

- 3 Synthetische biologie: nieuwe fase in de biotechnologie
- 9 Nieuw leven in het biodebat
- 14 Aanbevelingen
- 16 Referenties en Colofon

Synthetische biologie: Nieuw leven in het biodebat

Kunstmatige bacteriën die ingezet worden voor schone energie. Dure malaria-medicijnen die veel goedkoper geproduceerd kunnen worden. Maar ook: met per e-mail besteld synthetisch DNA een virus bouwen. Dat lijkt de toekomst van de synthetische biologie, een nieuw en spannend wetenschappelijk vakgebied dat deze zomer door zeventien toponderzoekers tot een nieuwe 'technologische revolutie' verklaard werd. Deze nieuwe fase in de biotechnologie zet gereguleerde onderwerpen als bioveiligheid, bioterrorisme en octrooiering opnieuw op de agenda.

Het zal nog vele jaren duren voordat er een volledig kunstmatige cel gemaakt wordt. Maar met de huidige kennis van erfelijke informatie (*genomics*) en de ontwikkelingen in de nanotechnologie en de IT ontwikkelt dit vakgebied zich razendsnel. Moleculair-biologen, fysici, chemici en technici: ze werken samen, beïnvloeden en versterken elkaar.

In 2006 publiceerde het Rathenau Instituut het boek *Constructing Life*, wereldwijd de eerste overzichtsstudie naar maatschappelijke aspecten van synthetische biologie. Onlangs verscheen de Nederlandse bewerking, *Leven Maken*. Met dit Bericht aan het Parlement wijzen wij u op een aantal belangrijke thema's, dat door deze paradigmaverschuiving in de biotechnologie, opnieuw bekeken moet worden:

- biologische veiligheid
- misbruik en bioterrorisme
- intellectueel eigendom
- ethiek en maatschappij

Aanbevelingen

Het Rathenau Instituut doet zes aanbevelingen hierover. Wij adviseren:

Biologische veiligheid

- het ministerie van VROM op korte termijn onderzoek naar de veiligheidsrisico's van de synthetische biologie te starten;
- op Europees niveau de vraag te agenderen of bestaande regelgeving moet worden aangepast;

Misbruik en bioterrorisme

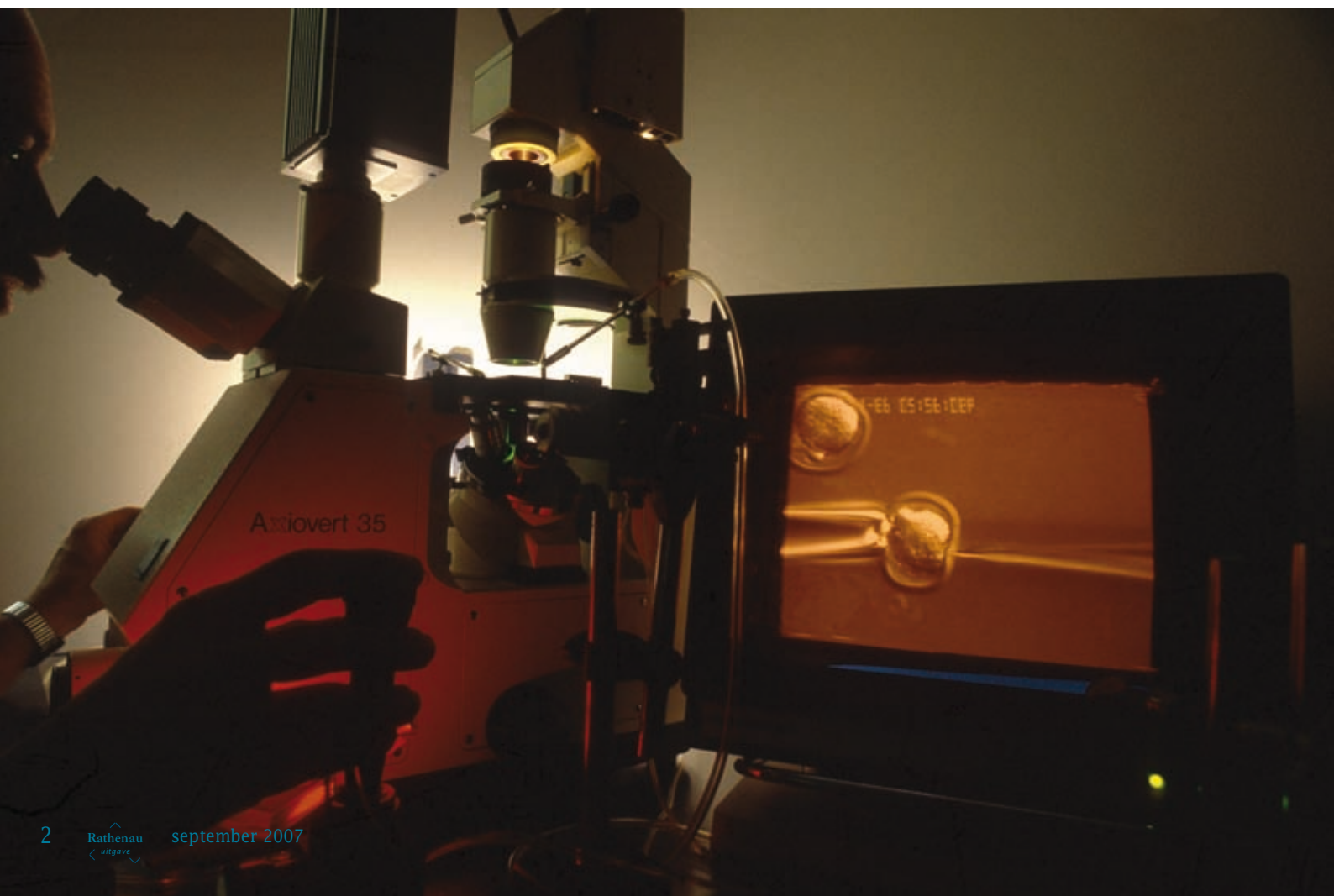
- de Nationaal Coördinator Terrorismebestrijding het initiatief te nemen tot (inter)nationale samenwerking om bioterrorisme met synthetisch biologische agentia te voorkomen;
- het ministerie van OCW het veiligheidsbewustzijn van biotechnologieonderzoekers te vergroten;

Intellectueel eigendom

- de ministeries van EZ en OCW te onderzoeken of bij publiek gefinancierd gentechnologisch onderzoek open source-benaderingen kunnen worden betrokken;

Ethiek en maatschappij

- de overheid ruimte te scheppen voor maatschappelijke betrokkenheid en reflectie op fundamenteel ethische vragen. Dit vereist geen regulering, maar facilitering.



Synthetische biologie: nieuwe fase in de biotechnologie

Als we het leven beschouwen als een machine, dan kunnen we het ook maken: het revolutionaire karakter van de synthetische biologie in een notendop. Waar biotechnologen zich tot nu toe bezighielden met het aanpassen van het DNA van bestaande organismen (genetische modificatie), gaan synthetisch biologen verder. Zij willen nieuw leven ontwerpen en van de grond af opbouwen. De Amerikaan Craig Venter, beroemd door zijn bijdrage aan het ontrafelen van het menselijk genoom, ziet het als de stap waar iedereen het altijd al over heeft gehad: “Nadat we hebben geleerd hoe we het genoom moeten lezen, kunnen we het nu ook gaan schrijven”.

De overgang van lezen naar schrijven houdt een paradigma-verschuiving in: het geeft aan dat de biotechnologie op het punt staat een nieuwe fase in te gaan. Synthetisch biologen introduceren een radicaal andere benadering van leven. Bij hen staat de maakbaarheidsgedachte centraal: ze kijken met de bril van een ingenieur en beschouwen een cel als een verzameling samenwerkende nano-machientjes. Volgens Drew Endy van het Massachusetts Institute of Technology (MIT) was de biologie tot nu toe altijd de ‘natuur aan het werk’. “Maar”, zo zegt hij, “beschouw je de natuur als een machinerie, dan zie je dat ze niet volmaakt is, en kan worden herzien en verbeterd.”

De revolutionaire kracht van convergerende technologieën

In juni 2007 noemen zeventien toponderzoekers, waaronder Cees Dekker, hoogleraar moleculaire biofysica, de synthetische biologie de ‘derde technologische revolutie’. De klimaatverandering, energie- en watertekorten, en zelfs onze gezondheid: de synthetische biologie zal de oplossing bieden. De onderzoekers trekken een parallel met twee andere technologieën die ons bestaan drastisch veranderden: die van het geïntegreerde circuit, de basis voor de moderne elektronica, en die van de ontdekking van het DNA, de basis van de moleculaire biologie. In de synthetische biologie komen deze technologieën samen. Moleculair-biologen, fysici, chemici en technici: ze werken samen, beïnvloeden en versterken elkaar. Dit wordt moge-

lijk gemaakt door de snel toenemende kennis van erfelijke informatie (genomics) en ontwikkelingen in de nanotechnologie en de IT (zie kader 1).

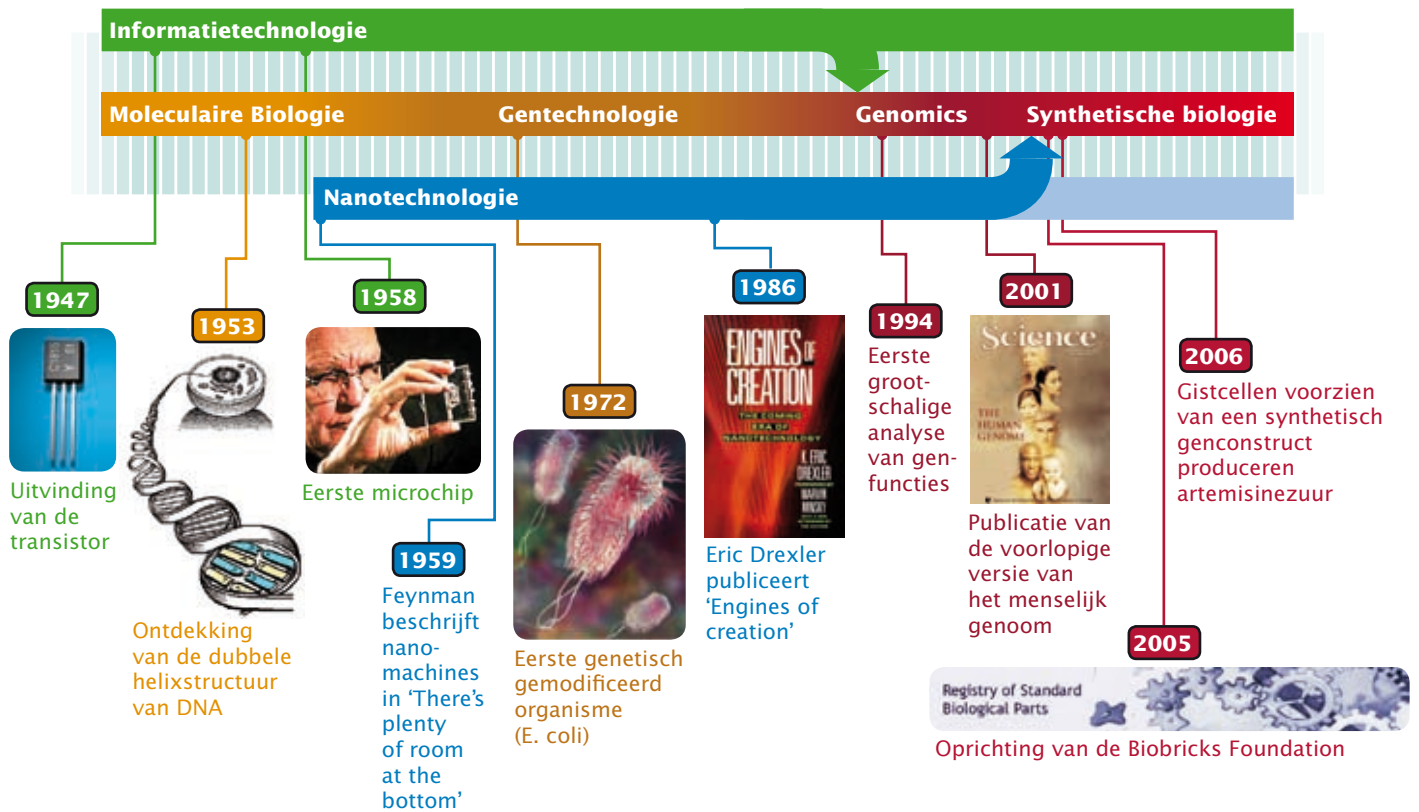
Door stap voor stap het functioneren van levende cellen te ontrafelen en op basis van die kennis kunstmatige celonderdelen te construeren, komt het visioen van een volledig kunstmatige cel dichterbij. Toch zal het nog vele jaren duren voor het zover is. Want het creëren van leven is zeer ingewikkeld. Synthetisch biologen zien dat als een uitdaging: zij willen iets maken dat werkt, en leven creëren zoals dat zou kunnen zijn.

De eerste stappen zijn gezet: in 2002 lukte het onderzoekers om met behulp van synthetisch DNA het Spaanse griep-virus te doen herleven door het na te bouwen. Deze zomer transplanteerde Craig Venter voor het eerst het complete genoom van de ene bacteriesoort naar de andere. Hij vroeg meteen het octrooi aan op deze truc. Amerikaanse universiteiten en bedrijven vinden elkaar in ambitieuze projecten. In het voorjaar van 2007 stopte oliegi-gigant BP vijfhonderd miljoen dollar in onderzoek naar synthetische bacteriën die het ontwikkelingsproces van nieuwe, schone brandstoffen moet vereenvoudigen. En het MIT beheert een database met gestandaardiseerde DNA-bouwblokken, Biobricks, die toegankelijk is via internet. Met deze Biobricks kan iedereen met enige kennis van zaken synthetische biologische systemen bouwen.

De paradigmaverschuiving van de synthetische biologie

	Genetische modificatie	Synthetische biologie
Techniek	Lezen / analyseren van DNA Trial and error	→ Schrijven / synthetiseren van DNA Softwarematige programmering
Toepassing	Aanpassen / modificeren van bestaande biologische systemen	→ Ontwerpen en bouwen / moduleren van nieuwe biologische systemen

Kader 1 Synthetische biologie: gevolg van convergerende technologieën



Drie wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen komen samen in de synthetische biologie.

Onderling beïnvloeden en versterken zij elkaar:

- De moleculaire biologie
- De moderne elektronica- en informatietechnologie
- De nanotechnologie, het bouwen van machines en structuren op moleculair niveau

Moleculaire biologie

Erfelijk overdraagbare informatie voor biologische processen ligt vast in de structuur van het DNA (de letters van het genetisch alfabet). Door het recombineren (knippen en plakken) van DNA kunnen de eigenschappen van natuurlijke organismen op kunstmatige wijze worden veranderd, op dit moment een gangbare praktijk in de biotechnologie.



Informatietechnologie

Informatietechnologie (IT) is een onmisbaar hulpmiddel voor het lezen en interpreteren van de genetische code. Het bepalen van de DNA-volgorde van virussen, bacteriën, planten, dieren en mensen levert grote hoeveelheden gegevens op. Onderzoekers beschikken over steeds krachtiger computers en gespecialiseerde software, waarmee ze biologische systemen simuleren, ontwerpen en testen. In juni 2007 lanceerde IBM bijvoorbeeld de BLUE GENE/P, de snelste computer ter wereld, die binnen één seconde meer processen verwerkt dan de gecombineerde kracht van een twee-en-halve kilometer hoge stapel laptops.

In het genomicsonderzoek wordt deze data met behulp van bioinformatica verder geanalyseerd. Hierdoor weten we steeds meer over genen. Hun rol in stofwisselingsprocessen in cellen en hun betekenis voor tal van biologische functies wordt steeds duidelijker.



Nanotechnologie

Synthetisch biologen willen die kennis gebruiken om zelf genetische structuren te bouwen. Bijvoorbeeld voor een efficiënte omzetting van plantaardige vezels of suikers in ethanol, grondstoffen voor bioplastics of medicijnen. Door het toepassen van ontwerp- en bouwprincipes uit de nanotechnologie wordt het mogelijk de genetische code te schrijven (synthetiseren). Bedrijven beschikken inmiddels over technieken waarmee ze de vier nucleotiden waaruit het DNA is opgebouwd – weergegeven met de letters A, C, T en G – in elke gewenste volgorde achter elkaar kunnen plaatsen. Met deze techniek zijn onderzoekers erin geslaagd het poliovirus en het Spaanse griepvirus – waarvan van beide het genoom bekend is – na te bouwen. DNA-synthese levert dus de genetische bouwstenen waarmee een ontwerp kan worden uitgevoerd. De synthetische biologie gebruikt deze om gestandaardiseerde biologische onderdelen te maken. Het Biobricks-initiatief van het MIT is een elektronische catalogus die dergelijke onderdelen bevat.

Synthetische biologie

= bouwen van biologische circuits

“Wij willen voor de biologie doen wat Intel voor de elektronica doet. Wij willen complexe biologische circuits ontwerpen en fabriceren”, zegt George Church, hoogleraar genetica aan de Harvard Medical School. De IT is niet langer alleen een hulpmiddel om biologische circuits mee te ontwerpen en te testen. Voor synthetisch biologen is het ook een grote inspiratiebron. De vergelijking met de micro-elektronica is dan ook zeer treffend.

Bij het ontwerpen en bouwen van micro-elektronica is er een printplaat nodig. Daarop worden met behulp van weerstanden, transistors en condensatoren elektronische circuits gebouwd. Bij het bouwen van een biologisch systeem vervult een cel met een minimaal genoom de functie van een printplaat. De elektronische componenten zijn vervangen door DNA-sequenties waarvan precies bekend is welke biologische functies zij vervullen. Op die manier kunnen in een cel biologische circuits met uiteenlopende functies worden gebouwd. Een voorbeeld hiervan is een stofwisselingsroute (*metabolic pathway*), waarmee een specifiek eiwit aangemaakt kan worden. Synthetisch biologen richten zich daarom zowel op de ontwikkeling van een geschikte cel met een minimaal genoom als op het ontwikkelen van relevante biologische bouwblokken (zie ook kader 2).

Kader 2 Twee benaderingen: deconstructie en constructie

In de synthetische biologie staan twee onderzoeksbenaderingen centraal:

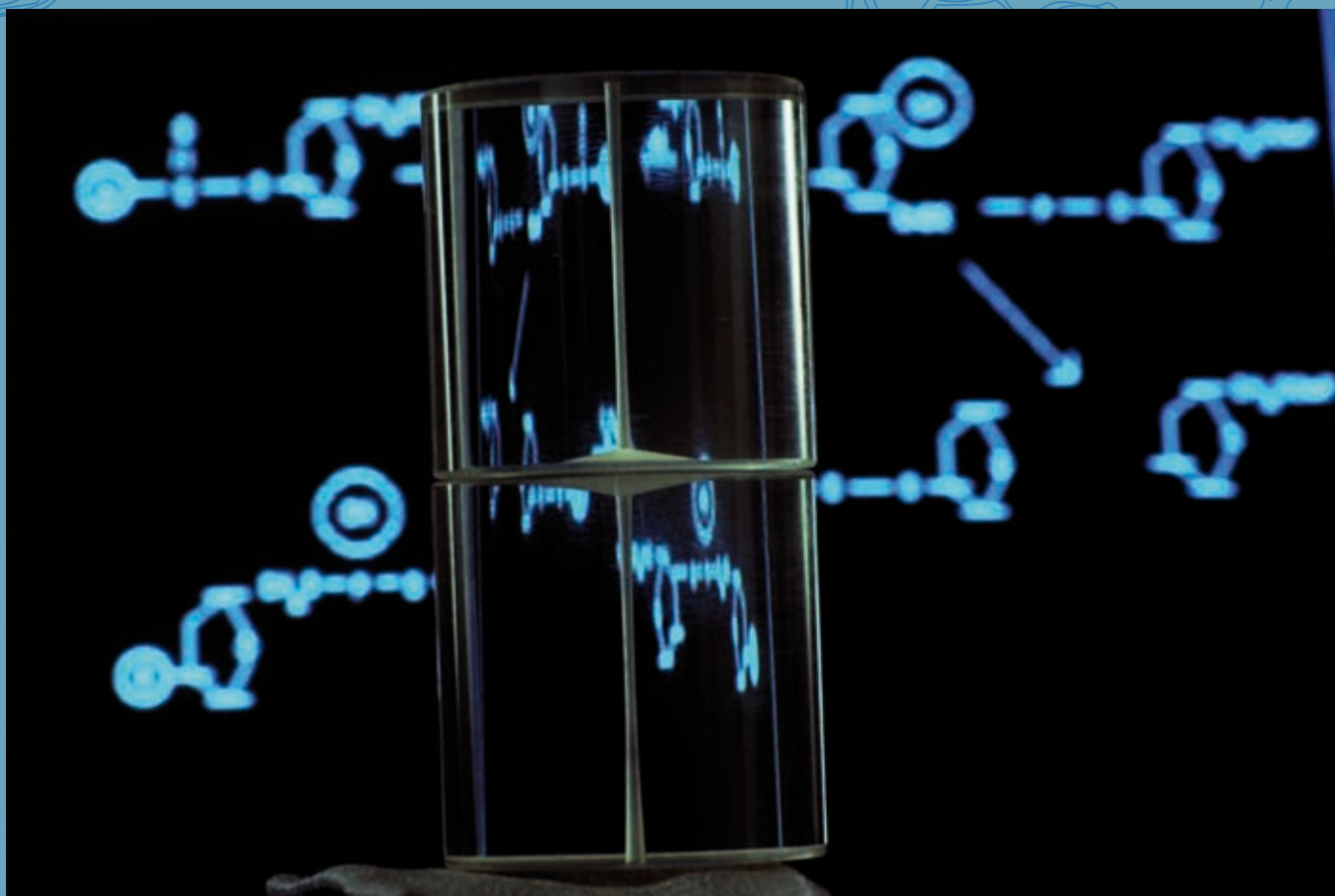
Deconstructie

In deze benadering wordt bestaand biologisch leven ont-
rafeld. Zo wordt nagegaan wat een minimale set genen is
die een cel nodig heeft om te leven. Het idee achter het
minimale genoom is dat je de complexiteit van biologi-
sche processen kunt beperken door zoveel mogelijk erfe-
lijke eigenschappen uit te schakelen. Daarmee worden ze
beter voorspelbaar en beheersbaar. Deze cellen kunnen
dienen als levend 'chassis' waar gestandaardiseerde bio-
logische bouwstenen kunnen worden ingeplugd. Zo den-
ken onderzoekers virussen, micro-organismen en andere
biologische systemen te maken die 'beter' functioneren
dan natuurlijke levensvormen, of zelfs geheel nieuwe
functies te laten vervullen. Het Craig Venter Institute
is een van de onderzoekslaboratoria die deze methode
volgt. In 2005 stelden onderzoekers van dit instituut het
minimum aantal genen van *Mycoplasma Genitalium* vast
op 387.

Constructie

Een andere onderzoekslijn, de constructie-benadering,
richt zich op het creëren van nieuwe materie door
biomoleculaire assemblage. Onderzoekers gebruiken
gedetailleerde kennis over de werking en de structuur
van DNA en andere biomoleculen, om in het laborato-
rium biologische onderdelen als genen en celmembra-
men kunstmatig na te bouwen. Een voorbeeld hiervan
is de reconstructie van het Spaanse griepvirus in 2002.
Hierbij werd het volledig erfelijk materiaal van dit virus
nagemaakt. Het Biobricks-initiatief van het MIT is hier
ook een voorbeeld van. Biobricks is een open source
internetcatalogus die allerlei standaard genetische
bouwstenen bevat: Lego-blokken DNA.

De twee benaderingen komen samen bij het ontwikke-
len van kunstmatige genetische netwerken met scherp
gedefinieerde en voorspelbare functies.



Beloftevolle toepassingsmogelijkheden

Veel onderzoekers zijn enthousiast over de mogelijkheden van synthetische biologie. Drie toepassingsgebieden staan centraal, waarbij de productie van medicijnen, bio-energie en fijnchemicaliën met behulp van microbiële platforms de belangrijkste is.

Medicijnen, bio-energie en fijnchemicaliën

Al lange tijd worden genetisch gemodificeerde micro-organismen gebruikt om medicijnen te maken. Door principes uit de synthetische biologie toe te passen, ontstaan er nieuwe mogelijkheden. Zo ontwikkelden Amerikaanse onderzoekers een synthetische stofwisselingsroute die gistcellen aanzet tot de productie van artesiminezuur. Dit is een grondstof voor een anti-malaria medicijn dat nu uit planten wordt gewonnen. Dankzij deze aanpak kan het medicijn voor een tiende van de huidige kostprijs worden gemaakt. Een vergelijkbare benadering kan worden toegepast op de productie van taxol, dat wordt gebruikt voor de behandeling van kanker, en prostratine, dat klinisch wordt getest voor de behandeling van hiv-infecties. Verder werken diverse onderzoeksinstellingen en bedrijven (waaronder BP) al aan de ontwikkeling van micro-organismen met geoptimaliseerde, synthetische stofwisselingsroutes voor de productie van biobrandstof en fijnchemicaliën.

Meetapparatuur op basis van biosensoren

Een tweede toepassingsgebied is dat van de geavanceerde meetapparatuur op basis van biosensoren. Dat zijn cellen die reageren op specifieke signalen uit de omgeving. Ze kunnen worden ingezet om (ziekteverwekkende) bacteriën zoals Salmonella of Legionella te herkennen, om vervuilende stoffen in de bodem, de lucht of het water te detecteren, en om biomoleculen in het menselijk lichaam te meten, zoals de suikerspiegel van diabetespatiënten. In 2005 haalden studenten van de Universiteit van Texas de internationale wetenschappelijke pers met een tot de verbeelding sprekend experiment. Door een slimme combinatie van genetische onderdelen van cellen (zogeneten Biobricks, zie kader 1) slaagden zij erin een bacterie te ontwerpen die reageert op rood licht. Aangebracht op een plaat, functioneert deze bacterie als een fotografische film en kan er met belichting een afdruk op worden gemaakt. In het laboratorium verfijnen ze dit systeem, zodat er

nieuwe biologische sensoren mee ontwikkeld kunnen worden.

Levende geneesmiddelen en stamcellen

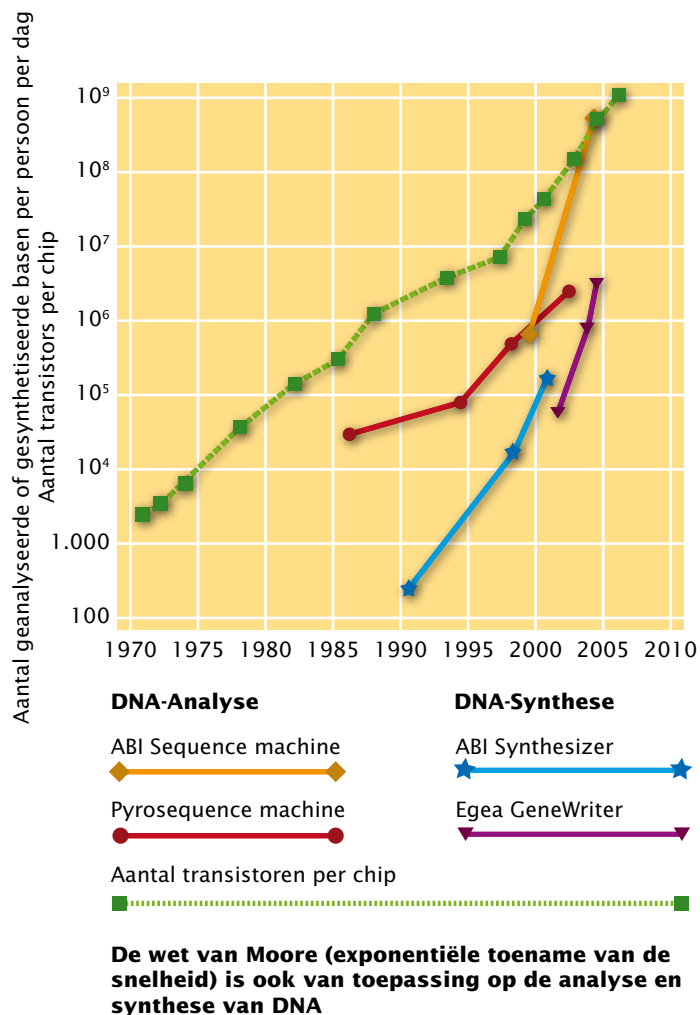
Een derde toepassingsgebied waar onderzoekers mogelijkheden zien, is dat van de levende therapetica (geneesmiddelen). Met behulp van aangepaste bacteriën en virussen denkt men op termijn gericht kankercellen te kunnen bestrijden en hiv-infecties te kunnen remmen. Ook zijn er onderzoekers die denken dat met synthetische biologie de levensloop van stamcellen gecontroleerd gestuurd kan worden, tot bijvoorbeeld huidzenuw- of spiercellen. Hiermee zouden beschadigd weefsel of beschadigde organen kunnen worden vervangen.

Belangrijke stappen in de ontwikkeling

In dit stadium is het onderzoek in de synthetische biologie vooral gericht op het verkennen van fundamentele principes van kunstmatige biologische systemen. Daarmee lijken al die beloftevolle toepassingen nog ver weg. Maar er zijn redenen om aan te nemen dat de synthetische biologie de komende jaren een grote vlucht gaat nemen.

In de eerste plaats worden er op belangrijke onderdelen grote vorderingen gemaakt in het onderzoek. Zo haalde het eerdergenoemde Craig J. Venter Instituut in juni 2007 de internationale pers met een geslaagde poging om een bacterie te voorzien van het volledige DNA van een andere bacterie. Daarbij wordt gelijktijdig een groot aantal genen in een organisme ingebracht, en dat wordt gezien als een essentiële stap in de richting van het creëren van kunstmatig leven.

In de tweede plaats ontwikkelt de techniek van DNA-synthese zich razendsnel. Anno 2007 is het al mogelijk om het complete genoom van een virus, waarvan de DNA-volgorde bekend is, te synthetiseren en is het gebruik van gesynthetiseerde genen in het moleculair biologisch onderzoek gangbaar. Sommige onderzoekers denken dat het binnen tien jaar mogelijk zal zijn om het volledige genoom van gisten te synthetiseren. Maar er zijn ook veel onderzoekers die menen dat levende systemen zó complex zijn, dat moet worden betwijfeld of deze verwachtingen zullen uitkomen. De ontwikkeling van DNA-synthese vertoont sterke



overeenkomsten met de dynamiek in de micro-elektronica, waar de rekencapaciteit van microchips al vele jaren exponentieel toeneemt ('de wet van Moore', zie figuur hiernaast). Parallel daaraan wordt verwacht dat de snelheid en accuratesse waarmee DNA kan worden gesynthetiseerd de komende jaren verder (exponentieel) zal toenemen. Gespecialiseerde DNA-synthesebedrijven zullen meer genen tegen steeds lagere prijzen produceren en daarmee een belangrijke impuls geven aan het onderzoek.

Ten derde toont het bedrijfsleven belangstelling voor de synthetische biologie. Het Amerikaanse Amyris Biotechnologies haalde in 2006 twintig miljoen dollar aan durfkapitaal binnen voor het ontwikkelen van synthetisch biologische toepassingen in geneesmiddelen en bio-energie. In het voorjaar van 2007 besloot de oliemaatschappij BP om vijfhonderd miljoen dollar in synthetische biologie te investeren met het oog op de ontwikkeling van efficiënte productiesystemen voor biobrandstoffen. En het Duitse gensynthese bedrijf Geneart heeft zich in zeven jaar tijd opgewerkt tot een van de snelst groeiende bedrijven in Beieren en telt inmiddels meer dan honderd werknemers.

Voor de ontwikkelingen van de synthetische biologie in Nederland, zie kader 3.

Kader 3 Synthetische biologie in Nederland

Dankzij bedrijven als Genencor-Danisco, DSM en het Kluyver Centre for Genomics of Industrial Fermentation in Delft heeft Nederland een sterke positie met het oog op toepassingen in de productie van fijnchemicaliën. De Rijksuniversiteit Groningen ziet mogelijkheden voor de synthese van grote aantallen nieuwe eiwitten, om ze vervolgens op hun (bio-medische) functionaliteit te testen. De toepassing van biosensoren kan interessant zijn voor bedrijven als Philips, die zich richten op de ontwikkeling van apparatuur voor medische diagnostiek. Het Kavli Instituut voor Nanowetenschappen in Delft is van plan in de toekomst rond bio-nano en synthetische biologie een groot onderzoek op te starten. De ontwikkelingen van de synthetische biologie hebben de aandacht van enkele adviesorganen en instellingen. In 2006 publiceert de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) een signalering, waarin de betekenis van de synthetische biologie voor de analyse van bioveiligheidsrisico's en de huidige regelgeving wordt geschetst. Eind 2006 publiceert het Rathenau Instituut het boek *Constructing Life*, gevolgd door de Nederlandstalige bewerking *Leven Maken*. In hetzelfde

jaar benadert de minister van OCW de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) om samen met de Gezondheidsraad en de Raad voor Geneeskundig Onderzoek (RGO) te onderzoeken of een wetenschappelijke verkenning op dit gebied zinvol is. Om na te gaan wat in aanvulling op de signalering van de COGEM en de publicaties van het Rathenau Instituut nog moet gebeuren, hebben deze adviesorganen een werkgroep ingesteld.



Nieuw leven in het biodebat

Al dertig jaar lang leiden ontwikkelingen in de biotechnologie tot maatschappelijke discussie en onrust; denk aan de marktintroductie van genetisch gemodificeerde maïs, schaap Dolly en stier Herman. De synthetische biologie zal nieuwe maatschappelijke en beleidsmatige vragen oproepen. Daarom is het van belang een aantal thema's opnieuw te bezien.

Bioveiligheid: Nieuwe onzekerheden voor mens en milieu

Sinds augustus 2007 staat het onderwerp bioveiligheid weer volop in de aandacht door de besmetting van Brits vee met het MKZ-virus, waarvan men vermoedt dat het uit een onderzoekslaboratorium in het nabijgelegen Pirbright is ontsnapt. Ook synthetische organismen kunnen ontsnappen. Op dit moment lopen de experimenten met synthetische biologie nog volgens de (veiligheids)principes van genetische modificatie, waarop bestaande regelgeving van toepassing is. In de genetische modificatie zijn drie typen risico's:

- Het risico van besmetting van werknemers in het laboratorium. Ondanks alle voorzorgsmaatregelen kan laboratoriumpersoneel geïnfecteerd raken met synthetische virussen of micro-organismen met ziekteverwekkende eigenschappen uit het lab.
- Synthetische virussen of micro-organismen kunnen ontsnappen via kleding, instrumenten of proefdieren, en daarmee schade aan het milieu aanrichten of bijdragen aan de verspreiding van nieuwe ziekten voor mens en dier. In het ergste geval is een infectie van laboratoriumpersoneel besmettelijk, wordt de infectie te laat ontdekt en is er sprake van een epidemie.
- Een derde risico is dat synthetisch biologische systemen worden ontworpen om ze buiten het laboratorium alleen voor een beperkte tijd een specifieke taak onder specifieke omstandigheden te laten verrichten, bijvoorbeeld om milieuverontreiniging op te ruimen. Dergelijke organismen kunnen een verstorend effect hebben op het ecologisch evenwicht. In het allerergste geval loopt de situatie uit de hand en is er sprake van een 'Green goo' (ondefinieerbaar spul), vergelijkbaar met de 'Grey goo' uit de nanotechnologie. Ook kunnen nieuwe organismen, ontsnapt of opzettelijk in het milieu geïntroduceerd, leiden tot vervuiling van



natuurlijke genetische bronnen. Uitwisseling van genetisch materiaal tussen synthetische en natuurlijke biologische systemen leidt in principe tot contaminatie van de natuurlijke genenpool.

De vraag is of het huidige risicobeoordelingssysteem voor genetisch gemodificeerde organismen is voorbereid op de toekomstige ontwikkelingen in de synthetische biologie. De Commissie Genetische Modificatie (COGEM) bracht in 2006 hierover een eerste advies uit. Dit maakte duidelijk dat er beleidsmatig nog tal van vragen en onzekerheden zijn.

- Is het bijvoorbeeld mogelijk om het huidige risicobeoordelingssysteem aan te passen als het niet voldoet? Zo ja, op welke wijze?
- Wat moet bekend zijn over de eigenschappen van een organisme voor een goede risico-analyse?
- Moet er onderscheid worden gemaakt tussen volledig synthetische organismen en bestaande organismen met nieuwe synthetische onderdelen?
- Hoe kunnen de risico's van synthetische genen en organismen worden beoordeeld wanneer er geen natuurlijke referentie meer is?

Sommige onderzoekers zeggen dat synthetisch leven zo zwak zal zijn dat het buiten het lab nooit zal overleven. Anderen stellen voor om kunstmatige biologische systemen zó te construeren dat ze alleen onder strikt gecontroleerde omstandigheden (in het laboratorium of in een fermentatievat) kunnen overleven en reproduceren. Voor beide stellingen geldt dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is en dat nader onderzoek nodig is.

Misbruik en bioterrorisme: controle wordt complexer

De vijf doden als gevolg van de verspreiding van Anthrax-brieven, kort na de aanslagen op het WTC in New York in 2001, plaatsten bioterrorisme hoog op de agenda. Het in 1972 getekende internationale verdrag over biologische wapens (*Biological and Toxin Weapons Convention – BTWC*) is gericht op het tegengaan van misbruik van natuurlijke, pathogene (ziekteverwekkende) virussen, bacteriën en toxines. Er zijn vele tientallen ziekteverwekkende organismen waarmee biologische wapens kunnen worden ontwikkeld. Op de zwarte lijst staan Anthrax, het pokkenvirus, het MKZ-virus, maar ook bijvoorbeeld het Vogelgriepvirus en het Ebola-virus. Door strikte controle op de handel in en het gebruik van deze virussen en bacteriën wordt het risico van misbruik niet volledig uitgesloten, maar wel beperkt.

Toezicht wordt lastiger

Door de opkomst van de synthetische biologie zal het toezicht complexer worden. De reconstructie van het poliovirus en het Spaanse griepvirus maken duidelijk dat het technologisch mogelijk is (hoewel nog zeer complex) om pathogenen (ziekteverwekkers) te reconstrueren op basis van bestaande DNA-bouwblokken (Biobricks, zie kader 1). Een aantal Amerikaanse en Europese gensynthesebedrijven heeft daarom inmiddels besloten om bestellingen op mogelijk misbruik te screenen. Voor lange DNA-ketens op gen- of zelfs genoomniveau is dat al erg lastig, maar voor korte DNA-fragmenten is dat vrijwel onmogelijk en dus weinig effectief.

'Dual use'-onderzoek

Voorals in de Verenigde Staten zijn de autoriteiten bang voor misbruik van zogeheten 'dual use'-onderzoek. Dit is onderzoek naar ziekteverwekkende organismen voor medische, biologische of agrari-

sche toepassingen, maar kan ook gebruikt worden voor biologische wapens. In 2004 is daarom de Amerikaanse Nationale Wetenschappelijke Adviesraad voor Bioveiligheid (NSABB) opgericht, die de veiligheidsmaatregelen rond onderzoek in de levenswetenschappen moet verbeteren. Synthetische biologie is een van de prioriteiten.

Gedragscodes Biosecurity

Het bewustzijn onder biologen over bioterrorisme is laag. Dat blijkt uit de reacties van de zestienhonderd biologen die onlangs deelnamen aan *biosecurity* workshops, die door de universiteiten van Exeter en Bradford werden georganiseerd. Door het ontwikkelen van ethische gedragscodes, waaraan in diverse landen wordt gewerkt, probeert men hierin onder meer verandering te brengen. Het Interacademy Panel (IAP), een wereldwijd netwerk van wetenschapsakademies, stelde eind 2005 het *IAP-Statement on Biosecurity* op. Dit document kan als leidraad dienen bij het opstellen van zo'n gedragscode. Vijf aandachtspunten staan centraal: bewust maken van onderzoekers, volgen van veiligheidseisen,





onderwijs en informatie, verantwoordelijkheid van onderzoekers om misbruik te signaleren, en toezicht. In Nederland heeft het ministerie van OCW de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) gevraagd een bijdrage te leveren aan een nationale Gedragscode Bioveiligheid. Deze code is inmiddels opgesteld en zal in het najaar 2007 aan de minister van OCW worden aangeboden.

Tot slot, sommige onderzoekers zijn bang dat er, onder het mom van nationale veiligheid, beperkingen worden gesteld aan het publiceren van onderzoeksresultaten. Tot nu toe lijkt er weinig reden voor deze bezorgdheid. Juist wetenschapsakademies zijn zich zeer goed bewust van het belang van een ongestoorde voortgang van de wetenschap.

Intellectueel eigendom: een groeiende berg van octrooien

Eind mei 2007 maakte het Amerikaanse Octrooi-bureau bekend dat Craig Venter octrooi had aan-

gevraagd op het minimaal genoom van een synthetische bacterie, de *Mycoplasma Genitalium*. The Economist schreef daarover: "Deze keer stelt hij voor om niet zomaar een paar genen te octrooieren, maar het leven zelf".

Het toekennen van intellectuele eigendomsrechten bevordert innovatie, zo is de gedachte. In ruil voor het openbaar maken van zijn uitvinding, krijgt de uitvinder een tijdelijk monopolie op de commerciële exploitatie ervan. Recombinant DNA-technieken en de resultaten daarvan, worden in de octrooiwetgeving beschouwd als uitvindingen en zijn daarmee octrooieerbaar.

Octrooi op DNA

Zelfs genen die uit een organisme zijn geïsoleerd, ook al zijn ze qua structuur (basenvolgorde) volkomen identiek met genen uit de natuur (of het menselijk lichaam), zijn octrooieerbaar. Dit soort octrooien wordt vergeleken met stofoctrooien op nieuwe chemische producten. Zo'n stofoctrooi dekt alle – toekomstige – toepassingen van de nieuwe verbinding. Dus ook die waarvan men op het moment van de octrooiaanvraag nog geen weet had. Wat geldt voor geïsoleerde genen, geldt ook voor gesynthetiseerde DNA-sequenties en cellen met een minimaal genoom: ook die zijn, in principe, octrooieerbaar.

Wildgroei van octrooien?

Onderzoekers, met name in de Verenigde Staten, vrezen dat grote aantallen octrooien op biologische bouwstenen de voortgang van hun onderzoek zullen belemmeren. Vooral bij nieuwe toepassingen, waarbij veel verschillende genoctrooien een rol spelen, kan het bijeenbrengen van verspreide en fragmentarische rechten problemen geven. Dit speelt nu al bijvoorbeeld in het geneesmiddelenonderzoek voor complexe ziekten als Alzheimer en kanker, waarbij een groot aantal genen betrokken is. De synthetische biologie kan deze problemen verergeren. In welke bureaucratische nachtmerrie raakt een bedrijf verzeild wanneer deze een compleet chromosoom op basis van talloze geoctrooieerde genen probeert te construeren? Zo'n scenario zou niet alleen voor productinnovaties, maar ook voor onderzoek binnen kennisinstellingen en bedrijfsleven vervelend kunnen uitpakken.

In Europa kunnen onderzoekers via het op nationaal en Europees niveau geregelde recht van onderzoeksexemptie geoctrooieerde uitvindingen gebruiken



zonder octrooi-inbreuk te plegen. Maar deze onderzoeksexemptie is alleen van toepassing op 'onderzoek van het geoctrooieerde', en vervalt zodra het onderzoek is gericht op een commerciële innovatie. Met name bij het publiekprivate onderzoek is de grens tussen onderzoek en commercieel gebruik vaak niet helder. Bovendien wordt in innovatieprogramma's als het nationale *genomics*programma sterk de nadruk gelegd op het te gelde maken van de onderzoeksresultaten, met name via octrooien. Daarmee kunnen octrooien tóch een remmend effect hebben. In Nederland komt de discussie hierover slecht van de grond.

Opkomst *open source*-beweging

In de Verenigde Staten is de situatie nijpender. Onderzoeksexemptie bestaat er namelijk niet omdat universitair onderzoek wordt beschouwd als een commerciële activiteit. Om een vrijere toegang tot technologische kennis te waarborgen, worden er alternatieven gezocht. Zo heeft de geneticus Richard Jefferson het Biological Innovation for Open Society (BIOS) opgezet. Deze organisatie promoot het vrije gebruik van octrooien op het gebied van agrobiotechnologie. In samenwerking met het International Rice Research Institute is men in Korea, China en India gestart met het opzetten van een vrij toegankelijke

database met rijstgerelateerde octrooien. Ook de Amerikaanse synthetische biologie onderzoeksgemeenschap erkent het belang van vrij toegankelijke publieke kennis voor duurzaam onderzoek. Daarom is in 2004 het Biobricks-initiatief ontwikkeld. Dit is een *open-source* (open bron) systeem, waarbij iedereen vrije toegang heeft tot goed gedefinieerde DNA-sequenties.

Noodzaak van ethische reflectie en maatschappelijke betrokkenheid

Afgezien van de vraag of octrooien leiden tot meer innovatie, kunnen we de vraag stellen of het octrooiëren van genen überhaupt mogelijk moet zijn. Aan levende wezens kennen we andere waarden toe dan aan niet-levende materie. Leven beschouwen we meestal als 'beschermwaardig', waarbij de mate van beschermwaardigheid afhankelijk is van de levensvorm.

In vergelijkbare discussies, zoals over therapeutisch klonen en stamcelonderzoek, humane gentherapie en de toelaatbaarheid van genetische modificatie van dieren, zijn het juist morele vragen die het debat kleuren.

Ook de discussie over het octrooieren van genen en genetisch gemodificeerde organismen heeft een ethische kant. Ondanks het feit dat het borstkankergerelateerde BRCA-1 gen grotendeels met publiek gefinancierd onderzoek in kaart was gebracht, ontving het bedrijf Myriad Genetics daarvoor drie Europese octrooien. Dit was in 2002 voor Tweede Kamerleden aanleiding om de vraag te stellen of zulke octrooien leiden tot een monopolie van Myriad Genetics op de diagnose en behandeling van dat type borstkanker.

Wat is leven?

In de discussies over gentechnologie spelen kernwaarden, zoals autonomie, rechtvaardigheid en natuurlijkheid steeds een belangrijke rol. Dat zal met de opkomst van de synthetische biologie nauwelijks veranderen. Illustratief is de reactie van de Canadese ETC Group op het toekennen van een octrooi op een synthetisch organisme met een minimaal genoom aan Craig Venter. "Wordt het bedrijf van Craig Venter de 'MicrobeSoft' van de synthetische biologie?" Met die vraag wordt uitdrukking gegeven aan de angst dat octrooien op de bouwstenen van het leven de vrije toegang tot de kennis en de technologie belemmeren, en rijke landen en bedrijven bevoordelen boven minder kapitaalkrachtigen.

Omdat de synthetische biologie niet langer uitgaat van bestaande levensvormen, maar gericht is op het creëren van biologische systemen die geheel of gedeeltelijk zijn gesynthetiseerd, rijzen andere fundamenteel ethische vragen op. Mogen we in leven ingrijpen? Wat is onze definitie van leven? In hoeverre zien we kunstmatige biologische systemen nog als 'levende materie'? Waarin onderscheidt een volledig kunstmatige cel zich van een machine? Wat

zijn de criteria die we hanteren voor het benoemen van leven? Betrekken we het principe van beschermwaardigheid alleen op natuurlijke organismen, op de (geëvolueerde) schepping, of vinden we kunstmatige vormen van leven ook beschermwaardig?

Maatschappelijke betrokkenheid en de overheid

In mei 2006 stuurde een groep van 35 maatschappelijke organisaties een brief aan de organisatie van de tweede Internationale Synthetische Biologie Conferentie in Berkeley. Hierin schreven ze dat synthetische biologie geen zaak is van wetenschappers alleen: deze ontwikkeling vraagt om een bredere maatschappelijke betrokkenheid en dialoog.

Het debat over biotechnologie laat zien dat het verstandig is om alle betrokken partijen vroegtijdig bij belangrijke beleidsvragen over potentieel betekenisvolle én omstreden technologieën te betrekken. Het is niet eenvoudig om maatschappelijke betrokkenheid op een zinvolle en effectieve manier vorm te geven. Voor verschillende vraagstukken worden van de overheid ook verschillende rollen verwacht.

Aan de ene kant is er de regulerende taak met betrekking tot bioveiligheid, bioterrorisme en intellectueel eigendom. Aan de andere kant is het belangrijk dat er over de fundamenteel ethische vragen die samenhangen met synthetische biologie een open discussie in de samenleving gevoerd kan worden. Het debat *Eten en Genen* heeft laten zien dat het vormgeven van een open publiek debat op gespannen voet kan staan met de regulerende taak van de overheid. Het debat over de synthetische biologie vraagt daarom van de overheid eerder om een faciliterende dan om een organiserende rol.

Thema	Genetische modificatie	Synthetische biologie	Betekenis voor het biodebat
Bioveiligheid	Oorspronkelijke gastheer-organisme als referentie	Geen natuurlijke referentie meer	Nieuwe vragen en onzekerheden over risico-analyse
Misbruik en bioterrorisme	Bekende, risicovolle virussen en bacteriën	Moeilijk vast te stellen wat het doel van het gebruik van korte DNA-fragmenten is	Controle op misbruik potentieel risicovolle organismen en onderzoek wordt moeilijker
Intellectueel eigendom	Aantal genen beperkt	Aantal genen vrijwel onbeperkt	Belemmering van onderzoek & innovatie
Ethiek	Het veranderen van bestaande organismen	Het creëren van (gedeeltelijk) kunstmatig leven	Grens tussen leven en machine vervaagt

Aanbevelingen

De synthetische biologie kan bestaande denkkaders en daarop gebaseerd beleid op verschillende manieren uitdagen. Die uitdaging vraagt nu reeds actie van de overheid. Het Rathenau Instituut doet zes aanbevelingen.

Bioveiligheid

1 Start onderzoek

De synthetische biologie zal zich de komende jaren naar verwachting in snel tempo verder ontwikkelen. Omdat het aanpassen van regelgeving over het algemeen een langdurig proces is, adviseren wij het ministerie van VROM om op korte termijn een strategie te ontwikkelen.

Het onderzoek naar de nieuwe bioveiligheids-onzekerheden die de synthetische biologie met zich meebrengt, moet snel worden ingezet. De vragen uit de COGEM-signalering vormen daarbij een goed startpunt.

2 Agendeer op Europees niveau

Bioveiligheid wordt op het niveau van de Europese Unie geregeld. Daarom is het van belang dat het ministerie van VROM op EU-niveau de vraag agendeert of synthetische biologie aanpassing van de Europese protocollen en richtlijnen voor de introductie van genetisch gemanipuleerde organismen in het milieu (2001/18/EG) en ingeperkt gebruik (98/81/EG) vereist.

Misbruik en bioterrorisme

3 Regel nationale en internationale afstemming

Het huidige pakket van maatregelen om bioterrorisme tegen te gaan, is gericht op de producten (wat), in dit geval de DNA-sequenties, degene die de order plaatst (wie) en de locatie van waaruit de bestelling wordt geplaatst (waar). Ontwikkelingen op het gebied van synthetische biologie vragen om herijking van de huidige aanpak.

Om bioterrorisme met de resultaten van synthetisch-biologisch onderzoek tegen te gaan, is – internationale – afstemming tussen veiligheidsexperts, de betrokken universiteiten en bedrijven en de bioveiligheidsfunctionarissen van onderzoeksinstellingen een vereiste. De Nationaal Coördinator Terrorismebestrijding dient hiertoe het initiatief te nemen.

4 Verhoog bewustzijn onderzoekers

Onderzoekers moeten misbruik van biologische agentia en mogelijk onopzettelijk verkeerd gebruik signaleren. Het ministerie van OCW moet daarom het veiligheidsbewustzijn van onderzoekers vergroten. Dit kan onder meer door de actieve verspreiding (bijvoorbeeld via voorlichting en workshops) van de door de KNAW opgestelde Gedragscode Biosecurity. Om de uitvoerbaarheid van deze gedragscode te vergroten, moet er *feedback* vanuit de onderzoeksgemeenschap worden georganiseerd.

Octrooiering

5 Heroverweeg valorisatiestrategie

Het octrooieren van genen werkt niet altijd innovatiebevorderend. Met name bij nieuwe toepassingen waarbij zeer veel octrooien een rol spelen, loopt het huidige octrooisysteem tegen grenzen op. De ministeries van EZ en OCW moeten daarom bij publiek gefinancierd gentechnologisch onderzoek de mogelijkheden van open source-benaderingen betrekken.

Ethiek en maatschappij

6 Stimuleer ethische reflectie en maatschappelijke betrokkenheid

De synthetische biologie zal het maatschappelijke en ethische debat over biotechnologie aanwakken. De overheid moet ruimte scheppen voor maatschappelijke betrokkenheid en reflectie op fundamenteel ethische vragen over bioveiligheid, bioterreur, octrooiering en de definitie van 'leven'. Dat vereist geen regulering, maar facilitering. Denk aan het informeren van burgers zodat zij zelf hun mening kunnen vormen.

Referenties

Vriend, H. de (2006) *Constructing Life: Early Social Reflections on the Emerging Field of Synthetic Biology*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Vriend, H. de, R. van Est en B. Walhout (2007) *Leven maken: Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie*. Den Haag: Rathenau Instituut.

Synthetische biologie; een onderzoeksveld met voortschrijdende gevolgen. Bilthoven: Commissie Genetische Modificatie, 2006. Signalering CGM/060228-03.

Synthetic Biology Applying Engineering to Biology. Brussel: European Commission, Directorate-General for Research, 2005. Rapport.

Life, Reinvented. In: *Wired Magazine*, Issue 13.01, January 2005.

Engineering Life: Building a FAB for Biology. Baker, D., G. Church, J. Collins, D. Endy, J. Jacobson, J. Keasling, P. Modrich, C. Smolke and R. Weiss in: *Scientific American*, June 2006, pp. 44-51.

The Promise and Perils of Synthetic Biology. Tucker, J.B. and R.A. Zilinskas in: *The New Atlantis*, Number 12, Spring 2006, pp. 25-45.

Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology. Montreal: Action Group on Erosion, Technology and Concentration, January 2007. Rapport.

Patenting the parts, Editorial in *Nature Biotechnology*, Vol. 25, nr 8 (August 2007), pp. 822.

Synthesizing the Future: a vision for the convergence of synthetic biology and nanotechnology ("The Ilulissat Statement"), KAVLI Foundation, 25 June, 2007, http://www.kavlifoundation.org/assets/docs/ilulissat_statement.pdf

Toepassing van genetica in de gezondheidszorg. Brief van de Staatsecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de Ministers van Economische Zaken en van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, Kamerstuk 27 424, nr. 43, 28 november 2003.

Mag ik uw genen even patenteren? Henk van den Belt in: *Krisis*, 2004, nr. 2.

De gevolgen van het octrooieren van humane genen voor het wetenschappelijk onderzoek in Nederland, Advies van de Commissie Genoctrooien van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Amsterdam, augustus 2003, <http://www.knaw.nl/publicaties/pdf/20031057.pdf>

Colofon

Dit Bericht aan het parlement is een uitgave van het Rathenau Instituut.

Het Rathenau Instituut is een onafhankelijke organisatie die zich vanuit een publieke invalshoek bezighoudt met vraagstukken op het snijvlak van wetenschap, technologie en samenleving en die de politiek daarover tijdig en op doordachte wijze informeert.

Eindredactie:
Pascal Messer

Tekst:
Rinie van Est
Huib de Vriend
Bart Walhout

Fotografie:
Hollandse Hoogte

Grafische vormgeving:
Max Beinema

Grafische productie:
Herbschleb & Slebos,
Monnickendam

Drukwerk:
Meboprint, Hoofddorp

Rathenau Instituut
Postbus 95366
2509 CJ Den Haag
telefoon (070) 342 15 42
telefax (070) 363 34 88
info@rathenau.nl
www.rathenau.nl

Rathenau
instituut

september
2007