

Studierapport 14b

Commerciële ontwikkelingen op het
gebied van de plantenbiotechnologie

Een studie, uitgevoerd in opdracht van de
Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek

Nationale Raad
voor Landbouwkundig
Onderzoek,
's-Gravenhage, 1983

De serie studierapporten beoogt de resultaten van studies die op verzoek of in het kader van de Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek worden uitgevoerd, ruimere bekendheid te geven.

De serie wordt uitgegeven onder verantwoordelijkheid van de secretaris van de NRLO. Voorzover de verantwoordelijkheid voor de inhoud van een publikatie niet blijkt uit de titelpagina en/of het voorwoord, wordt hierover nadere informatie verstrekt.

Uitgave en copyright:
Nationale Raad
voor Landbouwkundig
Onderzoek

Postbus 297,
2501 BD 's-Gravenhage

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE

	<u>Blz.</u>
1. Studie-opdracht	1
2. Achtergrondinformatie over plantenbiotechnologie	1
2.1. Het begrip plantenbiotechnologie	1
2.2. Technische ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie	3
3. Internationale ontwikkelingen	9
3.1. Achtergrond van de commerciële interesse in biotechnologie	9
3.2. Internationale situatie	12
3.3. Bedrijven die actief zijn in de plantenbiotechnologie	14
4. De Nederlandse positie en het te voeren beleid	21
4.1. Aanbevelingen	21

TEN GELEIDE

De genetische manipulatie is de laatste jaren naast of in relatie tot de biotechnologie één van de meest in het oog lopende onderwerpen uit de literatuur geweest. Wat opvalt is dat daarbij de aandacht verschoven is van de wetenschappelijke prestaties zelf naar het effect daarvan op de investeringen in onderzoek. In de meeste voor onze landbouw interessante landen worden door de overheid, het belanghebbend bedrijfsleven of wetenschapsexploitanten voor ons land ongekende bedragen in dit onderzoekgebied geïnvesteerd.

Informatie over deze ontwikkeling komt broksgewijze voor in allerlei vakbladen. Voor een stellingname over het in ons land te voeren beleid leek een meer samenvattend overzicht wenselijk. Dank zij Prof.Dr. R.A. Schilperoort, die een zeer vooraanstaand deskundige op dit gebied is, bleek het mogelijk een situatietekening in druk te krijgen. Dat deze al weer is verouderd omdat intussen in een aantal landen weer kostbare initiatieven zijn genomen, is minder belangrijk omdat daarmee de strekking alleen wordt versterkt.

De studie van prof. Schilperoort is een waarschuwing voor overheid, bedrijfsleven en onderzoekers. De investeringen die de laatste jaren in voor ons belangrijke landen in plantenbiotechnologisch onderzoek zijn gedaan met venture-kapitaal, overheidsgelden, subsidies van het belanghebbend bedrijfsleven of combinaties daarvan, kunnen een groot effect hebben op de concurrentieverhoudingen. Ook als er veel minder van terecht komt als wordt verondersteld of als een deel van de nieuwe instituten niet levensvatbaar blijkt te zijn.

Ir. G. Wansink

Commerciële ontwikkelingen op het gebied van de plantenbiotechnologie

Een studie uitgevoerd in opdracht van de NRLO

Prof.Dr. R.A. Schilperoort, ingediend december 1981 en bijgewerkt
maart 1983.

1. Studie-opdracht

- a. Het geven van een momentopname betreffende de commerciële ontwikkelingen. Hierdoor zou inzicht kunnen worden verkregen in de omvang van de internationale investeringen door industrieën en overheden. Deze momentopname is in maart 1983 bijgesteld. Aspecten betreffende octrooi-aanvragen op plantenbiotechnologisch gebied zijn in twee bijlagen toegevoegd.
- b. Het verstrekken van een advies dat zou kunnen helpen bij het bepalen van een te voeren onderzoeksbeleid dat tot doel heeft de Nederlandse marktpositie te versterken en te voorkomen dat onnodig wetenschappelijke kennis en resultaten ten goede komen aan buitenlandse concurrentie.

2. Achtergrondinformatie over plantenbiotechnologie

2.1. Het begrip plantenbiotechnologie

In Nederland wordt over plantenbiotechnologie vaak in beperktere zin gesproken dan in het buitenland het geval is. Dit vindt zijn basis in de door de Programmacommissie Biotechnologie gehanteerde definitie in het Innovatieprogramma biotechnologie (Den Haag, april 1982), die als volgt luidt:

"Het geïntegreerd gebruik van biochemie, moleculaire genetica, microbiologie en procestechnologie om te komen tot praktische toepassingen van de mogelijkheden van micro-organismen, celculturen of delen van micro-organismen of cellen."

Biotechnologisch onderzoek wordt aldus gekenmerkt door een multidisciplinaire benaderingswijze om te komen tot praktische toepassingen.

Daarnaast kent men de categorie van fundamenteel onderzoek op de in de definitie genoemde wetenschapsgebieden, die op zichzelf geen biotechno-

logisch onderzoek worden genoemd, maar van belang zijn als basisonderzoek voor de biotechnologie. Hieronder valt in het bijzonder het toepassingsgericht onderzoek aan organismen of delen daarvan die voor toepassingsdoeleinden inzetbaar zijn. Uit het disciplinair gerichte fundamentele en toepassingsgerichte onderzoek moeten de vindingen komen die de biotechnologie nieuwe impulsen geven.

Het werken met intacte planten en dieren valt buiten het terrein van de biotechnologie. In het geval van planten betekent dit dat het selecteren en manipuleren van plantecellen om tot praktische toepassingen te komen wel tot het terrein van de plantenbiotechnologie gerekend worden.

De toepassingsgebieden of gebruikerssectoren kunnen zijn de plantenveredeling en de industriële produktie van hoogwaarde stoffen door plantecellen. In het laatst genoemde geval speelt de procestechnologie een rol en voldoet een daarop gericht onderzoek volledig aan de definitie van biotechnologie en wordt daarom ook wel plantencelbiotechnologie genoemd.

Wat betreft de plantenveredeling is het uiteraard van overwegend belang dat uit de geselecteerde of gemanipuleerde cellen planten kunnen worden geregenereerd. De ontwikkeling van methoden en technieken om tot regeneratie te komen, valt naar Nederlands begrip echter buiten het terrein van de plantenbiotechnologie, maar behoort tot het terrein van de plantenvermeerdering en plantenveredeling. In het buitenland wordt vaak door overheden en commerciële instellingen om praktische redenen de in vitro cultuur, ook indien die gericht is op het verkrijgen en vermeerderen van planteklonen, wel mede tot de plantenbiotechnologie gerekend. In het kader van de plantenbiotechnologie hebben de plantenveredeling en de plantencelbiotechnologie het biotechnologisch onderzoeksterrein op moleculair- en celniveau gemeen.

In het buitenland wordt vaak door overheden en commerciële bedrijven tevens tot plantenbiotechnologie gerekend het onderzoek dat tot doel heeft alternatieve methoden te ontwikkelen voor de teelt en bescherming van gewassen door gebruik te maken van interactie tussen planten en micro-organismen (inclusief virussen) of bestaande interacties juist tegen te gaan. Een dergelijke opstelling is verdedigbaar omdat het in deze gevallen meestal gaat om genetisch/fysiologische interacties.

Pogingen om dergelijke interacties te bevorderen c.q. te verbeteren (biologische stikstoffixatie, opname van mineralen en voedingsstoffen, bescherming tegen pathogenen) of juist tegen te gaan (het maken van ziekte-resistente planten) kunnen het aanbrengen van aan elkaar aangepaste ingrepen in de genetische samenstelling van beide partners inhouden. Het daarvoor noodzakelijke microbiële moleculaire en celbiologische onderzoek kan als biotechnologisch handelen worden beschouwd. Het verkrijgen van kennis over de genetische achtergrond en de chemische signaalstoffen, die betrokken zijn bij herkenningssystemen tussen plant en micro-organismen, zowel als over de oecologische aspecten van genoemde interacties wordt beschouwd als noodzakelijk basisonderzoek voor dit soort plantenbiotechnologie.

Vaak wordt plantenbiotechnologie onterecht vereenzelvigd met genetische manipulatie of genetic engineering. Genetische manipulatie vergroot de reikwijdte van de plantenbiotechnologie aanzienlijk. Het is echter een hulpmiddel dat wordt toegepast indien verwacht wordt dat het de kostprijs van een produkt kan verlagen (bijvoorbeeld door verkorting van een veredelingsprogramma) of aanleiding kan geven tot nuttige produkten (inclusief planten en micro-organismen), die anderszins niet zijn te verkrijgen.

2.2. Technische ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie

De toename in kennis over de genetische mechanismen die de eigenschappen van hogere organismen bepalen en de mogelijkheid om plantecellen genetisch te manipuleren hebben gemaakt dat naast de "microbiële" biotechnologie nu ook de plantenbiotechnologie sterk in opkomst is.

Ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire biologie en somatische celgenetica van planten in de afgelopen vijf jaar hebben de plantenbiotechnologie in een stroomversnelling gebracht. Genetische manipulatie, die ook wel genetic engineering wordt genoemd, is mogelijk geworden doordat uit lichaamscellen (somatische cellen) van de plant protoplasten zijn te verkrijgen.

Protoplasten zijn cellen die met behulp van enzymen zijn ontdaan van hun cellulose celwand en uit verschillende organen van de plant zijn te isoleren. Onder de juiste kweekomstandigheden gaan deze protoplasten weer een celwand vormen en vervolgens delen. Uit één protoplast ontstaat dan

een kolonie van cellen of celaggregaten. Zulke celaggregaten die via protoplasten uit één plant zijn verkregen worden klonen genoemd. Worden uit deze klonen planten geregenereerd dan hebben we te maken met plantenklonen. Vaak zien deze plantenklonen er hetzelfde uit maar ook afwijkingen kunnen voorkomen. Dit wordt "klonale variatie" genoemd en is vermoedelijk het gevolg van spontaan optredende genetische veranderingen, die met vrij hoge frequentie plaatsvinden. Klonale variatie zou als hulpmiddel gebruikt kunnen worden bij de plantenveredeling en plantencelbiotechnologie.

Door het ontbreken van een hinderlijke celwand kunnen protoplasten op twee verschillende manieren genetisch gemanipuleerd worden en wel door:

a. Het asexueel mengen van min of meer complete genomen

Dit kan op verschillende manieren worden uitgevoerd. Protoplasten van verschillende ouders kunnen onderling worden samengesmolten of gefuseerd. Bij versmelting van de kernen ontstaan zogenaamde somatische hybriden. De techniek wordt daarom somatische hybridisatie genoemd. Het kan echter ook voorkomen dat één van de kernen verloren raakt. In dat geval kan het voorkomen dat er cellen ontstaan waarin een kern afkomstig van één van de ouders omgeven is door het cytoplasma van de andere ouder. Dergelijke cellen worden cybriden genoemd. Deze asymmetrische constructies zijn interessant in verband met cytoplasmatisch overerfbare eigenschappen zoals bijvoorbeeld mannelijke steriliteit en bepaalde vormen van virusresistentie. Ook is het mogelijk protoplasten geïsoleerde celdeeltjes met een genetische inhoud te laten opnemen. Dit kunnen zijn: chromosomen of chromosoomfragmenten, die door de aanwezigheid van een centromeer tot minichromosomen zijn omgevormd en organellen (kernen, chloroplasten en mitochondriën). Doordat bij fusie met protoplasten de organellen vaak desintegreren heeft deze benaderingswijze tot nu toe weinig succes opgeleverd. Het werk met minichromosomen heeft in gist reeds tot interessante resultaten geleid.

b. De inbouw van gedefinieerde genen

Dit vindt plaats door gebruikmaking van de recombinant-DNA-techniek. Hiervoor is het noodzakelijk plante-DNA-vectoren te bezitten waarmee gewenste genen in de plantecel gebracht kunnen worden. Voor hun handhaving in de cel moeten deze vectoren of ^{een} DNA-sequentie ~~een~~ (replicon) bezitten waarmee ze zich in de cel kunnen vermeerderen (repliceren) of DNA-sequenties waarvoor het vreemde DNA in het plantegenoom wordt ingebouwd. Als plante-DNA-

vectoren kunnen worden gebruikt centromeren (constructie minichromosomen), autonome replicatiesequenties (ARS) die voorkomen in het plantegenoom, DNA-plantevirussen en het Tumor-inducerende (Ti) plasmide van Agrobacterium tumefaciens. Tot op heden is het Ti-plasmide het meest veelbelovend. Hiermee is het reeds mogelijk gebleken vreemd DNA in chromosomen van plantecellen te integreren. Dit DNA blijkt gehandhaafd te blijven gedurende de kweek van cellen in vitro, bij regeneratie van planten uit zulke cellen en in het nageslacht van deze planten. Recent is het gelukt met het Ti-plasmide een bacterieel gen voor antibioticumresistentie in plantecellen in te bouwen en tot expressie te brengen.

Vaak hebben de voor de plantenveredeling interessante eigenschappen van een gewas een polygeen karakter. Een plant te voorzien van een polygene eigenschap door middel van genetische manipulatie zal geen eenvoudige zaak zijn. Verwacht wordt dat dit wellicht valt te bewerkstelligen met somatische celhybridisatie of door opname van losse chromosomen. Over het algemeen wordt verondersteld dat voor het aanbrengen van zulke eigenschappen de recombinant-DNA-procedure minder kansen biedt. Dat neemt niet weg, dat het inbrengen van een aantal goed gedefinieerde genen met deze techniek één van de meest effectieve manieren is. In tegenstelling tot procedures, waarbij min of meer complete genomen worden gemengd, hoeft bij het aan het genoom toevoegen van alleen gewenste genen geen eliminatie van ongewenste genen plaats te vinden door langdurige terugkruisingen. Het onderzoek met het Ti-plasmide als planten-DNA-vector heeft reeds uitgewezen dat het in principe mogelijk moet zijn vele genen gelijktijdig in het genoom in te bouwen en tot expressie te krijgen, zelfs in het nageslacht. Voor polygene eigenschappen, zoals bijvoorbeeld die van resistentie tegen ziekten, zijn echter de genen nog niet biochemisch geïdentificeerd, laat staan beschikbaar. De moleculaire processen die aan dergelijke polygene eigenschappen ten grondslag liggen, zijn veelal onbekend, waardoor nog onduidelijk is wat de werkelijke betekenis en het belang is van de erbij betrokken genen. In het algemeen moet geconstateerd worden dat kaarten van biochemisch goed gekarakteriseerde genen van belangrijke gewassen zelfs niet gedeeltelijk bekend zijn. De op chromosomen gelokaliseerde kenmerken zijn meestal van uitwendig herkenbare of morfologische aard. Er kan nauwelijks worden verwacht dat genetische manipulatie op gerichte wijze uitgebreid kan worden toegepast voor praktische doeleinden zolang

op moleculair niveau nog zo weinig bekend is over functie en identiteit van plantengenen, die van belang zijn voor de landbouw en voor de biosynthese van hoogwaardige produkten. Daarnaast moeten nog de vele problemen worden opgelost die te maken hebben met de wisselvallige stabiliteit van plantecellen in de weefselkweek, het onvermogen van cellen afkomstig van vele voor de plantenveredeling interessante gewassen planten te regenereren en het al dan niet tot expressie komen van genen in verschillende plantenorganen (gedifferentieerde genexpressie).

Het is vooral de recombinant-DNA-techniek waarvan veel wordt verwacht, omdat het daarmee, in tegenstelling tot mutagenese met chemicaliën of bestraling, in principe mogelijk is gericht in genen in te grijpen zonder daarmee andere genen aan te tasten. Het belangrijkste van deze technologie is het gegeven dat het hiermee mogelijk is gebleken genen over te dragen en tot expressie te brengen tussen heel verschillende organismen en zelfs tussen hogere organismen (planten en dieren) en micro-organismen. Hierdoor is het mogelijk niet alleen van plantengenen gebruik te maken, maar ook, als dat beter uitkomt, van genen uit andere organismen.

Een voorbeeld van dit laatste zijn de pogingen die worden gedaan om genen voor resistentie tegen herbiciden in planten in te bouwen. Hierbij wordt in navolging van de inbouw van een bacterieel gen voor antibiotica-resistentie gebruik gemaakt van bacteriële genen die coderen voor enzymen, waarmee diverse soorten herbiciden onschadelijk worden gemaakt. Ook wordt gewerkt aan de inbouw van dierlijke genen waarmee bijvoorbeeld de eiwitkwaliteit zou zijn te verbeteren. Het is namelijk gebleken dat diverse plantengenen in hun opbouw een grote overeenkomst hebben met dierlijke genen. Ze bevatten zgn. "introns", waardoor afgeleid kan worden dat plantecellen in tegenstelling tot bacteriën een zgn. "splicing-mechanisme" bezitten voor de enzymen van dergelijke genen.

Voor de voeding van mens en dier belangrijke eiwitten zijn aanwezig in granen en zaden van vlinderbloemigen waartoe onder andere erwten en bonen behoren. De zaadeiwitten, die ook wel reserve-eiwitten worden genoemd, zijn opgeslagen in zgn. eiwitlichamen. Dit zijn een soort in de cel aanwezige vacuolen gevuld met eiwit. In het buitenland vindt veel onderzoek plaats aan zowel het mechanisme van de overmatige synthese en opslag van deze eiwitten als aan de genen zelf die voor deze eiwitten zorgdragen. Enkele daarvan zijn reeds uit mais in de boon geïsoleerd.

Aan de hand van uit dit onderzoek verkregen gegevens wordt het mogelijk geacht met behulp van de recombinant-DNA-techniek de kwaliteit van zaad-eiwitten van bijvoorbeeld bonen beter geschikt te maken voor menselijke consumptie en dierlijke eiwitten in te brengen. Genetische manipulatie reikt in principe de mogelijkheid aan ook bij planten belemmeringen bij het overdragen van genen, die inherent zijn aan conventionele methoden te doorbreken.

Het is echter injuist te verwachten dat met genetische manipulatie alles is te bereiken of dat het de conventionele technieken van de plantenveredeling zal verdringen. De nieuwe, technische verworvenheden zullen zeker bij hun verdere ontwikkeling goede perspectieven voor de plantenveredeling bieden. Dit geldt echter alleen als zij op de juiste wijze, weloverwogen worden toegepast voor specifieke doeleinden, waarmee de duur van een plantenveredelingsprogramma kan worden verkort of waarmee gewenste nieuwe combinaties van genen worden verkregen die langs conventionele weg niet bereikbaar zijn. Algemeen wordt gesteld dat alleen dan de perspectieven van genetische manipulatie optimaal kunnen worden benut en ingezet als een goede samenwerking tot stand komt tussen klassieke genetici en moleculair genetici. De genoemde technieken voor genetische manipulatie van planten bevinden zich nog in de kinderschoenen. De afgelopen paar jaar zijn echter de ontwikkelingen door een aantal doorbraken op dit gebied veel sneller verlopen dan algemeen werd verwacht. Niettegenstaande dit gegeven wordt aangenomen dat genetische manipulatie pas over 10-15 jaar een aanzienlijke inbreng zal hebben in de plantenveredeling.

Van de genetische manipulatie technologie worden op kortere termijn toepassingen verwacht op het gebied van de plantecelbiotechnologie; waarbij het gaat om de biologische produktie van interessante plantaardige produkten voor de chemische en farmaceutische industrie. Hiervoor is het niet direct noodzakelijk dat planten uit de genetisch veranderde cellen worden geregene-reerd, alhoewel dit zeker wel zal worden geprobeerd als daardoor de kost-prijs van het produkt kan worden verlaagd. In eerste instantie zal het merendeels gaan om grootschalige fermentatie van plantecellen en het gebruik van geïmmobiliseerde plantecellen.

Tot voor kort werd het gebruik van plantecellen, ondanks hun potentieel grote synthetische capaciteit, op enige uitzonderingen na (onder andere produktie anti-tumor-verbindingen) als weinig commercieel interessant

beschouwd. Als redenen werden hiervoor aangevoerd dat:

- a. De technologie voor grootschalige fermentatie van plantecellen onvoldoende is ontwikkeld.
- b. De produktie van bekende, hoogwaardige verbindingen door cellen in suspensiekweek te laag is, terwijl bovendien vaak geen of onvoldoende uitscheiding van produkt in het medium plaatsvindt.
- c. Vergeleken met micro-organismen, plantecellen te langzaam groeien, waardoor ze als alternatief voor produktiedoeleinden ongeschikt zijn en het medium voor plantecellen relatief kostbaar is.

Inmiddels is grote vooruitgang geboekt in de grootschalige fermentatie van plantecellen vooral in Japan maar ook in de Verenigde Staten, Engeland en Duitsland. Verder is gevonden dat immobilisatie van plantecellen in of aan vaste dragers relatief makkelijk is uit te voeren. In een aantal gevallen is al vastgesteld dat gemobiliseerde plantecellen langdurig (40-60 dagen) in staat zijn een bepaald produkt te synthetiseren en ook uit te scheiden. Uit de kolommen waarin de cellen aanwezig waren kon het produkt gewonnen worden door te spoelen met gedeeltelijk organische oplosmiddelen zonder dat dit de synthetische activiteit van de cellen aantastte. Veel onderzoek is echter ook op dit gebied nog nodig alvorens algemeen toepasbare methoden en technieken zijn ontwikkeld. Vooral in het buitenland wordt hieraan veel aandacht gegeven. Tot voor kort was het onmogelijk de recombinant-DNA-techniek bij plantecellen in te schakelen voor het verhogen van de produktie van interessante verbindingen. Nu is dit in principe wel mogelijk hetgeen kan leiden tot de verlaging van de kostprijs van een produkt. Hierdoor wordt de plantecellentechnologie commercieel een stuk aantrekkelijker.

Men zou ook kunnen denken aan de produktie van plantaardige stoffen via micro-organismen door daarin de daarvoor noodzakelijke plantegenen in te bouwen. Dit idee is niet erg aantrekkelijk omdat het nogal omslachtig is alle daarvoor noodzakelijke plantegenen in het micro-organisme in te bouwen en tot expressie te brengen. Bovendien zijn veel van de hoogwaardige, plantaardige stoffen toxisch voor micro-organismen. Wel zou het mogelijk zijn bepaalde plantaardige verbindingen op industriële schaal te vervaardigen uit relatief goedkope uitgangsprодукten met behulp van geïmmobiliseerde enzymen uit planten. Een plantaardig enzym zou daartoe massaal

geproduceerd kunnen worden via micro-organismen door daarin het overeenkomstig gen tot expressie te brengen. Ook het gebruik van plantecellen kan voor een dergelijk doeleinde echter vooralsnog niet worden uitgesloten indien het mogelijk zou zijn enzymen net zo massaal te laten synthetiseren en opslaan als zaadewitten.

Voor literatuurreferenties en een meer gedetailleerd overzicht van technieken, problemen en mogelijkheden van de biotechnologie wordt verwezen naar mijn verhaal "Mogelijkheden voor Morgen" in het boek "Plantengenen op reis", dat namens de Biologische Raad wordt uitgegeven door PUDOC, Wageningen (1983).

3. Internationale ontwikkelingen

3.1. Achtergrond van de commerciële interesse in biotechnologie

Biotechnologie is in feite niet iets nieuws, maar wordt reeds van oudsher door de mens bedreven in allerlei bedrijfstakken waaronder bijvoorbeeld de voedings- en genotmiddelenindustrie.

De grote commerciële belangstelling voor de biotechnologie in het algemeen vloeit voort uit een aantal omstandigheden, die de kostprijs van een produkt nadelig beïnvloeden. Deze zijn: energieschaarste, schaarste aan grondstoffen of beperkte beschikbaarheid voor geïndustrialiseerde landen en milieuverontreiniging. Een belangrijke rol speelt daarbij dat ontwikkelingslanden, voor zover ze dat kunnen financieren, steeds meer "klassieke" industriële activiteiten overnemen, hetgeen gestimuleerd wordt als ze beschikken over grote rijkdommen aan grondstoffen.

Het een en ander heeft tot gevolg dat grote beleggers minder geïnteresseerd raken in het doen van investeringen in "klassieke" industrieën en nieuwe beleggingsobjecten zoeken. Hierdoor wordt nu veel kapitaal gestoken in de lange termijn ontwikkeling van nieuwe geavanceerde technologieën (innovatieprincipe, dat door overheden wordt gestimuleerd) die het gezicht van de toekomstige "Westerse" industrie zullen gaan bepalen. Een van die nieuwe technologieën is de biotechnologie. Verwacht wordt dat met deze technologie de factoren die de kostprijs ongunstig beïnvloeden voor een groot deel kunnen worden bedwongen. Bovendien zou de biotechnologie kunnen leiden tot nieuwe produkten, die met conventionele processen en systemen niet of onvoldoende op grote schaal zijn te produceren.

Velen menen dat de biotechnologie pas goed op gang is gekomen als zij ook is binnengedrongen in de agrarische sector. Veel van de cultuurtechnieken voor gewassen zijn sterk energie consumerend en de stijgende kosten van fossiele brandstoffen heeft in diverse landen al een desintegrerende invloed op de agrarische sector. Daar komt nog bij dat de wereldbevolking nog steeds toeneemt en de capaciteit van de voedselproductie onder steeds hogere druk komt te staan van de vraag naar voedsel van hoge kwaliteit. Het is duidelijk dat moderne genetische technieken voor het langs snelle weg veredelen van gewassen een rol van betekenis zullen blijven vervullen bij de vergroting van de agrarische produktiviteit. Echter de doorbraken op het terrein van de moleculaire biologie, moleculaire genetika en cel-biologie die hebben geleid tot een technologie voor de genetische manipulatie van planten, zullen ongetwijfeld grote en onverwachte veranderingen teweeg brengen in de manier waarop gewassen kunnen worden veranderd. Dit geldt in het bijzonder voor de recombinant-DNA-techniek tegen de tijd dat deze gericht en met grote precisie ook met planten valt uit te voeren. De vraag rijst natuurlijk of genetisch gemanipuleerde planten ook de vrije natuur in mogen worden gebracht? Deskundigen menen dat de meeste mensen zich niet zo'n zorgen maken over planten. Bovendien, zo zeggen zij, zijn de meeste cultuurgewassen afgezwakte organismen die herbiciden, kunstmest etc. nodig hebben; ze zouden zich waarschijnlijk niet eens in de natuur kunnen handhaven, laat staan verspreiden. (Biotechnology News 3, 15 februari 1983, blz. 2). Grote bezwaren worden dan ook niet verwacht.

Het een en ander heeft tot gevolg gehad dat er vele commerciële research en ontwikkelingsbedrijfjes zijn opgericht die zich op de plantenbiotechnologie in brede zin richten en gefinancierd worden met zgn. "venture capital". Een aantal daarvan zal verderop met hun activiteiten worden genoemd. Evenals dit heeft plaatsgevonden in de micro-electronica zullen vele van deze bedrijfjes het vermoedelijk op den duur niet overleven. Eind 1982 waren diverse van deze bedrijven in financiële moeilijkheden. Het is echter verrassend te constateren dat zij begin 1983 weer zoveel kapitaal bleken te hebben kunnen aantrekken dat hun kansen aanzienlijk zijn gestegen en er nog steeds, vaak meer op een bepaald gebied gespecialiseerde bedrijven bijkomen.

Ook grote chemische en farmaceutische industrieën zowel als diverse olie-maatschappijen doen momenteel grote investeringen op het gebied van de

plantenbiotechnologie. Naast het vestigen van laboratoria voor eigen research, sluiten zij contracten met genoemde research bedrijfjes en sluiten zij overeenkomsten met universiteiten of individuele, vooraanstaande onderzoeksgroepen. Ook Nederlandse groepen worden door deze industrieën en research bedrijfjes voor deelname aan projecten benaderd. De commerciële belangstelling is begrijpelijk als men bedenkt dat het in de landbouw om een aanzienlijke potentiële wereldmarkt gaat, die geschat wordt op \$ 50-100 miljard, terwijl de schattingen voor medische toepassingen op \$ 5-10 miljard geraamd worden rond het jaar 1996 (Chemical Marketing Reporter, 25 mei 1981).

Daarnaast bedraagt de markt van de stikstofmest \$ 45-50 miljard zodat kleine succesjes in het efficiënter gebruik van biologische stikstof-fixatie al gauw commercieel aantrekkelijk zijn. Veel aandacht richt zich dan ook op dit laatste gebied.

Diverse "industriële reuzen" hebben de afgelopen jaren zaadfirma's opgekocht. Ciba-Geigy heeft Funk overgenomen, Sandoz heeft Northrup King opgekocht, Occidental Oil bezit nu Ring Around Products. Ook Pfizer, Stauffer Chemicals, Shell (onder andere in Nederland), Upjohn en Atlantic-Richfield kochten zaadfirma's op (Science 213, 18 september 1981, blz. 1339 in News and Comment. Biotechnology Boom Reaches Agriculture).

Naast het gegeven dat voedsel en energie ieder op zich al een belangrijke commerciële markt vormen, waren veel van de genoemde industrieën al in de agrarische sector actief door produktie en verkoop van herbiciden, fungiciden, insecticiden etc. en kunstmest. Verwacht wordt dat de plantenbiotechnologie in de toekomst grote ontwikkelingen in deze markten zal teweeg brengen.

Als laatste mag niet onvermeld blijven dat steeds meer werkwijzen en voortbrengselen die voortvloeien uit plantenbiotechnologisch onderzoek ge-octrooieerd worden. In de Verenigde Staten is octrooibescherming mogelijk via plantpatent en regular utility patent. Altijd zal gezocht worden naar de grootst mogelijke bescherming. Ook dit stimuleert de commerciële interesse aangezien de octrooibaarheid van vindingen in de plantenbiotechnologie een vergaande bescherming geeft. Grote investeringen in het onderzoek zouden terugverdiend kunnen worden via de revenuen die uit octrooien worden verkregen. De aanvraag van octrooien op werkwijzen die de plantenveredeling ten dienste zouden kunnen zijn, brengen het gevaar met zich mee

van een doorkruising van de gebruikelijke gang van zaken in de kwekers-wereld waar het Kwekersrecht geldt. De consequenties hiervan zullen terdege moeten worden bestudeerd teneinde ongewenste situaties zo veel mogelijk te vermijden. Anderzijds zal men voorbereid moeten zijn op de veranderingen die in de "industrialisatie" van de landbouw in vele opzichten teweeg kan brengen.

3.2. Internationale situatie

Alhoewel het onderzoek aan de wetenschappelijke instellingen in Nederland op het gebied van de moleculaire biologie en genetische manipulatie van planten een redelijke uitgangspositie heeft, is de omvang ervan gering ten opzichte van de buitenlandse activiteiten. In een aantal Europese landen (Engeland, Duitsland en Frankrijk) zijn omvangrijke plantenbiotechnologische onderzoeksprogramma's gestart, die voor een groot deel door de overheid financieel worden gesteund. Hierdoor wordt getracht een voldoende sterke nationale basis te verkrijgen om een goede concurrentiepositie op te bouwen of te behouden. Hiermee vergeleken blijft Nederland, van oudsher een agrarisch land, op verrassende wijze in ernstige mate achter. Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat in de wereld van de plantenveredeling weinig vertrouwen bestaat in de mogelijkheden en noodzaak van gebruik van de nieuw verworven technologieën. Zolang er nog geen opzienbarende resultaten met belangrijke gewassen zijn verkregen, is dit ook wel begrijpelijk. In het algemeen kan gesteld worden dat over de hele wereld tot voor kort vele van de klassiek ingestelde, agrarische instellingen achterblijven op plantenbiotechnologisch gebied. De moderne ontwikkelingen worden gestimuleerd door onderzoek aan universiteiten en opgepikt door commerciële research bedrijven en grote industrieën. Hierdoor zal in toenemende mate, mede gelet op de octrooi-problematiek, de greep op de plantenveredeling in meer commercieel gerichte handen terechtkomen. Dit zou voor Nederlandse begrippen vreemd zijn; in de Verenigde Staten gebeurde het meeste al in de privaatsector.

In EEG-verband gezien blijft Europa in z'n geheel achter bij de ontwikkelingen in de Verenigde Staten en Japan. In de Verenigde Staten vindt overheidssteun plaats via de National Science Foundation, die ook commerciële bedrijfjes in opdrachten steunt, en de United States Department of Agriculture. De omvang van de steun is echter betrekkelijk gering (circa

\$ 15 miljoen in 1980) vergeleken met de investeringen van de privaatsector. Het belang dat de Amerikaanse overheid hecht aan de plantenbiotechnologie staat vermeld in: *Impacts of applied Genetics-Micro-organisms, plants and animals*. Office of Technology assessment Report. Congress of the United States - 1981.

In Japan zal door de overheid voor de komende vijf jaar \$ 150 miljoen aan plantenbiotechnologie worden besteed. In de beleidssector is door het Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries besloten het National Institute of Agricultural Sciences en het Institute for Plant Virus Research, beide in Tsukuba (Ibaraki prefectuur) te sluiten. Hiervoor in de plaats komen het Agrobiological Resources Research Institute, dat zich moet richten op het verkrijgen van nieuwe planterassen door middel van de recombinant-DNA-techniek en somatische celhybridisatie, en het Agricultural Environment Research Institute, dat de interactie moet gaan bestuderen tussen landbouw en het ecosysteem. Dit laatste met andere de bedoeling methoden te ontwikkelen voor de ecologische controle van insecten (Biotechnology News, vol. 3, 15 February 1983, blz. 8). In 1981 is door de industriële sector een Association for the Protection and Development of Plant Varieties opgericht waaraan in totaal 100 grote en kleine industrieën (geen zaadfirma's) deelnamen (Biotechnology News, vol. 3, februari 1983, blz. 4).

Deze gang van zaken zou in de toekomst weleens ernstige gevolgen kunnen hebben op de marktpositie van Europese landen en in het bijzonder Nederland, in de agrarische sector, waarbij niet alleen gedacht wordt aan de voedselsector, maar ook aan de biologische productie van fijnchemicaliën voor industriële (chemische en farmaceutische) doeleinden. Deze zorg is ook uitgesproken in Engeland (zie Nature 293, september 1981, blz. 176) door de British Technology Group (in augustus 1981 gevormd uit de voormalige Natural Research Development Corporation en de National Enterprise Board). De mening is uitgesproken, dat op korte termijn, initiatieven moeten worden ontwikkeld op het gebied van de plantenbiotechnologie. Een van de mogelijkheden waaraan in Engeland wordt gedacht is de oprichting van een bedrijf zoals het Engelse Celltech. Deze opzet zou echter het gevaar met zich meebrengen dat te veel onderzoekers zullen worden onttrokken aan meer fundamentele programma's die onder toezicht van de Agricultural Research Council worden uitgevoerd. Ook in de Verenigde Staten wordt in

toenemende mate het gevaar naar voren gebracht, dat door het wegtrekken van de beste onderzoekers naar commerciële research bedrijven en industrieën, het fundamentele onderzoek dat noodzakelijk is ter ondersteuning van nieuwe ontwikkelingen, in gevaar wordt gebracht. Reeds nu bestaat er een groot gebrek aan goed geschoolde moleculair biologen en genetici die ervaring hebben in onderzoek met planten.

Opvallend is verder dat zowel in Engeland als in de Verenigde Staten, de vrees bestaat dat te veel technologische kennis op dit gebied wordt geëxporteerd naar het buitenland (Biotechnology News, vol 3, februari 1983, blz. 6).

Inmiddels is recent (26/11/1981) in EEG-verband het startsein gegeven voor een programma ter stimulering van de biotechnologie (Biomolecular Engineering Programme). Hierin is ook de plantenbiotechnologie opgenomen. Het heeft onder andere tot doel Europese samenwerking te bevorderen. Tevens is gelijktijdig een "training-programme" gestart voor de opleiding van voldoende onderzoekers op het gebied van de biotechnologie. Diverse vooraanstaande instituten nemen aan beide programma's deel.

3.3. Bedrijven die actief zijn in de plantenbiotechnologie

Om een idee te krijgen over het soort bedrijven dat actief is in het veld van de plantenbiotechnologie volgen hierna een aantal namen. Tevens is voor zover dat bekend is uit commerciële tijdschriften aangegeven waarop de werkzaamheden gericht zijn. Auteur dezes staat niet in voor de juistheid van de door sommige firma's geclaimde resultaten of de snelheid waarmee beweerd wordt dat resultaten zullen worden verkregen.

Bovendien is het goed erop te wijzen dat een aantal van de grote research bedrijven (onder andere IPRI, Agrigenetics) zowel conventionele als niet conventionele methoden toepassen in hun veredelingsprogramma's. Hierdoor is het vaak, bij gebrek aan gegevens, moeilijk na te gaan welke bijdrage van elk van de benaderingswijzen afkomstig is. Het zal duidelijk zijn dat dit soort firma's plantenbiotechnologie in ruime zin interpreteren, zoals eerder reeds werd vastgelegd (zie 2.1.). Bij het doornemen van de hierna volgende tekst zal dit terdege in gedachten moeten worden gehouden.

- Agrigenetics Advanced Research Laboratory (Madison, Wisconsin, USA)

Dit bedrijf is een onderdeel van Agrigenetics Corporation (Denver, Co, USA) waarin ook de zaadhandel vertegenwoordigd is. In het laboratorium zijn

circa 25 wetenschappelijke onderzoekers met een ruime technische staf werkzaam. Vice president en directeur van het laboratorium is Timothy C. Hall. De onderzoeksgroep bestaat uit vier secties te weten: Biochemie, Celbiologie, Microbiologie en Genetica. De laatste sectie zorgt voor een goede, continue aansluiting met de plantenveredelaars van Agrigenetics Corporation. De onderzoekactiviteiten omvatten een geïntegreerd programma van genetische manipulatie van planten en bodemmicro-organismen. Gekloneerde genenbanken van sojaboon, bruine boon en mais zijn gemaakt. De genen voor die zaad-eiwitten glycine (sojaboon), phaseoline (bruine boon) en zeïne (mais) zijn geïsoleerd en worden bestudeerd en genetisch gemanipuleerd. Het doel is het eiwitgehalte in zaden te verdubbelen, de zaadopbrengst te vergroten en de eiwitkwaliteit te verbeteren. Voor de zaden van leguminosen, waaronder sojaboon en bruine boon vallen, wordt gewerkt aan de verbetering van de aminozuursamenstelling (toevoeging van methionine) en de verteerbaarheid (verwijderen van suikergroepen) van deze eiwitten. Meristeem culturen worden gebruikt voor het verkrijgen van ouderplanten ten behoeve van hybride zaadproductie. Daarnaast worden somatische organogenese, somatische celhybridisatie, transformatie van protoplasten, organellenoverdracht, chromosoomisolatie en -overdracht, klonale variatie, en diepvriespreservatie toegepast bij veredeling van gewassen. Naast de eerder genoemde gewassen wordt ook gewerkt aan tomaat, komkommer en brassica-soorten. De firma heeft een aantal octrooien lopen op het gebied van "Genetic technology". Wat betreft de bodemmicro-organismen richt het onderzoek zich op verbetering van de efficiëntie van biologische stikstoffixatie door Rhizobium, bacteriën die "landbouwchemicaliën" onschadelijk maken en bacteriën die verbindingen uitscheiden (sideroforen) waardoor ijzer in de buurt van het wortelstelsel van planten wordt gebonden. Door dit laatste is minder ijzer beschikbaar voor de groei van ziekteverwekkende schimmels en bacteriën, waardoor het gewas beschermd wordt tegen deze pathogenen. Bepaalde stammen van Pseudomonas putida blijken toegevoegd aan suikerbieten en aardappelen op deze wijze de opbrengst aanzienlijk te verhogen (W.J. Bull, Scientific American, september 1981).

- International Plant Research Institute (IPRI, San Carlos, CA, USA)

De opbouw van het onderzoekteam is vergelijkbaar met die van Agrigenetics, alleen is ook een sterke sectie voor conventionele plantenveredeling aanwezig in het laboratorium. De doelstellingen zijn sterk gericht op toepas-

singsmogelijkheden in ontwikkelingslanden. Met een aantal van dit soort landen zijn contracten voor het uitvoeren van onderzoek gesloten. IPRI is van oorsprong een joint-venture met Claeys-Luck, een Franse zaadhandel. Er wordt gewerkt aan tarwe, mais, triticale, aardappel, casave en sojaboon. Voor de aardappel wordt gewag gemaakt van een verkregen ras (naar men mag aannemen verkregen langs conventionele weg) met een grote zaadopbrengst en toch hoge aardappelproductie. Ook zou een "supertarwe" verkregen zijn (waarschijnlijk ook langs conventionele weg) met een hoge mate van droogte-resistentie afkomstig van een woestijngrassoort. Voor casave zou een virus-vrij ras zijn verkregen, waarmee de wereldproductie zou zijn te verdubbelen. Als uitvloeisel van het plantevirusonderzoek is een diagnose-kit voor diverse plantevirussen ontwikkeld, dat door de boer is te gebruiken. Deze "kit" zou binnenkort op de markt worden gebracht (alles uit Economist, 15 november 1980).

IPRI heeft met Eli Killy and Co, die zelf ook "in house" actief is op plantenbiotechnologisch gebied, een langlopend contract afgesloten voor de verbetering van de opbrengst van een aantal gewassen. De agrarische afdeling van Lilly (Elanco Products Co) zal de verkoop verzorgen (uit Wall Street Journal, 26 janu 1981). Verder heeft IPRI een groot contract afgesloten met Davy McKee Corporation (UK). Het gaat hierbij om het ontwikkelen van plantecelbiotechnologie, voor de produktie van commercieel interessante chemicaliën. Ook wil men uit genetisch veranderde cellen planten regenereren, die grote hoeveelheden van bepaalde stoffen synthetiseren en die gebruikt kunnen worden als uitgangsmateriaal voor de proces-industrie van Davy McKee. Op dit moment wordt ook met niet conventionele technieken gewerkt aan casave voor de produktie van op zetmeel gebaseerde verbindingen en als uitgangsmateriaal voor de produktie van alcohol (onder andere brandstofvoorziening). Diverse ontwikkelingslanden verbouwen reeds casave voor dit doeleinde (uit European Chemical News, 10 augustus 1981).

- Cetus (Madison, Wisconsin, USA)

f ru Dit bedrijf is onder leiding van Prof.Dr. W.J. Bull een uitgebreid programma gestart met als doel genetische manipulatie in te zetten in de veredeling van gewassen en verbetering van de efficiëntie van biologische stikstof-fixatie. Dr. Bull blijft part-time werkzaam aan de University of Wisconsin. Volgens een persoonlijke mededeling van Dr. Bull zijn in zijn laboratorium volledig nieuwe weefselkweekmethoden en technieken ontwikkeld waarmee het

mogelijk is ook moeilijk uit protoplasten te regenereren planten, waaronder mais, te regenereren.

Geclaimd wordt dat voor commercieel interessante planten het gelukt is genen in te bouwen en tot expressie te brengen. Welke planten en genen wordt niet gezegd (Biotechnology News, vol. 3, 15 februari 1983). Cetus besteedt veel moleculair-biologische en moleculair-genetisch onderzoek uit aan groepen van de Universiteit van Berkley (CA, USA).

- Ciba Geigy (Basel, Zwitserland)

Deze industrie laat reeds lange tijd plantenbiotechnologisch onderzoek verrichten in het door haar gefinancierde Friedrich Miescher Institute (Basel). Er wordt vooral veel onderzoek gedaan aan genetische manipulatie en regeneratie van graansoorten en medicinale planten.

Recent is deze industrie ertoe overgegaan een nieuw, groot laboratorium te laten bouwen in North Carolina, waarin plantenbiotechnologie zal worden bedreven. Dit laboratorium zal worden geleid door Dr. Mary Dell Chilton, die nu nog associate professor is aan de Washington University (St. Louis, Mo, USA). Zij is een van de pioniers op het gebied van de genetische manipulatie van planten met behulp van het Ti-plasmide.

- Monsanto (St. Louis, MO, USA)

Door deze industrie werd op 1 augustus 1981 een groot laboratorium geopend voor plantenbiotechnologische doeleinden. Er wordt samengewerkt met commerciële research bedrijfjes en universitaire groepen (Dr. J. Schell, Gent/Keulen en Dr. M.D. Chilton, St. Louis). De leiding berust bij Dr. E. Jaworski.

Recent is gemeld dat het onderzoekteam in staat is geweest een bacterieel gen in plantecellen in te bouwen en tot expressie te brengen, waarbij gebruik is gemaakt van het Ti-plasmide. Dit is bewerkstelligd voor plantecellen afkomstig uit petunia, tabak, zonnebloem, tomaat en peen. Planten zijn uit deze cellen nog niet geregenereerd. Verwacht wordt dat dit in het komende jaar zal gebeuren. Het verkrijgen van commercieel interessante genetisch gemanipuleerde planten zal, naar de onderzoekers van Monsanto zeggen, nog veel meer tijd vergen. Het invoeren van herbicideresistentie (van bacteriële afkomst) en andere monogene eigenschappen zijn het doel waaraan nu gewerkt wordt (Biotechnology News, vol. 3, 1 februari 1983).

- Advanced Genetic Sciences, Inc. (Bermuda and Greenwich, Connecticut, USA)

Een "venture-capital" bedrijfje dat gestart is door Daniel Adams, die ook de financiële initiatiefnemer is geweest van Genentech en Biogen, waaruit hij zich heeft teruggetrokken. Het richt zich op het ontwikkelen van methoden en technieken voor genetische manipulatie van planten en op de biologische stikstoffixatie. Het onderzoek wordt in sterke mate uitgevoerd via contract research met universitaire groepen. In het bestuur zitten Dr. J. Schell en Dr. M. van Montagu, Keulen/Gent en Dr. Bogorad, Harvard University. Eerstgenoemden zijn experts op het gebied van het Ti-plasmide onderzoek; laatstgenoemde is een expert op het gebied van chloroplasten en fotosynthese.

Rohm and Haas Company heeft voor een bedrag van \$ 12 miljoen in deze firma geïnvesteerd (uit Chemical Marketing Reporter, 25 mei 1981).

- Plant Genetic Systems (Brussel, België)

Het nieuwe bedrijf richt zich met plantenbiotechnologie op de Europese markt. Er wordt aan deelgenomen door Advanced Genetic Sciences, de Belgische ondernemingen Tiense Suikerraffinaderijen en Radar en het Zweedse bedrijf Hilleshog. Ook zullen technieken worden ontwikkeld en toegepast voor industriële verwerking van landbouwprodukten (uit Economisch Dagblad, 23 december 1982, blz. 15).

- Plant Products, Molecular Genetics, Inc. (Minnesota, MN, USA)

Dit bedrijf richt zich in eerste instantie op het gebruik van klonale variatie via protoplastenkweek. Men denkt pas in een later stadium genetische manipulatie te gaan toepassen. Uitgaande van een uitzonderlijk goede ouderplant wil men via klonering herbicideresistente mais verkrijgen. Het plan bestaat om deze mais in 1984 al in het veld te testen. Aangezien het doorgaans moeilijk is voor mais planten uit weefselcultures te regenereren, valt te betwijfelen of dit een haalbare zaak is.

American Cyanamid (Wayne, NJ, USA) financiert dit onderzoek en levert z'n ervaring in herbicidechemie en produktevaluatie via haar Agricultural Research Division. Momenteel is het gebruik van breed spectrum herbiciden bij mais weinig succesvol. Indien het project succes heeft kan dit de markt voor het type herbiciden dat door Cyanamid wordt verkocht, vergroten (uit Biotechnology News, vol. 3, 1 februari 1983, blz. 8).

- Plantec Research Institute (Japan)

Dit is een R en D bedrijf dat in maart 1982 is opgericht via een joint venture tussen Mitsubishi Chemical Industries (kunstmest en landbouw-chemicaliën) en Mitsubishi Corp. Het doel is plantenbiotechnologie in te zetten bij het creëren van nieuwe plantenvariëteiten. Het bedrijf is gestart omdat men vreesde door het verschijnen van "plant-octrooien" de boot in de toekomst te zullen missen (uit Biotechnology News, vol. 3, 1 februari 1983, blz. 4).

- Mitsui Petrochemical Industries (Tokyo, Japan)

Op z'n Iwakuni industrieterrein wordt door dit bedrijf een 1000 liter fermentatietank gebouwd voor de produktie van farmaceutische natuurprodukten via plantecellen. Het eerste produkt waarop gericht wordt is Shikonine uit Shikon (een plant die uit China tot nu toe moet worden geïmporteerd voor de bereiding van Shikonine). Shikonine is een anti-bacteriële en anti-inflammatoire verbinding. Het volgende produkt is Oren, een uitgangsprодукt voor de bereiding van medicinale stoffen uit Chinese kruiden (Biotechnology News, vol. 3, 1 februari 1983, blz. 5). In dit zelfde Biotechnology News nummer staat vermeld dat plantecel-fermentatie wordt of is opgezet door Nippon Paint Co. (Osaka, Japan) voor pigmentproduktie en Kyowa Haggo Kogyo Co. (Tokyo, Japan) voor biotransformatie van steroïden.

- Genetic Oil Company (Geneco, USA)

Richt zich voornamelijk op olieproducerende planten. Uit 300 onderzochte planten bleek Euphorbia lathyrus (een onkruid) het meest geschikt te zijn voor dit doeleinde. Deze plant produceert grote hoeveelheden koolwaterstofverbindingen die bruikbaar zijn als uitgangsmateriaal voor de chemische industrie. Het meest wordt triterpeen geproduceerd, dat als olie is te gebruiken (vooral als smeermiddel, ook als brandstof). De onveranderde plant produceert al een redelijke hoeveelheid, maar men verwacht dit met behulp van genetische manipulatie aanzienlijk te kunnen verhogen. De opdrachtgever van dit werk is Diamond Shamrock Corp., Dallas, Tx., USA. De plant is verder commercieel interessant vanwege de andere, bruikbare koolwaterstoffen en goed te fermenteren suikers.

- Unilever (Colworth House, UK), is met z'n veredeling van de oliepalm via de weefselkweek reeds zeer ver gevorderd. De bomen blijken op plantages in Maleisië wel 30% meer olie te produceren, die bovendien ook van betere kwaliteit is.

Genetische manipulatie staat ook op het Unilever programma. In Colworth is een groep onder leiding van Dr. Shields hieraan werkzaam.

rch

- Hoegst A.G. (Duitsland), heeft een tienjarig contract ter waarde van \$ 50 miljoen gesloten met Boston's Massachusetts General Hospital voor het verrichten van genetische manipulatie. Voor een niet onaanzienlijk deel zal dit gericht zijn op de agrarische sector en op de biologische produktie van farmaceutisch interessante plantaardige stoffen. Verder richt het programma zich op produktie van xanthangum, single cell proteïne voor humaan gebruik en eiwitten voor medicinale toepassing. Het onderzoekprogramma wordt uitgevoerd door een nieuw opgerichte Department of Molecular Genetics dat geaffilieerd is met Harvard Medical School. Dit Department zal worden gehuisvest in een door Hoechst te bekostigen laboratorium met vier verdiepingen inclusief instrumentarium. Dr. Howard Goodman, afkomstig van de University of Lakforma, San Francisco en bekend door zijn recombinant-DNA-werkzaamheden voor produktie van groeihormoon en insuline, is aangetrokken om leiding aan het laboratorium te geven. Hij is tevens aangesteld aan Harvard Medical School en heeft daar eveneens een onderzoekteam tot z'n beschikking. De opzet hiervan is dat Harvard kan profiteren van het totale onderzoek dat onder leiding van Dr. Goodman wordt verricht zonder zelf in problemen te komen door een te grote commerciële betrokkenheid. Hoechst krijgt de exclusieve licentierechten voor al het onderzoek dat wordt verricht. Goodman heeft het recht projectvoorstellen van Hoechst af te wijzen en ook andere financiële bronnen te zoeken. Bovendien is gegarandeerd dat vrij gepubliceerd mag worden, d.w.z. dat geen wetenschappelijke vindingen geheim gehouden zullen worden. Hoechst kan vier wetenschappers per jaar bij Goodman stationeren (uit Genetic Engineering Letter, vol. 1 (107, 1981)).

- Bio Technica International (USA), verricht genetische manipulatie met planten en gebruikt daarbij gist als "klonerings-intermediair". Het bedrijf richt zich op biologische stikstoffixatie en produktie van commerciële enzymen.

- Phytogen (USA) verricht voornamelijk contract research op het gebied van de plantenbiotechnologie. Het gaat daarbij vooral om de ontwikkeling van DNA-vectoren voor planten. De leiding heeft Dr. James Bonner en er wordt samengewerkt met Genetic Oil Co.

- Centaur Genetics Co. (USA). Dit bedrijfje is werkzaam aan zowel medische als agrarische toepassingen van genetische manipulatie. Leiding: Dr. Edward Cohen, University of Illinois Medical Center (Chicago, USA).

4. De Nederlandse positie en het te voeren beleid

4.1. Aanbevelingen

Teneinde de snelle internationale ontwikkelingen op het gebied van de plantenbiotechnologie bij te houden c.q. niet verder achterop te raken zouden de volgende punten voor het te voeren beleid aanbevolen kunnen worden:

1. Een veel grotere overheidsfinanciering voor zowel het fundamenteel als het toepassingsgericht moleculair biologisch/genetisch onderzoek dat van belang is voor de plantenbiotechnologie.
2. De oprichting van een Stichting voor Plantenbiotechnologie of van een Coördinatiecommissie Plantenbiotechnologie.
3. De inschakeling van één of meer instanties voor de exploitatie van kennis en resultaten.

Realisering van deze drie aanbevelingen zou de Nederlandse positie kunnen verbeteren en zou er voor kunnen zorgen dat de externe concurrentie zo min mogelijk "gratis" kan profiteren van kennis (ideeën) en resultaten van Nederlands wetenschappelijk onderzoek op dit gebied.

Toelichting

Het plantenbiotechnologisch onderzoek lijkt te kunnen leiden tot zowel toepassingen in de landbouw (plantenveredeling) als in de industrie (chemische en farmaceutische producten). Alhoewel misschien reeds op korte termijn (komende vijf jaar) een aantal commercieel interessante resultaten zullen worden behaald zal financiering van dit soort onderzoek toch in hoge mate het karakter van een "diepte-investering" hebben. D.w.z. het neerzetten van een basis die ervoor kan zorgen dat op lange termijn

(10-20 jaar) een goede marktpositie wordt verkregen. Indien Nederland een wezenlijke eigen bijdrage wil gaan leveren dan is een veel grotere overheidssteun dan nu wordt gegeven noodzakelijk, gezien de enorme buitenlandse inspanningen op dit gebied. Tevens zullen de juiste prioriteiten moeten worden gesteld en zal getracht moeten worden de huidige onderzoekactiviteiten optimaal te benutten door een goede coördinatie en het maken van landelijke afspraken. Zoveel mogelijk zal het fundamentele onderzoek "in lijn" moeten worden gebracht met het gewenste toepassingsgerichte en toegepaste onderzoek. Een dergelijke inspanning is niet alleen de moeite waard in verband met de toepassingen, maar ook vanwege de wetenschappelijke waarde van het fundamentele onderzoek op dit gebied in Nederland. Gerust kan gesteld worden dat ons land traditioneel sterk is geweest in de "groene sector" en ook een redelijke positie inneemt wat betreft het moderne moleculair biologisch/genetisch onderzoek. Voor de ontwikkelingsbiologie is de ontrafeling van de moleculaire en genetische basis van celdifferentiatie en morfogenese een grote - in internationale belangstelling staande - uitdaging. Het onderzoek aan planten kan hieraan een belangrijke bijdrage leveren. Hetzelfde geldt voor studies over het her-
kennings ~~denkings~~ mechanisme tussen prokaryoot en eukaryoot. Naast de Landbouwhogeschool en het ITAL vindt veel van het betreffende onderzoek plaats aan de universiteiten. Het lijkt daarom verstandig, dat in het kader van een landelijk gecoördineerd programma voor de plantenbiotechnologie, behalve het Ministerie voor Onderwijs en Wetenschappen (Wetenschapsbeleid) ook het Ministerie van Landbouw en eventueel het Ministerie van Economische Zaken ondersteuning gaan verlenen aan het universitaire onderzoek. Om het geheel van fundamentele, toepassingsgerichte en toegepaste onderzoekactiviteiten te stimuleren, goed op elkaar af te stemmen en in de gewenste banen te leiden c.q. te houden, zou kunnen worden overwogen een "Stichting voor de Plantenbiotechnologie" in het leven te roepen. Deze "Stichting Plantenbiotechnologie" zou dan een eigen budget moeten krijgen, dat in interdepartementaal overleg kan worden vastgesteld. De Stichting zou moeten zorgen voor additionele financiering (postdoc's, promovendi en analytisch personeel in tijdelijke dienst; materieel- en verbruikscrediet) van projecten op prioriteitsgebieden waarbij afstemming van fundamenteel en toepassingsgericht onderzoek, liefts in grotere samenwerkingsverbanden, voorop staat.

Voor het inhalen van de achterstand en om een snelle vooruitgang te garan-

deren en te bewaren zal het noodzakelijk zijn, dat bij een aantal instellingen extra vaste aanstellingen op postdoc- en analytisch niveau plaatsvinden. De beperkte omvang van het moleculair biologisch/genetisch onderzoek in Nederland maakt dat onvoldoende kader, met de juiste kennis en expertise op dit multidisciplinaire terrein aanwezig is voor het vervullen van zowel de universitaire taken (onderwijs, beheer/bestuur en fundamenteel onderzoek) als de taak het toepassingsgerichte onderzoek vorm te geven en verder te ontwikkelen. Het lijkt noodzakelijk juist op dit laatste terrein postdoc's in vaste dienst aan te stellen zonder, of met een zeer geringe, onderwijstaak. Het scheppen van dit kader, met een brugfunctie tussen universiteiten en "Wageningen" en derhalve aan te stellen bij beide soorten van instellingen zou op interdepartementaal niveau op korte termijn geregeld moeten worden, bijvoorbeeld via de "Stichting Plantenbiotechnologie", die de verdere afhandeling en "bewaking" opgedragen zou kunnen krijgen.

De Stichting zou kunnen worden voorzien van een Bestuur of Stuurgroep waarin naast wetenschappers uit diverse instellingen een aantal commercieel (landbouw en industrie) deskundigen zitting krijgen. Dit Bestuur zou moeten zorgdragen voor: prioriteitsstelling en financiering, coördinatie en bewaking, afspraken met Colleges van Bestuur etc. en contacten met zgn. gebruikers en opdrachtgevers. In de toepassingssectoren kunnen als gebruikers worden beschouwd: plantenveredelingsinstituten, commerciële veredelingsbedrijven, zaadhandel en industrie. Voor de marketing (van belang voor het vaststellen van prioriteiten en contacten met gebruikers) en voor de exploitatie van kennis en resultaten (aanvraag en bewaking van octrooien, regeling licenties, etc.) zou het Stichtingsbestuur zich kunnen laten bijstaan (eventueel via een personele unie) door instanties die op dit grote commerciële gebied over voldoende deskundigheid bezitten. Gelet op de taken van de Programmacommissie (PCB) voor het Innovatieprogramma Biotechnologie (IPB) zou aan de PCB een gedetailleerd plan voor het oprichten van een "Stichting Plantenbiotechnologie" kunnen worden voorgelegd. De PCB zal vervolgens in overleg met de interdepartementale Stuurgroep voor Innovatieprogramma's (Onderwijs en Wetenschappen, Wetenschapsbeleid en Economische Zaken) en het Ministerie van Landbouw aan de betrokken ministers een advies kunnen geven over de start van een goed gecoördineerd landelijk programma plantenbiotechnologie en de voorgestelde stichtingsvorm. Voor de beoordeling en begeleiding van de door de overheid extra

gefinancierde projecten is bij de PCB een voorstel in voorbereiding, waarbij ZWO en de Stichting Technische Wetenschappen zijn betrokken. Daarmee samenhangende aspecten, die voortvloeien uit een landelijk programma plantenbiotechnologie, zouden in overeenstemming met het PCB-voorstel kunnen worden geregeld. Verder is het zeker dat de PCB plantenbiotechnologie zal aanwijzen als één van de doelgebieden (hoofddlijnen) voor integraal toegepaste projecten binnen het innovatieprogramma Biotechnologie (OOP-B). Onderzoek ten behoeve van de plantenveredeling, i.e. in het bijzonder de regeneratie van planten uit cellen, valt echter buiten het terrein van het IPB zoals dat is geformuleerd bij de installatie van de PCB. Dit betekent dat slechts een specifiek deel van het landelijke programma plantenbiotechnologie additioneel gefinancierd zal kunnen worden uit gelden die voor het IPB beschikbaar komen. Het probleem van de regeneratie van planten valt wel onder het plantenbiotechnologisch deel van het EEG-programma: "Biomolecular Engineering Programme". Het is van belang dat aan de hand van goede voorstellen, gelden worden verworven uit dit EEG-fonds.

Voor de financiering van het plantenbiotechnologisch onderzoek in Nederland door verschillende geïnteresseerde Ministeries lijkt de Stichtingsvorm een interessante opzet. Het zou vergeleken kunnen worden met de Stichting Technische Wetenschappen (STW). Het geeft een duidelijke gesprekspartner, die tot verantwoordelijkheid krijgt de plantenbiotechnologie te stimuleren. Zoals de zaken zich op dit gebied hebben ontwikkeld is het niet realistisch te veronderstellen dat uitsluitend "landbouw" een claim op dit gehele gebied kan leggen. Daarvoor heeft het vermoedelijk noch de uitgangspositie noch de middelen. In het kader van een plantenbiotechnologieprogramma is "landbouw" te zien als één van de belanghebbenden die daarvoor een "aandeel" neemt in de Stichting. Hetzelfde geldt voor andere belangstellenden. Aan de andere kant zou de "Stichting Plantenbiotechnologie" misschien weerstanden kunnen oproepen als weer zo'n organisatie waar ons land langzamerhand verzadigd mee dreigt te raken. Een verdere uitbreiding van de bureaucratie moet vermeden worden!

Mocht het niet wenselijk of haalbaar worden geacht op dit moment een "Stichting Plantenbiotechnologie" op te richten dan lijkt het in ieder geval van belang een Coördinatiecommissie of Stuurgroep Plantenbiotechnologie in het leven te roepen die overleg kan plegen met de PCB.

In de loop van 1982 is inmiddels op initiatief van de NRLO-Coördinatiecommissie Plantenveredeling en -vermeerdering een Contactcommissie genaamd GENMAP opgericht die formeel in februari 1983 van start is gegaan. Van deze Contactcommissie zijn de meest actieve groepen op het gebied van plantenbiotechnologie van diverse universiteiten en de Landbouwhogeschool lid. Ook plantenveredelingsinstituten nemen aan GENMAP deel. Het doel van de Contactcommissie GENMAP is een platform te zijn voor onderzoekers welke zich bezighouden met plantenbiotechnologische activiteiten die zich richten op de plantenveredeling als toepassingsgebied. Tevens ligt het in de bedoeling aan de hand van wensen uit het bedrijfsleven prioriteiten voor het fundamentele en toepassingsgerichte onderzoek te stellen. Hiertoe zal een Programmeringscommissie in het leven worden geroepen. GENMAP heeft echter geen eigen budget om deze doeleinden te stimuleren.

Om te komen tot een meer programmagerichte coördinatie van het gehele plantenbiotechnologisch onderzoek is onlangs in NRLO-verband besloten tot oprichting van een Coördinatiecommissie GENMAL. Hierin zullen de directies van de participerende instituten en vakgroepen van de LH en Universiteiten afspraken maken over de lopende en de te initiëren onderzoekprogramma's in het gehele gebied van het plantenbiotechnologisch onderzoek, dus zowel met betrekking tot het gebruik van de gemanipuleerde cel ten behoeve van de plantenveredeling als ten behoeve van de fermentatiebiotechnologie. Naast onderzoekcoördinatie zal GENMAL ook projecten kunnen voordragen voor (partiële) externe financiering.

Bij de ontwikkeling van het gebied van de genetische manipulatie zullen bepaalde werkwijzen en produkten beschermd kunnen worden door middel van het Octrooirecht. In het Kwekersrecht kunnen nieuwe planterassen beschermd worden, doch blijven te allen tijde vrij beschikbaar als kruisingsouders. In verband met deze problemen is inmiddels een NRLO-studiecommissie Octrooi- en Kwekersrecht opgericht welke zich bezint op de implicaties van de invloed van beide rechtssystemen ten opzichte van elkaar. De Commissie stelt zich voor in de loop van 1983 een analyse van de interacties gereed te hebben en daaraan zo mogelijk aanbevelingen aan de beleidsorganen te verbinden.

OCTROOIBUREAUX

Den Haag, Groningen, Rotterdam, Amsterdam

R U Leiden
Biochemisch Laboratorium
Wassenaarseweg 64
2333 AL LEIDEN

T.a.v. de Hooggeleerde Heer
Prof.Dr. R.A. Schilperoort

Ir. F. A. Dietz
Mr. Drs. C. J. J. van Loon
Drs. J. J. Velder

Groningen: Ir. J. Vermeer
Mr. Ir. A. W. Prins

Amsterdam: Mr. Ir. J. H. F. Winckel

Amsterdam: Mr. Ir. J. H. F. Winckel

Antwerpen: Bureau De Rycker

Merken en modellen:
Mr. C. W. Rijdsijk
L. P. Kindt
C. N. van der Veen

12 november 1981

Uw ref. Ln/vG

Amice,

Met betrekking tot uw vragen over de octrooieerbaarheid van planten, plantecellen en micro-organismen, verkregen door toepassing van recombinant-DNA technieken, kunnen wij u het volgende mededelen.

Allereerst moet voor octrooieerbaarheid natuurlijk voldaan zijn aan de algemene eisen van octrooieerbaarheid, te weten nieuwheid en uitvindingskarakter. Daarnaast is ook nodig, dat de uitgevonden werkwijze niet van hoofdzakelijk biologische aard is, respectievelijk dat het uitgevonden voortbrengsel geen plant of dier is. Wij merken hierbij op dat de term "biologische aard" niet zo ruim is, dat microbiologische aard" daarbij inbegrepen is. Zulks volgt uit artikel 3 van de R.O.W., dat luidt:

1.
"Een uitvinding is slechts vatbaar voor octrooi, wanneer zij strekt tot verkrijging van enige uitkomst op welk gebied van de nijverheid ook, daaronder begrepen de landbouw."

2. "Niettemin wordt geen octrooi verleend voor planten- of dierenrassen, alsmede voor werkwijzen van wezenlijk biologische aard voor de voortbrenging van planten of dieren met uitzondering van microbiologische werkwijzen en hierdoor verkregen voortbrengselen."

In de Memorie van Toelichting bij de wet van 1977, waarbij lid 2 van artikel 3 werd ingevoerd, wordt het volgende opgemerkt:

"Van octrooiverlening zijn uitgezonderd planten- of dierenrassen, alsmede werkwijzen van wezenlijk biologische aard voor de voortbrenging van planten of dieren. Hierdoor vallen onder meer kwekershandelingen, die vowerp zijn van een aparte bescherming in het Nederlandse rechtsbestel, buiten het gebied, waarvoor octrooi wordt verleend.

Wel voor octrooiverlening komen in aanmerking microbiologische werkwijzen en hierdoor verkregen voortbrengselen. Het voortbrengsel van een microbiologische werkwijze kan, indien het een plantaardig micro-organisme betreft, naar zijn aard niet worden beschouwd als een nieuw plantenras, waarvoor op grond van de Zaaizaad- en Plantgoedwet bescherming kan worden verleend.

Daarnaast kan worden gesteld, dat een werkwijze, waarbij gebruik wordt gemaakt van micro-organismen en welke gericht is op het voortbrengen van planten of dieren die geen micro-organismen zijn, niet beschouwd mag worden als een microbiologische werkwijze."

In de Memorie van Antwoord bij genoemde wet wordt het volgende opgemerkt:

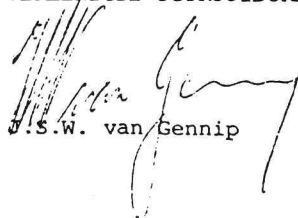
"Bij de vraag omtrent de al of niet octrooieerbaarheid van biologische bestrijdingsmiddelen moet worden vooropgesteld, dat een scherpe omlijning van het begrip "biologische bestrijdingsmiddelen" niet is te geven. Men kan het gebruik zo ruim nemen, dat er ook onder worden verstaan stoffen, die een afscheidingsprodukt zijn van levende organismen en zelfs kan men eronder begrijpen stoffen, die zijn verkregen langs chemische weg naar het voorbeeld van in de natuur voorkomende stoffen. De verkrijging van deze stoffen geschiedt veelal langs de weg van een werkwijze als bedoeld in artikel 1 van de Rijksoctrooiwet; de mogelijkheid van octrooiverlening is dan aanwezig. Waarschijnlijk heeft men echter met de vraag willen weten of het gebruik als bestrijdingsmiddel, van levende organismen en meer in het bijzonder van micro-organismen, bij voorbeeld sporen octrooieerbaar is. Een bestrijdingsmethode is als zijnde een werkwijze in beginsel voor octrooiverlening vatbaar, afgezien van de werkwijzen, die door artikel 3, tweede lid, van octrooiverlening zijn uitgesloten. Een andere vraag is of een bestrijdingsmiddel met name als dit een micro-organisme is, voor octrooiverlening in aanmerking kan komen. Een eenduidig antwoord is hierop niet te geven. Wel kan worden gesteld, dat bij micro-organismen, die resultaat zijn van een microbiologische werkwijze, octrooiverlening zowel voor de werkwijze als voor het daardoor verkregen micro-organisme in beginsel wel mogelijk is."

De bedoeling van artikel 3, lid 2 is samenloop van octrooibescherming en bescherming op grond van het kwekersrecht te voorkomen. Dit impliceert naar onze mening dat octrooibescherming in beginsel daar openstaat, waar het kwekersrecht geen gelding heeft.

Mede gezien de bovengeciteerde uitlatingen van de wetgever, lijkt derhalve een werkwijze, waarbij als produkt een dier of een plant (of een plantecel als kleinste eenheid van de plant) wordt verkregen, niet in aanmerking te komen voor octrooibescherming, ook niet als bij de produktie gebruik wordt gemaakt van micro-organismen. Planten (of plantecellen) als zodanig lijken om dezelfde redenen (bescherming is mogelijk via het kwekersrecht) niet octrooieerbaar.

Daarentegen lijkt een werkwijze, waarbij een micro-organisme wordt geproduceerd, in beginsel wel octrooieerbaar. Dit geldt misschien ook voor het micro-organisme als zodanig, hoewel hierover gereede twijfel mogelijk is.

Met vriendelijke groet,
VEREENIGDE OCTROOIBUREAUX


J.S.W. van Gennip

Chapter 12

PATENTING LIVING ORGANISMS

Uit: Impacts of Applied Genetics-Micro organisms, plants and animals
Office of Technology Assessment Report
Congress of the United States - 1981

CHAPTER 12

	Page
A Landmark Decision	237
Legal Protection of Inventions	237
Trade Secrets	237
Patents	238
Living Organisms	239
The Chakrabarty Case	240
Potential Impacts of the Decision and	
Related Policy Issues	242
Impacts on Industrie	242
The Relationship Between Patents and Innovation	242
The Advantages of Patenting Living Organisms	243
Patent v. Trade Secret Protection	245
Impact of the Court's Decision on the	
Biotechnology Industry	246
Impacts of the Court's Decision on the Patent Law	
and the Patent and Trademark Office	246
Impact of the Court's Decision on Academic Research	248
Impacts of the Court's Decision on Genetic Diversity	
and the Food Supply	249
The Morality of Patenting Living Organisms	250
Private Ownership of Inventions From Publicly	
Funded Research	250
Issue and Options	252

Patenting Living Organisms

A landmark decision

In a 5 to 4 decision (*Diamond v. Chakrabarty*, June 16, 1980), the Supreme Court ruled that a manmade micro-organism is patentable under the current patent statutes. This decision was alternately hailed as having “assured this country’s technology future”¹ and denounced as creating “the Brave New World that Aldous Huxley warned of.”² However, the Court clearly stated that it was undertaking only the narrow task of determining whether or not Congress, in enacting the patent statutes, had intended a manmade micro-organism to be excluded from patentability solely because it was alive. Moreover, the opinion invited Congress to overturn the decision if it disagreed with the Court’s interpretation.

¹Prepared Statement of Genentech, Inc., cited in “Science May Patent New Forms of Life, Justices Rule, 5 to 4,” *The New York Times*, June 17, 1980, p. 1.

²Prepared statement of the Peoples’ Business Commission, cited in “Science May Patent New Forms of Life, Justices Rule, 5 to 4,” *The New York Times*, June 17, 1980, p. 1.

Congress may want to reconsider the issue of whether and to what extent it should specifically provide for or prohibit the patentability of living organisms. While the judiciary operates on a case-by-case basis, Congress can consider all the issues related to patentability at the same time, gathering all relevant data and taking testimony from the interested parties. The issues involved go beyond the narrow ones of scientific capabilities and the legal interpretations of statutory wording. They require broader decisions based on public policy and social values; Congress has the constitutional authority to make those decisions for society. It can act to resolve the questions left unanswered by the Court, overrule the decision, or develop a comprehensive statutory approach, if necessary. Most importantly, Congress can draw lines; it can specifically decide which organisms, if any, should be patentable.

Legal protection of inventions

The inherent “right” of the originator of a new idea to that idea is generally recognized, at least to the extent of deserving credit for it when used by others. At the same time, it is also believed that worthwhile ideas benefit society when they are widely available. Similarly, when an idea is embodied in a tangible form, such as in a machine or industrial process, the inventor has the “right” to its exclusive possession and use simply by keeping it secret. However, if he may be induced to disclose the invention’s details, society benefits from the new ideas embodied therein, since others may build upon the new knowledge. The legal system has long recognized the competing interests of the inventor and the public, and has attempted to protect

both. The separate laws covering trade secrets and patents are the means by which this is done.

Trade secrets

The body of law governing trade secrets recognizes that harm has been done to one person if another improperly obtains a trade secret and then uses it personally or discloses it to others. A trade secret is anything—device, formula, or information—which when used in a business provides an advantage over competitors ignorant of it—e.g., improper acquisition includes a breach of confidence, a breach of a specific promise not to disclose, or an outright theft. Trade secrecy is derived from the common law,

as opposed to being specifically created by statute; the State courts recognize and protect it as a form of property. The underlying policy is one of preventing unfair competition or unjust benefits. The protection lasts indefinitely. Two well-known examples of long-time trade secrets are the formulas for Coca Cola and for Smith Brothers' black cough drops; the latter is supposedly over 100 years old.

A company relying on trade secrecy to protect an important invention must take several steps to effect that protection. These include: permitting only key personnel to have access, requiring such people to sign complex contracts involving limitations on subsequent employment, and monitoring employees and competitors for possible breaches of security. Even so, there are practical limitations to what can be done and what can be proved to the satisfaction of a court. Moreover, independent discovery of the secret by a competitor is not improper, including the discovery of a secret process by an examination of the commercially marketed product. Most importantly, once a trade secret becomes public through whatever means, it can never be recaptured. Thus, reliance on trade secrecy for protecting inventions can be risky.

Patents

In contrast to the common law development of trade secrecy, patent law is a creation of Congress. The Federal patent statutes (title 35 of the United States Code) are derived from article I, section 8, of the Constitution, which states:

The Congress shall have Power . . . To promote the Progress of Science and useful Arts, by securing for limited Times to Authors and Inventors the exclusive Right to their respective Writings and Discoveries.

This clause grants Congress the power to create a Federal statutory body of law designed to encourage invention by granting inventors a lawful monopoly for a limited period of time. Under the current statutory arrangement, which is conceptually similar to the first patent statutes promulgated in 1790, a patent gives the inventor the right to *exclude* all others from making, using, or selling his invention within

the United States without his consent for 17 years. In return, the inventor must make full public disclosure of his invention. The policy behind the law is twofold. First, by rewarding successful efforts, a patent provides the inventor and those who support him with the incentive to risk time and money in research and development. Second, and more importantly, the patent system encourages public disclosure of technical information, which may otherwise have remained secret, so others may use the knowledge. The inducement in both cases is the potential for economic gain through exploitation of the limited monopoly. Of course, there are many reasons why this potential may not be realized, including the existence of competing products.

To qualify for patent protection, an invention must meet three statutory requirements: it must be capable of being classified as a process, machine, manufacture, or composition of matter; it must be new, useful, and not obvious; and it must be disclosed to the public in sufficient detail to enable a person skilled in the same or the most closely related area of technology to construct and operate it. Plants that reproduce asexually may also be patented, but slightly different criteria are used.

Although the categories in the first requirement are quite broad, they are not unlimited. In fact, the courts have held such things as scientific principles, mathematical formulas, and products of nature to be unpatentable on the grounds that they are only discoveries of pre-existing things—not the result of the inventive, creative action of man, which is what the patent laws are designed to encourage. This concept was reaffirmed in the *Chakrabarty* opinion.

The requirement that an invention be useful, new, and not obvious further narrows the range of patentable inventions. Utility exists if the invention works and would have some benefit to society; the degree is not important. Novelty signifies that the invention must differ from the "prior art" (publicly known inventions or knowledge). Novelty is not considered to exist, —e.g., if: 1) the applicant for a patent is not the inventor, 2) the invention was previously

known or used publicly by others in the United States, or 3) the invention was previously described in a U.S. or foreign patent or publication. The inability to meet the novelty requirement is another reason why products of nature are unpatentable. Nonobviousness refers to the degree of difference between the invention and the prior art. If the invention would have been obvious at the time it was made to a person with ordinary skill in that field of technology, then it is not patentable. The policy behind the dual criteria of novelty and nonobviousness is that a patent should not take from the public something which it already enjoys or potentially enjoys as an obvious extension of current knowledge.

The final requirement—for adequate public disclosure of an invention—is known as the enablement requirement. It is designed to ensure that the public receives the full benefit of the new knowledge in return for granting a limited monopoly. As a public document, the patent must contain a sufficiently detailed description of the invention so that others in that field of technology can build and use it. At the end of this description are the claims, which define the boundaries of the invention protected by the patent.

The differences between trade secrets and patents, therefore, center on the categories of inventions protected, the term and degree of protection, and the disclosure required. Only those inventions meeting the statutory requirements outlined above qualify for patents and then only for a limited time, whereas anything giving an advantage over business competitors qualifies as a trade secret for an unlimited time. A patent requires full public disclosure, while trade secrecy requires an explicit and often costly effort to withhold information. The patent law provides rights of exclusion against everyone, even subsequent independent inventors, while the trade secrecy law protects only against wrongful appropriation of the secret.

Living organisms

Although the law for protecting inventions is usually thought of as applying to inanimate objects, it also applies to certain living organisms.

Any organism that both meets the broad definition of a trade secret and may be lawfully owned by a private person or entity can be protected by that body of law, including micro-organisms, plants, animals, and insects. In addition, plants are covered specifically by two Federal statutes, the Plant Patent Act of 1930 and the Plant Variety Protection Act of 1970. Furthermore, the Supreme Court has now ruled that manmade micro-organisms are covered by the patent statutes. Its determination of congressional intent in the *Chakrabarty* case was based significantly on an analysis of the two plant protection statutes.

Patent protection for plants was not available until Congress passed the Plant Patent Act of 1930, recognizing that not all plants were products of nature because new varieties could be created by man. This Act covered new and distinct asexually reproduced varieties other than tuber-propagated plants or those found in nature.* The requirement for asexual reproduction was based on the belief that sexually reproduced varieties could not be reproduced true-to-type and that it would be senseless to try to protect a variety that would change in the next generation. To deal with the fact that organisms reproduce, the Act conferred the right to exclude others from asexually reproducing the plant or from using or selling any plants so reproduced. It also liberalized the description requirement for plants. Because of the impossibility of describing plants with the same degree of specificity as machines, their description need only be as complete as is "reasonably possible."

By 1970, plant breeding technology had advanced to where new, stable, and uniform varieties could be sexually reproduced. As a result, Congress provided patent-like protection to novel varieties of plants that reproduced sexually by passing the Plant Variety Protection Act of 1970. Fungi, bacteria, and first-generation hybrids were excluded.** Hybrids have a built-

*Approximately 4,500 plant patents have been issued to date, most for roses, apples, peaches, and chrysanthemums.

**Originally, six vegetables—okra, celery, peppers, tomatoes, carrots, and cucumbers—were also excluded. On Dec. 22, 1980, President Carter signed legislation (H.R. 999) amending the Plant Variety Protection Act to include these vegetables, to extend the term of protection to 18 years, and to make certain technical changes.

in protection, since the breeder can control the inbred, parental stocks and the same hybrid cannot be reproduced from hybrid seed.

The 1970 Act, administered by the Office of Plant Variety Protection within the U.S. Department of Agriculture (USDA), parallels the patent statutes to a large degree. Certificates of Plant Variety Protection allow the breeder to exclude

others from selling, offering for sale, reproducing (sexually or asexually), importing, or exporting the protected variety. In addition, others cannot use it to produce a hybrid or a different variety for sale. However, saving seed for crop production and for the use and reproduction of protected varieties for research is expressly permitted. The term of protection is 18 years.

The *Chakrabarty* case

In 1972, Ananda M. Chakrabarty, then a research scientist for the General Electric Co., developed a strain of bacteria that would degrade four of the major components of crude oil. He did this by taking plasmids from several different strains, each of which gave the original strain a natural ability to degrade one of the crude oil components, and putting them into a single strain. The new bacterium was designed to be placed on an oil spill to break down the oil into harmless products by using it for food, and then to disappear when the oil was gone. Because anyone could take and reproduce the microbe once it was used, Chakrabarty applied for a patent on his invention. The U.S. Patent and Trademark Office granted a patent on the process by which the bacterium was developed and on a combination of a carrier (such as straw) and the bacteria. It refused to grant patent protection on the bacterium itself, contending that living organisms other than plant were not patentable under existing law. On appeal, the Court of Customs and Patent Appeals held that the inventor of a genetically engineered micro-organism whose invention otherwise met the legal requirements for obtaining a patent could not be denied a patent solely because the invention was alive. The Supreme Court affirmed.

The majority opinion characterized the issue as follows:³

The question before us in this case is a narrow one of statutory interpretation requiring us to construe 35 U.S.C. §101, which provides:

"Whoever invents or discovers any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof, may obtain a patent therefor, subject to the conditions and requirements of this title."

Specifically, we must determine whether respondent's micro-organism constitutes a "manufacture" or "composition of matter" within the meaning of the statute.

After evaluating the words of the statute, the policy behind the patent laws, and the legislative history of section 101 of the patent statutes and of the two plant protection Acts, the Court ruled that Congress had not intended to distinguish between unpatentable and patentable subject matter on the basis of living versus nonliving, but on the basis of "products of nature, whether living or not, and human-made inventions."⁴ Therefore, the majority ruled, "[t]he patentee has produced a new bacterium with markedly different characteristics from any found in nature and one having potential for significant utility. His discovery is not nature's handiwork, but his own; accordingly it is patentable subject matter under §101."⁵ The majority did not see their decision as extending the limits of patentability beyond those set by Congress.

The Court found that, in choosing such expansive terms as "manufacture" and "composition of matter"—words that have been in every patent statute since 1793—Congress plainly intended the patent laws to have a wide

³*Diamond v. Chakrabarty*, 100 S.Ct. 2204, 2207 (1980).

⁴*Ibid.*, p. 2,210.

⁵*Ibid.*, p. 2,208.

scope. Moreover, when these laws were last re-codified in 1952, the congressional committee reports affirmed the intent of Congress that patentable subject matter "include anything under the sun that is made by man."⁶ The Court acknowledged that not everything is patentable; laws of nature, physical phenomena, and abstract ideas are not.

The Court found the Government's arguments unpersuasive. Specifically, that passing the Plant Patent Act of 1930 and the Plant Variety Protection Act of 1970, which excluded bacteria, was evidence of congressional understanding that section 101 did not apply to living organisms; otherwise, these statutes would have been unnecessary. In disagreeing, the Court stated that the 1930 Act was necessary to overcome the belief that even artificially bred plants were unpatentable products of nature and to relax the written description requirement, permitting a description as complete as is "reasonably possible." As for the 1970 Act, the Court stated that it had been passed to extend patent-like protection to new sexually reproducing varieties, which, in 1930, were believed to be incapable of reproducing in a stable, uniform manner. The 1970 Act's exclusion of bacteria, which indicated to the Government that Congress had not intended bacteria to be patentable, was considered insignificant for a number of reasons.

The Government had also argued that Congress could not have intended section 101 to cover genetically engineered micro-organisms, since the technology was unforeseen at the time. The majority responded that the very purpose of the patent law was to encourage new, unforeseen inventions, which was why section 101 was so broadly worded. Furthermore, as for the "gruesome parade of horrors"⁷ that might possibly be associated with genetic engineering, the Court stated that the denial of a patent on a micro-organism might slow the scientific work but certainly would not stop it; and the consideration of such issues involves policy judgments that the legislative and executive

branches of Government, and not the courts, are competent to make. It further recognized that Congress could amend section 101 to specifically exclude genetically engineered organisms or could write a statute specifically designed for them.

The dissenting Justices agreed that the issue was one of statutory interpretation, but interpreted section 101 differently. They saw the two plant protection Acts as strong evidence of congressional intent that section 101 not cover living organisms. In view of this, the dissenters maintained that the majority opinion was actually extending the scope of the patent laws beyond the limit set by Congress.

The stated narrowness of the Court's decision may limit its impact as precedent in subsequent cases that raise similar issues, although not necessarily. Certainly, the decision applies to any genetically engineered micro-organism. It is a technical distinction without legal significance that most of the work being done on such organisms involves recombinant DNA (rDNA) techniques, which Chakrabarty did not use. The real question is whether or not it would permit the patenting of other genetically engineered organisms, such as plants, animals, and insects. Any fears that the decision might serve as a legal precedent for the patenting of human beings in the distant future are totally groundless. Under our legal system, the ownership of humans is absolutely prohibited by the 13th amendment to the Constitution.

Although the *Chakrabarty* case involved a micro-organism, there is no reason that its rationale could not be applied to other organisms. In the majority's view, the crucial test for patentability concerned whether or not the micro-organism was manmade. Conceptually, there is nothing in this test that limits it to micro-organisms. The operative distinction is between humanmade and naturally occurring "things," regardless of what they are. Thus, the *Chakrabarty* opinion could be read as precedent for including any genetically engineered organism (except humans) within the scope of section 101. Whether a court in a subsequent case will interpret *Chakrabarty* broadly or narrowly cannot be predicted.

⁶S. Rept. No. 1979, 82d Cong., 2d sess., p. 5, 1952; H.R. Rept. No. 1923, 82d Cong., 2d sess., p. 6, 1952, cited in *Diamond v. Chakrabarty*, 100 S.Ct. 2204, 2207 (1980).

⁷*Diamond v. Chakrabarty*, 100 S.Ct. 2204, 2211 (1980).

Even if section 101 were interpreted as covering other genetically engineered organisms, they probably could not be patented for failure to meet another requirement of the patent laws—the enablement requirement. It is generally impossible to describe a living organism in writing with enough detail so that it can be made on the basis of that description. Relaxing this requirement for plants was one reason behind the Plant Patent Act of 1930. For micro-organisms, the problem is solved by depositing a publicly available culture with a recognized national repository and referring to the accession number in the patent.* While such an approach

*This procedure was accepted by the Court of Customs and Patent Appeals (CCPA) in upholding a patent on a *process* using micro-organisms. *Application of Argoudelis*, 434 F.2d 1390 (CCPA 1970). This procedure should also be acceptable for patents on micro-organisms themselves.

may be theoretically possible for animals and insects, it may be logistically impractical. However, if tissue culture techniques advance to the point where genetically engineered organisms can be made from single cells and stored indefinitely in that form, there appears to be no reason to treat them any differently than micro-organisms, in the absence of a specific statute prohibiting their patentability.

Potential impacts of the decision and related policy issues

During the 8-year history of the *Chakrabarty* case and the surrounding public debate, numerous assertions were made about the potential impacts of permitting patents on genetically engineered organisms. They ranged from more immediate effects on the biotechnology industry, the patent system, and academic research to the long-term impacts on genetic diversity and the food supply. In addition, two major policy issues that have been raised are the morality of patenting living organisms; and the propriety of permitting private ownership of inventions from publicly funded research.

Impacts on industry

The basic question for industry is the extent to which permitting patents on genetically engineered organisms will stimulate both their development and the growth of the industries employing them. To ascertain this requires first an examination of the theory and social policies underlying the patent system.

THE RELATIONSHIP BETWEEN PATENTS AND INNOVATION

The patent system is supposed to stimulate innovation—the process by which an invention is brought into commercial use—because the inventor does not receive financial rewards until the invention is used commercially. The Constitution itself presumes this, as do the statutes enacted pursuant to the patent clause in article I, section 8. Attempts have been made to subject this presumption to empirical analysis; but innovation is extraordinarily complex and involves interacting factors that are difficult to separate. In addition, the existence of patents and trade secrets as alternative means for protection makes it almost impossible to study the effects of patents alone on invention and innovation.*

A major reason for the lack of empirical studies has been the lack of appropriate data. The information available on the number of patents applied for and issued does not indicate the importance, economic benefits, or economic costs of inventions (whether patented or unpatented) that may not have existed at all or may have been created more slowly if not for the patent system. In Presi-

Several reasonable arguments have been presented to support the presumption that the patent system stimulates innovation. First, the potential for the exclusive commercialization of a new product or process creates the incentive to undertake the long, risky, and expensive process from research through development to marketing. At every stage of innovation—from defining priorities and making initial estimates of an invention's value to advertising the finished product—the inventor and his backers must spend time, money, and effort, not only to develop a product but to convince others of its worth. Only a small percentage of new ideas or inventions survive. If a competitor, particularly a larger firm with a well-developed marketing capability, were free to copy a product at this point, smaller firms would have little incentive to undertake the process of innovation.

Second, the information and new knowledge disclosed by the patent allows others to develop competing, and presumably better, products by improving on the patented product or "inventing around" it. Third, patents may reduce unnecessary costs to individual firms, thereby freeing resources for further innovation. Once a patent is issued, competitors can redirect research and development (R&D) funds into other areas. For the firm holding the patent, maintaining control over the technology is theoretically less expensive, since the costs of trade secret protection are no longer required.**

Anecdotal accounts support the proposition that patents stimulate innovation; probably the best known is the story of penicillin. Although

Sir Alexander Fleming had discovered a promising weapon against bacterial infection, it took him over 10 years to get the money and facilities he needed to purify and produce penicillin in bulk. Only World War II and an international effort finally accomplished that task. Sir Howard Florey, who shared the Nobel prize with Fleming for developing penicillin, attributed the delay to their not having patented the drug, which he termed "a cardinal error."¹⁰

Some have claimed that the monopoly power of a patent can be used to retard innovation. A corporation can legally refuse to license a patent on a basic invention to holders of patents on improvements, thus protecting its product from becoming less attractive or obsolete. On the other hand, unless the corporation can satisfy the market for its product, it is usually in its economic interest to engage in cross-licensing arrangements with holders of improvement patents; it receives royalties and all parties can market the improved product. Cross-licensing has been misused several times by a few dominant firms in an attempt to exclude innovative new firms from their markets. Such arrangements violate the antitrust laws. Whether or not that body of law adequately prevents patent misuse is beyond the scope of this report.

THE ADVANTAGES OF PATENTING LIVING ORGANISMS

Given the presumed connection between patents and innovation, the next question is whether patenting a living organism would add significant protection for the patent holder, or whether alternative approaches would be sufficient. In this context, it is necessary to focus on the present industrial applications—which involve only micro-organisms—to examine alternative forms of patent coverage and to compare the protection offered by trade secrecy with that offered by patents.

Opinions vary widely among spokesmen for the genetic engineering companies on the value of patenting micro-organisms.¹¹ Spokesmen for Genentech, Inc., have stated numerous times

dent Carter's recent report on industrial innovation, the patent policy committee, composed of industry representatives having long experience with the patent system, recommended ways of enhancing innovation by improving the patent system, including the patenting of industrially important living organisms. However, they provided no hard economic data to support their recommendation.⁹

⁹Carole Kitti, and Charles L. Trozzo, *The Effects of Patent and Antitrust Laws, Regulations, and Practices on Innovation*, vol. II (Arlington, Va., Institute for Defense Analyses, 1976), pp. 2,9.

¹⁰U.S. Department of Commerce, *Advisory Committee on Industrial Innovation: Final Report*, September 1979, pp. 148-149.

¹¹Patent rights can be very expensive to enforce against an infringer, however, should litigation be necessary.

¹⁰Ibid, pp. 170-171.

¹¹D. Dickson, "Patenting Living Organisms: How to Beat the Bug-Rustlers," *Nature*, vol. 283, Jan. 10, 1980, pp. 128-129.

that such patents are crucial to the development of the industry, while others have stated their preference for trade secrecy.

Genentech's friend-of-the-court brief filed in the *Chakrabarty* case stated, "The patent incentive did, and doubtless elsewhere it will, prove to be an important if not indispensable factor in attracting private support for life-giving research."¹² Genentech has also supported increased patent protection because, to attract top scientists to the company, it had to give assurances that they would be able to publish freely.¹³ This severely curtails any reliance on trade secrets.

The rationale behind the contrary position is based on the belief that the industry is moving so quickly that today's frontrunner is not necessarily tomorrow's, and that unique knowledge translates into competitive advantage. Thus, in a strategy similar to that of the advanced micro-electronics industry, firms may prefer to rely on trade secrets even for patentable inventions, coupled with an intense marketing effort once an invention has reached the commercial stage. The idea is to get the jump on competitors and to stay in front.¹⁴

The uncertainty about whether micro-organisms could be patented before the Supreme Court's decision does not appear to have hindered the development of the industry. Clearly, companies did not have any difficulty raising capital—e.g., before the decision, Cetus Corp. had a paper value of \$250 million without holding a single patent on a genetically engineered organism. Moreover, products such as insulin, human growth hormone, and interferon were being made, albeit in small quantities, by unpatented, genetically modified organisms. (See ch. 4.)

Before the decision, companies relied either entirely on trade secrecy for protection, or on a combination of patents on the microbiological process and the product and trade secret protection of the micro-organism itself. Considering

the existence of such protection, the question is what the actual advantages are to patenting the micro-organisms as well.

One advantage results from the ability of a living organism to reproduce itself. Developing a new microbe for a specific purpose, such as the production of human insulin, can be a long, difficult, and costly procedure. Yet once it is developed, it reproduces endlessly, and anybody acquiring a culture would have the benefit of the development process at little or no cost unless the organism were patented.

Often, a company is able to keep the microbe a trade secret, since only the product is sold. However, where the microbe is the product—such as with *Chakrabarty's* oil-eating bacterium—patenting the organism is the best means of protection. Moreover, even when a microbe itself can be kept under lock and key, a company desiring to patent the process in which it is used must place a sample culture in a public repository to meet the enablement requirement.

A competitor could legally obtain the micro-organism. If the competitor were to use it to make the product for commercial purposes, the company might suspect infringement but have difficulty proving it, especially when the product is not patented. The infringing activity would take place entirely within the confines of the competitor's plant. Mere suspicion is not sufficient legal grounds for inspecting the competitor's plant for evidence of infringement when the unpatented product could theoretically be made by many different methods besides the one patented.*

A second, but less certain, advantage provided by patenting the micro-organism is that even uses and products of the organism not discovered by the inventor would be protected indirectly. That is, while new uses and products could be patented by their inventors, those patents would be "dominated" by the micro-organism patent. Royalties would have to be paid

¹²Brief for Genentech as Amicus Curiae, p. 3.

¹³Thomas Kiley, Vice President and General Counsel for Genentech, personal communication, Apr. 15, 1980.

¹⁴Dickson, *op cit.*, p. 128.

*Some would answer this assertion by saying that a lawsuit could be started even on the basis of little evidence; the suing company would rely on the discovery process, which is liberal and wide-ranging, to provide any existing evidence of infringement.

whenever the micro-organism was used for commercial purposes. Whether this would be a significant advantage in practice is uncertain. Usually, only one product is optimally produced by a given micro-organism and only one micro-organism is best for a given process. Presumably, the micro-organism's inventor would also have discovered and patented its best use and product.

Another alternative to patenting a man-made micro-organism, besides trade secrecy, is to patent its manmade components. Examples of these include a plasmid containing the cloned gene, a sequence of DNA, or a synthetic gene made by the reverse transcriptase process. These components, which are nothing more than strings of inanimate chemicals, would not be unpatentable products of nature if they were made in the laboratory and were not identical to the natural material. Patenting them would not be equivalent to patenting the entire organism, since their function would be affected in varying degrees by the internal environment of their host. Nevertheless, the inventor of a particularly useful component, such as an efficient and stable plasmid, might want to patent it regardless of whether or not the organism could be patented, since it could be used in an indefinite number of different micro-organisms.

Thus, if Congress were to prohibit patenting of micro-organisms because they are alive, industry could compensate to a large degree by patenting inanimate components. On the other hand, if Congress allows the Supreme Court's decision to stand, certain components will undoubtedly still be patented. In fact, such patents may become more important than patents for micro-organisms, since the components are the critical elements of genetic engineering.

PATENT V. TRADE SECRET PROTECTION

Even with the advantages provided by patenting a micro-organism, a company could still decide to rely on trade secrecy. In choosing between these two options, it would evaluate the following factors:¹⁵

- whether the organism itself or the substance that it makes will be the commercial product,
- whether there is any significant doubt of its meeting the legal requirements for patenting,
- whether there is the likelihood of others discovering it independently,
- whether it is a pioneer invention,
- what its projected commercial life is and how readily others could improve on it if it were disclosed in a patent,
- whether there are any plans for scientific publication, and
- what the costs of patenting are versus reliance on trade secrecy.

The first two factors make the decision easy. Obviously, an organism like Chakrabarty's can best be protected by a patent. In most instances, the substance made by the organism is the commercial product. In that case, if there are significant doubts that the organism can meet all the legal requirements for patentability, the company would probably decide to rely on trade secrecy.

The next three factors require difficult decisions to be made on the basis of the characteristics of the new organism, its product, and the competitive environment. If research to develop a particular product is widespread and intense (as is the case with interferon), the risk of a competitor developing the invention independently provides a significant incentive for patenting. On the other hand, reverse engineering (examination of a product by experts to discover the process by which it was made) by competitors is virtually impossible for products of micro-organisms because of the variability and biochemical complexity of microbiological processes.

Thus, greater protection may often lie in keeping a process secret, even if the microbe and the process could be patented. This is especially true for a process that is only a minor improvement in the state of the art or that produces an unpatentable product already made by many competitors. The commercial life of the process might be limited if it were patented because infringement would be difficult to detect

¹⁵R. Saliwanchik, "Microbiological Inventions: Protect by Patenting or Maintain as a Trade Secret?" *Developments in Industrial Microbiology*, vol. 19, 1978, pp. 273, 277.

and not worth the time and money to prosecute. Reliance on trade secrecy might then extend its commercial life.

Most companies would patent truly pioneer inventions, which often provide the opportunity for developing large markets. Moreover, patents of this sort tend to have long commercial lives, since it is difficult to circumvent a pioneer invention and since any improvements are still subject to the pioneer patent. Furthermore, infringement is easy to detect because of the invention's trailblazing nature.

The last two factors involve considerations secondary to a product and its market. Obviously, any publication of the experiments leading to an invention foreclose the option of trade secrecy. Also, company must evaluate the options of protection via either patenting or trade secrecy in terms of their respective cost effectiveness.

IMPACT OF THE COURT'S DECISION ON THE BIOTECHNOLOGY INDUSTRY

The *Chakrabarty* decision will add some protection for microbiological inventions by providing companies with an additional incentive for the commercial development of their inventions, particularly in marginal cases, by lowering uncertainty and risk. A greater effect will result from the new information disclosed in patents on inventions that otherwise might have been kept secret indefinitely. Competitors and academicians will gain new knowledge as well as a new organism upon which to build. The Patent Office had deferred action on about 150 applications, while awaiting the Court's decision; as of December 1980, it was processing approximately 200 applications on micro-organisms.^{16*}

Depending on the eventual number and importance of patented inventions that would have otherwise been kept as trade secrets, the ultimate effect of the decision on innovation in the biotechnology industry could be significant.

¹⁶Rene Tegtmeyer, Assistant Commissioner for Patents, U.S. Patent and Trademark Office, personal communication, Jan. 8, 1981.

*These applications include about 100 on genetically engineered microbes and about 100 on cultures of strains isolated from nature.

Conversely, if the Court had reached the opposite decision, the industry would have been held back only moderately because of reasonably effective alternative means of protection.

Impacts of the Court's decision on the patent law and the Patent and Trademark Office

The key rationale supporting the Court's holding *Chakrabarty's* microbe to be patentable was the fact that it was manmade; its status as a living organism was irrelevant. The Patent Office interprets this decision as also permitting patents on micro-organisms found in nature but whose useful properties depend on human intervention other than genetic engineering,¹⁷ e.g., if the isolation of a pure culture of a microbial strain induces it to produce an antibiotic, that pure culture would be patentable subject matter.

Because of the complexity, reproducibility, and mutability of living organisms, the decision may cause some problems for a body of law designed more for inanimate objects than for living organisms. It raises questions about the proper interpretation and application of the requirements for novelty, nonobviousness, and enablement. In addition, it raises questions about how broad the scope of patent coverage on important micro-organisms should be and about the continuing need for the two plant protection Acts. These uncertainties could result in increased litigation, making it more difficult and costly for owners of patents on living organisms to enforce their rights.

The complexity of living matter will make it difficult for anyone examining the invention to determine if it meets the requirements for novelty, nonobviousness, and enablement. Micro-organisms can have different characteristics in different environments. Moreover, microbial taxonomists often differ on the precise classification of microbial strains. Even after expensive tests, uncertainty may still exist about whether a specific micro-organism is distinct from other known strains; scientists do not have complete

¹⁷*Ibid.*, Jan. 7, 1981.

knowledge of any single organism's biophysical and biochemical mechanisms. Consequently, there may be cases where it is difficult to know the prior art precisely enough to make a determination of novelty.

Similarly, microbial complexity raises problems in determining nonobviousness because there are so many different ways of engineering a new organism with a desired trait—e.g., a gene could be inserted into a given plasmid at several different positions. If a microbe with the gene at one position in the plasmid were patented, could a patent be denied to an otherwise structurally identical organism with the gene at a different position because the second was obvious? Perhaps not. The second organism would probably not be an obvious invention if it provided significantly more of the product, a better quality product under similar fermenting conditions, or the same product under cheaper operating conditions.

As to enablement, the major problem has been discussed previously; placing a culture of the micro-organism into a repository is the accepted solution. One problem with repositories, however, is their potential misuse. In a case involving alleged price fixing and unfair competition—e.g., the Federal Trade Commission found that micro-organisms placed in a public repository pursuant to process and product patents on the antibiotic Aureomycin did not produce the antibiotic in commercially significant amounts; in actual practice, other strains were being used for production, and the company involved was able to benefit from a patent, while, in effect, retaining the crucial micro-organism as a trade secret.^{18*}

Complexity also raises questions about the appropriate scope of patent coverage. In a patent, the inventor is permitted to claim his invention as broadly as possible, so long as the claims

made do not overlap with any "prior art" or obvious extensions thereof—e.g., a person who developed a particular strain of *Escherichia coli* that produced human insulin through a genetically modified plasmid could be entitled to a patent covering *all* strains of *E. coli* that produce the insulin in the same way. Chakrabarty's patent application—e.g., claimed "a bacterium from the genus *Pseudomonas* containing therein at least two stable energy generating plasmids, each of said plasmids providing a separate hydrocarbon degradative pathway." Several species and hundreds of strains of *Pseudomonas* fit this description. A patent limited to a particular microbial strain is not particularly valuable because it can easily be circumvented by applying the inventive concept to a sister strain; on the other hand, a patent covering a whole genus of micro-organism (or several) may retard competition. This problem will probably be resolved by the Patent Office and the courts on a case-by-case basis.

Another aspect of the same problem is whether a patent on an organism would cover mutants. It would not if the mutation occurred spontaneously and sufficiently altered the claimed properties. However, if a new organism were made in a laboratory with a patented organism as a starting point, the situation would be analogous to one where an inventor can patent an improved version of a machine but must come to terms with the holder of the "dominant" patent before marketing it.

The *Chakrabarty* decision also raises questions about the scope of section 101 and its relation to the plant protection Acts—e.g., plant tissue culture is, in effect, a collection of micro-organisms; should it be viewed as coming under section 101 instead of either of the plant protection Acts? Could plants excluded under these Acts—such as tuber-propagated plants or first-generation hybrids—be patented under section 101? Could any plants or seeds be patented under section 101, and if so, is there still a need for the plant protection Acts? If there is a need, would the Acts be administered better by only one agency? The Senate Committee on Appropriations has directed the Departments of Commerce and Agriculture to submit a report

¹⁸*American Cyanamid Co., et. al.*, 63 FTC 1747, 1905 n. 14 (1963), vacated and remanded, 363 F.2d 757 (6th Cir. 1966), readopted 72 FTC 623 (1967), affirmed 401 F.2d 574 (6th Cir. 1968), cert. denied, 394 U.S. 920 (1969).

*The company had maintained that sec. 112 simply required it to deposit a strain that conformed to the description of the one found in the patent application. However, it is often the case with bacteria that many strains of a species will conform to even the most precisely written description.

within 120 days of the *Chakrabarty* decision on the advisability of shifting the examining function to USDA.¹⁹ As of December 1980, this issue was still under study. These questions could be resolved by the courts, but they are probably more amenable to a statutory solution.

Another effect of the decision could be on patent enforcement. The various uncertainties discussed above may have to be resolved through costly litigation. Moreover, in specific cases, the problems associated with describing a micro-organism in sufficient detail may increase the chances that a patent will be declared invalid. In any event, litigation costs would probably increase as more expert testimony is needed.

The fact that organisms mutate might introduce still another complication into infringement actions. A deposited micro-organism is the standard by which possible infringement would be judged. If it has mutated with respect to one of its significant characteristics, a patent holder who is seeking to prove infringement may have no case. While this problem does not appear to be amenable to a statutory solution, the risk of such a mutation is actually quite small.*

Because a living invention reproduces itself, the statutory definition of infringement may have to be changed. Presently, infringement consists of making, using, or selling a patented invention without the permission of the patent holder. Theoretically, someone could take part of a publicly available micro-organism culture, reproduce it, and give it away. Arguably, this is not "making" the invention, and the patent holder would have the burdensome and expensive task of going after each user. The two plant protection statutes deal with this problem by specifically prohibiting unauthorized reproduction of the protected plant. This approach may be necessary for other living inventions.

How all of these uncertainties will affect the Patent Office's processing of applications cannot be predicted. Currently, the average processing time for all applications is 22 months; separate

information on genetic engineering applications is not available.²⁰ It may take examiners longer to process applications on micro-organisms than for those covering only microbiological processes or products because of the interpretive problems mentioned. Moreover, the Patent Office will have to develop greater expertise in molecular genetics—a frontier scientific field that has only recently been the subject of patent applications. On the other hand, the Office generally faces this problem for any new area of technology.

In terms of increased numbers of applications, the decision is not expected to have a significant effect on the Patent Office operations in the next few years. The Office receives approximately 100,000 applications a year, and it has about 900 examiners, each processing an average of about 100 applications per year. Figures on the number of applications on genetically engineered organisms vary, depending on how the category is defined, and precise information has not been tabulated by the Patent Office. Rough estimates indicate that in February 1980 about 50 applications were pending, and by December 1980, that number had increased to about 100. Applications are being filed at the rate of about 5 per month. Also, just over 100 are pending on microbes that have been isolated and purified from natural sources, but have not been genetically engineered. Four examiners are working on both categories as well as others. Thus, in view of the total operations of the Office, these applications require only a small part of its resources. Over the next few years, the number is expected to increase because of the decision and developments in the field but not to a point where more than a few additional examiners will be needed.²¹

Impact of the Court's decision on academic research

Many academicians have voiced concerns about the effects on research of the *Chakrabarty* decision and the commercialization of molecular biology in general. They claim that the re-

¹⁹S. Rept. No. 96-251, 96th Cong. 1st sess., 1979, p. 46.

*Most micro-organisms can be stored in a freeze-dried form, which entails virtually no risk of mutation.

²⁰Rene Tegtmeier, personal communication, Dec. 15, 1980.

²¹*Ibid.*, Dec. 15, 1980, and Jan. 8, 1981.

sults of rDNA research are not being published while patent applications are pending, discussion at scientific meetings is being curtailed, and novel organisms are less likely to be freely exchanged. A related concern is that scientific papers may not be citing the work of other scientists to avoid casting doubt on the novelty or inventiveness of the author's work, should he decide to apply for a patent. Finally, there is concern that the granting of patents on basic scientific processes used in the research laboratory will directly impede basic research—e.g., two scientists have recently been granted a patent on the most fundamental process of molecular genetic technology—the transfer of a gene in a plasmid using rDNA techniques.²² The patent has been transferred to the universities where they did their work—Stanford and the University of California at San Francisco (UCSF). Although both universities have stated they would grant low-royalty licenses to anyone who complied with the National Institutes of Health (NIH) Guidelines, subsequent owners of fundamental process patents may not be so altruistic.

There are several reasons for believing that these concerns, although genuinely held, are somewhat overstated. First, patents on fundamental scientific processes or organisms should not directly hinder research. The courts have interpreted patent coverage as not applying to research; in other words, the patent covers only the commercial use of the invention.²³ Also, it would be difficult and prohibitively expensive for a patent holder to bring infringement actions against a large number of geographically separated scientists. Second, patents ultimately result in full disclosure. If patents were not available, trade secrecy could be relied on, with the result that important information might never become publicly available. Third, although delays occur while a patent application is pending, they often happen anyway while experiments are being conducted or while articles

are being prepared for publication because of the competitive nature of modern science.

Essentially, the issue is the effect of the commercialization of research results on the research process itself. Even if patents were not available for biological inventions, the inventor would simply keep his results secret if he were interested in commercialization. Viewed from this perspective, it is difficult to see why the availability of patents should affect the exchange of scientific information in genetic research any more than it does in any other field of research with commercial potential. The *Chakrabarty* decision may inhibit the dissemination of information only if it creates an atmosphere that stimulates academic scientists to commercialize their findings. However, if it encourages them to rely on patents rather than on trade secrets, it will ultimately enhance the dissemination of information.

Impacts of the Court's decision on genetic diversity and the food supply

Some public interest groups have claimed that patenting genetically modified organisms will adversely affect genetic diversity and the food supply. The claim is based on an analogy to a situation alleged to exist for plants. Briefly, the groups claim that patenting micro-organisms will irrevocably lead to patents on animals, which will have the same deleterious effects on the animal gene pool and the livestock industry as the two plant protection Acts have had on the plant gene pool and the plant breeding industry. The alleged effects are: loss of germplasm resources as a result of the elimination of thousands of varieties of plants; the increased risk of widespread crop damage from pests and diseases because of the genetic uniformity resulting from using a single variety; and the increasing concentration of control of the world's food supply in a few multinational corporations through their control of plant breeding companies.²⁴

Only limited evidence is available, but no conclusive connection has been demonstrated be-

²²U.S. Patent No. 4,237,224, issued Dec. 2, 1980.

²³*Kaz Manufacturing Co. v. Chesebrough-Ponds, Inc.*, 211 F. Supp. 815 (S.D.N.Y. 1962) (dictum), *affirmed* 317 F.2d 679 (2d Cir. 1963); *Chesterfield v. United States*, 159 F. Supp. 371 (Ct. Cl. 1958); *Dugan v. Lear Avia*, 55 F. Supp. 223 (S.D.N.Y. 1944) (dictum); *Akro Agate Co. v. Master Marble Co.*, 18 F. Supp. 305 (N.D.W.Va. 1937).

²⁴Brief for the Peoples' Business Commission as Amicus Curiae, pp. 6-13, *Diamond v. Chakrabarty*, 100 S. Ct. 2204 (1980).

tween the plant protection laws and the loss of genetic diversity, the encouragement of using a single variety, and any increased control by a few corporations of the food supply. (For a detailed discussion, see ch. 8.) Therefore, any connection between patenting micro-organisms and potential detrimental impacts on the livestock industry appears tenuous at best. The assumptions that the *Chakrabarty* decision will inevitably lead to patenting animals, and that the consequences will be the same as those claimed to result from granting limited ownership rights to varieties of plants, are speculative.

The morality of patenting living organisms

The moral issue is difficult to analyze because it embodies at least three overlapping questions: whether it is moral to grant exclusive rights of ownership to a living species; whether patents on lower forms of life will inevitably lead to genetic engineering of humans; and whether patenting organisms undermines the generally held belief in the uniqueness and sanctity of life, especially human life.

It is difficult to assess the extent of the belief that patenting living organisms is intrinsically immoral, and no such assessment has been done. Its extent and intensity will probably be directly correlated with the complexity of the organism involved. Fewer people will be disturbed about patenting micro-organisms than about patenting cattle. A belief in the immorality of patenting a living organism is a value judgment to which Congress may wish to give some consideration.

The second aspect of the moral issue revolves around the well-known metaphor of the "slippery slope"—the fear that the first steps along the path of genetic engineering may irrevocably lead to man. Technology, at times, appears to have its own momentum; the aphorism "what can be done, will be done" has been true in the past. Thus, some people fear that patenting micro-organisms may indeed set a dangerous precedent and encourage the technology to progress to the point of the ultimate dehumaniza-

tion—the engineering of people as an industrial enterprise.²⁵

The *Chakrabarty* opinion was written in narrow terms. But while its reasoning might be applied to a future case involving an animal or insect, it simply could not be used to justify the patenting of human beings because of the 13th amendment to the Constitution, which prohibits the ownership of humans.

One way to negotiate the slippery slope is to deal directly with the adverse aspects of the technology. Barriers can be erected along the slope; the Constitution already protects humans. Congress can erect other barriers by statute, specifically drawing lines as to which organisms can or cannot be patented.

The third part of the issue is religious or philosophical in nature. For many, the patenting of a living organism undermines the awe and deep respect they hold for the unique nature of life. Moreover, it raises apprehensions of an ultimate threat to concepts of the nature of humanity and its place in the universe. To these people, if life can be engineered and patented, perhaps it is not special or sacred. If this is true of lower organisms, why would human beings be different? (This and other aspects of the morality issue are discussed in greater detail in ch. 13.)

Private ownership of inventions from publicly funded research

Much of the basic research in molecular genetics has been funded by Federal grants. Most of the work leading to the development of rDNA techniques—e.g., was performed at Stanford University and UCSF under NIH grants. The scientists involved have received a patent on that fundamental scientific process. Some opponents of patenting organisms have argued that private parties should not be permitted to own inventions resulting from federally funded R&D; and in any event, there is something special about molecular genetics that requires the Federal Government to retain ownership of

²⁵Ibid., p. 25.

federally funded inventions and to make them generally available through nonexclusive licenses.

Until recently, there had been no comprehensive, governmentwide policy regarding ownership of patents on federally funded inventions. Some agencies, such as the Department of Health and Human Services (DHHS), permitted nonprofit institutional grantees to own patents on inventions (subject to conditions deemed necessary to protect the public interest) if they had formal procedures for administering them. However, most agencies generally retained title to such patents, making them available to anyone in the private sector for development and possible commercialization through nonexclusive licenses.

The rationale behind the policy was simply that inventions developed by public money should be available to all—including private industry—on a nonexclusive basis. This arrangement had been criticized as not providing sufficient incentive for industry to take the risks to develop the inventions. Of the more than 28,000 patents owned by the Government, less than 4 percent have been successfully licensed; on the other hand, universities, which do grant exclusive licenses on patents that they own, have been able to license 33 percent of their patents.²⁶

On December 12, 1980, President Carter signed the Government Patent Policy Act of 1980. The Act sets forth congressional policy that the patent system be used to promote the utilization of inventions developed under federally supported R&D projects by nonprofit organizations and small businesses. To this end, the organization or firm may elect to retain title to those inventions, subject to various conditions designed to protect the public interest. Such conditions include retention by the funding agency of a nonexclusive, irrevocable, paid-up license to use the invention, and the right of the Government to act where efforts are not being made to commercialize the invention, in cases of health or safety needs, or when the use of the invention is required by Federal regulations.

There is still the question of whether patents on molecular techniques or genetically engineered micro-organisms are sufficiently different to merit exception from any general patent policy decided on by Congress. For some, the molecular genetic techniques are unique because they are powerful scientific tools that can manipulate the life processes as never before. However, in a November 1977 report, NIH took the following position with regard to patents on rDNA inventions developed under DHHS-NIH support:^{27*}

There are no compelling economic, social, or moral reasons to distinguish these inventions from others involving biological substances or processes that have been patented, even when partially or wholly developed with public funds.

The report was prompted by the Stanford-UCSF patent application. Even though the application was in accord with the funding agreements between the institutions and NIH, the universities requested a formal NIH opinion on the issue in view of the intense public interest in rDNA research. NIH solicited comments from a group of approximately 67 individuals, ranging from academic and industrial scientists to students, lawyers, and philosophers.²⁸ The review and analysis of the responses were referred to the Federal Interagency Committee on rDNA Research, the Public Health Service, and the Office of the General Counsel of the Department of Health, Education, and Welfare (now DHHS). A fairly uniform consensus on the above-quoted finding developed in this process; the one significant dissenter, the Department of Justice, contended that the Government should retain ownership of any invention resulting from federally funded rDNA research because of the great public interest in that research.

²⁷The *Patenting of Recombinant DNA Research Inventions Developed under DHEW Support: An Analysis by the Director, National Institutes of Health*, November 1977, p. 16.

*The report further concluded that no change was necessary in the basic NIH policy permitting nonprofit organizations to own patents on inventions developed under contracts or grants from the Department of Health, Education, and Welfare (now DHHS), subject to several conditions to protect the public interest. The only recommended change was that the formal agreements between NIH and the institutions be amended to require that any licensees of institutional patent holders comply with the containment standards of the NIH Guidelines in any production or use of rDNA molecules under the license agreement.

²⁸*Ibid.*, app. I, pp. 5-8.

²⁶S. Rept. No. 96-480, 96th Cong. 1st sess. 1979, p. 2.

Issue and Options

ISSUE: To what extent could Congress provide for or prohibit the patentability of living organisms?

In its *Chakrabarty* opinion, the Supreme Court stated that it was undertaking only the narrow task of determining whether or not Congress, in enacting the patent statutes, had intended a manmade micro-organism to be excluded from patentability solely because it was alive. Moreover, the opinion specifically invited Congress to overrule the decision if it disagreed with the Court's interpretation.

Congress has several options. It can act to resolve the questions left unanswered by the Court, overrule the decision, or develop a comprehensive statutory approach. Most importantly, Congress can draw lines; it can decide which organisms, if any, should be patentable.

OPTIONS

A: Congress could maintain the status quo.

Congress could choose not to address the issue of patentability and allow the law to be developed by the courts. The advantage of this option is that issues will be addressed as they arise in the context of a tangible, nonhypothetical case. Some of the issues raised in the debate on patenting may turn out to be irrelevant as the technology and the law develop. Moreover, many of the uncertainties raised by the *Chakrabarty* decision regarding provisions of the patent law other than section 101 may be incapable of statutory resolution. The complexity of living organisms and the increase in knowledge of molecular genetics will raise such broad and varied questions that legal interpretations of whether a particular biological invention meets the requirements of novelty, nonobviousness, and enablement will best be done on a case-by-case basis by the Patent Office and the Federal courts.

There are two disadvantages to this option. First, a uniform body of law may take time to develop, since judicial decisions about new legal questions by different Federal courts may ini-

tially conflict. Second, the Federal judiciary is not designed to take sufficient account of the broader political and social interests involved.

B: Congress could pass legislation dealing with the specific legal issues raised by the Court's decision.

Many of the legal questions do not readily lend themselves to statutory resolution. However, three questions are fairly narrow and well-defined and may therefore be better resolved by statute: 1) Is there a continuing need for the plant protection Acts if plants can be patented under section 101? 2) If there is a continuing need for these Acts, could they be administered better by one agency? 3) Should the definition of infringement be clarified by amending section 271 of the Federal Patent Statutes (title 35 U.S.C.) to include reproduction of a patented organism for the purpose of selling it?

Congressional action to clarify these issues would provide direction for industry and the Patent Office, and it would obviate the need for a resolution through costly, time-consuming litigation. Lessening the chances of litigation or the chances of a patent being declared invalid will provide some stimulation for innovation by lessening the risks in commercial development. In addition, Congress could determine that the plant protection Acts could be better administered by one agency or should be incorporated under the more general provisions of the patent law; if so, some administrative expenses probably could be saved.

C: Congress could mandate a study of the plant protection Acts.

Two statutes, the Plant Patent Act of 1930 and the Plant Variety Protection Act of 1970, grant ownership rights to plant breeders who develop new and distinct varieties of plants. They could serve as a model for studying the broader, long-term potential impacts of patenting living organisms. An empirical study of the impacts of the plant protection laws has not been done. Such a study would be timely, not

only because of the *Chakrabarty* decision, but also because of allegations that the Acts have encouraged the planting of uniform varieties, loss of germplasm resources, and increased concentration in the plant breeding industry. In addition, information about the Acts' affect on innovation and competition in the breeding industry would be relevant to this aspect of the biotechnology industry. However, it may be extremely difficult to isolate the effects of these laws from the effects of other factors.

D: Congress could prohibit patents on any living organism or on organisms other than those already subject to the plant protection Acts.

By prohibiting patents on any living organisms, Congress would be accepting the arguments of those who consider ownership rights in living organisms to be immoral, or who are concerned about other potentially adverse impacts of such patents. Some of the claimed impacts are: 1) patents would stimulate the development of molecular genetic techniques, which will eventually lead to human genetic engineering; 2) patents contribute to an atmosphere of increasing interest in commercialization, which will discourage the open exchange of information crucial to scientific research; and 3) plant patents and protection certificates have encouraged the planting of uniform varieties, loss of germplasm resources, and increasing concentration in the plant breeding industry. Also, by repealing the plant Acts, Congress would be reversing the policy determination it made in 1930 and in 1970 that ownership rights in novel varieties of plants would stimulate plant breeding and agricultural innovation.

A prohibitory statute would have to deal with those organisms at the edge of life, such as viruses. Although there are uncertainties and disagreements in classifying some entities as living or nonliving, Congress could be arbitrary in its inclusions and exclusions, so long as it clearly dealt with all of the difficult cases.

This statute by itself would slow but not stop the development of molecular genetic techniques and the biotechnology industry because there are several good alternatives for maintaining exclusive control of biological inventions:

maintaining organisms as trade secrets; patenting microbiological processes and their products; and patenting the inanimate components of a genetically engineered micro-organism, such as plasmids, which are the crucial elements of the technique anyway. The development would be slowed primarily because information that might otherwise become public would be kept as trade secrets. A major consequence would be that desirable products would take longer to reach the market. Also, certain organisms or products that might be marginally profitable yet beneficial to society, such as some vaccines, would be less likely to be developed. In such cases, the recovery of development costs would be less likely without a patent to assure exclusive marketing rights.

Alternatively, Congress could overrule the *Chakrabarty* decision by amending the patent law to prohibit patents on organisms other than the plants covered by the two statutes mentioned in option C. This would demonstrate congressional intent that living organisms could be patented only by specific statute and alleviate concerns of those who fear the "slippery slope."

E: Congress could pass a comprehensive law covering any or all organisms (except humans).

This option recognizes the fact that Congress can draw lines where it sees fit in this area. It could specifically limit patenting to micro-organisms or encourage the breeding of agriculturally important animals by granting patent rights to breeders of new and distinct breeds. Any fears that such patents would eventually lead to patents on human beings would be unfounded, since the 13th amendment to the Constitution, which abolished slavery, prohibits ownership of human life.

The statute would have to define included or excluded species with precision. Although there are taxonomic uncertainties in classifying organisms, Congress could arbitrarily include or exclude borderline cases.

A statute that permitted patents on several types of organisms could be modeled after the Plant Variety Protection Act—e.g., it should cover organisms that are novel, distinct, and

uniform in reproduction; such terms would have to be defined. Infringement should include the unauthorized reproduction of the organism—although reproduction for research should be excluded to allow the development of new varieties. In fact, consideration should be given to covering in one statute plants and all other organisms that Congress desires to be patentable. This would provide the advantage of comprehensiveness and uniform treatment; it could also address the problems discussed under option B.

The impact of this law cannot be assessed precisely. A comprehensive statute would stimulate the development of new organisms and their products and would encourage dis-

semination of technical information; however, such a statute is not essential to the development of the biotechnology industry, since incentives and alternative means for protection already exist. The secondary impacts on society of the legislation are even harder to assess because of the scarcity of data from which to draw conclusions. The policy judgments will have to be made by Congress after it weighs the opinions of the various interest groups. Through legislation, Congress has the chance to balance competing views on this controversial issue and, if necessary, to alleviate the primary concerns about the long-term impacts of the decision—that higher organisms will inevitably be patented.

In de serie studierapporten verschenen:

	<u>Prijs</u>
1. Rapport van de Commissie Veehouderij - Welzijn Dieren. Den Haag, 1975.	f 10,-
1a. Report of the Dutch Committee of Experts on Animal Husbandry and Welfare. Den Haag, 1977.	f 5,-
2. Ontwikkelingsplan dierlijk produktie onderzoek. Den Haag, 1976:	
deel I: Ontwikkeling van het dierlijk produktie onderzoek in hoofdlijnen	f 5,-
deel II: Ontwikkeling van het dierlijk produktie onderzoek per deelterrein	f 20,-
deel III: Ontwikkelingsplan dierlijk produktie onderzoek werkwijze	f 5,-
3. Rapport van de Stuurgroep Alternatieve Landbouw. Den Haag, 1977.	-
4. Verslag van de Werkgroep Natuur- en Landschapsbeheer door Landbouwbedrijven. 1979.	-
5. De voorlichting over het landbouwkundig onderzoek aan het algemene publiek. Den Haag, 1980.	-
6. Basis voor onderzoekvoorstellen betreffende (industriële) zonne-energie winningsprocessen afgeleid van biologische principes. Den Haag, 1980.	f 12,50
7. De toelevering van informatie over lopend onderzoek aan gegevensbestanden. Veerman, J., Den Haag, juli 1980.	f 5,-
8. De omvang van het landbouwkundig onderzoek. Den Haag, 1980.	f 5,-
9. Biotechnologie in het landbouwkundig onderzoek. Den Haag, januari 1981.	f 12,50
10. Meerjarenvisie landbouwkundig onderzoek 1982-1986	f 15,-
11. Industriële toepassingen van landbouwgrondstoffen. Den Haag, 1981.	f 10,-
12. Voorzieningen voor landbouwwetenschappelijke informatie- verzorging. Den Haag, 1982.	f 12,50
13. Energiegewassen in Nederland. Den Haag, 1982.	f 10,-
14a. Genetische manipulatie in dienst van de landbouw. Den Haag, 1982.	f 10,-
14b. Commerciële ontwikkelingen op het gebied van de planten- biotechnologie. Den Haag, 1983.	f 7,50
14c. Ontwikkelingen in het moleculair en celbiologisch onderzoek ten behoeve van de dierlijke produktie. Den Haag, 1983.	f 10,-

In de serie research management studies verschenen:

	<u>Prijs</u>
1. Projectbeschrijving en projectbeheer in het landbouwkundig onderzoek. 2e herziene druk, Den Haag, 1969.	f 5,-
2. Economische evaluatie van het landbouwkundig onderzoek. Den Haag, 1970.	f 5,-
3. Organisatiestructuur landbouwkundig onderzoek en achtergronden van haar totstandkoming. Verkaik, A.P., Den Haag, 1972.	f 5,-
4. Waarheen met de structuur van het landbouwkundig onderzoek. Verkaik, A.P., Den Haag, 1971.	f 5,-
5. Van proefveld naar klimaatkamer. Commissie Fytotrons TNO. Den Haag, 1972.	f 5,-
6. Rubriceringsschema 1972 Landbouwkundig Onderzoek. Commissie herziening rubriceringsschema. Den Haag, 1972.	f 5,-

7. Beschouwing over de organisatie van het onderzoek in Nederland.
Wansink, G. en anderen. Den Haag, 1973. f 5,-
8. Proefevaluatie onderzoekprojecten. Dijkveld Stol, N.A. en
Höbaus, P., Den Haag, 1974. f 5,-
9. Richtlijnen beschrijving en verslaglegging projecten.
Begeleidingscommissie voor de projectenadministratie.
Den Haag, 1976. f 5,-
10. Richtlijnen financiële administratie projecten. Begeleidings-
commissie projectenadministratie. Den Haag, 1976. f 5,-
11. Verkenningen omtrent de doelstellingsproblematiek in arbeids-
organisaties. Verkaik, A.P., Den Haag, 1977. uitverkocht
12. Handleiding beoordeling en selectie onderzoekprojecten.
Dijkveld Stol, N.A., Den Haag, 1979. f 5,-
13. Te hanteren overwegingen bij de koersbepaling van het
landbouwkundig onderzoek. Den Haag, 1980. f 10,-

Deze studies kunnen worden besteld bij het secretariaat van de Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek, Postbus 297, 2501 BD 's-Gravenhage, tel. 070 - 471021.