

BIJLAGE 2 BIJ DE INTEGRALE NOTA BIOTECHNOLOGIE
DOSSIER BIOTECHNOLOGIE

Samengesteld in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken

Christien Enzing

TNO Strategie, Technologie en Beleid
Delft

Juli 2000

INHOUDSOPGAVE

1	INLEIDING	4
KADER A : GENOMICS		
2.	BIOTECHNOLOGIE IN DE GEZONDHEIDSECTOR	8
2.1	INLEIDING.....	8
2.2	WETENSCHAPPELIJKE EN TECHNOLOGISCHE TRENDS IN DE BIOTECHNOLOGIE VOOR DE GEZONDHEIDSECTOR	8
2.2.1	<i>Genomics in het gezondheidsonderzoek</i>	<i>8</i>
2.2.2	<i>Enkele meer specifieke toepassingen</i>	<i>11</i>
2.3	NEDERLANDS BEDRIJFSLEVEN EN KENNISINFRASTRUCTUUR.....	14
KADER B : OVERZICHT VAN HET BIOTECHNOLOGISCH ONDERZOEK IN NEDERLAND		
3.	BIOTECHNOLOGIE IN DE LANDBOUW EN DE VOEDINGSMIDDELENINDUSTRIE.....	22
3.1	INLEIDING.....	22
3.2	WETENSCHAPPELIJKE EN TECHNOLOGISCHE TRENDS IN DE BIOTECHNOLOGIE VOOR DE AGROFOODSECTOR	22
3.2.1	<i>Trends in biotechnologisch onderzoek en toepassingen bij planten</i>	<i>22</i>
3.2.2	<i>Trends in biotechnologisch onderzoek en toepassingen in de dierlijke sector</i>	<i>25</i>
3.2.3	<i>Trends en toepassingen van moderne biotechnologie in de voedingsmiddelenindustrie</i>	<i>27</i>
3.3	STAND VAN ZAKEN: NEDERLANDSE BEDRIJVEN EN KENNISINSTELLINGEN.....	29
3.3.1	<i>Plantenveredeling: bedrijven en onderzoeksinstellingen</i>	<i>29</i>
3.3.2	<i>Nederlandse veefokkerijbedrijven en onderzoeksinstellingen.....</i>	<i>29</i>
3.3.3	<i>Nederlandse voedingsmiddelenindustrie en kennisinstellingen</i>	<i>30</i>
KADER C: HET PUBLIEKE DEBAT OVER BIOTECHNOLOGIE		
	NOTA, PWT EN HET INFORMEEL OVERLEG BIOTECHNOLOGIE	32
	DEBAT 'GENETISCHE MODIFICATIE VAN DIEREN'	33
	DEBAT 'VOORSPELLEND GENETISCH ONDERZOEK'	33
	DEBAT 'KLONEN EN KLONEREN'	33
	DEBAT XENOTRANSPLANTATIE	34
	AGROBIODIVERSITEIT	34
	DEBATTEN OP INTERNET.....	35
	DEBAT OVER GENETISCHE GEMODIFICEERDE ORGANISMEN EN VOEDING IN VOORBEREIDING.....	35
4.	BIOTECHNOLOGIE IN DE CHEMISCHE INDUSTRIE EN DE MILIEUSECTOR	36
4.1	INLEIDING.....	36
4.2	BIOTECHNOLOGIE IN DE CHEMIE	36
4.2.1	<i>'Groene chemie'.....</i>	<i>36</i>
4.2.2	<i>Onderzoeksinstellingen en bedrijfsleven in de biokatalyse</i>	<i>38</i>
4.3	BIOTECHNOLOGIE IN DE MILIEUSECTOR.....	38
4.3.1	<i>De bijdrage van biotechnologie aan schoonmaaktechnologieën</i>	<i>38</i>
4.3.2	<i>Onderzoeksinstellingen en bedrijfsleven</i>	<i>41</i>
KADER D: BIOTECHNOLOGIE IN HET MIDDEN- EN KLEINBEDRIJF : SNELLE ANALYSE- EN DETECTIEMETHODEN		
5.	DE POSITIE VAN DE NEDERLANDSE BIOTECHNOLOGIE EN HET BIOTECHNOLOGIEBELEID IN INTERNATIONAAL PERSPECTIEF.....	43
5.1	INLEIDING.....	43
5.2	STERKTES EN ZWAKTES VAN DE NEDERLANDSE BIOTECHNOLOGIE OP BASIS VAN R&D-INPUT EN - OUTPUT GEGEVENS	43
5.2.1	<i>Input: omvang van de biotechnologische kennisbasis</i>	<i>43</i>
5.2.2	<i>Input: R&D uitgaven aan biotechnologie</i>	<i>44</i>
5.2.3	<i>Deelname aan Europese Kaderprogramma's</i>	<i>47</i>

5.2.4	<i>Output: publicaties</i>	47
5.2.5	<i>Output: octrooien</i>	47
5.2.6	<i>Samenwerkingsverbanden tussen universiteit en industrie</i>	49
5.3	HET NEDERLANDS BIOTECHNOLOGIEBELEID IN EUROPEES PERSPECTIEF.....	49
5.3.1	<i>Kenmerken van het Nederlandse biotechnologiebeleid</i>	49
5.3.2	<i>Biotechnologie als prioriteit in het technologiebeleid</i>	49
5.3.3	<i>Specialisatie in de biotechnologie</i>	50
5.3.4	<i>Kennisoverdracht</i>	51
5.4	CONCLUSIE OVER DE NEDERLANDSE BIOTECHNOLOGIE EN HET NEDERLANDSE BIOTECHNOLOGIE- BELEID.	52
REFERENTIES		54

1 Inleiding

Dit Dossier Biotechnologie is het achtergronddocument bij de Integrale Nota Biotechnologie die door de Ministers van EZ, LNV, OCW, VROM en VWS aan de Tweede Kamer is aangeboden.

Het Dossier geeft een min of meer volledig beeld van de biotechnologie in Nederland. De hoofdstructuur van het rapport bestaat uit drie hoofdstukken waarin de betekenis van biotechnologie voor de Nederlandse economie en bepaalde maatschappelijke sectoren wordt behandeld. De hoofdstukken 2 en 3 geven een beschrijving van de wetenschappelijke ontwikkelingen en toepassingen op het gebied van de twee belangrijkste sectoren waarin biotechnologie een rol speelt: de gezondheidssector en de landbouw en de voedingsmiddelensector. Ook wordt ingegaan op de kennisinfrastructuur en het biotechnologisch bedrijfsleven. Volgens een vergelijkbare opzet is in hoofdstuk 4 de betekenis van de biotechnologie voor de chemie en de milieusector uit de doeken gedaan. In het vijfde en laatste hoofdstuk is de Nederlandse biotechnologie en het Nederlandse biotechnologiebeleid van de afgelopen 5 à 6 jaar in internationaal perspectief geplaatst en zijn conclusies getrokken over de sterktes en zwaktes.

Daarnaast bevat het Dossier een aantal Kaders waarin ontwikkelingen aan de orde komen die voor alle sectoren van belang zijn. Kader A bevat een beschrijving van een zeer actuele en ingrijpende wetenschappelijke en technologische ontwikkeling: het ontstaan van het nieuwe onderzoeksgebied Genomics. In Kader B wordt een overzicht gegeven van de Nederlandse biotechnologische kennisinfrastructuur.

Om zo goed mogelijk recht te doen aan de brede en vooral specifieke context waarin in Nederland de biotechnologie sedert het begin van de jaren 80 tot ontwikkeling is gekomen, wordt in Kader C aandacht besteed aan de publieke debatten die over bepaalde controversiële biotechnologische ontwikkelingen zijn gevoerd.

Biotechnologie is een kennisintensieve activiteit en de mogelijkheden voor het 'volgend' MKB worden pas in tweede instantie ontwikkeld en toegepast. In Kader D is een voorbeeld beschreven van deze mogelijkheden.

Het Dossier geeft een schat aan informatie en vormt in zekere zin een *state of the art* van de Nederlandse biotechnologie (tegenwoordig ook aangeduid met de term 'Life Sciences'). Het is zeker geen volledig overzicht; er ontbreekt bewust ook een aantal zaken. Zo concentreert het Dossier zich voornamelijk op de verschillende aspecten van de biotechnologie als onderwerp en resultaat van beleid en niet zozeer op het beleid. Hiervoor verwijzen we in de eerste plaats naar de Nota zelf en naar enkele referenties. Ook is de wet- en regelgeving inzake de biotechnologie niet opgenomen; deze wordt in Bijlage 2 bij deze nota gepresenteerd.

Het Dossier is opgesteld op basis van bestaand materiaal zoals gepubliceerd in rapporten en andere publicaties; er is geen aanvullend onderzoek gepleegd. Voor bepaalde onderwerpen, zoals de sterkte-zwakte analyse van het Nederlandse biotechnologiebeleid van de afgelopen jaren in Hoofdstuk 5, zouden meer input- en outputfactoren, indien beschikbaar, tot beter onderbouwde conclusies hebben kunnen leiden. Echter, ook nu al bevat dit document door de combinatie van informatie uit verschillende bronnen, een goed beeld van de Nederlandse biotechnologie in een aantal belangrijke facetten.

Bij het opstellen van dit document heeft de auteur van verschillende kanten bijdragen en advies ten aanzien van de teksten gekregen. Enkele collega's van TNO-STB – Jan Benedictus en Jarno Dakhorst – hebben de basisteksten van bepaalde onderdelen geschreven. De verschillende versies van het document zijn door betrokken medewerkers van de Ministeries van EZ, LNV, OCW, VROM en VWS becommentarieerd en dit heeft in op verschillende plaatsen tot verbetering van de inhoud bijgedragen. De auteur wil hen hiervoor van harte bedanken, echter de eindverantwoordelijkheid voor de inhoud van dit document ligt bij de auteur.

Kader A : Genomics

De ontwikkelingen in de Life Sciences die op dit moment de gemoederen bezighoudt en die tot een ingrijpende herschikking zowel in de industrie als in de wetenschappelijke wereld aanleiding geeft, is het ontstaan van het nieuwe wetenschapsgebied genomics. Genomics is de studie van hoe genen (en dus: genetische informatie) in het genoom zijn georganiseerd en van hun functies. Het omvat het in kaart brengen van het genoom, het onderzoek naar de werking van genen en de manier waarop de erfelijke eigenschappen zoals vastgelegd in de genen, zich vertalen naar het functioneren van een cel en uiteindelijk van het gehele levende organisme.

In genomics wordt gesproken over 'sequenties' en 'genen'. In beide gevallen gaat het om onderdelen van het DNA waaruit het genoom is opgebouwd. Er zijn maar vier bouwstenen (basen) en de erfelijke informatie die aanwezig is in een genoom, wordt bepaald door de volgorde waarin de vier basen voorkomen. Deze volgorde vormt een gecodeerde genetische boodschap. Een willekeurig stuk van die genetische boodschap wordt een sequentie genoemd. Bepaalde (maar zeker niet alle) delen van het genoom zijn op een bepaald moment, in een bepaald deel van het lichaam, actief. Deze actieve delen van het genoom produceren specifiek eiwitten op basis van hun sequentie en verzorgen daarmee bepaalde eigenschappen.

De activiteit van een gen, op een bepaalde plaats en tijd, wordt aangeduid met genexpressie. Door op bepaalde tijdstippen te meten welke genen tot expressie komen, welke eiwitten er in de cel zijn en welke daarvan actief zijn, kunnen de genen worden geïdentificeerd die bij specifieke processen zijn betrokken. Dit wordt wel aangeduid met de term 'functional genomics'. Proteomics is de analyse van het product van het genoom, de set van eiwitten die in een cel worden gemaakt. Met de complete genomische informatie voorhanden, kan dus naar de processen in de cel van levende organismen worden gekeken.

Het genomics onderzoek richt zich onder andere op de vraag onder welke omstandigheden bepaalde genen tot expressie komen, hoe externe factoren deze expressie beïnvloeden en wat de verschillen in expressieprofielen betekenen voor het functioneren van de cel. Eiwitten zijn daarbij cruciaal: ze regelen onder andere de groei en het metabolisme in de cel, de stofwisseling van alle cellen en daarmee van alle levensprocessen. Dit wordt wel aangeduid met de term 'metabolomics'. De resultaten van proteomics studies kunnen ook gebruikt worden om meer inzicht te krijgen in de effecten van verschillende externe factoren (zoals voedsel, chemicaliën, medicijnen, fysische omstandigheden, etc.) op de celstofwisseling.

In onderstaande tabel zijn de belangrijkste technologieën die tot nu toe bij de biotechnologie horen, opgenomen. Bovenaan staat de 'oude' recombinant DNA technologie die in de jaren zeventig is ontwikkeld; de tabel sluit af met de meest recente ontwikkelingen zoals de *DNA-chip* of *micro array technologie* en de *high throughput sequencing* die beide in het genomics onderzoek worden gebruikt.

Techniek	Omschrijving en Toepassingen
<i>Recombinant DNA technologie</i>	Technologie waarbij met stukken DNA die afkomstig zijn uit verschillende organismen, nieuwe combinaties worden gemaakt. Toepassingen: genetische modificatie van proefdieren levert kennis op over de genetische factoren achter ziekten zoals kanker. Genetische modificatie van micro-organismen, dieren en planten voor de productie van biomedische eiwitten. Isolatie en karakterisering van bepaalde genen van ziekteverwekkers en de hierop gebaseerde ontwikkeling van (DNA) vaccins.
<i>Monoclonale anti-lichaam technologie</i>	Biologische productie van specifieke antilichamen voor gebruik in diagnostische tests of <i>in situ</i> onderzoek.
<i>Rational drug design</i>	Op inzichten in de 3-dimensionale structuur gebaseerde ontwikkeling van nieuwe eiwitten met specifieke bindingseigenschappen. Bruikbaar voor zowel de ontwikkeling van diagnostica als voor specifieke medicijnen. <i>Protein engineering</i> is hier een belangrijk technologie.
<i>Combinatorial chemistry</i>	De min of meer geautomatiseerde productie (synthese) van een groot aantal isomere of chemische varianten van een mogelijk nieuw medicijn (<i>target</i>). Deze techniek 'vermenigvuldigt' het aantal nieuwe stoffen dat kan worden ontwikkeld en tegelijkertijd kan worden getest op biologische activiteit met een veelvoud. Toepassing met name in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen.

Techniek	Omschrijving en Toepassingen
<i>High throughput biological screening</i>	Het op basis van biochemische eigenschappen op hoge snelheid (<i>high throughput</i>) testen van met bijvoorbeeld <i>combinatorial chemistry</i> verkregen mengsels van nieuwe moleculen op gewenste biologische activiteit. Het is gebaseerd op het identificeren van bepaalde gen- of eiwitsequenties.
<i>DNA-chip of micro array technologie</i>	Techniek die het mogelijk maakt duizenden DNA-fragmenten parallel te analyseren. De sequentie van de DNA-fragmenten wordt op deze manier vergeleken met duizenden bekende sequenties die op een klein (glas)oppervlak (<i>micro-array</i>) of chip zijn bevestigd. Complementaire DNA moleculen binden en worden – door ze fluorescerend te maken – herkend. Door op het oppervlak varianten aan te brengen van genen of genfragmenten waarvan bekend is dat deze verband houden met een bepaalde aandoening, kan snel worden getest of bepaalde ziektegerelateerde genen in een monster aanwezig zijn. Dit gebeurt met vele duizenden tegelijk. Meer geavanceerde toepassingen van DNA arrays maken het mogelijk te kijken naar specifieke expressiepatronen of bepaalde genproducten die wijzen op een bepaald (sub-) type van een ziekte. Naast DNA arrays, wordt thans gewerkt aan de ontwikkeling van RNA-, eiwit- en anti-lichaam arrays.
<i>High throughput sequencing</i>	Het op geautomatiseerde wijze bepalen van de volgorde van grote aantallen DNA fragmenten.

Genomics onderzoek is mogelijk geworden omdat de complete DNA-volgorde van het menselijk genoom en van verschillende organismen, dieren en planten (vooral degene die in het wetenschappelijk onderzoek als model dienst doen) in kaart wordt gebracht. In het kader van het internationale Human Genome Project (HGP) brengen 16 onderzoeksinstituten van over de hele wereld het menselijk genoom in kaart. Tegelijkertijd is ook Celera Genomics hiermee bezig. Beide zijn in sterke concurrentie met elkaar verwikkeld: het publieke HGP wil alle informatie openbaar beschikbaar houden, Celera Genomics wil zoveel mogelijk informatie octrooieren¹. Op 26 juni 2000 hebben beide partijen aangekondigd om meer gezamenlijk verder te gaan.

Binnen 1 jaar zal de basenvolgorde van het genoom van de plant *Arabidopsis* (zandraket) bekend zijn. Dat van de fruitvlieg *Drosophila melanogaster* - een andere bekend model-organisme in het wetenschappelijk onderzoek - is op 24 maart 2000 gepubliceerd; het bevat 13.600 genen. In totaal zijn nu (juli 2000) de basenvolgordes van meer dan 30 micro-organismen bekend. Met het beschikbaar komen van informatie over hele genomen wordt ook de 'comparative genomics', dat is het extra informatie halen uit de vergelijking van hele genomen, belangrijk.

Onderzoekers die recent het genoom van de fruitvlieg (*Drosophila melanogaster*) volledig in kaart hebben gebracht, hebben vervolgens de eiwitsequenties van de fruitvlieg met die van bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*) en van het cystenaaltje (nematode *Ceanorhabditis elegans*) die in ieder van deze genomen zijn gecodeerd, vergeleken. Hieruit bleek dat de fruitvlieg, ondanks dat het een complex meercellig organisme is, slechts een twee keer zo groot kernproteoom (minimaal aantal eiwitfamilies van een organisme) heeft als bakkersgist. De onderzoekers concludeerden hieruit dat de complexiteit van een organisme blijkbaar niet wordt bepaald door het aantal genen. Men voorspelt dat het kernproteoom van de mensen niet veel groter zal zijn dan dat van de fruitvlieg. Ook zijn de eiwitsequenties van de fruitvlieg en de mens onderzocht. Van de 289 onderzochte humane ziektegenen blijken er 177 (61%) terug te vinden te zijn in de fruitvlieg, onder andere de genen die betrokken zijn bij kanker en bij neurologische en endocrinologische aandoeningen.

Bron: Science 24 Maart 2000.

¹ In 1992 startte Craig Venter (ex NIH) zijn eigen humane genoombedrijf. In 1998 sloot het bedrijf een joint venture met de belangrijkste leverancier van sequencing apparatuur, Perkin Elmer. Het nieuwe bedrijf Celera Genomics, kondigde vervolgens aan dat ze met een nieuwe techniek en nieuwe methodologie, het menselijk genoom veel sneller in kaart zal brengen dan het publieke Human Genome Project. Maar behalve dit is Celera en met haar andere bedrijven bezig om de krenten uit de humane genen-pap te patenteren en om hun data niet direct te publiceren of hier bepaalde voorwaarden aan te verbinden. Voor het gebruik van deze gen-data en van de patenten moeten onderzoekers gaan betalen. Dit kan een belangrijke financiële barrière opwerken voor de voortgang van het onderzoek in publieke onderzoeksinstituten (Lehmann en Lorch, 1999). De Amerikaanse president Clinton en de Engelse premier Blair hebben in Maart 2000 een verklaring uitgegeven waarin staat dat de wetenschappers wereldwijd onbeperkt toegang zouden moeten hebben tot onderzoeksresultaten m.b.t. het menselijke DNA.

Aan het ophelderen van deze genomen wordt meestal door grote groepen van onderzoekers van over de hele wereld samengewerkt, vaak georganiseerd in consortia. De resultaten - de basenvolgorde, de genen en daaraan gelieerde informatie - worden opgeslagen in (lokale) databases, gegevensbestanden en/of databanken en deze worden in toenemende mate ontsloten via het Internet.

Om uit de toenemende aanvoer van steeds nieuwe genomics gegevens op het Internet, kennis te genereren zijn computers en software van cruciaal belang. De bioinformatica omvat het ontwikkelen en het gebruik van gecomputeriseerde technieken voor de opslag, het beheer en de analyse van gegevens betreffende de functie en structuur van biomoleculen (DNA, eiwitten en andere moleculen) om biologische vragen te beantwoorden. Bioinformatica is een essentieel onderdeel van het data-intensieve vakgebied genomics. Het kan gaan om algoritmes (rekenregels) waarmee drie-dimensionale modellen van biomoleculen kunnen worden gemaakt en met elkaar vergeleken om zo hun mogelijke interacties te voorspellen. Maar bioinformatica is ook het maken en gebruiken van programma's om DNA-expressie gegevens van verschillende organismen met elkaar te vergelijken, het modelleren en simuleren van cellulaire processen en het maken van cybernetische modellen. Het assembleren (samenvoegen) en analyseren (annotatie) van DNA gegenereerd in *high throughput sequencing* programma's is een andere belangrijke activiteit binnen de bioinformatica. Ook het ontwikkelen van algoritmes voor het op grote snelheid scannen van de inhoud van wetenschappelijke publicaties wordt door sommigen tot het werkterrein van de bioinformatica gerekend. De combinatie van genomics met bioinformatica wordt aangeduid met genomics⁺.

Samenvattend:

- De ontwikkelingen in het genomics onderzoek worden sterk door de opkomst van nieuwe of verbeterde technieken voortgedreven. Naast de *sequencing* technieken die in een *high throughput* uitvoering op de markt zijn gebracht, zijn het nu vooral de *high throughput DNA-arrays* in combinatie met nieuwe onderzoeksstrategieën die tot een waterval van nieuwe genoomgegevens aanleiding geven. In het proteomics en metabolomics onderzoek worden verschillende al langer bestaande technieken gebruikt zoals 2D gel-electroforese, massaspectroscopie en NMR, maar dan in de *high throughput* uitvoering en ondersteund door steeds krachtiger computers.
- Door de ontwikkeling van de nieuwe technieken komen aldus in groot tempo data beschikbaar, waardoor het mogelijk is om biologische vragen sneller en doeltreffender te beantwoorden. Genomics en bioinformatica dragen op deze wijze in zeer belangrijke mate bij aan het verkrijgen van fundamentele inzichten in levensprocessen. Het zijn tot nu toe de meest krachtige middelen om in hoog tempo genen met bepaalde genfuncties te vinden die interessant zijn. Belangrijke toepassingen zullen er in de eerste plaats zijn in de farmaceutische industrie, in de gezondheidssector en in de plantenveredeling. Daarnaast zal op den duur ook in de veefokkerij, de voedingsmiddelenindustrie, de fijnchemie en de milieusector van de resultaten van het genomics onderzoek gebruik worden gemaakt.
- Genomics kenmerkt zich door het integrale karakter van het onderzoek: inzicht in gensequentie en genexpressie wordt gecombineerd met inzicht in metabole (stofwisselings-) en andere biologische processen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van genoom- en genexpressie-informatie van verschillende organismen door ze met elkaar te vergelijken. De functie van één gen wordt niet opgehelderd door alleen dat gen te bestuderen, maar dit juist te doen in verband met de structuur van de rest van het genoom en in vergelijking met genomen van andere organismen.
- In het genomics onderzoek wordt niet alleen gebruik gemaakt van experimenten *in vitro* (in de reageerbuis) en *in vivo* (metingen aan levend materiaal), maar ook van het vergelijken van data uit verschillende databases die door onderzoekers van over de hele wereld worden gevuld: *in silico*. Het is in feite een combinatie van met behulp van bioinformatica opzetten van modelsystemen (*in silico*) en deze vervolgens met fysiologische en moleculair biologische experimenten (*in vivo* en *in vitro*) toetsen en verbeteren.

2. Biotechnologie in de gezondheidssector

2.1 Inleiding

Internationaal gezien is de gezondheidssector het omvangrijkste en belangrijkste toepassingsterrein van de moderne biotechnologie. Daarbij hanteren we een breed begrip van de gezondheidssector. Het omvat de ontwikkelaars en producenten (de farmaceutische industrie en de biotechnologie-bedrijven die met deze grote bedrijven zijn geassocieerd en de onderzoekswereld) en de gebruikers (medische praktijk / gezondheidszorg). Van alle biotechnologische producten, vertegenwoordigen degene die worden afgezet in de gezondheidssector de hoogste marktwaarde. Ook zijn de investeringen in onderzoek en ontwikkeling op het terrein van biotechnologie het hoogst in deze sector. Internationaal gezien is het ook de sector met de hoogste R&D-intensiteit². De nieuwe biotechnologische vindingen die in deze sector tot stand komen, vinden vervolgens vaak toepassing in andere sectoren, zoals in de plantenveredeling, de voedingsmiddelensector en de fijnchemie. Ze zijn daar een belangrijke drijvende kracht in het innovatieproces (o.a. Ernst & Young 1999; Business Decisions Limited/SPRU 1997).

De markt van de gezondheidszorg, inclusief de markt van farmaceutische producten, kent in veel geïndustrialiseerde landen een specifieke structuur en kenmerken. De vraag naar nieuwe producten wordt sterk bepaald door het voorschrijfgedrag van artsen. De afrekening en betaling van producten kan meestal alleen plaatsvinden als deze in (sociale) verzekeringspakketten zijn opgenomen. De structuur van de geneesmiddelenmarkt, met het daaraan ten grondslag liggende solidariteitsbeginsel als het om kosten en toegankelijkheid van de zorg gaat, maakt ook dat de markt sterk is gereguleerd. Vergoedingen van geneesmiddelen zijn, evenals toelating ervan, onderwerp van beleid door rijksoverheden.

Het volksgezondheidsbeleid staat in veel van deze landen, waaronder Nederland, onder permanente druk als gevolg van financiële en demografische ontwikkelingen (OESO 1997). Terwijl de uitgaven voor de gezondheidszorg in Nederland nog steeds omhoog gaan, is er tegelijkertijd een toenemende druk om te bezuinigen. Zo speelt in het vergoedingsbeleid voor nieuwe geneesmiddelen de prijs van de geneesmiddelen een steeds belangrijkere rol. Voor de farmaceutische industrie worden de financiële risico's door de hoge kosten die verbonden zijn met het ontwikkelen van geneesmiddelen steeds groter. Tevens wordt door het hogere tempo waarin innovaties plaatsvinden, de terugverdientijd steeds korter. In deze context speelt zich de ontwikkeling van de biotechnologie in de gezondheidssector – we hebben het hier ook wel over de medische biotechnologie – af. Het zal duidelijk zijn dat de ontwikkeling van de biotechnologie juist als het gaat om het effect op de ontwikkelingstijd, levenscyclus en kostprijs van medicijnen, in het kader van het algemene volksgezondheidsbeleid relevant is.

Hoewel het publieke debat over genetisch gemodificeerd voedsel door de jaren heen altijd veel aandacht heeft gekregen, zijn er ook bepaalde ontwikkelingen in de medische biotechnologie die aanleiding hebben gegeven tot maatschappelijke controverses: gentherapie, prenatale diagnostiek, kloneren, xenotransplantatie (zie Kader C voor het maatschappelijk debat dat over deze ontwikkelingen plaatsvindt of heeft gevonden). Niettegenstaande de reserves ten aanzien van deze ontwikkelingen, zijn er ook hoge verwachtingen wat betreft de bijdrage van de medische biotechnologie aan de behandeling van nog niet of moeilijk te behandelen ziekten. Deze verwachtingen, tezamen met de grote economische potentie van medische biotechnologie, vormen de belangrijkste voedingsbodem voor de (bio)technologische ontwikkelingen in deze sector.

2.2 Wetenschappelijke en technologische trends in de biotechnologie voor de gezondheidssector

2.2.1 Genomics in het gezondheidsonderzoek

Op dit moment is de behoefte aan fundamentele kennis over ziekten één van de voornaamste drijvende krachten achter de ontwikkelingen van de moderne biotechnologie in de gezondheidsector.

² Hieronder verstaan we de uitgaven aan R&D als percentage van de omzet.

Dit geldt zowel voor infectieziekten (daarbij gaat het om kennis over het interactieproces tussen ziekteverwekker en geïnfecteerd persoon) als voor ziekten met een genetische component (waarbij kennis over de directe relatie tussen genetische kenmerken en ziekten aan de orde is). Biotechnologie draagt op verschillende manieren bij aan het versterken van deze fundamentele kennis en dit geldt in het bijzonder voor het genomics onderzoek.

In kader A is een beschrijving gegeven van genomics. Kennis van de DNA-volgorde, en van de variaties daarin, biedt de mogelijkheid om onder andere de activiteit van specifieke genen in normale en abnormale situatie te bestuderen en de invloed van medicijnen op de totale genactiviteit te onderzoeken. Veel van de toekomstige kennis over ziekten met een genetische component zal gebaseerd zijn op het beschikbaar komen van de grote hoeveelheden gegevens uit het Human Genome Project. Dit project is erop gericht de volledige sequentie (basenvolgorde) van het menselijke genoom te ontrafelen en op te slaan in databanken.

Als eerste mijlpaal werd in december 1999 de DNA-volgorde van het menselijke chromosoom 22 in kaart gebracht. Onlangs (18 mei 2000) is ook de volgorde van chromosoom 21 in Nature gepubliceerd. Op het moment (26 juni 2000) dat de organisatoren van het Human Genome Project en van het bedrijf Celera Genomics aankondigden dat ze in goed overleg samen verder zouden gaan, was 97% van de volgorde van het menselijk DNA opgehelderd. Ook met deze informatie kan de komende jaren al veel belangwekkend onderzoek gericht op het ontwikkelen van diagnostica en geneesmiddelen plaatsvinden.

DNA diagnostiek

De diagnostiek is het terrein dat als eerste direct voordeel zal hebben van de ontrafeling van de menselijke genetische code. Zodra een verband tussen een aandoening en het vóórkomen van een bepaalde code of afwijking daarin is aan te tonen, heeft men in feite ook een diagnostisch instrument in handen. Kader 2.1 bevat een beschrijving van de verschillende toepassingen van DNA diagnostiek.

Kader 2.1

Toepassingen van DNA diagnostiek in het gezondheidsonderzoek

Monogene erfelijke ziekten

Er is sprake van een monogene ziekte als een ziekte direct gerelateerd kan worden aan een afwijking van één gen. Aanwezigheid van de betreffende afwijking (veroorzaakt door overerving of spontane mutatie) zal zonder meer leiden tot de ziekte. Monogene ziekten komen relatief minder vaak voor, maar het betreffen wel vaak ernstige aandoeningen. Van veel monogene ziekten is de betreffende verandering bekend. Dit maakt het screenen op deze ziekte in principe mogelijk. Aldus kan op basis van een genetische afwijking al een diagnose worden gesteld voordat de ziekte tot openbaring komt (pre-symptomatische diagnose).

Genetische risicofactoren bij multifactoriële ziekten

Multifactoriële aandoeningen (zoals kanker, hart- en vaatziekten) worden veroorzaakt door een wisselwerking tussen een of meerdere omgevingsfactoren (zoals voedsel- of leefstijlgewoontes zoals roken, bewegen, etc.) en genetische factoren. Het gaat om veel voorkomende aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, kanker, CARA en dementie. Als er inzicht is in het ontstaan van deze aandoeningen en de rol van verschillende (risico)genen daarbij, kunnen vervolgens schadelijke omgevingsfactoren worden geïdentificeerd en maatregelen ter bescherming of controle worden ontworpen. De complexiteit van dit soort ziekten maakt echter dat DNA diagnostica voor multifactoriële ziekten tot op heden nog veel minder zekerheid geven dan die voor monogene ziekten.

Op medicatie gerichte DNA diagnose

DNA diagnose wordt in steeds sterkere mate direct in relatie gebracht met behandeling. Uitgaande van de genetische constitutie van een individu – vastgesteld met DNA diagnostica - kunnen bepaalde (sub-)typen van medicijnen beter of minder goed aanslaan bij iemand. Genexpressie analyse van tumoren kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe kankerchemotherapieën.

DNA diagnose bij somatische mutaties

DNA diagnostiek leent zich met name voor de diagnose van ziekten die genetisch overdraagbaar zijn of een genetische component hebben. Echter, in het lichaam vinden continue (niet genetisch bepaalde) mutaties plaats die in sommige gevallen tot ziekten kunnen leiden. Een voorbeeld daarvan zijn de door straling-geïnduceerde kankertypen. Toename van de kennis over de relatie tussen genbeschadiging en ziektebeelden zal in de toekomst kunnen leiden tot een precieze diagnose van deze ziekten, gevolgd door bijvoorbeeld gentherapie.

Bron: van Ommen, Bakker en den Dunnen 1999.

Op basis van de kennis over de exacte volgorde van alle menselijke genen kunnen verschillende wegen worden bewandeld. Zo kunnen op basis van een analyse van genetische verschillen tussen dragers en niet-dragers van bepaalde afwijkingen, genetische merkers worden gevonden voor de vatbaarheid of aanleg van een bepaalde ziekte. Er kan op basis van een analyse van genexpressie (het actief zijn van genen) op het moment van openbaring van een ziekte, worden nagegaan welke genen betrokken zijn bij het ziektebeeld. Op basis hiervan kan verklarende kennis worden verkregen over de mechanismen die ziekten veroorzaken en de manier waarop deze mechanismen kunnen worden beïnvloed. Ook kan op basis van genexpressie gegevens veel nauwkeuriger dan met traditionele methoden worden onderzocht hoe patiënten genetisch verschillend reageren op medicijnen en kan een diagnose worden gesteld op basis waarvan medicatie is af te stemmen op de individuele patiënt. Door de verschuiving van behandeling naar preventie die de laatste jaren gaande is, wordt het belang van de ontwikkeling van diagnostica steeds groter.

Geneesmiddelenontwikkeling

Via genomics onderzoek kan op een meer systematische wijze en op genetisch niveau ziektes worden opgespoord. Aangezien er enkele duizenden aandoeningen met erfelijke componenten zijn (zoals bepaalde kankers en hart- en vaatziekten, maar ook de taaislijmziekte, depressie of spierziekten) is het voor de geneesmiddelenindustrie aantrekkelijk om de genetische aangrijpingspunten te vinden op basis waarvan geneesmiddelen kunnen worden ontwikkeld.

Genomics onderzoek wordt vooral in het beginstadium van de ontwikkeling van producten gebruikt voor het opsporen van *targets*. Dit zijn aangrijpingspunten voor het ontwikkelen van geneesmiddelen. Met behulp van bioinformatica kan in de toekomst, op basis van bekende DNA-volgordes, het product van genen en genmutaties waarvan bekend is dat zij verantwoordelijk zijn voor een bepaalde aandoening, worden geanalyseerd. Als op deze manier bekend is welke de specifieke eiwitten zijn waarmee erfelijke ziekten samenhangen, kan gezocht worden naar stoffen die het lichaam stimuleren tot de aanmaak van het ontbrekende eiwit, of juist tot het uitschakelen van de aanmaak van het betreffende eiwit. De algemene trend, die aan deze ontwikkelingen ten grondslag ligt, is dat de geneeskunde zich ontwikkelt in de richting van preventie van ziektes en van zoveel mogelijk op het individu afgestemde behandelingen.

Genomics kan ook een belangrijke bijdrage leveren aan de strijd tegen infectieziekten. Vanwege resistentie zijn conventionele antibiotica steeds beperkter inzetbaar. Op basis van functionele genoomanalyse van pathogene micro-organismen kunnen aangrijpingspunten worden geïdentificeerd voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica en vaccins.

De farmaceutische industrie heeft nu zo'n 450 *targets* in het menselijke lichaam geïdentificeerd, zoals receptoren, enzymen, hormonen en groeifactoren die corresponderen met bepaalde ziekteverschijnselen en waarop geneesmiddelen zijn ontwikkeld. Van maar een deel daarvan is het werkingsmechanisme (*biological pathway*) bekend. De verwachting is dat genomics onderzoek zo'n 3.000-10.000 nieuwe *targets* voor nieuwe geneesmiddelen zal opleveren met gedetailleerde informatie over de genfunctie en de rol in ziektes.

Een voorbeeld: het Amerikaanse bedrijf Human Genome Sciences (HGS) kon in een onderzoek waarin gezond en ziek prostaatweefsel werd vergeleken, 300 genen identificeren die alleen in prostaatkankercellen tot expressie komen. Van deze 300 zijn er 100 alleen in de prostaatkankertumoren actief en 20 daarvan alleen in kwaadaardige tumoren. Het verdere onderzoek van HGS kan zich dan op deze 20 genen richten. Daarbij kan gebruik gemaakt worden van de resultaten van functional genomics en proteomics onderzoek aan bacteriën en planten; op deze wijze ontwikkelt HGS een genfunctie database.

Het onderzoeksgebied, waarbij geneesmiddelen worden ontwikkeld die in beginsel zijn afgestemd op de genetische eigenschappen van de patiënt, heet de farmacogenomics. De farmacogenomics (inclusief *drug target discovery*) richt zich dus op genetische factoren die de gevoeligheid van één persoon voor bepaalde geneesmiddelen bepalen. Het toekomstbeeld is dat uiteindelijk voor specifieke groepen patiënten geneesmiddelen 'op maat' kunnen worden ontwikkeld. Een belangrijk gevolg hiervan is dat behandelingen efficiënter worden en onnodige schadelijke effecten worden voorkomen. Deze laatste leiden, met de niet te vermijden effecten, tot op heden tot een grote economische schadepost en zijn de oorzaak van een groot deel van de niet succesvolle medicaties.

Er zijn echter ook kostenverlagende effecten (zie tabel 2.2). Van oudsher kenmerkt het ontwikkelingstraject van geneesmiddelen zich vooral door de zogenaamde *trial-and-error* aanpak. Deze bestaat uit het screenen van grote hoeveelheden verbindingen op hun werking die onder andere met gerobotiseerde combinatoriële chemie methodieken worden gemaakt. De mogelijkheden die bioinformatica en genomics bieden, maken een geheel nieuwe benadering in het geneesmiddelenonderzoek mogelijk: de geneesmiddelen worden rationeel ontworpen (*rational drug design*). De verwachting is dat hierdoor de ontwikkelingskosten en -duur van het actieve materiaal zullen teruggelopen. Ook de klinische testprocedures die nu vooral zijn gebaseerd op het beproeven van synthetische werkzame stoffen zullen qua doelmatigheid aangepast kunnen worden aan de nieuwe, op basis van genomics onderzoek ontwikkelde medicijnen. Ook dit zal tot kostenverlaging kunnen leiden. Internationaal gezien wordt deze meer doelgerichte vorm van gezondheidsonderzoek als een belangrijke mogelijkheid beschouwd om de kosten van de gezondheidszorg te beheersen (Ronchi in: OESO 1998).

Tabel 2.2 Mogelijke effecten van biotechnologie op de kosten van de gezondheidszorg

Mogelijke kostenverlagende effecten	Mogelijke kostenverhogende effecten
. <i>Smart of rational design</i> biedt kansen voor efficiencyverhoging in medicijn-, vaccin- of diagnostica-ontwikkeling. . De ontwikkeling van selectievere en effectievere medicijnen en behandelingen. . Kostenbesparende farmaceutische innovaties leiden tot mindere of kortere intramurale zorg en verplaatsing van zorg naar de thuissituatie.	. Verdere stijging van ontwikkelingskosten in combinatie met kortere terugverdientijd noopt tot hogere kostprijs van nieuwe medicijnen. . Effectievere of minder risicovolle behandeling leidt vaak tot een verruiming van de indicatiestelling. . Goedkopere behandelingen kunnen duurder uitvallen door stijging van het aantal keren dat ze toegepast worden. . Levensverlengende medicaties (<i>half way technologies</i>). . Langdurige of preventieve behandeling als gevolg van verbeterde en vroegere diagnose.

Op basis van: OECD 1998.

2.2.2 Enkele meer specifieke toepassingen

Gentherapie

Als op basis van de resultaten van onder andere het functional genomics onderzoek is ontdekt dat een gen te maken heeft met een bepaalde aandoening, kan in principe een brede range aan therapieën worden ontwikkeld. Een daarvan is gentherapie. De andere therapieën zijn eiwit-therapie (gebruik van recombinant eiwitten om lage niveaus van kritische eiwitten aan te vullen), *antisense* therapie (genproducten gericht op het onderdrukken van genexpressie en daardoor op het voorkomen van te lage of juist te hoge eiwitniveaus) en het gebruik van kleine moleculen die de expressie van bepaalde genen (of de eiwitten waarvoor deze genen zijn gecodeerd) activeren of juist blokkeren. De eiwittherapie wordt al met succes toegepast (bijvoorbeeld voor de ziekte van Gaucher); Nederlandse bedrijven zijn hierin actief.

Gentherapie omvat het gebruik van genen - in combinatie met het natuurlijk vermogen van menselijke cellen om deze tot expressie te brengen - voor de genezing van bepaalde ziekten. Met gentherapie worden genen in het menselijk lichaam gebracht die de functie van ontbrekende genen moeten uitvoeren of die veranderde of niet goed functionerend genen moeten vervangen of versterken. In het geval van een defect gen kan bijvoorbeeld een intacte kopie van hetzelfde gen worden ingebracht om de verstoorde genactiviteit over te nemen. Gentherapie biedt daarmee op termijn de mogelijkheid om chronische ziekten uit te bannen (NRC 24 juni 2000, pp. 51).

Er is een belangrijk onderscheid tussen somatische en kiembaan gentherapie. De laatste vorm omvat het doelbewust incorporeren van nieuwe ingebrachte genen op een zodanig wijze dat ze worden overgedragen naar een volgende generatie. In feite is dit genetische modificatie van de mens. Onderzoek naar kiembaantherapie wordt in Nederland niet uitgevoerd; het is namelijk (nog)

onderwerp van een vrijwillig moratorium. Bij somatische gentherapie worden nieuwe genen toegevoegd aan cellen van een patiënt maar ze gaan geen onderdeel uitmaken van het genoom en worden dus ook niet overgedragen op volgende generaties.

Voor het 'toedienen' van genen in het kader van gentherapie wordt in de meeste gevallen gebruik gemaakt van genetische gemodificeerde virussen. Andere methoden bestaan uit het direct toedienen van het 'naakte' DNA via een injectie of door micro-encapsulatie aan witte bloedlichaampjes, het gebruik maken van adeno-geassocieerde virussen of van kunstmatige chromosomen. De keuze van de methode wordt door verschillende factoren bepaald: de immunrespons, de grootte van het gen dat ingebracht moet worden, het gemak waarmee de cel toegankelijk is voor een bepaald virus of het 'naakte' DNA, etc.

Gentherapie kan in principe voor een grote variëteit aan ziekten worden gebruikt; het bevindt zich echter nog in het experimentele stadium. Onderzoek naar gentherapie is op dit moment vooral gericht op het behandelen van ziekten die direct terug te voeren zijn op gestoorde genactiviteit. Daarnaast vindt onderzoek plaats naar de mogelijkheid van het lichaam om via gentherapie zelf bepaalde werkzame eiwitten te produceren, bijvoorbeeld de inductie van immuniteit of de productie van tumorvertragende eiwitten. Experimenten in het buitenland met gentherapie boeken zowel successen als ook tegenslag doordat de patiënten afweerreacties tegen het virus die het gen moet gaan inbrengen, ontwikkelen (NRC 29 januari 2000, Science 28 april 2000).

Internationaal gezien richten de activiteiten van bedrijven zich vooral op het ontwikkelen van gentherapieën tegen kanker. Daarnaast zijn gentherapieën tegen hartaandoeningen, cystische fibrose en hemofilie gentherapieën in ontwikkeling (Business Week 19 juli 1999).

Xenotransplantatie

Xenotransplantatie is het in- of aanbrengen van bestanddelen van een dier in of op het menselijk lichaam. Het gaat niet alleen om (delen van) organen, maar ook om weefsel of verzamelingen van cellen (bijvoorbeeld huid), eilandjes van Langerhans, neurale cellen. Op dit moment bevindt xenotransplantatie zich nog in een experimenteel stadium; er worden enkele tientallen onderzoeken verricht bij mensen.

De proefdieren waarmee dit onderzoek wordt verricht, zijn primaten, varkens, cavia's en muizen. Om afstotingsreacties in de ontvanger zoveel mogelijk te voorkomen, wordt het donor- of brondier in bepaalde gevallen genetisch gemodificeerd. Hierbij wordt aan de cellen van de donor een aantal immunologische eigenschappen toegevoegd, waardoor het immuunsysteem van de ontvanger geen of minder afstotingsreacties gaat vertonen.

Rond xenotransplantatie en met name rond xenotransplantatie naar de mens, spelen zowel ethische discussies als discussies over de veiligheid van de techniek. De belangrijkste bron van zorg inzake de veiligheidsaspecten zijn de zogenaamde endogene retrovirussen. Dit zijn virussen waarvan het genetisch materiaal is geïntegreerd in het genetisch materiaal van het brondier, in veel gevallen een varken. Varkens geven deze virussen door aan hun nakomelingen. Onder bepaalde omstandigheden worden deze virussen actief. De angst bestaat dat virussen van dit type zich via xenotransplantatie, geholpen door de onderdrukking van het immuunsysteem, zullen nestelen in de mens.

Kloneren

Het gebruik van gekloonde eigen lichaamscellen is een van de methoden om deze afstotingsreacties te voorkomen. Het is nog lang niet (of misschien wel helemaal niet) mogelijk om uit stamcellen een heel orgaan te maken, maar voor bepaalde aandoeningen biedt de stamceltherapie perspectieven. De kloneringstechniek die hierbij wordt gebruikt is die van celkerntransplantatie. De celkern (met het DNA) van een cel wordt in een kernloze eicel gebracht. Vervolgens ontwikkelt deze gekloonde cel zich tot een embryo. Als het embryo zich in het blastocyst-stadium bevindt kan het embryo in de baarmoeder van een draagmoeder worden geplaatst en daar verder groeien tot het wordt geboren.

In het blastocyst-stadium bevat het embryo ook zogenaamde stamcellen. Dit zijn cellen die kunnen uitgroeien tot alle celtypen die een mens zijn hele leven nodig heeft. In het humane medisch onderzoek wil men met behulp van de stamceltherapie deze stamcellen laten uitgroeien tot bijvoorbeeld nieuwe hersencellen voor Parkinsonpatiënten of insuline producerende cellen voor suikerpatiënten. Er is al een methode ontwikkeld waarmee men de embryonale stamcellen van een

mens niet alleen in een laboratorium in leven kan houden, maar ook tot deling aan kan zetten zonder dat ze zich gaan specialiseren. Het onderzoek is er thans op gericht om de verschillende 'recepten' te achterhalen dat de stamcellen dwingt uit te groeien tot het gewenste type cel. Dit kan door bepaalde genen te prikkelen en andere uit te schakelen maar ook door bepaalde groeifactoren al dan niet op een bepaald moment toe te voegen.

Voor de cellen kunnen embryo's worden gebruikt die van IVF-behandelingen zijn overgebleven, of embryo's die speciaal tot stand zijn gebracht. Dit laatst heeft als voordeel dat lichaameigen cellen, weefsels of organen kunnen worden gekloneerd en afstoting kan worden voorkomen. De combinatie met de genetisch modificatietechnieken levert de mogelijkheid om het erfelijk defect van een zieke lichaamscel dat tot uitdrukking komt in bepaalde weefselcellen, te corrigeren. Al deze ontwikkelingen bevinden zich nog in het stadium van fundamenteel en experimenteel onderzoek.

Een tweede toepassing van de kloneringstechniek is in het wetenschappelijk onderzoek naar processen van celdifferentiatie om zo meer inzicht te krijgen in het ontstaan van aangeboren aandoeningen. Hiervoor kunnen beide typen embryo's (restant van IVF of speciaal tot stand gebracht) worden gebruikt (Bout 1998).

Tissue Engineering

Tissue Engineering omvat de ontwikkeling en toepassing van technieken waarmee buiten het lichaam van een patiënt organen of delen van organen uit (lichaamseigen) cellen worden gekweekt. Vervolgens wordt dit nieuwe orgaan in het lichaam geplaatst. Behalve organen gaat het ook om huidsubstituten, levende huid, kraakbeenvervangers, uretherweefsel, meniscussen, spieren en bloedvaten. Het kan als een alternatief voor xenotransplantatie worden beschouwd (voor een uitgebreide beschrijving, zie: Technieuws van het Ministerie van Economische Zaken 1999, no.1). Een Nederlands voorbeeld (van het recent gestarte bedrijf Isotis) is het maken van botmateriaal uit enkele cellen uit het bot van een patiënt met behulp van de zogeheten osteovitro-techniek. De cellen vermenigvuldigen zich eerst in een groeimedium waarna ze zich differentieren en, met behulp van afbreekbaar dragermateriaal waar ze zich aan gaan hechten, bot vormen. Als het bot wordt geplaatst, volgt er geen afstotingsreactie omdat het lichaamseigen materiaal is (Bionieuws 27 maart 1999).

Transgene proefdieren in het medisch onderzoek

Het humane medisch onderzoek heeft veel raakvlakken met het moleculair biologisch onderzoek bij dieren. Op moleculair en op genetisch niveau bestaan er belangrijke overeenkomsten tussen humane en (zoog-) dierlijke cellen. De belangrijkste toepassing van de moderne biotechnologie bij dieren op dit moment is dan ook de productie van transgene proefdieren. Het betreft met name muizen en in veel mindere mate ratten, kikkers en wormen.

De vorming van kankercellen is een gevolg van het ongecontroleerd tot expressie komen van genen. De productie en het gebruik van transgene proefdieren - bijvoorbeeld muizen waarin bepaalde genen zijn uitgeschakeld (knock-out muizen) of waarin carcinogene genen tot expressie komen (onco-muizen) – heeft een centrale plaats in het genetisch, functioneel genetisch en toegepast medisch onderzoek. Veel humaan genexpressie- en ontwikkelingsbiologisch onderzoek vindt zelfs bijna uitsluitend plaats met behulp van transgene proefdieren, zoals muis en zebrafish.

Ontwikkelingsbiologische studies aan transgene – en in het geval van muizen gekloonde - proefdieren vormen dan ook een belangrijk onderdeel van het humane kankeronderzoek (Benedictus en Enzing 1998a).

Geneesmiddelenproductie in dieren, planten en celcultures

Zoogdiercellen, en recent insectencellen, worden op grote schaal gebruikt voor het maken van geneesmiddelen, met name (recombinante eiwitten) vaccins. Van recente datum is het gebruik van transgene dieren voor de productie van geneesmiddelen. Voor het maken van transgene dieren worden met de zogenaamde pronuclear injectietechniek, 200 tot 300 kopieën van een gen in een bevruchte eicel gespoten. Ongeveer 2 à 3 % van de dieren die na zo'n injectie worden geboren is transgeen en slechts bij een klein deel daarvan komt het toegevoegde gen ook daadwerkelijk tot expressie. Zowel als gevolg van deze lage scores, als vanwege de hoge kosten voor R&D worden deze technieken alleen gebruikt voor de productie van eiwit-farmaceutica in de melkklier van transgene schapen, geiten, koeien en konijnen. Eind 1999 werden ook experimenten met genetisch gemodificeerde kippen (voor de productie van menselijke eiwitten en antilichamen) aangekondigd (New Scientist november 1999).

In 1998 waren drie farmaceutische eiwitten van transgene dieren in het stadium van klinische testen. Dit waren onder andere het humaan alpha-glucosidase voor de behandeling van de ziekte van Pompe (fase I in 1998, fase II/III thans vinden tests plaats in het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam), humaan antithrombin III uit transgene geiten voor de behandeling van antithrombin III deficiëntie (fase III) en alpha-I-anti-trypsin (AAT) uit transgene schapen voor de behandeling van cystische fibrose (fase II). Andere therapeutische eiwitten waarvoor transgene dieren worden ontwikkeld, zijn: humaan serum albumine, alpha-1 proteïnase inhibitor, prolactine, malaria eiwitten, calcitonine, factor VII, factor VIII, factor IX, fibrinogeen, collageen, proteïne C (Menrad *et al* 1999).

Eind juni van dit jaar bleken onderzoekers van het Schotse bedrijf PPL Therapeutics er in geslaagd te zijn om met een nieuwe kloneringstechniek een meer precieze verandering tot stand te brengen door het inbrengen van speciaal geconstrueerde stukken DNA in de uitgangscellen (*gene targeting*) van schapen. Deze techniek was tot dan toe alleen succesvol toegepast bij muizen omdat daar de embryonale stamcellen bekend zijn. Men heeft een gen voor de menselijke vorm van het enzym AAT (een van de belangrijkste producten van PPL) op de vooraf bepaalde plaats ingebouwd. Men verwacht met deze methode doeltreffende knock-out varkens te kunnen maken voor transplantatiedoeleinden die niet bepaalde hyperactieve afstotingsreactie veroorzaken (NRC 30 juni 2000).

In 1999 heeft het Nederlandse bedrijf Pharming van de Amerikaanse FDA een dubbele *orphan drug designation* toegekend gekregen voor een recombinant humaan C1 esterase remmer, voor zowel de profylactische als voor de acute behandeling van erfelijk angio-oedeem, HAE (Bionieuws 27 maart 1999).

Naast bacteriën en gist die nu al op grote schaal worden gebruikt voor de productie van eiwitten met een geneeskundige werking, bieden ook planten in toenemende mate de mogelijkheid om medisch werkzame stoffen te produceren. Het betreft enerzijds het in hogere concentraties dan normaal laten produceren van planteigen medicinale stoffen en anderzijds de productie van plantvreemde medicinale producten. Deze plantaardige vorm van geneesmiddelenproductie is vooralsnog minder ver ontwikkeld dan de dierlijke vorm. Het aantal veldproeven met voor deze toepassingen veranderde transgene planten in de VS is beperkt; van de 19 veldproeven zijn er 6 met transgene planten die een menselijk gen ingebracht hebben gekregen: Serum Albumine en Alpha en Beta haemoglobine (Besseling *et.al.* 1999). Het Amerikaanse bedrijf Monsanto is nu bezig met onderzoek naar de productie van het menselijk hormoon somatotrophine (hST) in tabaksplanten (Nature Biotechnology maart 2000). Juist voor ontwikkelingslanden is de mogelijkheid om vaccins door planten te laten produceren erg belangrijk (website US Senaat).

2.3 Nederlands bedrijfsleven en kennisinfrastructuur

De ontwikkeling van biotechnologie voor toepassingen in de gezondheidssector vindt plaats in een internationaal krachtenveld. Reeds in haar rapport 'Volksgezondheidszorg' uit 1997, geeft de WRR aan: *"Technologische ontwikkeling is, zeker voor een klein land als Nederland, grotendeels een exogene kracht. Er is sprake van een 'mondiaal menu voor lokale keuzes'"* (WRR 1997, pp. 71).

Dit geldt ook voor de medische biotechnologie. Nederland is, met een beperkt aantal bedrijven in de farmaceutische sector, internationaal gezien een bescheiden speler. Met name de farmaceutische industrie in de Verenigde Staten heeft zich al enige tijd geleden op dit nieuwe terrein gestort. Het relatieve belang van deze sector voor de Nederlandse economie is minder groot dan dat van de landbouw, de voedingsmiddelensector of de chemische sector. Toch heeft een relatief groot deel van de Nederlandse startende biotechnologie bedrijven een medische-farmaceutische focus. Voor de ontwikkeling van bovengenoemde toepassingen (zoals gentherapie en xenotransplantatie) is veel fundamenteel onderzoek nodig. Dit vindt plaats aan Nederlandse universiteiten en onderzoeksinstituten in samenwerking met academische ziekenhuizen.

Bedrijfsleven

De Nederlandse farmaceutische industrie heeft een omzet van circa 10 miljard gulden (CBS, cijfer voor 1998). Betrouwbare schattingen (gemaakt in 1996) geven aan dat in 1996 circa 21% van de

omzet van de farmaceutische industrie (wereldwijd) bestond uit biotechnologisch geproduceerde producten. Dit percentage zal naar verwachting in 2010 circa 36% zijn (Degenaars en Janszen 1996).

In Nederland zijn volgens een recente inventarisatie ongeveer 50 bedrijven actief in onderzoek en productie in de farmaceutische sector (TNO-STB, in voorbereiding). Veel van dit onderzoek vindt plaats in samenwerking met kennisinstellingen. Van deze 50 bedrijven is een relatief groot aantal nog niet zolang geleden gestart (de zogenaamde *start-ups*). Deze bedrijven bewegen zich op de verschillende terreinen van de medische biotechnologie zoals in 2.2 beschreven. Met name op het terrein van de ontwikkeling van platformtechnologieën, zoals sequentieanalyse, vaccin- en diagnostiekontwikkeling en de productie van speciale grondstoffen voor farmaceutisch gebruik zijn in Nederland relatief veel kleine en middelgrote bedrijven actief. Zo is het in Leiden gevestigde IntroGene (recent samen gegaan met het utrechtse U-BISYS) een belangrijke ontwikkelaar op het gebied van gentherapie en is het tevens in Leiden gevestigde bedrijf Pharming, internationaal een van de drie belangrijkste ontwikkelaars en producenten van geneesmiddelen waarbij transgene dieren worden gebruikt. De belangrijkste grote bedrijven actief in deze sector zijn Organon, Organon Teknica, Diosynth en Intervet (veterinaire sector) - allemaal onderdeel van AKZO Nobel - en Solvay Pharmaceuticals. Daarnaast is in Nederland een aantal dochters van buitenlandse (biotechnologie)-bedrijven gevestigd zoals Yamanouchi (deze heeft de farma-activiteiten van Gist brocades overgenomen) en Centocor, die handel- en distributie- en soms ook productieactiviteiten in Nederland ondernemen en in Nederland klinisch onderzoek laten uitvoeren.

Onderzoeksinstellingen

Nederland heeft een tamelijk omvangrijke publieke kennisbasis in de medische biotechnologie. Het is een terrein waaraan een groot aantal basisdisciplines ten grondslag liggen, zoals biochemie, (moleculaire) genetica, (klinische) (bio)chemie, microbiologie, cytologie, immunologie, virologie, (moleculaire) celbiologie, histologie, farmacologie, klinische chemie, moleculaire biofysica, medische fysica, etc.

Acht Nederlandse universiteiten zijn betrokken bij biotechnologisch onderzoek in de medische en gezondheidssector (KNAW 1999). In tabel 2.3 is een overzicht gegeven van deze groepen. In de tabel zijn niet de groepen opgenomen die in een van de bovengenoemde basisdisciplines actief zijn.

Tabel 2.3 *Universitaire groepen die biotechnologisch onderzoek uitvoeren in het kader van fundamenteel medisch en farmaceutisch onderzoek*

Universiteit	Groep	Thema's
Erasmus Universiteit Rotterdam	Endocrinologie Genetische basis van ziekten Klinische en experimentele oncologie Farmacologie	Fundamentele moleculaire genetische aspecten van endocrinologie Genetica van verschillende ziekten incl. kanker Gebruik van model systemen voor fundamentele oncologie Het vrijkomen en de activiteit van mediators
Katholieke Universiteit Nijmegen	Farmacologie	Circulatie en transport van geneesmiddelen, fundamenteel en klinisch onderzoek
Rijks Universiteit Groningen	Genetisch Onderzoek Hematologie Oncologie Farmacie	Humane Genoom, genetica van ziekten Moleculaire biologie van hematologische afwijkingen Genetisch onderzoek naar kanker Cardiovasculaire farmacologie en hersenfunctie
Universiteit Leiden	Genetica Immunologie, immuno-pathologie en transplantatie Oncologie en celregulatie Medical Drug Research / Bio- farmaceutica	Interactie van DNA in somatische en kiemcellen. Immuno-genetica, ziekten en immuun ziekten en hun moleculair genetische basis. Genetisch onderzoek op het terrein van oncologie en celregulering. Ontwikkeling van geneesmiddelen door receptorstudies, met gebruik van transgene plantencellen als productie- faciliteit.

Universiteit	Groep	Thema's
Universiteit Maastricht	Cardiovasculaire ziekten Groei en ontwikkeling Farmacologie	Gebruik van transgene modellen voor onderzoek naar hartziekten. Genetisch ontregeling en fundamentele aspecten van groei en differentiatie. Vasculaire biologie
Universiteit van Utrecht	Ontwikkelingsbiologie en oncologie Farmacologie	Genetische achtergrond van ziekten Fundamenteel onderzoek in de oncologie en ontwikkelingsbiologie. Neuro-psycho-farmacologie / neurobiologie
Universiteit van Amsterdam	Gen expressie, endocrinologie, metabolisme, oncologie Cardiovasculair Onderzoeks Instituut Amsterdam Infectieuze ziekten Farmacologie	Eiwitten in metabolisme, groei en differentiatie en de rol van genen in het ontstaan van ziekten. Moleculaire genetika en biologie in relatie tot ziekten van het hart. Fundamenteel onderzoek naar infectieuze ziekten Cardovasculair onderzoek en farmaco-kinetiek
Vrije Universiteit van Amsterdam	Endocrinologie, Reproductie en Metabolisme Pathogenese, karakteristieken en behandeling van aandoeningen Farmacologie	De regulering van groei, geslacht en reproductie Virale oncogenese, genetische instabiliteit en genetische risico's, monoclonale antilichamen Neurobiologie

Bron: KNAW 1999.

Tien van de door de KNAW erkende onderzoeksscholen zijn (deels) actief in de biomedische en farmaceutische wetenschappen. Twee behoren tot de groep van vijf biotechnologische onderzoeksscholen die deel uit maken van de Associatie van Biotechnologie Onderzoeksscholen in Nederland (ABON). Dit zijn het Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute en de Onderzoeksschool Biocentrum Amsterdam. De andere acht onderzoeksscholen zijn: het Institute for Cellular Signalling, de Integrated Biomedical Engineering for Restoration of Human Function, het Leiden Amsterdam Institute for Drug Research, het Groningen-Utrecht Institute for Drug Exploration (GUIDE), Ontwikkelings- biologie, Infectie & Immunitet, Amsterdam-Leiden Institute for Immunology en Oncologie. In 1999 is de Top Onderzoeksschool Centrum voor Biomedische Genetica (CMG) officieel van start gegaan, bestaande uit groepen van de UVA, UL, EUR en de UU.

Behalve het universitaire onderzoek wordt in een aantal onderzoeksinstituten biomedische en humaan genoom onderzoek verricht, al dan niet direct gerelateerd aan een bepaalde ziekte. Dit zijn in de eerste plaats de onderzoeksgroepen voor humane en klinische genetika aan de EUR, KUN, RUG, UL, UM, UU, UVA en VU. Het Nederlands Instituut voor Ontwikkelingsbiologie (NIOB), ook wel het Hubrecht Laboratorium genoemd, voert fundamenteel onderzoek uit op het gebied van de ontwikkelingsbiologie. Veel vraagstukken zijn direct gerelateerd aan het humane kankeronderzoek. Het Nederlands Kanker Instituut maakt op grote schaal gebruik van biotechnologische onderzoeksmethoden in onderzoek en in therapieën. Het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst onderzoekt ziekten die met het bloed getransporteerd worden zoals AIDS, bloederziekten etc.

De Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek TNO, voert gezondheidsonderzoek uit bij de groepen TNO Farma en TNO Preventie en Gezondheid (PG). Daarbij wordt medische biotechnologie toegepast, vooral in het kader van hart- en vaatziektenonderzoek. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) gebruikt moderne biotechnologische methoden voor met name diagnostische toepassingen - gericht op de interactie tussen genetische factoren en voedsel of chronische ziekten en vatbaarheid voor infectieziekten - en voor vaccinontwikkeling.

Kwaliteit van het Nederlandse onderzoek

Het Nederlands biomedisch onderzoek in het algemeen wordt in verschillende visitaties als goed bestempeld. Uit het in 1998 in opdracht van de VSNU uitgevoerde visitatiebezoek door internationale

experts kwam naar voren dat het niveau van biomedisch onderzoek gemiddeld genomen bevredigend tot goed is. Onder de Nederlandse onderzoeksgroepen bevindt zich een aantal groepen van internationaal topniveau (VSNU 1998).

Ook het Nederlandse humane genoom onderzoek heeft, ondanks de kleine schaal, over het geheel genomen een hoge wetenschappelijke kwaliteit. Het onderzoek is op een beperkt aantal gebieden (ziektes) geconcentreerd. Het Nederlandse onderzoek in de Oncologie en de Immunologie behoort tot de beste in Europa. In de KNAW Verkenning 'Bio-exact' wordt opgemerkt: *"Hoewel er belangrijk werk op het gebied van proteïn engineering wordt verricht, is het Nederlandse aandeel in grote internationale genoomprojecten, in het bijzonder in het Human Genome project, disproportioneel laag. Dit ondanks het feit dat in diverse projecten Nederlandse organisaties wel een rol spelen. Dit heeft ook tot gevolg dat de stimulans die elders van deze projecten uitgaat naar het onderzoek naar de relatie tussen sequentie en structuur of functie en naar andere vormen van 'post-genoom' onderzoek (dat wil zeggen: onderzoek naar expressie, differentiatie, geninteractie, functionele organisatie), in Nederland vrijwel ontbreekt"* (KNAW 1999, pp 57).

In de KNAW-verkenning wordt aanbevolen dat de Nederlandse onderzoeksgroepen hun participatie in dit soort projecten vergroten. Samen met NWO moet naar een voortrekkersrol in het post-genoom onderzoek worden gestreefd. Ook wordt opgemerkt dat in internationaal perspectief de verbinding tussen onderzoek en industrie, alsmede de octrooieringsintensiteit, versterkt dient te worden (pp. 47).

Kader B : Overzicht van het biotechnologisch onderzoek in Nederland

Een goed overzicht van de omvang en de mate van samenwerking in het biotechnologisch onderzoek in Nederland kan worden verkregen door naar het aantal en de werkterreinen van de in Nederland aanwezige onderzoeksscholen te kijken. In de hoofdstukken 2, 3 en 4 wordt meer inhoudelijk de werkterreinen van de onderzoeksgroepen beschreven.

De precieze omvang van het biotechnologisch onderzoek is niet eenvoudig te bepalen. In tabel B1 is aangegeven in welke sector het biotechnologisch onderzoek van de onderzoekscholen zich bevindt en tevens is de omvang van het biotechnologisch onderzoek vermeld.

In ongeveer een kwart van de in Nederland erkende onderzoekscholen (26 van de 109) wordt biotechnologisch onderzoek verricht. Acht daarvan richten zich vrijwel uitsluitend op biotechnologisch onderzoek; in de overige 16 onderzoeksscholen maakt biotechnologisch onderzoek een deel uit van het geheel aan onderzoek. Tabel B2 geeft een overzicht van de deelnemende universiteiten en overige onderzoeksinstituten in de 26 onderzoekscholen.

Tabel B1 Biotechnologische onderzoeksinstituten naar sector en omvang

Onderzoeksinstituut	Bio-medisch	Agro/Food	Milieu	Fijn-chemie	Omvang in fte (1996)	
					Staf	Aio/oio
Onderzoeksschool, vrijwel geheel gericht op biotechnologie						
Biocentrum Amsterdam		•	•	•	23	25
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute	•	•		•	37	106
Experimentele Plantenwetenschappen		•		•	32	113
Voeding, Levensmiddelentechnologie, Agrobiotechnologie en Gezondheid		•			49	102
Biotechnological Sciences Delft Leiden		•	•	•	25	79
Leiden/Amsterdam Institute for Drug Research	•	•			111	72
Medisch-Genetisch Centrum Zuid-West Nederland	•				81	93
Groningen University Institute for Drug Exploration	•				N/b	N/b
Onderzoeksschool, deels gericht op biotechnologie						
Structuren, Functies en Werkingen-mechanismen van Biomacromoleculen				•	49	85
Wageningen Institute of Animal Sciences	•	•			22	27
Integrated BioMedical Engineering for restoration of human function	•				20	38
Institute of Cellular Signalling	•				43	33
Amsterdam/Leiden Institute for Immunology	•				168	151
Ontwikkelingsbiologie	•				29	67
Oncologie Amsterdam	•				47	82
Infectie en Immunitet	•				46	157
Onderzoeksschool, klein deel biotechnologie						
Biomoleculaire Chemie BIJVOET	•				17	49
Biomembranen	•				36	74
Neurowetenschappen	•				109	N/b
Materialen Studie Centrum	•		•	•	N/b	N/b

Debye Onderzoekschool				•	56	99
Behavioural and Cognitive Neurosciences	•				45	72
Molecuulstructuur, Ontwerp en Synthese NSR					28	19
Hart- en Vaatziekten CARMA	•				57	86
Nederlands Instituut voor Onderzoek in de Katalyse NIOK				•	99	215
Moleculaire Geneeskunde MMPDG	•				147	166
Animal Health GSAH		•			90	73
Voeding, spijsvertering en stofwisseling MENU	•				63	76
Voortplanting, Endocrinologie en Metabolisme DENOVM	•				28	71
					Omvang (fte of Mf)	
Instituten, fundamenteel onderzoek:						
Centrum voor Biomedische Genetica	•				8 Mf/jaar	
Nederlands Instituut Voor Ontwikkelingsbiologie NIOB	•				75 fte	
Centraal Bureau Schimmelcultures	•	•	•		58 fte	
Nederlands Kanker Instituut	•				491 fte	
Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst	•				n/b	
Instituten, toepassingsgericht onderzoek:						
TNO-Voeding	•	•			850 fte	
TNO-Preventie Gezondheid	•				150 fte	
TNO-MEP en TNO-NITG			•		100 fte	
TNO-Prins Maurits Laboratorium	•				50 fte	
PRI-Wageningen UR		•			13 Mf	
ATO- Wageningen UR		•			1 Mf	
RIKILT- Wageningen UR		•			6 M f	
ID- Wageningen UR		•			20 M f	
Nederlands Instituut voor Zuivel Onderzoek		•			n/b	
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne	•		•		n/b	
Wageningen Centre for Food Science		•			100 fte	

n/b: niet beschikbaar
Bron: Ministerie van OCW

Tabel B2 Participerende onderzoeksinstituten in de onderzoeksscholen die zich (deels) met biotechnologisch onderzoek bezighouden

Onderzoeksschool (aandeel biotechnologisch onderzoek)	EU R	KU N	WU	TUD	TUE	RU G	UL	UM	UT	UU	UvA	VuA	Overige
Vrijwel geheel gericht op biotechnologie													
Biocentrum Amsterdam											•	•	
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute						<							
Experimentele		•	•							•			

Onderzoeksschool (aandeel biotechnologisch onderzoek)	EU R	KU N	WU	TUD	TUE	RU G	UL	UM	UT	UU	UvA	VuA	Overige
Plantenwetenschap- pen													
Voeding, Levensmiddelentech nologie, Agrobiotechnologie en Gezondheid		•	•					•		•			TNO
Biotechnological Sciences Delft Leiden			(•)	•			•						
Leiden/Amsterdam Institute for Drug Research							•					•	
Medisch-Genetisch Centrum Zuid-West Nederland	•						•						
Groningen University Institute for Drug Exploration						<							
Substantieel deel biotechnologie													
Structuren, Functies en Werkings- mechanismen van Biomacromoleculen				•			•						
Wageningen Institute of Animal Sciences			<										
Integrated BioMedical Engineering for restoration of human function		•		•		•	•	•	•				
Institute of Cellular Signalling		<											
Amsterdam/Leiden Institute for Immunology							•				•	•	NKI, CLB, TNO, DdHK
Ontwikkelings- biologie										<			NIOB
Oncologie Amsterdam											•	•	NKI
Infectie en Immuniteit										<			
Klein deel biotechnologie													
Biomoleculaire Chemie BIJVOET										<			
Biomembranen										<			
Neurowetenschap- pen											•	•	NIOB, IOI
Materialen Studie Centrum						<							
Debye Onderzoeksschool										<			
Behavioural and Cognitive Neurosciences						<							
Molecuulstructuur, Ontwerp en		<											

Onderzoeksschool (aandeel biotechnologisch onderzoek)	EU R	KU N	WU	TUD	TUE	RU G	UL	UM	UT	UU	UvA	VuA	Overige
Synthese NSR													
Hart- en Vaatziekten CARMA								•				•	
Nederlands Instituut voor Onderzoek in de Katalyse NIOK				•	•	•	•		•	•	•		
Moleculaire Geneeskunde MMPDG	<												
Animal Health GSAH										<			
Voeding, spijsvertering en stofwisseling MENU	•							•		•	•		
Voortplanting, Endocrinologie en Metabolisme DENOVM		•								•		•	

< = onderzoeksschool waarin maar één onderzoeksinstituting participeert

Bron: Ministerie van OCW.

3. Biotechnologie in de landbouw en de voedingsmiddelenindustrie

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de biotechnologische activiteiten in de landbouw (akkerbouw, tuinbouw en veeteelt) en de voedingsmiddelenindustrie; samen ook wel aangeduid met de term agrofoodsector. De belangrijkste bijdragen die biotechnologie aan de verschillende onderdelen van deze sector levert, komen aan bod. Deze bijdrage is voor ieder onderdeel van de sector verschillend. Dit heeft onder andere te maken met het feit dat de innovatieprocessen en de krachten die deze processen vorm geven in ieder van de deelsectoren anders is. Zo worden de ontwikkelingen in het plantenveredeling, die leidt tot landbouwgewassen met nieuwe eigenschappen, in belangrijke mate voortgedreven door het beschikbaar komen van nieuwe technologische mogelijkheden en nieuwe informatie uit het genomics onderzoek (*science and technology push*). In dit relatief kennisintensieve onderdeel van de landbouw worden producten ontwikkeld met een hoge toegevoegde waarde.

De totstandkoming van nieuwe voedingsmiddelen en het achterliggende onderzoek wordt daarentegen juist in belangrijke mate door ontwikkelingen in de markt bepaald (*market pull*). Dit is een van de belangrijkste kenmerken van het innovatieproces in de voedingsmiddelenindustrie waarin het zich ook onderscheidt van de gezondheidssector. Daar komt bij dat om verschillende redenen (culturele, sociale, organoleptische) de voedingsmiddelenmarkt een conservatieve markt is, gekenmerkt door incrementele (stap-voor-stap) productinnovaties en lage R&D intensieve producten (Grunert *et al* 1997). Hier ligt voor een deel de verklaring voor het feit dat de integratie van de nieuwe biotechnologie in de voedingsmiddelenindustrie vergeleken met andere sectoren minder snel is verlopen, ondanks het feit dat de kennisintensiviteit van deze industrie langzaam toeneemt.

De biotechnologie heeft internationaal tot enkele spraakmakende producten geleid binnen deze sector, zoals de langer houdbare tomaat of de herbicide resistente soja en maïs. In de overwegingen van consumenten om deze nieuwe genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen te kopen, speelt voedselveiligheid een belangrijke rol. In Nederland is de weerstand tegen deze voedingsmiddelen altijd aanwezig geweest, maar dit jaar is deze sterk gegroeid. Thans zijn hierover publieke debatten in voorbereiding (zie verder Kader C).

3.2 Wetenschappelijke en technologische trends in de biotechnologie voor de agrofoodsector

3.2.1 Trends in biotechnologisch onderzoek en toepassingen bij planten

Biotechnologie in de plantenveredeling en -vermeerdering

De ontwikkeling en toepassing van nieuwe biotechnologische technieken in dit onderdeel van de agrofoodsector is vrij divers en dateert al van het midden van de jaren 80 (zie voor een overzicht: OECD 1992 en Bijman *et al* 1994). In het algemeen wordt een onderscheid gemaakt in genetische modificatietechnieken waarmee planten met nieuwe eigenschappen worden gemaakt (veredeling) en technieken die het mogelijk maken uitgaande van delen van planten nieuwe planten te maken (vermeerdering).

Een vermeerderingstechniek die op dit moment in ontwikkeling is, heeft als doel om vegetatieve vermeerdering³ via zaden te realiseren: *apomixis*. Er zijn al wel technieken beschikbaar waarmee een genetische kopie van een moederplant kan worden gemaakt (de simpelste is door middel van stekken), vegetatieve vermeerdering via zaden kan nog niet. *Apomixis* komt van nature voor bij een aantal plantensoorten. Het voordeel van vegetatieve vermeerdering via zaden ten opzichte van knollen, bollen en/of stekken is een verlaagde ziektedruk op het plantmateriaal en de mogelijkheden die zaad biedt voor een langdurige opslag in vergelijking met knollen, bollen en stekken. Op dit moment probeert men de genetische achtergrond van *apomixis* te ontrafelen, zodat de teler via de nieuw te ontwikkelde *apomixis* techniek de zaden vegetatief kan vermeerderen (zie ook: Besseling *et al* 1999).

³ Vermeerdering zonder bevruchting. Dit vindt al plaats via stekken, dit is in feite het kloneren van planten.

Eerste generatie genetisch gemodificeerde planten

In eerste instantie richtte men zich met de toepassing van de genetische modificatietechniek in de plantenveredeling op het inbouwen van eigenschappen die op één gen zitten: monogene eigenschappen. Het meeste onderzoek en praktijktoepassingen daarvan richtte zich op (monogene) merkerogenen, selectiegenen, herbicidenresistentiegenen en plaagresistentiegenen.

Herbicidenresistentie is tot nu toe internationaal de belangrijkste commerciële toepassing van genetische modificatie bij planten⁴. Herbicidenresistentie - waardoor gewassen ongevoeliger worden voor één bepaald onkruidbestrijdingsmiddel – is, behalve dat het op één gen is gelokaliseerd, bovendien gemakkelijk te herkennen in het veredelingswerk en het werkt goed. Ook kunnen in principe via genetische modificatie meerdere barrières ingebouwd worden waardoor meer duurzame resistentie mogelijk is.

Een geheel andere toepassing van genetische modificatie is dat door het uitschakelen van bepaalde genen (*antisense* technologie) de plant bepaalde stoffen, bijvoorbeeld ethyleen niet meer produceert en het rijpingsproces wordt vertraagd. Zo kunnen bijvoorbeeld groenten en fruit langer houdbaarheid worden gemaakt.

In het Nederlandse bosbouwonderzoek wordt nog op zeer beperkte schaal aandacht besteed aan de rol van biotechnologie; internationaal gezien ligt dit anders. Vegetatieve vermeerdering van bomen met via genetische modificatie ingebouwde groeibevorderende eigenschappen, verhoging van de productiviteit en van de resistentie tegen ziekten en plagen van bomen en verbetering van de houtkwaliteit zijn onderwerp van internationale onderzoeksinspanningen op het gebied van de biotechnologie en bosbouw. Wat betreft de houtkwaliteit is men er al in geslaagd transgene populieren te maken met een verlaagd lignine-gehalte en een verhoogd cellulose-gehalte zodat minder kostbare en milieuvriendelijke technieken nodig zijn bij de papierfabricage en een hogere opbrengst kan worden bereikt. Wereldwijd vinden er in 17 landen veldproeven plaats met genetisch gemodificeerde bomen. Hierbij moet vooral gedacht worden aan boomsoorten die wereldwijd in grote getale worden aangeplant zoals eucalyptus, populieren, *Pinus radiata* en sweetgum. Nederland is weliswaar een belangrijke importeur van hout (93% komt uit het buitenland), maar voor ziekten die af en toe bepaalde Nederlandse boomsoorten teisteren (bijvoorbeeld iepziekte), zou resistentie met behulp van biotechnologie een rol van betekenis kunnen spelen.

Bron: Kuiper 2000.

Veldproeven

In de tweede helft van de jaren '80 zijn in de VS de eerste genetisch gemodificeerde planten ontwikkeld en in veldproeven getest. Sindsdien is het aantal veldproeven exponentieel gestegen. Waren dit in 1987 nog enkele tientallen, 10 jaar later lag dit getal al rond de 1500 en in 1998 waren het er bijna 2000. In totaal hebben in de VS, tot eind 1998, 4300 veldproeven met transgene gewassen plaatsgevonden. In Europa waren dit er eind december 1999, 1333. In 1998 waren er in Nederland circa 50 vergunningen in gebruik⁵.

Van alle veldproeven is iets minder dan 80% in de VS uitgevoerd, 8,5 % in Canada, ongeveer 10 % in Europa en zo'n 1,5 % in de rest van de wereld. Nederland staat met 1,45% op de vierde plaats na Frankrijk (OECD website). Het zal duidelijk zijn dat het vooral gaat om economisch interessante gewassen zoals soja, maïs, katoen, koolzaad, tomaten, aardappelen en tabak. Behalve aardappelen en tomaten is het aantal veldproeven van voor Nederland belangrijke gewassen beperkt in omvang. Voor suikerbieten is dit 300 (waarvan 22 in Europa), voor sla, komkommer, appel en aardbei is dit in de orde van grootte van 20-25, voor koolsoorten, wortelen en aubergine van 8-12 (Besseling *et al* 1999, pp. 17).

Commerciële toepassingen

De commerciële toepassingen van genetisch gemodificeerde planten zijn nog beperkt. Tot eind 1998 waren in Europa 14 commerciële toepassingen toegelaten; waarvan 6 bij voedselgewassen. Van deze

⁴ Veredelaars zijn genooddaakt om met het inbrengen van genen ook een zogenaamd marker-gen in te brengen die eenvoudig kan aangeven of de plant transgeen is. Tot voor kort was het antibiotica-resistentie marker-gen een van de weinige mogelijkheden, maar deze riep een steeds grotere maatschappelijke weerstand op. Recent heeft Novartis een alternatief systeem ontwikkeld dat breed beschikbaar is gesteld aan bedrijven en onderzoeksinstituten (AD 25 mei 2000).

⁵ In Nederland wordt het aantal vergunning geteld, met een variërend aantal veldproeven (van 1 tot 10) per vergunning. In andere landen wordt uitsluitend het aantal veldproeven geteld. Dit maakt het lastig om de opgegeven getallen te vergelijken.

6 hebben 2 toestemming gekregen om ook in menselijk voedingsmiddelen verwerkt te worden (Monsanto's sojaboon en Novartis' maïs) en alleen de Novartis' maïs variëteit mag in Europa verbouwd worden. De rest van de toekenningen betreft alleen toestemming voor zaadproductie en/of import. Van de 14 Europese toegelaten gewassen zijn er 4 Nederlands: 3 anjers en 1 cichorei. In December 1998 liepen er 13 aanvragen voor voedselgewassen in Europa, in verschillende stadia van behandeling en voor verschillende handelingen (veredeling, verbouwen, import, verwerking in voedingsmiddelen).

De situatie in de VS ziet er anders uit. Daar zijn in de periode 1994-1998, 43 gewassen toegelaten voor toepassing in voedingsmiddelen. Ongeveer 75% van deze aanvragen kwamen van Noord Amerikaanse bedrijven, de rest van Europese bedrijven (FDA website). In de VS is ook het grootste areaal met genetisch gemodificeerde gewassen: 40,5 miljoen hectare. Dit is 74% van het totale mondiale areaal waarop genetisch gemodificeerde gewassen worden geteeld. In Europa doen alleen Frankrijk en Spanje mee (zie boven); hun aandeel in het totaal is kleiner dan 1% (Clive 1999). Insectenresistente katoen en maïs zijn de belangrijkste commerciële toepassingen van via genetische modificatie aangebrachte plaagresistentie. De plant heeft één gen of meerdere genen ingebouwd gekregen, waardoor deze een voor het insect giftige stof produceert.

In Nederland wordt vooralsnog op dit terrein uitsluitend onderzoek gedaan in het kader van resistentiemanagement en risicoanalyse. Insectenresistente genetisch gemodificeerde koolgewassen en genetisch gemodificeerde aardappelen wordt op dit moment in Nederland beproefd (zie verder Besseling *et al* 1999).

Tweede generatie genetisch gemodificeerde planten

Behalve om redenen van voedselveiligheid zijn er nog andere redenen waarom de teelt en het gebruik van deze gewassen aan kritiek bloot staat. Het is niet duidelijk (en/of niet wordt gemaakt) wat het voordeel is voor de consument of voor het milieu. De eerste genetisch gemodificeerde gewassen met ingebouwde herbicidenresistentie die nu langzamerhand op de markt verschijnen, hebben overwegend een voordeel voor de producent. De kosten van het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen zouden omlaag gaan, maar hiervoor is nog nergens overtuigend bewijs geleverd. Mede hierdoor wordt nu ingezet op wat in het publieke debat wel de tweede generatie genetisch gemodificeerde gewassen wordt genoemd. Het gaat om gewassen die eigenschappen hebben die een duidelijk nut hebben voor de consument, het milieu of die voor bepaalde groepen gebruikers interessant zijn (zie onderstaand kader over de Golden Rice).

Sommige van de voedingsgewassen die als zogenaamde 'nieuwe voedingsmiddelen' op de markt worden toegelaten, zullen vanwege het mogelijke gezondheidseffect een warm onthaal hebben. Andere gewassen, zoals de genetisch gemodificeerde aardappel die bij gebruik als frites minder vet opneemt, zullen hun toegevoegde waarde voor de consument met meer inzet onder de aandacht moeten brengen. Tenslotte: voor op de langere termijn wordt veel verwacht van het aanpassen van planten aan bepaalde fysisch-geografische omstandigheden, zoals verhoogde weerstand tegen droogte, koude en zout. Dit kan vooral de opbrengsten in bestaande en nieuwe landbouwgebieden in ontwikkelingslanden verhogen.

Europese onderzoekers hebben een gemodificeerde rijstvariant gemaakt die extra veel caroteen (vitamine A) bevat. Deze Golden Rice is uitermate geschikt voor export naar ontwikkelingslanden. Het product kan een bijdrage kan leveren aan de bestrijding van het daar vaak voorkomend chronisch vitamine A tekort, dat onder andere leidt tot blindheid. Tevens draagt vitamine A bij tot een beter functionerend immuunsysteem. Momenteel worden ook tomaat en cassave van deze eigenschappen voorzien. Tevens wordt gewerkt aan planten (o.a. rijst) die een hoog ijzergehalte hebben met een hoge beschikbaarheid voor opname door de mens en aan sorghum (vijfde op de wereldranglijst van granen) met een verhoogd eiwitgehalte. In Japan is een rijstvariant in de maak met een 35% hogere oogstopbrengst.

Bronnen: Nieuwsbrief Biotechnologie, nr.3, 2000 pp.4; Financial Times 25 februari 2000, CSIR Technobrief maart 2000.

Een geheel andere toepassing van biotechnologie in de plantenveredeling is het gebruik van zogenaamde genetische merkers. Hierdoor kunnen kwekers al in het groeistadium dat de gewenste

nieuwe eigenschap nog niet zichtbaar is, nagaan of de plant die het product is van een kruising, de gewenste eigenschappen bezit. De techniek heet *marker assisted breeding* (MAB) en maakt dat het veredelingsproces met zo'n 4 jaar kan worden bekort. Door screening met behulp van biotechnologische technieken kunnen waardevolle eigenschappen snel worden opgespoord en als veredelmateriaal worden gebruikt. Op deze wijze levert biotechnologie – ook zonder planten genetisch te modificeren – een bijdrage aan de plantenveredeling.

Nieuwe ontwikkelingen in het plantenbiotechnologisch onderzoek: genomics

Het meest interessant op dit moment voor de plantenveredeling en –vermeerdering zijn de ontwikkelingen in het genomics onderzoek (zie ook Kader A). Als eerste wordt binnenkort het complete genoom van de zandraket (*Arabidopsis thaliana*) in kaart gebracht door een groep van onderzoekers uit Europa (waaronder ook uit Wageningen), de VS en Japan. Deze plant, die op zich geen agronomische waarde heeft, maar wel een zeer klein genoom en een korte generatieduur, wordt wereldwijd als model gebruikt voor dicotyle plantenrassen in het moleculair biologisch plantenonderzoek. De organisatie van het genoom van dit modelgewas blijkt onverwachte overeenkomsten te vertonen met het genoom van voedselgewassen. Deze overeenkomsten vergemakkelijken het onderzoek aan die voedingsgewassen. Rijst is als modelplant aangewezen voor monocotyle plantenrassen. Het Internationale Rice Genome Sequencing project wordt geleid door Japan. De verwachting is dat in 2004 de volledige basenvolgorde bekend zal zijn.

Het moderne plantenbiotechnologisch onderzoek bestaat uit de combinatie van kennis die wordt ontwikkeld in verschillende disciplines waarbij de bestudering op moleculair niveau van levensprocessen in de plant en de interactie tussen plant en omgeving (bodem, pathogenen, fysiologische omstandigheden) centraal staat. Van nature bezitten planten afweermechanismen tegen ziekteverwekkers, maar de precieze werking van de daarbij betrokken 'resistentiegenen' zal pas goed met behulp van resultaten van genomics onderzoek inzichtelijk kunnen worden gemaakt. Fundamentele processen die worden onderzocht, zijn bijvoorbeeld de moleculaire basis van signaaluitwisseling tussen planten en hun pathogenen, of tussen cellen van geïnfecteerde planten onderling. Analyses richten zich op eiwitten en genen die actief zijn bij de afweerreactie van planten, en de mechanismen achter de regulering van deze processen.

Genomics kan op een groot aantal onderdelen van de landbouwsector en de rest van de voedselketen een grote impact hebben. Naast resistentieveredeling biedt genomics nieuwe aangrijpingspunten voor veredeling op agronomische eigenschappen van gewassen zoals droogtetolerantie, metaalresistentie maar ook productiviteit. Ook kunnen moleculair biologische toetsen worden ontworpen voor kwaliteitsbewaking en –sturing in productieketens. Een geheel andere toepassing is het ontwerpen van op maat gemaakte plantaardige levensmiddelen (*novel foods*, zie verder paragraaf 3.2.3) of het ontwerpen van de plant als fabriek voor de productie van hernieuwbare grondstoffen (zie ook hoofdstuk 4 over de plant als producent van fijnchemicaliën).

3.2.2 Trends in biotechnologisch onderzoek en toepassingen in de dierlijke sector

Technieken gebaseerd op de moderne biotechnologie en de genetische modificatietechniek krijgen steeds meer invloed in de dierveredeling en de veehouderij. De meeste toegepaste technieken tot nu toe zijn de zogenaamde reproductietechnieken. Deze zijn wezenlijk anders dan de genetische modificatietechnieken. We bespreken ze hieronder.

Reproductietechnieken in de dierlijke sector

Reproductiebiologisch onderzoek richt zich op het verwerven van inzicht in het voortplantingsproces van dieren. Naast de meest gebruikte vorm in de veehouderij, de kunstmatige inseminatie, zijn er meer geavanceerde reproductietechnieken ontwikkeld zoals *in vitro* fertilisatie en *in vitro* opgroei van embryo's en embryotransfer. Ze worden vooral gebruikt om de efficiency in het selectieproces te optimaliseren, zo veel mogelijk gebruik te maken van individuen met een goed genotype, voor de controle van de genetische structuur van populaties en families en voor uitbreiding van genmigratie bijvoorbeeld over soortgrenzen heen.

Een tweede set van reproductietechnieken is kloneren; de niet-sexuele reproductie van afstammelingen vanuit een deel van een organisme. De eerste daartoe ontwikkelde techniek is embryosplitsing: het kloneren van jonge embryocellen, door het via microchirurgie in stukken delen

van blastomeren (het pre-implantatiestadium van een embryo). Een belangrijke doorbraak voor het kloneren was echter de ontwikkeling van de celkerntransplantatietechniek (we bespraken deze ook al in Hoofdstuk 2) waarbij een celkern vanuit een volwassen cel naar een bevruchte eicel - waaruit de kern is verwijderd - wordt getransplanteerd. Dit was met name een belangrijke doorbraak omdat met deze techniek in theorie veel meer klonen - in theorie enkele duizenden - gemaakt kunnen worden dan met de techniek van embryosplitsing (max. 6 klonen). In de tweede plaats kan met deze techniek gemakkelijker genetisch gemodificeerd worden omdat, voordat de kern wordt getransplanteerd eerst kan worden bekeken of het gen goed is ingebouwd. De celkerntransplantatietechniek werd voor het eerst bij een schaap (Dolly) toegepast, maar werkt nu ook bij muizen, runderen en primaten (Menrad *et al* 1999, pp.305).

Transgenese

In internationale samenwerkingsverbanden wordt het genoom van verschillende landbouwhuisdieren in kaart gebracht: van het varken (PigMaP), het rund (BoVMaPE) en de kip (ChiCKMaP), maar ook van een groot aantal andere dieren (o.a. schaap, paard, kalkoen, kat, hert). Potentieel interessante genen worden op basis van deze kaarten in combinatie met de resultaten van fysiologisch en moleculair biologisch onderzoek geïdentificeerd. Dit levert belangrijke informatie op voor fokkerijprogramma's omdat gerichter kan worden veredeld. Ook profiteert het onderzoek dat zich bezig houdt met de ontwikkeling van diagnostica voor dierziekten met een bepaalde genetische grondslag en van methoden voor de identificatie en registratie van deze informatie (*DNA-fingerprinting*). Dit laatste type onderzoek wordt echter in Nederland nauwelijks uitgevoerd.

Enkele jaren geleden vonden internationaal belangrijke doorbraken plaats die de productie van transgene dieren (dieren waarbij via de genetische modificatietechniek een gen van een ander organisme is ingebracht) op grote schaal steeds beter mogelijk maken. De eerste generatie transgene dieren (waaronder de Nederlandse stier Herman) werd geproduceerd via micro-injectie in embryocellen.

Net als bij het moleculair biotechnologisch onderzoek bij planten, sluiten ook hier ontwikkelingsbiologisch en moleculair genetisch onderzoek steeds nauwer bij elkaar aan en worden verbonden met celfysiologische onderwerpen zoals hormoonregulatie. Er wordt gekeken naar patroonvorming in embryo's, de ontwikkeling van organen en de manier waarop de achterliggende genetische processen zijn gereguleerd. Ook is sprake van een sterke onderlinge synergie met de reproductiebiologie: de mogelijkheid om vanuit losse dierlijke cellen levende organismen op te kweken (een vooruitgang op het terrein van de reproductietechnologie) heeft in het moleculaire genetisch onderzoek het produceren van transgene dieren ondersteund. Tegelijkertijd maakt moleculair biologische kennis over groei en ontwikkeling meer geavanceerde reproductietechnieken mogelijk (Visscher *et al* 1997; Benedictus en Enzing 1998a).

De eerste experimenten met transgene dieren richtten zich vooral op varkens (korte draagtijd en grote worpen), later ook op vis, rundvee, schapen en pluimvee. Deze eerste generatie transgene dieren hadden vooral nieuwe eigenschappen gekregen die corresponderden met agronomische doeleinden (meer melk, meer vlees, etc.). De daarna ontwikkelde genetische modificatietechnieken zijn doelgericht en gebaseerd op injectie van genetisch materiaal naar de celkern, gevolgd door kerntransplantatie en celregeneratie. Losse celkernen worden gemodificeerd, waarna de transgene celkern in een embryo(stam)cel wordt geplaatst waaruit de oorspronkelijke kern is verwijderd.

De toepassing van biotechnologie bij dieren heeft met de geboorte van de stier Herman in Nederland veel discussie los gemaakt, vooral wat betreft het dierenwelzijn. Deze discussie heeft uiteindelijk zelfs tot wetgeving aanleiding gegeven waarin de toelating van dit type onderzoek aan ethische overwegingen wordt getoetst. In Kader C wordt uitvoerig ingegaan op de publieke debatten die in Nederland zijn gevoerd over de verschillende toepassingen van biotechnologie, inclusief bij dieren.

Toepassingsmogelijkheden van nieuwe biotechnieken in de veefokkerij en veehouderij

De genoemde technieken 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 productie. In Nederland neemt transgenese in het dierlijk moleculair biologisch onderzoek geen belangrijke plaats in en in het bijzonder niet in het agronomisch onderzoek. Ook in de Nederlandse fokkerij wordt geen transgenese toegepast. In Nederland worden transgene (proef)dieren – voornamelijk muizen - uitsluitend gebruikt in het fundamenteel onderzoek: in de

moleculaire genetica, de ontwikkelingsbiologie, het medisch en het farmaceutisch onderzoek (zie hoofdstuk 2).

Biotechnologische technieken die, net als in de plantenveredeling, worden gebruikt voor de selectie van gewenste eigenschappen zijn *marker assisted breeding* (MAB) of *marker assisted selection* (MAS). De ondersteuning van fokkerijprogramma's met deze technieken levert een enorme tijdswinst op omdat meer gericht naar de genetische aanleg voor een gewenste eigenschap kan worden gezocht en er dus doelgerichter kan worden geselecteerd.

Kloneringstechnieken hebben voor de veefokkerij weinig waarde omdat hier niet naar volledige genetische uniformiteit wordt gestreefd. Voor onderzoeksdoeleinden biedt het beschikken over een populatie genetisch identieke dieren wel voordelen en ook bij het produceren van transgene dieren voor de productie van *specialties* (bijvoorbeeld geneesmiddelen) wordt de kloneringstechniek gebruikt (zie hoofdstuk 2). Experimenten van kloneringstechnieken in combinatie met genetische modificatie om bepaalde eigenschappen zoals ziekteresistentie tegen varkenspest te introduceren zijn in Nederland niet toegelaten voor gebruik in de veehouderij, maar vinden internationaal gezien wel plaats (zie ook: Houdibine 1997).

Tenslotte moet nog worden vermeld dat in de veehouderij producten kunnen worden gebruikt die met behulp van biotechnologische technieken zijn geproduceerd. Bekende voorbeelden zijn het groeihormoon BST in de melkveehouderij voor een verhoogde melkproductie (niet in Europa) of het in Nederland ontwikkelde, geproduceerde en ook gebruikte enzym fytase in veevoeder voor vermindering milieubelasting (vergroting fosfaatbenutting). Dan zijn er nog de voordelen van enzymen die de zogenaamde 'Non Starch Polysaccharide' (NSP) in granen kunnen afbreken of de voedingsopname van celwandkoolhydraten kunnen vergroten. (OECD 1992, pp. 66-70).

3.2.3 Trends en toepassingen van moderne biotechnologie in de voedingsmiddelenindustrie

Er zijn hoge verwachtingen over de bijdrage die het genomics onderzoek aan de ontwikkeling van nieuwe voedingsmiddelen zal kunnen leveren. Dit genomics onderzoek bestaat uit het bestuderen van de 'normale levensprocessen' op DNA-niveau (denk aan kinderen in een groeifase, verouderingsprocessen, etc.) en de rol van externe factoren (bio-actieve stoffen) in het versnellen, vertragen, verhinderen van bepaalde metabolische routes (stofwisselingsprocessen) die met deze normale processen samenhangen. Deze nieuwe inzichten in de structuur en functie van verschillende essentiële voedingsbestanddelen en in de relatie voeding – gezondheid zullen de basis leggen voor geheel nieuwe typen hoogwaardige voedingsmiddelen.

Nieuwe voedingsmiddelen

We onderscheiden enkele typen nieuwe voedingsmiddelen. Dit zijn in de eerste plaats de zogenaamde 'functional foods' en 'nutriceuticals'. Functional foods zijn voedingsmiddelen met een positief effect op de gezondheid of de fysieke gesteldheid die uitgaat boven de normale voedingswaarde. Nutriceuticals zijn voedingsmiddelen waaraan een actieve stof is toegevoegd of die uitgaande van een of meerdere actieve stoffen nieuw zijn samengesteld. Ze hebben een hoge voedingswaarde of een belangrijk gezondheidseffect voor bepaalde groepen consumenten of zelfs individuen (zuigelingen, zieken, personen met een speciaal dieet). Vooralsnog gaat het om voedingsmiddelen waaraan bepaalde eiwitten (bijvoorbeeld lactoferrine), vezelingsrediënten of bacteriestammen die een bepaald gezondheidseffect hebben, zijn toegevoegd of die speciaal zijn samengesteld.

Een tweede type nieuwe voedingsmiddelen zijn voedingsmiddelen waarbij aan een van de grondstoffen door genetisch modificatie nieuwe eigenschappen zijn toegevoegd, zoals de rijst of tomaat met extra caroteen (vitamine A) tegen blindheid of met een verhoogd ijzergehalte. Ook denkbaar zijn transgene gewassen die vooral in warme landen worden geconsumeerd, zoals maïs, gierst of soja waarbij de voedingswaarde door verandering van de samenstelling sterk is toegenomen. Tenslotte kan hier ook gedacht worden aan gewassen waarbij door het uitschakelen van bepaalde genen (met behulp van de zogenaamde *anti-sense* technologie) allergene componenten zijn verwijderd.

Enzymontwikkeling en -productie

Enzymen spelen vanwege hun katalyserende functie een sleutelrol in veel levensprocessen. Enzymproducenten beschouwen de in kader A geïntroduceerde nieuwe technologieën als *core technologies* die het hen mogelijk moet maken nieuwe en bestaande enzymen sneller en goedkoper te ontwikkelen en te produceren. Ongeveer 60% van de enzymproducten wereldwijd worden door genetisch gemodificeerde organismen geproduceerd. Deze zijn vooral bestemd voor *non-food* toepassingen zoals wasmiddelen en voor gebruik in de textielindustrie en de papierindustrie. In enkele landen zijn door genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde *food* enzymen op de markt. Dit zijn chymosine voor kaasproductie, amylases voor het oplossen van zetmeel, de omzetting van zetmeel in suikers, voor bierbrouwen en broodverbetersaars en pectinases voor de bereiding van vruchtendranken en wijn (Hüsing *et al* 1997; zie ook: de Vriend 2000, pp. 29-31).

Voedselfunctionaliteit en voedselkwaliteit

Er is al een groot aantal genoomsequenties van voor de voedingsmiddelenindustrie relevante micro-organismen opgehelderd zoals de al eerder genoemde *Saccharomyces cerevisiae* (bakkersgist) en de *Bacillus subtilis*. De volgorde van de *Lactococcus lactis* wordt binnenkort gepubliceerd. In opdracht van het Technologisch Top Instituut Voeding (WCFS) wordt het genoom van *Lactobacillus* sp. (een van de melkzuurbacteriën) opgehelderd. Daarnaast zijn ook de volgordes van twee belangrijke ziekteverwekkers (pathogenen) gepubliceerd en zijn er 12 in ontwikkeling.

Filamenteuze schimmels (*Aspergilli*) en melkzuurbacteriën spelen een zeer belangrijke rol bij de productie van grondstoffen en ingrediënten voor de voedings- en genotmiddelenindustrie, de wasmiddelenindustrie en de farmacie in Nederland. Tegelijkertijd zijn deze *Aspergilli* en andere bederfschimmels en pathogene en bederfveroorzakende gram-positieve bacteriën ook onderwerp van talrijke voedselveiligheidsvraagstukken. Het genomics onderzoek kan een belangrijke bijdrage kan leveren aan het verkrijgen van inzicht in de bederfprocessen waardoor de schade door bederforganismen kan worden gereduceerd en producten langer kunnen worden geconserveerd. Voedselveiligheid en voedselkwaliteit liggen, vooral als het conserveringstechnieken betreft, vlak naast elkaar. Ook bij het monitoren van voedselveiligheid in de keten ('van grond-tot-mond', 'van zaadje-tot-karbonaadje') zullen resultaten van het genomics onderzoek, vooral door de ontwikkeling van diagnostische instrumenten de verschillende veiligheid- en kwaliteitsaspecten beter kunnen helpen bewaken.

Nu al zijn er analysemethoden op basis van biotechnologie; ze vervangen traditionele chemische of fysische analysemethoden, maar maken ook geheel nieuwe typen analyses mogelijk. Zo zijn monoclonale antilichamen de werkende onderdelen van zogenaamde immuno assays. De antilichamen binden zich op een heel specifieke wijze aan de enzymen of andere verbindingen in het voedsel (pesticides, pathogenen). De binding wordt zichtbaar gemaakt door een label. DNA assays worden gebruikt om bepaalde DNA-volgordes te detecteren; het identificeren van bacteriestammen en startercultures, het controleren van de herkomst van grondstoffen, het beoordelen van de ontwikkeling in biodiversiteit en het monitoren van het gedrag van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu.

Door bioluminescentie kunnen enzym assays, die al langer in gebruik zijn, ingezet worden om onzichtbaar vuil en besmetting op oppervlaktes te detecteren (bijvoorbeeld bij de hygiëne inspectie van apparatuur in de voedingsmiddelenindustrie). Biosensoren - sensoren met een biocomponent (enzym, antilichaam, microbiële cel, DNA probes en arrays) - die in de medische en gezondheidsector worden gebruikt, zullen in de toekomst ook in de voedingsmiddelensector worden gebruikt. Behalve de kostprijs zijn er ook nog technische barrières: de hoge complexiteit van de samples waarin gemeten moet worden (Menrad *et al* 1999). In kader D worden de mogelijkheden van deze nieuwe technieken voor toepassing en verdere ontwikkeling in het zogenaamd 'technologie volgend' MKB besproken.

Nieuwe biotechnologische inzichten worden tenslotte toegepast in de voedselbereiding, voor het verbeteren van de kwaliteit, voedingswaarde en houdbaarheid. Deze van oorsprong natuurlijke processen, zoals de productie van bier, wijn, brood, kaas, yoghurt, etc. zullen mede op basis van nieuwe inzichten in de biochemie, de moleculaire genetica, de fysiologie en de biofysica (en hun interactie) en met behulp van de moderne industriële bioprocetechnologie (zoals geïmmobiliseerde enzymen) verder kunnen worden geoptimaliseerd.

3.3 Stand van Zaken: Nederlandse bedrijven en kennisinstellingen

3.3.1 *Plantenveredeling: bedrijven en onderzoeksinstituten*

Bedrijfsleven

In de Life Science sector zijn de laatste jaren enkele zeer grote multinationals ontstaan die een breed pakket aan producten op de markt brengen. Grote (agro)chemie- of farmacieconcerns, hebben zaadveredelingsbedrijven en *high tech* start ups opgekocht waardoor een geheel nieuw type vertikaal geïntegreerd *Life Sciences* bedrijf tot stand is gekomen. Voorbeelden zijn Monsanto (VS), Novartis (Zwitserland, fusie van Sandoz en Ciba Geigy in 1996), Aventis (een recente fusie van het Duitse Hoechst en het Franse Rhône-Poulenc) en AstraZeneca (fusie van Astra Zweden en Zeneca – een afsplitting in 1997 van ICI – UK in 1999) met in ieder geval vier onderdelen: chemie, farmacie, zaden en genetische engineering capaciteiten.

In Nederland zijn nog zo'n kleine 30 bedrijven actief in de plantenveredeling. Een deel daarvan (ongeveer 10) is onderdeel van de genoemde grote of minder grote Life Sciences concerns (zoals Mogen en DJ van der Have van AstraZeneca en Royal Sluis en Bruinsma Zaden van Seminis Inc / ELM Mexico), de rest is (nog) zelfstandig. Deze vaak kleine zelfstandige bedrijven voeren meestal niet zelf het aan biotechnologie gerelateerde onderzoek uit, maar besteden dat (gezamenlijk) uit bij een van de onderzoeksinstituten of bij een van de bedrijven, zoals Keygene uit Wageningen.

Onderzoeksinstituten

Het Nederlandse moleculaire plantenbio(techno)logisch onderzoek – in al haar breedte - is mede dankzij jarenlange stimuleringsprogramma's van de overheid tot een omvangrijk terrein uitgegroeid. Er is een groot aantal onderzoeksgroepen in Nederlandse universiteiten en onderzoeksinstituten actief op dit gebied. Het zwaartepunt van het onderzoek bevindt zich in Wageningen, waar recent grote investeringen zijn gedaan in het planten genomics onderzoek. Plant Research International (het voormalige CPRO-DLO, met IPO-DLO en AB-DLO) heeft samen met RIKILT, de DNA chip-technologie in het onderzoek geïmplementeerd en het Gene Detection and Expression Centre opgericht. Het eveneens nieuwe laboratorium 'Greenomics' beschikt over vier ultra high throughput sequencers. Deze concentratie van onderzoek in het Wageningen Universiteits- en Researchcentrum (Wageningen UR) betekent dat Nederland, naast Frankrijk en Duitsland nu ook een aanzienlijk Europese planten genomics positie heeft. Deze onderzoeksgroepen opereren ook succesvol op de markt van contractonderzoek. Zo heeft Wageningen UR vorig jaar een omvangrijk samenwerkingsverband gesloten met AgrEvo. De alliantie bestaat uit het Plant Research International van Wageningen UR en Plant Genetic System van Aventis uit Gent en richt zich op de functionele analyse van genen in belangrijke plantensoorten, zoals tarwe, rijst en koolzaad. Uit peer reviews is gebleken dat de wetenschappelijke kwaliteit van het Nederlandse onderzoek en de bruikbaarheid voor het bedrijfsleven van een hoge kwaliteit is (Benedictus en Enzing 1998b).

3.3.2 *Nederlandse veefokkerijbedrijven en onderzoeksinstituten*

De omvang van de activiteiten in de dierlijke sector zijn, als het gaat om de ontwikkeling en toepassing van nieuwe biotechnologische technieken vergeleken met de plantaardige sector, relatief klein. In Nederland zijn drie bedrijven actief, die ook onderzoek (laten) doen op het gebied van veredeling en fokkerij. Holland Genetics (gelieerd aan het Nederlandse Rundvee Syndicaat) is actief op het gebied van rundveeveredeling. Euribrid (Nutreco) en het Institute for Pig Genetics (IPG, gelieerd aan het Nederlands varkensstamboek) zijn actief op het gebied van varkensveredeling. Euribrid veredelt daarnaast ook nog kippen. Holland Genetics besteedt, samen met vergelijkbare organisaties in het buitenland vooral onderzoek uit aan buitenlandse onderzoeksinstituten (Schotland, België, Canada), de andere twee organisaties werken samen met Nederlandse kennisinstellingen (WUR en ID-DLO).

Er zijn zo'n 12 onderzoeksgroepen (cijfers 1998) op universiteiten en onderzoeksinstituten werkzaam in het dierlijke moleculaire biologisch onderzoek (ontwikkelingsbiologie, moleculaire genetica en reproductie onderzoek, exclusief het medisch gericht onderzoek). Het onderzoek is georganiseerd in twee afzonderlijke netwerken; het Wageningse en het Utrechtse netwerk. Het Wageningse netwerk - de onderzoeksschool WIAS (Wageningen Institute for Animal Sciences) en het ID-Lelystad (Instituut voor Dierhouderij en Dierengezondheid in Lelystad) - heeft een sterke agronomische oriëntatie

(reproductietechnologie). De moleculaire genetische handelingen beperken zich tot *marker assisted selection* en een bijdrage aan het opstellen van genoomkaarten van landbouwhuisdieren. Het Utrechtse netwerk richt zich op vragen rondom genexpressie en (veterinaire) ontwikkelingsbiologie. Het vindt plaats in het Hubrecht Laboratorium en de veterinaire en biologische faculteiten van de Universiteit Utrecht.

De wetenschappelijke kwaliteit en vooraanstaandheid van deze Nederlandse groepen verschilt. Op het terrein van reproductiebiologie speelt het Wageningse onderzoek een rol wanneer het gaat om agronomisch bruikbare toepassingen, maar het onderzoekswerk vormt geen stevige basis voor meer geavanceerd fundamenteel onderzoek. Daarvoor zou een sterkere focus op celregeneratie en kerntransplantatie noodzakelijk zijn. Het veterinaire ontwikkelingsbiologisch onderzoek in Nederland heeft ook een redelijk niveau, maar het terrein verdient verdere versterking. De activiteiten van het Hubrecht Laboratorium (ontwikkelingsbiologie) is nauwelijks geïntegreerd in het veterinaire onderzoek; het richt zich op fundamentele vragen.

Nederland loopt niet mee met de internationale ontwikkelingen op het terrein van de ontwikkeling en toepassing van nieuwe biotechnologische technieken bij dieren, zoals het kloneringsonderzoek en het regenereren van dierlijke cellen, transgenese, kerntransplantatie en modificatietechnieken. De sterke positie die ze eind tachtiger jaren had is, mede door het niet kunnen voldoen aan gedane beloftes en in het klimaat van maatschappelijke 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 om hun kennis op strategische gebieden op peil te houden en hun achterstand in te lopen (Benedictus en Enzing 1998a).

3.3.3 Nederlandse voedingsmiddelenindustrie en kennisinstellingen

Vooral grote voedingsmiddelenbedrijven (incl. producenten van ingrediënten) zijn actief in het ontwikkelen en gebruik van de verschillende technieken zoals beschreven in 3.2.3. Enkele daarvan (Unilever, DSM/Gist-brocades) waren in het begin van de jaren '80 de drijvende kracht achter het biotechnologisch onderzoek in Nederland. Dit aantal is inmiddels gegroeid. Vooral voor nieuwe voedingsmiddelen is de ontwikkeling en toepassing van biotechnologische en genomics kennis van cruciaal belang. Bedrijven in de zuivel en producenten van speciale voedingen (zoals Numico) zijn nu ook actief op dit terrein.

In Nederland is het vooral het conglomeraat aan onderzoeksgroepen in en om Wageningen (Zeist en Ede) met daarnaast nog onderzoeksgroepen aan verschillende universiteiten die onderzoek doen aan de micro-organismen dat voor het Nederlandse bedrijfsleven interessant zijn (gist, melkzuurbacteriën, schimmels). Er zijn twee onderzoeksscholen waarin *food biotechnology* onderzoek wordt verricht. Dit zijn de onderzoeksschool Voeding, Levensmiddelentechnologie, Agrobiotechnologie en Gezondheid (VLG) bestaande uit: WU, KUN, UU, ATO, RIKILT, TNO-Voeding en NIZO en het Technologisch Top Instituut 'Wageningen Centre for Food Sciences' (WCFS) bestaande uit: WU, DLO-instituten, TNO-Voeding en NIZO. Daarnaast zijn er nog twee onderzoeksscholen waarin ook, maar in veel beperktere mate onderzoek op dit terrein wordt verricht. Dit zijn de onderzoeksschool Biotechnological Sciences Delft Leiden (BSDL), bestaande uit: RUL, TUD en WU en de onderzoeksschool Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology (GBB).

De coördinatie van het Nederlandse onderzoek is vrij optimaal. Mede ook door de aanwezigheid van enkele vooraanstaande en internationaal opererende voedingsmiddelenbedrijven, die ook een belangrijke rol hebben in het WCFS, is het onderzoek geconcentreerd en van hoog niveau. Dit neemt niet weg dat een bedrijf als Unilever toch heeft moeten besluiten om haar genomics- en bioinformatica onderzoek - omdat het tot recent niet in Nederland aanwezig was - in het buitenland uit te besteden. Geen enkele regio in Nederland kan tippen aan de aanwezigheid van een cluster van zeer vooraanstaande onderzoeksgroepen, van innovatieve en startende ondernemingen (op het gebied van Life Sciences, Informatica, medische diagnostica, hardware), van industriële service verleners en liaisons met andere internationaal vooraanstaande instituten zoals dit wel het geval is met het Engelse Cambridge of bepaalde regio's in de VS (o.a. Boston) (Chemisch2Weekblad no. 22 1999). Door nieuwe stimuleringsregelingen op het gebied van genomics die recent zijn gestart (zoals het IOP Genomics of het NWO Biomoleculaire Informatica Programma) of in de nabije toekomst mogelijk

zullen starten, zal deze achterstand kunnen worden ingehaald en zullen in Nederland Centres of Excellence kunnen ontstaan die een goede basis vormen voor productontwikkeling van Nederlandse bedrijven op dit gebied.

Kader C: Het publieke debat over biotechnologie

NOTA, PWT en het Informeel Overleg Biotechnologie

Al in de beginfase van de biotechnologie, in het midden van de jaren '70 met de ontwikkeling van de recombinant DNA-techniek, voerde men in de wetenschappelijke wereld en organisaties van kritische studenten en wetenschappers, een discussie over de ethische, veiligheids- en gezondheidsaspecten van de biotechnologie. In het midden van de jaren '80 breidde het debat zich uit naar het grotere publiek⁶.

De discussie over het rapport van de zogenaamde Brede DNA Commissie die zich uitspraak over de maatschappelijke aspecten van de biotechnologie, leidde in 1984 tot de Nota Integratie van Wetenschap en Technologie in de Samenleving (IWTS). Op basis hiervan werden in 1986 de Nederlandse Organisatie voor Technologisch Aspectenonderzoek (NOTA) en de Stichting Publieksvoorlichting Wetenschap en Techniek (PWT) in het leven geroepen. Beide hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de verbreding van de meningsvorming in Nederland over biotechnologie. De NOTA (vanaf 1994: Rathenau Instituut) heeft in een groot aantal studies de verschillende maatschappelijke effecten van biotechnologie onderzocht en hierover de Tweede Kamer geïnformeerd en geadviseerd. PWT (in 1996, na een fusie overgegaan in Stichting WeTeN) heeft in verschillende typen campagnes het Nederlandse publiek voorgelicht over de biotechnologie⁷.

In het begin van de jaren 90 werd duidelijk dat over niet al te lange tijd biotechnologische producten op de markt zouden komen, maar dat het Nederlandse publiek en sommige organisaties in het bijzonder, erg bezorgd zijn. Dit zou een verdere ontwikkeling van de biotechnologie wel eens in de weg kunnen staan. Uit de eerste Eurobarometer - gehouden in 1991 -, bleek namelijk dat Nederland met Denemarken en Duitsland tot de landen behoorde waarin weliswaar de bevolking het meest op de hoogte is van de betekenis van biotechnologie voor de toepassing in producten, maar waarin ook de risico-perceptie het hoogst is. De Eurobarometermeting in 1997 bevestigde dit beeld nog eens: de perceptie van risico's is vrijwel ongewijzigd gebleven.

In 1990 was de Stichting Consument en Biotechnologie, financieel ondersteund door het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, opgericht. De stichting had tot doel de consumentenorganisaties van voldoende expertise over biotechnologie te voorzien. Zo zouden deze goed geïnformeerd het overleg met de overheid, bedrijfsleven en andere maatschappelijke organisaties kunnen voeren. Achterliggende reden was ook dat het maatschappelijk draagvlak voor nieuwe biotechnologische producten op sommige punten zwak was ontwikkeld.

In 1992 benaderde Unilever de consumentenorganisaties informeel voor een overleg over biotechnologie, teneinde de impasse die langzamerhand was ontstaan, te doorbreken. Aan dit overleg, het Informeel Overleg Biotechnologie, namen later ook nog enkele andere bedrijven in de voedingsmiddelensector en ook Milieudefensie en de Stichting Natuur en Milieu deel. De agenda van het overleg bevatte een breed scala aan onderwerpen: veiligheid van producten, sociaal-economische consequenties en ethische aspecten van biotechnologie. In begin 1993 werd overeenstemming bereikt over de etikettering van biotechnologische producten (Enzing 1993). Het informeel overleg heeft enige jaren bestaan en is deels overgegaan in enkele meer formele gremia (zoals de commissie Nieuwe Voedingsmiddelen die in het kader van de Warenwet opereert). Het was de opmaat naar een serie debatten waarin breder dan alleen met maatschappelijke organisaties, over verschillende aspecten van de biotechnologie is gediscussieerd.

⁶ Recent heeft het Rathenau Instituut Jaap Jelsma, die al vanaf het begin bij de discussie over de risico's van biotechnologie betrokken is geweest, gevraagd een beschrijving en analyse te geven van de wijze waarop overheid en deskundigen in de afgelopen 25 jaar met de risico's van recombinant DNA technologie zijn omgegaan (Rathenau Instituut 1999d).

⁷ De in 1999 uitgevoerde Eurobarometer laat zien dat het kennisniveau van de Europeanen over de moderne biotechnologie nog steeds erg laag is. Het is een onderwerp dat relatief weinig Europeanen bezighoudt. Ook al is het kennisniveau van de Nederlander relatief hoog, het blijkt een onderwerp te zijn dat de gemiddelde Nederlander niet interesseert. Deze houding is ondanks jaren van voorlichting en publieke debatten de afgelopen vier jaar niet veranderd.

Debat 'Genetische Modificatie van Dieren'

In 1993 werden, naar aanleiding van de geboorte van stier Herman, de eerste discussies gevoerd tussen de verschillende betrokkenen en met 'het publiek'. Zo werd in mei 1993, onder auspiciën van de NOTA, PWT en de ministeries van LNV en OCW, een driedaags debat gevoerd met als thema 'Genetische modificatie van dieren, mag dat?'. Voorafgaand hieraan verschenen enkele publicaties over genetische modificatie van dieren. Het debat werd gevoerd door een lekenpanel bestaand uit 15 personen (een representatieve selectie van de Nederlandse bevolking) en een panel van 11 deskundigen. Ook het aanwezige publiek mocht op gezette tijden meepraten.

In de slotverklaring deed het lekenpanel een aantal aanbevelingen. De meerderheid wenste een tijdelijke stop op genetische modificatie van dieren. Ook vond het lekenpanel dat in de toetsingscommissie voor genetische modificatie van dieren leken zitting zouden moeten hebben. Het panel wenste de stimulering van alternatieven voor genetische modificatie van dieren, een tijdige publieke discussie over genetische modificatie bij mensen en een meer kritisch-ethisch stimuleringsbeleid van het ministerie van EZ. Deze bevinding werd door verscheidene deskundigen en andere deelnemers niet gesteund (NOTA 1993).

Debat 'Voorspellend Genetisch Onderzoek'

Aangezien genetisch onderzoek voor ieder individu zowel positieve als negatieve gevolgen kan hebben, hoort dit een onderwerp van maatschappelijke discussie te zijn, aldus minister Borst van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Daartoe organiseerde het Platform Wetenschap en Ethiek, in de periode oktober 1994 - februari 1995, in samenwerking met PWT, het Rathenau Instituut (voormalig NOTA) en het SWOKA Instituut voor Consumentenonderzoek een maatschappelijk debat over 'Voorspellend genetisch onderzoek, waar gaan we naar toe?'. Dit debat bestond in de eerste plaats uit een aantal workshops voor deskundigen uit de wetenschap en vertegenwoordigers van maatschappelijke organisaties. De workshops richtten zich op verschillende onderwerpen zoals 'Maatschappelijke aspecten van gentherapie', 'Toekomstscenario's in de pre-implantatie- en prenatale diagnostiek', 'Menselijk genetisch onderzoek en multifactoriële ziekten', 'Genetische informatie en aanstellings- en verzekeringscontracten' en 'Genetisch onderzoek: oriëntatie, bezinning en meningsvorming'.

Aansluitend op de workshops werd in februari 1995 een driedaags publiek debat gevoerd. Hieraan namen deel een 15 personen tellend lekenpanel, een panel van 16 deskundigen en het aanwezige publiek. Enkele bevindingen van het lekenpanel waren dat de overheid verantwoordelijk is voor toetsingskaders voor zowel fundamenteel als toegepast onderzoek. Ook stelde men dat er een ondergrens moet gelden ten aanzien van de individuele keuzevrijheid bij voorspellend genetisch onderzoek. Het deskundigenpanel vond echter dat toetsingskaders voor fundamenteel onderzoek moeilijk te realiseren zijn en dat het stellen van een ondergrens in strijd is met de principiële keuzevrijheid. In het algemeen werd de invloed van voorspellend genetisch onderzoek op verzekeringen en toetredingen tot de arbeidsmarkt als zeer bedreigend ervaren (Rathenau Instituut 1995).

Het Rathenau Instituut is naar aanleiding hiervan een aanvullende project gestart. Dit project werd in februari 2000 officieel afgesloten met het aanbieden van uit het project voortgekomen publicaties ('Gezondheidspolitiek in risicocultuur', 'Burgerschap in het tijdperk van de voorspellende geneeskunde') en daaraan verbonden aanbevelingen aan een aantal leden van de Tweede Kamer (Rathenau nieuws februari 2000, Rathenau 2000).

Debat 'Klonen en Kloneren'

Naar aanleiding van publieke reacties op het gekloonde schaap Dolly, vond de overheid het opnieuw tijd voor een publiek debat. Het Rathenau Instituut werd door het ministerie van VWS (later door VWS én LNV) gevraagd om een publiek debat te organiseren over klonen en kloneren. Het debat ging over het kloneren van mensen, dieren en planten. Bij de aanvang van het debat vormde het Rathenau Instituut een burgerpanel dat alle algemene activiteiten van het debat en een aantal bijeenkomsten zou moeten gaan volgen.

In het kader van de voorbereiding van het debat verzochten de Ministers van OCW en VWS de KNAW een vooronderzoek te doen naar de stand van de wetenschap op dat moment. In dit kader is in juli 1998 voor onderzoekers en andere experts een bijeenkomst 'Levensbeschouwingen en kloneren' georganiseerd samen met de beroepsvereniging van biologen (NIBI). Op basis van het vooronderzoek heeft de KNAW een advies uitgebracht (Rathenau Instituut 1998b).

Het publieke debat had vooral betrekking op de mogelijke toepassingen van kloneren. Hiertoe werden in de eerste helft van 1999 een viertal discussies georganiseerd over de thema's 'Het kloneren bij een mens', 'Klonen in de veeteelt', 'Politieke tradities en klonen' en 'Kloneren van dieren voor de geneeskunde'. Ook is in het kader van het debat, in opdracht van het Rathenau Instituut in april 1999 een opiniepeiling uitgevoerd onder de Nederlandse bevolking over het gebruik van kloneringstechnieken. Daarnaast zijn samen met SWOKA, Instituut voor Consumentenonderzoek in juni 1999 in vier regio's discussiebijeenkomsten georganiseerd: in Baexem, Den Haag, Groningen en Utrecht. In juni 1999 werden tijdens de slotbijeenkomst zowel de Slotverklaring van het burgerpanel, de uitkomsten van een schriftelijke enquête onder het Nederlandse publiek en de eindconclusie door de organisatoren van het Rathenau Instituut gepresenteerd (zie ook Rathenau Instituut 1999a, 1999b, 1999c en 2000b). Eind 1999 heeft het Rathenau Instituut nog een internationale bijeenkomst georganiseerd "The public debate on cloning: international experiences" over de verschillen en overeenkomsten tussen de debatten over kloneren in verschillende Europese landen, de VS en Zuid Korea (Rathenau nieuws februari 2000).

Debat Xenotransplantatie

Op dit moment wordt het debat over Xenotransplantatie gevoerd. Begin 1999 heeft minister Borst van VWS geld beschikbaar gesteld voor de uitvoering van het project 'Publiek debat Xenotransplantatie en medische biotechnologie' door de stichting Consument en Biotechnologie. Als onderdeel van het project heeft Minister Borst op 13 december 1999 de website 'Xenotransplantatie, kan dat?' geopend. De website stelt het publiek in de gelegenheid om zich te informeren over xenotransplantatie en op de informatie te reageren (Ministerie van VWS 1999b). In het voorjaar van 2000 is de eerste fase van het debat (de informatiefase) afgesloten. Naar verwachting zal de tweede fase (die van het debat) in de eerste helft van 2001 afgesloten worden.

Agrobiodiversiteit

Biodiversiteit is in verschillende internationale verdragen (o.a. UNCED conferentie Rio de Janeiro in 1994) vastgelegd; deze verdragen worden op nationaal niveau geïmplementeerd. Biodiversiteit in de landbouw wordt gedefinieerd als het geheel aan plantaardige en dierlijke genetische bronnen, bodem- en micro-organismen, insecten en andere flora en fauna in agro-ecosystemen, alsmede elementen van natuurlijke habitats die relevant zijn voor agrarische productiesystemen (Rathenau Instituut 1998c). Omdat de gangbare intensieve land- en tuinbouw een negatieve impact heeft op de biodiversiteit en biotechnologie als een van de tools wordt gebruikt in de veredeling van land- en tuinbouwgewassen, wordt biotechnologie nog wel eens in (negatief) verband met biodiversiteit genoemd (zie ook: IKC 1999, pp. 36).

Tot 29 februari 2000 bood de website 'Visie op Agrobiodiversiteit' iedereen de mogelijkheid met anderen van gedachten te wisselen over de betekenis van agrobiodiversiteit voor de Nederlandse landbouw en het landelijk gebied. Aan de discussie namen 45 deelnemers van evenzoveel organisaties en bedrijven deel. Het project was een initiatief van het Centrum voor Genetische Bronnen Nederland van Plant Research International in Wageningen en de leerstoelgroep Communicatie en Innovatiestudies van de Universiteit van Wageningen. Over de opkomst van agrobiodiversiteit als issue, vermeldt de website dat in tegenstelling tot andere maatschappelijke issues (zoals de bezorgdheid over GMO's) de politieke aandacht voor agro-biodiversiteit en de mogelijke rol van biotechnologie daarbij, niet het directe resultaat is van maatschappelijke pressie, maar dat deze is voortgekomen in een politiek-bestuurlijke context waarbij duurzame ontwikkeling de belangrijkste inhoudelijke drijfveer is (website www.agrobio.nl).

Debatten op Internet

Het 'BioDebat' is een debat gevoerd op het Internet over biotechnologie en wordt georganiseerd door de Stichting WeTeN en de EducatieCentra voor Biotechnologie. Het is bedoeld voor scholieren in de bovenbouw en komt tegemoet aan de werkwijze die vanuit het Studiehuis aan scholieren wordt gesteld. Het doel van het 'BioDebat' is scholieren te stimuleren tot zelfstandig informatie verwerven over moderne biotechnologie, het verkennen van de mogelijkheden van het Internet en het leren stellen van ethische vragen. In het eerste debat, dat in het eerste kwartaal van 1998 liep, konden scholieren een keuze maken uit de thema's: 'Soja-sonee', 'Dikbilvarkens' en 'Supermug'. In het vierde kwartaal van 1998 was het tweede debat. Nu konden scholieren een keuze maken uit de thema's: 'Levende medicijnfabriekjes', 'Van Dolly naar Bolly' en 'Send in the kloons'. De scholieren moesten over een van de thema's een werkstuk maken in de vorm van een vergunningaanvraag (website BioDebat).

In 1999 is de BiotechFoodforum website van start gegaan. De website is opgezet door de stichting Consument en Biotechnologie en het Voedingscentrum Nederland en biedt de mogelijkheid te discussiëren over diverse thema's rondom genetisch gemodificeerde voedingsmiddelen. De thema's zijn geënt op de actualiteit en om de twee weken wordt een nieuw thema toegevoegd. Een thema wordt na vier weken afgesloten, tenzij een thema langdurig in de belangstelling blijft staan (website BiotechFoodForum).

Debat over genetische gemodificeerde organismen en voeding in voorbereiding

De Tweede Kamer heeft naar aanleiding van haar overleg met de betrokken ministers een motie aangenomen waarin ze de regering vraagt een breed maatschappelijk debat te houden over genetisch gemodificeerde organismen en voeding. In opdracht van de ministeries van LNV, VWS, VROM en EZ heeft een projectgroep bestaande uit het Centrum voor Landbouw en Milieu, Schuttelaar & Partners, Stichting Consument & Biotechnologie en Milieudefensie een verkenning ten behoeve van dat debat uitgevoerd (een haalbaarheidstudie en agendazetting). In vier workshops met maatschappelijke organisaties, onderzoeksinstituten, landbouworganisaties en bedrijven in de voedingsmiddelen-sector zijn doel, inhoud, vorm, randvoorwaarden en dergelijke voor een breed maatschappelijk debat bediscussieerd. Op basis van de rapportage en advies van de uitvoerders, dat in het voorjaar 2000 gereed gekomen is, zullen de verantwoordelijke ministers zich nader beraden over de opzet van een brede maatschappelijke debat.

4. Biotechnologie in de chemische industrie en de milieusector

4.1 Inleiding

De belangrijkste twee toepassingsgebieden van de moderne biotechnologie zijn in de voorgaande hoofdstukken besproken. Daarnaast is er nog een tweetal sectoren waarin de moderne biotechnologie ook wordt toegepast en die in dit Dossier thuis horen. Het betreft de chemische industrie, met name de fijnchemie, en de milieusector. Het gaat bij het eerste vooral om het gebruik van enzymen die als biokatalysatoren in plaats van chemische katalysatoren worden gebruikt. Hier wordt ook wel van de 'groene chemie' gesproken. Der gebruik van enzymen als biokatalysatoren in de chemie is ook op te vatten als een (procesgeïntegreerde) milieutechniek omdat in sommige toepassingen aanzienlijke milieuwinsten zijn te behalen. Deze toepassing verschilt van de meeste andere biotechnologie toepassingen in de milieusector omdat deze laatste vaak zogenaamde *end-of-pipe* technieken zijn. Dit zijn technieken die als de vervuiling heeft plaatsgevonden, de schade zoveel mogelijk proberen te beperken. Het hele scala komt in dit hoofdstuk aan bod.

4.2 Biotechnologie in de chemie

4.2.1 'Groene chemie'

Vanuit chemisch perspectief kan een enzym als een biologische katalysator in een chemische reactor, de cel, worden opgevat. De enzymen kunnen in verschillende gedaantes in chemische reacties in de industrie worden gebruikt: als onderdeel van een hele cel (*whole cell*), van een 'ge-engineerde' cel, als enzymcomplex, als ruw enzym preparaat en als geïsoleerd 'zuiver' enzym. De enzymen en (enzymen in) cellen doen vrij in een oplossing of geïmmobiliseerd (vastgezet op een drager) hun werk.

De *whole cell* bioconversie – het laten groeien van microbiële cellen van gisten, bacteriën en schimmels en het laten uitvoeren van hun biosynthetische reacties in een bioreactor – wordt commercieel onder andere gebruikt voor de productie van farmaceutica, enzymen, organische zuren en oplosmiddelen, biopolymeren, steroïden en sterolen, antibiotica en pesticiden. Het gebruik van planten- en dierencellen als bioreactor vindt, vanwege de hogere kosten, in mindere mate plaats.

De enzymtechnologie is een gevestigde technologie. Van de meer dan 7000 bekende in de natuur voorkomende enzymen, worden op dit moment enkele honderden enzymen commercieel geproduceerd. De belangrijkste toepassingen, behalve die in de voedingsmiddelensector en de veevoederindustrie (zie hoofdstuk 3), zijn in de chemie, de was- en schoonmaakmiddelensector, de textielindustrie (bijvoorbeeld verwijdering van zetmeel, bleken van spijkerstof) en de papier- en pulpindustrie. De omvang van de wereldmarkt voor industriële enzymen was in 1996 ca. 1,5 miljard US\$, met een gemiddelde groeipercentage van meer dan 10% (Cowan 1996). In deze paragraaf richten we ons op de toepassing in de chemie.

De bijdrage van de biotechnologie aan deze sector vindt vooral plaats doordat met behulp van genetische modificatietechnieken en proteïne engineering, een verdere optimalisatie van de enzymactiviteit en/of de substraatspecificiteit van een enzym wordt bereikt door specifieke veranderingen in het DNA van het organisme dat het enzym produceert. Daarnaast zullen andere biomoleculen, zoals ribozymen en antilichamen op hun katalytische werking worden onderzocht. Verdere toepassing is te verwachten van extremozymen: enzymen die bij extreme omstandigheden (hoge/lage temperatuur, zoutconcentratie, zuurtegraad, etc.) hun werk doen, zoals enzymen afkomstig uit micro-organismen die in heet waterbronnen leven (Enzing *et al* 1998). De voortgang in het functional genomics onderzoek die tot nieuwe enzymen met nieuwe activiteiten zal leiden, biedt perspectieven op een omvangrijk potentieel aan nieuwe biokatalysatoren en daarmee te maken producten.

Bulkchemie

Verschillende onderdelen van de chemische industrie onderzoeken of maken al gebruik van biotechnologische methoden. In de bulkchemie betreft het zowel (onderzoek naar) het gebruik van 'groenere' grondstoffen als het gebruik van biokatalysatoren.

De eerste moderne toepassing van enzymtechnologie op grote schaal in de industriële productie van bulkchemicaliën vond al in de begin van de jaren 70 plaats (L- en D- vorm van aminozuren). Recent is ook in het productieproces van acrylamide, grondstof voor o.a. synthetische vezels, een enzym gebruikt. Onlangs werd bekend dat enzymen uit spinazie en gist zullen worden ingezet in de productie van agrochemicaliën; DuPont zou deze enzymen gebruiken in een nieuw proces voor de productie van breed-spectrum glyphosate voor een bepaalde omzetting waarmee zowel het aantal reactiestappen als de afvalstromen aanzienlijk verminderd worden. Met het gebruik van 'groene' i.e. organische grondstoffen zullen de productieprocessen niet noodzakelijk schoner zijn, maar het afval van deze processen zal in ieder geval gemakkelijker (biologisch) zijn te behandelen.

Fijnchemie

Het belangrijkste segment van de chemische industrie waarin enzymen als biokatalysatoren (zullen) worden toegepast, is de fijnchemie. Chemisch-organische verbindingen die in de farmaceutische industrie worden gebruikt en in de fijnchemie worden geproduceerd, bestaan altijd uit een zogenaamd racemisch mengsel. Dit is een mengsel van twee isomeren die in samenstelling identiek zijn maar die wat hun 3-dimensionale structuur betreft, elkaars spiegelbeelden zijn (chirale verbindingen). Meestal is maar een van de twee vormen (de zogenaamde L- of de D- vorm) biologisch in de gewenste zin actief. Toepassing van biokatalysatoren maakt het mogelijk alleen de vorm te produceren die men nodig heeft. Er hoeft dan, vergeleken met een traditionele chemische gekatalyseerde reactie waarin beide vormen worden gemaakt, niet achteraf nog een scheiding gemaakt worden tussen de twee vormen. Op dit moment is men in het chemische katalyse onderzoek zo ver gevorderd dat er ook chemische katalysatoren met een hoge selectiviteit gemaakt kunnen worden. Uiteindelijk bepaalt het kostenplaatje van het hele proces welke type katalysatoren zullen worden gebruikt.

In de fijnchemie vond de eerste – en ook de meest bekende – toepassing plaats van enzymen in de productie van 6-amino penicillanic acid (6 APA); een belangrijke bouwsteen van veel semi-synthetische antibiotica. De chemische synthese van 6 APA bestond uit 3 reactiestappen met gebruik van chemicaliën onder tamelijk extreme omstandigheden. Deze is vervangen door een enzymatische reactie die maar uit 1 stap bestaat en onder milde omstandigheden wordt uitgevoerd. Thans is ook de productie van een andere belangrijke bouwsteen van antibiotica – 7 ACDA, voor de productie van o.a. amoxycilline, cefadroxyl en cefadrine - geheel 'vergroend'. Naast het gebruik van het enzym penicilline acetylase voor de productie van penicilline derivaten wordt in de fijnchemie vooral gebruik gemaakt van de enzymen lipases, proteases en aminoacylases voor de productie van verschillende optisch zuivere verbindingen (Godfrey and West 1996; zie verder Tramper 1999).

'Groene chemie'

Met name vanwege kostenoverwegingen, maar ook vanwege de mogelijke milieuwinsten die er met het gebruik van enzymen in plaats van chemische katalysatoren kunnen worden gemaakt, is er aandacht voor de bijdrage van biotechnologie aan de chemie: de 'groene chemie' ⁸. Behalve een hogere selectiviteit, kan door het toepassen van enzymen het aantal reactiestappen in sommige gevallen drastisch worden gereduceerd, kunnen reacties plaatsvinden onder mildere omstandigheden waardoor energiewinsten kunnen worden behaald, kunnen minder en goedkopere reagentia worden gebruikt en kunnen met snellere reactietijden hogere opbrengsten worden bereikt. (OECD 1994; OECD 1999; Enzing *et al* 1998). Naar verwachting zullen biokatalysatoren in toenemende mate in de productieprocessen van chirale verbindingen en chemische halffabrikaten voor de farmaceutische industrie en voor de productie van biochemicaliën worden gebruikt.

Het gebruik van biokatalysatoren is dan weliswaar redelijk ingeburgerd, maar in het recente verleden bestond er in de chemische industrie nog een aanzienlijk terughoudendheid in het toepassen van enzymen als katalysatoren. Ondanks de voordelen bleek er een hoge barrière genomen te moeten worden voordat organisch chemici biokatalyse als een volwaardige mogelijkheid gingen beschouwen. Recent hebben DSM en AKZO, noodgedwongen omdat nieuwe farmaceutische verbindingen een steeds kortere *time-to-market* hebben, het initiatief genomen om over deze drempel heen te stappen. Gebruikmakend van de moleculaire biologie en de bioinformatica wil men, samen met NWO, de bio- en organische synthese integreren ten behoeve van de ontwikkeling van een geheel nieuwe synthesesdiscipline (Chemisch2Weekblad 3 juni 2000).

⁸ Zo is in juni 1999 het Tijdschrift 'Green Chemistry' opgericht. Het wordt uitgegeven door de Royal Society of Chemistry in Cambridge (UK). Prof. Roger Sheldon van de TU Delft is voorzitter van de redactieraad.

Het belang van het genomics onderzoek voor deze sector is dat het informatie zal verschaffen op basis waarvan de eigenschappen van micro-organismen, planten(cellen) en dieren(cellen) zodanig zullen kunnen worden aangepast dat ze allerlei stoffen met een grote toegevoegde waarde gaan produceren (*metabolic pathway engineering*). Deze vorm van *molecular farming* is al bezig zich langzamerhand een plaats te verwerven naast die van de traditionele (fijn)chemische productie. Behalve schimmels, die met allerlei enzymen ertoe worden aangezet steeds geavanceerdere bouwstenen voor antibiotica te produceren, wordt al een deel van de productie van vaccins, gentherapieproducten, antilichamen en eiwitten uitgevoerd in fermentatiesystemen op basis van zoogdiercelculturen.

Het gebruik van plantencellen voor *in vivo* productie van zogenaamde secundaire metabolieten vindt op beperkte schaal plaats. Voorbeelden zijn: geneesmiddelen zoals PUFA's (meervoudig onverzadigde vetzuren) die goed zijn in de preventie en behandeling van hartziekten, astma, artritis en mogelijke enkele kankers (nu nog alleen uit visolie, maar mogelijk te produceren in algen en schimmels) en grondstoffen voor de verfindustrie, zoals de productie van alkydharsen voor gebruik in waterdragende coatings (in maïs, zonnebloemen en koolzaad) of van inuline-derivaten voor de vervanging van een groot aantal petrochemische producten (in chichorei).

4.2.2 Onderzoeksinstellingen en bedrijfsleven in de biokatalyse

Nederland heeft van oudsher een sterke positie in de (semi-synthetische) penicillineproductie. Het voormalige Gist-brocades had internationaal een belangrijke positie als producent van de hoofdbestanddelen van het penicilline-molecuul voor de farmaceutische industrie. Daar kwam bij dat de DSM dochter Andeno verschillende andere penicilline-bouwstenen produceerde. Dit leidde begin jaren 90 tot de joint venture Chemferm dat snel wereldleider werd op het gebied van semi-synthetische cephalosporines. In 1998 is Gist-brocades volledig in DSM geïntegreerd. Het voormalige Bio-Intermediair, nu onderdeel van DSM Biologicals, ontwikkelt en produceert voor zo'n 20 biotechnologische en farmaceutische bedrijven vaccins, gentherapieproducten, antilichamen en eiwitten. Behalve DSM is ook Genencor (de voormalige industriële enzymdivisie van Gist-brocades, overgenomen door het Amerikaanse Genencor) in Nederland actief in de fijnchemie. Daarnaast moeten nog de producenten van geur- en smaakstoffen (o.a. Quest, IFF, Hercules, Unichema) worden genoemd.

In Nederland wordt toepassingsgericht biokatalyse onderzoek uitgevoerd aan de Technische Universiteit in Delft (Subfaculteit Scheikundige Technologie en Bioprocesstechnologie) en de Rijksuniversiteit Groningen (Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute, GBB). De Wageningse onderzoeksinstellingen Plant Research International (voormalig CPRO-DLO) en ATO voeren vooral toegepast onderzoek uit aan biokatalyse in plantencellen. In het Biocentrum Amsterdam (UvA en VU) en in Nijmegen, vindt voornamelijk fundamenteel biokatalytisch onderzoek plaats.

Het IOP Katalyse, met name de tweede fase die in 1995 van start ging, heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de versterking van het Nederlandse katalyse-onderzoek en wat minstens zo belangrijk is, aan de integratie van het vakgebied Biokatalyse in het katalyse-onderzoek. In Juni 1999 werd de Top Onderzoeksschool Dutch National Research School Combination 'Catalysis' (NRSC-Catalysis) officieel geopend. De focus van het onderzoek is op (chemische) heterogene en homogene katalyse en meer algemene katalytische onderzoeksthema's, waarvan biokatalyse onderdeel uit maakt. In een zogenaamde clusterproject (totale omvang: Mfl. 18) dat mede door het Ministerie van Economische Zaken is gefinancierd, worden in een samenwerkingsverband van onderzoekers van DSM en de universiteiten van Delft, Groningen, Wageningen en Nijmegen groene routes voor semi-synthetische antibiotica ontwikkeld.

4.3 Biotechnologie in de milieusector

4.3.1 De bijdrage van biotechnologie aan schoonmaaktechnologieën

Als het gaat om de bijdrage van biotechnologie aan een schoon milieu, wordt vaak een onderscheid gemaakt in preventie (voórkomen van milieuverontreiniging), detectie (het meten van het type en de mate van milieuvervuiling) en *bioremediation* (het schoonmaken van milieuverontreiniging). De hierboven besproken procesgeïntegreerde biotechnologie (het gebruik van biokatalysatoren in plaats

van chemische katalysatoren) wordt in dit verband vaak als een vorm van 'schone technologie' beschouwd. In deze paragraaf gaan we in op de bijdrage van biotechnologie aan de detectie en monitoring van milieuvervuiling en aan het schoonmaken van water, bodem en lucht⁹.

Tabel 4.1 Bijdrage van biotechnologie aan meten en schoonmaken van milieuverontreiniging (tussen haakjes: de toekomstverwachting)

Activiteit:	Detectie / Monitoring		Behandeling van vervuiling aan de bron		Behandeling van de vervuiling als deze al is verspreid	
Compartment:						
Lucht / afvalgassen	-	(+)	+	(+)	-	(-)
Water	+/-	(+)	+	(+)	+/-	(+)
Grond	-	(+)	-	(+/-)	+	(+)
Vast afval	-	(+)	+/-	(+)	+	(+)

Bron: Hesselink et al 1993.

Er wordt zowel vanuit het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek (moleculaire biologie, microbiële fysiologie en metabolisme en microbiële ecologie en genetica) als door de bioprocesstechnologie (opschalingsproblematiek, modellering en controle, reactiekinetiek, procesontwerp en optimalisering en bio-beschikbaarheid) een bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van nieuwe biotechnologische methoden voor de milieusector.

Een belangrijk probleem bij het samenstellen van geschikte mengsels van micro-organismen voor bepaalde afbraakprocessen is dat natuurlijke afbraakprocessen altijd plaatsvinden in een omgeving waarin heel veel verschillende micro-organismen, meestal tegelijkertijd en in interactie met elkaar werkzaam zijn. Het is echter niet doenlijk om ze allemaal te isoleren en er op laboratorium schaal mee te experimenteren. De kennis over hoe complexe microbiële gemeenschappen functioneren is dan ook van groot belang; vooral als het gaat om de vereisten die aan de omgeving moeten worden gesteld om een ecosysteem te laten functioneren en om de reacties tussen de verschillende micro-organismen te beïnvloeden (OECD 1994).

Detectietechnieken

De inspectie van een locatie door naar de veranderingen in de biodiversiteit en aantallen van soorten planten en dieren te kijken, is al een oude methode om de verontreiniging in een gebied te constateren. Zo wordt de biologische activiteit, bijvoorbeeld het gedrag van gekooide vissen, het voortplantingsgedrag van mosselen of de chromosoombeschadiging van algen gebruikt om de waterkwaliteit bij acute of chronische vergiftiging te meten.

Het Franse waterleidingbedrijf Lyonnaise des Eaux, hoopt op niet al te lange termijn een flinke technologische stap vooruit te zetten bij de kwaliteitscontrole van drinkwater. Het bedrijf heeft daartoe kort geleden een omvangrijk onderzoekscontract gesloten met het grote biomedische onderzoeksinstituut BioMérieux in Lyon. De technologie die nodig is voor het maken van DNA chips is afkomstig van de Amerikaanse marktleider op dit gebied, Affymetrix. Doel van de samenwerking is om binnen twee jaar een "puce à ADN" (DNA chip) te ontwikkelen die in staat is simultaan binnen vier uur de 24 pathogene micro-organismen (bacteriën, virussen, parasieten) te detecteren die deel uitmaken van de mondiale richtlijnen voor drinkwater." Dankzij de ontwikkeling van deze DNA-chips zal het binnenkort in Frankrijk mogelijk zijn om de microbiologische kwaliteit van drinkwater in minder dan vier uur (kosten 2.000 francs) te controleren. Met de klassieke methode is daarmee enkele dagen gemoeid (kosten 20.000 francs).

Bron: TechNieuws 9904.

Specifieke biosensoren, vooral als ze uit eenvoudige enzymen bestaan die één bepaalde type vervuiling kan meten, zijn heel gevoelige meetinstrumenten. Het gebruik van immuno-assays, zoals

⁹ De toepassing van bio(technol)ogische methoden voor de behandeling van afval beperkt zich vooral tot de compostering van afval dat grotendeels uit organische fracties bestaat (het zogenaamde GFT : groente-, fruit- en tuinafval).

de ELISA-techniek, is in deze sector van grote betekenis. Het aantal monoclonale en polyclonale antilichamen dat tegen allerlei typen verontreiniging wordt ontwikkeld, neemt toe. Met behulp van de recombinant DNA techniek kunnen bepaalde signaalgenen (genetische markers) in micro-organismen worden ingebouwd. Deze micro-organismen worden ingezet om bij voorbeeld de afbraak van pesticiden in het milieu te meten of de toestand van de bacteriën te detecteren die bezig zijn vervulde grond schoon te maken (OECD 1994).

Biotechnologie als schoonmaaktechnologie

In alle compartimenten (lucht, water en bodem) levert biotechnologie een bijdrage aan het verminderen van de milieuverontreiniging (*bioremediation*). Micro-organismen zijn al in staat nitraat, fosfaat, zware metalen, gechloreerde koolwaterstoffen en bepaalde toxische substanties biologisch af te breken of verspreid voorkomende stoffen te concentreren zodat ze gemakkelijker kunnen worden verwijderd. Biotechnologische technieken bieden voordelen omdat voor bepaalde toepassingen bestaande micro-organismen kunnen worden aangepast. Deze ge-engineerde micro-organismen doen hun werk sneller, preciezer en veiliger dan concurrerende chemische of fysische technieken. Meestal wordt in Nederland gebruik gemaakt van op klassieke wijze verbeterde micro-organismen en niet van genetisch gemodificeerde micro-organismen. Nieuw is het onderzoek naar de mogelijkheden voor het gebruik van (transgene) planten voor *bioremediation*.

a. Waterzuivering

De belangrijkste bijdrage van biotechnologie nu en in de toekomst is in de waterzuivering. Micro-organismen zijn namelijk uitermate geschikt voor aerobe of anaerobe behandeling van met organische componenten vervuild water (drinkwater, industrieafvalwater). Daarnaast zijn deze methoden vergeleken met fysisch-chemische methoden relatief kosten-effectief en ook relatief gemakkelijk toe te passen; zowel voor hele hoge als hele lage concentraties van vervuiling. De bijdrage van biotechnologie zit enerzijds in het verhogen van de productiviteit van de al langer in gebruik zijnde micro-organismen en anderzijds in de selectie en engineering van verbeterde micro-organismen die in staat in hoog geconcentreerd vervuild water te overleven en dit biologisch af te breken. Nieuwe ontwikkelingen vinden vooral plaats op het gebied van de ontwikkeling van methoden voor de behandeling van afvalwater met specifieke contaminanten, zoals afvalwater van de petrochemie industrie, van de textiel-, cellulose en zetmeel verwerkende industrie, de electro-galvanische industrie, etc. Biosorptie kan in de toekomst bestaande fysisch-chemische technieken vervangen om bijvoorbeeld zware metalen, incl. radioactieve metalen uit het water te adsorberen, waardoor vervuiling die maar in hele lage concentraties aanwezig is, toch tegen lage kosten kunnen worden verwijderd. Het levert zelfs recycling mogelijkheden voor zware metalen op.

b. Bodemreiniging

De ontwikkeling van biotechnologische methoden om vervuilde grond te reinigen, is door het NOBIS programma enorm gestimuleerd¹⁰. Het programma heeft tot doel bestaande biotechnologische technieken toe te passen bij de behandeling van extreem lastige stukken grond: vervuilde grond met een heterogene structuur of met moeilijk af te breken verbindingen (zoals poly-aromatische waterstofverbindingen en chloorverbindingen). De kosten van biotechnologische technieken om vervuilde grond schoon te maken zijn, vergeleken met de fysisch-chemische relatief laag. Een nadeel is de relatief lange tijd die het schoonmaakproces kost en het feit dat er altijd restconcentraties achterblijven.

Het onderzoek spitst zich toe op de selectie en verandering (engineering) van geschikte micro-organismen (bacteriestammen) die bestand moeten zijn tegen de hoge concentraties van de vervuilde stoffen en in staat moeten zijn de verschillende verbindingen waar het om gaat zoals gechloreerde koolwaterstoffen, dioxines, PCB's, pesticiden etc, die vaak in mengsels in de grond aanwezig zijn, af te breken. Vorig jaar is in de VS een recombinant bacterie gemaakt (*Deinococcus radiodurans*) dat, doordat het een ingewikkeld enzymcomplex van een ander organisme ingebouwd heeft gekregen, zowel bestand is tegen een zeer hoge dosis straling als dat het chloorbenzeen kan afbreken (Nature Biotechnology Vol. 16, okt. 1998, pp. 929-933). Een hiermee samenhangende ontwikkeling is die van

¹⁰In situ schoonmaak van vervuilde grond - vervuilde bodems van bedrijventerreinen, voormalige raffinaderijen en gasopslagplaatsen, vliegvelden, benzinestations, vuilstortplaatsen, etc. - met biotechnologische methoden, moet volgens een marktonderzoek ongeveer 70% van de totale bodemverontreiniging in Nederland mede kunnen helpen oplossen; in 15% van deze gevallen moet biotechnologie het zelfs helemaal alleen kunnen redden. Het programma startte in 1995, met een budget van fl. 18 miljoen, waarvan 11 van de overheid (ICES-1) en zo'n 7 van de private sector.

het met behulp van (ge-engineerde) bacteriën 'winnen' van metalen zoals tin, nikkel, chroom, mangaan of lood (*biomining*).

c. Luchtreinigig

De techniek voor de biotechnologische schoonmaak van 'afvallucht' is al vrij geavanceerd. De biofilters (filtratie) en *bioscrubbers* en *biotrickling* (beide voor adsorptie) worden al langere tijd gebruikt in processen in de voedingsmiddelenindustrie en chemische industrie die sterk geurende afvalgassen produceren. Door het gebruik van specifieke micro-organismen (bacteria, schimmels), vaak in combinatie met nieuwe fysische/chemische technieken kunnen hoge concentraties maar ook hele lage concentraties van vervuilende stoffen worden weggevangen en gezuiverd. De biologische behandeling van afvalgassen is weliswaar milieuvriendelijk (voordelige energie- en nutriëntenbalans), maar heeft concurrentie van chemische en fysische methoden.

4.3.2 Onderzoeksinstellingen en bedrijfsleven

Nederland neemt met Duitsland en Engeland een sterke positie in op het terrein van de milieubiotechnologie. Er is een aantal Nederlandse bedrijven - Pacqeus, Biothane, Bioclear, Cleartech, Bioway, Biosoil, Biostar, BRCC - die zich, vaak in samenwerking met belangrijke klanten, hebben gespecialiseerd in de ontwikkeling en toepassing van biotechnologische principes en technieken in de milieusector. Mede doordat Nederland relatief vroeg was met het ontwikkelen van normen vastgelegd in wettelijke regels op het gebied van lucht- en waterkwaliteit, leverde dit verschillende innovaties op beide gebieden op. Nederlandse bedrijven in deze twee segmenten hebben een sterke internationale concurrentiepositie in kunnen nemen door, op basis van enkele patenten, een wereldwijd licentie-netwerk op te bouwen. Daarnaast zijn er verschillende ingenieursbureaus zoals DHV, Iwaco, Tauw, Grontmij, Vertis, die biotechnologische expertise inzetten bij grootschalige projecten met name op het gebied van bodemreiniging en waterzuivering.

Ongeveer 75% van de milieumarkt bestaat uit apparatuur en grote installaties en de daarmee samenhangende diensten (vooral drink-, afval- en grondwaterzuiveringsinstallaties, luchtfilters). De resterende 25% bestaat vooral uit gespecialiseerde dienstverlening (management en milieukundig advies, biotechnologische dienstverlening). Zoals al eerder vermeld, is het milieubeleid en met name de wet- en regelgeving erg bepalend geweest voor de ontwikkeling van de milieumarkt. Daarnaast is ook de aanwezigheid van voldoende capaciteit voor de ontwikkeling van nieuwe technieken aan de aanbodkant en de strategie gevoerd door het management dat verantwoordelijk is voor milieuvraagstukken, van belang voor de ontwikkeling van de milieutechnologiemarkt in het algemeen en van milieubiotechnologie in het bijzonder (Hesselink *et al* 1993).

In 1990 was 11% van de Nederlandse bedrijven die actief waren in de biotechnologie, werkzaam in de milieusector. Van de totale Nederlandse biotechnologiemarkt in 1990 (fl. 85 miljard) bedroeg het milieudeel fl. 2 miljard; dit is 20% van de totale Nederlandse milieumarkt (Ministerie van Economische Zaken 1990). Cijfers uit 1995 tonen aan dat van de totale milieumarkt (fl. 8 miljard) het aandeel biotechnologie in de periode 1996 – 2010 zal stijgen van ca. 6,5% naar ca. 19,5% (Degenars en Janszen 1996, pp. 10).

De kennisontwikkeling vindt plaats aan enkele universiteiten en onderzoeksinstellingen. Dit zijn de Technische Universiteit Delft, Technische Universiteit Eindhoven, Wageningen Universiteit, Rijksuniversiteit Groningen en het TNO Instituut voor Milieu, Energie en Procestechologie (TNO-MEP). Het onderzoek is vooral toepassingsgericht en vindt in nauwe samenwerking met het bedrijfsleven plaats. Mede door het IOP Milieubiotechnologie (als onderdeel van het IOP Milieutechnologie) dat in het begin van de jaren 90 liep, is deze samenwerking, die al in de jaren 70 startte - de eerste waterzuiveringsreactor, UASB, is gezamenlijk door Pacques, Biothane en de TU Delft ontwikkeld - verder verstevigd.

Kader D: Biotechnologie in het midden- en kleinbedrijf : snelle analyse- en detectiemethoden

De ontwikkeling van nieuwe producten en processen op basis van de biotechnologie is een behoorlijk kennisintensieve en dus kostbare aangelegenheid; een reden waarom dit vooral plaatsvindt in grote bedrijven met R&D-faciliteiten of in kleine zogenaamde *high tech* bedrijfjes met aanzienlijke ondersteuning van risicokapitaal. Deze bedrijven werken vaak intensief samen met onderzoeksinstituten. Uit een onderzoek in 1992 bleek dat het percentage bedrijven dat gebruik maakt van biotechnologie hoger wordt naarmate het bedrijf meer werknemers in dienst heeft en zelf R&D uitvoert (Scheffer 1992). Voor het zogenaamd volgend MKB is een actieve rol in de biotechnologie-ontwikkeling niet weggelegd, maar dit neemt niet weg dat het zinvol is voor deze bedrijven na te gaan wat de nieuwe technieken en inzichten in de Life Sciences hen te bieden hebben.

Een van de belangrijkste toepassingen van de Life Sciences die van groot belang kunnen zijn voor het volgend MKB – als producent én gebruiker- zijn de biotechnologische analyse- en detectiemethoden. Er kunnen vier typen biotechnologische analyse- en detectiemethoden worden onderscheiden: enzymatische assays, biosensoren, immuno assays (gebaseerd op monoclonale antilichamen) en assays gebaseerd op nucleïnezuuren.

De mogelijkheden voor de ontwikkeling en het gebruik van deze analyse- en detectietechnieken liggen behalve in de milieusector (paragraaf 4.3), vooral in de voedingsmiddelensector (paragraaf 3.2.3). De toenemende bezorgdheid van de consument als het gaat om voedselveiligheid (allergie, bederf, besmetting) en mede daardoor de vraag van de consument om geïnformeerd te worden, heeft geleid tot etikettering en de noodzaak van de controle daarop door de bevoegde instanties. Hiervoor zijn analyse- en detectiemethoden onontbeerlijk. Ook de af en toe weer terugkomende negatieve publiciteit over problemen in de voedingsmiddelenindustrie over microbiële en andere besmettingen van voedingsmiddelen zal aanleiding kunnen zijn om het gebruik van analyse- en detectiemethoden te intensiveren en het gebruik ervan in de wet- en regelgeving te verankeren.

De informatie uit genomics onderzoek, maakt het mogelijk om nieuwe analyse- en detectie methoden te ontwikkelen waardoor betrouwbare, snel, specifiek en goedkoop informatie over de fysische, chemische en biologische karakteristieken van het voedsel kan worden gegeven.

De voedingsmiddelenindustrie besteedt gemiddeld per jaar 1,5 à 2 % van zijn totale omzet aan kwaliteitscontrole en certificering (Luong *et al* 1997). De wereldwijde omzet in de voedselveiligheidstesten is geschat op ongeveer \$ 1 miljard per jaar (Larkin 1996). Hier ligt dus een belangrijke groeimarkt waar met name middelgrote en kleine bedrijven van kunnen profiteren.

Er is echter een aantal barrières die de toepassing van nieuwe technieken, waaronder op ontwikkelingen in de Life Sciences gebaseerde analyse- en snelle detectietechnieken, in het MKB belemmert. De onbekendheid van het volgend MKB met de Life Sciences en met de wet- en regelgeving rond het toepassen ervan is een van de belangrijkste belemmeringen. Daarnaast is er het langzame tempo en de onduidelijkheid bij de validering van snelle detectiemethoden op Europees en nationaal niveau en de hoge initiële kosten met de overgang van ontwikkeling naar dagelijkse toepassing (PriceCoopersWaterhouse 1999).

5. De positie van de Nederlandse biotechnologie en het biotechnologiebeleid in internationaal perspectief

5.1 Inleiding

In dit laatste hoofdstuk wordt het Nederlandse biotechnologiebeleid van de afgelopen 5 à 6 jaar en de Nederlandse biotechnologie onder de loep genomen onder andere door een vergelijking te maken met andere landen die in het internationale biotechnologisch krachtenveld actief zijn. Er is echter maar een beperkt aantal informatiebronnen beschikbaar op basis waarvan conclusies kunnen worden getrokken over de sterktes en zwaktes van de Nederlandse biotechnologie. Gezien het karakter van dit Dossier hebben we ons beperkt tot sterkte en zwakte factoren die een wetenschappelijke of technologische component hebben en waarover cijfers beschikbaar zijn¹¹.

Aan de hand van een simpel onderscheid in inputfactoren (beschikbaarheid van wetenschappelijke experts, publieke uitgaven aan biotechnologische R&D) en outputfactoren (aantal publicaties, citaties en octrooien) zetten we de Nederlandse biotechnologie in een internationaal daglicht. Tenslotte besteden we aandacht aan de samenwerkingsverbanden tussen kennisinstellingen en bedrijfsleven, een belangrijke factor als het gaat om technologie-overdracht.

De situatie waarin de Nederlandse biotechnologische kennisinfrastructuur zich bevindt, is voor een belangrijk deel het resultaat van het biotechnologiebeleid dat de Nederlandse overheid al sinds het begin van de jaren '80 voert. In kader B is een overzicht gegeven van de Nederlandse kennisinfrastructuur op het gebied van de biotechnologie. De kenmerken van het Nederlandse beleid wordt in dit hoofdstuk op basis van enkele parameters vergeleken met dat van de andere Europese lidstaten.

5.2 Sterktes en zwaktes van de Nederlandse biotechnologie op basis van R&D-input en - output gegevens

5.2.1 Input: omvang van de biotechnologische kennisbasis

De beschikbaarheid van wetenschappelijk geschoold personeel is - zeker gezien de toenemende krapte op de arbeidsmarkt - een factor van zeer grote betekenis. Goed geschoolde onderzoekers zijn dé belangrijkste bron van expertise voor organisaties die actief zijn in de ontwikkeling en toepassing van biotechnologie. Tabel 5.1 bevat de cijfers van het aantal afgestudeerden voor drie wetenschappelijke disciplines die relevant zijn voor de biotechnologie: natuurwetenschappen, medische wetenschappen en landbouwwetenschappen¹².

Uit cijfers over de omvang van de wetenschappelijke expertise op het niveau van doctoraalstudenten (*graduate level*) blijkt dat over het geheel genomen Nederland er in zoverre uitspringt, dat het aantal afgestudeerden in de natuurwetenschappen relatief het laagst is. In de medische wetenschappen scoort Nederland laag tot gemiddeld en als we de Verenigde Staten buiten beschouwing laten, dan bevindt de Nederlandse score in de landbouwwetenschappen zich ook op een gemiddeld niveau.

De natuurwetenschappen is de belangrijkste discipline. Immers, de wetenschappelijke basis voor biotechnologisch vernieuwend onderzoek dat leidt tot nieuwe en verbeterde en verbeterde producten in de landbouwsector, de gezondheidszorg of de voedingsmiddelenindustrie ligt juist in de natuurwetenschappen (biologie, chemie) en minder in de landbouw- of de medische wetenschappen.

¹¹ We nemen dus niet in beschouwing economische factoren (bedrijven, producten in de pijplijn, buitenlandse bedrijven in NL, etc.), financiële factoren (venture fondsen, participatie fondsen, beursgenoteerde bedrijven etc.) of maatschappelijke factoren (debatten, NGO's, etc). Dit zou op zich tot een meer omvattende sterkte-zwakte analyse hebben geleid ware het niet dat over deze factoren slechts gefragmenteerde en vaak niet gevalideerde informatie beschikbaar is.

¹² We zijn voor internationale vergelijkingen van biotechnologische R&D-gegevens aangewezen op cijfers van organisaties als de OESO, de Sciences and Citations Index, en het Nederlands Observatorium voor Wetenschap en Technologie (NOWT). Deze hanteren vooralsnog een traditionele indeling in wetenschappelijke disciplines en in industriële sectoren. Biotechnologie wordt in de statistieken van deze organisaties niet als aparte discipline noch als aparte industrie behandeld. Om die reden wordt de groep van wetenschappelijke disciplines genomen waar biotechnologie onderdeel van uit maakt (in dit geval natuurwetenschappen, medische wetenschappen en landbouwwetenschappen) en idem de industriële sectoren waarin biotechnologie wordt ontwikkeld en toegepast (voedingsmiddelenindustrie, farmaceutische industrie, etc.).

Deze lage cijfers voor de natuurwetenschappen is een van de zwaktes van Nederland in het algemeen en voor de Nederlandse biotechnologie in het bijzonder.

Tabel 5.1 Aantal afgestudeerden per onderzoeksterrein (1996)

Land	Totaal aantal afgestudeerden in de Natuurwetenschappen (per miljoen van de bevolking)	Totaal aantal afgestudeerden in de Medische Wetenschappen (per miljoen van de bevolking)	Totaal aantal afgestudeerden in de Landbouwwetenschappen (per miljoen van de bevolking)
Australië	15613 (854)	17044 (932)	2346 (128)
België	3477 (340)	7791 (768)	1590 (157)
Canada	15023 (501)	9577 (320)	1298 (43)
Duitsland	28000 (342)	58600 (716)	11600 (142)
Europa	188030 (505)	231196 (620)	55533 (149)
Frankrijk	68416 (1174)	10042 (172)	N/B
Japan	20631 (1309)	85218 (678)	21697 (173)
Nederland	4210 (272)	9983 (644)	2362 (152)
VK	37581 (640)	64721 (1103)	28941 (493)
VS	165595 (624)	255024 (961)	297010 (1119)
Zweden	2478 (280)	8582 (971)	538 (61)

N/B – Niet Beschikbaar

Bron: Second European Report on S&T Indicators 1997, European Commission, Brussels.

De cijfers over gepromoveerden (*post-graduates*) in de biotechnologie zijn minder ruim voorhanden. De cijfers die er zijn, tonen aan dat Nederland in de natuurwetenschappen, samen met het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk, een hogere concentratie aan gepromoveerden heeft dan de Verenigde Staten. In de medische wetenschappen heeft naast Nederland ook nog Frankrijk een hogere concentratie dan de Verenigde Staten. Europa als geheel heeft in de drie wetenschapsgebieden (natuurwetenschappen, medische en landbouwwetenschappen) op dit niveau een wetenschappelijke basis die vergelijkbaar is met die van de Verenigde Staten (UNESCO Statistics Yearbook 1997).

5.2.2. Input: R&D uitgaven aan biotechnologie

De R&D-uitgaven aan biotechnologie is weliswaar een belangrijke input-indicator, maar het is niet eenvoudig om de hand op cijfers hierover te leggen. De informatie over de bestedingen van de overheden aan biotechnologisch onderzoek is nog tamelijk gemakkelijk te achterhalen, die van de bedrijven bijna niet.

Tabel 5.2 geeft een overzicht van de bestedingen van de (nationale en regionale) overheden aan biotechnologie in 17 Europese landen in de periode 1994-1998. De cijfers moeten 'gelezen' worden in het licht van de karakteristieken van het nationale biotechnologische innovatiesysteem en ook van de totale nationale R&D-inspanningen. Zo is in een land als Frankrijk, met de centrale positie van de grote nationale onderzoeksinstituten, de uitgaven in de tweede kolom erg hoog. Om deze cijfers enigszins te relateren aan de omvang van het land is het aantal onderzoekers er naast gezet¹³.

De cijfers in de 4e en 5e kolom zijn nagenoeg compleet. In kolom 4 staan de bestedingen aan biotechnologisch onderzoek die het resultaat zijn van expliciet beleid van nationale overheden (ministeries en gelieerde uitvoerende organisaties) en andere programmerende en financierende instanties (zoals NWO, KNAW) om biotechnologie te stimuleren door specifieke programma's en andere gerichte stimuleringsinstrumenten. Kolom 5 bevat de bestedingen aan biotechnologie die het resultaat zijn van beleid om technologie in het algemeen te stimuleren, inclusief de biotechnologie. Het gaat hier om verschillende typen instrumenten die niet persé één bepaalde technologie willen

¹³ In OESO-statistieken zijn nationale R&D uitgaven alleen uitgedrukt in de nationale valuta beschikbaar. Daarnaast zijn het totaal aantal onderzoekers aan universiteiten (*university graduates*) en R&D-personeel van bedrijven de enige beschikbare absolute cijfers.

stimuleren, maar waarbij project- of programmavoorstellen met andere moeten concurreren alvorens ze op basis van bepaalde criteria worden gekozen.

Tabel 5.2 Publieke bestedingen aan biotechnologie in de periode 1994 – 1998 in 17 Europese landen (M Euro)

Land	Totaal Aantal onderzoekers (1995)	Niet door expliciet beleid bepaalde uitgaven (M EURO) m/b	Door biotechnologie of generiek technologiebeleid bepaalde uitgaven (M EURO)	
			Specifieke biotechnologie programma's en andere beleidsinstrumenten	Generieke technologieprogramma's en andere beleidsinstrumenten
België	22 918	176	189	185,8
Denemarken	15 954	39,8	42,4	54,87
Duitsland	231 128	1616	1 385	176
Finland	16 863	210	72,5	3,9
Frankrijk	151 249	1539	114	44,4
Griekenland	8 031 ('93)	n/b	-	19,7
Ierland	8 368	12,2	14,5	18,75
IJsland	1 076	2,6	-	-
Italië	75 536	n/b	77,9	19,5
Nederland	34 038	81,5	11	144
Noorwegen	15 931	101,5	29,6	39,9
Oostenrijk	12 821 ('93)	50,87	-	-
Portugal	11 599	23,3	-	34,8
Spanje	47 342	n/b	34	13
Verenigd Koninkrijk	146 000	1036	687,8	413,2
Zweden	33 665	125,5	50,6	22,6
Zwitserland	17 710 ('92)	n/b	47,1	2,7
Sub-totaal	-	5 014,27	2 755,4	1 193,12
TOTAAL			8 962,79	

n/b : cijfers niet beschikbaar.

m/b : dit is een minimum bedrag; lang niet alle uitgaven in deze categorie zijn bekend/beschikbaar.

- : dergelijke beleidsinstrumenten zijn niet aanwezig.

Bron: Enzing 1999b; behalve de 2^e kolom uit: OECD Main Science and Technology Indicators 1998a.

In de periode 1980 – 1993 vond in Nederland biotechnologiestimulering met publieke middelen plaats voor een bedrag van ongeveer Mfl. 380, waarvan ongeveer Mfl. 254 (66,8%) door gerichte stimulerings-programma's (IOP-b, PBTS-b, NWO speciale programma's) (Enzing 1993). Na een periode van omvangrijke overheidsbestedingen aan de biotechnologie in het begin en het midden van de jaren '80, werd het biotechnologiebeleid onderhevig aan de grote omslag in het Nederlandse technologiebeleid. Deze omslag van een specifiek technologiebeleid naar een generiek en vooral marktgericht technologiebeleid werd in de tweede helft van de jaren tachtig ingezet met 'de markt' het centrale uitgangspunt en daarmee samenhangend, een sterke stimulering van de samenwerking tussen bedrijfsleven en kennisinstellingen (Clusterbeleid). Deze omslag is ook in de cijfers terug te vinden: van het totaal aan door expliciet beleid bepaalde uitgaven aan biotechnologie in de jaren 1994-1998 (155 MEuro), is slechts 7% (11 MEuro) afkomstig van specifieke biotechnologie-stimuleringsinstrumenten.

In het Europese krachtenveld stond Nederland in de periode 1994 – 1998 met haar publieke bestedingen middels instrumenten die expliciet tot doel hadden biotechnologie te stimuleren, met deze 11 MEuro zowel absoluut als relatief op de laatste positie. Nederland had in de periode 1994 – 1998 nog slechts een zeer beperkt aantal instrumenten (overgehouden) waarmee biotechnologie gericht werd gestimuleerd. Het betrof het onderdeel Biokatalyse van het IOP Katalyse, ABON (de associatie van biotechnologische onderzoekscholen) en enkele NWO programma's (Enzing 1999a). Daarnaast vond er aanzienlijke stimulering van biotechnologie plaats via generieke instrumenten. Het gaat hier om technologiebeleidsinstrumenten zoals BTS, toponderzoeksscholen en technologische topinstituten, enkele ICES-programma's (o.a. NOBIS en MIBITON) en clusterprojecten (zie verder paragraaf 5.3).

Het bedrag in de derde kolom – de niet door expliciet beleid bepaalde uitgaven – is voor Nederland, net als voor de andere landen een niet compleet bedrag. Hiertoe behoren voor Nederland de eerste en tweede geldstroomgelden en de basis- en doelfinanciering van TNO en DLO en de programma-financiering van het RIVM. Slechts een klein deel van deze bedragen is bekend, voor veel geldstromen kon om verschillende redenen niet worden vastgesteld wat de hoogte van de bestedingen aan biotechnologie was. Ze moeten dus als een minimumbedrag worden gelezen.

De R&D-uitgaven van bedrijven aan biotechnologie zijn meestal niet openbaar. De enige beschikbare cijfers over biotechnologie uitgaven van bedrijven zijn die van Ernst & Young voor Europa als geheel. Vergelijking met de Verenigde Staten laat zien dat de totale R&D-uitgaven van gespecialiseerde biotechnologiebedrijven in Europa en de Verenigde Staten nogal verschillen, in het voordeel van de VS (tabel 5.3).

Tabel 5.3 Vergelijking gespecialiseerde biotechnologiebedrijfsleven Europa - Verenigde Staten (1998)

Indicator	Europa	Verenigde Staten
Omzet (M Ecu)	2.725	15.985
R&D-uitgaven (M Ecu)	1.910	8.268
Aantal bedrijven	1036	1.274
Aantal werknemers	39.045	140.000

Bron: Ernst & Young 1998.

Ook zijn nog enige cijfers beschikbaar over de R&D-intensiteit¹⁴ van enkele industriële sectoren waarin biotechnologie wordt ontwikkeld en toegepast. Tabel 5.4 laat zien dat de R&D-intensiteit van de Nederlandse voedings- en genotmiddelenindustrie de een na hoogste is (na Japan, met Finland). Daarentegen is de R&D intensiteit van onze farmaceutische industrie relatief laag. Op basis hiervan kunnen we de voorzichtige conclusie trekken dat internationaal gezien de capaciteit van nieuwe biotechnologische kennis in de Nederlandse voedingsmiddelenindustrie vrij hoog en die van de farmaceutische industrie relatief laag.

Tabel 5.4 R&D-intensiteit van de voedings- en genotmiddelenindustrie en de farmaceutische industrie

Land	R&D intensiteit Voedings- middelenindustries	R&D intensiteit Farmaceutische industrie
Australië	0,3	6,1
Canada	0,2	7,7
Denemarken	0,3	13,6
Duitsland	0,2	9,3
Finland	0,6	16,6
Frankrijk	0,3	8,6
Japan	0,7	9,9
Italië	0,1	7,0
Nederland	0,6	8,1
Noorwegen	0,3	13,5
Spanje	0,1	3,1
Verenigd Koninkrijk	0,3	17,4
Verenigde Staten	0,3	13,2
Zweden	0,4	17,9
OESO (14) ¹	0,3	10,7

¹ Gemiddelde van de cijfers van de 14 landen waarvan deze cijfers bekend zijn
Bron: OESO Science, Technology and Industry Outlook 1996.

¹⁴ R&D-intensiteit wordt gedefinieerd als: R&D-uitgaven als percentage van de omzet.

5.2.3. Deelname aan Europese Kaderprogramma's

Een bijzondere indicator is de deelname van Nederlandse onderzoeksgroepen aan onderzoeksprogramma's in het Europese Kaderprogramma van het huidige DG Research. Het is een indicatie van de kwaliteit en aantrekkelijkheid van Nederlandse onderzoeksgroepen in het Europese krachtenveld. In de drie relevante onderdelen van het vierde Kaderprogramma (KP4) dat liep van 1994-1998, BIOTECH2, BIOMED2 en FAIR, deden één of meerdere Nederlandse participanten mee met 37,5% van de gehonoreerde projecten. Van het budget van ca. 1660 MEuro, ging ca. 9,6% (160 MEuro) naar Nederlandse participanten. Hoewel de definitieve toewijzing van budgetten voor de projecten van de 1^e call van het KP5 nog niet bekend is, wordt geschat dat ca. 10% (78 MEuro) van de beschikbare 769 MEuro naar Nederlandse participanten zal gaan. Nederland bezet de vierde plaats, na de drie Europese grootmachten Verenigd Koninkrijk, Duitsland and Frankrijk¹⁵ (bron: Senter / EG-Liaison).

5.2.4 Output: publicaties

Cijfers betreffende het publikatie-aandeel van verschillende landen (tabel 5.5) op biotechnologie-gerelateerde terreinen, tonen aan dat Nederland goed meedoet. Het Nederlandse aandeel in de wetenschappelijke output is vergeleken met andere landen uit de zogenaamde middelgroep¹⁶, hoog.

Tabel 5.5 Publikatie-aandeel van landen in OESO voor de drie biotechnologie-gerelateerde wetenschappelijke disciplines 1995 – 1996 (in %)

Land	Natuur-wetenschappen	Medische wetenschappen	Landbouwwetenschappen	Totaal voor alle wetenschappen
België	1,2	1,2	1,2	0,8
Denemarken	0,9	1,1	1,5	0,7
Duitsland	9,9	6,6	5,7	5,9
Frankrijk	7,1	5,5	3,7	4,6
Griekenland	0,5	0,4	0,4	0,3
Ierland	0,2	0,3	0,5	0,2
Italië	4,2	4,4	1,8	2,9
Nederland	2,4	2,9	3,0	1,9
Oostenrijk	0,7	0,9	0,5	0,6
Portugal	0,3	0,1	0,2	0,2
Spanje	3,1	2,3	2,8	1,9
Verenigd Koninkrijk	9,0	11,4	8,8	7,8
Zweden	1,8	2,4	1,9	1,4
Zwitserland	1,7	1,5	1,0	1,1
Verenigde Staten	31,6	35,9	41,5	37,5

Bron: NOWT 1998.

5.2.5 Output: octrooien

Het aantal octrooien is zowel een maat voor industriële activiteit als voor de output van het wetenschappelijk-technologische systeem. Amerikaanse octrooigegevens over vier aan biotechnologie gerelateerde terreinen (tabel 5.6), laten zien dat Nederland relatief sterk scoort op het terrein van de 'genetische engineering', iets minder op de gebieden 'moleculaire biologie' en 'microbiologie' en slecht op dat van de 'geneesmiddelen'. Nederland, maar ook België, toont een groeiende sterkte op het gebied van multi-cellulaire levende organismen, waarschijnlijk samenhangend met agrofood onderwerpen. De Verenigde Staten is in alle gebieden dominant.

¹⁵ Als basis voor deze volgorde is het aantal gehonoreerde projecten met coördinatoren uit de betreffende landen genomen.

¹⁶ In het NOWT onderzoeksrapport waaruit deze cijfers afkomstig zijn, is een middelgroep gedefinieerd. Tot deze middelgroep behoren de Europese landen met een R&D-intensiteit die vergelijkbaar is met die van de drie grote Europese landen, de VS en Japan, maar die een omvang van de totale R&D-uitgaven hebben die kleiner is dan deze groep. Naast Nederland, behoren Zweden, Zwitserland, België, Denemarken, Finland, Noorwegen en Oostenrijk tot deze middelgroep.

Tabel 5.6

Octrooiaanvragen in de Verenigde Staten in vier aan biotechnologie gerelateerde terreinen 1990-1998

Land	Genetische Engineering ¹	Moleculaire Biologie en Microbiologie	Geneesmiddelen	Multicellulaire Levende Organismen
België	70	171	324	23
Duitsland	294	1143	3334	30
Frankrijk	216	706	2460	15
Italië	61	192	995	1
Japan	745	2973	5291	30
Nederland	113	302	298	19
Verenigd Koninkrijk	249	803	2542	42
Verenigde Staten	6446	16210	25238	951
Zweden	43	168	386	2
Zwitserland	94	267	761	4

¹data tot1997

Bron: US Patent and Trademark Office.

Meer specifieke cijfers voor de biotechnologie laten tegelijkertijd zien dat Nederland, samen met nog vier andere Europese landen, relatief weinig actief is in het aanvragen van octrooien op het (gezamenlijke) gebied van de biotechnologie, genetica en farmaceutica.

Tabel 5.7

Relatieve octrooieringsactiviteiten in Europa door OESO-landen over het technologiegebied 'Biotechnologie, genetica en farmaceutica', 1994-1995 *, **

Land	Relatieve octrooierings activiteit	Land	Relatieve octrooierings activiteit
België	0	Noorwegen	+
Denemarken	+	Oostenrijk	0
Duitsland	-	Portugal	+
Finland	-	Spanje	+
Frankrijk	+	VK	+
Griekenland	+	Zweden	0
Ierland	0	Zwitserland	-
Italië	-	Japan	-
Nederland	-	VS	+

* Index: Relatieve Specialisatie Index (RSI): '+' hoog actief, '0' gemiddeld, '-' laag actief (zeer hoog en zeer laag zijn bij dit technologiegebied niet aan de orde).

** Betreffen octrooien met Nederland als land van uitvinder ('inventor country') en op grond van jaar van aanvraag ('priority year').

Bron: NOWT 1998, p. 68; data: EPO.

Anders dan bij het aantal publicaties kan uit de cijfers over octrooi-aanvragen en octrooierings-activiteiten niet de conclusie worden getrokken dat Nederland op hoog niveau presteert. De conclusie moet eerder zijn dat Nederland niet in staat is haar wetenschappelijke sterkte in commercieel voordeel te vertalen. De te commercialiseren output van wetenschappelijke productie in de vorm van octrooien ligt in de Verenigde Staten veel hoger dan in Europa. Nederland behoort in Europa tot de achterhoede. Hoewel dit deels valt te verklaren uit de verschillen in ondernemerscultuur en in octrooiwetgeving en octrooieringsbeleid tussen Nederland, andere Europese landen en de VS¹⁷, blijft de conclusie overeind.

Als we hier de cijfers over het aantal nieuwe jonge biotechnologie bedrijven in een land naast leggen, dan worden de conclusies alleen maar bevestigd. Nederland neemt in Europa een zeer zwakke positie in. Van de 1178 Europese zogenaamde *Emerging Life Science Companies* bevinden zich maar 60 in Nederland. Het aantal werknemers in deze 60 bedrijven is relatief laag: het is ca. 2% van het totaal aantal werknemers (45.823 aantal werknemers) dat in de 1178 bedrijven werkzaam is (Ernst & Young 1999).

¹⁷ Bijvoorbeeld: natuurlijk lichaamsmateriaal is volgens de Europese octrooirichtlijn niet te octrooieren, in de VS is dit wel mogelijk.

5.2.6 *Samenwerkingsverbanden tussen universiteit en industrie*

Nederland heeft een sterke wetenschappelijke en technologische kennisbasis maar is, zo kan op basis van de cijfers over octrooiaanvragen en startende bedrijven worden geconcludeerd, niet in staat deze in een sterke competitieve industriële basis om te zetten. In dat verband is het relevant om ook naar de technologie-overdracht van universiteiten en kennisinstellingen naar het bedrijfsleven te kijken; het kan mede als een maat voor innovativiteit worden beschouwd.

Op basis van de weinige beschikbare cijfers kan voorzichtig worden geconcludeerd dat Nederland er niet slecht af komt: 20% van het totaal aantal R&D-medewerkers zijn academici die samenwerken met het bedrijfsleven. Alleen Japan (21,1) en de Verenigde Staten (33,3) scoren hoger (OECD 1998b, pp. 103).

5.3 **Het Nederlands biotechnologiebeleid in Europees perspectief**

5.3.1 *Kenmerken van het Nederlandse biotechnologiebeleid*

Overheden hebben een belangrijk aandeel in de realisatie van de resultaten zoals die hierboven zijn gepresenteerd. Als we het Nederlandse biotechnologiebeleid ten opzichte van dat van andere Europese landen moeten karakteriseren, dan kenmerkt het zich door het feit dat er veel verschillende typen organisaties (zoals ministeries, commissies met vertegenwoordigers van onderzoekers en bedrijfsleven, sectorraden, adviesraden, uitvoerende organisaties, etc.) bij de totstandkoming van het beleid zijn betrokken en dat de interactie tussen deze partijen intensief is. Een pluralistisch biotechnologie beleidssysteem is trouwens in de meeste Europese landen aan te treffen; veelal gaat het om die landen die beschikken over een hoog ontwikkelde economische en (bio)technologische capaciteit. Nieuwkomers in biotechnologie of de minder geïndustrialiseerde landen zijn in dit opzicht veel minder pluralistisch (Assouline and Joly 1999).

Daarentegen is de uitvoering van het Nederlandse beleid als we het met andere Europese landen vergelijken, sterk geconcentreerd. Dit zien we onder andere terug in de centrale rol die het Ministerie van Economische Zaken/Senter en NWO/STW spelen in de programmering van onderzoek en de allocatie van onderzoeksgelden op basis van expliciet beleid. Dat is in sommige Europese landen veel anders; daar zijn juist veel verschillende organisaties bij de totstandkoming én uitvoering van het biotechnologiebeleid betrokken.

5.3.2 *Biotechnologie als prioriteit in het technologiebeleid*

Een overheid heeft verschillende instrumenten tot zijn beschikking om de ontwikkelingen van de biotechnologie te stimuleren en in een bepaalde richting te sturen. Naast het programmeren en financieren van onderzoek (zoals bijvoorbeeld een onderzoeksprogramma Gentherapie of een BTS-regeling), behoren hiertoe ook instrumenten gericht op kennisoverdracht (door het laten samenwerken van universiteiten en onderzoeksinstituten of door uitwisselingsprogramma's, innovatiecentra en dergelijke), op het opzetten van onderzoeksinstituten (denk aan de onderzoeksscholen of technologische topinstituten) of op het financieel ondersteunen bij de - gezamenlijk - aanschaf van geavanceerde apparatuur of andere dure faciliteiten (zoals in het kader van onder andere ICES-projecten gebeurt).

Een vergelijking van het Nederlandse biotechnologiebeleid over de periode 1994 - 1998 met dat van 16 andere Europese landen toont aan dat Nederland (met Oostenrijk en IJsland), een van de weinige landen is waarbij, na een periode van sterke stimulering, biotechnologie vanaf het begin van de jaren negentig niet meer als zodanig aandacht heeft gekregen in het technologiebeleid. In de periode 1994 - 1998 liepen (nog) enkele programma's waarin (aspecten van) biotechnologie doelbewust werd gestimuleerd. Echter, het grootste deel van de financiële bestedingen aan biotechnologie in die tijd vond plaats via generieke technologieprogramma's. De Nederlandse uitgaven voor specifieke biotechnologieprogramma's in de periode 1994-1998 zijn, uitgezonderd de landen die geen enkel

specifiek biotechnologie-programma hadden (Griekenland, IJsland, Portugal), zowel absoluut als relatief de laagste van Europa (zie tabel 5.2).

Het biotechnologiebeleid van de jaren 80 was - we beschreven het hierboven ook al - opgegaan in het marktgericht en generiek technologiebeleid waarin samenwerking tussen bedrijven onderling en tussen bedrijfsleven en kennisinstellingen centraal stond. Daarnaast kregen andere beleidsaspecten meer aandacht zoals het versterken van de deelname van Nederlandse bedrijven en onderzoeksgroepen aan Europese programma's, het vergroten van de industriële basis voor biotechnologie, het stimuleren van overleg tussen producenten van biotechnologieproducten en milieu- en consumentenorganisaties en het ontwikkelen van een transparante wet- en regelgeving inzake biotechnologie.

Dit is een groot verschil met bijna alle andere Europese landen, waar biotechnologie zowel vóór 1994, als in de periode 1994 – 1998 een belangrijke prioriteit had (en nog steeds heeft) in het beleid, hetgeen ook tot uiting kwam in specifieke biotechnologie-programma's met dito budgetten¹⁸ (Enzing 1999a).

5.3.3 Specialisatie in de biotechnologie

Ongeveer de helft (49%) van de totale publieke bestedingen van de 17 Europese landen aan biotechnologie – zowel via specifieke biotechnologieprogramma's als via generieke technologieprogramma's – gaat naar onderzoek en aanverwante activiteiten op het gebied van de humane medische en veterinaire biotechnologie.

Het betreft het medisch biotechnologisch onderzoek gericht op de preventie, diagnose en behandeling van ziekten (zoals beschreven in hoofdstuk 2). Een tweede plaats (12%) is voor het ontwikkelen van allerlei basistechnieken en methodieken die in alle toepassinggebieden gebruikt kunnen worden. Dit zijn bijvoorbeeld technieken om de structuur van biomoleculen te bepalen, om ze te bouwen (nanotechnologie), om de interactie met micro-electronische apparatuur mogelijk te maken (*biomonitoring*) en technieken voor genoom sequencing en bio-informatica. Op een gedeelte derde en vierde plaats (9%) in de publieke Europese bestedingen staan het onderzoek en aanverwante activiteiten op het gebied van de zogenaamde *cell factory* (industriële biotechnologie gefocusseerd op de cel als producent van allerlei typen *food* en *non-food* producten) en het plantenbiotechnologisch onderzoek. Na dierlijke biotechnologie (het gaat hier vooral om de verbetering en ontwikkeling van nieuwe voortplantingstechnieken; 8%) staat de industriële biotechnologie (*bioprocessing* technieken, *downstream processing*) op een zesde plaats (6%). Milieubiotechnologie, neemt tenslotte na onderzoek op niet-technische gebieden (ethische, economische en sociale aspecten van biotechnologie; 4%) de achtste en laatste plaats in (3%) (Reiss 1999).

Dit Europese bestedingspatroon¹⁹ verschilt sterk met dat van Nederland (zie tabel 5.8). Nederland blijkt het enige land te zijn dat in veel verschillende terreinen van de biotechnologie heeft geïnvesteerd. De meeste andere landen hebben één, hoogstens twee, prioriteitgebieden met de medische en gezondheids-biotechnologie op de allereerste plaats. In Nederland krijgen bijna alle gebieden, met de relatief beperkte middelen die er voor dit specifieke beleid was in de periode 1994-1998, evenveel prioriteit. Een uitzondering vormen planten- en dierlijke biotechnologie en de niet-technische aspecten: deze kregen nauwelijks aandacht in ons land. De dierlijke biotechnologie en het onderzoek naar de niet- technologische aspecten zijn ook via andere financieringsmechanismen nauwelijks gefinancierd, maar het Nederlandse plantenbiotechnologisch onderzoek is vooral in het kader van de programma-financieringsafspraken tussen DLO en het Ministerie van LNV (zie eerste kolom van tabel 5.2) gestimuleerd.

¹⁸ Zes Europese landen hebben elke één groot nationaal biotechnologieprogramma: Duitsland (Biotech 2000), Finland, Frankrijk (Bio-Avenir en een opvolger speciaal voor MKB), Ierland (BioResearch Ireland), Zwitserland (SPP Biotech) en Spanje. Deze omvangrijke programma's bevatten verschillende typen instrumenten, zoals stimulering van fundamenteel onderzoek, van technologie-overdracht en van nieuwe spin-off bedrijven etc..

¹⁹ Men dient zich wel te realiseren dat deze uitkomsten worden voor een belangrijk deel bepaald door de bijdragen van de drie grootste landen in Europa: Duitsland, Engeland en Frankrijk.

Tabel 5.8

Het relatieve belang van de verschillende biotechnologiegebieden in het biotechnologiebeleid van 17 Europese landen in de periode 1994 – 1998.

Land	Planten Biotech- nologie	Dierlijke Biotech- nologie	Milieu Biotech- nologie	Industriële Biotech- nologie	'Cell Factory'	Medische/ Biotech- nologie	Basis Biotech- nologie	Niet-tech- nolo- gische aspecten
België	+	0	-	+	0	+	0	0
Denemarken	0	-	0	0	0	+	-	+
Duitsland	0	-	-	-	-	+	0	0
Finland	0	-	0	+	-	+	0	-
Frankrijk	0	0	-	-	0	+	0	-
Griekenland	0	0	0	0	0	0	-	-
Ierland	+	+	-	0	0	+	0	-
IJsland	+	-	-	-	+	+	-	-
Italië	+	0	-	0	0	+	0	-
Nederland	-	-	+	+	+	+	+	-
Noorwegen	0	+	-	+	-	+	-	0
Oostenrijk	-	-	-	+	0	+	0	0
Portugal	+	0	0	+	0	+	0	-
Spanje	+	0	0	+	0	+	+	0
Verenigd Koninkrijk	0	0	-	0	-	+	0	-
Zweden	-	-	0	0	0	+	+	0
Zwitserland	+	-	0	-	+	0	+	0

+ : hoge prioriteit, 0 : gemiddelde prioriteit; - geen prioriteit.
Bron: Reiss 1999.

5.3.4 Kennisoverdracht

Kennisoverdracht is een van de belangrijkste onderwerpen van het innovatiebeleid. Er zijn verschillende instrumenten ontworpen voor de facilitering van het zogenaamde valorisatieproces: het omzetten in nieuwe producten, processen en diensten door het bedrijfsleven van nieuwe kennis en methoden die binnen de publieke kennisinfrastructuur is ontwikkeld. We onderscheiden grofweg drie categorieën van methoden voor de stimulering van de commercialisering van biotechnologie: de directe ondersteuning van het bedrijfsleven, het zogenaamde lineaire model en het netwerk model. De eerste categorie instrumenten is, nadat het in de beginjaren 80 van het biotechnologiebeleid in Nederland wel aan de orde is geweest (en ook: na de RSV-affaire) steeds minder gebruikt en tevens in toenemende mate beïnvloed door het Europese steunkader.

Het meest uitgebreid is de toepassing van instrumenten die passen in het zogenaamde lineaire model van innovatie. Dit model houdt dat fundamenteel onderzoek aan de publieke kennisinstellingen wordt gefinancierd en dat tegelijkertijd allerlei organisaties en programma's in werking worden gezet die de overdracht en commercialisering van de in deze instellingen geproduceerde kennis naar het bedrijfsleven moeten bespoedigen. Bij dit laatste kan gebruikt gemaakt worden van technologieoverdrachtspunten, het stimuleren van *spin-off's* van universiteiten onder andere door investeringsinstrumenten en aan *science parks / science poles / incubators*. In Nederland werd in de periode 1994 - 1998 vooral het eerste type, het technologieoverdracht punt, aangetroffen. De overige instrumenten waren in de onderzochte periode voor de biotechnologie nagenoeg afwezig. Het Nederlandse biotechnologiebeleid is eigenlijk het best vertegenwoordigd in de technologie-overdracht instrumenten die passen in het netwerkmodel van innovatie. Bijna alle instrumenten voor (bio)technologiestimulering die in Nederland worden toegepast, vereisen de betrokkenheid van de onderzoekers uit de publieke kennisinfrastructuur en van het bedrijfsleven in de programmering en/of uitvoering van het onderzoek (Senker 1999).

5.4 Conclusie over de Nederlandse biotechnologie en het Nederlandse biotechnologie-beleid

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat Nederland weliswaar een tekort heeft aan studenten in de natuurwetenschappen, maar juist een sterke positie heeft als het gaat om de aantallen gepromoveerden op terreinen die voor de biotechnologie van belang zijn. Nederland heeft dus een goede wetenschappelijke basis voor het ontwikkelen van kennis op het gebied van de biotechnologie. Deze basis is, gezien de cijfers wat betreft wetenschappelijke publicaties en citaties, ook nog eens excellent. Achterstand en tekorten op bepaalde terreinen zoals de genomics en de bioinformatica zijn pas recent geïdentificeerd (Enzing *et al* 2000).

Beschouwen we octrooien als een maat voor industriële innovatieve activiteiten dan moet op basis van de verzamelde data worden geconcludeerd dat Nederland (en veel andere Europese landen) niet goed in staat is om de sterke wetenschappelijke kennisbasis te kapitaliseren en in commercieel gewin om te zetten. Dit wordt ook bevestigd in andere studies als daar wordt geconcludeerd dat de nieuwe bedrijvigheid en marktintroducties achter blijven bij de verwachtingen en de internationale ontwikkelingen (Moret, Ernst and Young 1998).

Tabel 5.9 *Samenvatting conclusies over sterktes en zwaktes van Nederlandse biotechnologie in het internationale krachtenveld*

Sterke punten Nederlandse biotechnologie	Zwakke punten Nederlandse biotechnologie
Relatief hoog percentage gepromoveerden in de natuurwetenschappen (input)	Relatief laag aantal afgestudeerden in de natuurwetenschappen (input)
Grote bijdrage aan totaal aantal publicaties wereldwijd op biotech gerelateerde terreinen (output)	Gedurende '94-'98 de laagste uitgaven aan biotechnologie in Europa dmv specifiek biotechnologiebeleid (input)
Sterke netwerken tussen wetenschap en industrie in humane medische biotech	Laag tot gemiddeld aandeel octrooiaanvragen in de VS in 4 aan biotech gerelateerde terreinen (output)
Relatief sterke deelname aan Europese kaderprogramma's (KP4 en KP5)	

Het Nederlandse biotechnologiebeleid kenmerkt zich ten opzichte van andere Europese landen de laatste jaren niet door sterke en gerichte stimulering van wetenschap- en technologieontwikkeling op het gebied van de biotechnologie. Het accent lag in de eerste plaats op marktgericht technologiebeleid waarin samenwerking tussen bedrijven en kennisinstellingen centraal staat. Wat er vervolgens aan biotechnologie-onderzoek is gestimuleerd, is daarmee sterk afhankelijk van de mate waarin het bedrijfsleven in staat is succesvolle projectvoorstellen te formuleren en ook van de kennisinstellingen die in staat zijn hun onderzoek zodanig in te richten dat het aansluit bij de wensen van het Nederlandse bedrijfsleven. Hiermee ligt tevens het accent sterk op het bestaande bedrijfsleven en was er in het beleid nauwelijks ruimte voor nieuwe startende bedrijven.

Daarnaast kreeg in de afgelopen jaren ook de totstandkoming van een transparante wet- en regelgeving en het daarmee samenhangend onderzoek aandacht en werd groot belang gehecht aan de communicatie tussen producenten van biotechnologieproducten en consumenten- en milieuorganisaties.

Het Nederlandse beleid kenmerkt zich vervolgens door enerzijds het grote aantal partijen dat bij de formulering van het beleid is betrokken en anderzijds juist door het kleine aantal organisaties dat het uitvoert. Nederland onderscheidt zich sterk van de andere Europese landen doordat in de periode 1994-1998 in het stimuleringsbeleid bijna alle biotechnologiegebieden (behalve de dierlijke biotechnologie) evenveel prioriteit krijgen; in alle andere landen was dat maar één, hoogstens twee, gebieden, met de medische biotechnologie als absolute topper. Wat betreft de kennisoverdracht valt op dat Nederland het sterkst is in het via netwerken tussen onderzoekers en gebruikers overdragen van kennis. In de, volgens het lineaire innovatiemodel georganiseerd kennisoverdracht, ontbraken tot

voor kort in Nederland, vergeleken met andere Europese landen, instrumenten als incubators, *science parks* en het stimuleren van *spin-offs*²⁰.

In Nederland is er na een periode waarin biotechnologie-ontwikkeling geen specifieke aandacht meer kreeg, weer een moment van heroverweging gekomen. In 1998 werd in de eerste plaats Gentechnologie in de Technologie Radar als een van de 15 speerpunttechnologieën voor Nederland geïdentificeerd (Ministerie van Economische Zaken 1998). Tevens werd na een uitvoerige analyse van een aantal regio's in de wereld geconcludeerd dat Nederland alle ingrediënten heeft voor een succesvolle biotechnologie industrie: een goed wetenschappelijke basis en de aanwezigheid van een van de meest succesvolle *biotech venture capitalist* (Atlas). Er ontbreekt echter nog iets om de individuele wetenschapper tot succesvolle entrepreneur te laten uitgroeien (Moret, Ernst & Young 1998).

Op basis hiervan besloot de Nederlandse overheid, met name het Ministerie van Economische Zaken, een nieuwe stap te zetten in het biotechnologiebeleid. Met het vorig jaar geïntroduceerde Life Science Actieplan is voor de periode 2000 – 2004 jaarlijks een budget van 20 Mfl. beschikbaar gesteld voor het stimuleren van nieuwe bedrijvigheid. Het Actieplan Life Sciences kent 5 actielijnen: de stichting Biopartner als platform Life Sciences, de zaaiprojectenregeling (stimulering van onderzoekers om business plannen op te stellen), de stimulering van de oprichting van incubators, het apparatenfonds en het start-up participatiefonds.

Juni jl. hebben ca. 40 vertegenwoordigers van de Nederlandse onderzoekswereld en het bedrijfsleven het Strategisch Actieplan Genomics aan het kabinet aangeboden. Ze pleitten voor een snelle en gecoördineerde actie vanuit de Nederlandse overheid om de kennisinfrastructuur te versterken.

Het Ministerie van Economische Zaken start nog dit jaar met een IOP Genomics met een looptijd van ongeveer 8 jaar en een budget van ca. 30 à 40 MFI. NWO start binnenkort met een programma Biomoleculaire Informatica met een omvang van minimaal 20 MFI. Ondertussen heeft ook de politiek haar desinteresse voor de biotechnologie verloren; recent hebben zowel Groen Links and de ChristenUnie (GPV en RPF) hun standpunten bekend gemaakt (BioNieuws 11 2000, pp.9) en wil D'66 dat de Tweede Kamer zelfstandig een onderzoek moet doen naar de gevolgen van de DNA-technologie (NRC 15 juli 2000).

Na de periode van sterke stimulering in de jaren tachtig en de fase van aandacht voor wet- en regelgeving, publieke debatten en technologiestimulering via de marktwerking van de jaren negentig, gaat de ontwikkeling van biotechnologie in Nederland een nieuwe fase in. De Integrale Beleidsnota Biotechnologie schetst de belangrijkste randvoorwaarden waaronder de verdere ontwikkeling van biotechnologie zal moeten gaan plaatsvinden.

²⁰ Dit betekent echter niet dat ze er niet zijn. Met name in Leiden en Groningen is op basis van lokale initiatieven (ondernemende hoogleraren, de regionale ontwikkelingsmaatschappij in Noord-Nederland NOM en de afdeling Economische Zaken van de gemeente Leiden) omvangrijke *science parks* met een aanzienlijk aandeel biotechnologie bedrijven tot stand gekomen.

Referenties

Assouline, G. and P.B. Joly (1999) The biotechnology policy-making and research system in the different countries: convergencies and specific in: Enzing, C.M., J.N. Benedictus, E. Engelen-Smeets/ J.M. Senker, P.A. Martin/ T. Reiss, H. Schmidt/ G. Assouline, P.B. Joly, L. Nesta (1999) *Inventory and analysis of biotech programmes and related activities in all countries participating in the EU FP4 Biotechnology Programma 1994 – 1998, Analytical Report*, TNO-STB / SPRU (UK) / ISI-FhG (BRD) / QAP Decision and INRA (Fr), published by the EU publication Office under the title: "Inventory of Public Biotechnology R&D in Europe" (EUR 18886/1).

Business Decisions Limited (1997) *Benchmarking the competitiveness of biotechnology in Europe*, report for EuropaBio, London/Brighton, Business Decisions Limited and Science Policy Research Unit.

Benedictus, J.N. en C.M. Enzing (1998a) *Moleculaire en reproductiebiologie bij dieren, Sterkte Zwakte analyse*, NRLO-rapport nr.98/35, Den Haag.

Benedictus, J.N. en C.M. Enzing (1998b) *Moleculaire Plantenbiotechnologie, Sterkte Zwakte analyse*, NRLO-rapport nr.98/39, Den Haag.

Benedictus, J. en C.M. Enzing (2000) Country study of the Netherlands, in: Schmitt, A. et. al. *The Impact of Technology/Environmental Policies on the Use of Biocatalysts in Production Processes*, Seville, IPTS.

Bessling, P., F. Tillie en J. van Vliet (1999) *Moderne Biotechnologie, kans of bedreiging voor een duurzame landbouw?* Ede, Informatie- en KennisCentrum.

Bout, H. (red.) (1998) *Allemaal klonen. Feiten, meningen en vragen over kloneren*. Amsterdam/Den Haag, Boom/Rathenau Instituut.

Bijmand, W.J., C.M. Enzing, A.J. Reinhard (1994) *Agrarische ketens en Biotechnologie*. Den Haag, Ministrie van LNV, Stuurgroep Technology Assessment.

Cowan, D. (1996) Industrial enzyme technology. *Trends in Biotechnology* 14 (6), 177-178.

Degnaars, G.H. en F.H.A Janszen (1996) *Biotechnologie op weg naar het jaar 2000. Een (toekomst) perspectief voor de Nederlandse industrie*. Den Haag, Ministerie van Economische Zaken.

Enzing C.M. (1993) *Twaalf jaar biotechnologiebeleid*, rapport geschreven in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken, TNO-rapport STB-93-30, Apeldoorn, 1993.

Enzing, C.M., W. van Dalen, B. de Hoop, S. Thomas, J. Burke, A. Schmitt, L. Heiden, L. Viikari (1998). *Biocatalysis: State of the Art in Europe*, Sevilla, IPTS.

Enzing, C.M. (1999a) National Report of the Netherlands, in: Enzing, C.M., J.N. Benedictus, E. Engelen-Smeets/ J.M. Senker, P.A. Martin/ T. Reiss, H. Schmidt/ G. Assouline, P.B. Joly, L. Nesta (1999) *Inventory and analysis of biotech programmes and related activities in all countries participating in the EU FP4 Biotechnology Programma 1994 – 1998, Analytical Report*, TNO-STB / SPRU (UK) / ISI-FhG (BRD) / QAP Decision and INRA (Fr), published by the EU publication Office under the title: "Inventory of Public Biotechnology R&D in Europe" (EUR 18886/3).

Enzing, C.M. (1999b) Implementation of biotechnology policies. In: Enzing, C.M., J.N. Benedictus, E. Engelen-Smeets/ J.M. Senker, P.A. Martin/ T. Reiss, H. Schmidt/ G. Assouline, P.B. Joly, L. Nesta (1999c) *Inventory and analysis of biotech programmes and related activities in all countries participating in the EU FP4 Biotechnology Programma 1994 – 1998, Analytical Report*, TNO-STB / SPRU (UK) / ISI-FhG (BRD) / QAP Decision and INRA (Fr), published by the EU publication Office under the title: "Inventory of Public Biotechnology R&D in Europe" (EUR 18886/1).

Enzing, C.M., J.N. Benedictus, E. Engelen-Smeets/ J.M. Senker, P.A. Martin/ T. Reiss, H. Schmidt/ G. Assouline, P.B. Joly, L. Nesta (1999c) *Inventory and analysis of biotech programmes and related*

activities in all countries participating in the EU FP4 Biotechnology Programma 1994 – 1998, TNO-STB / SPRU (UK) / ISI-FhG (BRD) / QAP Decision and INRA (Fr), published by the EU publication Office under the title: "Inventory of Public Biotechnology R&D in Europe" (EUR 18886/1-3).

Enzing, C.M., S. Kern, M. Stutterheim, J.N. Benedictus en J. Dakhorst (2000) *Voorstudie IOP Genomics⁺*. In opdracht van de Stuurgroep IOP van het Ministerie van Economische Zaken, Delft, TNO-STB, rapport nr. STB-00-22.

Ernst & Young (1997) *European Biotech 97 – A New Economy*.

Ernst & Young (1998) *European Life Sciences 98 – Continental Shift*.

Ernst & Young (1999) *European Life Sciences 99. Communicating value*.

Eurobarometer (1991) *Eurobarometer 35.1*, Brussel, European Commission.

Eurobarometer (1997) *The Europeans and modern biotechnology. Eurobarometer 46.1* DG XII Science, Research and Development: Biotechnology. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities 1997.

Grunert, K.G., H. Harmsen, M.Meulenberg, E. Kuiper, T.Ottowitz, F. Declerck, B. Trail and G. Göransson (1997) A Framework for analysing innovation in the food sector. In: B.Trail and K.G. Grunert (eds.) *Product and Process Innovation in the Food Industry*, London, Blackie Academic & Professional.

Godfrey, T. and S. West (1996) *Industrial Enzymology* 2nd edition, Macmillan/Nature.

Hesselink, P.G.M., C.M. Enzing, R.H. Stoop en T.J.J.B. Wolters (1993) *Biotechnology for a clean Environment. Industrial Policies and perspectives in environmental biotechnologies*. In opdracht van het Ministerie van Economische zaken voor de OECD Ad Hoc Group on Governmental experts on 'Biotechnology for a Clean Environment'. Delft/ Apeldoorn, TNO-MEP/TNO-STB.

Houdibine (ed) (1997) *Transgene animals*. Amsterdam, Harwood Academic Publishers.

Hüsing, B., G. Jaeckel and F. Marscheider-Weideman (1997) *Potentiale und Entwicklungen im Bereich der Katalysatoren- und Enzymtechnik*. Studie für das Büro für Technikfolgen-Abschätzungen beim Deutschen Bundestag (TAB). Karlsruhe, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research.

IKC (1999) *Zorgen voor biodiversiteit, kansen voor de land- en tuinbouw*. Advies voor de implementatie van het biodiversiteitsverdrag in de land- en tuinbouw. Auteur: Petra Welboren, Ede, Informatie- en KennisCentrum Natuurbeheer en Informatie- en KennisCentrum Landbouw.

KNAW (1999) *Bio-Exact: Mondiale trends en nationale positie in biochemie en biofysica*. Verkenningen, Amsterdam, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen.

Kuiper, L. (2000) Genetische Modificatie in de Bosbouw. *Bos en Hout Berichten*, 2000, nr. 1.

Larkin, M. (1996) Immunoassay usage increases in ag and food safety sectors, *Genetic Engineering News* 16(6), 1, pp.12-13.

Luong, J.H.T., P. Bouvrette, K.B. Male (1997) Developments and applications of biosensors in food analysis. *Trends in Biotechnology* 15, 369-377.

Menrad, K., Agrafiotis, D., Enzing, C., Lemkow, L., Terragni, F. (1999) *Future Impacts of Biotechnology on Agriculture, Food Production and Food Processing*. Springer Verlag, ISBN 3-7908-1215-3.

Ministerie van Economische Zaken (1990) *Biotechnology in the Netherlands*, Den Haag.

Ministerie van Economische Zaken (1998) *Technologie Radar*, Den Haag.

Ministerie van VWS (1999a) *Speech van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, dr. E. Borst-Eilers, op de slotbijeenkomst 'Klonen en kloneren' op het Binnenhof op 23 juni 1999 in Den Haag*.

Ministerie van VWS (1999b) *Speech van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, dr. E. Borst-Eilers, ter gelegenheid van de opening van de website Xenotransplantatie, 13 december 1999 in Nieuwspoor te Den Haag*.

Moret, Ernst & Young (1998) *Strategies for accelerating technology commercialisation in Life sciences An international comparative analysis of seven bioscience regions*, Den Haag.

NOTA (1993). Nederlandse Organisatie voor Technologisch Aspectenonderzoek. *Bericht aan het parlement: publiek debat genetische modificatie van dieren*. NOTA, Den Haag.

NOWT (1998) *Het Nederlands Observatorium van Wetenschap en technologie, Wetenschaps- en Technologie-Indicatoren 1998*, Leiden/Maastricht, CWTS/MERIT.

OECD (1992) *Biotechnology, Agriculture and Food*, Paris.

OECD (1994) *Biotechnology for a Clean Environment; Prevention, Detection and Remediation*, Parijs.

OECD (1996) *Science, Technology and Industry Outlook*, Paris.

OECD (1998a) *Main Science and Technology Indicators*, Paris.

OECD (1998b) *Economic Aspects of Biotechnologies Related to Human Health*, Part II, Parijs.

OECD (1999) *Biotechnology for Clean Industrial products and Processes: Towards Industrial Sustainability*, Paris.

Van Ommen, G.J.B., E. Bakker en J.T. den Dunnen (1999) The human genome project and the future of diagnostics, treatment and prevention. *The Lancet*, 354 juli 1999, pp S15.

PriceWaterhouseCoopers (1999) *Kansen van Life Sciences voor het MKB. Voedselveiligheid en Innovatie*, in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken, Den Haag.

Rathenau Instituut (1995) *Bericht aan het parlement: voorspellend genetisch onderzoek, waar gaan we naar toe?* Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (1998a) *Bericht aan het parlement: tussentijds verslag van een maatschappelijk debat*. Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (1998b) *Allemaal klonen. Feiten, meningen en vragen over kloneren*. Amsterdam / Den Haag, Uitgeverij Boom & Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (1998c) *Technologische Ontwikkelingen en Agrobiodiversiteit*. Werkdocument 66, Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (1999a). *Bericht aan het parlement: kloneren met zorg omgeven; conclusies uit het maatschappelijk debat*. Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (1999b). *Klonen en kloneren. Wat U ervan vindt*. Uitkomsten schriftelijke enquête onder het Nederlandse publiek. Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (1999c). *Het burgerpanel. Kloneren zoekt naar grenzen. Slotverklaring*. Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (1999d) *Van onhandelbaar naar onderhandelbaar risico? De introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu*. Auteur: Jaap Jelsma. Werkdocument 69, Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (2000a) *Goede tijding, slechte tijding. Gevolgen voorspellende geneeskunde in kaart gebracht*, Bericht aan het Parlement, februari. Den Haag, Rathenau Instituut.

Rathenau Instituut (2000b) *Kloneren in de Polder. Het maatschappelijke debat over kloneren in Nederland februari 1997 – oktober 1999*. Auteur: Tsjalling Swierstra, Den Haag, Rathenau Instituut.

Reiss, T. (1999) Results of biotech policies, in: Enzing, C.M., J.N. Benedictus, E. Engelen-Smeets/ J.M. Senker, P.A. Martin/ T. Reiss, H. Schmidt/ G. Assouline, P.B. Joly, L. Nesta (1999) *Inventory and analysis of biotech programmes and related activities in all countries participating in the EU FP4 Biotechnology Programma 1994 – 1998, Analytical Report*, TNO-STB (NI) / SPRU (UK) / ISI-FhG (BRD) / QAP Decision and INRA (Fr) published by the EU Publication Office under the title: "Inventory of Public Biotechnology R&D in Europe" (EUR 18886/1-3).

Scheffer, A. (1992) *Biotechnologie binnen het Nederlandse Midden en Klein Bedrijf*, In opdracht van het Ministerie van Economische Zaken, Rijswijk, Medisch Biologisch Laboratorium TNO.

Senker, J (1999) Policy Instruments for Technology Transfer, in: Enzing, C.M., J.N. Benedictus, E. Engelen-Smeets/ J.M. Senker, P.A. Martin/ T. Reiss, H. Schmidt/ G. Assouline, P.B. Joly, L. Nesta (1999) *Inventory and analysis of biotech programmes and related activities in all countries participating in the EU FP4 Biotechnology Programma 1994 – 1998, Analytical Report*, TNO-STB / SPRU (UK) / ISI-FhG (BRD) / QAP Decision and INRA (Fr), published by the EU publication Office under the title: "Inventory of Public Biotechnology R&D in Europe" (EUR 18886/1).

Second European Report on S&T Indicators 1997, European Commission, Brussels.

Tramper, J. (1996) Chemical versus Biochemical conversion: When and how to use biocatalysts? *Biotechnol. Bioeng.* 52, pp.290-295.

UNESCO Statistics Yearbook, 1997.

VSNU (1998) *Bestuurlijke Informatie Onderzoekscholen*, Utrecht, Vereniging van Samenwerkende Nederlandse Universiteiten.

Vriend, H. de (2000) *Gentechnologie en Voeding Stand van Zaken*. Achtergronddocument voor het maatschappelijk debat Biotechnologie, versie 18-1-00. Den Haag, Consument & Biotechnologie.

WRR (1997) *Rapporten aan de Regering – 52: volksgezondheidszorg*, Den Haag.

Website US Senaat : www.senate.gov/~agriculture/am.htrn : met Statement van Charles Arntzen voor de Senate Committee on Agriculture, Nutrition and Forestry van 6 Oktober 1999 over productie van vaccins door planten

De BioDebat website : www.biodebat.nl

De Biotechfoodforum website : www.biotechfoodforum.nl

De AgroBiodiversiteit website : www.agrobio.nl

Website NRC met Dossier Genetische Manipulatie : www.nrc.nl