

Moleculaire en Reproductie- biologie bij Dieren

Sterkte/zwakte-analyse



Deze (achtergrond)studie werd uitgevoerd in opdracht van de Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek door:

Ir. J.N. Benedictus

Drs. C.M. Enzing

TNO Strategie, Technologie en Beleid (TNO-STB, Delft)

Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

tel.: 070 3785653

Internet: <http://www.agro.nl/nrlo/>

Overname van tekstdelen is toegestaan, mits met bronvermelding.

NRLO-rapport nr. 98/35, Den Haag, december 1998.

Ten Geleide

In het werkprogramma van de NRLO vormt de verkenning van de wetenschappelijke en technologische dynamiek één van de drie hoofdlijnen. Deze verkenning omvat drie fasen:

1. In de eerste fase is via achtergrondstudies en essays getracht een beeld te krijgen van de belangrijkste ontwikkelingen in wetenschap en technologie, en van de mogelijke gevolgen van die ontwikkelingen. Op basis daarvan zijn tien gebieden¹ geselecteerd waarin ontwikkelingen plaatsvinden met potentieel grote consequenties voor agrosector, groene ruimte en vissector.
2. In de tweede fase is voor ieder van de geselecteerde gebieden een sterkte/zwakte-analyse uitgevoerd en besproken met de betrokkenen.
3. In de derde fase zijn acties ter versterking van de onderhavige gebieden gegenereerd en met stakeholders besproken.

De bevindingen per fase en de voorstellen voor actie zijn voor het gebied moleculaire en reproductiebiologie bij dieren gepubliceerd in NRLO-rapport 99/5. NRLO-rapport 99/1 biedt een overzicht van de aanpak en voorgestelde acties voor de 10 W&T-gebieden, alsmede een reflectie op de methode en de resultaten.

Het onderhavige rapport is een intern werkdokument over sterkten en zwakten van de moleculaire en reproductiebiologie bij dieren, opgesteld door TNO-STB ten behoeve van fase 2. De aanpak van de sterkte/zwakte-analyse is gebaseerd op een methode die door TNO-STB in opdracht van de NRLO is ontwikkeld. Deze methode wordt beschreven in NRLO-rapport 97/23 "Methode voor kwaliteitsbeoordeling van de agro-kennisinfrastructuur". De kern van de methode is dat drie karakteristieken van een W&T-gebied worden geanalyseerd: de middelenpositie (actoren en capaciteit), de systeemkenmerken (netwerken) en de performance (wetenschappelijk en maatschappelijk).

Hoewel de kwantitatieve informatie met enige voorzichtigheid moet worden gehanteerd, was dit werkdokument van veel nut bij de discussie met de meest betrokken kennisinstellingen, bedrijven en overheden over de sterkten en zwakten en de te ondernemen acties op het gebied van de moleculaire en reproductiebiologie bij dieren. Derhalve is besloten dit werkdokument op aanvraag beschikbaar te stellen aan geïnteresseerden.

Dr.Ir. A.P. Verkaik, Directeur Bureau NRLO.

¹ Die gebieden zijn: sensor- en microsysteemtechnologie, nanotechnologie, intelligente dataverwerking en procesbesturing, moleculaire plantenbiologie, moleculaire en reproductiebiologie bij dieren, beleidswetenschappen en ICT in de groene ruimte, productie-ecologie, veterinaire epidemiologie, verpakkings- en bewaar­technologie en aquacultuur.

Inhoud

| | |
|--|----|
| Ten Geleide | i |
| 1. Inleiding | 1 |
| 2. Het W&T-gebied Moleculaire en Reproductiebiologie bij Dieren | 3 |
| 2.1. Beschrijving en afbakening | 3 |
| 2.2. State of the art en trends | 4 |
| 2.3. De nationale kennisinfrastructuur | 8 |
| 2.4. De internationale kennisinfrastructuur | 12 |
| 3. Sterkte/zwakte-analyse | 15 |
| 3.1. Middelenpositie | 15 |
| 3.2. Netwerken | 16 |
| 3.3. Performance | 18 |
| 4. Samenvatting en conclusies | 21 |
| Verslag Workshop Moleculaire Biologie bij Dieren d.d. 8 oktober 1998 | 25 |

1. Inleiding

In dit rapport worden de resultaten gepresenteerd van de sterkte/zwakte analyse van het wetenschaps- en technologiegebied 'Moleculaire en Reproductiebiologie'. Deze analyse is onderdeel van fase 2 van het Verkenningenproject van de Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek (NRLO).

In de eerste fase heeft de NRLO een aantal vooraanstaande experts gevraagd in een essay een beeld te schetsen van de toekomst van een aantal wetenschappelijke en technologische onderzoeksterreinen die volgens de Raad van belang zijn voor de ontwikkeling van de Nederlandse agrosector. Tegelijkertijd heeft TNO-STB, op verzoek van de NRLO, in een haalbaarheidsstudie een opzet ontwikkeld voor het analyseren van de sterkten en zwakten van W&T-gebieden met betrekking tot de Nederlandse agrosector. De resultaten zijn vastgelegd in het rapport 'Methode voor kwaliteitsbeoordeling van de agrokennisinfrastructuur - een haalbaarheidsanalyse op basis van 3 case studies'. Belangrijk uitgangspunt hierbij was dat alleen de aanbodkant (het onderzoek) in de sterkte/zwakte-analyse zou moeten worden meegenomen en dat aan de vraagkant geen aandacht zou worden besteed. Deze zou al door de Raad in haar keuzeprocess van de te selecteren W&T-gebieden in fase twee worden meegenomen. Geen SWOT-analyse (Strength, Weakness, Opportunities and Threats) dus, maar alleen een SW-analyse.

Op basis van de essays heeft de NRLO vijftien W&T-gebieden geïdentificeerd, die na een eerste scan door TNO-STB, tot tien zijn gehergroepeerd. In de tweede fase van het Verkenningenproject zijn deze gebieden door TNO-STB, volgens de hierboven gememoreerde methodiek, geanalyseerd. De resultaten van de analyse zijn in een workshop voorgelegd aan 'het veld'. De workshop had allereerst tot doel de feitelijkheden uit de analyse te checken en ten tweede om een aantal punten voor actie c.q. beleidsaanbevelingen die TNO-STB op basis van de analyse als voorzet voor een discussie had gegeven, te bediscussiëren en nog tot aanvullende beleidsaanbevelingen te komen.

In de derde fase zal de NRLO, op basis van de essays, de SW-analyse en het workshopverslag aanbevelingen formuleren.

In dit rapport wordt in hoofdstuk 2 een beschrijving gegeven van het W&T-gebied, inclusief de belangrijkste trends in het onderzoek. Ook komen de Nederlandse onderzoeksgroepen die op het terrein van dit onderzoeksveld actief zijn aan de orde. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van de sterkte/zwakte-analyse gepresenteerd en in het vierde en laatste hoofdstuk de samenvatting en conclusies.

2. Het W&T-gebied Moleculaire en Reproductiebiologie bij Dieren

2.1. Beschrijving en afbakening

In dit rapport wordt een analyse gegeven van twee deelvelden van de dierwetenschappen waarin zich belangrijke ontwikkelingen voordoen of recent hebben voorgedaan. Deze twee terreinen zijn de moleculaire biologie en de reproductiebiologie, gericht op dieren. De velden zijn niet in de volle breedte geanalyseerd, maar in de analyse is een afbakening aangebracht in samenspraak met de NRLO. Deze afbakening ziet er als volgt uit:

1. Moleculaire biologie

In dit rapport wordt gekeken naar de ontwikkeling en toepassing van moleculair biologische technieken bij het onderzoek aan dieren. Moleculaire biologie omvat het vakgebied dat zich bezighoudt met biologie op het moleculaire niveau, toegepast bij dieren komt dat neer op studies naar de fundamentele levensprocessen bij dieren. Moleculaire genetica maakt daarvan het belangrijkste deel uit. In de moleculaire genetica is een verschuiving zichtbaar van genetische analyse zonder meer, naar studies naar de werking van genen en gen-expressie. De onderzoeksvragen verschuiven van het identificeren en karteren van genen naar onderzoek op het moleculaire niveau naar de factoren die betrokken zijn bij het actief zijn van genen, op een bepaalde plaats en tijd. In deze analyse wordt gekeken naar het Nederlands onderzoek dat zich bezighoudt met functioneel genetisch onderzoek, genetisch onderzoek met betrekking tot ontwikkelingsbiologische vragen en het werk met betrekking tot transgenese bij dieren.

2. Reproductiebiologie

Reproductiebiologisch onderzoek richt zich op het vermeerderen van dieren. Na de meest basale vorm van moderne reproductietechnieken, de kunstmatige inseminatie, zijn aansprekende technieken als *in vitro* fertilisatie, *in vitro* opgroei van embryo's en de klonering van embryo's en embryo-stamcellen ontwikkeld. De jongste techniek op dit terrein is de klonering van dieren op basis van volwassen cellen.

De ontwikkelingen op deze twee terreinen staan niet los van elkaar. Er is zelfs sprake van een sterke onderlinge synergie tussen deze twee gebieden van de dierwetenschappen. Zo heeft het vermogen om vanuit losse dierlijke cellen levende organismen op te kweken (een vooruitgang op het terrein van de reproductietechnologie) in het moleculaire genetisch

onderzoek het produceren van transgene dieren ondersteund. Tegelijkertijd maakt moleculair biologische kennis over groei en ontwikkeling meer geavanceerde reproductie-technieken mogelijk. Beide gebieden zijn belangrijk voor de kwaliteit en economische prestaties van de Nederlandse veehouderij, voor de voortgang van het humane medische onderzoek en voor nieuwe toepassingen in de dierlijke productie².

2.2. State of the art en trends

Reproductiebiologie

In de veefokkerij is het toepassen van reproductietechnologieën als kunstmatige inseminatie, *in vitro* fertilisatie, embryotransplantatie et cetera reeds langere tijd praktijk. Met name bij het Rund worden deze technieken op grote schaal toegepast. De kunstmatige inseminatie is daarbij de meest toegepaste techniek. Meer geavanceerde technieken zijn continu in ontwikkeling. Een recente ontwikkeling van Nederlandse bodem is bijvoorbeeld een nieuwe methode om vrouwelijke cellen te 'oogsten' de *ovum pick up* techniek. Deze techniek heeft een hormoonbehandeling van vrouwelijke koeien zodat zij meerdere eicellen tegelijk loslaten ('superovulatie') overbodig maakt.

Het oogsten van eicellen is de eerste van vier stappen die thans in het proces van *in vitro* productie (IVP) van embryo's worden onderscheiden. Daarnaast zijn er *in vitro* fertilisatie (IVF) en *in vitro* maturatie (IVM). Tenslotte is er het terugplaatsen van embryo's in de ontvangsters. Deze laatste stap vormt bij de meeste diersoorten nog een knelpunt. Alleen bij koeien is het mogelijk om eenvoudig, dat wil zeggen economisch haalbaar, deze stap te zetten. Voor andere diersoorten zijn nog chirurgische methoden nodig. Het vereenvoudigen van deze stap is een belangrijke aandachtspunt in het reproductiebiologisch onderzoek³.

In de veefokkerij en -houderij is het kunnen bepalen van het nageslacht van de nakomeling van belang. Daarvoor is het scheiden van mannelijke en vrouwelijke spermacellen nodig. Op dit moment wordt er gewerkt aan nieuwe technieken (op basis van de zogenaamde flow-cytometrie-techniek) waarmee het 'sorteren' van spermacellen mogelijk wordt. Om deze techniek rendabel te kunnen toepassen in combinatie met kunstmatige inseminatie dient de sexe-scheiding snel en in grote aantallen mogelijk te zijn. Een andere manier om de techniek economisch rendabel te maken is haar te combineren met de eerder genoemde IVP.

² Zie ook Visscher et al. (1997), NRLO-rapport 97/32.

³ T. v.d. Lende, LUW, pers. comm.

Naast de bovenstaande technieken ontwikkelt zich een klasse fundamenteel nieuwe technieken, te weten de kloneringstechnieken. Hierbij zijn het klonen van jonge embryo's en het klonen van dieren vanuit een volwassen cel te onderscheiden. Het klonen van jonge embryo's houdt in dat vanuit bevruchte eicellen kunstmatige meerlingen worden geproduceerd. Het klonen vanuit een volwassen cel omvat het transplanteren van een celkern vanuit een volwassen cel naar een bevruchte eicel waaruit de kern is verwijderd⁴.

Kloneringstechnieken hebben voor de praktische fokkerij weinig waarde omdat volledige genetische uniformiteit in de veehouderij geen streven is. Voor onderzoeksdoeleinden biedt het beschikken over een populatie genetisch identieke dieren echter wel belangrijke voordelen. Een denkbare toepassing is het produceren van vele, identieke poefdieren. Een andere toepassingsmogelijkheid ligt in het in stand houden van een genetisch gemodificeerd dier. Bijvoorbeeld bij het produceren van transgene dieren voor de productie van *specialties* is kloneren een nuttige techniek. Een belangrijke doorbraak voor het klonen van dieren is de ontwikkeling van de celkern transplantatie⁵.

Moleculaire biologie

Het moleculair genetisch onderzoek bij dieren richt zich met name op het identificeren van genen die betrokken zijn bij een bepaalde interessante eigenschap en het bestuderen van hun werking. In internationale samenwerkingsverbanden wordt er bovendien gewerkt aan het in kaart brengen (*sequencen*) van het totale genoom van verschillende landbouwhuisdieren. Voorbeelden van dergelijke projecten zijn PigMaP, BoVMaPE en ChiCKMaP. Nederlands onderzoek draagt bij aan de genetische analyse van verschillende diersoorten, waaronder rund, varken en kip. Potentieel interessante genen worden op basis van deze kaarten in combinatie met fysiologisch en ander moleculair biologisch onderzoek geïdentificeerd.

Gevonden genen kunnen via genetische modificatie (transgenese) worden ingebracht in diersoorten. In de Nederlandse fokkerij wordt dit niet toegepast maar worden wel moleculair biologische methoden gebruikt voor de selectie van gewenste eigenschappen. Deze laatste, vaker bewandelde weg wordt aangeduid met *marker assisted breeding of marker assisted selection (MAS)*. De ondersteuning van fokkerijprogramma's met moleculair biologische technieken levert een enorme tijdsinstaat op omdat meer gericht naar de genetische aanleg voor een gewenste eigenschap kan worden gezocht en er dus doelgerichter kan worden veredeld. Typische fokkerijdoelen zijn melk- en vleesproductie, vlees-/vetverhouding, weerstand tegen ziekten etc.

⁴ O.a. Van Beijnum, pers. comm.

⁵ O.a. Van Beijnum, Van der Lende.

In tegenstelling tot het plantaardig moleculair biologisch onderzoek staat, althans in Nederland, transgenese in het dierlijk moleculair biologisch onderzoek veel minder centraal. Dit geldt in het bijzonder voor het agronomisch onderzoek. Maatschappelijke acceptatie en juridische barrières dragen er aan bij dat er slechts in zeer beperkte mate in Nederland transgene dieren worden gemaakt en gebruikt.

Op dit moment worden transgene dieren uitsluitend gebruikt in het fundamenteel moleculair genetisch, het ontwikkelingsbiologisch, het medisch en het zogenaamde industriële onderzoek. Transgene dieren waarin soort vreemde genen zijn ingebracht, of juist één of enkele genen zijn uitgeschakeld (*'knock-out studies'*) vormen dus vooralsnog vooral onderzoeksobjecten. In het industriële onderzoek is er sprake van de toepassing van transgene dieren met een productiedoelstelling.

In het onderzoek vinden er belangrijke doorbraken plaats die de productie van transgene dieren op grote schaal steeds beter mogelijk maken. De eerste generatie transgene dieren werd geproduceerd via micro-injectie in embryo-cellen. Nieuwe ontwikkelingen zijn gebaseerd op injectie van genetisch materiaal naar de celkern, gevolgd door kern-transplantatie en celregeneratie. Losse celkernen worden gemodificeerd, waarna de transgene celkern in een embryo(stam-)cel wordt geplaatst waaruit de oorspronkelijke kern is verwijderd. Het voordeel van deze nieuwe techniek is dat het slagingspercentage van de transgenese veel hoger ligt en er gericht kan worden gemodificeerd.

Moleculair genetische onderzoeksmethoden zijn in een continue en snelle ontwikkeling. Genetische analyses kunnen steeds sneller en op een steeds grotere schaal worden uitgevoerd. Een recente, belangrijke ontwikkeling is de zogenaamde DNA-chiptechnologie, een zeer kostbare technologie die door enkele grote Amerikaanse instrumentenbouwers zijn ontwikkeld (o.a. Perkin & Elmer). Het is een nieuwe methode van snelle gen-detectie, die in het bijzonder bruikbaar is bij het bestuderen van gen-activiteit: het bestuderen van genen die aan- of uitgeschakeld zijn.

Het tempo waarin genetische informatie kan worden verzameld maakt dat krachtige IT-systemen nodig zijn geworden om deze op te slaan en te analyseren. Bio-informatica is daarmee een onlosmakelijk onderdeel geworden van het moleculair biologisch onderzoek. Binnen het dierlijk onderzoek wordt informatietechnologie toegepast om genoomkaarten op te slaan, het vóórkomen van interessante genen te screenen, en om het gebruik van merker genen in fokkerijprogramma's statistisch te ondersteunen⁶.

⁶ Visscher et al. (1997), NRLO-rapport 97/32 en pers. comm. T. v.d. Lende, LUW.

Net als bij het moleculair onderzoek bij planten, is ook hier een verschuiving zichtbaar van het '1-op-1' onderzoek (het vinden van het gen achter een eigenschap) naar onderzoek dat zich richt op de daadwerkelijke gen-expressie. Daarmee heeft met name het ontwikkelingsbiologisch onderzoek een impuls gekregen. Centraal aandachtspunt in het fundamenteel ontwikkelingsbiologisch onderzoek is immers het mechanisme achter cel-differentiatie en -regeneratie. Er wordt gekeken naar patroonvorming in embryo's, de ontwikkeling van organen en de manier waarop de achterliggende genetische processen zijn gereguleerd. Ontwikkelingsbiologisch onderzoek en onderzoek naar de expressiemechanismen van genen sluiten steeds nauwer bij elkaar aan. Deze ontwikkeling betekent ook dat moleculair genetisch onderzoek in verband wordt gebracht met celfysiologische onderwerpen zoals hormoonregulatie.

Relatie met het humane onderzoek

Het moleculair biologisch onderzoek bij dieren heeft veel raakvlakken met het humaan medisch onderzoek. Op moleculair en op genetisch niveau bestaan er belangrijke overeenkomsten tussen humane en (zoog-)dierlijke cellen^{7, 8}. De belangrijkste toepassing van genetisch modificatie bij dieren op dit moment is dan ook de productie van proefdieren. Het belangrijkste en meest vóórkomend voorbeeld hiervan is de genetische modificatie van muis voor oncologisch onderzoek⁹. Humaan genexpressie- en ontwikkelingsbiologisch onderzoek vindt zelfs bijna uitsluitend plaats bij proefdieren, zoals muis en zebrafis. Zo vormen ontwikkelingsbiologische studies aan transgene proefdieren een belangrijk onderdeel van het humaan kankeronderzoek omdat de vorming van kankercellen ontstaat vanuit het ongecontroleerd tot expressie komen van genen¹⁰.

Tabel 2.1 Samenvatting van de state of the art en trends in het moleculair biologisch onderzoek bij dieren

| Gebied | State of the art | Trends |
|--|--|---|
| Reproductiebiologie | Embryoklonering Kweek van dierlijke cellen OPU, IVP Regeneratie cellen in kweek Kerntransplantatie | Embryo-implantatie varken Sexen van sperma Klonering volwassen dieren |
| Moleculaire genetica/ ontwikkelingsbiologie | Genkartering Microinjectie Gebruik van genmarkers in fokkerijprogramma's (MAS) Kennis van ontwikkelingsprocessen modeldieren, embryovorming | Oncologisch onderzoek Transgene dieren tbv onderzoek en speciale productie Nieuwe transformatieprotocollen Verbeterde MAB |

⁷ Een voorbeeld is de *hox*-gen familie, die binnen vele diersoorten verantwoordelijk is voor specialisatie van cellen.

⁸ Bijvoorbeeld beschreven in Visscher et al. (1997), NRLO-rapport 97/32.

⁹ Eén van de bekendste voorbeelden van genetisch gemodificeerde dieren is de zgn. *onco*-muis, die een tumor ontwikkelt waarmee kankertherapieën kunnen worden getest.

¹⁰ o.a. Website NKI.

2.3. De nationale kennisinfrastructuur

In Nederland is een aanzienlijk aantal onderzoeksgroepen betrokken bij de twee onderzoeksvelden die in deze analyse centraal staan. In totaal betreft het twaalf groepen verbonden aan vijf universiteiten en vier onderzoeksinstituten. In de tabellen 2.2 en 2.3 is voor ieder van de twee velden aangegeven welke universitaire groepen, onderzoeksinstituten en bedrijven actief zijn.

Tabel 2.2 Nederlandse kennisinfrastructuur moleculaire biologie en genetica

| Instituut / Universiteit | Afdeling / Vakgroep | Thema's |
|------------------------------|--|---|
| NIOB | Hubrecht laboratorium | Genetische basis van orgaanvorming in muis, Morfogenen in zoogdieren, Signaaluitwisseling tussen zich ontwikkelende cellen |
| E.C.Slater/UvA | Experimentele Dierkunde | Gecontroleerde gen-expressie bij gewervelde dieren, Dierfysiologie |
| RUG | Gen expressie bij Eukaryoten, Genetica | Gen expressie in Kip, Ontwikkelingsbiologie |
| KUN | Lab Mol. Biologie | Tumorvorming bij de expressie van humane genen in muis |
| LUW | Experimentele dier-morfologie en celbiologie | Ontwikkeling van gewervelde dieren (vis), Celbiologie |
| | Fokkerij en Genetica | Economisch interessante genen in pluimvee en varken, Moleculaire merkers in fokkerijprogramma's, Genetische factoren achter gezondheid en groei |
| UU | Exp. Proefdierkunde | Genetische ontwikkelingsbiologie |
| | Onderzoeksschool Ontwikkelingsbiologie | Patroonvorming, Differentiatie bij embryo's |
| | Exp. Proefdierkunde | Genetische karakterisering van dierlijke cellen |
| | Diergeneeskunde, functionele morfologie | Genetische kartering |
| ID-DLO | Fokkerij en Genetica | Ontwikkeling van embryonale cellen, Fokkerij en genetica |
| | Gezondheid en welzijn | Virologie, Virusresistentie in Rund, Bacteriologie, Immunologie, Genetische achtergrond van de ontwikkeling van spieren bij varkens |
| NKI / Daniel de Hoed kliniek | | Expressie van genen in muis in verband met tumorvorming, Transgene modeldieren |
| Pharming | | Genetische basis van melkproductie |
| Euribrid | | Gebruik van genetische merkers bij fokkerij van varken en pluimvee |
| Institute for Pig Genetics | | Identificatie van genetische factoren achter fokkerijdoelstellingen in de varkenshouderij |

Tabel 2.3 Nederlandse kennisinfrastructuur voortplantings- en reproductiebiologie

| Universiteit | Vakgroep | Thema |
|------------------|---|---|
| ID-DLO | Fokkerij en Genetica | Implantatie van genetisch gemodificeerde embryo's, |
| LUW | Fokkerij | Implantatie van embryo's in varken, Klonen van embryo's in veefokkerij, Reproductie bij vee |
| UU | Diergeneeskunde, functionele morfologie | Groei en ontwikkeling van sperma- en eicellen |
| Pharming | | Klonen van rund, konijn, Aangepaste melkproductieroutes |
| Holland Genetics | | Rund, Modificatie biosynthese melkproductie |

Universiteiten

Het moleculair biologisch onderzoek aan de Landbouwniversiteit Wageningen richt zich op de agronomische toepassingen van koeien, kippen, varkens en vissen. Het onderzoek is samengebracht in het *Wageningen Institute for Animal Sciences* (WIAS). Binnen WIAS is het onderzoek verdeeld in vier thema's, waarbij met name binnen de thema's Gezondheid, Reproductie en Welzijn en Genetica en Ontwikkeling. De belangrijkste moleculair-biologische onderzoeksthema's zijn het vinden van de genetische achtergrond achter eigenschappen zoals reproductievermogen en fertiliteit, gezondheid en productievermogen van dieren. Ook het vinden en in kaart brengen van markergenen die zichtbaar te maken zijn voor gebruik in fokkerijprogramma's van koe, kip en varken is een belangrijk onderzoeksthema.

Het moleculair biologisch onderzoek aan de Universiteit van Utrecht speelt zich met name af in de Faculteiten Biologie en Diergeneeskunde. De belangrijkste onderzoeksthema's zijn gerelateerd aan ontwikkelingsbiologische genen die betrokken zijn bij de patroonontwikkeling in embryo's. Een gedeelte van het onderzoek is samengebracht in de onderzoeksschool Ontwikkelingsbiologie. In deze onderzoeksschool participeren naast groepen van de UU ook onderzoekers van het NIOB, het Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie, ook wel het Hubrecht Laboratorium in Utrecht. Het onderzoeksprogramma van het NIOB concentreert zich op de vroege ontwikkeling van gewervelde dieren. Het kent vier centrale onderzoeklijnen, allen rondom het thema gen-expressie, celdifferentiatie, en cel/cel-interactie. Vele betrokkenen bij de onderzoeksschool hebben naast hun aanstelling bij het NIOB ook een aanstelling aan de UU.

In Utrecht werken daarnaast de veterinaire vakgroepen samen in de onderzoeksschool GSAH, *Graduate School Animal Health*. In deze onderzoeksschool staan zeven onderzoeksthema's centraal, waaronder Klinische en Moleculaire Genetica en Metabolisme en Ontwikkeling.

In het *Biocentrum Amsterdam* wordt in het kader van de dierlijke cel, onderzoek gedaan naar gen-regulatie en -expressie. De cel- en kernvorming staan daarbij centraal. Verder vindt er - in de onderzoeksgroep 'Experimentele Dierkunde' - onderzoek plaats naar de vorming en werking van het zenuwstelsel in verschillende diersoorten. Hierbij dienen de onderzochte dieren in veel gevallen als modelorganisme voor de mens. Het onderzoek sluit aan bij humaan epilepsie-onderzoek.

Het moleculair biologisch onderzoek aan de *Rijksuniversiteit van Groningen* wat betreft dieren is beperkt van omvang. Er is een groep die zich richt op het identificeren van een aantal genen in de kip. Ontwikkelingsbiologie is hier het meest leidende thema.

Aan de *Katholieke Universiteit Nijmegen* spelen dwarsverbanden tussen humane geneeskunde en ontwikkelingsbiologie bij dieren een belangrijke rol. Via de expressie van humane genen wordt gekeken naar tumorvorming bij muis. Een gedeelte van het onderzoek is samengebracht in *the Institute of Cellular Signalling*.

Instituten

Op het *Instituut voor Dierhouderij en Diergezondheid* (ID-DLO) wordt onderzoek verricht aan verschillende vraagstukken die betrekking hebben op de dierhouderij en -fokkerij. Het verbeteren van fertiliteit en reproductievermogen van landbouwhuisdieren staat centraal. Er wordt gekeken naar methoden om van productierassen van rund of varken de fertiliteit te verhogen. Daarnaast wordt er onderzoek gedaan naar het verbeteren van IVP technieken, bij rund. Gezondheids- en welzijnsonderzoek, waaronder het screenen van genetische indicatoren voor ziekteresistentie of stresstolerantie en het gebruiken van moleculaire biologie voor de vervaardiging van vaccins, maakt daarnaast een belangrijk deel uit van dit DLO-onderzoek.

Het ID-DLO werkt nauw samen met de Landbouwuniversiteit Wageningen. Tegelijkertijd wordt er gewerkt aan het vormgeven van het *Wageningen University and Research Centre*, WUR. Binnen dit centrum, dat zal bestaan uit de huidige LUW en het huidige DLO, is te verwachten dat deze samenwerking nog inniger zal worden. Op het terrein van bepaalde dierziekten zijn er ook samenwerkingsverbanden met de UU.

Het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in Amsterdam werkt aan de ontrafeling van genetische factoren die ten grondslag liggen aan tumorvorming. Juist omdat tumorgroei (carcinogenese) wordt gezien als het resultaat van gestoorde gen-regulering en -expressie vertoont het onderzoek veel raakvlakken met ontwikkelingsbiologisch onderzoek. Daarbij spelen (transgene) proefdieren een centrale rol in het onderzoek. Het NKI maakt gebruik van de proefdieren muis en de nematode *C.elegans*. De *Daniël den Hoed kliniek* in Rotterdam legt zich in sterke mate toe op de bestrijding en therapie van kanker. Ook hier wordt gebruik gemaakt van transgene proefdieren.

Bedrijven

Er zijn in Nederland vier bedrijven die onderzoek verrichten of laten verrichten op de twee onderzoeksterreinen. Holland Genetics is de marktleider op het terrein van de ontwikkeling en toepassing van reproductietechnieken in de rundveefokkerij. Het bedrijf is betrokken bij de ontwikkeling van technieken zoals de eerder besproken sexe-scheiding van spermacellen en de implantatie van embryo's. Het bedrijf opereert internationaal als het gaat om het uitbesteden van het moleculair genetisch onderzoek. Het bedrijf heeft recent een aantal strategische onderzoeksterreinen geïdentificeerd (fysiologie, immunologie) en zoekt daar

onderzoeksgroepen bij waar het onderzoek aan wordt uitbesteed. Dat gebeurt in de praktijk veelal gezamenlijk met een vergelijkbare organisatie in Nieuw Zeeland en Australië. Het biotechnologisch onderdeel wordt geheel in het buitenland uitbesteed (o.a. België, Schotland, Canada). Naast kwaliteit en expertise van het onderzoek spelen arbeidskosten (dierverzorgers) een belangrijke rol bij het vaststellen van de concurrentiepositie van deze groepen ten opzichte van mogelijke Nederlandse kandidaten. Samenwerking met Nederlandse groepen vindt plaats op zowel het terrein van het fokkerijonderzoek, als op het terrein van de dierlijke (LUW) en humane voortplantingsbiologie (VU: effect van IVF op puberteit van nakomelingen).

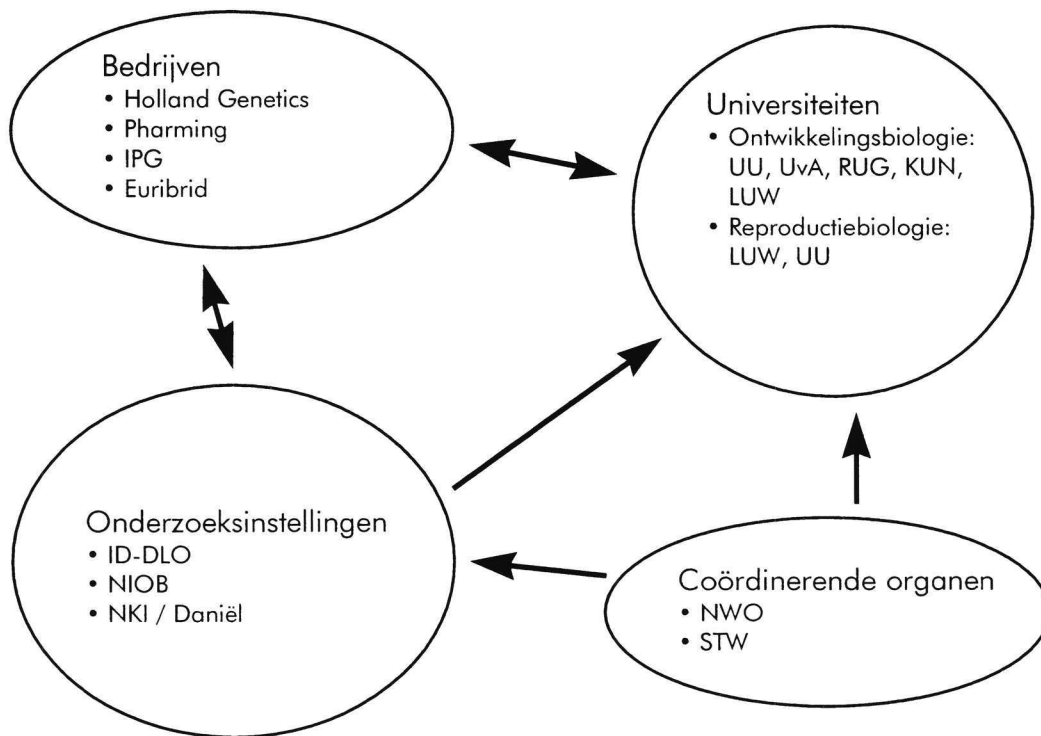
Een in Nederland gevestigde commerciële fokkerij is Euribrid. Deze dochter van de international Nutreco is met name actief in het veredelen van varken en pluimvee (kip en kalkoen). Moleculair biologische technieken worden nauwelijks gebruikt. Kunstmatige inseminatie is wel een belangrijke techniek voor het bedrijf. Het bedrijf is bezig met het steeds intensiever gebruiken van *marker assisted breeding* en maakt daarbij gebruik van genenkaarten die het ontwikkelt in samenwerking met onder andere de LUW. Ook wordt samengewerkt aan het identificeren van stress-tolerantie gerelateerde genen. Buitenlandse partner in onderzoek van Euribrid is de universiteit van Leuven in België¹¹.

IPG, *Institute for Pig Genetics*, is een in Beuningen gevestigd bedrijf dat zich bezighoudt met onderzoek en het ondersteunen van onderzoek voor het Nederlands varkensstamboek. Het bedrijf voert eigen onderzoek uit en alloceert eveneens onderzoeksgelden vanuit het bedrijfsleven naar onder andere de LUW en het ID-DLO.

Het bedrijf *Pharming* werd eind jaren tachtig als *Gene Pharming* opgericht in Leiden. Het bedrijf heeft zich toegelegd op het modifieren van de melkproductie van verschillende diersoorten, waaronder rund. Doel van het onderzoek is de productie van biomedische eiwitten. Het bedrijf verkreeg in 1996 grote naamsbekendheid vanwege 'haar' transgenestier Herman en zijn dochters, die het gen voor de productie van lactoferrine in melk bij zich droegen. Pharming heeft een gedeelte van haar onderzoekswerk verlegd naar het buitenland, waaronder België (de Universiteit van Leuven). De belangrijkste partners van Pharming zijn farmaceutische bedrijven.

¹¹ pers. comm. G. Alders.

Kennisinfrastructuur



2.4. De internationale kennisinfrastructuur

De internationale kennisinfrastructuur op het terrein van de reproductie- en moleculaire biologie bij dieren is uitgebreid en in beweging. Internationaal is er in de afgelopen jaren een groot aantal belangrijke ontwikkelingen geweest waarbij uiteenlopende centra betrokken waren, al of niet in onderlinge samenwerking. Zo hebben de succesvolle klonering van schaap en koe internationaal veel aandacht hebben gekregen, evenals de onderzoekers die daarbij betrokken waren.

Verenigd Koninkrijk

University of Edinburgh en Roslin Research Institute

Internationaal bekend is het moleculair onderzoek aan dieren dat plaatsvindt in Edinburgh, Schotland. De Universiteit van Edinburgh heeft een aantal sterke vakgroepen binnen haar faculteit Exacte Wetenschappen. Onderzoek is geconcentreerd in centra als het *Institute for Cellular and Molecular Biology*, het *Institute of Cell Animal and Population Biology* en het *Centre for Genome Research*. Er zijn circa 80 onderzoekers werkzaam in het moleculair biologisch onderzoek aan de universiteit van Edinburgh¹². Naast de universiteit bevindt zich in Edinburgh het Roslin Institute, bekend van het schaap Dolly. Het Roslin institute heeft 175

¹² Eigen telling op basis van website Roslin Insitute en Universiteit Edinburgh.

onderzoekers in dienst, waarvan circa 80% werkt in het moleculair biologisch onderzoek¹³. De universiteit van Edinburgh en het Roslin Institute werken intensief samen met het farmaceutisch bedrijf PPL.

In het Verenigd Koninkrijk heeft de Welcome Trust een belangrijke rol in de programmering en financiering van onder andere dit type onderzoek.

Duitsland

Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft Braunschweig Völkenrode (FAL)

Binnen het Duitse landbouwkundig onderzoek, samengebracht in het FAL, voert het *Institute of Animal Husbandry and Animal Ethology* moleculair biologisch onderzoek uit. Bij dit instituut zijn circa 25 onderzoekers werkzaam¹⁴ rondom de thema's endocrinologie, biotechnologie, *in vivo* analyse van biologische systemen, genetica en fokkerij.

Max Planck Gesellschaft

Twee Max Planck instituten houden zich bezig met moleculair biologisch onderzoek met betrekking tot dieren. Op het terrein van ontwikkelingsbiologie houden in het *Institute für Entwicklungsbiologie* circa 40 onderzoekers zich bezig met ontwikkelingsbiologische vraagstukken bij modeldieren. Het *Max Planck Institute for Molecular Genetics* voert onderzoek uit met betrekking tot het genoom, onder andere van muis.

Frankrijk

Institute National de Recherche Agronomique (INRA)

Van de in totaal bijna 700 onderzoekslijnen van het INRA, hebben er circa 140 een directe relatie met moleculaire genetica bij dieren. Circa tien onderzoekslijnen hebben betrekking op reproductietechnieken. De genetische modificatie van landbouwhuisdieren maakt een onderdeel uit van dit onderzoek. INRA is voor buitenlandse bedrijven erg ontoegankelijk gebleken.

België

Universiteit van Leuven

Aan de KU Leuven bevindt zich een interessante combinatie van wetenschappen. Onder het departement 'Fysiologie en Morfologie der Dieren' en het departement 'Dierproductie' zijn er laboratoria voor reproductie- en gentechnologie en onder het departement (geneeskundige) 'Moleculaire Celbiologie' bevinden zich afdelingen als moleculaire biologie.

¹³ pers. com.. personell office Roslin Institute.

¹⁴ Website FAL.

Hoewel de omvang van deze groepen ieder beperkt is, staat het onderzoek als hoogstaand bekend.

Universiteit van Luik: moleculaire genetica

Ook het moleculair genetisch onderzoek aan de Universiteit van Luik is zeer goed bekend. In algemene termen richt het onderzoek zich op de toepassing van moleculaire genetica bij landbouwhuisdieren. Er is daarbij een aantal in het oog springende onderzoeksthema's zoals de identificatie van het zogenaamde dikbilgen, studies aan verschillende vormen van gen-expressie en expertise op het terrein van melkproducerende eigenschappen. De groep omvat circa 20 fte onderzoekers.

3. Sterkte/zwakte-analyse

3.1. Middelenpositie

In totaal zijn in de publieke kennisinfrastructuur circa 175 onderzoekers werkzaam op het terrein van de ontwikkelingsbiologie en moleculaire genetica, en circa 45 op het terrein van de reproductietechnologie (zie tabellen 3.1 en 3.2).

Tabel 3.1 Omvang moleculair biologisch (ontwikkelingsbiologisch en moleculair genetisch) onderzoek

| Instituut / Universiteit | Afdeling/Vakgroep | Thema's | Indicatief aantal wetenschappelijke fte |
|-----------------------------|--|---|---|
| UvA | Experimentele Dierkunde, E.C.Slater instituut | Dierfysiologie, Moleculaire genetica | 13 |
| RUG | Gen expressie bij Eukaryoten | Gen expressie in Kip, Ontwikkelingsbiologie | 10 |
| KUN | Lab Mol. Biologie | Tumorvorming bij de expressie van humane genen in muis | 6 |
| LUW | Experimentele diermorfologie en celbiologie | Ontwikkeling van gewervelde dieren (vis) | 3 |
| | Fokkerij en Genetica | Economisch interessante genen in pluimvee en varken, Moleculaire merkers in fokkerijprogramma's, Genetische factoren achter gezondheid en groei | 7 |
| UU | Faculteit diergeneeskunde : Functionele epidemiologie / Bedrijfsdiergeneeskunde en Voortplanting | Ontwikkelingsbiologie bij verschillende modeldieren, Genetische analyse van landbouwhuisdieren | 12 25 |
| | Faculteit biologie: Experimentele embryologie | Ontwikkelingsbiologie | 12 |
| NIOB | Hubrecht laboratorium | Genetische basis van orgaanvorming in muis, Morfogenen in zoogdieren, Signaaluitwisseling tussen zich ontwikkelende cellen | 47 |
| ID-DLO | Fokkerij en Genetica | Fokkerij en genetica | 14 |
| | Gezondheid en welzijn | Virologie Bacteriologie Immunologie, Genetische achtergrond van de ontwikkeling van spieren bij varkens | 22 |
| NKI | | Gebruik van muizen als modeldier in oncologisch onderzoek | 32 |
| Daniel de Hoedkliniek / EUR | Faculteit Gezondheidswetenschappen | Ontwikkelingsbiologie van Embryo's | 12 |
| TOTAAL | | | 215 |

Tabel 3.2 Omvang reproductiebiologisch onderzoek

| Universiteit | Vakgroep | Thema | Indicatief aantal wetenschappelijke fte's |
|--------------|---|--|---|
| ID-DLO | Fokkerij en Genetica | Implantatie van genetisch gemodificeerde embryo's | 12 |
| LUW | Fokkerij | Implantatie van embryo's in varken, Klonen van embryo's in vee-fokkerij, Reproductie bij vee | 7 |
| UU | Faculteit diergeneeskunde, Bedrijfsgeneeskunde en Voortplanting | Genetische analyse van landbouwhuisdieren, Reproductie van koe | 25 |
| TOTAAL | | | 44 |

Het veld bestaat uit een aantal relatief grote onderzoekscentra (NKI, NIOB, ID-DLO). Aan de universiteiten is het onderzoek verdeeld over een aantal kleinere groepen. Het ontwikkelingsbiologisch en moleculair genetisch onderzoek dat zich richt op landbouwhuisdieren is maar zeer beperkt. LUW en ID-DLO hebben zich toegelegd op het identificeren van genen, maar diepgaande genetische analyses, die het aanpassen van eigenschappen mogelijk moeten maken, zijn zeldzaam. Genetische kaarten worden vooral gebruikt voor ondersteuning van fokprogramma's.

3.2. Netwerken

We onderscheiden twee soorten netwerken; netwerken tussen onderzoekers onderling teneinde wetenschappelijke samenwerking en uitwisseling te bevorderen, en netwerken tussen onderzoekers en gebruikers van het onderzoek (bedrijfsleven, overheid, etc.) ten einde kennisoverdracht en optimale afstemming tussen vraag en aanbod te bevorderen.

Onderzoekersnetwerken

Onderzoeksscholen fungeren als structuur waarbinnen vak- of leerstoelgroepen intensief kunnen samenwerken. Op het terrein van de reproductie- en moleculaire biologie bij dieren kan in principe via de onderzoeksschool Ontwikkelingsbiologie het werk van UU-groepen en het NIOB op elkaar worden afgestemd. De *Graduate School for Animal Health*, GSAH is een sterk veterinair gerichte onderzoeksschool bestaande uit groepen van de Universiteit Utrecht. In het WIAS (het *Wageningen Institute for Animal Sciences*) is het dierlijk onderzoek aan de LUW (zowel op het terrein moleculaire genetica en ontwikkelingsbiologie als op het terrein van de reproductiebiologie) samengebracht.

In de huidige organisatie dragen de onderzoeksscholen maar in beperkte mate bij aan nationale netwerkvorming omdat zij vooral bestaan uit groepen van één universiteit¹⁵, met

¹⁵ Aan het WIAS is één onderzoeksgroep van de KUN verbonden.

veelal één invalshoek. De mogelijkheden voor synergie, zoals aangegeven in de beschrijving van de trends op het vakgebied moleculaire biologie, komen daarbij niet tot hun volle recht.

Er zijn initiatieven geweest om in deze situatie verandering te brengen. Zo is er in het Leerstoelenplan Departement Dierwetenschappen van de LUW¹⁶, waarin wordt aangegeven wat de prioriteiten zijn bij het verder vormgeven van het departement Dierwetenschappen, aangegeven dat er gestreefd wordt om het aantal wisselleerstoelen te vergroten. Hiermee wordt bedoeld op het aannemen van deeltijdhoogleraren, die naast hun aanstelling bij de LUW ook een aanstelling bij een andere universiteit hebben. Achterliggend doel hierbij is onder andere 'het tot stand brengen van duurzame samenwerkingsrelaties met de werkgever van de wisselleerstoelhouder'.

Ook is de mogelijkheid verkend om de onderzoeksscholen GSAH en WIAS geheel of gedeeltelijk samen te laten gaan. Dit stuit echter op procedurele bezwaren vanuit de KNAW omdat er dan in feite een nieuwe onderzoeksschool ontstaat waarvoor een nieuwe erkenning dient te worden aangevraagd¹⁷.

Netwerken tussen onderzoekers zijn ook te vinden in het kader van NWO-activiteiten. Binnen de Stichting Levenswetenschappen (SLW) functioneren drie werkgemeenschappen waarbinnen wordt samengewerkt op terreinen die voor deze sterkte/zwakte-analyse relevant zijn. In tabel 3.3 staan de relevante werkgemeenschappen genoemd met de participerende instellingen.

Tabel 3.3 NWO-werkgemeenschappen en hun participanten

| Werkgemeenschap | Participanten |
|--|--|
| Moleculaire ontwikkelingsbiologie van dieren (SLW) | NIOB, RUL, RUG, UU, UvA, KUN, WUR, EUR, NKI |
| Morfogenese van dieren (SLW) | RUL, EUR, NIOB, UU |
| Moleculaire genetica (SON)* | RUL, RUG, UU, UvA, VU, LUW, TNO-Voeding, NKI |

* Inclusief planten en micro-organismen

Netwerken tussen het onderzoek en het bedrijfsleven

De Stichting Toegepaste Wetenschappen (STW), gelieerd aan NWO, stimuleert strategisch toepassingsgericht onderzoek waarbij gebruikersgroepen een belangrijke rol spelen. Onderzoeksgroepen van de LUW participeren in een aantal van deze projecten, met name gericht op het toepassen van nieuwe fokkerijmethoden¹⁸. Daarnaast zijn geen relevante

¹⁶ LUW, Departement Dierwetenschappen, juni 1998.

¹⁷ Van Arendonk, J.A.M. Pers. Comm.. Workshop NRLO, 8 oktober 1998.

¹⁸ Website WIAS.

moleculair genetische, ontwikkelingsbiologische of reproductiebiologische programma's gevonden. Samenwerking tussen onderzoek en bedrijfsleven bestaat dus voornamelijk uit ad-hoc incidentele samenwerkingsverbanden in de vorm van contractonderzoek. Aan de agronomische kant van het onderzoeksveld zijn er dergelijke samenwerkingsverbanden tussen het bedrijfsleven (Euribrid, Holland Genetics) en de groepen van ID-DLO of LUW. Pharming werkt samen met de RUL.

3.3. Performance

Voor het analyseren van de performance van het Nederlandse onderzoek is gekeken naar twee aspecten van het onderzoek, te weten wetenschappelijke kwaliteit en maatschappelijke bruikbaarheid. In algemene termen ontstaat het beeld dat de kwaliteit van het Nederlands onderzoek verschilt tussen de verschillende deelvelden van deze analyse. Het onderzoek op het gebied moleculaire biologie, waaronder genetica, celbiologie en ontwikkelingsbiologie wordt van goede kwaliteit bevonden, maar gering van omvang¹⁹. Het terrein van de reproductiebiologie kent zijn sterke punten, maar dreigt achter te raken bij buitenlandse onderzoek.

Moleculair biologisch en genetisch onderzoek

Nederland neemt geen sterke positie in wanneer het gaat om moleculair biologisch en genetisch onderzoek bij dieren. Het toepassen van moleculaire genetica en veehouderij (met name aan de LUW en het ID-DLO) in het onderzoek is beperkt tot het bijdragen aan initiatieven als PigMap en ChickMap, het identificeren van een beperkt aantal genen en het combineren van genetische merkers in MAS programma's, maar er is - deels bewust - geen aansluiting met onderzoek dat zich primair richt op het toepassen van genetische modificatietechnieken bij dieren.

In het medische en ontwikkelingsbiologische gedeelte van het Nederlands onderzoek is de kwaliteit van het onderzoek zodanig, dat dit als goede basis voor meer geavanceerd onderzoek zou kunnen dienen. Met het oprichten van het NIOB en de onderzoeksschool Ontwikkelingsbiologie zijn faciliteiten geschapen om een sterk centrum op te bouwen dat nationale en internationale erkenning heeft^{20, 21}.

¹⁹ VSNU, *Biology in the nineties*, 1994, p. 9. Het Wageningse onderzoek is hierin meer globaal, niet op het niveau van de leerstoelgroepen, meegenomen.

²⁰ Van Lookeren Campagne, pers. comm.

²¹ In het KNAW rapport 'Het Leven centraal' (1997) wordt ontwikkelingsbiologie aangewezen als een bijzonder belangrijk onderdeel van de biologie voor de toekomst. In het rapport wordt de positie van het bestaande ontwikkelingsbiologisch onderzoek (in de volle breedte) erkend, maar wordt er tevens op aangedrongen dat het een terrein is waarop de kennisinfrastructuur nog verder versterkt zou moeten worden.

Pharming is in feite de enige partij die zich in Nederland bezighoudt met het modificeren van dieren gericht op toepassingen in productie. Het bedrijf ervaart Nederland echter niet als een gunstige omgeving voor haar activiteiten en verplaatste reeds verschillende onderzoeksactiviteiten naar het buitenland. Pharming directeur Van Beynum noemt het 'vijf voor twaalf' als het gaat om het creëren van een publiek infrastructuur die het toepassen van genetische modificatie bij landbouwhuisdieren in Nederland kan ontwikkelen. Ook Pharming noemt geringe publieksacceptatie en belemmerende wetgeving voor het gebruik van transgene dieren voor voedseloeleinden als belangrijkste remmer voor het ontstaan van een goede infrastructuur in Nederland.

Reproductiebiologie

Op het terrein van de ontwikkeling van nieuwe reproductietechnieken is de positie van het Nederlands onderzoek redelijk tot goed. Met name het LUW en ID-DLO onderzoek heeft in de afgelopen jaren een belangrijke rol gespeeld bij de ontwikkeling en toepasbaar maken van nieuwe reproductietechnieken. De eerder genoemde *ovum pick-up* techniek is in Utrecht ontwikkeld en aan de LUW en het ID-DLO verder ontwikkeld. Ook is de Nederlandse positie met betrekking tot de productie en implantatie van embryo's (met name in rund) redelijk sterk. Op het terrein van reproductietechnologie wordt eveneens vooraanstaand werk verricht door Holland Genetics wanneer het gaat om het sexen van spermacellen en door Pharming als het gaat om het gebruiken van kloneringstechnieken binnen genetische modificatie programma's²².

Nederland heeft echter, op geen van deze terreinen een koppositie: het Nederlandse onderzoek loopt in de pas met met name Canadees en Amerikaans onderzoek²³. Dat is in het verleden anders geweest. Aan het eind van de jaren 80 liep Nederland nog voorop en werden er op het gebied van kloneringsonderzoek een aantal successen geboekt. Technieken werden zo kansrijk geacht, dat een consortium met onder andere de Rabobank daarin sterk investeerde. Zowel door het niet kunnen nakomen van gemaakte beloftes als door het slechter wordende klimaat in Nederland voor dit type onderzoek, is het onderzoek echter nagenoeg stil komen te liggen. Binnen de overheid is ook geen ondersteuning meer (bij voorbeeld in de vorm van DLO-programmafinanciering) voor dit onderzoek te vinden. De belangrijkste doorbraken op dit terrein (klonen en transgenese) vinden thans allemaal in het buitenland plaats en zijn als de technieken in Nederland zouden worden gebruikt onderhevig aan strenge regelgeving.

²² Van der Lende, Van Beynum.

²³ v.d. Lende, pers. comm.

Binnen ID-DLO heeft men in het kader van een onlangs goedgekeurd EU-project kans gezien om weer aansluiting te vinden bij dit onderzoeksveld. ID-DLO is leider van een project waarin vragen aan de orde komen die betrekking hebben op het ingrijpen van de celkernactiviteiten op het cytoplasma en dus sterk ontwikkelingsbiologisch van aard zijn en directe relevantie voor veredeling en fokkerij kunnen hebben. ID-DLO heeft bewust in dit project een aantal sterke groepen aan zich gebonden (o.a. Roslin, INRA, FAL, Italië) en hoopt zo, mede gebruik makend van de expertise van deze groepen haar achterstand weer in te halen. Ook biedt de samenwerking van ID-DLO met het NIOB de mogelijkheid om de fundamentele ontwikkelingsbiologische kennis van de laatste 'bij te benen' en toe te passen.

4. Samenvatting en conclusies

Het W&T-terrein en de Nederlandse kennisinfrastructuur

Op het terrein van de *moleculaire biologie* vindt een verschuiving plaats van het uitsluitend achterhalen van gensequenties naar het doen van meer complex onderzoek, waarin de mechanismen achter genregulatie en -expressie centraal staan. Daarmee worden genetische analyses in toenemende mate verbonden met fysiologische, celbiologische en ontwikkelingsbiologische vraagstukken. Op het terrein van de *reproductietechnologie* verschuift de aandacht van het optimaliseren van kunstmatige voortplantingstechnieken naar het op een steeds lager niveau kunnen werken met ei- en spermacellen en embryo's (cel, celkern). Kerntransplantatie en de regeneratie van ongedifferentieerde dierlijke cellen tot embryo's zijn op dit moment de meest geavanceerde reproductiebiologische technieken.

Het Nederlandse onderzoek op het terrein dat zich richt op fundamentele vragen rondom genexpressie en ontwikkelingsbiologie heeft haar zwaartepunt in Utrecht en - voor zover er dwarsverbanden bestaan met het kankeronderzoek -, spelen het Nederlands Kanker Instituut (NKI) en de Erasmus Universiteit (Daniël de Hoed kliniek) een rol. Het reproductietechnologisch onderzoek heeft haar zwaartepunt in Wageningen (WIAS). Ook het ID-DLO onderzoek levert op dit terrein een vrij belangrijke bijdrage. Daarbij beperken de moleculaire genetische handelingen zich tot *Marker Assisted Selection* en een bijdrage aan het opstellen van genomkaarten van landbouwhuisdieren.

Er zijn in Nederland vier bedrijven die onderzoek verrichten of laten verrichten op de twee onderzoeksterreinen. Holland Genetics is de marktleider op het terrein van de ontwikkeling en toepassing van reproductietechnieken in de rundveefokkerij. Euribrid, een dochter van Nutreco is met name actief in het veredelen van varken en pluimvee (kip en kalkoen). IPG, het *Institute for Pig Genetics* richt zich op het verbeteren van varkens. Pharming is actief op het ontwikkelen van transgene dieren (rund, konijn) voor de industriële productie van hoogwaardige eiwitten en andere producten.

Omvang van het onderzoek

De omvang van het Nederlandse onderzoek op de twee gebieden is, als we dat met andere W&T-gebieden vergelijken, redelijk. Veterinair ontwikkelingsbiologisch onderzoek kent haar zwaartepunt in Utrecht, agronomisch georiënteerd onderzoek wordt uitgevoerd op LUW en ID-DLO.

In het kader van dit onderzoek is niet nagegaan of de omvang van het onderzoek, gegeven het type onderzoek of terrein van onderzoek of gezien de maatschappelijke vraag, een kritische grens heeft bereikt.

Samenwerking en netwerkvorming

Uit de inventarisatie komt naar voren dat in de twee geïdentificeerde deelgebieden drie min of meer afzonderlijke netwerken bestaan tussen de onderzoekers onderling. Het betreft 'het Wageningse' netwerk (WIAS/LUW en ID-DLO) op het terrein van de reproductietechnologie dat een sterke agronomische oriëntatie heeft en het Utrechtse netwerk op het terrein van de ontwikkelingsbiologie en waarin het vooral om fundamenteel onderzoek gaat. Daarnaast zijn er de twee onderzoeksinstituten op het terrein van kanker die actief zijn op het terrein van de humane ontwikkelingsbiologie en veel gebruik maken van transgene dieren. Deze medische groepen missen de aansluiting op kennis over landbouwhuisdieren en de groepen die dit wel hebben (ID-DLO en LUW) missen op hun beurt de aansluiting met het ontwikkelingsbiologische cluster. Er zijn in dit kader verkenningen geweest om een mogelijk samengaan van de onderzoeksscholen WIAS en GSAH te bestuderen, maar deze zijn niet geëffectueerd. Het WIAS is echter wel bewust bezig om via deeltijd-leerstoelen te proberen structurele uitwisseling en samenwerken met andere onderzoeksinstituten te verbeteren.

Structurele netwerken tussen onderzoekers en gebruikers, bijvoorbeeld in onderzoeksprogramma, ontbreken op dit moment. Ze bestaan uitsluitend op projectbasis of maken - voor wat betreft het humane kankeronderzoek - onderdeel uit van de bestaande contacten tussen deze instituten en de academische ziekenhuizen.

Performance

De wetenschappelijke kwaliteit en vooraanstaandheid van de verschillende Nederlandse groepen op de afgebakende terrein binnen de moleculaire biologie van dieren verschilt sterk. Op het terrein van reproductiebiologie speelt het Wageningse onderzoek een redelijke rol wanneer het gaat om agronomisch bruikbare toepassingen, maar het onderzoeksveld vormt geen stevige basis voor meer geavanceerd fundamenteel onderzoek. Daarvoor zou een sterkere focus op celregeneratie en kerntransplantatie noodzakelijk zijn.

Het ontwikkelingsbiologisch onderzoek in Nederland heeft ook een redelijk niveau, maar het terrein verdient verdere versterking. Het terrein profiteert van input vanuit het veterinaire onderzoek, maar co-ontwikkeling met kankeronderzoek is minder zichtbaar. De aansluiting tussen het onderzoek in de ontwikkelingsbiologie met gebruikersgroepen is niet duidelijk.

| | Sterk | Zwak |
|---|---|---|
| Voortplantings- en reproductieonderzoek | Optimalisatie van IVP- en KI-methoden: sexen van sperma, ontwikkelen van implantatiemethoden | Geen onderzoek met betrekking tot celregeneratie en kerntransplantatie |
| Ontwikkelingsbiologisch en moleculair genetisch onderzoek | Bijdragen aan genetische kaarten, merker assisted selection /breeding Concentratie van ontwikkelingsbiologisch onderzoek | Onduidelijke banden met toepassing Advies om het ontwikkelingsbiologisch onderzoek te versterken |

Nederland loopt echter achter op het terrein van het kloneringsonderzoek en het regenereren van dierlijke cellen, kerntransplantatie en modificatietechnieken. De sterke positie die ze eind tachtiger jaren had is, door het niet kunnen voldoen aan gedane beloftes en in het klimaat van weerstand tegen deze technieken, verloren gegaan. Het onderzoek heeft geen prioriteit bij het Ministerie van LNV. Onderzoeksinstituten proberen nu via EU-projecten aansluiting te vinden bij internationaal vooraanstaande groepen en zo hun achterstand weer in te lopen.

Voor verdergaande toepassingen komen vooral farmaceutische doeleinden in aanmerking. Pharming is op dit moment in Nederland de enige die zich bezig houdt met de doelgerichte genetische modificatie van dieren. Wereldwijd liggen er, volgens het bedrijfsleven, grote kansen voor de genetische modificatie van dieren.

Nederland heeft bij deze ontwikkelingen een achterstand. Pharming waarschuwt dat de Nederlandse kennisbasis op het terrein van de fokkerij door de keuze om genetische modificatie niet verder te ontwikkelen, verdwijnt. De positie van Nederland op dit terrein zou daarmee ernstig verzwakken. De food-oriëntatie van Nederland en het ontbreken van een sterke farmaceutische industrie en daarmee samenhangende lobby betekent dat er voor het moleculair genetisch onderzoek aan dieren ten behoeve van de productie van farmaceutische en fijnchemische producten in ons land weinig steun (ook financieel) te vinden is. De vraag is of de Nederlandse overheid, in case het Ministerie van LNV haar positie in deze, opnieuw moet herzien.

Tabel 4.1 Samenvatting van de sterkte/zwakte analyse

| Criterium | Beoordeling | Sterktes | Zwaktes |
|--------------------------------|--------------------|--|--|
| Middelenpositie | + / - | Concentratie fundamenteel onderzoek | Kleine omvang fundamenteel onderzoek (Verkenningscommissie Biologie) |
| Systeem-eigenschappen | - / + | Duidelijke onderzoekscentra Structuur is 'logisch' gezien onderzoeksprioriteiten | Onderzoeksscholen vormen netwerken op lokaal niveau Weinig interactie tussen de drie onderzoeknetwerken Geen structurele aansturing/ programmering van het onderzoeksterrein |
| Wetenschappelijke kwaliteit | +/- | Goede positie 'klassieke', agronomisch georiënteerd reproductiebiologie Goed fundamenteel ontwikkelingsbiologisch onderzoek | Achterstand klonerings- en kerntransplantatieonderzoek Geen aansluiting ontwikkelingsbiologisch onderzoek bij toepassing |
| Maatschappelijke bruikbaarheid | +/- | Duidelijke oriëntatie van agronomisch onderzoek op bruikbaarheid en maatschappelijke realiteit | Smalle industriële basis voor farmaceutische toepassingen |

Verlag workshop Moleculaire Biologie bij Dieren d.d. 8 oktober 1998

Aanwezig: Albers (Euribrid), Van Arendonk (LUW), Van Beynum (Pharming), Benedictus (TNO-STB), De Boer (LUW), Enzing (TNO-STB), Groenen (LUW), Kruijjer (RUG), Mombers (STW), Neeteson (FAIP), Oldenbroek (ID-DLO, voorzitter), Van Oost (RUU), Van Wagtendonk (Holland Genetics/NRS), De Wilt (NRLO, verslag).

Opening

De voorzitter constateert op voorhand dat het rapport veel onvolkomenheden bevat en stelt voor dat TNO-STB deze corrigeert in de definitieve versie, in overleg met de aanwezigen.

Toelichting TNO-STB

Enzing en Benedictus presenteren in het kort de gevolgde aanpak en de belangrijkste conclusies. Uit de analyse van TNO komen 3 actiepunten naar voren:

1. Versterk de omvang van het ontwikkelingsbiologisch onderzoek.
2. Verbeter de samenwerking tussen het medisch gerichte moleculaire genetische en het landbouwkundige onderzoek.
3. Heroverweeg de Nederlandse positie op cruciale gebieden binnen de moleculaire biologie, waar nu - vanwege maatschappelijke weerstanden - een achterstandspositie dreigt.

Vervolgens worden enkele informatieve vragen gesteld. In de definitie van TNO-STB omvat ontwikkelingsbiologie ook genexpressie. Deze definitie is breder dan die van de Verkeningscommissie Biologie. De conclusie van deze commissie, nl. dat de capaciteit op het gebied van ontwikkelingsbiologie in Nederland beperkt is, kan dan ook niet zonder meer worden overgenomen.

Van Beynum merkt op dat niet is gekeken naar kansen. De smalle industriële basis voor farmaceutische toepassingen is niet alleen een zwakte in Nederland, maar is ook internationaal een zwak punt. Nederland heeft in Pharming de grootste en belangrijkste speler in de wereld in huis. Pharming koopt nu vooral kennis in het buitenland. Voor een deel wordt dit veroorzaakt door politieke weerstand. Toepassing van genetische modificatie ten behoeve van farmaceutische en medische toepassingen ligt gemakkelijker dan bij voeding en cosmetica.

Enzing geeft aan dat TNO geen SWOT-analyse heeft uitgevoerd. Uit ander materiaal van de NRLO, met name de essays die voor verschillende W&T-gebieden zijn geschreven komen kansen en bedreigingen duidelijk naar voren. In het integrerend eindrapport wordt het totale plaatje geschetst. Het eindrapport is gericht op beleidsmakers bij ministeries en het management van onderzoeksinstellingen.

Inventarisatie van meningen en discussiepunten

De deelnemers wordt gevraagd om hun mening te geven over de actiepunten en aanvullende actiepunten te noemen.

Van Beynum ondersteunt de drie actiepunten en maakt bij de eerste een kanttekening. Vóórdat wordt gesproken over vergroting van de omvang, moet de beschikbare capaciteit beter worden ingezet. Dit betekent: beter samenwerken en prioriteiten stellen.

Van Oost ziet een grote behoefte aan een beter begrip van biologische processen, met name op het gebied van signaaltransductie en functionele eiwitten. Hij vindt het niet verantwoord om nu al keuzen te maken voor bepaalde gebieden binnen de moleculaire biologie. Het belang van actiepunt 2 (samenwerking medische en landbouwkundige onderzoek) is evident, ook om opdrachten van het bedrijfsleven te kunnen verwerven. Actiepunt 3 is van belang, maar stuit op maatschappelijke bezwaren.

De Boer heeft behoefte aan een nadere omschrijving van het vertrekpunt: Nederland als producent van genetisch hoogwaardig materiaal van landbouwhuisdieren. Vanuit zijn specialisatie transmissiegenetica ziet hij kloneren als een interessante optie. Hij heeft behoefte aan keuzen: waar richten we onze energie op?

Albers is vooral geïnteresseerd in punt 3. De Nederlandse agrosector gaat steeds verder internationaliseren. Randvoorwaarden die binnen Nederland worden gesteld hebben nog maar een beperkte impact. Kennis wordt veelal ingekocht in het buitenland. In het Nederlandse onderzoek zitten grote hiaten. Hierdoor raakt Nederland op bepaalde gebieden geïsoleerd. Kennisopbouw op strategische gebieden is nodig om aansluiting te houden via samenwerking met buitenlandse instellingen.

Van Beynum merkt op dat Pharming samen werkt in een consortium van bedrijven en onderzoeksinstellingen, die gezamenlijke over een compleet kennispakket beschikken.

Van Wagtendonk vult aan dat bepaalde technieken niet alleen interessant zijn vanwege hun potentiële toepassingen, maar ook vanwege hun belang als tool binnen het onderzoek. Zij geeft prioriteit aan actiepunt 2, dan 3 en dan 1. Samenwerking met de medische sector is o.a. van belang voor marktdifferentiatie, terwijl de heroverweging van bepaalde technieken nodig is omwille van de concurrentiepositie en de noodzaak om over bepaalde onderzoektools te kunnen beschikken.

Momers legt het accent bij actiepunt 2. Hij geeft aan dat er geen wezenlijk probleem is bij de financiering van universitair onderzoek. Ook niet als men multi-disciplinair wil samen-

werken of schotten van onderzoekscholen wil doorbreken. Onderzoekers moeten zich op de juiste wijze associëren. Dit is de opgave, niet het aanboren van nieuwe geldbronnen. Albers is van mening dat het probleem evident is. Nederland raakt achter op een aantal cruciale wetenschapsgebieden en dreigt daardoor belangrijke toepassingen te gaan missen. De politiek zou meer ruimte moeten geven.

Van Wagendonk wijst op een inventariserende studie van het Farm Animal Industry Platform (FAIP) naar de internationale ontwikkelingen op fokkerijgebied, die over ongeveer een jaar gereed zal zijn.

Neeteson vindt dat vooral de samenwerking tussen de medische en landbouwkundige wereld op het gebied van moleculaire biologie aandacht verdient. Zij pleit voor een haalbaarheidsstudie om contacten tot stand te brengen en financieringsbronnen aan te boren. Voorts is zij van mening dat de regelgeving meer ruimte moet bieden om bepaalde technieken tot te passen. Soms schort het aan de presentatie van gevoelige onderwerpen. Van Beynum geeft aan dat LNV vooral bezig is met regelgeving voor biotechnologie. Er is nauwelijks stimulerend beleid. In projectvoorstellen voor onderzoek moeten de zorgen van LNV ook een plaats krijgen. Aandacht besteden in de onderzoeksprotocollen aan het dierlijk welzijn en de (on)mogelijkheden voor alternatieven.

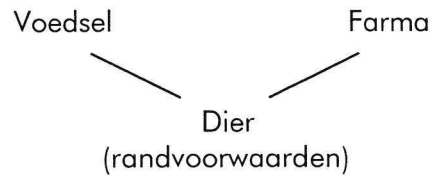
Groenen merkt op dat niet te snel keuzen voor bepaalde gebieden moeten worden gemaakt. Er zijn ook hiaten op maatschappelijk minder gevoelige terreinen. Niet alleen focussen op technieken voor kerntransplantatie. Ook sterke punten kunnen verder worden uitgebouwd, bijvoorbeeld door verdergaande samenwerking binnen de kennisinfrastructuur. Hij refereert aan enkele belangrijke centra in het buitenland (o.a. Roslin). In Nederland ontbreken dergelijke centra. Er is veel versnippering. Belangrijke gebieden die versterking/concentratie behoeven zijn: functional genomics, herkenningfunctie technieken, DNA-chiptechnologie, interactie tussen genen.

Van Arendonk vindt dat er nog geen sprake is van een "post-genoom tijdperk". De analyse van het genoom van landbouwhuisdieren moet doorgaan. Op het terrein van gen-expressie, transgenese en knock-out genen kan samenwerking tussen moleculaire biologen uit landbouwkundige en medische hoek zeer vruchtbaar zijn. De bestaande onderzoekscholen moeten dan niet dwars gaan liggen bij het formuleren van voorstellen voor samenwerking. Ontwikkelingsbiologie houdt zich slechts ten dele bezig met genexpressie.

Kruijer ziet in het model-onderzoek met modelorganismen een belangrijk middel om prioriteiten te stellen en samenwerking te versterken. DNA-chiptechnologie maakt vergelijkingen tussen diersoorten mogelijk (modeldier/doeldier). Het onderzoek naar celdifferentiatie en patroonvorming is uitdagend, maar moeilijk te financieren. Verder constateert hij dat de toepassingen van fundamentele kennis nog weinig aandacht hebben gekregen. In hoeverre kun je ingrijpen in ontwikkelingsprocessen (local tissue engineering). Signaal moleculen en expressie daarvan zijn belangrijke nieuwe onderzoekslijnen voor medisch-farmaceutische toepassingen.

Discussie

Na de pauze opent Oldenbroek de discussie. Hij presenteert het volgende schema:



Kansen

- Genoomkart
- Gen-expressie
- DNA-chips
- Interacties kweekcellen
- Kerntransplantatie
- Genoommodificatie

Bedreigingen

- Versnippering
- Aansluiting fund-toep onderzoek
- Politieke klimaat
- Maatschappelijke klimaat

Van Arendonk wijst op de gesprekken over samenwerking tussen WIAS en GSAH. Een gezamenlijke aanvraag van beide onderzoekscholen in het kader van een dieptestrategie is door KNAW niet gehonoreerd wegens gebrek aan kwaliteit van het voorstel.

Van Oost concludeert uit de gesprekken tussen LUW en RUU dat de wil om versnippering tegen te gaan duidelijk aanwezig is. De RUU voert ook besprekingen over samenwerking met de medische sector.

De Boer constateert dat de bestaande onderzoekscholen in de medische sector zelf alle expertise in huis willen hebben. Zij nemen een dominante positie in, mede vanwege het systeem van peer reviews. Uit eigen ervaring meldt hij dat het moeilijk is om aansluiting te krijgen met onderzoekscholen buiten de landbouw. Moet je samenwerking van onderop (de onderzoeker als entrepreneur, het selfish gene) of van bovenaf vorm geven?

Neeteson signaleert het ontbreken van overheidssteun voor dit type onderzoek als knelpunt.

Van Wagtendonk wijst erop dat voor het bedrijfsleven een bottleneck zit in het vertalen van fundamenteel onderzoek naar toepassingen (modeldier/doeldier). Hier ligt een belangrijke brugfunctie voor de LUW.

Van Arendonk ziet nauwelijks versnippering binnen de onderzoekschool WIAS. Wel schort het aan samenwerking tussen onderzoekscholen. WIAS streeft naar een personele unie op het niveau van hoogleraar met onderzoekscholen in de medische sector. Ook zijn er plannen voor een gezamenlijk project op het gebied van de DNA-chiptechnologie.

Van Oost constateert dat het werken met modelorganismen in de medische wereld volledig is geaccepteerd; in de veterinaire wetenschappen worden modeldieren vooralsnog minder aanvaard. Daar staat het specifieke dier (bijv. hond, kat, rund) centraal. Hij pleit ervoor om de mogelijkheden van modeldieren meer te benutten.

Albers vindt dat LUW/ID-DLO toegang moeten bieden tot alle technieken die hierboven onder kansen worden genoemd. Dit betekent niet dat men alles zelf in huis moet hebben,

maar wel dat men via de relevante netwerken deze expertise kan aanboren. Het is de taak van de overheid(sinstellingen) om methoden en technieken zo ver uit te laten werken dat bedrijven de kansen kunnen benutten in concrete toepassingen. Dit houdt in dat kennisinstellingen een breed palet beschikbaar moeten hebben, waaruit bedrijven hun (beperkte) keuze kunnen maken.

Van Beynum pleit voor een concentratie van kennis in grote eenheden, dicht tegen de universitaire groepen aan, zoals Roslin in VK. Niet tolereren dat Hubrecht Laboratorium organisatorisch is afgescheiden. Sturen via geld of bestuurlijke dwang.

Oldenbroek vraagt wie daar belang bij heeft. Vanuit de agrosector zijn dat de producenten van uitgangsmateriaal (Boer), maar vooral de primaire producenten, die dit uitgangsmateriaal moeten benutten (Albers).

Van Arendonk merkt op dat de capaciteit ontbreekt om alle 6 genoemde kansrijke technologieën goed op te pakken. Hij ziet wel mogelijkheden om de DNA-chiptechnologie verder te ontwikkelen in samenwerking met de medische sector.

Van Beynum herhaalt dat eerst de versplintering in het onderzoek moet worden opgeheven, voordat de discussie over capaciteit met enige kans op succes kan worden aangezwengeld. Het opheffen van versplintering hoeft overigens niet altijd te leiden tot fysieke concentratie.

Oldenbroek sluit hiermee de discussie over versnippering en aansluiting fundamenteel en toepassingsgericht af en snijdt de volgende bedreiging aan: het politieke klimaat.

Van Beynum is van mening dat de belanghebbenden bij een goede ontwikkeling van dit wetenschapsgebied de rijen moeten sluiten en één geluid moeten laten horen bij de politiek. Lobbyen bij parlementaire commissies is zeer effectief om ministers en ambtenaren in beweging te krijgen. Deze strategie wordt door NIABA met succes gevolgd.

Albers wijst op het belang van een heldere boodschap. Het signaal moet zijn dat bepaalde cruciale wetenschaps- en technologiegebieden te weinig aandacht krijgen binnen het landbouwkundig onderzoek. Interessante toepassingsgebieden komen daardoor onvoldoende van de grond, bijv. genetische expressie ten behoeve van produktiedoelen. Als oorzaken noemt hij het politieke klimaat, maar ook gebrek aan interesse bij de onderzoeksgroepen zelf.

Mombers geeft aan dat het belang van veranderingen in de kennisinfrastructuur duidelijker moet worden aangegeven. Als het gaat om onderzoeksprojecten, die moeten worden uitgevoerd, dan kunnen deze binnen de bestaande kaders van STW worden ingediend.

Van Beynum wijst erop dat ook EZ een belangrijke financier is van onderzoek van bedrijven samen met kennisinstellingen (clusters). Bedrijven en onderzoeksinstellingen in de agrosector hebben nog vaak de neiging om vooral naar LNV te kijken.

Albers vindt dat LNV moet zorgen voor een adequate kennisbasis. Het fundament moet er liggen en dit moet collectief gefinancierd worden. Een duurzame versterking van dit fundament is nodig.

Boer refereert aan de kleinschaligheid van Nederland en de noodzaak om vooral te streven naar aansluiting bij ontwikkelingen in het buitenland. Bijv. de activiteiten ten behoeve van HUGO vinden voornamelijk in het buitenland plaats.

Neeteson merkt op dat deze aansluiting van belang is om te voorkomen dat veel belangrijke kennis tegen een hoge prijs moet worden ingekocht en de agrosector op achterstand komt.

Van Beynum ziet een reëel risico van achteruit boeren en het verloren gaan van belangrijke W&T-gebieden. Omvang en kwaliteit moeten substantieel zijn, en samenwerking met buitenland en belangrijke industriële sectoren is essentieel.

Oldenbroek sluit de bijeenkomst. De discussie heeft voldoende opgeleverd voor de eindrapportage. Daarin moet vooral aandacht worden besteed aan de belangrijkste trends in dit W&T-gebied, de uitgangssituatie, de noodzakelijke veranderingen in de kennisinfrastructuur en de spin-off naar de sector.

Afspraken en sluiting

Het verslag van deze workshop vormt, samen met het bijgestelde TNO-rapport en essays en achtergrondstudies over dit W&T-gebied, de basis voor de eindrapportage met te ondernemen acties. Deze wordt opgesteld door De Wilt in overleg met Oldenbroek en Brascamp.