



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Beoordeling van risico's voor mens en milieu van nieuwe ontwikkelingen in de *moderne biotechnologie*



Beoordeling van risico's voor mens en milieu van nieuwe ontwikkelingen in de moderne biotechnologie

Ontwikkelingen in de moderne biotechnologie, zoals genome editing, synthetische biologie en regulatie van genexpressie zorgen ervoor dat er in de komende tien jaar veel nieuwe toepassingen verwacht worden. Zo komen er onder andere nieuwe vormen van genterapie, nieuwe stoffen die worden geproduceerd door micro-organismen en beter aanpaste planten voor de landbouw. Het RIVM heeft onderzocht of de huidige risicobeoordelingsmethode voor genetisch gemodificeerde organismen volstaat voor bijna dertig nieuwe biotechnologische toepassingen.

Deze samenvatting hoort bij het RIVM briefrapport 'Beoordeling van risico's voor mens en milieu van nieuwe ontwikkelingen in de moderne biotechnologie - Beleidssignalering' [RIVM rapportnummer 2017-0178; <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0178.pdf>].

Het RIVM adviseert over ontwikkelingen in de biotechnologie en de betekenis hiervan voor gezondheid, milieu, duurzaamheid en veiligheid.

Colofon

© RIVM 2018

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Petra Hogervorst
Eric van den Akker
Boet Glandorf
Pim Klaassen
Cécile van der Vlugt
Jaco Westra

Contact:

Petra Hogervorst
Centrum voor Veiligheid van Stoffen en Producten, Afdeling Gentechnologie en Biologische Veiligheid
petra.hogervorst@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, in het kader van de opdracht Veiligheid Biotechnologie

Beoordeling van risico's voor mens en milieu van nieuwe ontwikkelingen in de moderne biotechnologie

In de biotechnologie doen zich in hoog tempo ingrijpende ontwikkelingen voor, met onder andere toepassingen in de agrarische, medische en industriële sector. Ten grondslag hieraan liggen doorbraken op de terreinen van het aanpassen van DNA, het reguleren van genexpressie en synthetische biologie. Veel toepassingen van deze ontwikkelingen beloven te kunnen bijdragen aan het oplossen van maatschappelijke problemen, zoals erfelijke ziekten, milieubelastende industrie of niet-duurzame landbouw. Daar staat tegenover dat er onzekerheid bestaat over de risico's voor mens en milieu van nieuwe biotechnologische toepassingen.

Recentelijk is in verschillende nationale en internationale gremia¹ gesignaleerd dat de nieuwe ontwikkelingen in de moderne biotechnologie nieuwe vragen voor de risicobeoordeling oproepen. Tegen deze achtergrond heeft het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat het RIVM opdracht gegeven te onderzoeken of nieuwe ontwikkelingen in de moderne biotechnologie kunnen worden beoordeeld op risico's voor de gezondheid van de mens en het milieu met behulp van de huidige risicobeoordelingsmethode voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's).

Hiervoor is het noodzakelijk om in detail te kijken naar toepassingen van die ontwikkelingen. Om die reden zijn 28 individuele biotechnologische toepassingen geselecteerd en onderzocht, waarvan het merendeel in de komende tien jaar verwacht wordt. We concluderen dat:

- De risico's van de helft van de 28 onderzochte toepassingen met de bestaande methode beoordeeld kunnen worden.
- Voor een klein deel van de toepassingen de bestaande methode van risicobeoordeling niet geschikt is, of dat het nog onzeker is of deze methode geschikt is voor de beoordeling van deze toepassingen;
- Voor een paar toepassingen geldt dat aanvullende vragen kunnen rijzen over de meest geschikte methode van risicobeoordeling, omdat hier geen sprake is van modificatie van levende organismen;
- Voor de risicobeoordeling van ongeveer een derde van de toepassingen meer kennis en/of meer informatie nodig is om een adequate risicobeoordeling te doen.

In deze samenvatting vindt u achtereenvolgens (1) een beschrijving van de aanpak van het onderzoek; (2) een weergave van de onderzochte toepassingen en presentatie van de onderzoeksresultaten, geordend naar urgentie en complexiteit van de risicobeoordeling; (3) de conclusies die we trekken, en (4) een discussie om het onderzoek in breder perspectief te plaatsen.

¹ Bijvoorbeeld de Commissie Genetische Modificatie (COGEM), de wetenschappelijke commissies van de Europese Commissie (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) en de Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)), de Convention on Biological Diversity van de Verenigde Naties (CBD) en de National Academy of Sciences van de Verenigde Staten (NAS) hebben signalen afgegeven dat hedendaagse ontwikkelingen in de biotechnologie vragen oproepen voor de risicobeoordeling.

Box 1: Illustratie van over verschillende sectoren verspreide biotechnologische toepassingen die verwacht worden, de betekenis die zij mogelijk kunnen spelen in het oplossen van maatschappelijke uitdagingen, en de risico's die zij met zich meebrengen.

Voorbeelden van nieuwe toepassingen van biotechnologie in verschillende sectoren

In de medische sector zien we dat zich nieuwe vormen van gentherapie aandienen, soms met de mogelijkheid in de kiembaan sequenties te herstellen of te verwijderen. Enerzijds helpt dit erfelijke ziekten te bestrijden, maar anderzijds zijn er vragen over de veiligheid van dergelijke ingrepen.

In de industriële sector zien we toepassingen van genetische modificatie van algen om een precursor voor bijvoorbeeld plastic, olie of ethanol te produceren. Ggo's als deze geven een impuls aan de *biobased economy*, maar doen ook vragen rijzen over hoe algen zich als gastheer gedragen, wat gevolgen voor het milieu zijn van eventuele verspreiding en overleving van genetisch gemodificeerde algen en welke inperkingsmaatregelen genomen kunnen worden.

In de landbouw kunnen planten genetisch worden gemodificeerd om het microbiom op en rondom de wortels te beïnvloeden. Dit kan helpen bij stikstofbinding en het tegengaan van aantasting door ziekten. Maar door de beperkte kennis over het microbiom van planten en de complexe interactie met het bodemecosysteem, zijn de gevolgen voor de functies van het bodemecosysteem moeilijker te beoordelen.

Het gebruik van sommige toepassingen beperkt zich niet tot één sector. Zo maken zogenaamde *gene drives* het mogelijk hele populaties van seksueel reproducerende organismen te reduceren of genetisch aan te passen. Dit kent bijvoorbeeld potentiële toepassingen in de bestrijding van infectieziekten, landbouwplagen of het voorkomen of herstellen van ecologische schade door invasieve exoten. Terwijl de voordelen hiervan eenvoudig te benoemen zijn, bestaat onzekerheid over mogelijke nadelen, zoals het onbedoeld reduceren van hele populaties van nuttige organismen. Dit vergt, meer dan voor planten, beoordeling van effecten op populatieniveau.

1. Aanpak van het onderzoek

Afbakening van het onderzoek

In het onderliggende onderzoek staat de risicobeoordelingsmethode centraal, los van de bestaande regulatoire kaders. Het gedane onderzoek tracht geen antwoord te geven op de vraag of de wettelijke kaders die nu een risicobeoordeling vereisen voor biotechnologische toepassingen, ook passend zijn om voor toekomstige toepassingen een risicobeoordeling te vereisen. Ook richt dit onderzoek zich niet op de wijzen waarop hedendaagse ontwikkelingen in de biotechnologie verweven zijn met ethische kwesties, sociaal-economische vraagstukken of met het beveiligen van biotechnologische toepassingen en kennis ter voorkoming van misbruik (biosecurity).

Werkwijze

Het onderzoek is in vijf stappen uitgewerkt:

- (1) Er is een selectie gemaakt van biotechnologische toepassingen om te toetsen of de bestaande risicobeoordelingsmethode volstaat om de risico's van deze toepassingen te beoordelen. Box 1 toont de inclusiecriteria voor de selectie van toepassingen.
- (2) Voor elk van de geselecteerde toepassingen is door middel van *expert judgement* nagegaan of mogelijke risico's met de bestaande risicobeoordelingsmethode adequaat zijn te beoordelen. Hiervoor hebben de verschillende experts steeds gebruik gemaakt van dezelfde methodiek.
- (3) De resultaten van Stap 2 zijn ter controle voorgelegd aan interne en externe experts op het gebied van risicobeoordeling, al dan niet van biotechnologie.
- (4) Op basis van de feedback uit stap 3 is de methodiek herzien en is de geschiktheid van de bestaande risicobeoordelingsmethode voor elk van de geselecteerde toepassingen opnieuw getoetst. Figuur 1 toont de herziene methodiek.
- (5) Op basis van de analyse van de uitkomsten van de 28 individuele toetsingen zijn zowel per toepassing als op geaggregeerd niveau conclusies getrokken over de blijvende toepasbaarheid van de huidige risicobeoordelingsmethode voor biotechnologische toepassingen. Figuren 2, 3 en 4 en Tabel 1 vatten dit samen.

Box 2: Inclusiecriteria gehanteerd bij het maken van de selectie van biotechnologische toepassingen waaraan bestaande risicobeoordelingsmethoden getoetst zijn om hun blijvende toepasbaarheid vast te stellen.

Inclusiecriteria voor het maken van de selectie van toepassingen

a. Voor individuele toepassingen is aannemelijk dat ze hun intrede doen;

De verzameling als geheel bevat:

zowel toepassingen

- tussen 0-5 jaar,
- tussen 5-10 jaar, of
- na meer dan 10 jaar.

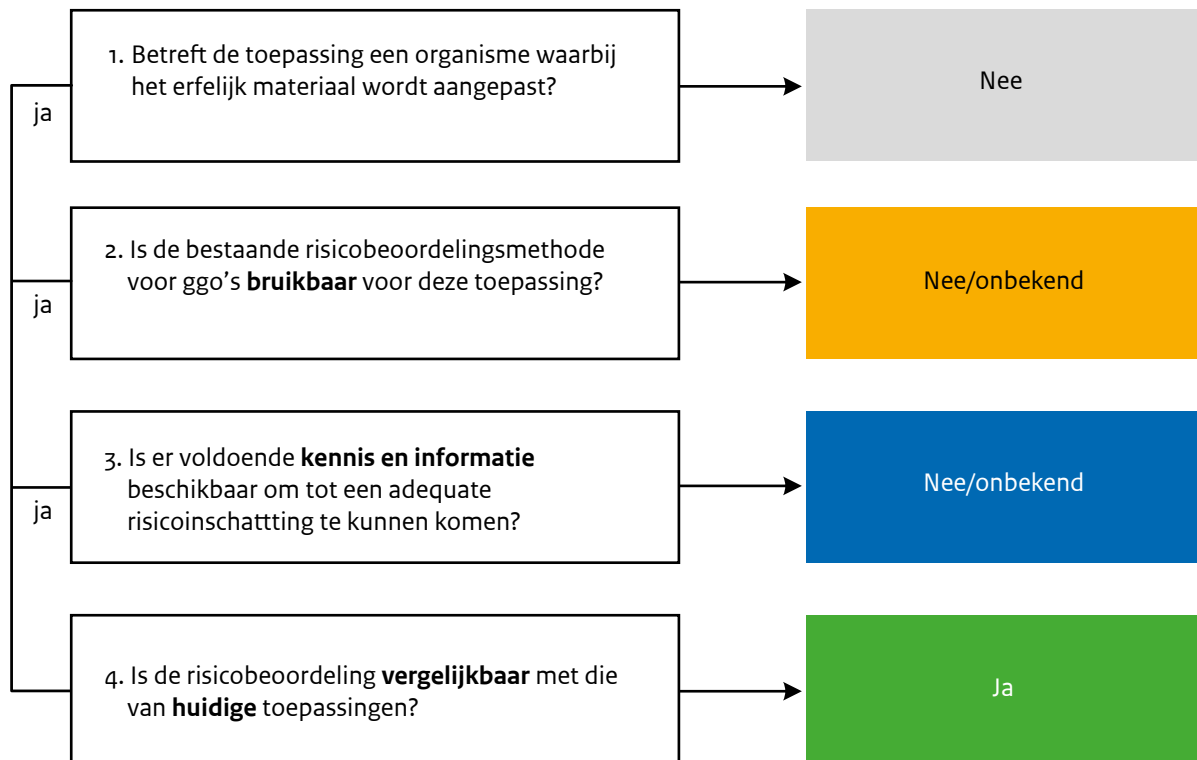
b. zowel toepassingen waarbij de onderliggende techniek is

- aanpassen van DNA, als
- reguleren van genexpressie, als
- synthetische biologie;

c. zowel toepassingen die gebruikt kunnen worden in

- de medische sector,
- de industriële sector,
- de landbouw sector, of
- elders.

Tot slot is ernaar gestreefd toepassingen zo te selecteren dat de complete verzameling voorbeelden bevat van alle mogelijke combinaties van waarden genoemd onder criteria b, c en d, en dat zoveel mogelijk van de geselecteerde toepassingen binnen tien jaar verwacht worden.

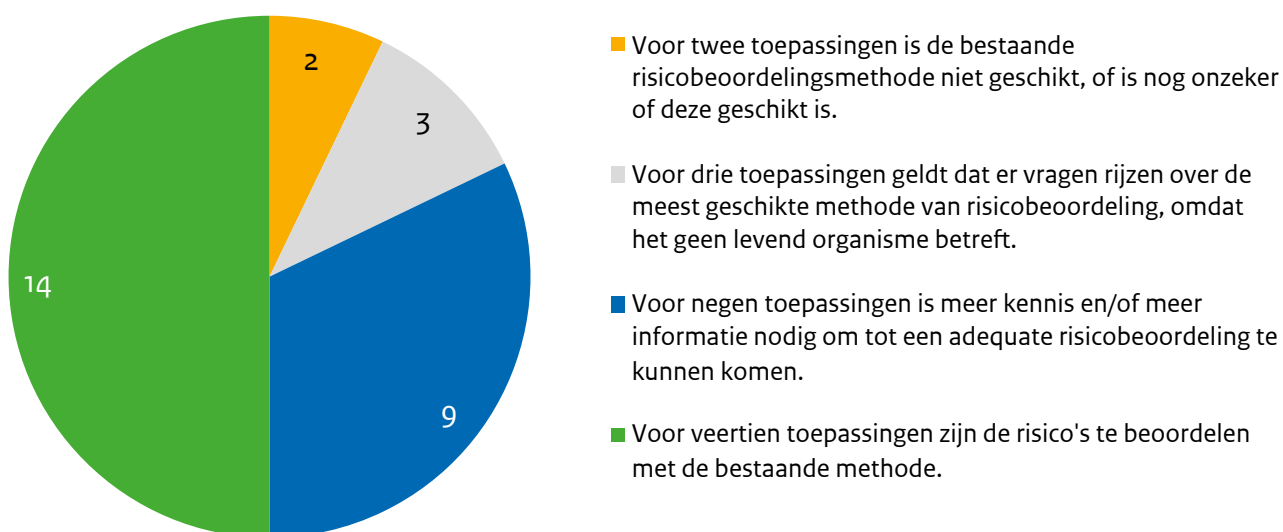


Figuur 1: Schematische weergave van de vragenstructuur die doorlopen is bij het maken van de inschatting of er een risicobeoordeling kan plaatsvinden van risico's voor mens en milieu van nieuwe biotechnologische toepassingen.

Door de vragenstructuur voor elk van de 28 geselecteerde toepassingen te doorlopen, is voor iedere toepassing vastgesteld of met de bestaande beoordelingsmethode een risicobeoordeling gemaakt kan worden. In het geval vraag 1 met “ja” beantwoord kan worden, is de verwachting dat de bestaande risicobeoordelingsmethode voor ggo's van toepassing is. Luidt het antwoord “nee”, dan is de risicobeoordeling voor ggo's niet ingericht voor deze toepassing. Vraag 2 onderscheidt toepassingen waarvoor geldt dat de bestaande risicobeoordelingsmethode voor ggo's bruikbaar is, en toepassingen waarvoor dit niet het geval is, of hierover onzekerheid bestaat. Vraag 3 helpt vaststellen of er voldoende informatie is om de mogelijke gevolgen voor mens en milieu adequaat te beoordelen en wat de noodzakelijke kennis is om deze beoordeling daadwerkelijk te kunnen uitvoeren. Vraag 4 is een controlevraag die helpt de definitieve selectie vast te stellen van toepassingen waarvoor de bestaande risicobeoordelingsmethode volstaat.

2. Resultaten

De selectie heeft 28 verschillende toepassingen opgeleverd. Deze zijn weergegeven in Tabel 1. Hierin zijn de toepassingen geordend naar gebruik onder ingeperkte omstandigheden of gebruik in het milieu, zijn voorbeelden vermeld, en is aangegeven wat de toetsing met de in Figuur 1 weergegeven methodiek in de vorm van kleurmarkeringen oplevert. Een schematische weergave die de hoofdlijnen samenvat staat hieronder in Figuur 2.



Figuur 2: Verdeling van toepassingen over beoordelingscategorieën.

Tabel 1: Overzicht van de 28 geselecteerde toepassingen. In de linker kolom zijn de toepassingen genummerd. Deze nummering wordt ook in het restant van de tekst gehanteerd. Toepassingen 1 tot en met 13 worden gebruikt onder ingeperkte omstandigheden, 14 tot en met 28 in het milieu. Van iedere toepassing worden, waar mogelijk, een of meer voorbeelden gegeven en is in de rechter kolom met een kleurmarkering zichtbaar gemaakt wat de uitkomst is van de toets ervan met de in Figuur 1 weergegeven vragenstructuur.

#	Omschrijving	Voorbeeld(en)	Kleur-markering
Toepassingen onder ingeperkte omstandigheden			
1	Diermodellen voor bestudering van ziekten en ontwikkeling therapieën, genetische modificatie van dieren voor andere doeleinden	Diermodel waarbij mutaties en deleties in het genoom worden aangebracht om ziekte(processen) te bestuderen; diermodel waarbij meerdere genen worden ingebracht voor de bestudering van kanker (multigenetische ziekte), diermodel waarin CRISPR/Cas wordt getest voor de behandeling van virale infecties	
2	Micro-organismen met complexe nieuwe en bestaande metabole routes in gesloten systemen	Gist met productieroute voor artimisine, gist die celwanden van planten kan afbreken voor ethanolproductie	
3	Insecten waarbij genen zijn gemodificeerd	Muggen die geen malariaparasiet meer kunnen overdragen	
4	Gene drive toepassingen	Synthetische gene drive in insect, knaagdier of gist	
5	Ontwikkeling van therapeutische agentia (siRNA, miRNA, antisense oligonucleotiden) tegen aandoeningen met verstoorde genexpressie of virale infecties	Preklinische diermodellen om verstoorde expressie van genen tegen te gaan in bv. kanker, oogziektes en cardiovasculaire ziekten	
6	EpiEffectors die epigenetische veranderingen kunnen aanbrengen, fusie eiwitten die genexpressie via de transcriptie beïnvloeden	Er zijn vele mogelijke klinische toepassingen (behandeling kanker, virale en bacteriële infecties, proteïne aggregatie ziekten, metabole ziekten, cellulaire reprogramming, genetische ziekten, maar er zijn nog nauwelijks preklinische modellen	
7	Designer chassis, waaronder minimale cellen (top-down benadering)	Minimale bacterie, minimale gist chromosomen	
8	Building blocks (kleinste genetische componenten met een specifieke functie die gebruikt worden om een genetisch circuit te bouwen)	Kill switch, aan- en uitschakelaar voor biosensoren	
9	Refactoring (herrangschikking van bestaande, gekarakteriseerde genetische componenten met eenzelfde resultaat)	Glycolyse pathway gereorganiseerd en op één locus geplaatst in gist	
10	Cel-vrije systemen (iets produceren met cellulaire machinerie, zonder gebruik te maken van levende organismen)	Paper-based diagnostics, in ontwikkeling als grootschalige toepassing	
11	Orthogonale systemen (Xenobiologie)	Nucleïne zuren opgebouwd uit nieuwe 'letters', een alternatieve eiwitcodering in het DNA, eiwitten opgebouwd uit nieuwe (non-canonical) aminozuren	
12	Protocellen, niet levend	Liposoom dat een DNA-template en een celvrij extract bevat om eiwit te produceren.	
13	Protocellen, ontwikkeld tot levende cel	<i>Geen concreet voorbeeld beschikbaar</i>	

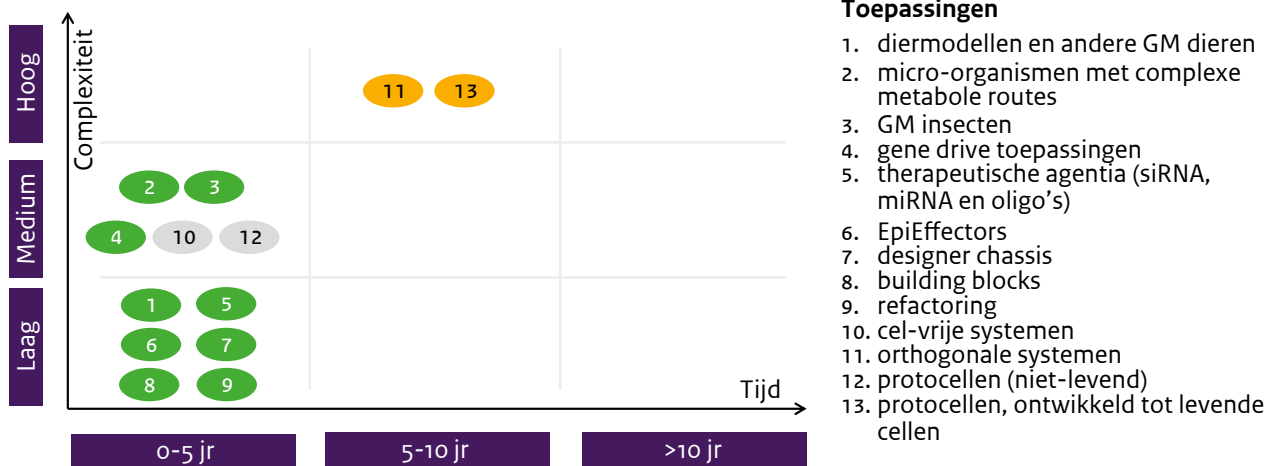
#	Omschrijving	Voorbeeld(en)	Kleur-markering
Toepassingen in het milieu			
14	Ex vivo therapie (cellen, m.u.v. kiembaan-cellen, worden buiten het lichaam genetisch aangepast en teruggeplaatst)	Deletie van sequentie coderend voor HIV receptor in afweercellen om deze resistent te maken tegen HIV infectie	
15	In vivo therapie in somatische cellen tegen genetische of infectieziekten waarbij niet-functionele of afwijkende sequenties worden hersteld of virussequenties worden verwijderd	Eerste toedieningen van gene editing agentia in individuele proefpersonen vinden al plaats en klinische studies zullen binnenkort plaatsvinden in de V.S., bijv. ZFN als wapen tegen genetische leverziekten	
16	Gentherapie tegen monogenetische ziekten waarbij niet-functionele of afwijkende sequentie wordt verwijderd of hersteld in de kiembaancellen	Nog geen klinische voorbeelden. Wel preklinische voorbeelden zoals correctie van mutatie in gen die erfelijke hartziekte veroorzaakt in humane pre-implantatie embryo's	
17	Algen in semi-gesloten en open systemen	Algen die een precursor voor plastic, olie of ethanol produceren	
18	Planten gemodificeerd om microbiom op en rondom wortels te beïnvloeden	Plant met veranderde wortellexudaten	
19	Planten met verhoogde opbrengst door associatie met gemodificeerde micro-organismen	Plant in associatie met endofytische stikstof fixerende bacteriën, of plant behandeld met ziekte onderdrukkende micro-organismen	
20	Planten met veranderde biologische karakteristieken	Plant met efficiënt stikstofverbruik, groeisnelheid en/of productopbrengst	
21	Planten met nieuwe metabole routes	Plant met route voor stikstof fixatie	
22	Gerichte aanpassingen in het genoom van (landbouw)huisdieren.	Hoornloze koeien of hypoallergene dieren, koeien met ingebrachte genen die kunnen bijdragen aan ziekteresistentie.	
23	Insecten waarbij genen zijn gemodificeerd	Muggen waarvan nageslacht vroegtijdig sterft of die minder pathogenen overbrengen.	
24	Gene drive ten behoeve van populatie reductie of populatie aanpassing	Malariamug waarvan het nageslacht vroegtijdig sterft, malariamug die parasiet niet meer overbrengt	
25	Klinische toepassing therapeutische agentia (siRNA, miRNA, antisense oligonucleotiden) tegen aandoeningen met verstoorde genexpressie	Behandeling van verstoorde expressie van genen in bv. kanker, virale infecties, oogziekten en cardiovasculaire ziekten	
26	EpiEffectors die epigenetische veranderingen kunnen aanbrengen, fusie eiwitten die genexpressie via de transcriptie beïnvloeden	Er zijn vele mogelijke klinische toepassingen, maar er zijn nog nauwelijks preklinische modellen. Er zijn vele openstaande vragen m.b.t. de patiëntveiligheid voordat klinische toepassing plaats kan vinden	
27	RNA construct voor gene silencing	Plant met verminderde bruinkleuring, veranderde bloemkleur of resistentie tegen ziekten of insecten	
28	RNA spray	RNA spray tegen plaaginsecten of beïnvloeden plantengroei	

3. Analyse en conclusies

Voor de helft van de 28 geanalyseerde toepassingen geldt dat de bestaande risicobeoordelingsmethode toereikend is. Voor de andere helft geldt dat het niet vanzelfsprekend is dat de bestaande risicobeoordelingsmethode toereikend is om tot een adequate beoordeling van risico's te komen: voor een tweetal toepassingen is nog onzeker of de bestaande methode van risicobeoordeling geschikt is, voor drie toepassingen rijzen aanvullende vragen over de meest geschikte methode van risicobeoordeling, omdat hier geen sprake is van modificatie van levende organismen, en voor de risicobeoordeling van ongeveer een derde van de toepassingen is meer kennis of informatie nodig om tot een adequate risicoinschatting te kunnen komen.

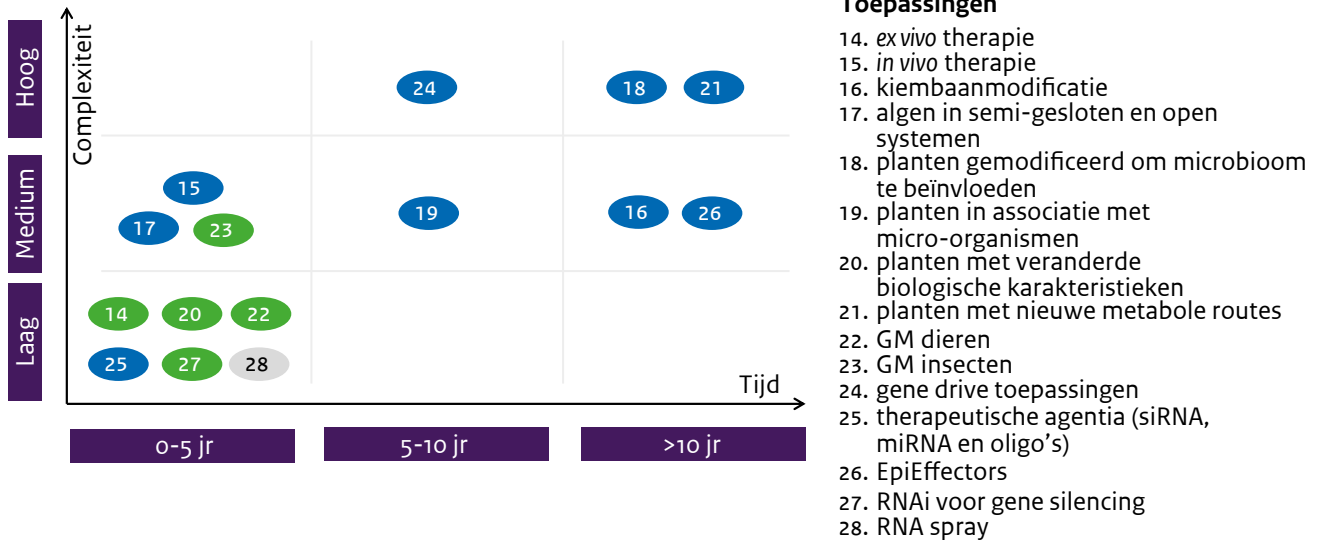
Voor alle toepassingen is op basis van bestaande literatuur en *expert judgement* een inschatting gemaakt van de termijn waarop deze te verwachten zijn. Dit is vervolgens afgezet tegen een inschatting van de complexiteit van de ingrepen in het erfelijk materiaal of van de toepassingen zelf. In samenhang geeft dit een indicatie van de urgentie van de specifieke aandachtspunten voor de risicobeoordeling. De resultaten hiervan hebben we uitgesplitst naar toepassingen voor gebruik onder ingeperkte omstandigheden en toepassingen in het milieu. De uitkomsten hiervan staan in Figuur 3 en Figuur 4.

Toepassingen onder ingeperkte omstandigheden



Figuur 3: Toepassingen onder ingeperkte omstandigheden volgens de nummering en kleurmarkeringen van de tabellen in paragraaf 2. De x-as geeft een inschatting van de tijdsduur waarop de toepassing verwacht wordt, de y-as een inschatting van de complexiteit van de aanpassingen aan het erfelijk materiaal of van de toepassing. Zowel de inschatting van de tijdsduur als die van de complexiteit van de toepassingen is in drie segmenten verdeeld: 0-5 jaar, 5-10 jaar en 10 jaar of meer, respectievelijk laag, medium en hoog.

Toepassingen in het milieu



Figuur 4: Toepassingen in het milieu volgens de nummering en kleurmarkeringen van de tabellen in paragraaf 2. De x-as geeft een inschatting van de tijdsduur waarop de toepassing verwacht wordt, de y-as een inschatting van de complexiteit van de aanpassingen aan het erfelijk materiaal of van de toepassing. Zowel de inschatting van de tijdsduur als die van de complexiteit van de toepassingen is in drie segmenten verdeeld: 0-5 jaar, 5-10 jaar en 10 jaar of meer, respectievelijk laag, medium en hoog.

4. Discussie

Het uitgevoerde onderzoek toetst of de risicobeoordelingsmethode voor risico's voor de gezondheid van de mens en het milieu voor een breed palet aan toekomstige biotechnologische toepassingen van toepassing blijft. Tot besluit volgen nu achtereenvolgens (i) een perspectief op wat gedaan kan worden om te zorgen dat adequate risicobeoordelingen gemaakt kunnen worden voor nieuwe biotechnologische toepassingen, en (ii) enkele contextuele observaties.

Handelingsperspectief

Voor de biotechnologische toepassingen waarvoor de bestaande methode voor risicobeoordeling niet volstaat – oftewel, alle toepassingen met een andere kleurmarkering dan groen – is allereerst nagegaan wat er nodig is om tot een adequate risicobeoordeling te komen, en vervolgens vastgesteld wat er gedaan kan worden om ook in de toekomst adequate risicobeoordelingen te kunnen uitvoeren. Deze vertaalslag van de conclusies van het onderzoek naar concreet handelingsperspectief is terug te vinden in Tabel 2.

Tabel 2: Toepassingen waarvoor geldt dat niet vaststaat dat bestaande risicobeoordelingsmethoden volstaan, geclusterd naar samenhangende behoeften en daarbij aansluitend handelingsperspectief.

Gegroepeerde toepassingen	Wat is er nodig voor een adequate risicobeoordeling?	Wat kan er gedaan worden?
Toepassingen onder ingeperkte omstandigheden		
Toepassingen van synthetische biologie die geen organismen betreffen (10 en 12)	Identificatie van mogelijk schadelijke effecten van celvrije systemen en niet-levende protocellen. Bepaling in welke risicobeoordelingsmethoden of op welke wijze deze effecten beoordeeld kunnen worden.	<p>Informatie: Ontwikkelingen op het gebied van celvrije systemen en niet-levende protocellen blijven volgen, zowel op fundamenteel vlak als toepassingsgericht.</p> <p>Kennisverzameling: Bijeenbrengen van gegevens die inzicht geven over welke mogelijk schadelijke effecten bij deze toepassingen kunnen optreden en welke vragen in de risicobeoordeling gesteld moeten worden.</p> <p>Kennis- en methodeontwikkeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inventarisatie van andere risicobeoordelingsmethoden waarin schadelijke effecten worden beoordeeld die herkenbaar zijn voor deze toepassingen. • Netwerk opbouwen van experts die ervaring hebben met bruikbare methoden. • Indien nodig combineren van bestaande risicobeoordelingsmethoden en/of uitwerken van nieuwe methode.
Toepassingen van synthetische biologie waarvoor niet duidelijk is of de bestaande risicobeoordelingsmethode bruikbaar is (11 en 13)	Er is kennis en informatie nodig om <ul style="list-style-type: none"> • de mogelijk schadelijke effecten van orthogonale systemen en levende protocellen op mens en milieu te kunnen bepalen en • vast te stellen of de ggo risicobeoordelingsmethode afdoende is of dat er aanvullende vragen nodig zijn. 	<p>Informatie: Ontwikkelingen op het gebied van orthogonale systemen en levende protocellen blijven volgen.</p> <p>Kennisverzameling: Bijeenbrengen van gegevens die inzicht geven in de verschillende systemen en de mogelijk schadelijke effecten daarvan. Vinger aan de pols in hoeverre de ggo risicobeoordelingsmethode bruikbaar blijft.</p> <p>Kennis- en methodeontwikkeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Netwerk van experts opbouwen. Contact onderhouden met ggo beoordelende experts om kennis over beoordeling uit te kunnen wisselen. • Indien nodig uitwerking van risicobeoordelingsmethode daar waar huidige methode niet bruikbaar blijkt.

Gegroepeerde toepassingen	Wat is er nodig voor een adequate risicobeoordeling?	Wat kan er gedaan worden?
Toepassingen in het milieu		
Toepassingen in de rode biotechnologie waarvoor meer kennis nodig is om tot een adequate risico inschatting te kunnen komen (15, 16, 25 en 26)	Er is meer kennis en informatie nodig over de effecten van de agentia op derden (afhankelijk van de toedieningswijze). Uit eerste klinische toepassingen zal met name informatie worden verkregen over de veiligheid van desbetreffende agentia voor de patiënt, maar dergelijke gegevens zijn ook bruikbaar voor het beoordelen van mogelijke effecten van deze agentia op derden (met name in geval van toepassing van virale vectoren) en het kunnen uitsluiten van mogelijke effecten op de kiembaan.	<p>Informatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ontwikkelingen op het gebied van de klinische toepassingen van deze agentia blijven volgen, informatie verzamelen over de <i>in vivo</i> effecten van deze agentia, ontwikkelingen in de toedieningswijzen en de uit studies verkregen veiligheidsdata. • Ontwikkelingen in Nederland, Europa en daarbuiten blijven volgen door de contacten met het gentherapie onderzoeksveld te behouden (NVGCT, ESGCT, ASGCT). • Ten aanzien van kiembaanmodificatie, de (inter)nationale en ontwikkelingen blijven volgen zowel op het gebied van nationale en internationale wet- en regelgeving als de wetenschappelijke ontwikkelingen. <p>Kennisontwikkeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contacten intensiveren met afdelingen binnen RIVM die zich bezighouden met epigenetica en milieubeoordeling van medicijnen en stoffen. • Contacten intensiveren met CCMO, CBG en VWS voor het delen van kennis en informatie over de ontwikkelingen. • Contacten onderhouden met beoordelende instanties in het buitenland om ervaringen op het gebied van risicobeoordeling uit te wisselen.
Toepassingen in de groene biotechnologie die geen organismen betreffen (28)	Identificatie van risicobeoordelingsmethode(n) voor de beoordeling van RNA sprays op planten	<p>Kennis- en methodeontwikkeling: Overleg met het Ctgb over de vraag in hoeverre de risicobeoordelingsmethode (en aspecten die hierbij in beschouwing worden genomen) van gewasbeschermingsmiddelen en van ggo's elkaar kunnen aanvullen voor het beoordelen van de toepassing van RNA sprays op planten ter bestrijding van insecten.</p>
Toepassingen met algen in de groene biotechnologie waarvoor meer kennis nodig is om tot een adequate risico inschatting te kunnen komen (17)	Er is meer kennis nodig over de overleving en interactie van algen met het milieu (water, bodem)	<p>Informatie: Ontwikkelingen blijven volgen met betrekking tot gegevens over (gg-) algen en milieu-interacties.</p> <p>Kennisverzameling: Het bijeenbrengen van bestaande rapporten en risicobeoordelingen.</p> <p>Kennisontwikkeling: Contact leggen/houden met instanties die toepassingen met (gg-) algen beoordelen, zoals de EPA.</p>

Gegroepeerde toepassingen	Wat is er nodig voor een adequate risicobeoordeling?	Wat kan er gedaan worden?
Toepassingen met planten in de groene biotechnologie waarvoor meer kennis nodig is om tot een adequate risico inschatting te kunnen komen (18, 19 en 21)	Er is meer kennis nodig over karakterisering van de gg-plant (in geval van inbrengen van nieuwe metabole routes), over het bepalen van mogelijk schadelijke effecten op het bodemecosysteem en methoden om dit te bepalen	<p>Informatie: Ontwikkelingen blijven volgen qua informatie over effecten op het bodemecosysteem en bodemmicrobioom, met nadruk op functionele groepen, en methoden om effecten gericht te meten</p> <p>Kennisverzameling: Het bijeenbrengen van bestaande kennis (richtsnoeren, rapporten) over milieurisicobeoordeling van ggo's (planten en micro-organismen) en hun effecten op de bodem</p> <p>Kennisontwikkeling: Contact leggen/houden met de Ctgb en andere beoordelende instanties in binnen- en buitenland die ervaring hebben met beoordeling van effecten op bodemecosystemen met ggo's.</p>
Toepassingen met insecten waarvoor meer kennis nodig is om tot een adequate risico inschatting te kunnen komen (24)	Er is meer kennis nodig om mogelijke milieueffecten op populatieniveau te beoordelen. Het stap-voor-stap beginsel moet anders worden ingevuld met name voor insecten met een gene drive.	<p>Informatie: Ontwikkelingen op het gebied van gene drives en hun mechanismen blijven volgen en aangehaakt blijven in het internationale netwerk</p> <p>Kennisverzameling: Bijeenbrengen van gegevens over milieu introductie van insecten met een (natuurlijke) gene drives.</p> <p>Kennisontwikkeling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inventarisatie van andere risicobeoordelings-systemen voor insecten zoals voor insecten voor biologische bestrijding, insecten ter bestrijding van ziekten en invasieve insectensoorten en hoe dit kan bijdragen aan de risicobeoordeling van insecten met een gene drive. • Contact leggen met experts met kennis op het gebied van populatie dynamica en modelleren om mogelijkheden voor stapsgewijze introductie in het milieu van insecten met een gene drive te verkennen.

In dit onderzoek stonden 28 toepassingen centraal die samen representatief zijn voor de reikwijdte en interne diversiteit van de biotechnologie, zoals uit te drukken in termen van sector, toepassingsterrein, of onderliggende techniek. Deze reikwijdte en diversiteit vormen goede indicatoren van het innovatiepotentieel van de biotechnologie. In combinatie met de onvoorspelbaarheid van de precieze richting en snelheid die biotechnologische innovatie aanneemt, is zodoende aandacht geboden voor de balans tussen innovatie en veiligheid. De conclusies van dit rapport laten zien dat werk gemaakt moet blijven worden van methodiekontwikkeling, kennisvergaring en -integratie en informatieverzameling ten behoeve van het maken van adequate risicobeoordelingen.

Bevindingen in context

De geschiktheid van de ggo-risicobeoordeling voor de risicobeoordeling van nieuwe biotechnologische toepassingen stond in dit onderzoek centraal. Toch wordt zichtbaar dat voor verschillende toepassingen onduidelijk is of ze onder de ggo-wetgeving vallen of niet.² Zo ontstaat een beeld dat aansluit bij de conclusies van de COGEM en de Gezondheidsraad in de laatste Trendanalyse Biotechnologie: de bestaande regelgeving past niet langer op het veld van de biotechnologie, met alle nieuwe toepassingen die daar recent ontwikkeld zijn en in de nabije toekomst verwacht worden en met convergentie van technologieën.

Biotechnologische toepassingen zoals aanpassingen in de kiembaan, gene drives of toepassingen van synthetische biologie kunnen mogelijk een vergaande impact op onze samenleving hebben. Door diverse wetenschappers wordt daarom verzocht om een (maatschappelijke) dialoog over biotechnologische innovaties³. Ook de Tweede Kamer heeft recent om een dergelijke dialoog verzocht⁴. Het kabinet heeft inmiddels in een reactie⁵ op de eerder genoemde Trendanalyse aangekondigd beleid en regulering op het gebied van de veiligheid van biotechnologie te willen moderniseren, zodat deze kunnen meegroeien met de snelle technologische ontwikkelingen. Daarbij wordt gestreefd naar enerzijds het benutten van de kansen die de biotechnologie biedt en anderzijds het waarborgen van de veiligheid voor mens en milieu. De maatschappelijke dialoog is daar onderdeel van. Dit onderzoek kan die dialoog voeden.

² Een interessant geval vormen bijvoorbeeld toepassingen van kiembaan genterapie, met doelbewuste modificatie in de kiembaan. Dit is (nu) wettelijk verboden via de Embryowet, maar dat staat in principe los van de vraag of risico's voor nakomelingen van de ontvangers van de therapie gezien en beoordeeld moeten worden als milieurisico's. Ook algen in semi-gesloten omgeving vormen een interessante casus, evenals celvrije systemen.

³ Recent betoogden Sheila Jasanoff en Benjamin Hurlbut dat een gecoördineerde internationale aanpak gewenst is om deze dialoog op gang te brengen. Wij stellen vast dat zowel nationaal als in EU-verband als internationaal al werk gemaakt wordt van het faciliteren van een dergelijke bredere maatschappelijke dialoog. Zie Jasanoff, S. & J.B. Hurlbut (2018) "A global observatory for gene editing" in *Nature* 555, pp.435-437.

⁴ Kst. 27428, nr. 340; de motie Bosma (VVD)/Van der Velde (PvdA) waarin de regering wordt verzocht "een maatschappelijk debat te starten waarmee het publiek betrokken wordt bij de huidige ontwikkelingen in de biotechnologie"

⁵ Kst. 27428, nr. 335; Beleidsreactie Trendanalyse Biotechnologie 2016

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

juli 2018

De zorg voor morgen begint vandaag