional integration into mouse visual circuits. Neuron 104: 972–986, DOI: 10.1016/j.neuron.2019.10.002
406 NOS, 20 oktober 2021. 'Doorbraak': voor het eerst varkensnier bij mens geplaatst
407 Raad voor Dierenaangelegenheden (2021). RDA notitie - orgaankweek in dieren. Den Haag: RDA
408 Willems Y *et al*. (2022). Het dier als donor – Een maatschappelijke dialoog over het gebruiken van dieren voor orgaantransplantatie bij de mens. Den Haag: Rathenau Instituut
409 Reardon S (2020). Can lab-grown brains become conscious? Nature 586: 658-661, www.nature.com/articles/d41586-020-02986-y
410 Kwisda K *et al*. (2020). Ethical arguments concerning human-animal chimera research: a systematic review. BMC Med. Ethics 21: 24, doi.org/10.1186/s12910-020-00465-7
411 BBC (2021). Human cells grown in monkey embryos spark ethical debate, www.bbc.com/news/science-environment-56767517
412 NPR (2021). Scientists create early embryos that are part human, part monkey. www.npr.org/sections/health-shots/2021/04/15/987164563/scientists-create-early-embryos-that-are-part-human-part-monkey.
413 Hyun I (2019). Ethical considerations for human–animal neurological chimera research: mouse models and beyond. EMBO J. 38: e103331, doi: 10.15252/embj.2019103331
414 Koplin JJ & Savulescu J (2019). Time to rethink the law on part-human chimeras, J. Law Biosci. 6: 37–50, doi.org/10.1093/jlb/lsz005
415 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2021). the emerging field of human neural organoids, transplants, and chimeras: science, ethics, and governance. Washington, DC: The National Academies Press, doi.org/10.17226/26078
416 Kaiser J (2021). Studies that make brainlike structures or add human cells to animal brains are ethical, for now, panel says. Science, DOI: 10.1126/science.abi9161
417 Laxminarayan R (2022). The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. The Lancet 399: 606-607, DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00087-3
418 Plackett B (2020). No money for new drugs. Nature 586: S50-S52.
419 Hegemann JD *et al*. (2023). Current developments in antibiotic discovery. EMBO Rep. 24: e56184, doi.org/10.15252/embr.202256184
420 Walesch S *et al*. (2023). Fighting antibiotic resistance—strategies and (pre)clinical developments to find new antibacterials. EMBO Rep. 24: e56033, doi.org/10.15252/embr.202256033
421 Wu Y *et al*. (2021) Engineered CRISPR-Cas systems for the detection and control of antibiotic-resistant infections. J. Nanobiotechnol. 19: 401, doi.org/10.1186/s12951-021-01132-8
422 Chernov VM *et al*. (2019). Omics of antimicrobials and antimicrobial resistance, Expert Opinion on Drug Discovery, DOI: 10.1080/17460441.2019.1588880
423 Ghaly TM *et al*. (2021). The natural history of integrons. Microorganisms 9: 2212, doi.org/10.3390/microorganisms9112212
424 Ling LL *et al*. (2015). A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. Nature 517: 455-459, doi.org/10.1038/nature14098
425 Gunjal VB *et al*. (2020). Teixobactin : a paving stone toward a new class of antibiotics? J. Med. Chem. 63: 12171-12195, doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00173.
426 Shukla R *et al*. (2020). Mode of action of teixobactins in cellular membranes. Nat. Commun. 11: 2848, doi.org/10.1038/s41467-020-16600-2
427 Shukla R *et al*. (2022). Teixobactin kills bacteria by a two-pronged attack on the cell envelope. Nature 608: 390-396, doi.org/10.1038/s41586-022-05019-y
428 Kim P *et al*. (2021). Phase 1b Results of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety for LBP-EC01, a CRISPR-Cas3 enhanced Bacteriophage Cocktail Targeting Escherichia coli that Cause Urinary Tract Infections. Abstract 1083. Abstracts OFID 2021:8 (Suppl 1) S633.
429 Dedrick RM *et al*. (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug resistant Mycobacterium abscessus. Nat. Med. 25: 730-733, DOI: 10.1038/s41591-019-0437-z
430 Nick JA *et al*. (2022). Host and pathogen response to bacteriophage engineered against Mycobacterium abscessus lung infection. Cell 185: 1860-1874, DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.024
431 Dedrick RM *et al*. (2023). Phage Therapy of mycobacterium infections: compassionate use of phages in 20 patients with drug-resistant mycobacterial disease. CID 76: 103-112, DOI: 10.1093/cid/ciac453
432 Kiga K *et al*. (2020). Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria. Nat. Commun. 11: 2934, doi.org/10.1038/s41467-020-16731-6
433 Araya DP *et al*. (2021). CRISPR-based antimicrobials to obstruct antibiotic-resistant and pathogenic bacteria. PLoS Pathog 17: e1009672, doi.org/10.1371/journal.ppat.1009672
434 One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP), Adisasmito WB *et al*. (2022) One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. PLoS Pathog. 18: e1010537, doi.org/10.1371/journal.ppat.1010537
435 Hoek M *et al*. (2021) Een One Health-benadering voor infectieziekten. Ned. Tijdschr. Med. Microbiol. 29: 101-104
436 Kaebnick GE *et al*. (2014). The ethics of synthetic biology: next steps and prior questions. Hastings Center Report 44: S4-S26, doi.org/10.1002/hast.392
437 Gibson DG *et al*. (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. Science 239: 52-56, doi: 10.1126/science.1190719
438 Pelletier JF *et al*. (2021). Genetic requirements for cell division in a genomically minimal cell. Cell 184: 2430-2440, DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.008

439 NIST (2021). Scientists create simple synthetic cell that grows and divides normally. www.nist.gov/news-events/news/2021/03/scientists-create-simple-synthetic-cell-grows-and-divides-normally
440 BaSyC, www.basyc.nl/
441 DeFrancesco L (2021). Synthetic virology: the experts speak. Nat. Biotechnol. 39: 1185–1193, doi.org/10.1038/s41587-021-01078-0
442 White RA (2021). The future of virology is synthetic. mSystems 6: e00770-21, doi.org/10.1128/mSystems.00770-21
443 SynVaccine. www.synvaccine.com/what-we-do
444 Tarazi S *et al*. (2022). Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naïve ESCs. Cell, DOI: doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.028
445 HLN, 3 augustus 2022. Geen eicel of sperma meer nodig: wetenschappers maken voor het eerst "synthetische embryo's". www.hln.be/wetenschap/geen-eicel-of-sperma-meer-nodig-wetenschappers-maken-voor-het-eerst-synthetische-embryo-s~a10280f9/ s
446 Van Beers BC (2022). De silicolonisatie van het recht - over de wisselwerking tussen recht, biowetenschappen en Big Tech. Oratie Vrije Universiteit van Amsterdam, 1 april 2022.
447 Kriegman S *et al*. (2021), Kinematic self-replication in reconfigurable organisms. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118: e2112672118, doi.org/10.1073/pnas.2112672118
448 Neuman S (2021). Living robots made in a lab have found a new way to self-replicate, researchers say. NPR, www.npr.org/2021/12/01/1060027395/robots-xenobots-living-self-replicating-copy
449 Wu KJ (2020). Scientists assemble frog stem cells into first 'living machines'. Smithsonian Magazine, www.smithsonianmag.com/innovation/scientists-assemble-frog-stem-cells-first-living-machines-180973947/
450 Budisa N *et al*. (2020). Xenobiology: A journey towards parallel life forms. ChemBioChem. 21: 2228-2231 doi.org/10.1002/cbic.202000141
451 Schmidt M. (2010). Xenobiology: A new form of life as the ultimate biosafety tool. BioEssays 32: 322-331, doi.org/10.1002/bies.200900147
452 Aarts MNC *et al*. (2022). Society and synthetic cells – A position paper by the Future Panel on Synthetic Life. The Hague: Rathenau Instituut
453 Kreitmair K (2022). Presentation "Consciousness and the ethics of cerebral organoid research". World Congress of Bioethics, Basel, 2 June 2022
454 Kamerstukken II 29338 Nr. 54. Kabinetsvisie Nanotechnologieën. Van klein naar groots.
455 HollandBio (2021). Bio Revolution in the Netherlands
456 Innopharma Education. Why Ireland Attracts the Top Pharmaceutical Companies. www.innopharmaeducation.com/news/why-ireland-attracting-the-worlds-top-pharmaceutical-companies-and-how-you-can-benefit
457 O'Brien D. 13 mei 2022. Three Keys to Ireland's Resilient Pharma Industry, www.pharmexec.com/view/three-keys-to-ireland-s-resilient-pharma-industry
458 Malone&co. Why biotech is booming in Ireland. www.maloneaccountants.ie/why-biotech-is-booming-in-ireland/
459 Vorontsova J. 16 November 2022. Belgium: The Economic Climate Of Belgium's Biotech Industry In 2022. www.mondaq.com/healthcare/1251462/the-economic-climate-of-belgiums-biotech-industry-in-2022
460 VIB, vib.be/en#/
461 AWTI (2022). Kennis in conflict. Veiligheid en vrijheid in balans. Den Haag: Adviesraad voor Wetenschap, Technologie en Innovatie
462 WRR (2018). Europese variaties. Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid, Den Haag
463 Schuhmacher A *et al*. (2023). The dominant logic of Big Tech in healthcare and pharma, Drug Discov. 28: 103457, doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103457



Colofon
Dit is een gezamenlijke publicatie van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) en de Gezondheidsraad, tot stand gekomen met ondersteuning van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid (WRR).

Maart 2023

Ontwerp: Avant la lettre, Utrecht
Infographics: Linsen Communicatie

© COGEM, Gezondheidsraad, 2023
Delen uit deze publicatie mogen voor niet-commerciële doeleinden worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding:
Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad, 2023. Trendanalyse biotechnologie 2023, Tijd voor een integrale visie. COGEM; Bilthoven.



