Synthetische biologie: kansen creëren

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap

Onderwerp : Aanbieding advies *Synthetische biologie: kansen creëren*
Uw kenmerk : OWB/WG/2006/29331
Ons kenmerk : -1064/SL/ts/833-G
Bijlagen : 1
Datum : 25 september 2008

In augustus 2006 ontvingen de Gezondheidsraad, de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) en de KNAW van uw voorgangster het verzoek een aantal vragen over het onderwerp synthetische biologie te beantwoorden. Hierbij bieden wij u het advies van onze organisaties aan.

De voorbereidende commissie concludeert dat synthetische biologie kansen biedt voor de wetenschap en toepassing ervan in de biotechnologie in Nederland. Universiteiten en het bedrijfsleven investeren inmiddels in de verdere ontwikkeling van dit wetenschapsgebied en de technologie die daaruit voort kan komen. Wil Nederland dat synthetische biologie gaat meetellen in de wereld en gaat bijdragen aan de kenniseconomie, dan zou een passende investering vanuit de overheid opportuun zijn. Idealiter sluit deze investering aan bij reeds bestaande initiatieven die raken aan synthetische biologie. Onderzoek naar ethische, maatschappelijke en juridische aspecten verdient daarbij substantiÎle aandacht.

Het advies is getoetst door diverse gremia binnen onze organisaties. Wij onderschrijven de conclusies en aanbevelingen van de commissie. Wat betreft de vraag over wetgeving en risicobeheersing verwijzen wij u naar het advies dat de COGEM vandaag aan de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer zal aanbieden. Wij zullen ook de ministers van VWS, EZ en VROM van onze bevindingen in kennis stellen.

Hoogachtend,

Prof. dr. J.A. Knottnerus
Voorzitter Gezondheidsraad

Prof. dr. P.J. van der Maas
Voorzitter RGO

Prof. dr. R.H. Dijkgraaf
President KNAW

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 54 98
E-mail: s.litjens@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Synthetische biologie: kansen creëren

aan:

de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap

Nr. 2008/19, Den Haag, 25 september 2008

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

De Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) maakt deel uit van de Gezondheidsraad en heeft tot taak de ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) en van Economische Zaken (EZ) te adviseren over prioriteiten in het gezondheidsonderzoek, in het zorgonderzoek en de technologieontwikkeling in deze sector, evenals over de daarbij behorende infrastructuur. Het maatschappelijk perspectief is daarbij voor de RGO steeds het uitgangspunt.

De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) is een wetenschappelijk genootschap dat de kwaliteit en belangen van de wetenschap behartigt èn is een koepelorganisatie voor 17 wetenschappelijke instituten.

Foto omslag:
Saccharomyces, collectie Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS).

Vormgeving omslag:
Ellen Bouma, Alkmaar, www.ellenbouma.nl

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl of www.knaw.nl (publicaties).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad, RGO en KNAW. Synthetische biologie: kansen creëren. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/19.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands, Advisory Council on Health Research, and Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences. Synthetic biology: creating opportunities. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/19.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-727-0

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *15*

1 Inleiding *19*
1.1 Aanleiding *19*
1.2 Commissie en opzet van het advies *20*

2 Wat is synthetische biologie? *21*
2.1 Definitie *21*
2.2 Experimentele benaderingen binnen de synthetische biologie *21*
2.3 Relatie met verwante gebieden in de biologie *22*
2.4 Vereiste van interdisciplinariteit *23*
2.5 Een vernieuwende opvolger *23*

3 De stand van zaken in Nederland *25*
3.1 De Nederlandse context *25*
3.2 Onderzoek en ontwikkeling in Nederland *26*

4 Internationale ontwikkelingen *31*
4.1 De internationale context *31*

4.2 De stand van zaken in onderzoek en ontwikkeling *32*
4.3 Toekomstperspectieven *41*

5 Belangen en belanghebbenden *43*

6 Wat er in Nederland moet gebeuren *47*
6.1 Onderzoek *47*
6.2 Onderwijs *48*

7 Ethische, maatschappelijke en juridische aspecten *49*
7.1 De discussiepunten *49*
7.2 Onderzoek, regelgeving en debat *51*

8 Beantwoording van de vragen *53*

Literatuur *57*

Bijlagen *63*
A De adviesaanvraag *65*
B De commissie *67*
C Verklarende woordenlijst *69*

Samenvatting

Synthetische biologie

Synthetische biologie is engineering van de biologie: de synthese van complexe, op biologie gebaseerde (of geïnspireerde) systemen met functies die in de natuur niet voorkomen. Het engineering perspectief kan worden toegepast op alle niveaus van de biologie – van individuele moleculen tot volledige cellen, weefsels en organismen. In wezen zal synthetische biologie het op een rationele en systematische manier ontwerpen van biologische systemen mogelijk maken.
Deze Europese definitie van synthetische biologie heeft de commissie gebruikt in voorliggend advies, in antwoord op de vragen die de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) stelde aan de Raad voor Gezondheidsonderzoek, Gezondheidsraad en KNAW. De commissie beschouwt synthetische biologie als een vernieuwende onderzoeksbenadering in de levenswetenschappen met potentiële betekenis voor wetenschap en maatschappij.

De stand van zaken in Nederland

Ook in Nederland zijn internationaal zichtbare initiatieven ontplooid in dit onderzoeksdomein. Het Nederlandse onderzoek beweegt zich voornamelijk in twee richtingen, waarin van oudsher veel expertise is opgebouwd, namelijk de metabole herprogrammering binnen een biologisch systeem (*in vivo top-down* benadering) en de bionanowetenschap (*in vitro* benadering).

Ontwikkelingen in de synthetische biologie

De ontwikkelingen in de synthetische biologie kunnen ingedeeld worden naar de mate van complexiteit en naar de mate waarin het experimentele systeem afwijkt van datgene wat in de natuur reeds voorkomt (‘onnatuurlijkheid’). Bij metabole herprogrammering is sprake van een experimenteel systeem met een hoge mate van complexiteit en een lage mate van onnatuurlijkheid. Bij bionanowetenschap is het experimenteel systeem minder complex en in hoge mate onnatuurlijk. In de hedendaagse synthetische biologie zijn complexe systemen met een hoge mate van onnatuurlijkheid nog buiten bereik. Bovendien is hoogst onzeker of het ooit mogelijk zal zijn een volledig synthetisch organisme, representant van de grootste mate van complexiteit in combinatie met de grootste mate van onnatuurlijkheid, te construeren.

Mogelijke betekenis van de synthetische biologie

Ondanks de onzekerheden over de toekomstige ontwikkelingen, is duidelijk dat de synthetische biologie een veelbelovend, innovatief onderzoeksgebied is met mogelijke toepassingen in de samenleving. Burgers kunnen profiteren van dergelijke toepassingen. De producten die voortkomen uit de synthetische biologie kunnen de gezondheid en de kwaliteit van leven van mensen bevorderen, medicijnen goedkoper en toegankelijker maken en de duurzaamheid van de samenleving verhogen. Op het gebied van gezondheid en kwaliteit van leven kan men denken aan levende therapeutica, op biologie gebaseerde systemen voor geneesmiddelafgifte en verfijnde diagnostica. Efficiëntere productieplatforms voor medicijnen kunnen deze goedkoper en dus toegankelijker maken. Op het gebied van duurzaamheid staan duurzame biobrandstoffen in de belangstelling van de synthetische biologie. Behalve deze toepassingen die direct merkbaar zijn voor mens en maatschappij, kan synthetische biologie worden toegepast in nieuwe materialen en bij het opzetten van productieplatforms voor fijnchemicaliën. Alle mogelijke toepassingen zijn van belang voor de biotechnologie industrie. Voor onderzoekers biedt investering in synthetische biologie kansen voor een succesvolle internationale competitie op dit terrein.

Of deze beloften waargemaakt kunnen worden hangt af van een aantal zaken. Ten eerste zijn dat externe, nauwelijks beïnvloedbare factoren, die de vraag naar specifieke producten doen toe- dan wel afnemen. Een voorbeeld is de combinatie van afnemende fossiele brandstofvoorraden, een hoge olieprijs, de angst voor klimaatverandering en de stijgende vraag naar voedsel en landbouwgrond, die de noodzaak doet groeien van duurzame productie van biobrandstoffen zonder te

concurreren met de voedselvoorziening. De tweede factor die het succes van synthetische biologie zal bepalen is de mate waarin de samenleving deze technologie accepteert. Juiste en evenwichtige informatievoorziening is van belang om overmatige publieke bezorgdheid enerzijds en onrealistische verwachtingen anderzijds te voorkómen. Ook is het zaak rekening te houden met zorgen in de samenleving teneinde het vertrouwen in de technologie te verkrijgen en te behouden.

Wetgeving en risicobeheersing

De COGEM brengt advies uit aan de minister van VROM over wetgeving en risicobeheersing op het gebied van synthetische biologie. Daarnaast ligt het voor de hand aan te sluiten bij de algemene gedragsregels van de *biosecurity* werkgroep van de KNAW.

Aanbevelingen

Gezien de kansen die synthetische biologie biedt voor de Nederlandse kenniseconomie en de infrastructuur die Nederlandse universiteiten hiervoor bezitten en bezig zijn uit te bouwen, is het zinvol voor de overheid om in dit onderzoeksveld te investeren. Een dergelijke investering door de overheid zou goed kunnen aansluiten bij bestaande initiatieven of plannen daarvoor, zoals het Netherlands Genomics Initiative, NanoNed en het door NWO te starten programma Systeembiologie. Een subprogramma synthetische biologie binnen deze initiatieven ligt dan ook voor de hand. Ten tweede is het, gelet op de bijzondere aard van de synthetische biologie, van belang te investeren in interdisciplinair onderzoek en aanpassing van relevante Master-opleidingen aan de nieuwe ontwikkelingen. Ten derde is substantiële aandacht voor onderzoek naar en communicatie over maatschappelijke aspecten van synthetische biologie belangrijk. Bovendien adviseert de commissie na een bepaalde periode, bijvoorbeeld vijf jaar, op basis van een verkenning van het Nederlandse synthetisch biologische onderzoeksveld vast te stellen of gerichte stimulansen nodig zijn.

Executive summary

Health Council of the Netherlands, Advisory Council on Health Research, and Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences. Synthetic biology: creating opportunities. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/19.

Synthetic biology

Synthetic biology is the engineering of biology: the synthesis of complex, biologically based (or inspired) systems, which display functions that do not exist in nature. This engineering perspective may be added at all levels of the hierarchy of biological structures – from individual molecules to whole cells, tissues and organisms. In essence, synthetic biology will enable the design of "biological systems" in a rational and systematic way. The Committee has used this European consensus definition of synthetic biology in this advisory report. The Committee considers synthetic biology an innovative approach in the life sciences with potential significance for science and society. The advisory report addresses the questions posed by the minister of Education, Culture and Science.

Current status in the Netherlands

Currently, internationally prominent initiatives in this field of research are being developed in the Netherlands. Dutch research focuses on two main directions, both of which have accumulated a large body of expertise over time. One involves metabolic reprogramming of biological systems (*in vivo*, top-down approach) and the other bio-nano-science (*in vitro* approach).

Developments in synthetic biology

Developments in synthetic biology can be classified both by the degree of complexity and by the degree of divergence from nature. Metabolic reprogramming involves experimental systems with a high level of complexity and low divergence from nature. The experimental systems used in bio-nano-science are less complex but are very different from what exists in nature. To date synthetic biology has not yet enabled the construction of fully artificial systems with a high degree of complexity. In fact, many researchers doubt whether it will ever be possible to construct a fully synthetic organism, representative of the highest degree of both complexity and divergence from nature.

Possible significance of synthetic biology

Despite the uncertainties surrounding future developments, synthetic biology is clearly a promising and innovative research area, with potential applications for society. Products arising from synthetic biology can benefit people's health and their quality of life, make medications cheaper and more accessible, and enhance the sustainability of society. In the field of health and quality of life, such products may include live therapeutic agents, biology-based drug delivery systems and sophisticated diagnostic agents. More efficient production platforms could make medicines cheaper and thus more accessible. In the field of sustainability, synthetic biology is focusing on sustainable bio-fuels. Apart from the above applications, which have a direct and tangible impact on people and society, synthetic biology can be applied in areas such as new materials and the establishment of production platforms for fine chemicals. All these potential applications are of interest to the biotechnology industry. For researchers investment in synthetic biology offers the opportunity to successfully compete with the interational research community in this field.

Whether synthetic biology can live up to these promises depends on a number of factors. Some of these are external factors which are difficult to influence but which can boost or cut demand for specific products. One example is the combination of decreasing fossil fuel supplies, high oil prices, fears about climate change, and rising demand for food and agricultural land. This generates a need for sustainable production of bio-fuels that does not interfere with food supply. The second factor that will determine the success of synthetic biology is the extent to which society accepts this technology. It is essential to provide people with accurate and balanced information, in order to avoid disproportionate public concern and to curb unrealistic expectations. Similarly, it is important to take

society’s concerns into account, in order to establish and maintain confidence in this technology.

Legislation and risk control

The COGEM will advise the minister of Housing, Spatial Planning and the Environment on legislation and risk control concerning synthetic biology. Furthermore, the working group *biosecurity* of the KNAW has formulated general rules of conduct.

Recommendations

Synthetic biology offers opportunities to the Dutch knowledge economy, while universities are expanding their existing infrastructure in this area. Therefore, it would make sense for the government to invest in this area of research. Such investment in synthetic biology by the government could very well relate to existing initiatives or plans, such as the Netherlands Genomics Initiative, NanoNed, and the Systems Biology Programme to be launched by the Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO). Accordingly, an obvious approach would be to incorporate a sub-programme for synthetic biology into each of these initiatives. Secondly, given the special nature of synthetic biology, it is important to invest in interdisciplinary research and to adapt relevant Master's degree programmes to these new developments. Thirdly, there should be a substantial focus on research into, and communication about, the societal aspects of synthetic biology. The Committee also recommends to, after a given period of time (e.g. five years), survey the Dutch research in the field of synthetic biology in order to assess the need for targeted incentives.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Aanleiding

In augustus 2006 stuurde de toenmalig minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap (OCW) de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW), de Gezondheidsraad en de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) een adviesvraag met betrekking tot synthetische biologie (bijlage A). De minister had vijf vragen over dit wetenschapsgebied: (1) Wat is de stand van zaken van het veld op het gebied van de synthetische biologie in Nederland?, (2) Waar gaan de ontwikkelingen in de synthetische biologie naartoe?, (3) Wat zijn de mogelijke belangen in de synthetische biologie?, (4) Wat moet in Nederland gebeuren op het gebied van synthetische biologie? en (5) Is de huidige wetgeving en risicobeheersingsystematiek op GMO's adequaat voor de synthetische biologie? De antwoorden op deze vragen moesten een aanvulling zijn op de toen verschenen rapporten over ethische en maatschappelijke aspecten en mogelijke risico's van synthetische biologie. Het Rathenau Instituut kwam in 2006 met een rapport over de maatschappelijke gevolgen van synthetische biologie, waarin risico's en ethische grenzen veel aandacht kregen.[1] En de COGEM signaleerde in datzelfde jaar dat de huidige wet- en regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen wellicht niet zou volstaan voor toekomstige synthetische organismen.[2] Inmiddels is het veld van de synthetische biologie ook in Nederland tot ontwikkeling gekomen en is er beter zicht op de stand van zaken en de ontwikkelingen in het vakgebied.

1.2 Commissie en opzet van het advies

De KNAW, de Gezondheidsraad en de RGO hebben op 28 januari 2008 een gezamenlijke commissie ingesteld ter beantwoording van de vragen over synthetische biologie, zoals die zich nu aandient (bijlage B). De commissie heeft gebruik gemaakt van de respons op een enquête die zij onder ongeveer 100 experts uit de onderzoekswereld en het bedrijfsleven heeft uitgezet (de enquête, de respondentenlijst en een samenvatting van de uitkomsten zijn opvraagbaar bij het secretariaat van de Gezondheidsraad).

De commissie gaat eerst in op de vraag wat synthetische biologie is (hoofdstuk 2). In het volgende hoofdstuk bespreekt zij de stand van zaken in Nederland, waarna zij in hoofdstuk 4 ingaat op de internationale ontwikkelingen en de toekomstperspectieven. In hoofdstuk 5 komen de belangen van diverse partijen (onderzoekers, bedrijfsleven, overheid en samenleving) aan de orde. Hoe de kansen voor Nederland verzilverd kunnen worden, wordt in hoofdstuk 6 besproken en in hoofdstuk 7 staat de commissie stil bij de ethische, maatschappelijke en juridische aspecten van synthetische biologie. De commissie besluit het advies met een expliciete beantwoording van de vragen van de minister in hoofdstuk 8. Na de literatuurlijst volgen enkele bijlagen met als laatste een verklarende woordenlijst.

Hoofdstuk **2**

Wat is synthetische biologie?

2.1 Definitie

Er is geen sluitende definitie van synthetische biologie voorhanden. De commissie heeft daarom besloten om de definitie die is opgesteld door een Europese expertgroep[3] als consensusdefinitie over te nemen:

> Synthetic biology is the engineering of biology: the synthesis of complex, biologically based (or inspired) systems, which display functions that do not exist in nature. This engineering perspective may be added at all levels of the hierarchy of biological structures – from individual molecules to whole cells, tissues and organisms. In essence, synthetic biology will enable the design of "biological systems" in a rational and systematic way.

Het begrip '*engineering*' in deze definitie moet verstaan worden als 'ontwerpen en construeren'. De Engelse term '*engineer*' kan niet zonder betekenisverlies vertaald worden met 'ingenieur', maar staat voor 'ontwerper en constructeur'.

2.2 Experimentele benaderingen binnen de synthetische biologie

Er zijn binnen de synthetische biologie grofweg twee experimentele benaderingen te onderscheiden: de '*in vivo*' benadering, waarbij een cellulair systeem onderwerp is van engineering, en de '*in vitro*' benadering, waarbij een niet-cellulair biologisch systeem onderwerp is van engineering. Binnen de *in vivo* benade-

ring wordt bovendien onderscheid gemaakt tussen een *top-down* en een *bottom-up* benadering.

Op dit moment behelst de *in vivo* benadering voornamelijk de engineering van micro-organismen met als doel grootschalige productie- of conversiesystemen te ontwikkelen. In mindere mate werkt men aan herprogrammering van zoogdiercellen voor de productie van complexe eiwitten. De verwachting is dat engineering van micro-organismen gemakkelijker zal zijn met cellen die hoofdzakelijk essentiële en welomschreven onderdelen bevatten. “Minimale cellen” is de suggestieve term die voor zulke cellen wordt gebruikt. Veel onderzoeksinspanningen richten zich dan ook op het maken van een minimale cel met een bijbehorend minimaal (synthetisch) genoom. Er zijn twee benaderingen. De ene is vereenvoudiging van micro-organismen door zoveel mogelijk niet-essentiële elementen te verwijderen *(top-down)*. De andere is het ontwerpen en synthetiseren van minimale genomen, die zijn opgebouwd uit individuele (synthetische) componenten die in een cel worden gebracht (*bottom-up)*. De grote uitdaging in de *in vivo*-benadering is robuustheid introduceren in de geconstrueerde organismen, zodat zij zich onder variabele (industriële) omstandigheden kunnen handhaven.

De met de *in vitro* benadering gemaakte systemen zijn gebaseerd op polymeren van biologische bouwstenen (o.a. nucleotiden, aminozuren, lipiden) of op biologische bouwstenen gelijkende moleculen. De systemen zijn veelal zelfassemblerend, dat wil zeggen dat de verschillende componenten dusdanige eigenschappen bezitten dat ze zich spontaan samenvoegen. *In vitro* synthetische biologie is een ware *bottom-up* benadering, omdat de systemen vanuit individuele moleculen worden samengesteld. Engineering van op biologie geïnspireerde niet-cellulaire systemen is erg flexibel en het grote aantal bouwstenen biedt onnoemelijk veel mogelijkheden. Echter, voor systemen die zichzelf niet repliceren zal het opschalen van de processen een enorme uitdaging zijn.

2.3 Relatie met verwante gebieden in de biologie

Volgens sommige onderzoekers is de *in vivo* benadering van synthetische biologie niet wezenlijk anders dan de vigerende genetische modificatie van organismen. Anderen wijzen er op dat de synthetische biologie veel verder gaat dan de nu gangbare genetische modificatie doordat men tracht te werken met gestandaardiseerde constructen die coderen voor complexe, soms geheel nieuwe, reactieketens of met constructen die ingrijpen in de karakteristieke netwerken van een biologisch systeem (hoofdstuk 4). Bovendien maakt men in de synthetische biologie vaak gebruik van gesynthetiseerde en geoptimaliseerde gensequenties

en van zelf ontworpen, nieuwe stofwisselingsroutes. Daarbij streeft men met behulp van modellering naar voorspelbaarheid.

Tussen synthetische biologie en systeembiologie bestaat verwantschap. De commissie beschouwt systeembiologie als het bestuderen en in kaart brengen van (intra)cellulaire netwerken, terwijl synthetische biologie deze netwerken manipuleert. Synthetische biologie is weliswaar sterk gericht op nieuwe toepassingen van biologische kennis, maar zal voor haar ontwikkeling afhankelijk zijn van fundamentele systeembiologische kennis. Omgekeerd zal de systeembiologie kunnen profiteren van de inzichten die zijn verkregen door middel van de synthetische biologie. Synthetische biologie en systeembiologie zullen elkaar dan ook wederzijds beïnvloeden.

Bij de *in vitro* synthetische biologie worden biologische componenten of structuren gesynthetiseerd en geassembleerd tot een functioneel geheel. De *in vitro* benadering is geen onderdeel van genetische modificatie of systeembiologie, maar vertoont wel overlap met nanowetenschappen en -technologie en met systeemchemie. Genetisch gemodificeerde systemen en *in vivo* geproduceerde onderdelen (eiwitten, lipiden) zullen in veel gevallen wel onderdeel uitmaken van het palet aan bouwstenen voor de *in vitro* assemblage van nieuwe systemen.

Het is dus duidelijk dat synthetische biologie meer omvat dan enkel genetische modificatie, systeembiologie, nanotechnologie of systeemchemie. Synthetische biologie is in veel opzichten een convergerende technologie, waarin verschillende wetenschappelijke disciplines en technologieën bij elkaar komen.

2.4 Vereiste van interdisciplinariteit

In het biologisch onderzoek van de 21e eeuw is samenwerking tussenonderzoekers van uiteenlopende (sub)disciplines heel gebruikelijk. Het realiseren van de doelen die in de synthetische biologie worden nagestreefd vereist in hoge mate dat onderzoekers uit allerlei disciplines (biologie, medische wetenschap, chemie, fysica, bio-informatica, nanotechnologie, procestechnologie en wiskunde) effectief met elkaar samenwerken. Veel onderzoekers en belanghebbenden achten het uitgesproken interdisciplinaire karakter dan ook een wezenskenmerk van de synthetische biologie.

2.5 Een vernieuwende opvolger

Hoewel er soms weerstand is tegen het opvoeren van synthetische biologie als een nieuw onderzoeksdomein, zijn er redenen te over (zie boven) om de synthetische biologie, zoals die zich nu aandient, te waarderen als een vernieuwende

onderzoeksbenadering in de levenswetenschappen. Het samenkomen van verschillende technologieën en de steeds grotere snelheid waarmee technologieën zich ontwikkelen, maken van synthetische biologie een onderzoeksbenadering van potentieel grote betekenis voor wetenschap en maatschappij, zoals verderop moge blijken.

Hoofdstuk **3**

De stand van zaken in Nederland

3.1 De Nederlandse context

Tot voor kort waren Nederlandse onderzoekers op het gebied van synthetische biologie weinig zichtbaar, omdat zij de term synthetische biologie voor hun onderzoek vrijwel niet gebruikten en zich niet als synthetisch biologen profileerden. Daar is nu verandering in gekomen. Maar liefst drie universiteiten hebben in 2008 aangekondigd de komende vijf tot tien jaar in totaal € 60 miljoen te investeren in centra voor onderzoek op het gebied van synthetische biologie. Het merendeel daarvan, € 35 miljoen, bestaat uit extra middelen en € 25 miljoen is vrijgekomen uit herverdeling van middelen. Het betreft de Technische Universiteit Delft (Bionanoscience department; € 35 miljoen voor tien jaar, waarvan € 10 miljoen extra middelen), de Rijksuniversiteit Groningen (Centrum voor Synthetische Biologie; € 10 miljoen extra voor vijf jaar) en de Technische Universiteit Eindhoven (Instituut voor Complexe Moleculaire Systemen; € 15 miljoen extra voor tien jaar). De reeds bestaande budgetten voor synthetisch biologisch onderzoek, zoals toegekende projectgelden, blijven naast de genoemde extra investeringen beschikbaar. Door de extra investeringen ontstaat een belangrijke infrastructuur voor synthetische biologie en krijgt dit onderzoeksveld in Nederland een nadrukkelijke impuls. In Nederland zijn twee stromingen van synthetische biologie te onderscheiden. De eerste is die vorm van synthetische biologie die ook wel metabole engineering wordt genoemd, waarbij het gaat om vergaande genetische modificatie van micro-organismen (*in vivo top-down* benade-

ring). En de tweede is de bionanowetenschap, die zich niet richt op volledige organismen, maar op modificaties en constructies van biomoleculen (*in vitro* benadering). Deze richting van synthetische biologie is nauw verwant met de nanowetenschappen en –technologie. Daarin heeft Nederland reeds een goede reputatie.

3.2 Onderzoek en ontwikkeling in Nederland

In Nederland vindt veel onderzoek plaats dat gerelateerd is aan synthetische biologie maar nog grotendeels ligt in het grijze gebied tussen synthetische biologie zoals hierboven gedefinieerd en genetische modificatie, metabole pathway engineering en systeembiologie. Een relatief kleine groep van onderzoekers heeft dit gebied inmiddels verlaten en zich op het pad van de synthetische biologie begeven, gebruik makend van de *in vitro* benadering en de *top-down in vivo* benadering, die sterk stoelt op de systeembiologie. De *bottom-up in vivo* benadering vindt voor zover bekend geen toepassing in Nederland. Nederlandse onderzoekers werken nauw samen met andere onderzoeksgroepen, zowel nationaal als internationaal. De commissie meent dat samenwerking essentieel is, zeker in de eerste fase van de ontwikkeling waarin het veld zich nu bevindt.

Hieronder volgen enkele aansprekende voorbeelden van synthetisch biologisch onderzoek in Nederland. Een uitputtend overzicht van het veld van synthetische biologie in Nederland valt echter buiten het bestek van dit advies. Een deel van het beschreven onderzoek bevindt zich nog in het grijze gebied tussen synthetische biologie en andere onderzoeksgebieden. Ook in die gevallen zijn de toekomstperspectieven voor synthetisch biologisch onderzoek veelbelovend.

3.2.1 In vitro onderzoek (bottom-up)

Om op nanoschaal beweging en transport te laten plaatsvinden maken onderzoekers gebruik van zogeheten *moleculaire motors*. Aan de TU Delft heeft men zich laten inspireren door transporteiwitten in de cel die lading via een specifiek ‘spoorwegnet’ van de ene plaats naar de andere in de cel transporteren.[4] De uitdagingen zijn de rails, die nodig zijn om de transporteiwitten te leiden, naar wens te manipuleren, de richting van het transport te beheersen en te reguleren waar lading wordt opgepikt en afgezet. Belangrijke stappen zijn al gezet. Zo is het gelukt om met een elektrische spanning de richting van transport te manipuleren.[5,6] Aan de Rijksuniversiteit Groningen heeft men biohybride motors ontwikkeld, bestaande uit biologische enzymen en koolstof nanobuisjes.[7] De twee enzymen zorgen voor omzetting van glucose in kinetische energie, waardoor de

nanobuisjes zich autonoom kunnen voortbewegen. Daarnaast is men er in Groningen in geslaagd volledig synthetische motors te ontwerpen die in één richting draaien en objecten kunnen verplaatsen die vele malen groter zijn dan de motor zelf.[8] Dergelijke systemen zouden in de toekomst met biomoleculen kunnen worden gecombineerd tot hybride materialen. De toekomstige moleculaire motors die hier in ontwikkeling zijn, kunnen diverse toepassingen hebben in nanosystemen.

Op de natuur geïnspireerde blaasjes kunnen in het lichaam zorgen voor gecontroleerde afgifte van werkzame stoffen, zoals medicijnen of cytostatica. Expertise op het gebied van membranen en de structuren die betrokken zijn bij actief transport over membranen is in Nederland ruim voorhanden.[9-11] Onderzoek naar *controleerbare geneesmiddelafgiftesystemen* vindt onder andere plaats aan de Rijksuniversiteit Groningen. In de afgelopen jaren zijn membraansystemen geconstrueerd met biologische kanalen die via licht of veranderingen in zuurgraad kunnen worden geopend en gesloten.[12-15] Dit principe maakt het op gecontroleerde wijze vrijmaken van stoffen mogelijk.

Philips ontwikkelt al geruime tijd *biosensoren*: handzame apparaten om biologische vloeistoffen op specifieke bestanddelen te controleren. De bekendste is wel de bloedglucosemeter voor diabetespatiënten. Een ander voorbeeld is een sensor voor de detectie van drugs in het speeksel van automobilisten, waarmee men nu experimenteert. De biosensortechnologie maakt tot nu toe gebruik van antilichamen. De synthetische biologie speelt daarin geen rol. Maar er zijn andere biologische detectiemogelijkheden denkbaar, bijvoorbeeld sensoren gebaseerd op specifieke eiwitten die met behulp van *in vitro* synthetische biologie zijn gemaakt. Daarmee zouden zeer lage concentraties van het te bepalen materiaal te meten zijn. Toepassing van magnetische biosensoren maakt bovendien zeer snelle detectie mogelijk, zodat zelfs zeer complexe bepalingen in enkele minuten kunnen worden uitgevoerd.[16,17] Door een groot aantal detectie-eiwitten op één microchip te plaatsen kunnen diverse stoffen gelijktijdig worden gemeten. Philips werkt op dit gebied samen met universiteiten en andere bedrijven.

DNA heeft de prachtige eigenschap dat het zichzelf in een waterige oplossing kan organiseren in compacte structuren, zogeheten *zelfassemblerende structuren*. Onderzoekers in Eindhoven hebben zich hierdoor laten inspireren en acht jaar geleden polymeren ontwikkeld die zich op dezelfde manier assembleren in helixstructuren.[18] Het mechanisme hierachter is grotendeels onbekend, wat sturing van dit proces lastig maakt. Wederom geïnspireerd door natuurlijke processen, name-

lijk die van eiwitaggregatie, zoals de vorming van actinefilamenten of de pathologische vorming van eiwitplaques, hebben de onderzoekers enkele jaren later de processen van de chemische synthese van een supramoleculaire nanostructuur kunnen karakteriseren.[19] Zelfassemblage van nucleïnezuren biedt mogelijkheden om op DNA geïnspireerde materialen te maken voor doelgerichte toediening en afgifte van medicijnen. Onderzoek in deze richting wordt onder andere uitgevoerd in Groningen.[20,21]

3.2.2 *In vivo onderzoek (top-down)*

Biobrandstoffen (ethanol, butanol, biodiesel en waterstof) zijn in principe duurzamer dan fossiele brandstoffen en bovendien is de grondstof ervoor, biomassa, overal beschikbaar. Het gebruik van gewassen voor brandstofvoorziening heeft een groot nadeel: er ontstaat competitie met gewassen en landbouwgrond die bestemd zijn voor de voedselvoorziening. De grote uitdaging is dan ook de efficiëntie van het omzettingsproces van zonlicht via biomassa in biobrandstoffen te maximaliseren met gebruikmaking van gewassen die niet dienen voor de voedselvoorziening en zonder vruchtbare landbouwgrond te onttrekken aan de voedselvoorziening. Synthetische biologie kan hierbij een belangrijke rol spelen.

Er is een initiatief om de Nederlandse expertise op het gebied van *fotosynthese* (vorming van biomassa met zonlicht als energiebron) te bundelen in een nieuw Centrum voor Fotosynthese Research, een samenwerkingsverband tussen de Wageningen Universiteit, de Universiteit van Leiden, de Vrije Universiteit in Amsterdam en de Rijksuniversiteit Groningen. Daarin zal de komende vijf jaar € 10 miljoen geïnvesteerd worden*. In het centrum zullen systeembiologie en synthetische biologie hand in hand gaan.

Ook wordt er in ons land onderzoek gedaan naar de omzetting van biomassa in biobrandstof. Onderzoek naar de zogenoemde tweedegeneratie *bio-ethanol* in Delft bevindt zich op het grensvlak tussen synthetische biologie en metabole engineering. De onderzoekers hebben de genen van een schimmel, die betrokken zijn bij omzetting van houtachtige suikers (C5-suikers, voornamelijk xylose),[22,23] ingebracht in bakkersgist, dat zo, behalve de C6-suikers (hoofdzakelijk glucose) ook de veel moeilijker af te breken C5-suikers omzet.[24,25] Deze nieuwe gist kan behalve voedingsgewassen ook restproducten als pulp van maïs, graan, suikerbieten en suikerriet omzetten, evenals houtachtige gewassen als stro. Op die manier is het in principe mogelijk de bio-ethanolproductie per hectare landbouwgrond te verdubbelen. Voor deze ontwikkelingen is ook de expertise op het

* Brochure: Center for Photosynthesis Research, Towards BioSolar Cells. Mei 2008.

gebied van filamenteuze schimmels (bijvoorbeeld aan de Universiteit Utrecht en de Universiteit van Leiden) van belang.

Op 1 maart 2007 kondigde de ethanolfabrikant Nedalco aan eind 2008 een fabriek in bedrijf te willen hebben die met behulp van deze vergistingstechniek jaarlijks 200 miljoen liter tweedegeneratie bio-ethanol moet produceren*. Inmiddels blijkt de investering voor Nedalco te risicovol en heeft het bedrijf de plannen voor onbepaalde tijd opgeschort**.

Onderzoekers uit Nijmegen hebben een plantenvirus dusdanig weten te manipuleren dat het kan dienen als katalysator voor specifieke reacties.[26] Het grote voordeel van deze *biokatalysator* is dat die zichzelf kan reproduceren. Door op een virus meerdere katalytische eenheden aan te brengen wordt het mogelijk om op nanoschaal controle uit te oefenen over de ruimtelijke organisatie van katalysereacties die in diverse stappen plaatsvinden. Deze gedachte is geïnspireerd op de natuur, waar katalytische reacties veelal plaatsvinden in georganiseerde structuren, zoals in mitochondriën, die de cel van energie voorzien.

3.2.3 *Instrumentarium voor synthetische biologie*

De ontwikkeling en verkoop van bouwstenen en gereedschappen voor synthetische biologie, in het bijzonder van gestandaardiseerde synthetische DNA-sequenties, is een bij uitstek commerciële markt. In Nederland zijn slechts twee commerciële bedrijven actief op de markt voor gesynthetiseerd DNA en oligonucleotiden, namelijk BaseClear in Leiden en Biolegio in Nijmegen. Daarnaast levert Pepscan Presto in Lelystad synthetische peptiden.

* http://www.nedalco.nl/index2.html

** Provinciale Zeeuwse Courant, dinsdag 19 augustus 2008. http://www.pzc.nl/regio/zeeland/3579909/Nedalco-zet-bioethanol-in-ijskast.ece

Hoofdstuk 4

Internationale ontwikkelingen

4.1 De internationale context

Synthetische biologie kwam begin deze eeuw op in de Verenigde Staten (VS) en is sindsdien uitgegroeid tot een competitief onderzoeksveld. Nieuws over doorbraken in de synthetische biologie komen tot nog toe steevast uit de VS. Dat heeft deels te maken met de effectieve marketingstrategie die in bepaalde gevallen wordt gevolgd, maar vooral met de enorme bedragen die in de VS omgaan in dit onderzoeksveld. Zowel de publieke sector (bijvoorbeeld de ministeries van defensie en energie), als de private sector (bijvoorbeeld de Bill and Melinda Gates Foundation, Microsoft en BP) in de VS investeren tientallen tot honderden miljoenen dollars in synthetische biologie.

Tot september 2005 kwam 64 procent van de publicaties uit de VS, tegen 24 procent uit Europa en de overgrote meerderheid van de artikelen in tijdschriften met hoge impact kwamen uit de VS. Enige voorzichtigheid is wel geboden bij deze getallen, omdat Amerikanen de term synthetische biologie eerder zijn gaan gebruiken voor dit type onderzoek dan de Europeanen.[27] Echter, zoals overeengekomen in de 'Lissabon-agenda', streeft Europa een '*knowledge-based bio-economy*' na. De Europese Commissie speelt dan ook een actieve rol in het stimuleren van synthetische biologie in Europa. Binnen het *New and Emerging Science and Technology* (NEST) *Pathfinder* initiatief 2005/2006 van het Zesde Kaderprogramma was een van de thema's synthetische biologie. Binnen dit programma zijn 18 projecten gefinancierd op het gebied van onderzoek, beleid en

strategieontwikkeling. Het TESSY-project (*Towards a European Strategy for Synthetic Biology*) heeft geresulteerd in een Europese *roadmap* voor synthetische biologie, die in juni 2008 in Brussel is gepresenteerd*. Binnen het SYNBIO-SAFE-project is onderzoek gedaan naar veiligheidsaspecten en wordt de maatschappelijke en ethische discussie actief gestimuleerd**. In het Zevende Kaderprogramma zijn middelen voor synthetische biologie uitgetrokken onder het thema Voeding, Landbouw en Biotechnologie. De Europese impuls lijkt effect te hebben. Lidstaten met een voortrekkersrol op het gebied van synthetische biologie zoeken nu actief naar mogelijkheden om synthetisch biologisch onderzoek vorm te geven. Een goed voorbeeld is Engeland, waar de *Biotechnology and Biological Sciences Research Council* (BBSRC) synthetische biologie heeft opgenomen in zijn strategische prioriteitsgebieden en met drie andere *research councils* in dat kader subsidies voor netwerkvorming heeft verstrekt. Bovendien heeft de universiteit van Nottingham in opdracht van de BBSRC de maatschappelijke en ethische aspecten van synthetische biologie in kaart gebracht.[28]

4.2 De stand van zaken in onderzoek en ontwikkeling

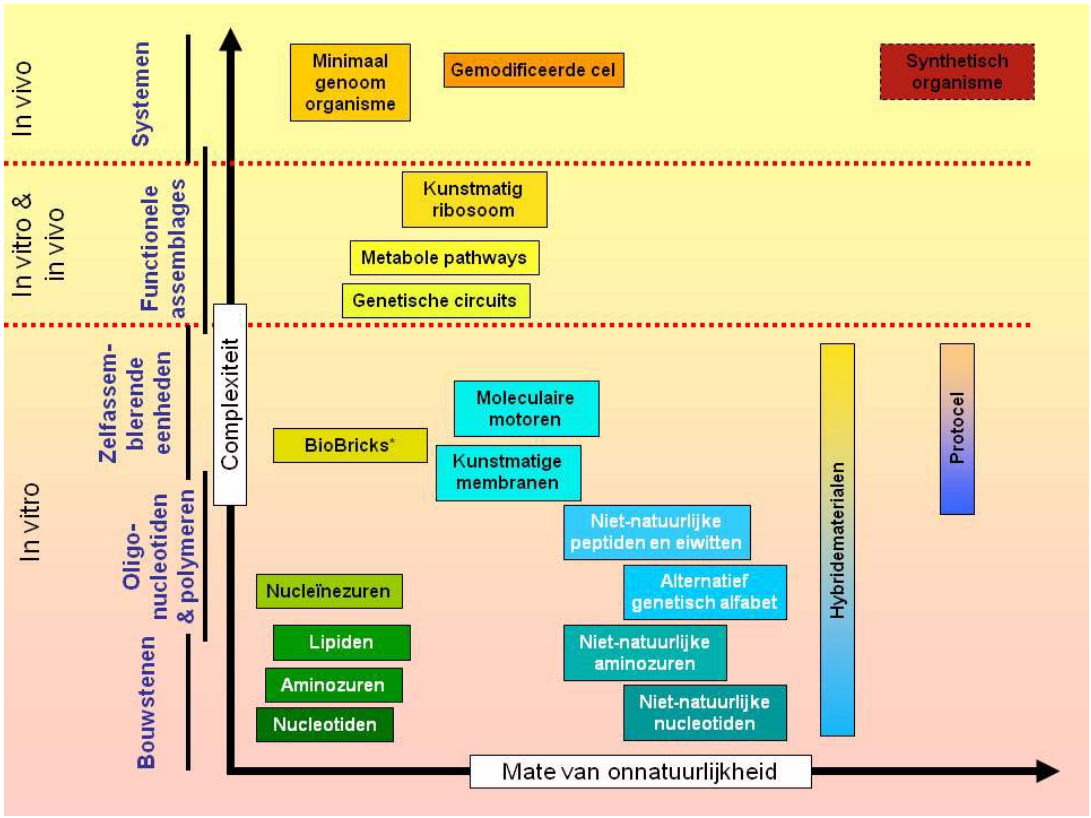
4.2.1 Complexiteit en onnatuurlijkheid

Het onderzoek in de synthetische biologie kan nader worden ingedeeld op basis van de mate waarin de biologische onderdelen en systemen waarop het onderzoek is gericht afwijken van natuurlijke onderdelen en systemen, hier aangeduid met onnatuurlijkheid, en de mate van complexiteit van de systemen. De uiteenlopende experimentele ontwikkelingen in de synthetische biologie kunnen geplaatst worden in een assenstelsel met onnatuurlijkheid op de ene as en complexiteit op de andere.[29] Om een globale indruk te geven van de stand van zaken zijn een aantal ontwikkelingen in het synthetisch biologisch onderzoek in dit assenstelsel geplaatst (figuur 4.1).

Er zijn vijf niveaus van complexiteit te onderscheiden, van laag naar hoog:

1 De fundamentele biomoleculaire bouwstenen voor de genetische code (nucleotiden), eiwitten (aminozuren) en membranen (lipiden).
2 Assemblages van deze fundamentele bouwstenen: oligonucleotiden, enkelstrengs DNA, RNA en foldameren (synthetische moleculen die zich net als

* http://www.tessy-europe.eu/
** http://www.synbiosafe.eu/



Figuur 4.1 Ontwikkelingen in de synthetische biologie naar complexiteit en mate van onnatuurlijkheid. Bewerkt naar Bromley e.a.[29] De minst complexe systemen vallen onder de *in vitro* benadering, de meest complexe systemen vallen onder de *in vivo* benadering. Er bestaat een overgangsgebied waarin systemen met behulp van i*n vitro* of *in vivo* benadering gemaakt kunnen worden.

eiwitten en nucleïnezuren kunnen vouwen, en bijvoorbeeld de structuur van een helix kunnen aannemen).

3 Door basenparing gevormde dubbele helixstructuren. Dergelijke structuren zijn de basis voor biochemische zelfassemblage. Hiertoe behoren de zogeheten BioBricks, DNA-modules met gespecificeerde functies die te gebruiken zijn als bouwstenen bij de (re)constructie van genetische circuits, evenals de (proteo)liposomen, kunstmatige membranen ontstaan door zelfassemblage van lipiden en eiwitten.

4 Functionele eenheden die door combinaties van zelfassemblerende eenheden zijn gevormd, zoals coderende eenheden en celonderdelen die bij de eiwitsynthese zijn betrokken. Voorbeelden zijn genetische circuits, metabole

pathways en kunstmatige ribosomen. Voor het ontwerpen en bouwen van dergelijke eenheden wordt onder meer gebruik gemaakt van instrumentarium als BioBricks, *directed evolution* en mathematische modellen.

5 Zelfreplicerende biologische systemen, zoals cellen en celsystemen.

Op alle complexiteitsniveaus zijn in principe verschillende graden van onnatuurlijkheid mogelijk, van natuurlijke aminozuren tot allerhande hybride materialen, van natuurlijk DNA tot volledig gesynthetiseerd DNA dat niet-natuurlijke nucleotiden bevat, van natuurlijke cellen tot volledig gesynthetiseerde (proto)cellen op basis van lipide-membranen en andere gesynthetiseerde onderdelen.

Het huidige onderzoek is vooral geconcentreerd langs de assen. Met andere woorden, er is onderzoek dat zich richt op toenemende complexiteit van grotendeels natuurlijke systemen en er is onderzoek dat zich richt op toenemende onnatuurlijkheid van weinig complexe systemen. Daartoe behoort zowel de ontwikkeling van protocellen, organismen die zodanige basisfuncties vervullen dat gesproken kan worden van een eenvoudige vorm van leven, als de inspanningen om cellen met een minimaal genoom te ontwikkelen (Craig J. Venter Institute). Onderzoek naar systemen met een hoge mate van complexiteit in combinatie met een hoge mate van onnatuurlijkheid vindt nog nauwelijks plaats. Veel biologen betwijfelen of complexe biologische systemen die zijn opgebouwd uit volledig kunstmatige onderdelen ooit naar behoren kunnen functioneren (rechtsboven in het diagram); als het al kan dan is het verre toekomstmuziek.

4.2.2 Instrumentarium voor synthetische biologie

Belangrijke pijlers van de synthetische biologie zijn: de synthese van macromoleculen (met name synthetisch DNA), het ontwikkelen van gestandaardiseerde DNA-constructen (BioBricks), het nabootsen van een evolutionair proces (*directed evolution*), bio-informatica/bio-engineering en kennis van de systeembiologie.

Synthetisch DNA

Het is al geruime tijd mogelijk synthetisch DNA in vrijwel elke gewenste sequentie te verkrijgen. Door verbeteringen in de synthesetechniek neemt de lengte van DNA-sequenties die men foutloos kan synthetiseren steeds verder toe en nemen de kosten van synthetisch DNA navenant af. Kostte in 2004 een gesynthetiseerd basepaar nog drie tot vijf dollar, in 2007 was de prijs gezakt naar ongeveer één dollar per basepaar. Medio 2008 bedroeg de prijs van enkelstrengs

oligonucleotiden, bruikbaar voor de constructie van genen, rond de 20 dollarcent per base. De prijs van de langere DNA-fragmenten ligt inmiddels tussen een halve en een hele dollar per basepaar, onder meer afhankelijk van de nauwkeurigheid, van de minimale lengte van de sequentie en van de vector waarin het fragment wordt geplaatst*. Ook hangt de prijs af van de hoeveelheid synthetisch DNA die nodig is: bulkhoeveelheden voor medische en industriële toepassingen zijn relatief goedkoper. Diverse bedrijven bieden synthetisch DNA aan tegen stuntprijzen. Het gaat dan wel om een beperkt aantal vectoren en de levertijd is lang. De synthese wordt uitbesteed aan Chinese bedrijven. Inmiddels is het mogelijk foutloze DNA-sequenties van enkele tienduizenden baseparen te synthetiseren. Diverse leveranciers bieden via het internet toegang tot software waarmee men DNA-constructen op maat kan bestellen.[30] Voor veel onderzoeksinstellingen zijn volledig gesynthetiseerde genen nog te duur. Voor een wijdverbreid gebruik binnen onderzoeksinstellingen is het noodzakelijk dat de prijzen nog verder omlaag gaan. Of dat gebeurt, is allerminst zeker en hangt af van de ontwikkelingen in de synthesetechnologie.

BioBricks

BioBricks is een elektronisch voor iedereen toegankelijke catalogus die een groeiend aantal gestandaardiseerde genetische bouwstenen bevat.[31] Vergelijkbaar met het gebruik van gestandaardiseerde componenten in de micro-elektronica, kunnen met de BioBricks biologische systemen ontwikkeld worden die zijn geoptimaliseerd voor de productie van specifieke biomoleculen. Zo bevat de catalogus DNA-componenten die coderen voor eiwitten, componenten die fungeren als aan-uitschakelaar of componenten voor genen die de uitwisseling van signalen tussen cellen verzorgen. Doordat de BioBricks die in de catalogus zijn opgenomen aan bepaalde standaarden voldoen, kunnen *bio-engineers* over de hele wereld er gebruik van maken. Ieder die dat wil kan bestaande BioBricks verbeteren of nieuwe toevoegen**.

Directed evolution

Directed evolution is het nabootsen van een evolutionair proces. Met behulp van *gene shuffling* en *error prone PCR* kan men omvangrijke genbanken creëren van

---

* Diverse websites, onder andere: http://www.geneart.com/, http://www.biopioneerinc.com/, http://www.epochbiolabs.com/, http://www.exonbio.com/ en http://www.atg-biosynthetics.com/

** http://bbf.openwetware.org/

mutanten met kleine veranderingen in het DNA. Binnen die genbanken kunnen bruikbare mutanten op functionaliteit worden geselecteerd. Zo kan men zoeken naar mutanten die leiden tot verbeterde enzymactiviteit. Door gebruik te maken van de kennis over het eiwitdomein (de driedimensionale structuur van het eiwit) dat bijvoorbeeld van belang is voor de activiteit van een enzym kan men enigszins gericht zoeken in de databanken.[32] Toepassing van *directed evolution* heeft onder meer geresulteerd in verbeteringen van de enzymatische processen voor de productie van vitamine B_{12}, de semisynthese van Taxol en het antibioticum cefalosporine.[33-35]

Bio-informatica en bio-engineering

De bio-informatica is een onmisbaar instrument voor onder meer opslag, verwerking en interpretatie van gegevens over genen en genomen (genomics). Ook het bestuderen van eiwitprofielen en hun invloed op cellulaire processen (proteomics), en de veranderingen in metabolietprofielen en de processen die daaraan ten grondslag liggen (metabolomics) kunnen niet zonder bio-informatica. *Bio-engineering* biedt ondersteuning bij het biologisch model- en simulatieonderzoek. Bio-SPICE is een softwaresysteem voor het modelleren en simuleren van tijd-ruimte gerelateerde processen in cellen*. Bio-JADE, ontwikkeld door het MIT, is een ontwerp- en simulatie-instrument voor synthetisch biologische systemen dat is gekoppeld aan het BioBricks systeem van het MIT.[36] Het Handel Laboratorium van de Universiteit van Californië heeft software ontwikkeld in de vorm van een genetisch algoritme voor eiwitdesign, waarmee het mogelijk is om de effecten van mutaties op diverse eigenschappen van eiwitten te voorspellen**. Dergelijke software kan bijvoorbeeld worden toegepast voor het optimaliseren van enzymen (activiteit, stabiliteit), of voor de productie van grote aantallen eiwitten en het testen van hun medicinale werking.[37]

Systeembiologie

Tot slot is kennis van de systeembiologie onmisbaar voor de synthetische biologie. Ook voor de systeembiologie, waarin de iteratieve modelleringscyclus van experiment, data-integratie, model en voorspelling centraal staat, zijn bio-infor-

* http://biospice.sourceforge.net/
** http://egad.berkeley.edu/EGAD_manual/index.html

matica en *bio-engineering* onmisbaar*. De modellen en voorspellingen zijn daarbij startpunt voor nieuw, al dan niet synthetisch biologisch, onderzoek.

4.2.3 *Belangrijke ontwikkelingen*

Ter illustratie van de huidige stand van de wetenschap volgen hier enkele voorbeelden van belangrijke ontwikkelingen in de synthetische biologie. De voorbeelden zijn terug te vinden in figuur 4.1.

Een goed voorbeeld van een *hybride materiaal* is de bio-elektronische interface. Daarbij maakt men gebruik van zenuwcellen (neuronen) die op een halfgeleider worden geplaatst.[38,39] Neuronen kunnen elektrische signalen geleiden. Doordat ze vele malen kleiner zijn dan de elektriciteitsdraden die tot dusver in chips worden gebruikt, zijn ze bijzonder geschikt voor microchips. Onderzoek met bio-elektronische interfaces levert bovendien kennis op over de dynamiek van neurale netwerken met digitale elektronica. Dat kan van belang zijn voor de ontwikkeling van de toepassing van hersenimplantaten bij uiteenlopende pathologische aandoeningen. Tot dusver wordt vooral het functioneren van de bio-elektronische interface onderzocht. Doelgerichte manipulatie van de neuronen om het functioneren in de biochip te optimaliseren zal de volgende stap zijn.

Om cellen te kunnen programmeren, moeten de signalen van meerdere receptoren worden geïntegreerd in zogenoemde *genetische circuits*. Dat is vergelijkbaar met het verwerken van diverse informatiestromen door een computer door middel van stapsgewijze beslissingen of logische poorten. Door logische poorten te gebruiken in de moleculaire biologie, kunnen onderzoekers genexpressie koppelen aan een specifiek signaal uit de omgeving. Er zijn al diverse logische poorten ontwikkeld op basis van DNA, RNA en eiwitcomponenten die *in vitro* toepasbaar zijn, zowel in bacteriën als in eukaryote cellen. Een voorbeeld is een logische poort die reageert op vier signalen die kenmerkend zijn voor een bepaald ziektebeeld en die alleen als die alle vier positief zijn aanzet tot de *in vivo* productie van een bepaald medicijn.[40] Inmiddels is een set aan bouwstenen ontwikkeld met daarin genetische ‘oscillatoren’, ‘inverters’ en ‘toggle switches’**. Een voorbeeld van een *toggle switch* is een genetisch circuit dat bestaat uit twee genen die de populatiedichtheid van bacteriën reguleren. Eén gen zorgt voor de aanmaak van signaalmoleculen. Als de bacteriepopulatie groeit, neemt de hoe-

* Strategisch Actieplan Systeembiologie, juni 2008, NWO, NGI, STW, ZonMw, FOM
** http://partsregistry.org/Main_Page

veelheid signaalmoleculen toe. Bij een bepaalde concentratie wordt de expressie van een 'killergen' in de bacterie geactiveerd, met fatale gevolgen voor die bacterie. Dan neemt de dichtheid van de populatie en daarmee de concentratie van het signaalmolecuul af en gaat de populatie weer groeien*.[41] De grote uitdagingen in dit veld zijn de integratie van dergelijke componenten in complexere systemen en de combinatie van synthetisch-genetische circuits met natuurlijke reactiepaden die uiteenlopende eisen stellen aan de input-output verhouding.[42-44] Dergelijke circuits maken het mogelijk om biologische systemen te ontwerpen die, naar gelang de omstandigheden en variërend in tijd en ruimte, verschillende taken kunnen uitvoeren. Dat zijn bijvoorbeeld systemen waarmee het mogelijk is om synthetisch weefsel te laten groeien.[45] Een ander voorbeeld is Zwitsers onderzoek waarin men de biologische klok van zoogdiercellen en muizen met behulp van genetische circuits kon beïnvloeden.[46]

In een industrieel fermentatieproces is het van belang om het beoogde product zo efficiënt mogelijk te produceren. Dat betekent zoveel mogelijk energie te laten omzetten in het gewenste product en de hoeveelheid 'afvalstoffen' zoveel mogelijk te beperken. Voor het optimaliseren van de metabolic pathways in de cel en de genetische en reguleringsmechanismen die daaraan ten grondslag liggen, komen verfijnde vormen van genetische modificatie in aanmerking, evenals een synthetisch-biologische aanpak. Vaak betreft het complexe processen, die bestaan uit meerdere, opeenvolgende enzymatische stappen en waarbij meerdere genen betrokken zijn. Een voorbeeld van *metabolic pathway engineering* is het inbouwen van een construct, van ongeveer veertig synthetische genen en stukjes regel-DNA, in een bacterie (Genencor**). Hiermee kan de bacterie op een zeer energie-efficiënte en economisch rendabele wijze uit maïssuiker 1,3 propaandiol (PDO) produceren. PDO is de basis voor de productie van DuPonts-vezel en de biopolymeer Sorona.[47] Een ander voorbeeld betreft de productie van het malariamedicijn artemisine. Winning van artemisine uit de plant zoete alsem is goed mogelijk, maar is tijdrovend en kostbaar. Door een bacterie te voorzien van drie gemodificeerde *pathways* uit bakkersgist, uit de bacterie zelf en uit de alsemplant is het mogelijk gebleken op microbiële wijze artemisinezuur te maken, de basis voor de productie van artemisine. Op deze wijze kan het malariamedicijn naar verwachting 90 procent goedkoper worden geproduceerd.[48,49] De partners Amy-

* Arnold, F.H. (2006) 2nd International Synthetic Biology Conference, 20&21 May 2006, Berkeley. http://webcast.berkeley.edu:8080/ramgen/events/rssp/SynthBio_Arnold.rm

** European Patent Office. Bioconversion of a Fermentable Carbon Source to 1,3-Propanediol by a Single Microorganism. Publicatienummer EP0826057, 4 maart 1998.

ris, Institute for OneWorld Health en Sanofi-Aventis verwachten semisynthetisch artemisine binnen drie jaar op de markt te brengen*.

In 2007 publiceerden onderzoekers van het J. Craig Venter Institute in Science de eerste geslaagde poging om een volledig genoom van het ene organisme, *Mycoplasma capricolum*, te transplanteren naar het andere, verwante *Mycoplasma mycoides*.[50] Genoomtransplantie wordt gezien als een essentiële stap in het activeren van chemisch gesynthetiseerde chromosomen in levende cellen. In januari 2008 publiceerden onderzoekers van hetzelfde instituut de wijze waarop een volledig synthetische kopie van het 582.970 baseparen tellende genoom van *Mycoplasma genitalium* was gemaakt.[51] Beide ontwikkelingen liggen aan de basis van te ontwikkelen *minimaal genoom organismen*: organismen die beschikken over een genoom dat in staat is een basaal metabolisme en het replicatiemechanisme van de cel gaande te houden. Die organismen kunnen in principe worden gebruikt als chassis met een minimum aan 'genetische ruis' voor het inpluggen van diverse genetische onderdelen. De robuustheid van dergelijke minimale cellen, bijvoorbeeld hoe ze zich gedragen onder stresscondities en in een industriële setting, is een belangrijke uitdaging in dit onderzoeksveld.

Onderzoekers van de Lucent Technologies Bell Labs hebben met behulp van algoritmen een systeem van DNA-fragmenten ontworpen, die zichzelf kunnen organiseren in een *moleculaire DNA-motor*.[52] Deze DNA-motor kan zich geheel zelfstandig, zonder energietoevoer van buitenaf, langs een DNA-streng voortbewegen. Dit schept de mogelijkheid om met RNA en DNA mechanische functies in cellen te programmeren. Behalve de toepassing in nanorobotica denken de onderzoekers de DNA-motor te kunnen toepassen bij het ontwerpen van nieuwe organismen die op efficiënte wijze waterstof uit cellulose produceren. Cellulose is als grondstof ruimschoots voorhanden (onder meer in afval), en waterstof wordt wel gezien als de schone brandstof bij uitstek van de toekomst. Ook in Nederland vindt onderzoek plaats naar moleculaire motors (hoofdstuk 3).

Dankzij de ontwikkeling van *solid-phase peptide synthese* (SPPS), een chemisch syntheseproces, is het al enkele decennia mogelijk om peptiden en eiwitten te produceren die in micro-organismen moeilijk tot expressie te brengen zijn. Ook is het mogelijk om langs deze weg niet-natuurlijke aminozuren te incorporeren. Technisch gezien is het een eenvoudige methode, maar er zijn beperkingen qua opbrengst, lengte en type van de peptiden en eiwitten die kunnen worden

* Persbericht d.d. 3 maart 2008 (http://www.amyrisbiotech.com/pdf/Amyris_Press_Release_03-03-08.pdf)

gesynthetiseerd[53]. Een groot nadeel van de techniek is dat complexe eiwitten die bestaan uit meerdere domeinen vaak niet goed worden gevouwen. Een alternatieve strategie voor de *synthese van niet-natuurlijke peptiden en eiwitten* is gericht op aanpassingen in de natuurlijke biosynthese van polypetiden in de cel. Die biosynthese vindt plaats in het ribosoom, waar een code van drie opeenvolgende basen (codon) op het RNA vertaald wordt in een specifiek aminozuur. Er zijn meer typen codons dan aminozuren. Door gebruik te maken van mutanten van de betrokken enzymen is het mogelijk om niet-natuurlijke aminozuren in polypeptiden te incorporeren en ze zo nieuwe eigenschappen te geven[54,55]. Het biotechnologiebedrijf Ambrx maakt gebruik van niet-natuurlijke aminozuren voor de productie van therapeutica*. Een Engelse groep heeft bacteriecellen geconstrueerd met een *kunstmatig ribosoom*, dat natuurlijke en niet-natuurlijke eiwitten kan synthetiseren, onafhankelijk van de synthese van endogene eiwitten door het endogene ribosoom.[56] Een dergelijke parallelle synthese heeft als voordeel dat niet-natuurlijke aminozuren niet in de eigen eiwitten worden ingebouwd zodat het metabolisme nauwelijks wordt verstoord.[42]

Met de huidige codons van 3 basen en de keuze uit vier verschillende nucleotiden zijn 64 verschillende codons mogelijk. Met een *alternatief genetisch alfabet*, door uitbreiding van het aantal nucleotiden en manipulatie van het codonsysteem, zou men het aantal mogelijke codons kunnen vergroten. De Foundation for Applied Molecular Evolution (FAME) werkt al enkele jaren aan een *artificially expanded genetic information system* gebaseerd op de uitbreiding van de bestaande vier nucleotiden waaruit het DNA is opgebouwd. Het team is er in geslaagd een niet-natuurlijk basepaar te ontwikkelen.[57] Het bedrijf EraGen Biosciences is gespecialiseerd in de ontwikkeling van diagnostica en maakt daarbij gebruik van de zogeheten MultiCode Technology, een geoctrooieerd systeem voor de productie van de niet-natuurlijke baseparen iC (5'-methyl-isocytosine) en iG (isoguanine)**.

Celloze systemen zijn gericht op de *in vitro* expressie van genen voor de productie van eiwitten. Verschillende mogelijkheden voor celloze systemen zijn in onderzoek. Een voorbeeld is de *protocel*, een eenvoudig zelfassemblerend nanosysteem dat bestaat uit drie basiscomponenten: een metabool systeem, een molecuul dat informatie kan opslaan en een membraan dat het systeem bijeenhoudt. De volmaakte protocel is in staat tot zelfbehoud en replicatie en is onderworpen

* www.ambrx.com
** Eragen (2008) MultiCode Technology, http://eragen.senscia.com/contentPage.cfm?ID=428

aan evolutionaire principes. Voor de celmembranen wordt gebruik gemaakt van zelfassemblerende lipidestructuren. Een van de uitdagingen is selectieve permeabiliteit van de membranen te creëren, zonder gebruik te maken van transporteiwitten.[58] Daarnaast worden de mogelijkheden van druppels in emulsies en microcontainers op basis van nanomaterialen onderzocht.[59] Voor de biomoleculaire informatie kan men in principe gebruik maken van zelfreplicerend RNA. De evolutionaire component zou men er kunnen inbrengen door toevoeging van een door RNA gecodeerde functie die zorgt voor een selectief voordeel, groei of replicatie van het membraan.[60] Het onderzoek naar protocellen vordert langzaam en is nog ver verwijderd van nuttige toepassingen. In het Los Alamos National Laboratory en het Santa Fe Institute werkt men al enige jaren aan de ontwikkeling van een protocel. Het zogeheten Protocell Assembly project is gericht op het ontwikkelen van wetenschappelijke kennis die nodig is voor de assemblage van zelfreproducerende moleculaire machines. Binnen dit project werkt men nauw samen met het door de EU gefinancierde (6,6 miljoen Euro) *Programmable Artificial Cell Evolution* (PACE) project, dat vooral is gericht op de mogelijkheden van synthetische chemische cellen voor een nieuwe generatie ICT-applicaties (zelfreparerende computer- en roboticatechnologie) en het uitvoeren van complexe productie- en herstelfuncties op nanoschaal*.

4.3 Toekomstperspectieven

De snelheid waarmee het sequencen en synthetiseren van DNA zich ontwikkelt, in combinatie met de integratie van verschillende technologieën en wetenschapsgebieden als nanotechnologie, bio-informatica, systeembiologie en metabole herprogrammering, maken synthetische biologie tot een veelbelovend onderzoeksdomein. Op de korte termijn zal voornamelijk vooruitgang geboekt worden in fundamentele kennis, vooral die over biomoleculaire systemen, genetische netwerken en regelsystemen. Afgezien van enkele succesvolle toepassingen die binnen nu en drie jaar op de markt zullen komen, zal het overgrote deel van de toepassingen in de biotechnologie naar verwachting op de (middel)lange termijn, vijf jaar of langer, plaatsvinden.

Toepassingsgebieden van synthetische biologie zijn zeer divers. Op het gebied van de gezondheidszorg kan men denken aan levende therapeutica, geneesmiddelafgiftesystemen en efficiëntere productieplatforms voor medicijnen. Ook de ontwikkeling van verfijnde diagnostica behoort daartoe, bijvoorbeeld door gebruik te maken van biosensoren voor ofwel uitwendig gebruik, of

* http://www.istpace.org//index.html

voor inwendige toepassing in combinatie met beeldvormende technieken (MRI en PET). Op het gebied van duurzame energievoorziening moet men denken aan microbiële of plantaardige productieplatforms voor bio-ethanol en waterstof. Ook voor de productie van fijnchemicaliën kunnen dergelijke productieplatforms bedacht worden. Tenslotte zou men bionanostructuren kunnen toepassen in nieuwe materialen.

Of deze toepassingen werkelijk van de grond zullen komen zal sterk afhangen van de materiële en immateriële kosten-baten balans. Zo zal bij een stijgende olieprijs, de behoefte aan goedkopere alternatieven groeien. Dat zou innovaties in de synthetische biologie aantrekkelijk kunnen maken. Ook de groeiende aandacht voor duurzame energie- en voedselproductie zal synthetisch biologische innovaties kunnen stimuleren. Het wegvallen van deze stimuli kan innovatie echter ook vertragen. Een aardig voorbeeld is het ‘Single Cell Protein’ project uit de jaren 80 van de vorige eeuw. De gedachte was afval uit olie of voedsel te gebruiken als substraat voor gisten en schimmels en de daaruit resulterende eiwitten te oogsten als voedingsmiddel. In dit project is veel geïnvesteerd, maar het heeft niet geleid tot grote innovaties, onder andere door een daling van de olieprijs. Ook investeringen in de ontwikkeling van alternatieve energiebronnen, gedaan in reactie op eerdere oliecrises hebben nauwelijks tot resultaat geleid. Naast economische factoren zullen immateriële kosten en baten, zoals effecten op gezondheid en welzijn, een rol spelen.

Hoofdstuk **5**

Belangen en belanghebbenden

Diverse partijen hebben belang bij synthetische biologie. Burgers kunnen in de toekomst wellicht gebruikmaken van producten die voortkomen uit synthetische biologie, zoals producten die hun gezondheid en hun kwaliteit van leven vergroten, en duurzame energie. Voor onderzoekers bieden investeringen in synthetische biologie kansen om de internationale competitie met succes aan te gaan. Voor biotechnologiebedrijven biedt synthetische biologie kansen om innovatieve producten te ontwikkelen. En voor de overheid geldt dat synthetische biologie kan bijdragen aan de Nederlandse kenniseconomie. De kansen van synthetische biologie voor Nederland zijn reëel omdat Nederland een sterke traditie in innovatief onderzoek heeft op onderdelen van de synthetische biologie, omdat Nederland potentie heeft in de biotechnologie en omdat universiteiten in ons land de komende vijf tot tien jaar investeren in onderzoek naar en infrastructuur voor synthetische biologie.

Innovatieve onderzoekstraditie

Hoewel synthetische biologie in Nederland nog in de kinderschoenen staat, valt, gelet op de expertise in ons land, te verwachten dat bepaalde deelgebieden zich snel ontwikkelen. Zo heeft Nederland een sterke onderzoekstraditie op het gebied van de moleculaire celbiologie, de structuurchemie, de fysische chemie, de biofysica en de macromoleculaire chemie, het grensgebied van de biochemie en de synthetische chemie. Het gebied van de *metabolic pathway engineering* op

basis van de microbiële fysiologie, is sterk vertegenwoordigd en ook op het terrein van de systeembiologie, als belangrijk fundament van de synthetische biologie, zijn duidelijke speerpunten in Nederland te herkennen. Het ontbreekt Nederland niet aan goede bio-informatici, maar het is wel de vraag of hun aantal groot genoeg is om te voldoen aan het te verwachten grote appel. De diverse expertises zijn deels reeds geclusterd in grote nationale programma's, zoals het Netherlands Genomics Initiative (NGI) en NanoNed. Een programma Systeembiologie zal verder bijdragen aan het samenbrengen van de benodigde expertise voor synthetische biologie.

Potentie in de biotechnologie

In Nederland zijn zo'n 140 bedrijven actief in de biotechnologie en dat aantal groeit*. Begin jaren 80 van de vorige eeuw liep Nederland voorop in de biotechnologie, maar sindsdien is de sector in andere Europese landen harder gegroeid dan in ons land. Nederland heeft zijn voorsprong moeten prijsgeven. Dus ondanks een goede uitgangspositie blijkt de biotechnologiesector achter te blijven bij die in andere landen.[61] Door te kijken naar de ontwikkeling van het aantal octrooiaanvragen in de periode 1995-2004 liet het Octrooicentrum bijvoorbeeld zien dat Nederland het rond 2000 op het gebied van de biotechnologie slechter dan gemiddeld deed in Europa.[62] Het gaat hier overigens alleen om '*dedicated*' bedrijven, bedrijven die zich uitsluitend bezig houden met biotechnologie. De zogenaamde '*diversified*' bedrijven, vaak grotere bedrijven als Unilever en DSM waarbij biotechnologie slechts een deel van de activiteiten uitmaakt, zijn buiten beschouwing gelaten. Uit het rapport blijkt dat de groei van het aantal octrooiaanvragen in de biotechnologiesector tot 2000 hoger lag dan de algemene groei van de aanvragen, maar dat die sindsdien is gestagneerd en onder het Nederlands gemiddelde is komen te liggen.[62] Oorzaken voor de relatieve teruggang zijn volgens Niaba (de belangenvereniging van de Nederlandse biotechnologie industrie) het suboptimale ondernemingsklimaat, de aanhoudende discussie over de toepassing van biotechnologie in de landbouw en het ontbreken van een ondernemerscultuur aan universiteiten en kennisinstituten*. Voor deze laatste belemmering is de afgelopen jaren veel aandacht geweest; de overheid heeft valorisatie van wetenschappelijke kennis en ondernemerszin bij universiteiten en kennisinstellingen actief bevorderd door middel van initiatieven zoals het succesvolle Biopartner.[61] Ook publiekprivate samenwerkingen zoals TI Pharma, TI Food & Nutrition, CTMM, BMM en het Innovatieprogramma Life Sciences en Gezond-

* http://www.niaba.nl/

heid hebben bevordering van innovatie en valorisatie tot doel. Desondanks blijft men zich kritisch afvragen of deze maatregelen voldoende zijn om Nederland zijn positie aan de top van de biotechnologie terug te geven. Restrictieve regelgeving kan daarbij ook een belemmerend element zijn.[61]

Investeringen door universiteiten

Top-down stimulering van een specifiek onderzoeksveld door middel van investeringen door de overheid werkt over het algemeen goed.[63] Voorwaarde is wel dat het onderzoeksveld zich reeds heeft georganiseerd. Met de investering door universiteiten in synthetisch biologisch onderzoek en de daarbij behorende infrastructuur wordt aan die noodzaak voldaan. Daarnaast zijn er enkele publiekprivate samenwerkingsverbanden gevormd tussen onderzoeksgroepen aan deze universiteiten en Nederlandse bedrijven. Ook deze ontwikkeling is van belang om mogelijke investeringen door de overheid tot een succes te maken.

Vooruitlopend op hoofdstuk 7 merkt de commissie op dat het in het belang van de hele samenleving is niet alleen de kansen voor ogen te houden, maar ook stil te staan bij de risico's van synthetische biologie. Een ethisch-maatschappelijke discussie over de mogelijkheden die zich aandienen, is onontbeerlijk.

Hoofdstuk **6**

Wat er in Nederland moet gebeuren

6.1 Onderzoek

Synthetische biologie is een innovatief en ambitieus onderzoeksdomein waarin Nederland een belangrijke rol kan spelen. Er is voor de synthetische biologie in Nederland een goede onderzoeksbasis en de ontwikkeling van de synthetische biologie wordt op verschillende plaatsen met extra middelen ondersteund.

Onderzoek in de synthetische biologie kan op termijn bijdragen aan de Nederlandse kenniseconomie. In dat licht is het stimuleren van innovatief synthetisch biologisch onderzoek en valorisatie daarvan door de overheid opportuun. Een tijdige impuls voorkomt dat Nederland achterblijft bij Europese landen die een voortrekkersrol in de synthetische biologie vervullen (vooral Engeland, maar ook Duitsland, Zwitserland en in mindere mate Frankrijk en Spanje). De commissie wijst in dit verband op de laat ingezette programmering van systeembiologie, waardoor Nederland op dit terrein minimaal vijf jaar achterloopt op Engeland.

De overheid kan synthetisch biologisch onderzoek en valorisatie ervan stimuleren door de ontwikkeling van een gericht onderzoeksprogramma te bevorderen. Daarvoor is samenwerking van onderzoekers op nationaal niveau cruciaal. Synthetische biologie is een convergerende technologie, hetgeen betekent dat in dit vakgebied diverse disciplines en onderzoeksbenaderingen samenkomen. Het is derhalve van belang dat de betrokken onderzoekers uit de verschillende disciplines bij elkaar komen en over de disciplinegrenzen heen met elkaar communi-

ceren. Een belangrijke mate van integratie van synthetische biologie in de systeembiologie, de genomics en de nanotechnologie binnen nationale onderzoeksprogramma's ligt daarom voor de hand. De commissie pleit dan ook voor het laten aansluiten van een onderzoeksthema synthetische biologie bij bestaande initiatieven, zoals het te lanceren programma Systeembiologie, het NGI en NanoNed. De commissie stelt voor binnen deze drie programma's een subprogramma synthetische biologie te creëren. Omdat het veld nog in ontwikkeling is, dient programmering *bottom-up* plaats te vinden, zodat de excellente onderzoekers en *engineers* zichtbaar worden. Als na enkele jaren het speelveld van de synthetische biologie in Nederland helder is, kan de programmering (gedeeltelijk) *top-down* plaatsvinden, zodat sturing naar een samenhangend krachtig en innovatief onderzoeksprogramma mogelijk wordt.

6.2 Onderwijs

Het uitgesproken interdisciplinaire karakter van synthetische biologie is niet uniek, maar stelt wel eisen aan de opleiding van de onderzoekers in dit vakgebied. Aan een nieuwe opleiding voor synthetische biologie is geen behoefte. De uitdaging is het onderwijs op Master-niveau zo in te richten dat er uitstekende synthetisch-biologische onderzoekers worden opgeleid. De Rijksuniversiteit Groningen en de Technische Universiteit Delft hebben daarmee een begin gemaakt door elk een team samen te stellen dat meedoet aan de *International Genetically Engineered Machine* (iGEM) competitie*. De iGEM-competitie tussen interdisciplinaire teams van studenten is in 2003 geïnitieerd door het Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Boston. Sindsdien organiseert het MIT de competitie elk jaar en is deze van een kleinschalig initiatief (ongeveer 25 deelnemers) uitgegroeid tot een grote internationale manifestatie met in 2008 zo'n 1000 deelnemers verdeeld over 84 teams afkomstig van vijf werelddelen (19 Amerikaanse staten en 20 landen buiten de VS). De internationale synthetischebiologiegemeenschap is zeer enthousiast over het initiatief. Vooral het onderwijsaspect spreekt aan; de studenten hebben een intrinsieke motivatie doordat ze zelf kunnen bepalen wat ze doen, zolang ze de jury maar weten te imponeren. Daarnaast leren ze in teamverband te werken en interdisciplinair te denken. Bovendien kan een team niet winnen als het geen aandacht heeft besteed aan de ethische en maatschappelijke aspecten van het door hen ontworpen systeem. De commissie meent dat voor specifieke onderdelen van het Masteronderwijs de iGEM-competitie een uitstekende inspiratiebron is.

* http://2008.igem.org/

Hoofdstuk **7**

Ethische, maatschappelijke en juridische aspecten

7.1 De discussiepunten

Synthetische biologie lijkt zich te ontwikkelen als een belangrijke vernieuwing van het biologisch onderzoek met grote mogelijkheden voor toegepast onderzoek. Het is daarom logisch dat in de samenleving kritische vragen gesteld worden over de gevolgen van de synthetische biologie voor mens en maatschappij.[28,32,64] Deze normatieve kwesties deelt men vaak in onder ethische, maatschappelijke of juridische aspecten. Veel kwesties behoren echter niet uitsluitend tot een van de genoemde categorieën, maar raken aan twee of alle drie aspecten.

Bij de ethische kwesties gaat het om vragen naar de ethische grenzen van (medisch) biologisch onderzoek. De voornaamste reden voor discussie is de vraag wat de mogelijkheden zijn om langs de weg van de *in vitro* synthetische biologie op termijn geheel nieuwe levende organismen te construeren (*"life from scratch")*, wat sommige mensen zien als een onverantwoorde inbreuk op de natuur. Om de discussie zinvol te kunnen voeren is bij uitstek de vraag 'wat is leven?' van belang. Een sluitende definitie voor leven is echter niet voorhanden en het is tot nu toe onmogelijk gebleken om die op te stellen.

Maatschappelijke kwesties hebben te maken met de veiligheid van de technologie. Evenals bij recombinant-DNA technologie gaat het om de veiligheid, zowel binnen als buiten het laboratorium. Worden onderzoekers en productieme-

dewerkers adequaat beschermd tegen de micro-organismen waarmee zij werken? Zijn er voldoende beschermingsmaatregelen voor mens en milieu als deze micro-organismen onbedoeld buiten het laboratorium of de fabriek terecht komen? Hoe beheersbaar zijn de micro-organismen als hun toepassing buiten het laboratorium of de fabriek ligt? En is de wereld voldoende beschermd tegen biohackers en bioterrorisme nu standaard biologische onderdelen steeds gemakkelijker verkrijgbaar zijn? Daarnaast bestaat de vraag of het juridisch kader voldoende toegespitst is op de nieuwe ontwikkelingen in de synthetische biologie.[2]

Een andere maatschappelijke kwestie heeft te maken met mondiale rechtvaardigheid. Het meest toegepaste synthetisch-biologisch onderzoek is tot nu toe de productie van terpenoïden, natuurlijke producten die meestal geïsoleerd worden uit planten en die in gebruik zijn als geur- en smaakstoffen en medicijnen tegen malaria en kanker. De goedkope massaproductie van synthetisch artemisine (hoofdstuk 4) concurreert alsemboeren in het oosten van Azië en delen van Afrika uit de markt. Dit is een voorbeeld van hoe ontwikkelingen in de synthetische biologie de mondiale economische verhoudingen kunnen doen verschuiven, met negatieve gevolgen voor specifieke groepen. Het is van belang ook bij de keerzijde van de medaille stil te staan.

Een belangrijke juridische kwestie gaat om intellectueel eigendom. Vooral in de VS worden hoge bedragen geïnvesteerd in synthetische biologie, wat wil zeggen dat men hoge verwachtingen heeft van de commerciële opbrengst. Er zijn echter twee problemen met het intellectueel eigendom in dit vakgebied: de brede patenten, omdat die de samenwerking beperken en de ontwikkeling belemmeren, en de smalle patenten, omdat die de procedures te gecompliceerd maken doordat er voor de productie van een systeem met standaard onderdelen over honderden patenten moet worden onderhandeld. Bovendien ontstaan er gemakkelijk monopolies. De angst bestaat dat in de toekomst bijvoorbeeld ook de biobrandstoffen gemonopoliseerd worden, iets waarvan men juist hoopte af te komen na het tijdperk van de fossiele brandstoffen. De strategie van Craig Venter is een goed voorbeeld van het ontstaan van deze monopolieposities; hij heeft niet alleen wereldwijd patent op Synthia, een minimale cel, maar hij heeft ook het maken van synthetische genomen en het plaatsen ervan in cellen gepatenteerd. Zijn bedrijven worden dan ook al Microbesoft genoemd. Naar analogie van de open-source software, heeft het MIT in Boston de BioBricks Foundation* opgericht met als doel standaard biologische onderdelen vrij toegankelijk te houden.

* http://openwetware.org/wiki/The_BioBricks_Foundation

7.2 Onderzoek, regelgeving en debat

Hoe ingrijpender een innovatieve technologie, des te groter de zorgen in de samenleving. Het is zaak deze zorgen serieus te nemen, het debat op een constructieve manier te voeren en waar mogelijk adequaat naar de zorgen te handelen. In de dialoog tussen alle belanghebbenden moet vertrouwen centraal staan. Alleen dan zal maatschappelijk draagvlak voor synthetische biologie te verkrijgen en te behouden zijn.

Onderzoek naar de ethische, maatschappelijke en juridische aspecten van synthetische biologie kan het debat voeden met rationele argumenten. De commissie pleit ervoor deze vorm van *technology assessment* een substantieel onderdeel te laten zijn van het hierboven voorgestelde subprogramma synthetische biologie. Door de TESSY-projectleden is bijvoorbeeld gepleit voor besteding van 5-10% van de middelen voor synthetische biologie aan onderzoek naar ethische, maatschappelijke en juridische aspecten*. Over de mate van aandacht die deze aspecten verdienen wordt in de onderzoekswereld verschillend gedacht (bijlage opvraagbaar bij de Gezondheidsraad). Het is de taak van de overheid om hierin sturend op te treden. Een sterke koppeling tussen onderzoek naar ethische, maatschappelijke en juridische aspecten en onderzoek naar de technologie zelf (in dit geval synthetische biologie) is gewenst en ervaren beide groepen onderzoekers als bijzonder waardevol**.

Onderzoek naar maatschappelijke aspecten van (bio)technologie en genomics vindt in Nederland in diverse instellingen plaats. Binnen het NGI is het Centre for Society and Genomics (CSG) opgericht met als doel onderzoekers te stimuleren hun onderzoek in een breed maatschappelijk perspectief te bezien en de kwaliteit van het debat te bevorderen. Een van de *centres of excellence* van NGI, het Kluyver Centre in Delft, heeft een programma *Industrial genomics for society*, waarin synthetische biologie de aandacht heeft. De bedoeling van het programma is onder andere om toekomstige onderwerpen van bezorgdheid te identificeren en proactieve communicatiestrategieën te ontwikkelen. Ook binnen NanoNed is een van de programmalijnen *technology assessment* van (bio)nanotechnologie. En als laatste voorbeeld het initiatief van de vakgroep Science & Society van de Rijksuniversiteit Groningen om, in samenhang met het opgerichte Centre for Synthetic Biology, onafhankelijk onderzoek te gaan verrichten naar de

* Presentatie van de Eurpese Roadmap Synthetische Biologie op 10 juni 2008. Zie ook www.tessy-europe.eu

** Het eerste nummer van Ethiek, Onderzoek & Bestuur, een uitgave van het gelijknamige programma van NWO (2008) en de inaugurele rede 'De Zwakste Schakel. Over maatschappelijk verantwoorde genomics' uitgesproken op 15 maart 2007 door prof. dr. H.G.J. Gremmen in de aula van de Wageningen Universiteit.

maatschappelijke aspecten van synthetische biologie. Diverse andere universiteiten hebben afdelingen waar een relatie gelegd wordt tussen wetenschap, technologie en maatschappij.

Hoewel de onderzoeksgemeenschap zeer bereid is tot zelfregulering en het opstellen van gedragscodes, kan ook regelgeving door overheden noodzakelijk zijn om veiligheid te garanderen en overschrijding van ethische grenzen en monopolieposities te voorkómen. Het beoogde doel bereiken zonder het onderzoek en de ontwikkeling nodeloos te frustreren is een grote uitdaging. In dit verband heeft de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) de COGEM om advies gevraagd. De COGEM zal ingaan op veiligheidsaspecten van synthetische biologie en de regelgeving die kan bijdragen aan de veiligheid voor mens en milieu. Evenals bij nanotechnologie biedt *risk governance** mogelijkheden om zorgvuldig om te gaan met risico's.[66]

Voor succesvolle introductie van technologie in de samenleving is het verkrijgen en behouden van publieke legitimiteit en steun voor die technologie van groot belang. Juiste en evenwichtige informatievoorziening is cruciaal om overmatige publieke bezorgdheid enerzijds en onrealistische verwachtingen anderzijds te voorkómen. Bovendien dient de onderzoeksgemeenschap haar verantwoordelijkheid te nemen in het bediscussiëren van de consequenties van haar onderzoek en de daaruit voortvloeiende technologie voor de samenleving. Het publieke debat is reeds gestart door het Rathenau Instituut met enkele publicaties over synthetische biologie[1,32] en een bericht aan het parlement.[67] Ook Nederlandse onderzoekers hebben zich in het debat gemengd**. De commissie onderstreept het belang van een constructieve discussie. Die kan het beste bereikt worden door de wetenschappelijke en maatschappelijke discussie niet los van elkaar te voeren, maar tegelijkertijd.

* Met de term *governance* bedoelt men de structuren en processen voor collectieve besluitvorming, waarbij zowel overheids- als particuliere instanties en partijen betrokken zijn.[65]

** Op 23 maart 2008 had Buitenhof een thema-uitzending over synthetische biologie.

Hoofdstuk **8**

Beantwoording van de vragen

1 Wat is de stand van zaken van het veld op het gebied van de synthetische biologie in Nederland?

Synthetische biologie is in opkomst in Nederland. In Nederland zijn twee stromingen in synthetische biologie te onderscheiden: (1) de metabole herprogrammering, waarbij micro-organismen met behulp van genetische modificatie zodanig veranderd worden dat nieuwe functies ontstaan (*in vivo top-down* benadering) en (2) de bionanowetenschap, die beoogt biomoleculen zodanig te veranderen dat nieuwe functies ontstaan of die model kunnen staan voor nieuwe chemisch te synthetiseren componenten (*in vitro* benadering). Op beide gebieden heeft Nederland een sterke onderzoekstraditie, en vindt innovatief, internationaal hoogstaand onderzoek plaats. Drie Nederlandse universiteiten (TU Delft, RU Groningen en TU Eindhoven) investeren gezamenlijk de komende vijf tot tien jaar € 60 miljoen (extra) in centra voor onderzoek op het gebied van synthetische biologie. Het bedrijfsleven in Nederland heeft zich vooralsnog niet sterk geprofileerd op het gebied van de synthetische biologie. Wel zijn langlopende samenwerkingsverbanden tussen enkele bedrijven en universiteiten gestart en heeft men in Groningen een bijzondere leerstoel Synthetische Biologie, grotendeels bekostigd door DSM, gecreëerd. Tevens bestaan in Nederland enkele biotechnologiebedrijven die zich bezig houden met het synthetiseren van DNA ten behoeve van onderzoek en ontwikkeling.

2 Waar gaan de ontwikkelingen in de synthetische biologie naartoe?

Tot voor kort vond onderzoek op het gebied van synthetische biologie vrijwel uitsluitend in de VS plaatst. Europa is echter bezig aan een inhaalslag, waaraan enkele lidstaten actief deelnemen. Vooralsnog wordt voornamelijk gewerkt aan eenvoudige systemen met variërende mate van onnatuurlijkheid of grotendeels natuurlijke systemen met een variërende mate van complexiteit (figuur 4.1). Basaal onderzoek en ontwikkeling van instrumentarium staan daarin centraal. Dit onderzoek kan een belangrijke bijdrage leveren aan het begrip van complexe biologische systemen. Slechts kleine stapjes worden gezet in de richting van complexe systemen met een hoge mate van onnatuurlijkheid (rechtsboven in figuur 4.1). Hoe ver men zal komen met de ontwikkeling van artificiële biologische systemen en op welke termijn valt niet te voorspellen. Dit hangt niet alleen af van technische mogelijkheden, maar ook van maatschappelijke behoefte aan bepaalde innovaties en de kosteneffectiviteit ervan. Of een volledig synthetisch organisme ooit geconstrueerd zal worden moet de toekomst dan ook uitwijzen.

3 Wat zijn de mogelijke belangen in de synthetische biologie?

Diverse partijen in de samenleving hebben belang bij ontwikkelingen in de synthetische biologie: burgers (producten die de gezondheid, kwaliteit van leven, of duurzaamheid van de samenleving bevorderen), onderzoekers (internationale competitie), de biotechnologie-industrie (vermarkten van innovaties) en de overheid (kenniseconomie). De commissie meent dat de sterke onderzoekstraditie in Nederland op relevante onderdelen van synthetische biologie een kracht is. Bovendien gaat dit innovatieve onderzoeksklimaat gepaard met voldoende bedrijvigheid in de biotechnologiesector. Hoewel Nederland van oudsher niet sterk is in het valoriseren van de enorme kennisproductie, is een kentering waarneembaar. De groeiende aandacht die op dit moment bestaat voor kennisgebruik in alle sectoren zal, volgens de commissie, dan ook ten goede komen aan het potentiële gebruik van synthetische biologie in de Nederlandse samenleving.

4 Wat moet in Nederland gebeuren op het gebied van synthetische biologie?

Inmiddels zijn er voldoende initiatieven op het gebied van de synthetische biologie ontplooid om een extra impuls door de overheid zinvol en kansrijk te achten. Het is aan de overheid om te besluiten of zij de kans wil aangrijpen om innovatief onderzoek op dit terrein succesvol te laten concurreren met de internationale synthetisch biologische onderzoeksgemeenschap en daarmee op de (mid-

del)lange termijn tevens de kenniseconomie te stimuleren. De commissie vindt dat de excellente onderzoekstraditie en de goed geëquipeerde biotechnologie sector een positief besluit rechtvaardigen. De investering kan bestaan uit een extra financiële bijdrage, het beschikbaar stellen van middelen voor synthetische biologie binnen verwante programma's (NGI, NanoNed en systeembiologie) en het creëren van gunstige condities voor interdisciplinair onderzoek.

De commissie meent dat programmering en financiering van synthetisch biologisch onderzoek in Nederland in nauw verband zou moeten staan met aanverwante initiatieven, zoals systeembiologie (nieuw te starten programma bij NWO), nanotechnologie (NanoNed) en genomics (NGI). Bij te starten (systeembiologie) of te verlengen (NanoNed en NGI) programma's zou in een vroeg stadium synthetische biologie ingepast kunnen worden. Evenals een aantal bestaande initiatieven leent synthetische biologie zich uitstekend voor publiek-private samenwerking. De initiële programmering zou *bottom-up* moeten plaatsvinden om zo de excellente wetenschappers te kunnen identificeren en het onderzoeksveld te laten uitkristalliseren. De investering zou bovendien moeten gaan naar centra waar interdisciplinaire samenwerking goed mogelijk is. Daarbij kan aansluiting gezocht worden met de centra voor systeembiologie, die in de toekomst mogelijk worden opgezet*, met de *centres of excellence* van NGI** en met de centra voor nanotechnologie***. Hoewel synthetische biologie in eerste instantie voornamelijk zal draaien om innovatief onderzoek, zou men om als kenniseconomie optimaal te profiteren van de gedane investering vanaf het begin de mogelijkheid tot valorisatie in de gaten moeten houden. Alle partijen hebben een verantwoordelijkheid voor het creëren van maatschappelijk draagvlak voor deze nieuwe technologie. Die kunnen zij nemen door de discussie over normatieve kwesties te stimuleren en onderzoek te (laten) doen naar de ethische, maatschappelijke en juridische aspecten van de technologie. De commissie adviseert een substantieel deel van de initiële investering naar dit type onderzoek te laten gaan. Samenwerking tussen synthetisch biologisch onderzoekers en de onderzoekers naar ethische, maatschappelijke en juridische aspecten is van belang om een goede aansluiting tussen beide te verkrijgen.

Voor het huidige (medisch-)technisch-biologisch onderzoek wordt het van steeds groter belang interdisciplinaire onderzoekers op te leiden. Dat geldt niet alleen voor synthetische biologie, maar ook voor systeembiologie en tot op zekere hoogte voor (bio)nanotechnologie. Universiteiten doen er verstandig aan

* Strategisch Actieplan Systeembiologie, juni 2008, NWO, NGI, STW, ZonMw, FOM
** http://www.genomics.nl/
*** http://www.nanoned.nl/

waar mogelijk en relevant bestaande Masterprogramma's aan te passen aan de ontwikkelingen in de synthetische biologie.

Wanneer het synthetisch biologisch onderzoek zich met behulp van deze investering heeft kunnen uitkristalliseren, is het zaak te kijken waar de Nederlandse kracht ligt en waar eventueel gaten vallen. De commissie beveelt dan ook aan na enkele jaren (bijvoorbeeld vijf jaar na de start van de programmering) het Nederlandse veld in kaart te brengen. Zo nodig zou de investering daarna (gedeeltelijk) *top-down* kunnen plaatsvinden om het onderzoek en de innovaties in de gewenste richting te sturen.

5 Is de huidige wetgeving en risicobeheersingsystematiek op GMO's adequaat voor de synthetische biologie?

De minister van VROM heeft aan de COGEM als deskundig forum bij uitstek gevraagd een uitspraak te doen over de veiligheid en mogelijke regelgeving.[68] De commissie kan dan ook volstaan met een verwijzing naar dit gelijktijdig te verschijnen advies. Ten aanzien van de veiligheid ligt het voor de hand om aan te sluiten bij de algemene gedragsregels die de biosecurity werkgroep van de KNAW heeft opgesteld[69] en aan die werkgroep eventueel nader advies te vragen.

Wel wil de commissie, in lijn met reacties uit het veld, onderstrepen dat het van groot belang is bij de maatschappelijke discussie lering te trekken uit de discussie die destijds over de recombinant-DNA technologie is gevoerd. De voornaamste les voor de synthetische biologie is dat het niet zinvol is om over dergelijke ingrijpende technologieën een categorische discussie te voeren in de zin 'voor' of 'tegen'. Zoals de recombinant-DNA discussie heeft geleerd zullen de voor- en nadelen van geval tot geval besproken moeten worden. Daarnaast waarschuwt het veld, volgens de commissie terecht, dat eventuele regelgeving in een zich ontwikkelend veld als de synthetische biologie zodanig flexibel moet zijn dat nieuw verkregen inzichten snel in te passen zijn.

Literatuur

1 de Vriend H. Constructing Life. Early social reflections on the emerging field of synthetic biology. Den Haag: 2006.

2 COGEM. Synthetische Biologie; een onderzoeksveld met voortschrijdende gevolgen. Bilthoven: 2006.

3 Europese Commissie. Synthetic Biology - Applying Engineering to Biology. Report of a NEST High-Level Expert Group. Luxemburg: 2005: EUR 21796. Internet: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nest/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf.

4 van den Heuvel MGL, Dekker C. Motor Proteins at Work for Nanotechnology. Science 2007; 317(5836): 333-336.

5 van den Heuvel MGL, de Graaff MP, Dekker C. Op afstand bestuurbare eiwitbuisjes. Nederlands Tijdschrift voor Natuurkunde 2006;(September): 10-13.

6 van den Heuvel MGL, de Graaff MP, Dekker C. Molecular sorting by electrical steering of microtubules in kinesin-coated channels. Science 2006; 312(5775): 910-914.

7 Pantarotto D, Browne W, Feringa BL. Autonomous propulsion of carbon nanotubes powered by a multienzyme ensemble. Chem Commun 2008;(13): 1533-1535.

8 Eelkema R, Pollard MM, Vicario J, Katsonis N, Serrano Ramon B, Bastiaansen CWM e.a. Rotation of a microscopic object by a light-driven molecular motor. Nature 2006; 440(7081): 163.

9 Bechtluft P, van Leeuwen RG, Tyreman M, Tomkiewicz D, Nouwen N, Tepper HL e.a. Direct observation of chaperone-induced changes in a protein folding pathway. Science 2007; 318(5855): 1458-1461.

10 Biemans-Oldehinkel E, Mahmood NAB, Poolman B. A sensor for intracellular ionic strength. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(28): 10624-10629.

11 Geertsma ER, Mahmood NAB, Schuurman-Wolters GK, Poolman B. Membrane reconstitution of ABC transporters and assays of translocator function. Nat Protoc 2008; 3(2): 256-266.
12 Koçer A, Walko M, Feringa BL. Synthesis and utilization of reversible and irreversible light-activated nanovalves derived from the channel protein MscL. Nat Protocols 2007; 2(6): 1426-1437.
13 Folgering JHA, Kuiper JM, deVries AH, Engberts JBFN, Poolman B. Lipid-Mediated Light Activation of a Mechanosensitive Channel of Large Conductance. Langmuir 2004; 20(17): 6985-6987.
14 van den Bogaart G, Krasnikov V, Poolman B. Dual-Color Fluorescence-Burst Analysis to Probe Protein Efflux through the Mechanosensitive Channel MscL. Biophys J 2007; 92(4): 1233-1240.
15 Koçer A, Walko M, Meijberg W, Feringa BL. A Light-Actuated Nanovalve Derived from a Channel Protein. Science 2005; 309(5735): 755-758.
16 de Boer BM, Kahlman JA, Jansen TP, Duric H, Veen J. An integrated and sensitive detection platform for magneto-resistive biosensors. Biosens Bioelectron 2007; 22(9-10): 2366-2370.
17 Dittmer WU, de KP, Prins MW, Vissers JL, Mersch ME, Martens MF. Sensitive and rapid immunoassay for parathyroid hormone using magnetic particle labels and magnetic actuation. J Immunol Methods 2008;
18 Hirschberg J, Brunsveld L, Ramzi A, Vekemans J, Sijbesma R, Meijer E. Helical self-assembled polymers from cooperative stacking of hydrogen-bonded pairs. Nature 2000; 407: 167-170.
19 Jonkheijm P, van der Schoot P, Schenning A, Meijer E. Probing the solvent-assisted nucleation pathway in chemical self-assembly. Science 2006; 313(5783): 80-83.
20 Alemdaroglu FE, Wang J, Borsch M, Berger R, Herrmann A. Enzymatic control of the size of DNA block copolymer nanoparticles. Angew Chem Int Ed Engl 2008; 47(5): 974-976.
21 Ding K, Alemdaroglu FE, Borsch M, Berger R, Herrmann A. Engineering the structural properties of DNA block copolymer micelles by molecular recognition. Angew Chem Int Ed Engl 2007; 46(7): 1172-1175.
22 Harhangi HR, Akhmanova AS, Emmens R, van der Drift C, de Laat WTAM, van Dijken JP e.a. Xylose metabolism in the anaerobic fungus Piromyces sp. strain E2 follows the bacterial pathway. Archives of Microbiology 2003; 180(2): 134-141.
23 Harhangi HR, Akhmanova AS, Steenbakkers P, Jetten MSM, van der Drift C, Op den Camp HJM. Genomic DNA analysis of genes encoding (hemi-)cellulolytic enzymes of the anaerobic fungus Piromyces sp. E2. Gene 2003; 314: 73-80.
24 Kuyper M, Harhangi HR, Stave AK, Winkler AA, Jetten MSM, Laat WTAM e.a. High-level functional expression of a fungal xylose isomerase: the key to efficient ethanolic fermentation of xylose by Saccharomyces cerevisiae? FEMS Yeast Research 2003; 4(1): 69-78.
25 Kuyper M, Hartog MMP, Toirkens MJ, Almering MJH, Winkler AA, Dijken JP e.a. Metabolic engineering of a xylose-isomerase-expressing Saccharomyces cerevisiae strain for rapid anaerobic xylose fermentation. FEMS Yeast Research 2005; 5(4-5): 399-409.
26 Carette N, Engelkamp H, Akpa E, Pierre S, Cameron N, Christianen P e.a. A virus-based biocatalyst. Nature Nanotechnology 2007; 2: 226-229.

27 SYNBIOLOGY.European Commission Framework Programme 6 Reference Contract 15357 (NEST). An analysis of synthetic biology research in Europe and North America. Europe/North America comparative assessment. 2005. Internet: http://www2.spi.pt/synbiology/documents/SYNBIOLOGY_Literature_And_Statistical_Review.pdf.

28 Balmer A, Martin P. Synthetic Biology: social and ethical challenges. Nottingham: 2008. Internet: http://www.bbsrc.ac.uk/organisation/policies/reviews/scientific_areas/0806_synthetic_biology.pdf.

29 Bromley EHC, Channon K, Moutevelis E, Woolfson DN. Peptide and Protein Building Blocks for Synthetic Biology: From Programming Biomolecules to Self-Organized Biomolecular Systems. ACS Chem Biol 2008; 3(1): 38-50.

30 Villalobos A, Ness J, Gustafsson C, Minshull J, Govindarajan S. Gene Designer: a synthetic biology tool for constructing artificial DNA segments. BMC Bioinformatics 2006; 7(1): 285.

31 Canton B, Labno A, Endy D. Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices. Nat Biotech 2008; 26(7): 787-793.

32 de Vriend H, van Est R, Walhout B. Leven maken: Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie. Working document 98. Den Haag: 2007.

33 Dejong J, Liu Y, Bollon A, Long R, Jennewein S, Williams D e.a. Genetic engineering of taxol biosynthetic genes in Saccharomyces cerevisiae. Biotechnol Bioeng 2006; 93(2): 212-224.

34 Otten L. Directed Evolution of a Cephalosporin Acylase: Changing the substrate specificity of the industrially relevant glutaryl acylase from Pseudomonas SY-77. [Proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2004.

35 Rohlin L, Oh M, Liao J. Microbial pathway engineering for industrial processes: evolution, combinatorial biosynthesis and rational design. Curr Opin Microbiol 2001; 4(3): 330-335.

36 Goler J. BioJADE: a design and simulation tool for synthetic biological systems. Boston: 2004. Internet: ftp://publications.ai.mit.edu/ai-publications/2004/AITR-2004-003.pdf.

37 Singer E. DNA Factories: Cheaply churning out made-to-order DNA could revolutionize molecular biology. Technology Review, MIT 2007;

38 Fromherz P. Three Levels of Neuroelectronic Interfacing: Silicon Chips with Ion Channels, Nerve Cells, and Brain Tissue. Ann NY Acad Sci 2006; 1093(1): 143-160.

39 Zeck G, Fromherz P. Noninvasive neuroelectronic interfacing with synaptically connected snail neurons immobilized on a semiconductor chip. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001; 98(18): 10457-10462.

40 Voigt C, Keasling J. Programming cellular function. Nat Chem Biol 2005; 1(6): 304-307.

41 Haseltine EL, Arnold FH. Implications of Rewiring Bacterial Quorum Sensing. Appl Environ Microbiol 2008; 74(2): 437-445.

42 Chin J. Modular approaches to expanding the functions of living matter. Nature Chemical Biology 2006; 2(6): 304-311.

43 Kobayashi H, Kaern M, Araki M, Chung K, Gardner TS, Cantor CR e.a. Programmable cells: Interfacing natural and engineered gene networks. Proceedings of the National Academy of Sciences 2004; 101(22): 8414-8419.

44 Simpson M. Rewiring the cell: synthetic biology moves towards higher functional complexity. Trends in Biotechnology 2004; 22(11): 555-557.
45 Ball P. Starting from scratch. Nature 2004; 431: 624-626.
46 Weber W, Stelling J, Rimann M, Keller B, oud-El Baba M, Weber CC e.a. A synthetic time-delay circuit in mammalian cells and mice. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007; 104(8): 2643-2648.
47 DuPont. DuPont Tate & Lyle Bio Products Begin Bio-PDO™ Production in Tennessee. DuPont News Release. 2006.
48 Hale V, Keasling J, Renninger N, Diagana T. Microbially derived artemisinin: a biotechnology solution to the global problem of access to affordable antimalarial drugs. Am J Trop Med Hyg 2007; 77(6 Suppl): 198-202.
49 Berkeley Lab. An age-old microbe may hold the key to curing an age-old affliction.Science@BerkeleyLab. 2006. Internet: http://www.lbl.gov/Science-Articles/Archive/sabl/2006/May/02-antimalarial.html .
50 Lartigue C, Glass JI, Alperovich N, Pieper R, Parmar PP, Hutchison III CA e.a. Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another. Science 2007; 317: 632-638.
51 Gibson DG, Benders GA, ndrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Baden-Tillson H, Zaveri J e.a. Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a Mycoplasma genitalium Genome. Science 2008; 319(5867): 1215-1220.
52 Turberfield AJ, Mitchell JC, Yurke B, Mills AP, Blakey MI, Simmel FC. DNA Fuel for Free-Running Nanomachines. Phys Rev Lett 2003; 90(11): 118102.
53 Guzman F, Barberis S, Illanes A. Peptide synthesis: chemical or enzymatic. Electronic Journal of Biotechnology [online] 2007; 10(2)
54 Carrico I. Unnatural amino acids in biomaterials and protein engineering. In: Protein engineering through in vivo incorporation of phenylalanine analogs, Caltech dissertation. 2003: Internet: http://etd.caltech.edu/etd/available/etd-09082003-110526/unrestricted/Chapter1.pdf.
55 Liu W, Brock A, Chen S, Chen S, Schultz PG. Genetic incorporation of unnatural amino acids into proteins in mammalian cells. Nat Meth 2007; 4(3): 239-244.
56 Wang K, Neumann H, Peak-Chew SY, Chin JW. Evolved orthogonal ribosomes enhance the efficiency of synthetic genetic code expansion. Nat Biotech 2007; 25(7): 770-777.
57 Benner SA, Sismour AM. Synthetic biology. Nat Rev Genet 2005; 6: 533-543.
58 Mansy SS, Schrum JP, Krishnamurthy M, Tobe S, Treco DA, Szostak JW. Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell. Nature 2008; 454(7200): 122-125.
59 Doktycz M, Simpson M. Nano-enabled synthetic biology. Molecular Systems Biology 2007; 3: 125.
60 Szostak J, Bartel D, Luisi P. Synthesizing life. Nature 2001; 409: 387-390.
61 Commissie voor Genetische Modificatie (COGEM), Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD), Gezondheidsraad. Trendanalyse Biotechnologie 2007 - Kansen en Keuzes. Bilthoven: COGEM; 2007.

62 Knecht J. Trendanalyse Biotechnologie. Informatie uit octrooiaanvragen van Nederlandse instellingen. 2006: KOB/2006/trendanalyse biotechnologie.
63 Raad voor Gezondheidsonderzoek. Onderzoek dat ertoe doet. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 57. Internet: www.gr.nl.
64 ETC Group. Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology. Canada: 2007. Internet: http://www.etcgroup.org/.
65 Renn O. White paper on risk governance - towards an integrative approach. Genève: International Risk Governance Council; 2005.
66 Gezondheidsraad. Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: publicatie nr 2006/06.
67 Rathenau Instituut. Bericht aan het Parlement. Synthetische Biologie: Nieuw leven in het biodebat. Den Haag: 2007.
68 Ministerie van VROM. Verzoek om advies over synthetische biologie. Den Haag: 2007: SAS/ 2007124333.
69 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen. Een gedragscode voor Biosecurity. Amsterdam: 2007.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Verklarende woordenlijst

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Op 8 augustus 2006 schreef de minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap aan de voorzitters van de Gezondheidsraad en RGO en de directeur van de KNAW (brief kenmerk OWB/WG/2006/29331:

Synthetische biologie is een nieuw onderzoeksgebied dat ontstaan is uit recente doorbraken in de onderzoeksgebieden genomics en nanotechnologie. De verwachte verregaande, toekomstige ontwikkelingen op dit gebied zullen nieuwe vragen oproepen.

Synthetische biologie wordt gedefinieerd als het ontwerpen en nabouwen van biologische onderdelen, constructies en systemen (DNA) en het herontwerpen van bestaande, natuurlijke biologische systemen (bijvoorbeeld een virus of bacterie) voor specifieke doelen, zoals de ontwikkeling van medicijnen.

Op 20 t/m 22 mei vond de tweede conferentie op het gebied van de synthetisch biologie plaats in Berkely, USA*. Tijdens de conferentie was er veel aandacht voor de maatschappelijke aspecten van de synthetische biologie. Biologen kondigden een vrijwillige code voor zelf regulatie van hun werk in de synthetische biologie aan. Daarop uitte een internationaal netwerk van maatschappelijke organisaties hun zorgen en pleitte voor voldoende maatschappelijke discussie betreffende de regulatie van de ontwikkelingen op het gebied. Het Rathenau Instituut heeft deze conferentie door een consultant laten bezoeken. Het instituut heeft opdracht gegeven tot het opstellen van een rapport betreffende de

* R.F. Service, Synthetic Biologists Debate Policing Themselves, Science, vol. 312. Pp. 1116 (2006).

stand van zaken op het gebied van de synthetische biologie. Het rapport zal in september van dit jaar klaar zijn.

De Commissie Genetische Modificatie, COGEM, heeft in februari van dit jaar een signalering over de snelle ontwikkelingen in de synthetische biologie opgesteld voor het Ministerie van VROM*. In de signalering concludeert COGEM dat de ontwikkelingen tot een publiek debat zouden kunnen leiden, maar dat de discussie zich vooralsnog beperkt tot de wetenschappelijke wereld. In Nederland lijkt weinig onderzoek plaats te vinden op het gebied van de synthetische biologie, het onderzoek wordt met name in de VS uitgevoerd. COGEM is van mening dat de huidige wetgeving voor GMO's niet in alle gevallen toepasbaar is voor gesynthetiseerde organismen. Met het tijdig opstellen van een adequate risicoanalyse methodologie, worden verrassingen in een later stadium voorkomen, blijft de veiligheid gewaarborgd en worden wetenschappelijke ontwikkelingen niet onnodig gefrustreerd.

Acht u het zinvol om een gezamenlijke inhoudelijke verkenning met de Rijks Gezondheids Raad en de Koninklijke Nederlandse Akademie van de Wetenschappen uit te voeren, als aanvulling op de signalering van COGEM en het nog te verwachten rapport van het Rathenau Instituut?

Een verkenning zou gericht kunnen zijn op volgende de inhoudelijke aspecten:
- De stand van zaken van het veld op het gebied van de synthetische biologie in Nederland.
- Waar de ontwikkelingen in de synthetische biologie naartoe gaan.
- Wat de mogelijke belangen in de synthetische biologie zijn.
- Wat er in Nederland moet gebeuren op het gebied van de synthetische biologie.
- Of de huidige wetgeving en risicobeheersingsystematiek op GMO's adequaat is voor de synthetische biologie.

De minister van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap
w.g. Maria J.A. van der Hoeven

* www.cogem.net/pdfdb/advies/CGM060228-03.pdf

Bijlage **B**

De commissie

- prof. dr. W.P.M. Hoekstra, *voorzitter*
  emeritus hoogleraar Algemene microbiologie, Universiteit Utrecht
- prof. dr. C. Dekker
  hoogleraar Moleculaire Biofysica, Technische Universiteit Delft
- prof. dr. R.A.M. Fouchier
  hoogleraar Virologie, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- prof. dr. M.A. Huynen
  hoogleraar Bio-informatica, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- prof. dr. N.J. Leschot
  hoogleraar Klinische genetica, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. R. van Olden
  director Medical & Regulatory, GlaxoSmithKline, Zeist
- prof. dr. B. Oudega
  hoogleraar Moleculaire microbiologie, Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof. dr. B. Poolman
  hoogleraar Biochemie, Rijksuniversiteit Groningen
- ir. J. Hensing, *adviseur*
  Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, Den Haag
- dr. J. Kuiper, *adviseur*
  Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Amsterdam

- prof. dr. F.W.A. Brom, *waarnemer*
  hoogleraar Ethiek van de levenswetenschappen, Rathenau Instituut, Den Haag / Wageningen Universiteit
- ir. S.G. van Keulen, *waarnemer*
  COGEM, Bilthoven
- ir. H. de Vriend, *secretaris*
  LIS Consult, Rijswijk
- dr. S.H.M. Litjens, *secretaris*
  Gezondheidsraad/Raad voor Gezondheidsonderzoek, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Bovenstaande procedure is ook gevolgd voor deze gezamenlijke commissie van de Gezondheidsraad, RGO en KNAW.

Bijlage **C**

Verklarende woordenlijst

Actinefilamenten
: Onderdeel van het cytoskelet van eukaryote cellen. De filamenten zijn polymeren van een specifiek eiwit (actine) en zorgen voor de vorm en beweeglijkheid van de cel.

Aminozuren
: Bouwstenen van eiwitten, bestaande uit een carboxylgroep, een aminegroep en een variabele restgroep.

Antilichamen
: Eiwitten die een onderdeel vormen van het afweersysteem. Antilichamen herkennen lichaamsvreemde stoffen, zoals onderdelen van virussen en bacteriën.

Basepaar
: Een paar van basen die de vorming van een dubbele helix in nucleïnezuren initieert. De basen maken onderdeel uit van de nucleotiden.

BioBricks
: Gestandaardiseerde biologische bouwstenen, te gebruiken voor het construeren van onderdelen die specifieke taken vervullen, en die op hun beurt ingezet kunnen worden bij de constructie van meer complexe biologische systemen.

Codon
: Een code van drie opeenvolgende nucleotiden op het mRNA die in de ribosomen vertaald wordt in een aminozuur.

Directed evolution

Het doelgericht maken van een groot aantal mutanten van een gen die vervolgens kunnen worden getest op verbeterde expressie(producten), bijvoorbeeld op verbeterde enzymactiviteit.

DNA shuffling

Een methode voor snelle vermeerdering van gunstige mutaties in een experiment met directed evolution door middel van recombinatie van gemuteerde genen.

Domein

Deel van een eiwit met een specifieke vouwing en een daarop gebaseerde functie, bijvoorbeeld calciumbinding.

Eiwitplaques

Aggregaten van eiwitten die worden waargenomen bij ziekteverschijnselen als Alzheimer (in de hersenen) en type II diabetes (in de insulineproducerende cellen).

Enzymen

Eiwitten met het vermogen om bepaalde reacties te versnellen, met andere woorden katalysatoren.

Error prone PCR

Een PCR-methode waarbij de betrouwbaarheid van het DNA polymerase negatief wordt beïnvloed. Hierdoor neemt het aantal fouten tijdens de PCR toe.

Genetische circuits

Logische schakelingen van genetische elementen die op basis van een bepaald inputsignaal zorgen voor een bepaald outputsignaal, vergelijkbaar met (micro)elektronische circuits.

Inverter

Een schakeling (in de elektronica) of genetisch circuit (in de biologie) waarvan het uitgangsignaal omgekeerd is aan het ingangsignaal.

In vitro

Een celvrij systeem is onderwerp van onderzoek en/of engineering.

In vivo

Een cellulair systeem (enkele cellen, eencellige organismen, of meercellige organismen) is onderwerp van onderzoek of engineering.

Lipiden

Vetten en vetachtige stoffen, opgebouwd uit glycerol (hydrofiel) met daaraan gekoppeld drie verzadigde of onverzadigde vetzuren (hydrofoob). Fosfolipiden zijn de bouwstenen voor celmembranen.

Liposoom

Kunstmatig deeltje bestaande uit een membraan met daarin een waterige oplossing.

messenger-RNA (mRNA)

Enkelstrengskopie van een gen, dat zorgt voor de overdracht van genetische informatie van het DNA naar het ribosoom, waar de eiwitsynthese plaatsvindt.

Membraan

Afscheiding tussen twee ruimtes. In de cel gaat het om uit onder andere fosfolipiden en eiwitten bestaande celmembranen.

Metabole engineering

Het optimaliseren van de genetische en reguleringsprocessen in de cel, gericht op verhoging van de productie van een bepaalde substantie.

Mitochondriën

Celonderdelen die zorgen voor de energieproductie.

Mutatie

Verandering in het erfelijk materiaal. Een mutatie kan, maar hoeft niet, te resulteren in een verkeerde vertaling naar een aminozuur. In dat geval spreekt men ook van een mutatie in het resulterende eiwit.

Nucleïnezuren

Een polymeer van nucleotiden. DNA en RNA zijn natuurlijke nucleïnezuren.

Nucleotide

Bouwsteen van DNA en RNA, bestaande uit drie componenten: een fosfaatgroep, een C5-suiker en een base (purine of pyrimidine).

Oscillator

Een schakeling (in de elektronica) of genetisch circuit (in de biologie) die een periodiek signaal opwekt.

PCR

Polymerase Chain Reaction is een manier om uit zeer kleine hoeveelheden DNA specifiek bepaalde gedeeltes te vermenigvuldigen.

Polymeren

Moleculen die bestaat uit een sequentie van een of meer identieke of soortgelijke delen die aan elkaar zijn gekoppeld.

Ribosoom

Celonderdeel dat verantwoordelijk is voor de eiwitsynthese. Op het ribosoom worden opeenvolgende codons van het mRNA vertaald in aminozuren.

Toggle switch

Een schakeling (in de elektronica) of genetisch circuit (in de biologie) die onder invloed van het ingangsignaal zorgt voor een toestandsverandering.

Valoriseren

Ten nutte maken. Het valoriseren van wetenschappelijke kennis en techniek betekent in brede zin het ten nutte van de maatschappij laten komen. In dit verband bedoelt men meestal het economisch verzilveren ervan.