



# Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW) KONINKLIJKE NEDERLANDSE AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

**Leven Maken - Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie**  
de Vriend, H.C.; van Est, R.; Walhout, B.

2007

[Link to publication in KNAW Research Portal](#)

***citation for published version (APA)***

de Vriend, H. C., van Est, R., & Walhout, B. (2007). *Leven Maken - Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie*. (W). Rathenau Instituut. <http://www.rathenauinstituut.nl/downloadfile.asp?ID=1235>

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the KNAW public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the KNAW public portal.

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

**E-mail address:**

[pure@knaw.nl](mailto:pure@knaw.nl)

Dankzij ICT en nanotechnologie is een nieuwe benadering in de biotechnologie in opkomst: synthetische biologie. Terwijl de moleculaire biologie de afgelopen decennia was gericht op modificatie van het genetisch materiaal van bestaande levensvormen, maakt de synthetische biologie het mogelijk om nieuwe biologische systemen te ontwerpen. Met behulp van gesynthetiseerd DNA worden genetische onderdelen ontwikkeld, waarmee bio-ingenieurs levende systemen ontwerpen die optimaal bepaalde biochemische functies kunnen vervullen. Denk bijvoorbeeld aan efficiënte productie van medicijnen en biobrandstoffen en nieuwe behandelingsmethoden voor kanker en virusinfecties.

Maar net als genetische modificatie roept deze ontwikkeling ook vragen op over de veiligheid voor mens en milieu, de toepassing in biologische wapens en het intellectueel eigendom. De mogelijkheid om kunstmatige biologische systemen te ontwerpen dwingt ons bovendien om na te denken over de ethische vraag wat we eigenlijk onder 'leven' verstaan.

Met *Leven maken: Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie* wil het Rathenau Instituut het maatschappelijk debat over synthetische biologie stimuleren. De publicatie schetst hoe onderzoekers van de biotechnologie een echte ontwerpdiscipline proberen te maken. Aan de hand van een vergelijking met het maatschappelijk debat rondom genetische modificatie wordt geanalyseerd welke vragen synthetische biologie op de agenda zet en wat dit betekent voor regulering en maatschappelijke betrokkenheid.

# Leven Maken

*Maatschappelijke reflectie  
op de opkomst van  
synthetische biologie*



*Het Rathenau Instituut is een onafhankelijke organisatie die tot taak heeft maatschappelijke en politieke oordeelsvorming te ondersteunen over vraagstukken die te maken hebben met wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen. Het instituut geeft opdracht om dergelijke vraagstukken breed te onderzoeken. De resultaten van deze onderzoeken en discussies worden neergelegd in een Werkdocument, Studie, Bericht aan het parlement of in een Rapportage aan het parlement.*

**W** *De inhoud van een Werkdocument ondersteunt het werk(programma) van het instituut. Het is bijvoorbeeld het resultaat van de verkenning van nieuwe onderwerpen, dan wel van onderzoek naar methoden van technology assessment of naar een specifiek thema als onderdeel van een veelomvattender project.*

**S** *De Studie geeft de resultaten van een project weer. Hiermee beoogt het Rathenau Instituut een bijdrage te leveren aan politieke oordeelsvorming en maatschappelijk debat.*

**R** *In de Rapportage (aan het parlement) presenteert het Rathenau Instituut opties en aandachtspunten aan het parlement, ter ondersteuning van de beleidsvorming.*

**B** *Een Bericht aan het parlement informeert het parlement snel en gericht over de uitkomsten van onderzoeken en discussies.*

*Wie was Rathenau?*

*Het Rathenau Instituut is genoemd naar professor dr. G.W. Rathenau (1911-1989). Rathenau was achtereenvolgens hoogleraar experimentele natuurkunde in Amsterdam, directeur van het natuurkundig laboratorium van Philips in Eindhoven en lid van de Wetenschappelijke Raad voor het Regeringsbeleid. Hij kreeg landelijk bekendheid als voorzitter van de commissie die in 1978 de maatschappelijke gevolgen van de opkomst van micro-elektronica moest onderzoeken. Een van de aanbevelingen in het rapport was de wens te komen tot systematische bestudering van de maatschappelijke betekenis van technologie. De activiteiten van Rathenau hebben ertoe bijgedragen dat in 1986 de Nederlandse Organisatie voor Technologisch Aspecten-onderzoek (NOTA) werd opgericht. NOTA is op 2 juni 1994 omgedoopt in Rathenau Instituut.*

**Leven Maken**

**Maatschappelijke reflectie op de opkomst van  
synthetische biologie**

© Rathenau Instituut, Den Haag, 2007

Rathenau Instituut  
Anna van Saksenlaan 51  
Correspondentieadres:  
Postbus 95366  
2509 CJ Den Haag

Telefoon 070 – 342 15 42  
Fax 070 – 363 34 88  
E-mail info@rathenau.nl  
Website www.rathenau.nl

Uitgever: Rathenau Instituut  
Eindreactie: Rathenau Instituut  
Opmaak: Heny Scholten, Amsterdam  
Grafische productie: Herschleb & Slebos, Monnickendam  
Pre-press en druk: Meboprint, Hoofddorp  
Bindwerk: Meeuwis, Amsterdam

Dit boek is gedrukt op kringlooppapier

Eerste druk: juni 2007  
Tweede druk: december 2007

ISBN/EAN 9789077364185

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Vriend, Huib de, Rinie van Est en Bart Walhout. *Leven maken:  
Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie.*  
Den Haag: Rathenau Instituut, 2007; Werkdocument 98

Niets van deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar  
gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke wijze dan ook,  
zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Rathenau  
Instituut.

No part of this book may be reproduced in any form, by print, photo-  
print, microfilm or any other means without prior written permission  
of the holder of the copyright.

# Leven Maken

## Maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie

*Auteurs:*

**Huib de Vriend**  
**Rinie van Est**  
**Bart Walhout**

Werkdocument 98  
Juni 2007

# Voorwoord

## *Bestuur van het Rathenau Instituut*

Drs. W.G. van Velzen (voorzitter)

Mrs. dr. A. Esmeijer

Mr.dr. P.W. Kwant

Mrs. dr. B.E.C. Plesch

Prof.dr. H.A.A. Verbon

Mrs. prof.dr. C.D. Dijkstra

Mrs. prof.dr. P.L. Meurs

Dr. A. Zuurmond

De synthetische biologie is een onderzoeksterrein waar ontwikkelingen uit de ICT, de nanotechnologie en de biotechnologie samenkomen en elkaar versterken. Terwijl de 'klassieke' genetische modificatie is gericht op het modifieren van bestaande organismen, richt de synthetische biologie zich op het ontwerpen van nieuwe biologische systemen. Daarmee gaat de biologie een nieuwe fase in. Weliswaar staat de synthetische biologie nog in de kinderschoenen, maar het aantal onderzoekers dat zich hiermee bezighoudt, neemt langzaam maar zeker toe. Er is de laatste jaren een gestage stroom van wetenschappelijke publicaties op gang gekomen, en ook in de populair-wetenschappelijke media zien we een groeiende belangstelling voor synthetische biologie. Net als genetische modificatie roept de synthetische biologie belangrijke maatschappelijke en ethische vragen op over de betekenis van deze ontwikkeling voor de humane gezondheid en het milieu en over mogelijk misbruik van deze nieuwe kennis voor de productie van biologische wapens en bioterreur. Het ontwikkelen van nieuwe biologische systemen kan ons ook dwingen om ons begrip van 'leven' te herzien.

Het Rathenau Instituut verkent de wetenschappelijke, technologische en maatschappelijke betekenis van de ontwikkelingen in de synthetische biologie. Daar is in het voorjaar van 2006 een begin mee gemaakt. Tot dan toe waren er wel publicaties te vinden waarin risico-aspecten werden aangestipt, maar het ontbrak nog aan een algemeen overzicht van de dynamiek van het onderzoeksveld. Ook een analyse van de maatschappelijk-ethische aspecten en het reguleringsvraagstuk ontbrak. De Engelstalige publicatie *Constructing Life: Early Social Reflections on the Emerging Field of Synthetic Biology*, uit december 2006, was bedoeld om die leemte te vullen. Deze publicatie is inmiddels breed, in internationale kring verspreid. Ook zijn er meerdere internationale activiteiten verricht, zoals het leveren van een actieve bijdrage aan het maatschappelijk-ethisch programma van de Derde – Internationale – Conferentie over Synthetische Biologie, die in juni 2007 in Zürich is gehouden.

Ook op nationaal niveau wil het Rathenau Instituut een bijdrage leveren aan de discussie over synthetische biologie. De publicatie *Leven Maken: maatschappelijke reflectie op de opkomst van synthetische biologie*, een bewerking van *Constructing Life*, is bedoeld voor een breed, geïnteresseerd publiek. De meest recente ontwikkelingen op het gebied van synthetische biologie zijn er in verwerkt.

Ook wordt aan de hand van een vergelijking met het maatschappelijk debat rondom genetische modificatie geanalyseerd welke vragen synthetische biologie op de agenda zet en wat dit betekent voor regulering en maatschappelijke betrokkenheid.

Inmiddels staat synthetische biologie ook bij de overheid op de agenda. In augustus 2006 heeft de minister van Onderwijs & Wetenschappen de Gezondheidsraad, de Raad voor Gezondheidsonderzoek en de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen verzocht om de technologische ontwikkelingen op dit terrein verder te verkennen. Met de publicaties en het organiseren van een debat-bijeenkomst voor Nederlands publiek wil het Rathenau Instituut ook aan deze verkenning een actieve bijdrage leveren.



Mr.dr.s. Jan Staman  
Directeur van het Rathenau Instituut

# Inhoud

<b>Voorwoord</b>	<b>5</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>9</b>
<b>1 Inleiding: de opkomst van synthetische biologie</b>	<b>13</b>
<b>2 Leven creëren zoals het zou kunnen zijn</b>	<b>17</b>
2.1 Deconstructie en constructie: top-down en bottom-up	18
2.1.1 Top-downbenadering: deconstructie van bestaande biologische systemen	18
2.1.2 Bottom-upbenadering: constructie van (nieuwe) biologische systemen	20
2.2 Samenhang met andere technologieën en kennisgebieden	23
2.2.1 Van natuurlijke naar synthetische systemen	24
2.2.2 Convergerende technologieën	27
2.3 De nieuwe biotechnologie en de ingenieursvisie op leven	28
<b>3 Serieuze belofte of hype?</b>	<b>33</b>
3.1 Basistechnieken en instrumenten	33
3.2 Toepassingsgebieden	37
3.3 Toekomstverwachtingen	42
3.4 Amerika loopt voorop, Europa volgt	44
<b>4 Maatschappelijke beroering rond nieuwe levensvormen</b>	<b>49</b>
4.1 Bioveiligheid voor mens en milieu	50
4.2 Biologische wapens en beveiliging	55
4.3 Intellectueel eigendom en de toegang tot de technologie	57
4.4 Ethische aspecten	60
4.5 Maatschappelijke betrokkenheid en regulering	64
<b>Literatuur</b>	<b>73</b>
<b>Verder lezen</b>	<b>83</b>
<b>Begrippenlijst</b>	<b>85</b>
<b>Over de auteurs</b>	<b>89</b>

# Samenvatting

## Een ingenieursvisie op leven

Sinds 2004 doet de (populair) wetenschappelijke pers met enige regelmaat verslag van de veelbelovende toepassingen van synthetische biologie, zoals levende therapeutica, biosensoren, het programmeren van stamcellen en platforms voor de productie van medicijnen, fijnchemicaliën en energie. De opkomst van de synthetische biologie laat een geleidelijke, maar fundamentele verschuiving binnen de biologie zien: van het lezen van bestaande DNA-codes naar het schrijven van nieuwe. Ontwikkelingen in de ICT, de levenswetenschappen (*genomics*) en de nanotechnologie maken het mogelijk om geleidelijk aan de stap te zetten van het modificeren van bestaande, natuurlijke biologische systemen naar het gericht moduleren en ontwerpen van biologische systemen. Ook wel: een ingenieursvisie op leven.

Hierbij wordt gebruik gemaakt van de deconstructie-aanpak (ook wel top-down benadering genoemd) en de constructie-aanpak (ook wel bottom-up benadering). Zo'n bottom-up benadering wordt gehanteerd in het zogeheten Biobricks initiatief. Biobricks is een elektronisch toegankelijke catalogus die allerlei standaard genetische bouwstenen bevat. Met deze bouwstenen kunnen biologische systemen ontwikkeld worden die zijn geoptimaliseerd voor de productie van specifieke biomoleculen. Tegelijkertijd hanteren onderzoekers een top-down benadering, waarbij ze het aantal genen van bacteriële cellen tot een absoluut minimum terugbrengen. Zo ontwikkelen ze 'minimalegenoomcellen' die alleen reproductie-, energiehuishoudings- en andere basisfuncties vervullen. Deze cellen kunnen dienen als levend 'chassis', waar je vervolgens weer gestandaardiseerde biologische bouwstenen kunt inpluggen. Op die manier denken onderzoekers virussen en micro-organismen te kunnen maken die 'beter' functioneren dan natuurlijke levensvormen.

Anno 2007 is het al mogelijk om het complete genoom van een virus waarvan de DNA-volgorde bekend is, te synthetiseren. Ook het gebruik van gesynthetiseerde genen in het moleculair biologisch onderzoek is inmiddels gangbaar. Craig Venter, directeur van het naar hem vernoemde instituut, voorspelt dat het binnen tien jaar mogelijk zal zijn om het volledige genoom van gisten te synthetiseren. Of die voorspelling zal uitkomen is niet zeker. Maar wel zeker is dat de snelheid en accuratesse waarmee DNA kan worden gesynthetiseerd de komende jaren verder sterk zal toenemen. Gespecialiseerde DNA-synthese-bedrijven zullen steeds meer genen tegelijk tegen steeds lagere prijzen



produceren, en daarmee een belangrijke impuls geven aan het onderzoek naar kunstmatige biologische systemen en organismen.

### **Maatschappelijke onderwerpen en betrokkenheid**

Vrijwel analoog aan het debat over genetische modificatie roept synthetische biologie diverse maatschappelijke en ethische vragen op. In de huidige discussie, die met name gevoerd wordt binnen de (Amerikaanse) onderzoeksgemeenschap, is er vooral aandacht voor gezondheidsrisico's (bioveiligheid), het voorkomen van misbruik voor biologische wapens (bioterror), intellectuele eigendoms kwesties en het creëren van *open source* benaderingen die het onderzoek niet belemmeren. Met name voor ethische issues is er nog weinig aandacht.

We hebben gekeken welke vorm van maatschappelijke betrokkenheid bovengenoemde *issues* verdienen. Daarbij maken we een onderscheid tussen eenvoudige, complexe, onzekere en ambigue vraagstukken. Bij eenvoudige vraagstukken, zoals het bepalen van de toxiciteit van een chemische verbinding, volstaat de inbreng van experts. Bij complexe vraagstukken is de inbreng van meerdere expertises noodzakelijk. Onzekere vraagstukken vragen om reflectief overleg met belanghebbenden uit de industrie en direct betrokken organisaties. Ambigue vraagstukken vergen bovendien betrokkenheid van het algemeen publiek.

Bioveiligheid is in dit stadium te beschouwen als een relatief eenvoudig vraagstuk, maar zal zich kunnen ontwikkelen in de richting van een onzeker vraagstuk naarmate de biologische systemen kunstmatiger worden. Omdat het gebruik van (deels) synthetisch-biologische onderdelen en systemen in deze fase is beperkt tot afgesloten ruimten, voornamelijk het laboratorium, spelen de milieurisico's nauwelijks een rol. Het denken over risicomanagement richt zich vooral op de vraag of op synthetische organismen dezelfde principes van risicobeoordeling toepasbaar zijn als die gelden voor zijn genetisch gemodificeerde organismen. Zolang er nog sprake is van kleine aanpassingen aan bestaande organismen zal dat nog het geval zijn, maar worden er synthetisch-biologische ontwikkeld die sterk afwijken van de natuurlijke systemen, dan zullen die principes niet langer toepasbaar zijn en zal er nieuwe onzekerheid over de risico's ontstaan.

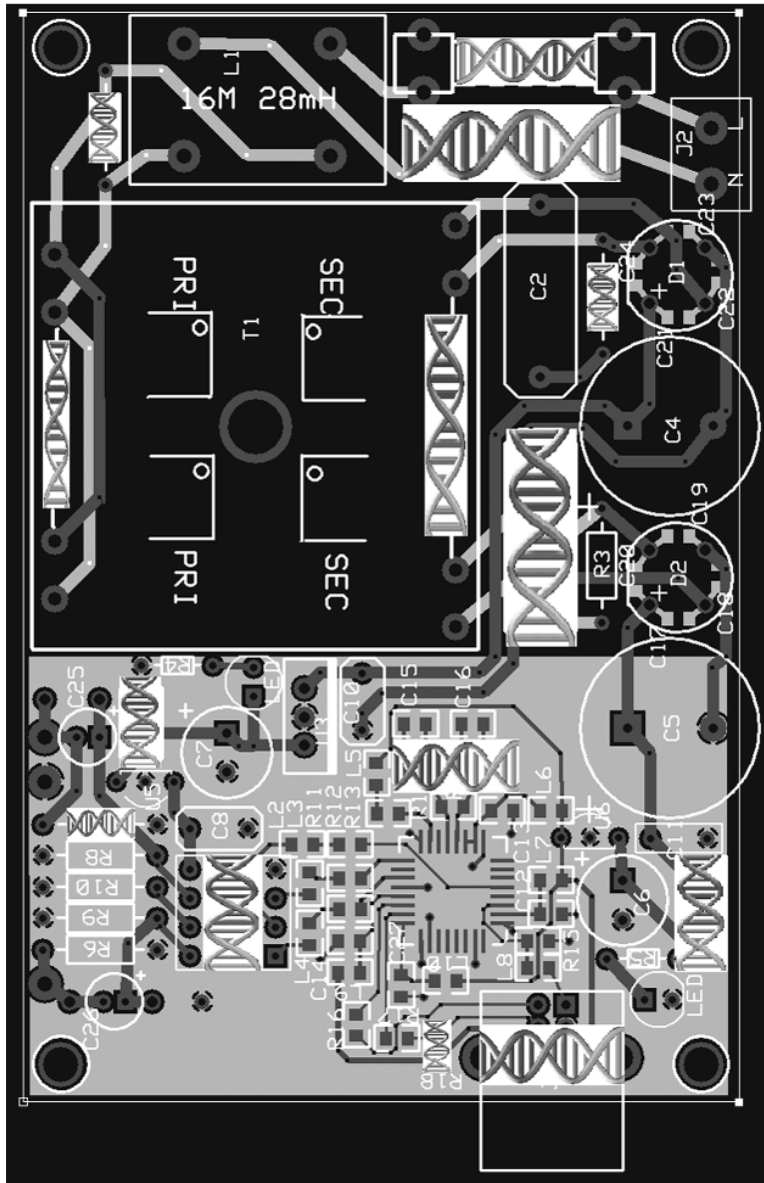
De dreiging van bioterror kan gezien worden als een complex en onzeker probleem. Met de hedendaagse dreiging van terroristische aanslagen is vooral de Amerikaanse onderzoeksgemeenschap zich zeer bewust van de noodzaak om misbruik voor biologische wapens te voorkomen. Op dit moment is het merendeel van de DNA-synthese nog gericht op de productie van korte, enkelstrengs DNA-sequenties. Als met het voortschrijden van de technische mogelijkheden en de steeds lagere kosten van DNA-synthese het wereldwijde aanbod van

langere DNA-sequenties toeneemt, dan kan dat de controle op proliferatie bemoeilijken.

De synthetische biologie zal van invloed zijn op het maatschappelijk debat over intellectueel eigendom van genen, biologische systemen en organismen. De nieuwe technieken maken het namelijk mogelijk om de DNA-sequentie van bestaand genetisch materiaal te modificeren, bijvoorbeeld door kleine veranderingen aan te brengen in de DNA-sequentie. Hierdoor vervaagt de relatie tussen de oorspronkelijke herkomst van het genetisch materiaal en het gesynthetiseerde DNA. Daarmee neemt de onzekerheid over de relatie tussen de 'bezitter' van de oorspronkelijke genetische informatie en de gesynthetiseerde DNA-sequenties toe.

De synthetische biologie roept vergelijkbare ethische vragen op die verband houden met principes van rechtvaardigheid en autonomie als genetische modificatie. De vraag wat het toepassen van technologische ontwerpprincipes op biologische systemen betekent voor ons beeld van leven zal hier nadrukkelijker gesteld worden. Bij deze ethische vraagstukken hebben we te maken met uiteenlopende en veranderende opvattingen over maakbaarheid en afweging van gelijktijdige voor- en nadelen. Dat maakt de ethische discussie over synthetische biologie tot een ambigu vraagstuk.

De maatschappelijke discussie over synthetische biologie is dus zeer divers. Afhankelijk van het thema en de fase waarin de ontwikkeling zich bevindt, heeft die discussie betrekking op deels eenvoudige, deels complexe, deels onzekere en deels ambigue vraagstukken. Met de verdere ontwikkeling van de synthetische biologie zullen de daarmee samenhangende maatschappelijke vraagstukken zich naar verwachting ontwikkelen in de richting van meer complexiteit, meer onzekerheid en meer ambiguïteit. Daarom zal het in de meeste gevallen noodzakelijk zijn om de betrokken expertise te verbreden, en onderzoekers uit de sociale wetenschappen en belanghebbenden uit de industrie en direct betrokken organisaties actief bij de verdere ontwikkeling van de synthetische biologie te betrekken. Gezien de ambiguïteit van de ethische vraagstukken van synthetische biologie is het zinvol om ook het algemeen publiek daarbij te betrekken.



# 1 Inleiding: de opkomst van synthetische biologie

*“Dit is de stap waar iedereen het steeds over heeft gehad. Nadat we hebben geleerd hoe we het genoom moeten lezen, kunnen we het nu ook gaan schrijven.”*  
Craig Venter, oprichter Synthetic Genomics Inc.,  
in: *Wall Street Journal* van 29 juni 2005.

In januari 2005 verschijnt een artikel in *Wired Magazine* met de kop: ‘*Life, Reinvented*’. Het artikel laat zien hoe een groep onderzoekers van het Massachusetts Institute of Technology (MIT) pogingen doet om een nieuwe technologische discipline te ontwikkelen: de synthetische biologie. De groep onderzoekers heeft zich verzameld rond Tom Knight, specialist in computerwetenschappen. Het doel is om kunstmatige, levende systemen te ontwerpen, op een wijze die vergelijkbaar is met het ontwerpen van elektronische circuits. De onderzoekers beschrijven levensprocessen in termen van biologische systemen, die je kunt nabouwen en waarop je computersimulaties kunt loslaten. ‘Op de tekentafel’ ontwerpen ze kunstmatig voortgebrachte bouwstenen van DNA. Net als de transistoren, dioden, condensatoren en schakelaars in de elektronica hebben die DNA-bouwstenen specifieke eigenschappen en kunnen ze precies vastgestelde functies vervullen. Wereldwijd zijn er inmiddels meer dan zestig bedrijfjes die DNA kunnen synthetiseren. Een enkeling is al in staat om foutloze DNA-strengen te maken die meer dan tien genen bevatten.

Tegelijkertijd richt Craig Venter, bekend geworden door zijn bijdrage aan het ontrafelen van het humaan genoom, zich met zijn J Craig Venter Institute op het ontwikkelen van zogeheten minimalegenoom-organismen. Bacteriële cellen worden ontdaan van alle genen die voor de bacterie niet strikt noodzakelijk zijn om te overleven en zich te vermenigvuldigen. Deze cellen moeten dienen als een kaal ‘chassis’ om cellen met nieuwe, goed gedefinieerde eigenschappen te bouwen. Zoals de elektronica-componenten op een printplaat worden ingevoegd in een elektronisch systeem, zo kunnen de synthetische DNA-bouwstenen op het celchassis worden ingevoegd in een biologisch, levend systeem.

Deze ingenieursbenadering van biologische systemen leidt al snel tot opzienbarende resultaten. De onconventionele aanpak van de betrokken onderzoekers, en een aantal *gadgets* die tot de verbeelding spreken, zorgen ervoor dat synthetische biologie de aandacht trekt van de (populair-) wetenschappelijke pers.

Met een publicatie in *Nature* van 13 april 2006 laten Jay Keasling en een aantal van zijn medewerkers van het Lawrence Berkeley National Laboratory van de Universiteit van Californië zien dat er ook serieuze toepassingen denkbaar zijn. Mede dankzij een donatie van 43 miljoen dollar van de Bill and Melinda Gates Foundation slaagt dit laboratorium erin om gistcellen te ontwikkelen die artemisinezuur kunnen produceren. Artemisinezuur is de basis voor de productie van artemisine, een medicijn tegen malaria. Dit medicijn kan ook uit de plant zoete alsem worden gewonnen, maar dat is een tijdrovend en kostbaar proces. Met het artemisinezuur uit gist kan het medicijn naar verwachting 90 procent goedkoper worden geproduceerd. Keasling en z'n medewerkers maken gebruik van bakkersgist. Dat is een geschikt productieorganisme om commercieel winbare hoeveelheden te produceren. In het stofwisselingsproces van de gistcel bouwen de onderzoekers een genetische constructie in, die in drie stappen biochemische bewerkingen uitvoert. De onderzoekers verhogen de expressie van bepaalde genen van de gistcel en brengen twee genen uit de alsempiant in.

Keasling beschouwt cellen als kleine biochemische fabriekjes. Dan is er volgens hem veel meer mogelijk dan tot nu toe met genetische modificatie tot stand wordt gebracht. In een petrochemische chemische fabriek worden in opeenvolgende chemische stappen plastics uit olie gemaakt. Op dezelfde manier wil hij het biochemische proces in levende cellen zó ontwerpen dat ze op basis van suikers specifieke producten maken.

In mei 2006 wordt de tweede Internationale Synthetische Biologie Conferentie georganiseerd in Berkeley, Californië. Hier laten onderzoekers zien dat de technologie fascinerende mogelijkheden biedt om onderdelen van biologische systemen te creëren. Het betreft overduidelijk een technologie die nog in de kinderschoenen staat; het meeste onderzoek richt zich erop biologische basisprincipes te verkennen en te simuleren. Voorbeelden zijn de communicatie tussen cellen en cellulaire voortbewegingsmechanismen.

Tegelijkertijd ontwikkelen wetenschappers diverse technieken en instrumenten die kunnen dienen als basis voor toekomstige toepassingen. Zo kunnen zij steeds langere, foutloze DNA-strengen synthetiseren, verfijnen zij de technieken om gerichte mutaties in het DNA te bewerkstelligen en ontwikkelen zij bio-logische (EN/OF-)elementen of 'poorten' die toepasbaar zijn in genetische schakelingen. Toepassings-

mogelijkheden zijn levende therapeutica waarmee zeer specifiek zieke cellen in het menselijk lichaam behandeld kunnen worden, (nieuwe) medicijnen en hoogwaardige, industriële grondstoffen in levende cellen of uiterst gevoelige biosensoren.

Levende cellen zijn zó ingewikkeld dat het creëren van een volledig kunstmatige cel voorlopig nog niet in het verschiet ligt. Toch kunnen wetenschappers al tal van onderdelen van cellulaire mechanismen nabouwen en hun werking verbeteren. Daarbij gebruiken zij de nieuwste inzichten in de genetica, de systeembioïologie, de nanotechnologie en de mogelijkheden die ICT biedt om systemen te ontwerpen en te testen. Hoe dan ook: overal waar ze maar kunnen, laten de betrokken onderzoekers horen én zien dat ze geloven in een volgende stap op weg naar maakbaar leven.



We kunnen stellen dat er een interessante nieuwe benadering van biologische systemen in ontwikkeling is. Deze benadering heeft de potentie om uit te groeien tot een van de beeldbepalende technologieën van de eenentwintigste eeuw. Toch betwijfelen sommigen of het haalbaar is om volledig kunstmatige, levende systemen te construeren. Op dit moment is het onmogelijk om te voorspellen wat de synthetische biologie ons in de komende tien jaar zal brengen. Het is nog maar de vraag of hier sprake is van een werkelijk nieuwe belofte of dat het gaat om een hype.

Synthetische biologie is een technologie die tal van maatschappelijke en ethische vragen oproept. Hiermee is de technologie vergelijkbaar met genetische modificatie. Wat betekent het voor ons beeld van leven dat we technologische ontwerpprincipes toepassen op biologische systemen? Wat zijn mogelijke risico's en hoe gaan we daar op verantwoorde wijze mee om? Wat zijn reële kansen, en hoe zorgen we ervoor

dat die op een aanvaardbare wijze worden benut? Is er regulering nodig, en wie moet dat dan doen?

Synthetische biologie en de beleidsvragen die daarmee samenhangen, verdienen de aandacht van onderzoekers, beleidsmakers, politici en maatschappelijke organisaties. Daarom heeft het Rathenau Instituut in december 2006 het rapport *Constructing life: Early social reflections on the emerging field of synthetic biology* uitgebracht. De Nederlandstalige publicatie die nu voor u ligt, bouwt voort op *Constructing life*. We hebben de inhoud enigszins gepopulariseerd, enkele nieuwe ontwikkelingen opgenomen en de politieke betekenis van de synthetische biologie verder uitgediept.

In hoofdstuk 2 karakteriseren we de synthetische biologie. Dit illustreren we met opvattingen van de betrokken onderzoekers over het optimaliseren van biologische systemen en met enkele concrete toepassingsmogelijkheden. Verder plaatsen we de technologie in de context van ontwikkelingen in de levenswetenschappen en andere technologieën. Zo benadrukken we het interdisciplinaire karakter van de technologie. Daarbij maken we duidelijk in welke zin synthetische biologie zich onderscheidt van genetische modificatie en andere gangbare biotechnieken. We beargumenteren dat het gaat om fundamentele veranderingen in de zienswijze op levensprocessen, en daarmee ook op het leven zelf. Er is dus sprake van een paradigmaverschuiving. Ook gaan we in op de vraag wie en wat de drijvende krachten zijn, en waar de belangrijkste ontwikkelingen plaatsvinden.

In hoofdstuk 3 geven we een antwoord op de vraag of er sprake is van een hype of van een nieuwe belofte. Om dat te kunnen doen, brengen we concrete toepassingsmogelijkheden in kaart. Ook schetsen we de ontwikkelingen aan de hand van verwachtingen van onderzoekers en van het tempo waarin belangrijke kennis en basistechnieken worden ontwikkeld.

Het slothoofdstuk gaat in op de maatschappelijke, ethische en juridische aspecten van synthetische biologie. We karakteriseren vier maatschappelijke thema's. Op grond van die karakterisering kijken we of de inbreng van experts volstaat om synthetische biologie te reguleren, of dat het noodzakelijk is om daar bredere lagen uit de samenleving bij te betrekken.

## 2 Leven creëren zoals het zou kunnen zijn

*“Biologie wordt niet langer gezien als de studie van ‘de natuur aan het werk’, maar wordt een ontwerpdiscipline. Echte ingenieurs bouwen veel geavanceerdere systemen, die betrouwbaar zijn en die je op basis van een vooraf gedefinieerd ontwerp kunt laten samenwerken. Beschouw je de natuur als een machinerie, dan zie je dat ze niet volmaakt is, en kan worden herzien en verbeterd.”*

Drew Endy, MIT in: Foundations for engineering biology, *Nature*, 24 november 2005.

Onderzoekers omschrijven synthetische biologie als een nieuwe vorm van biotechnologie, waarbij het modificeren van bestaande, natuurlijke levensvormen geleidelijk overgaat in het gericht ontwerpen van nieuwe, kunstmatige levensvormen. De opkomst van deze technologie markeert de overgang van het lezen naar het schrijven van de DNA-code, van de analyse van biologische systemen zoals die wordt verricht in het *genomics* onderzoek naar de synthese ervan, en van deconstructie naar constructie.

Het bovenstaande citaat van Drew Endy, een van de drijvende krachten achter de opkomst van de synthetische biologie, is typerend voor de ver doorgevoerde maakbaarheidsgedachte die achter de synthetische biologie schuilgaat. Genetische modificatie is gericht op het aanpassen van bestaande, natuurlijke organismen met min of meer natuurlijke genetische componenten. Maar de synthetische biologie ontwerpt en/of bouwt geheel of gedeeltelijk kunstmatige organismen met gesynthetiseerd genetisch en biochemisch materiaal. In paragraaf 2.1 zetten we de relatie tussen de deconstructie- en de constructiebenadering uiteen.

Synthetische biologie ontwikkelt zich in samenhang met kennisvelden en technologieën zoals genomics, biochemie, gentechnologie, nanotechnologie en ICT. Ook de synthetische biologie maakt gebruik van deze kennisvelden en technologieën. We bespreken die convergentie van technieken en kennisgebieden in paragraaf 2.2.

In paragraaf 2.3 komen we terug op de vraag hoe radicaal en nieuw synthetische biologie nu eigenlijk is. We volgen de visie van synthetisch biologen, waarin het mogelijk is om op basis van ontwerpprincipes



levensprocessen in technische zin te optimaliseren. Critici wijzen op de complexiteit van biologische systemen, waardoor het moeilijk, zo niet onmogelijk, zal zijn om geheel synthetisch leven te creëren. De synthetisch biologen daarentegen zien die complexiteit meer als een uitdaging om desondanks iets te maken dat werkt, en om leven te creëren zoals het zou kunnen zijn. Als dat een visie is die tot concrete resultaten leidt, dan kan dat leiden tot fundamentele veranderingen in de zienswijze op levensprocessen, en daarmee ook op het leven zelf. Dan is er, met andere woorden, sprake van een paradigmaverandering in de biotechnologie.

## 2.1 Deconstructie en constructie: top-down en bottom-up

Tijdens de tweede Internationale Synthetische Biologie Conferentie, mei 2006 in Berkeley, Californië, doen tientallen onderzoekers uiterst gepassioneerd verslag van hun baanbrekende onderzoek. Ze laten daarbij soms fascinerende resultaten zien. De vele voorbeelden die ze presenteren, maken duidelijk dat er grofweg twee benaderingen van biologische systemen zijn die in de synthetische biologie samenkomen: top-down en bottom-up. De top-downbenadering is gericht op deconstructie van bestaande biologische systemen, de bottom-upbenadering is gericht op constructie van aangepaste biologische systemen. We lichten de top-downbenadering toe aan de hand van het minimalegenoomproject en de bottom-upbenadering aan de hand van het Biobricksinitiatief.

### 2.1.1 Top-downbenadering: deconstructie van bestaande biologische systemen

Sinds de jaren negentig wordt van steeds meer organismen het DNA in kaart gebracht. Veel organismen bevatten duizenden genen. Maar er zijn ook micro-organismen die, afhankelijk van de omstandigheden, voldoende hebben aan enkele honderden genen om te overleven en zich voort te planten. Voor onderzoekers als Craig Venter, bekend geworden door de bijdrage van zijn bedrijf Celera Genomics aan het ontrafelen van het humaan genoom, is het een uitdaging om na te gaan wat de minimale set genen is die een levende cel nodig heeft.

Dat is zoiets als software ontwerpen waarmee een bepaalde taak in een minimum aantal stappen kan worden uitgevoerd. Het doel van dit minimalegenoomonderzoek is om een volledig genoom te synthetiseren dat de basis vormt voor eenvoudig cellulair leven. Door het aantal genen te minimaliseren zou je de complexiteit van de biologische processen in de cel kunnen beperken. Beperking van de complexiteit maakt de cellulaire processen meer voorspelbaar en beter beheersbaar.

Door deze minimalegenoombenadering hopen de onderzoekers van het (publiek gefinancierde) J. Craig Venter Institute het inzicht in evolutieprocessen te vergroten. Bovendien is een cel met een minimaal genoom interessant om te gebruiken als een biologisch basissysteem of 'chassis' dat zich door het beperkte aantal genen redelijk voorspelbaar gedraagt (want hoe minder genen, hoe minder 'ruis').

In december 1999 publiceert het tijdschrift *Science* de resultaten van de zoektocht van onderzoekers van het J. Craig Venter Institute naar een minimaal genoom. De onderzoekers hebben gekozen voor het *Mycoplasma genitalium*. Met z'n 517 genen, waarvan er 480 coderen voor eiwitten, betreft het namelijk het kleinste genoom van een organisme dat zich zelfstandig kan vermeerderen en kan overleven, en dat in een laboratorium kan worden gekweekt. Door de genen een voor een uit te schakelen (de *knock-out*techniek) gaan de onderzoekers na of het ontbreken van het desbetreffende gen een letaal effect heeft. Ze komen tot de conclusie dat tussen de 265 en 350 genen die coderen voor eiwitten, essentieel zijn voor het *Mycoplasma*genoom om onder laboratoriumomstandigheden te kunnen groeien. In een publicatie uit 2005 stellen de auteurs dit minimum aantal genen vast op 387.

Het blijft niet bij dit ene onderzoek. Enkele jaren na de publicatie in *Science* komt een internationale onderzoeksgroep op grond van dezelfde methode tot de conclusie dat het micro-organisme *Bacillus subtilis* slechts 271 van de 4.100 genen nodig heeft om onder laboratoriumomstandigheden te kunnen groeien (Kobayashi 2003). In 2006 melden Japanse onderzoekers in *Science* dat de minibacterie *Carsonella ruddii* niet meer dan 182 eiwitcoderende genen bevat. Deze endosymbiont, die leeft in de cellen van een bladvlo, is voor zijn voedingsstoffen wel afhankelijk van zijn gastheer (Nakabachi 2006).

Recent Europees onderzoek stelt de *knock-out*techniek ter discussie. De onderzoekers suggereren dat het gebruik van de techniek leidt tot een systematische onderschatting van het aantal essentiële genen. Er zijn namelijk vaak alternatieve routes waarlangs de cel een bepaald product kan maken. Wordt gen A uitgeschakeld, dan bestaat de mogelijkheid dat een gen B de functie overneemt. Wordt vervolgens gen B uitgeschakeld, dan heeft dat ook geen effect. In dat geval zal de conclusie luiden dat zowel gen A als gen B niet essentieel is. Maar schakelen de onderzoekers beide genen uit, dan kan blijken dat er toch een essentiële functie ontbreekt (Csaba 2006).

Zo verwachten onderzoekers cellen te kunnen ontwikkelen die als een soort standaardchassis dienen, waaraan ze met synthetische componenten op voorspelbare wijze gewenste eigenschappen kunnen toevoegen. Naast het synthetiseren van een volledig genoom levert de top-downbenadering kennis op over de functies van celonderdelen. Door stap voor stap kleine onderdelen te verwijderen en de effecten daarvan te

bestuderen, wordt kennis vergaard over de structuur en werking van de desbetreffende onderdelen.

Behalve het minimalegenoomproject zijn er andere voorbeelden van de top-downbenadering die gericht zijn op het genereren van informatie over de verschillende onderdelen van biologische systemen. Zo bestudeert Dan Morse van de Universiteit van Californië in Santa Barbara de biosynthese van skeletstructuren in natuursponzen. Tijdens het tweede Internationale Synthetische Biologie Congres in Berkeley liet hij zien hoe zijn onderzoeksteam de biomoleculaire principes achter de vorming van deze fraai gevormde skeletten heeft ontrafeld.

Andere onderzoekers bestuderen de werking van zeer eenvoudige biologische systemen op basis van bepaalde vetzuren en biopolymeren. Hierbij gebruiken ze computermodellen waarmee ze biologische systemen kunnen nabootsen en effecten van veranderingen in de complexe relaties tussen biologische onderdelen en subsystemen kunnen onderzoeken. Er wordt gebruik gemaakt van computervirussen om de karakteristieken van biologische evolutieprocessen te bestuderen.

De top-downbenadering kan worden vergeleken met die in de nanotechnologie, waarin de top-downbenadering is gebaseerd op een voortgaande miniaturisering van bestaande materialen en structuren. Dat is een gangbare methode in de micro-elektronica, waar zeer kleine structuren worden opgebouwd door dunne lagen materiaal over elkaar aan te brengen om vervolgens in een specifiek patroon het ongewenste materiaal weg te etsen. Op dezelfde manier gaat de top-downbenadering uit van bestaande organismen en cellen, waarvan steeds een onderdeel wordt verwijderd.

### 2.1.2 Bottom-upbenadering: constructie van (nieuwe) biologische systemen

Net als in de nanotechnologie hanteren onderzoekers in de synthetische biologie naast de top-downbenadering een bottom-upbenadering. Hierbij wordt nieuwe materie gecreëerd door assemblage op moleculair en atomair niveau. Zoals de bottom-upbenadering in de nanotechnologie het mogelijk maakt om materialen met geheel nieuwe eigenschappen te ontwikkelen, maakt deze het in de synthetische biologie in principe mogelijk om levende systemen met geheel nieuwe eigenschappen te creëren. Deze benadering is gebaseerd op gedetailleerde kennis over de werking en de structuur van diverse celonderdelen en celfuncties. De kennis die met de topdown-benadering wordt vergaard, kan vervolgens worden ingezet bij de bottom-upbenadering. Dan Morse bijvoorbeeld, gebruikt zijn kennis over de biosynthese van skeletstructuren in sponzen om een systeem te bouwen waarmee hij vergelijkbare structuren in het laboratorium kan synthetiseren. Met die kennis kan het gedrag van biologische systemen worden voor-

speld en en nagebootst. Zo gebruikt Dan Morse zijn kennis over de biosynthese van skeletstructuren in sponzen om een systeem te bouwen waarmee hij vergelijkbare structuren in het laboratorium kan synthetiseren. Dit systeem van reconstructie van een bestaand biologisch systeem is gebaseerd op zelfassemblage. Het systeem is zodanig ontworpen, dat moleculen zich zonder ingrijpen van buitenaf in de structuur organiseren. In de natuur zijn talloze voorbeelden van moleculaire zelfassemblage, zoals de vorming van celmembranen.

Is eenmaal de kennis en instrumenten om biologische systemen te testen en na te bouwen beschikbaar, dan is het een relatief kleine stap om gericht kunstmatige veranderingen in die systemen aan te brengen. Zo kan een onderzoeker nieuwe, geoptimaliseerde stofwisselingsprocessen in bestaande cellen ontwerpen. Daarbij gebruikt hij goed gekarakteriseerde DNA-sequenties van uiteenlopende herkomst, met de bedoeling complexe biomoleculen te produceren. In hoofdstuk 1 bespreken wij een voorbeeld hiervan, namelijk de productie van het malariamedicijn artemisine in gistcellen. Ook is het mogelijk om door het aanbrengen van kleine veranderingen in het DNA de ruimtelijke structuur van bestaande eiwitten zó aan te passen dat hun biochemische eigenschappen veranderen (zie paragraaf 3.1, 'gerichte evolutie'). Op die manier komt het ontwerpen en bouwen van kunstmatige biologische systemen *from scratch* stap voor stap dichterbij. Dat lijkt voorlopig nog toekomstmuziek. Toch zijn onderzoekers erin geslaagd om het spaansegriepvirus volledig opnieuw te synthetiseren (zie kader).

#### Reconstructie van het spaansegriepvirus: Jurassic Park wordt werkelijkheid

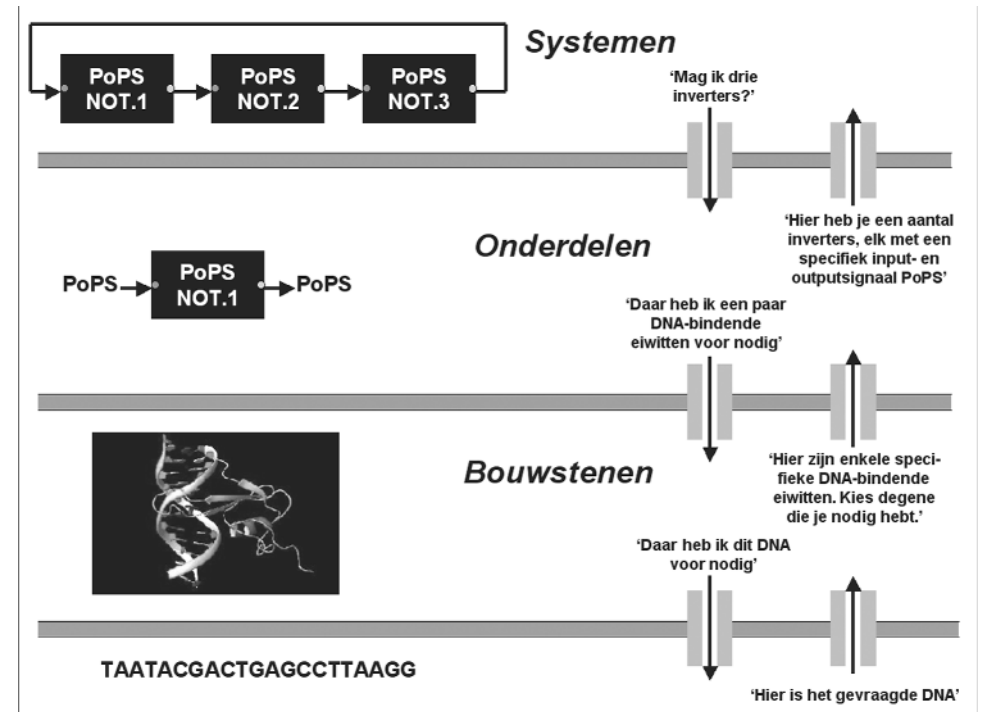
*Het synthetische systeem dat Dan Morse heeft ontwikkeld, is weliswaar geïnspireerd op een biologisch systeem, maar is uiteindelijk volledig anorganisch. Er zijn ook onderzoekers die proberen organische, levende systemen na te bouwen. In eerste instantie richten zij zich daarbij op virussen. Virussen bestaan uit erfelijk materiaal, DNA of RNA (zie Begrippenlijst p. 87), in een omhulsel van eiwit. Daarmee zijn het de eenvoudigste vormen van leven die we kennen, en zijn ze een logisch object voor pioniersonderzoek in de moleculaire biologie. Zo lukt het onderzoekers in 2002 om met min of meer gestandaardiseerde oligonucleotiden – korte stukjes enkelstrengs DNA of RNA – uit afzonderlijke moleculen een poliovirus te construeren. Een jaar later maakt een stukje longweefsel van een soldaat die in 1918 op 21-jarige leeftijd in South Carolina was overleden het mogelijk om over de volledige RNA-volgorde van het spaansegriepvirus te beschikken. Dit virus veroorzaakte in 1918 een wereldwijde griep epidemie die tussen de twintig en vijftig miljoen levens eiste. In het wetenschappelijke tijdschrift*

Science van 7 oktober 2005 beschrijven Amerikaanse onderzoekers hoe ze erin zijn geslaagd om kunstmatig het volledige erfelijk materiaal van dit virus te regenereren.

In de bottom-upbenadering gebruiken onderzoekers concepten uit de elektrotechniek. Hierbij reageert ieder onderdeel op een inkomend signaal, en produceert op basis van z'n specifieke functie een uitgaand signaal. Zo kan op basis van een kleine stroom of spanning op een van de pootjes van een transistor (het inkomende signaal) de weerstand tussen de twee andere pootjes worden geregeld (het uitgaande signaal). Op vergelijkbare wijze kan met biologische prikkels (het inkomende signaal) een specifiek gen worden geactiveerd, wat resulteert in de productie van een eiwit (het uitgaande signaal). Zoals technici met printplaten, chips, transistoren en elektronische schakelingen gericht apparaten kunnen ontwerpen, moet het volgens ingenieurs ook mogelijk zijn om met cellen, celonderdelen en DNA-sequenties gericht biologische systemen te ontwerpen. Als de ontwerper voor ieder onderdeel de biologische functie en de aansluiting op de biologische processen in de cel heeft gestandaardiseerd, dan weet hij precies waar hij aan toe is.

In een interview met het blad *EE Times* legt Tom Knight van het Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory van het MIT uit hoe deze bottom-upbenadering in de praktijk werkt (Brown 2004). Hij laat zien hoe een elektronisch toegankelijke catalogus wordt ontwikkeld met gestandaardiseerde biologische bouwstenen: 'Biobricks'. De catalogus bevat bijvoorbeeld DNA-segmenten die coderen voor eiwitten die een rol spelen in biochemische reacties in het stofwisselingsproces. Ook bevat die catalogus DNA-componenten die fungeren als aan-uitschakelaar of die zorgen voor de uitwisseling van signalen tussen cellen. Doordat de Biobricks die in de catalogus zijn opgenomen aan internationale standaarden voldoen, kunnen biologische constructeurs over de hele wereld er gebruik van maken.

In een volgende stap worden deze componenten gecombineerd tot biologische onderdelen met helder gespecificeerde functies. Systeemontwerpers kunnen die onderdelen vervolgens toepassen in biologische systemen. Wil een systeemontwerper bijvoorbeeld een cel ontwikkelen die in drie stappen een biochemisch proces kan uitvoeren, dan kunnen die processtappen worden vertaald in drie onderdelen, elk met een specifiek input- en outputsignaal. In de onderstaande figuur zijn dat drie onderdelen PoPS, die elk bestaan uit DNA-bindende eiwitten. Vervolgens wordt nagegaan welke bouwstenen nodig zijn om deze DNA-bindende eiwitten te produceren. In dit geval bestaan die bouwstenen uit DNA-sequenties die coderen voor de productie van de specifieke DNA-bindende eiwitten.



De bottom-upbenadering: bouwstenen, onderdelen en systemen

Waar de top-downbenadering gericht is op het ontwikkelen van wetenschappelijk inzicht in biologische systemen en hun ontwikkeling, zoekt de bottom-upbenadering naar generieke ontwerpprincipes, los van hun rol in bestaande biologische systemen. De benaderingen komen samen bij het ontwikkelen van kunstmatige genetische netwerken met scherp gedefinieerde en voorspelbare functies. Dat vereist vaardigheid in het analyseren, voorspellen en ontwerpen van genetische elementen.

## 2.2 Samenhang met andere technologieën en kennisgebieden

De ontwikkeling van de synthetische biologie staat niet los van ontwikkelingen in andere technologieën en kennisgebieden. Er is eerder sprake van een co-evolutie van een breed scala aan technieken en kennisgebieden die elkaar onderling beïnvloeden en versterken, ook wel aangeduid met het begrip 'convergerende technologieën'. Daarnaast bouwen nieuwe technologieën meestal voort op bestaande technieken en is er sprake van een geleidelijke overgang. Dat geldt ook voor de synthetische biologie en genetische modificatietechnieken, die gebruik-

maken van celbiologische en biomoleculaire kennis van natuurlijke biologische systemen. Als we de synthetische biologie positioneren op een schaal die loopt van volledig natuurlijke systemen naar volledig kunstmatige systemen, wordt duidelijk dat er sprake is van een geleidelijke ontwikkeling. De richting is wel min of meer duidelijk, maar de grenzen nog niet. Hieronder lichten we deze gedachtegang toe.

### 2.2.1 Van natuurlijke naar synthetische systemen

Wat door een klein, maar groeiend aantal onderzoekers wordt bestempeld als synthetische biologie, scharen andere onderzoekers onder bestaande technologieën. Zij vinden dat het optimaliseren van de expressie en functies van genen onderdeel is van de 'klassieke' gen-technologie, en dat het ontwerpen van structuren op biomoleculaire schaal behoort tot het domein van de bionanotechnologie. We hebben hier echter te maken met een ontwikkeling in de biotechnologie die in de kinderschoenen staat, waarbij geleidelijk nieuwe, synthetisch biologische benaderingswijzen worden geïntroduceerd. Daarom stellen wij in deze karakterisering niet de vraag of en op welke wijze de synthetische biologie zich van andere technologieën onderscheidt, maar karakteriseren wij haar als nieuwe vorm van biotechnologie. Wij plaatsen haar tegen de achtergrond van de technologische ontwikkeling en de richting waarin die ontwikkeling zich beweegt.

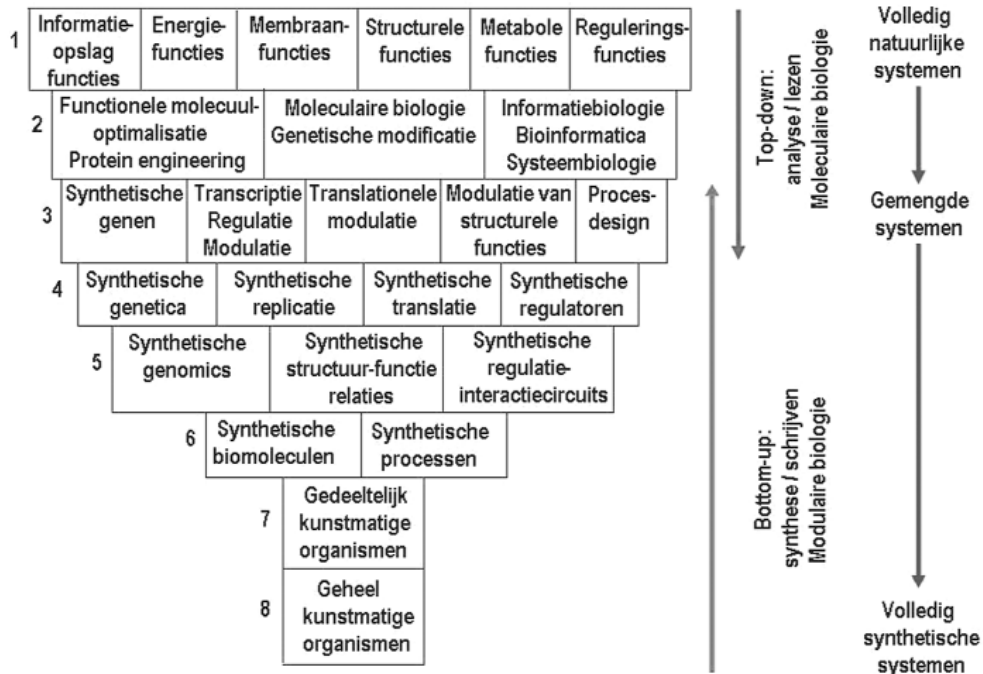
#### **Biobricks in de praktijk: foto's maken met bacteriën**

*Dankzij een aantal tot de verbeelding sprekende resultaten krijgt synthetische biologie sinds 2005 volop aandacht in de (populair-)wetenschappelijke pers. Zo halen studenten van de Universiteit van Texas eind 2005 de internationale wetenschappelijke pers met hun bijdrage aan de tweede International Genetically Engineered Machine (iGEM) competition. Door een slimme combinatie van genetische onderdelen van cellen (Biobricks), en met de hulp van een medewerker van het Voigt Laboratorium van de Universiteit van Californië slagen zij erin een bacterie te ontwerpen die reageert op rood licht. Aangebracht op een plaat functioneren deze bacteriën als een fotografische film en kan er met belichting een afdruk op worden gemaakt. In het laboratorium wordt nu gewerkt om dit systeem te verfijnen, zodat er nieuwe biologische sensoren mee ontwikkeld kunnen worden. Dergelijke sensoren kunnen onder meer worden gebruikt om (ziekteverwekkende) bacteriën te herkennen, om vervuilende stoffen in de bodem, de lucht of het water te detecteren, en om biomoleculen in het menselijk lichaam te meten, zoals de suikerspiegel van diabetespatiënten (Levskaya 2005).*

De Europese Commissie schetst in 2005 in een rapport een gestructureerd beeld van die ontwikkeling (European Commission 2005b). De commissie plaatst in dit rapport de synthetische biologie in de context van een geleidelijke overgang van het analyseren en modificeren van volledig natuurlijke biologische systemen naar het moduleren en construeren van volledig kunstmatige systemen. Er worden acht niveaus van kunstmatigheid onderscheiden:

1. Het niveau van de systeembioologie. Dit is het niveau van volledig natuurlijke systemen. Het omvat kennis van informatieopslag in RNA- en DNA-sequenties, energievoorziening, celstructuren, de uitwisseling van signalen tussen cellen, genregulering en metabole (=stofwisselings)functies in natuurlijke systemen.
2. Het niveau van de moleculaire biologie. Op dit niveau is de technologie nog steeds gericht op het modificeren van natuurlijke systemen. Op basis van de kennis uit niveau 1 kunnen wetenschappers de werking van eiwitten en enzymen optimaliseren. Zij kunnen specifieke genen toevoegen of uitschakelen.
3. Het overgangsgebied tussen de gangbare, moleculaire biologie en de synthetische biologie. Op dit niveau worden ontwerpprincipes toegevoegd, maar nog wel op een tamelijk basaal niveau. De principes zijn gericht op individuele componenten en biochemische processtappen. Synthetische genen en metabole routes worden ontworpen, de genexpressie wordt gereguleerd en de vertaling van DNA in eiwitten wordt gemoduleerd. Dit is het niveau waarop Keasling en zijn medewerkers nieuwe stofwisselingstrajecten in gistcellen inbouwen voor de productie van artemisinezuur.
4. Op het vierde niveau staat het vermogen van synthetische systemen om zich te vermeerderen in levende systemen centraal. Er zijn synthetische mechanismen nodig voor de regulering, replicatie en translatie (vertaling in eiwitten) van synthetische genen. Deze mechanismen kunnen geïntegreerd worden in kunstmatige genetische systemen.
5. De integratie van de synthetische genen en mechanismen van het derde en vierde niveau brengt ons op het vijfde niveau van synthetische genomics. Hier worden celstructuren gecreëerd die de vorm van de cel bepalen en mechanismen die interacties binnen de cel en tussen cellen onderling reguleren.
6. De voorgaande stappen resulteren in biomoleculen en biochemische routes die in de natuur niet voorkomen.
- 7/8. Het hoogste niveau van integratie is het organisme dat geheel of gedeeltelijk uit synthetische onderdelen bestaat.





Ontwikkelingen van deconstructie van natuurlijke systemen (niveau 1) naar constructie van kunstmatige biologische systemen (niveau 8)

Op de eerste twee niveaus vinden we de molecuul-biologische benadering, het genomicsonderzoek en genetische modificatie, waarbij nog gewerkt wordt vanuit een top-downbenadering. Deze niveaus zijn gebaseerd op natuurlijke systemen en modificaties daarvan. De niveaus drie tot en met vijf omvatten het moduleren van genen, genomen, biochemische routes, reguleringssystemen en biomoleculen op grond van rationele en evolutionaire ontwerpprincipes. Hier vinden we allerlei mengvormen van natuurlijke en synthetische elementen. Op de hoogste niveaus wordt gewerkt vanuit de bottom-upbenadering. Deze niveaus omvatten mengvormen van natuurlijke en synthetische systemen in allerlei gradaties.

Op dit moment vinden er verschillende toepassingen plaats op niveau drie tot en met zeven, en is er nog sprake van gemengde systemen. We verwachten dat het voortschrijdend inzicht in metabole processen en genomics, en de verdere ontwikkeling van software en gensynthese er op termijn voor zorgen dat het belang van de bottom-upbenadering toeneemt.

## Een alternatief genetisch alfabet

Het DNA is een lange streng die is opgebouwd uit vier basen: Adenine (A), Thymin (T), Cytosine (C) en Guanine (G). Via een aantal tussenstappen vertaalt de cel setjes van drie opeenvolgende basen in aminozuren, de bouwstenen van eiwitten. Op die manier kan de cel twintig verschillende aminozuren maken. De basen A, C, T en G worden ook wel aangeduid met de term 'het genetisch alfabet'. De volgorde van deze basen vormt de genetische code. Uit de opeenvolging van deze letters kan de genetische code worden 'gelezen'. Sinds 1990 doen onderzoekers pogingen om eiwitten te produceren die in de natuur niet voorkomen, in de hoop eiwitten te creëren die bruikbaar zijn voor de productie van nieuwe geneesmiddelen. Een manier om nieuwe eiwitten te maken, is het genetisch alfabet uitbreiden met nieuwe, niet-natuurlijke basen. In 2004 slaagt Steven Benner van het Westheimer Institute of Science and Technology erin om twee letters aan het genetisch alfabet toe te voegen: 'K' en 'X'. Daarmee kan een DNA-streng worden gesynthetiseerd die bestaat uit zes basen (Sismour 2004). In 2005 lukt het een andere Amerikaanse onderzoeker om een letter 'F' aan het alfabet toe te voegen. Ook werken onderzoekers aan gemodificeerde vormen van Adenine en Thymin. Hiermee kan een aangepaste dubbele helix (dubbele streng DNA die als een wenteltrap is gedraaid) worden gevormd die extra stabiel is bij hoge temperaturen en die gloeit in het donker. Ten slotte is er een techniek ontwikkeld waarmee de cel setjes van vier basen kan vertalen in aminozuren.

## 2.2.2 Convergerende technologieën

Zoals gezegd is synthetische biologie niet zozeer een volledig nieuwe wetenschappelijke of technologische discipline, maar een ontwikkeling van uiteenlopende wetenschappelijke disciplines en technologieën die onderling samenhangen. Deze convergentie van technologieën maakt een bottom-upbenadering mogelijk. Zo maken wetenschappers gebruik van technieken die handig zijn om DNA in kaart te brengen en te synthetiseren, van recombinant-DNA-technieken (genetische modificatie) en van nieuwe wetenschappelijke inzichten in het functioneren van genen. Door DNA-synthese kunnen kunstmatige varianten op natuurlijke genen worden gebouwd die beter functioneren. Tegelijkertijd ontwikkelen zij technieken waarmee zij geheel nieuwe, onnatuurlijke aminozuren (bouwstenen voor eiwitten) en eiwitten kunnen produceren. Nanotechnologie speelt een rol bij het bouwen van ruimtelijke structuren op ultramicroscopische schaal. Kennis van celontwikkeling, stofwisselingsprocessen en signaalsystemen in cellen ligt ten grondslag aan het ontwerpproces. Sensortechnieken zorgen voor

het oppikken van signalen, die vervolgens een specifiek biochemisch proces in gang kunnen zetten. Zonder geavanceerde informatietechnologie is het zo goed als onmogelijk om complexe biologische systemen te ontrafelen en te herontwerpen. Softwareprogramma's zoals BioSPICE (<http://biospice.lbl.gov>) en BioJade (Goler 2004) zijn ontwikkeld om synthetische genetische netwerken te optimaliseren op basis van computersimulatie. Dat maakt de synthetische biologie tot een schoolvoorbeeld van 'convergerende technologieën', een begrip dat wordt aangeduid met de afkorting NBIC (Nanotechnologie, Informatietechnologie, Biotechnologie en Cognitieve neurowetenschappen).

Bij convergerende technologieën is er sprake van een co-evolutie van verschillende technologieën en kennisgebieden. Elke technologie heeft een eigen dynamiek, maar er vindt ook een samenhangende ontwikkeling plaats. Hierdoor is het moeilijk om precies aan te geven waar de grens ligt tussen synthetische biologie en 'klassieke' genetische modificatie of nanotechnologie. Terwijl de betrokken onderzoekers het bouwen van geavanceerde genconstructen 'synthetische biologie' noemen, zien andere onderzoekers dit als een meer geavanceerde vorm van genetische modificatie. Binnen de gentechnologie wordt immers ook gebruikgemaakt van nieuwe wetenschappelijke inzichten in de complexiteit van biologische systemen. Ook daar nemen de complexiteit en voorspelbaarheid van de genetische veranderingen toe. DNA-moleculen hebben een diameter van twee nanometer. Daarom kan het ontwerpen op DNA-niveau ook worden gezien als een vorm van bionanotechnologie. Deze technologie kan worden toegepast in nanosensors of biomoleculaire nanostructuren die specifieke functies in biologische systemen – zoals het menselijk lichaam – kunnen vervullen. De algemene opvatting is dat de synthetische biologie de kennis en instrumenten kan leveren die nodig zijn voor een meer systematische ontwikkeling van de bionanotechnologie. Tom Knight van het MIT stelt: "Biologie is de vorm van nanotechnologie die werkt." Volgens hem is het modifieren van organismen de snelste weg naar de productie van materialen en systemen op een moleculaire schaal (Brown 2004).

## 2.3 De nieuwe biotechnologie en de ingenieursvisie op leven

Drew Endy is een van de drijvende krachten achter de opkomst van de synthetische biologie. Het van hem afkomstige citaat aan het begin van dit hoofdstuk, is typerend voor de maakbaarheidsgedachte die aan de synthetische biologie ten grondslag ligt. Ten opzichte van de 'klassieke' biotechnologie is er sprake van een radicaal andere benadering van levende materie. De aandacht verschuift van het onderzoeken van natuurlijke biologische processen die een grote mate van complexiteit

vertonen, naar het definiëren en ontwerpen van minimalistische systemen. Zo'n visie benadert verschijnselen, problemen en de oplossingen daarvoor fundamenteel anders. Hoe anders die visie is, kunnen we het beste illustreren aan de hand van uitspraken van onderzoekers die we als drijvende kracht in dit veld kunnen beschouwen.

"De biologie zal nooit meer hetzelfde zijn", zegt Tom Knight (Knight 2005). Zoals de elektrotechniek zich in het begin van de twintigste eeuw uit de natuurkunde ontwikkelde tot een zelfstandige discipline, zo zijn we volgens Knight op dit moment getuige van het ontstaan van een nieuwe ontwerpdiscipline. Deze discipline richt zich op het gericht ontwerpen, moduleren, construeren en testen van kunstmatige levende systemen die van fouten zijn ontdaan. Diverse onderzoekers die bij deze ontwikkeling zijn betrokken, zijn gespecialiseerd in computerwetenschappen, de ontwikkeling van elektronica of de civiele techniek. Zij vinden het veld van de biologie opwindender dan de wereld van de elektronica.

Zo ontdekte Samantha Sutton, nu werkzaam in het laboratorium van Drew Endy, in het tweede jaar van haar elektronicaopleiding dat ze iets miste: "Naar mijn idee was de gemiddelde ingenieur op mijn afdeling niet bezig met *hacken* en construeren op de manier zoals ik dat voor ogen had. Ze waren eigenlijk voortdurend bezig met *finetuning*. Ik vond het allemaal niet erg spannend." Na haar studie stapte Sutton over naar de biologie. Bij het MIT gebruikt ze nu eiwitten in plaats van klassieke 'bedrading' om 'circuits' te bouwen. Ze ziet de bacteriële cel als een chassis. Zo'n cel kan van een groot deel van z'n complexiteit worden ontdaan, en worden uitgekleed tot een soort printplaat met een energiebron. "Laten we al die rondslingerende en nutteloze draden die een verstorend effect op de 'circuits' kunnen hebben, verwijderen", zegt ook George Church. Hij verwijst daarbij naar de diverse pogingen om bacteriën met een minimale hoeveelheid genetisch materiaal te creëren (Aldhous 2006). De volgende stap is onderdelen zoals schakelaars en inverters inpluggen, die voor specifieke functies zijn ontworpen.

Tom Knight benadrukt de ingenieursblik: "Waarom zijn ingenieurs hier zo goed in, waarom zijn wij de juiste mensen? Ik zou stellen dat wij over de juiste instrumenten beschikken en de juiste intellectuele benadering hebben om deze technologie te ontwikkelen" (Brown 2004). Met dergelijke beweringen maken mensen als Knight er een punt van om zich van de moleculair biologen en geningenieurs te onderscheiden. "Genetische modificatie heeft niet veel weg van enige vorm van *engineering*", stelt Drew Endy (Endy 2005). Volgens hem kunnen biotechnologiebedrijven eigenlijk niet veel meer dan een *E. coli*-bacterie maken die grote hoeveelheden produceert van een enkel eiwit uit een ander organisme. En zelfs dan is er vaak nog veel onderzoek nodig om na te gaan waarom de gebruikte DNA-sequentie in zo'n ander organisme niet goed werkt. Endy: "Biologie wordt niet langer gezien als de

studie van 'de natuur aan het werk', maar wordt een ontwerpdiscipline. Echte ingenieurs bouwen veel geavanceerdere systemen, die betrouwbaar zijn en die je op basis van een vooraf gedefinieerd ontwerp kunt laten samenwerken. Beschouw je de natuur als een machinerie, dan zie je dat ze niet volmaakt is, en kan worden herzien en verbeterd."

Met deze ingenieursbenadering optimaliseren de onderzoekers gesynthetiseerde genencombinaties voor een specifiek doel. Door de cel te beschouwen als een biochemische fabriek waarop je rationele ontwerpprincipes kunt toepassen, vergroten zij de maakbaarheid van levensprocessen. Zoals er in de bouw wordt gewerkt met gestandaardiseerde onderdelen om muren op te trekken of elektriciteit aan te leggen, zo vormen gestandaardiseerde genencombinaties in de synthetische biologie de bouwstenen waarmee het rationele ontwerp kan worden uitgevoerd. Naar gelang de gewenste functie kan een cel worden opgebouwd uit gestandaardiseerde onderdelen. Dit proces is vergelijkbaar met de manier waarop elektronische circuits worden gebouwd met onderdelen die op een printplaat worden gesoldeerd. Of met de manier waarop je met legostenen niet alleen het model van het plaatje op de doos kunt nabouwen, maar ook naar eigen inzicht allerlei varianten daarvan. Het is dan ook geen toeval dat de hoofdprijs voor de iGEM-competitie (International Genetic Engineering Machine) bestaat uit een grote aluminium legosteen.

De rationele benadering van de synthetisch biologen lijkt diametraal te staan tegenover het toenemend wetenschappelijk inzicht in de complexiteit van de celmechanismen. Die worden niet alleen aangestuurd door genen en door stukken DNA die niet voor eiwitten coderen, maar ook door prikkels uit de omgeving. Recent onderzoek maakt verder duidelijk dat er naast het model van de dubbele helix (de dubbele streng DNA die als een wenteltrap gedraaid is) zoals die in 1953 door Watson en Crick is ontwikkeld nog andere DNA-structuren in levende cellen voorkomen (Delmonte 2003). Ook is onlangs aangetoond dat DNA-sequenties die voor een eiwit coderen niet altijd een duidelijk begin en eind hebben, en dat RNA ook deel uitmaakt van het genetische informatiepakket. Al met al blijken genen te functioneren in een complex biologisch netwerk en dat maakt het concept van 'het gen' enigszins wazig (*fuzzy*, Pearson 2006). "In de biologie gaat het om de details, en de details kennen we onvoldoende", zegt Frances Arnold, specialist in cel-celcommunicatie aan de California University of Technology. In haar lezing op de tweede Internationale Synthetische Biologie Conferentie in Berkeley vergelijkt ze het schrijven van de genetische code met het schrijven van een boek: "Literatuur ontstaat niet door fragmenten van het internet te halen en ze achter elkaar te plakken. Wat we nu hebben is een *funky* code, die meer lijkt op de Google-versie van Moby Dick dan op de echte Moby Dick."

Als specialist op het gebied van de microbiële taxonomie (soortbepaling) is Carl Woese geïnteresseerd in de afstamming van micro-organismen en hun onderverdeling in soorten. Hij heeft zich verdiept in de vraag hoe het leven op aarde is ontstaan en is de ontdekker van de drie oervormen van leven op basis waarvan diverse levensvormen zich tijdens de evolutie hebben ontwikkeld. Nieuwe inzichten op het terrein van genomics zijn daarbij van grote waarde. Woese is tot de conclusie gekomen dat de moleculaire visie zoals die zich aan het eind van de twintigste eeuw heeft ontwikkeld niet langer in staat is om de complexiteit van biologische systemen te verklaren. Hij pleit voor een nieuwe, krachtigere benadering die beter aansluit bij de realiteit: "Het voldoet niet om de onderdelen van op zichzelf staande entiteiten te kennen (...). Machines bestaan niet uit onderdelen die voortdurend vernieuwen en evolueren, het organisme wel (...). Terwijl je machines kunt beschouwen als een verzameling onderdelen, is het organisme verbonden met een soort 'gevoel voor het geheel'" (Woese 2004). Organismen bevatten onderdelen die in staat zijn om schade te herstellen of om op schade te anticiperen. Woese gebruikt een metafoer van stromend water om uit te leggen hoe organismen functioneren: "Stel je een kind voor dat spelend in een beekje een stok in een draaikolk steekt. Hierdoor verdwijnt de draaikolk. Maar al snel blijkt de draaikolk zich te herstellen. Een vergelijkbaar vermogen tot zelfherstel zien we bij organismen. Organismen zijn veerkrachtige patronen in de turbulenties van een energiestroom." Voor een diep begrip van organismen moeten we ze niet langer op een materialistische wijze bezien, als machines, maar als (stabiele) complexe, dynamische vormen van organisatie, concludeert Woese.

Toch vormt die complexiteit van biologische systemen voor Tom Knight en andere synthetisch biologen geen belemmering. Zij ontkennen de complexiteit niet, maar zien er een uitdaging in om desondanks iets te maken dat werkt, om leven te creëren zoals het zou kunnen zijn. Knight ziet het zo: "Een bioloog gaat naar z'n laboratorium, bestudeert daar een systeem en ontdekt dat het veel complexer is dan iedereen dacht. Hij is opgetogen, en besteedt veel tijd om de complexiteit verder te onderzoeken en er artikelen over te schrijven. Een ingenieur gaat naar z'n laboratorium en ontdekt dezelfde complexiteit. Zijn reactie is: "Hoe kan ik dit vereenvoudigen?" (Brown 2004)

## 3 Serieuze belofte of hype?

Het is de vraag welke verwachtingen we van de synthetische biologie mogen koesteren. Wat zijn de mogelijke praktische toepassingen en op welke termijn kunnen we die verwachten? Veel onderzoekers zijn enthousiast. Maar, zo hebben we in het voorgaande hoofdstuk beschreven, er zijn ook experts die een meer holistische benadering voorstaan, en die wijzen op de complexiteit van biologische processen. De ontwikkeling staat nog in de kinderschoenen, en dat maakt het vrijwel onmogelijk om concrete voorspellingen te doen. Wél is het mogelijk om, mede op basis van de verwachtingen die onderzoekers zelf uitspreken, aan te geven in welke richting deze technologie zich kan ontwikkelen. Voordat we daarop ingaan, schetsen we in dit hoofdstuk eerst de concrete toepassingsmogelijkheden van synthetische biologie.

Wie zich in de synthetische biologie verdiept, wordt gemakkelijk verleid om te fantaseren over de eindeloze mogelijkheden. Door stap voor stap het functioneren van levende cellen te ontrafelen en op basis van die kennis kunstmatige celonderdelen te construeren, is het denkbaar dat wetenschappers in de toekomst volledig kunstmatige cellen kunnen bouwen. Op dit moment is dat nog lang niet mogelijk. Maar wel worden er in hoog tempo stappen gezet die gedeeltelijk synthetische cellen mogelijk maken. We laten hier de belangrijkste basistechnieken en instrumenten de revue passeren en behandelen enkele toepassingsgebieden die in de literatuur worden genoemd. We sluiten dit hoofdstuk af met een schets van de huidige ontwikkelingen en de belangrijkste spelers in de Verenigde Staten en Europa.

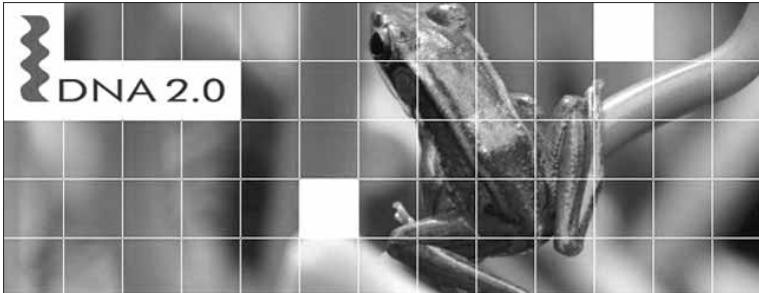
### 3.1 Basistechnieken en instrumenten

Veel van het onderzoekswerk is erop gericht fundamentele kennis en basistechnieken te ontwikkelen. Voorbeelden zijn het foutloos synthetiseren van DNA, het ontwikkelen van computermodellen om het ontwerpproces te ondersteunen en de vertaling van celsystemen in biochemische en genetische principes. Daarnaast ontwikkelen onderzoekers ondersteunende instrumenten zoals de synthese van genen, gerichte evolutie, het rationeel biomoleculair ontwerp en genetische circuits.

## Synthese van genen volgt de wet van Moore

Wereldwijd zijn er ongeveer zeventig gensynthese bedrijven, waarvan de meeste zich in de Verenigde Staten bevinden. (Morton 2005; ETC 2007) Deze bedrijven leveren gestandaardiseerde DNA-sequenties aan bedrijven als Novartis (farmacie), Genecor (enzymen), aan gespecialiseerde biotechnologiebedrijven en publieke onderzoeksinstituten. Voor onderzoek is het van belang om steeds met precies dezelfde DNA-sequenties te kunnen werken. Daarom zijn gesynthetiseerde genen aantrekkelijk voor bedrijven en onderzoeksinstituten. ([www.geneart.com](http://www.geneart.com))

Gensynthesebedrijven leveren ook 'geoptimaliseerde genen': genen die zo zijn gesynthetiseerd dat ze veel sterker tot expressie komen, soms wel tot het honderdvoudige niveau van de 'wilde' variant. Door het inbouwen van zulke genen kan de productie van organismen worden verhoogd. Volgens Hans Buegl van het Duitse gensynthesebedrijf GeneArt is de markt voor synthetische genen tussen mei 2005 en mei 2006 verdubbeld.



**DNA 2.0**

**THE BUILDING BLOCKS OF LIFE BUILT FOR YOU.**

Request Quote for Gene Synthesis  
Place Order for Gene Synthesis  
Planet Gene: Online Resource for Optimized Genes

DNA 2.0 Inc. is a leading provider for synthetic biology. With our gene synthesis process you can get synthetic DNA that conforms exactly to your needs, quickly and cost effectively. Applications of custom gene synthesis include codon optimization for increased protein expression, synthetic biology, gene variants, RNAi trans-complementation and much more.

De homepage van DNA 2.0 ([www.dna20.com](http://www.dna20.com)), een van de circa zeventig bedrijven die DNA synthetiseren

De lengte van foutloze DNA-sequenties is nog beperkt, maar neemt snel toe. In juli 2006 maakt CODON Devices uit Cambridge, Massachusetts, bekend dat zij een foutloze DNA-streng van 35 duizend baseparen kunnen synthetiseren. Zo'n DNA-streng kan tien of meer genen bevatten. Onderzoek met dergelijke DNA-strengen kan meer inzicht

verschaffen in het functioneren van genencombinaties. Het bedrijf denkt binnen twee jaar DNA-strengen van honderdduizend baseparen te kunnen synthetiseren en verwacht daarna door te gaan in de richting van één miljoen baseparen. Zo komt de mogelijkheid binnen bereik om een compleet gistgenoom met ongeveer twaalf miljoen baseparen te synthetiseren, of zelfs een plantenchromosoom (Herper 2006).

De verwachtingen van CODON Devices zijn in lijn met de analyse die Robert Carlson in 2003 heeft gemaakt van de ontwikkelingen in de snelheid en kosten van DNA-analyse en -synthese. Die analyse vertoont een patroon dat vergelijkbaar is met de verdubbeling van de snelheid van microchips om de achttien maanden, en die bekendstaat als de wet van Moore (Carlson 2003).

## Gerichte evolutie

Dankzij de ontwikkeling van de gentechnologie is het mogelijk om de eigenschappen van levende cellen te veranderen. Daarbij kunnen onderzoekers putten uit de enorme verscheidenheid aan genetische kenmerken in de natuur. Zo kunnen zij cellen aanzetten om eiwitten te produceren die ze normaal gesproken niet zouden maken. De laatste jaren is er ook veel aandacht voor het 'tot expressie komen' van de genen: het mechanisme waarmee de code van het DNA op de genen wordt vertaald in eiwitten. Er worden nieuwe inzichten verworven en technieken ontwikkeld die het mogelijk maken om met behulp van kleine stukjes RNA de expressie van genen te beïnvloeden. Ook worden er kleine veranderingen in genen tot stand gebracht, waardoor de expressie van de genen verandert. Het gevolg is dat bijvoorbeeld de hoeveelheid geproduceerd expressieproduct (eiwit) toeneemt. Daarbij recombineren de wetenschappers soortgelijke genen die alleen op kleine stukjes DNA van elkaar verschillen (*gene shuffling*), in de hoop dat ze een recombinatie vinden die het gewenste resultaat oplevert. Daarmee bootsen ze in feite een evolutionair proces na dat in de natuur ook kan plaatsvinden, maar dan heel gericht. Daarom wordt hiervoor de term 'gerichte evolutie' gebruikt.

In de natuurlijke evolutie wordt de complexiteit van levende organismen toegeschreven aan Darwiniaanse principes van toevallige mutatie en natuurlijke selectie. Voor het herontwerpen van eiwitten met nieuwe eigenschappen, passen onderzoekers hun eigen, synthetische versie van deze principes of algoritmen toe (Arnold 2006b). De biologische activiteit van eiwitten wordt bepaald door een combinatie van hun aminozuurvolgorde en hun ruimtelijke structuur. Door middel van kleine genetische mutaties kunnen de onderzoekers daarin veranderingen tot stand brengen. Vervolgens kijken ze welke effecten die veranderingen hebben. Niet iedere toevallige mutatie levert interessante resultaten op, maar door een groot aantal mutanten te maken kunnen ze toch resultaat boeken. Er zijn inmiddels verschillende methoden



ontwikkeld waarmee het mogelijk is om databanken met grote aantallen mutanten te doorzoeken en bruikbare mutanten op functionaliteit te selecteren. Op die manier worden er enzymen voor specifieke toepassingen in de voedingsmiddelenindustrie ontwikkeld. Ook kunnen onderzoekers hiermee fluorescerende eiwitten ontwikkelen die geschikt zijn om biomoleculaire processen zichtbaar te maken, bijvoorbeeld in het menselijk lichaam.

### Rationeel biomoleculair ontwerp

Het is ook mogelijk om eiwitten met speciale eigenschappen te ontwikkelen op basis van rationele ontwerpprincipes. Vooraf bedenken de ontwerpers precies welke veranderingen nodig zijn om een bepaald effect te bereiken. Daarna verzamelen zij de onderdelen, instrumenten en technieken waarmee ze die veranderingen kunnen bewerkstelligen. In dit geval brengen zij op vooraf bepaalde plaatsen in het DNA specifieke mutaties tot stand. Dat is dus veel doelgerichter dan een groot aantal mutanten te maken, en die vervolgens op hun effecten te onderzoeken. Toch wordt de methode van rationele ontwerpprincipes veel minder toegepast. De technieken die daarvoor nodig zijn, zijn weliswaar beschikbaar en goedkoop, maar vaak ontbreekt het aan gedetailleerde kennis van een specifiek eiwit en is het erg lastig om de effecten van mutaties te voorspellen.

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 (<http://egad.berkeley.edu/software.php>). 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. Deze DNA-motor kan zich geheel zelfstandig, zonder energietoevoer van buitenaf, langs een DNA-streng voortbewegen. Hierdoor wordt het mogelijk 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 om nieuwe organismen te ontwerpen die op efficiënte wijze waterstof uit cellulose kunnen produceren. Cellulose is als grondstof ruimschoots voorradig (onder meer in afval), en waterstof wordt door sommigen gezien als dé schone brandstof van de toekomst (Turberfield 2003).

### Genetische circuits

Om cellen te kunnen programmeren, moeten de signalen van meerdere biosensoren worden geïntegreerd. Dat is in feite vergelijkbaar met het verwerken van diverse informatiestromen door een computer, waarbij gebruik wordt gemaakt van stapsgewijze beslissingen of logische

poorten. Er zijn EN-poorten, die alleen een uitgaand signaal geven als gelijktijdig aan twee voorwaarden is voldaan: als zowel A als B geldt, dan volgt C. Er zijn ook OF-poorten, die alleen een uitgaand signaal geven als een van de twee voorwaarden geldt: als A óf B geldt, dan volgt C. Door dergelijke logische poorten te gebruiken in de moleculaire biologie, kunnen onderzoekers genexpressie koppelen aan een specifiek signaal uit de omgeving. Er zijn al diverse EN-poorten ontwikkeld op basis van DNA, RNA en eiwitcomponenten die in vitro toepasbaar zijn, zowel in bacteriën als in eukaryote cellen (zie Begrip-lijst, p. 85). Een voorbeeld is een EN-poort die reageert op vier signalen die kenmerkend zijn voor een bepaald ziektebeeld, en vervolgens de aanzet geeft tot productie van een medicijn. Inmiddels zijn er ook biologische OF-poorten gecreëerd, evenals antagonistische poorten (als A en/of B níet geldt, dan volgt C).

In veel gevallen hebben onderzoekers te maken met biologische systemen die bestaan uit meerdere cellen, en moeten zij ook de communicatie tussen cellen programmeren. Dit is de specialisatie van Frances Arnold. Samen met collega's van het California Institute of Technology en de Universiteit van Princeton heeft ze een synthetisch systeem ontworpen voor interactie tussen *E. coli*-bacteriën. De onderzoekers hebben gebruikgemaakt van een gen uit een andere bacterie dat codeert voor een klein signaalmolecuul. Als de *E. coli*-populatie groeit, neemt de hoeveelheid geproduceerde signaalmoleculen toe. Zodra de hoeveelheid signaalmoleculen een bepaalde concentratie heeft bereikt, wordt de expressie van een 'killergen' in de *E. coli* geactiveerd, met fatale gevolgen voor de bacterie. Neemt de dichtheid van de populatie als gevolg van sterfte af, dan zakt de concentratie van het signaalmolecuul, en kan de populatie weer groeien. Daarmee beschikt de *E. coli*-populatie over een mechanisme waarmee ze zelf de populatiedichtheid reguleert. Door de stabiliteit van het signaal te variëren, kunnen de onderzoekers de maximale populatiedichtheid programmeren (Arnold 2006a). Met behulp van dergelijke 'genetische circuits' is het mogelijk om biologische systemen te ontwerpen die verschillende taken uitvoeren, afhankelijk van de omstandigheden, variërend in de tijd en de ruimte. Dat zijn bijvoorbeeld systemen waarmee het mogelijk is om synthetisch weefsel te laten groeien (Ball 2004).

## 3.2 Toepassingsgebieden

Op grond van beschikbare literatuur kunnen we een voorzichtige inschatting maken van toepassingsmogelijkheden op vier terreinen:

- levende therapeutica;
- microbiële en plantaardige productieplatforms voor de productie van medicijnen, fijnchemicaliën en energie;
- het programmeren van stamcellen;
- biosensoren.

## Levende therapeutica

Ziekteverwekkende bacteriën en virussen zijn gespecialiseerd in het herkennen van specifieke celtypen en organen. Ze kunnen immuunreacties ontwijken en individuele cellen manipuleren. Daarmee zijn juist zij uitermate geschikt als vehikel om zieke cellen in het menselijk lichaam te behandelen.

Zo is aangetoond dat de bacterie *Salmonella typhimurium* in staat is om in het lichaam aanwezige, lokale tumorcellen te herkennen, en daar een therapeutisch effect teweeg te brengen. Dit organisme is zo veranderd dat het op de plek van de tumor actief wordt en een medicijn kan produceren. De productie van dat medicijn wordt gestart door de patiënt twee antibiotica toe te dienen (Voigt 2005). Om bacteriën voor therapeutische doeleinden te programmeren, moeten de onderzoekers kunnen beschikken over een toolbox die verschillende onderdelen bevat: cellulaire sensoren die reageren op specifieke omstandigheden in het menselijk lichaam en genetische circuits die de opgepikte signalen weten om te zetten in een interactie tussen de bacterie en een menselijke cel.

Ook virussen kunnen worden toegerust met therapeutische eigenschappen. Het virus AAV2 is bijvoorbeeld in staat om verschillende typen tumorcellen te doden zonder gezonde cellen te beschadigen. Het 'wilde' type van dit virus heeft echter een aantal nadelen. Het virus is bijvoorbeeld moeilijk te produceren, is onvoldoende specifiek in het herkennen van cellen verspreid zich niet goed door het lichaam. Door gerichte evolutie toe te passen, hebben onderzoekers mutanten gecreëerd die deze nadelen niet kennen (Koeber 2006). Verder is het mogelijk om therapeutische virussen zó te moduleren dat ze infecties met schadelijke virussen tegengaan. Een lentivirus is zodanig aangepast dat het reageert op cellen die met het hiv-virus zijn geïnfecteerd en zo de ontwikkeling van aids voorkomt.

## Platforms voor de productie van medicijnen, fijnchemicaliën en energie

Genetisch gemodificeerde micro-organismen worden al lange tijd gebruikt om medicijnen te produceren. Sinds enige jaren experimenteren wetenschappers ook met genetisch gemodificeerde tabak, maïs en rijst om biofarmaceutische eiwitten te produceren. Door principes uit de synthetische biologie toe te passen, worden hier nieuwe mogelijkheden aan toegevoegd. Met de ontwikkeling van een artemisinezuur producerende *E. coli*-bacterië (zie hoofdstuk 1) is al aangetoond dat het mogelijk is om medicijnen te produceren door metabole routes in micro-organismen aan te passen. Een vergelijkbare benadering kan worden toegepast voor de productie van bijvoorbeeld taxol, dat wordt gebruikt voor de behandeling van kanker, of prostratine,

dat klinisch wordt getest voor de behandeling van hiv-infecties (Voigt 2005).

## Synthetische biologie voor biobrandstoffen

*In juni 2006 maakt BP bekend dat de oliemaatschappij de komende tien jaar 500 miljoen dollar zal investeren in onderzoek in de life sciences, gericht op de ontwikkeling van nieuwe, schone transportbrandstoffen. Ongeveer een halfjaar later maakt de Universiteit van Californië in Berkeley bekend dat zij samen met het Lawrence Berkeley National Lab (LBNL), de Universiteit van Illinois en BP een consortium voor energieonderzoek hebben opgericht, het Energy Biosciences Institute (UC Berkeley, 2007). Het consortium zal zich gaan richten op efficiënte productie van bio-ethanol uit biomassa. Op dit moment is de productie van ethanol op basis van plantaardige biomassa beperkt tot het gebruik van suiker en zetmeel uit maïs, dat via een eenvoudige enzymatische bewerking kan worden omgezet in suikers. Planten slaan een belangrijk deel van hun energie op in de vezelige bestanddelen (onder meer cellulose). Die energie wordt in de productie van de huidige 'eerste generatie' bio-ethanol niet benut. Daardoor is het energetisch en economisch rendement van die huidige generatie bio-ethanol beperkt, of zelfs negatief. Door nieuwe fermentatieprocessen te ontwikkelen, denken de onderzoekers in de nabije toekomst ook de cellulose op efficiënte wijze in suikers te kunnen omzetten. Zo wordt een rendabeler 'tweede generatie' bio-ethanol of 'cellulose-ethanol' ontwikkeld. De Universiteit van Illinois bezit expertise over de veredeling, teelt en verwerking van maïs. Behalve maïs zullen ook de mogelijkheden worden onderzocht van biomassa uit meerjarige gewassen als populier en twee soorten reuzengrassen, switchgrass en miscanthus (olifantsgras). De Universiteit van Californië en het LBNL bezitten expertise op het vlak van alternatieve energiebronnen, genetische modificatie en synthetische biologie. In het 'Heliosproject' bouwt het LBNL onder meer expertise op over efficiënte productie van transportbrandstoffen uit biomassa. Dit project kan rekenen op 250 miljoen dollar staatssteun van het ministerie van Energie. Daarnaast heeft de staat Californië nog eens 70 miljoen dollar toegezegd om een nieuw onderkomen te bouwen voor het Heliosproject en het nieuwe Energy Biosciences Institute op het terrein van LBNL en de universiteitscampus in Berkeley. In het kader van de consortiumovereenkomst worden onderzoekers van BP in dit nieuwe onderkomen en bij de universiteiten gehuisvest. Indirect is het LBNL betrokken bij een ander onderzoeksproject op het terrein van biobrandstoffen. Jay Keasling, hoofd Physical Biosciences van het LBNL, is medeoprichter van Amyris, een bedrijfje dat is gespecialiseerd in synthetische biologie. Dankzij een flinke injectie*

*met risicokapitaal is Amyris in staat om het onderzoek naar alternatieve biobrandstoffen te intensiveren. Op basis van gewenste eigenschappen, zoals energiedichtheid en wateroplosbaarheid, stellen de onderzoekers eerst een profiel op van moleculen die de ideale brandstof vormen. Vervolgens ontwerpen zij metabole routes waarlangs zij dergelijke moleculen kunnen produceren. Door de metabole routes te optimaliseren willen ze proberen de kosten zo laag mogelijk te krijgen (Singer 2007).*

Al langere tijd kunnen onderzoekers spinrageiwitten produceren in dierlijke cellen. Maar, massaproductie op basis van dierlijke celculturen vereist de bouw van grote fermentatie-eenheden waarbij onder steriele omstandigheden moet worden gewerkt, en waarbij gebruik wordt gemaakt van dure groeimedia. Dat maakt deze productiemethode vrij duur. Daarom zijn onderzoekers geïnteresseerd in synthetische eiwitproductie in planten. Dat is eerst gebeurd in transgene planten, onder meer in tabak, aardappel, zandraket en soja. Dat resulteerde echter in lage hoeveelheden eiwit, minder dan 1,5 procent van de hoeveelheid oplosbare eiwitten in plantencellen. Met behulp van synthetisch biologische technieken hebben onderzoekers van DuPont de productie van spinrageiwit in zaden van de zandraket met een factor 5,4 tot 7,8 weten te verhogen. Daarbij hebben zij gebruikgemaakt van een DP1B-gen, dat codeert voor een synthetische analoog van spinrageiwit. Aan dit gen zijn DNA-sequenties gekoppeld die coderen voor specifieke eiwitexpressie in zaden (Yang 2005). Spinrag is sterk én zeer elastisch. Dat maakt het interessant voor industriële toepassingen.

In november 2006 is DuPont samen met het Britse Tate & Lyle Bio-Products een fabriek gestart voor de productie van biopolymeren uit maïsstroop. Daartoe hebben de onderzoekers in de *E. coli*-bacterie een metabole route gebouwd, waarbij zij gebruik hebben gemaakt van ongeveer veertig synthetische genen en stukjes regel-DNA. Hiermee kunnen zij 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 biopolymeer Sorona. Het product kan onder meer worden toegepast in kleding, harsen, verpakkingen en vloerbedekking. De nieuwe productietechniek verbruikt volgens de bedrijven minder energie dan het traditionele petrochemisch productieproces van 1,3 propaandiol (PDO). Met een maximale productiecapaciteit van 45 miljoen kilo per jaar denkt DuPont ruim 37 miljoen liter fossiele brandstof te kunnen besparen (DuPont 2006).

Met steun van het Amerikaanse ministerie voor Energie werkt het J. Craig Venter Institute aan verbetering van de kennis over fotosyntheseprocessen en de productie van het enzym cellulase in bacteriën. Daar-

mee wil het instituut processen ontwerpen voor efficiënte productie van waterstof en ethanol, die als de biobrandstoffen van de toekomst worden gezien ([www.venterinstitute.org/research](http://www.venterinstitute.org/research)).

### **Programmeren van stamcellen**

Stamcellen hebben het vermogen om zich tot verschillende, gespecialiseerde cellen te ontwikkelen, en spelen een rol in natuurlijke reparatiemechanismen. Er wordt veel onderzoek verricht naar het mechanisme van die celdifferentiatie. Als we dat mechanisme leren begrijpen, dan wordt het in principe mogelijk om stamcellen gericht te gebruiken om cellen die zijn beschadigd te vervangen en nieuw weefsel te kweken.

De ontwikkeling van stamcellen kan op verschillende manieren worden gestuurd. Zo kunnen onderzoekers stamcellen laten groeien op een matrix, waar ze zich ontwikkelen tot zenuwcellen. Synthetische biologie kan hier worden toegepast in onderzoek naar synthetische circuits die de activiteit van eiwitten met een signaalfunctie reguleren. Verder wordt er onderzoek verricht naar synthetische circuits die de activiteit van eiwitten met een signaalfunctie reguleren. Een voorbeeld daarvan is het *sonic hedgehog*-eiwit, een eiwit met een stekelig uiterlijk dat een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van embryo's. Het reguleert de groei en differentiatie van neurale stamcellen (Lai 2004).

### **Biosensoren**

RNA kan de expressie van genen reguleren door zich aan kleine moleculen te binden. Dit mechanisme van genregulering vormt een ideaal uitgangspunt voor het ontwerpen van biosensoren. Biosensoren bestaan over het algemeen uit cellen die zó zijn geconstrueerd dat ze reageren op specifieke signalen uit de omgeving, bijvoorbeeld de aanwezigheid van bepaalde moleculen. Wordt zo'n signaal gedetecteerd, dan produceert de biosensor op zijn beurt een outputsignaal dat zorgt voor een specifieke actie. Een mogelijkheid is om een biosensor een fluorescentiegen te laten aanschakelen, waardoor de aanwezigheid van specifieke moleculen in zeer lage concentraties meetbaar wordt. Andere voorbeelden zijn de bacteriële fotografische film die reageert op licht (zie hoofdstuk 1), en cellen die een onderscheid kunnen detecteren tussen gewone koffie, espresso en cafeïnevrije koffie (Bayer 2005). Meer serieuze toepassingen liggen in de sfeer van herkenning van ziekteverwekkende micro-organismen, zoals *salmonella* of *legionella*.



### 3.3 Toekomstverwachtingen

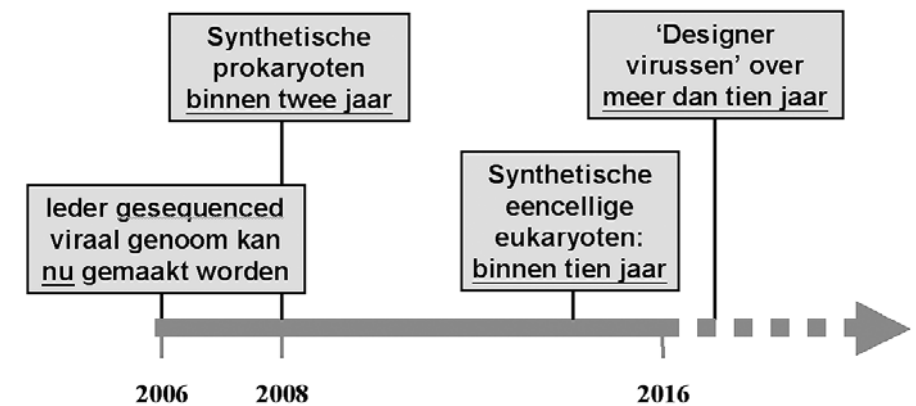
De betrokken onderzoekers zijn vol optimisme over de toepassingsmogelijkheden van synthetische biologie. Randy Rettberg, directeur van de iGEM-competitie (zie p. 30), is ervan overtuigd dat synthetische biologie zal uitgroeien tot een wereldwijde industrie. Er zijn niet alleen mogelijkheden voor kleine bedrijfjes die zich kunnen specialiseren in de synthese van genen en de verdere ontwikkeling van gestandaardiseerde biologische bouwstenen voor gebruik in cellen, maar ook voor bedrijven die de technologie willen toepassen om producten en diensten te ontwikkelen. Vooral nog is er sprake van een 'frontlijntechnologie', waarvan de meest zekere toepassing ligt in verder experimenteel onderzoek (Pennisi 2005).

Met zo'n technologie in de kinderschoenen is het moeilijk om voorspellingen te doen over toepassingen en termijnen waarop iets wordt bereikt. Het zou niet de eerste keer zijn dat een technologie die als grote belofte wordt gelanceerd niet of nauwelijks tot praktische toepassingen leidt. Vaak zijn de onderzoekers overenthousiast, is vooral de behoefte aan meer geld voor onderzoek bepalend, of zijn journalisten er te zeer op belust om verslag te doen van 'de nieuwe revolutionaire technologie' en verschijnen er publicaties waarin de beloften worden overschat. In de praktijk zijn het niet alleen technologische obstakels die de ontwikkeling van een technologie remmen. Er zijn vaak ook maatschappelijke, juridische, economische en politieke belemmeringen.

De meeste onderzoekers in de synthetische biologie zijn zich daarvan bewust, en proberen de verwachtingen te temperen door zich voorzichtig uit te laten. Soms wijzen ze erop dat bepaalde beloften jaren eerder ook al werden gemaakt, en soms wijzen ze op de eerder genoemde obstakels en belemmeringen. Desalniettemin is de algemene verwachting dat de kosten van de nieuwe technologie zullen dalen en de beschikbaarheid snel toe zal nemen, omdat DNA steeds sneller kan worden geanalyseerd en gesynthetiseerd. Dat betekent vervolgens een sterke impuls voor verdere ontwikkeling van kennis, die kan leiden tot nieuwe inzichten en toepassingen. Het is vrijwel zeker dat in de komende tien jaar (deels) synthetische biologische systemen worden ontwikkeld die onder geconditioneerde omstandigheden kunnen functioneren.

De eerste succesvolle poging om een levende entiteit te reconstrueren werd gedaan in 2002, toen onderzoekers van de Universiteit van New York met behulp van min of meer gestandaardiseerde oligonucleotiden – korte stukjes enkelstrengs DNA of RNA – een poliovirus konden maken. De volgende succesvolle poging was de reconstructie van het spaanse griepvirus in 2005 (Cello 2002; Tumpey 2005). Hoewel synthese van de meeste virale genomen anno 2007 al tot de mogelijkheden behoort,

zijn er nog weinig voorbeelden van geslaagde experimenten. "Er wordt door de onderzoekers wel veel over gepraat, maar het is nog geen realiteit", zegt Craig Venter (Pennisi 2005). Volgens Venter duurt het nog zeker tien jaar voordat het mogelijk zal zijn om een virus te ontwerpen en bouwen. Dergelijke 'designervirussen' worden door velen als een potentiële bedreiging voor de volksgezondheid gezien. Verder denkt Venter dat het vanaf 2008 mogelijk zal zijn om prokaryoten (bacteriën) te maken met een volledig gesynthetiseerd genoom, en dat het nog voor 2016 mogelijk zal zijn om hetzelfde te doen met eencellige eukaryoten (cellen met een celkern). Er zijn al onderzoekers die werken aan een volledig synthetisch *E. coli*-genoom. Jeff Boeke van de Universiteit van Stanford heeft plannen om te gaan werken aan een compleet synthetisch genoom van bakkersgist. Venter's instituut ontwikkelt cassettes die vijf tot tien genen bevatten. Hiermee probeert zijn instituut synthetische chromosomen te genereren. Venter verwacht dat robots in de nabije toekomst duizenden tot miljoenen chromosomen per dag zullen produceren. Dat betekent een belangrijke stap voorwaarts in de synthetische genomics.



Verwachtingen over toepassing van synthetische biologie

Tegelijkertijd is Venter de eerste om z'n verwachtingen te relativiseren met de opmerking dat hij enkele jaren eerder ook al dergelijke verwachtingen heeft uitgesproken (Venter 2006: webcast Synthetic Biology 2.0, [http://webcast.berkeley.edu/event\\_details.php?webcastid=15766](http://webcast.berkeley.edu/event_details.php?webcastid=15766)). Het assembleren van synthetische chromosomen is een totaal nieuwe ontwikkeling waarvoor de technologie nog niet volledig is ontwikkeld. Anno 2006 is het nog niet gelukt om een volledig genoom te synthetiseren en een bestaand genoom te vervangen. Veel onderzoekers zijn dan ook nog sceptisch. Een van de problemen is dat het gedrag van biosynthetische systemen vooralsnog veel 'ruis' vertoont en onvoorspelbaar is. Daarnaast vertonen genetische circuits de neiging om snel te muteren, waardoor ze hun functionaliteit verliezen. Ook de Nederlandse

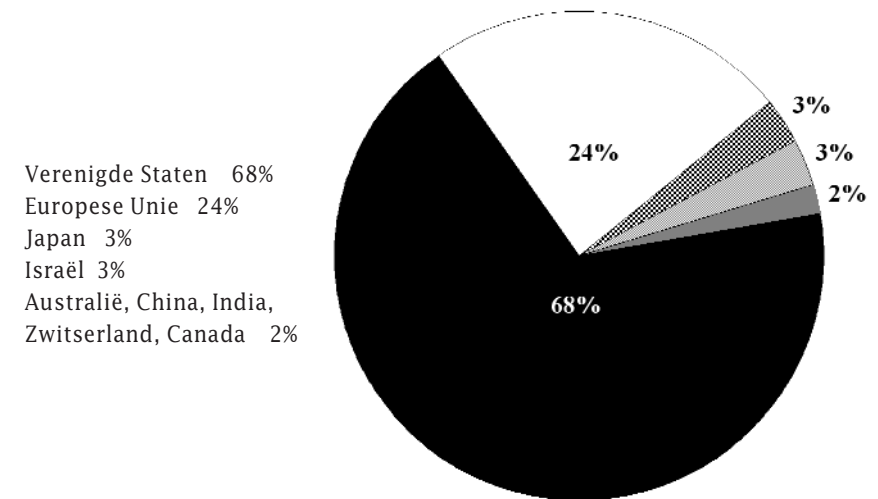
Commissie Genetische Modificatie ziet nog veel technische obstakels bij het creëren van volledig synthetische organismen (COGEM 2006). Verder bestaat de kans dat intellectuele eigendomsrechten de toegang van onderzoekers tot methoden en technieken gaan belemmeren. Claims op intellectueel eigendom kunnen ook de vrije uitwisseling van kennis en het publiceren van gebruikte materialen in wetenschappelijke publicaties in de weg gaan staan. Bestaande, en wellicht ook nieuwe regelgeving, kan leiden tot tijdrovende en kostbare procedures met het oog op de risico's voor het milieu en de gezondheid. En, niet onbelangrijk, er moet uiteraard commerciële interesse zijn voor mogelijke toepassingen wil zo'n technologie werkelijk tot ontwikkeling komen.

Toch leert een kleine terugblik dat er in korte tijd veel kan veranderen. In 1990 was het in kaart brengen van DNA-sequenties en genetische modificatie van organismen nog het ultieme domein van promovendi. Dankzij commerciële instrumenten voor DNA-analyse konden deze technieken vijftien jaar later worden toegepast door mensen met relatief weinig opleiding. In 2000 bedroegen de kosten van het in kaart brengen van DNA-sequenties nog maar een honderdste van de kosten in 1990. De eerste voorlopige versie van de menselijke genenkaart die het bedrijf Celera en de Human Genome Organisatie heeft ontwikkeld en in 2003 heeft gepubliceerd, heeft naar schatting rond de 500 miljoen dollar gekost. Jonathan Rothberg, oprichter van het bedrijf 454 Life Sciences, verwacht dat de kosten binnen tien jaar zijn teruggebracht tot ongeveer 10 duizend dollar. In oktober 2006 loofde de X Prize Foundation een prijs van 10 miljoen dollar uit voor degene die in staat is om binnen tien dagen het genoom van honderd zelf gekozen mensen in kaart te brengen. Daarnaast moet de winnaar in staat zijn om binnen zes maanden het genoom in kaart te brengen van nog eens honderd mensen die door de Foundation zijn uitgekozen (X Prize Foundation 2006). Een vergelijkbare ontwikkeling van voortdurende toename van snelheid en afname van kosten doet zich voor bij de DNA-synthese. Kwamen onderzoekers in 1990 niet verder dan de synthese van tweehonderd basen per dag, in 2003 waren dat er al vijf miljoen. Een goede DNA-synthesiser kost minder dan 10 duizend dollar, en in 2006 kon iedere regering of organisatie voor ongeveer 500 duizend dollar per jaar en met drie tot zes promovendi een laboratorium voor gensynthese runnen (Voigt 2005).

### 3.4 Amerika loopt voorop, Europa volgt

Drew Endy, die in de aanhef van hoofdstuk 2 wordt geciteerd, is specialist in het ontwerpen en bouwen van kunstmatige biologische systemen aan het Massachusetts Institute of Technology. Hij is een van de drijvende krachten achter de ontwikkeling van de synthetische biologie. Overall waar hij komt en waar hij zich presenteert in de pers promoot

Endy op overtuigende wijze de visie van een groep onderzoekers van acht Amerikaanse universiteiten die zich presenteren als de BIO FAB-groep (Baker 2006). Dat roept het beeld op van een ontwikkeling die sterk wordt gedomineerd door Amerikaanse onderzoekers.



Aantal publicaties over synthetische biologie per land (Synbiology, 2005)

De volgorde waarin de conferenties voor synthetische biologie zijn gehouden, tekent de verhoudingen. De eerste Internationale Synthetische Biologie Conferentie wordt in juni 2004 georganiseerd in Cambridge, Massachusetts. Twee jaar later volgt een tweede conferentie in Berkeley, Californië. De derde conferentie volgt in 2007 in Zürich, Zwitserland. De Verenigde Staten nemen dus een dominante positie in, maar wel op de voet gevolgd door Europa, waar de onderzoeksinstellingen niet willen achterblijven. In 2005 heeft de Europese Unie de wetenschappelijke literatuur op het gebied van de synthetische biologie geïnventariseerd. Hieruit blijkt dat ruim twee derde van de wetenschappelijke publicaties afkomstig is van organisaties in de Verenigde Staten, en ongeveer een kwart van Europese organisaties (zie afbeelding, Synbiology 2005). Binnen de Verenigde Staten wordt meer dan 30 procent van de publicaties geleverd door instellingen in Californië (Stanford, Berkeley, Caltech, Scripps en UCLA) en 20 procent door het MIT, Harvard en Howard Hughes, alle gevestigd in Massachusetts.

Uit het oogpunt van financiering is de dominantie van de Verenigde Staten zelfs nog sterker. De belangrijkste financiers zijn de National Institutes of Health (18 procent), US Defensiefondsen (14 procent), de US National Science Foundation (9 procent) en het Amerikaanse Ministerie van Energie (6 procent). In 2004 ontvangt het startende bedrijfje Amyris Biotechnologies 42,5 miljoen dollar uit het Bill en Melinda Gates

Fonds voor de verdere ontwikkeling van de productie van artemisinezuur uit *E. coli* en twee jaar later wordt met 17 miljoen dollar steun van de National Science Foundation het Synthetic Biology Engineering Research Center (SynBERC) gestart (Kanellos 2004). SynBERC moet biologische componenten gaan ontwikkelen voor assemblage in geïntegreerde systemen die specifieke taken kunnen vervullen (MIT 2006).

Europa volgt, zij het op enige afstand. Er is wel Europees onderzoek dat onder de noemer van synthetische biologie geplaatst kan worden, maar de onderzoekers zien dat vaak als een uitvloeisel van de systeembiologie, als een vorm van toegepast onderzoek of als een vorm van nano(bio)technologie of genetische modificatie. De groep onderzoekers die zichzelf associeert met synthetische biologie is nog klein. Binnen het zesde kaderprogramma heeft de Europese Commissie het zogeheten PATHFINDER-initiatief ontwikkeld om baanbrekend, transdisciplinair onderzoek te stimuleren. Dit initiatief moet bijdragen aan de ontwikkeling van fundamentele principes, instrumenten en onderdelen voor synthetische biologie (European Commission 2005b). Het heeft dertien technologische programma's opgeleverd, variërend van onderzoek naar synthetische minimale cellen tot de ontwikkeling van programmeerbare bacteriële katalysatoren, een terrein waarop Europa een relatief sterke positie heeft. Het zijn vooral Duitse instituten die in de onderzoeksprogramma's een hoofdrol spelen. Nederlandse instellingen zijn nauwelijks vertegenwoordigd. Naast de technologische programma's is er in het zesde kaderprogramma een aantal activiteiten ontwikkeld op het gebied van communicatie, organisatie en maatschappelijke aspecten.

Nederland en België tellen drie bedrijven die zich richten op de markt voor gesynthetiseerd DNA: Biolegio in Nijmegen, BaseClear in Leiden en Eurogentec in Seraing. Net als de meeste DNA-synthesebedrijven richten ook zij zich voornamelijk op producten voor onderzoekslaboratoria. Bedrijven als Genencor-Danisco en DSM maken niet alleen gebruik van de producten van deze bedrijfjes, maar passen zelf ook gerichte evolutietechnieken toe om de enzymatische werking van eiwitten te optimaliseren. Ook ontwikkelen deze bedrijven geoptimaliseerde metabole routes in productieorganismen. Met behulp van 'klassieke' technieken heeft Danisco-Genencor de *E. coli* met een synthetische metabole route voor de productie van 1,3 propaandiol ontwikkeld (zie paragraaf 3.2). Dankzij synthetische biologie kunnen de doelgerichtheid en snelheid van een dergelijk ontwikkelingsproces worden verbeterd. Het Kluyver Centre for Genomics of Industrial Fermentation in Delft verricht onderzoek naar nieuwe metabole routes in micro-organismen. De Rijksuniversiteit Groningen ziet mogelijkheden voor de synthese van grote aantallen nieuwe eiwitten, om ze vervolgens op hun (biomedische) functionaliteit te testen. Philips investeert de laatste jaren flink in de ontwikkeling van medische technologie, waaronder het gebruik van zogeheten *imaging*technieken.

Met die technieken worden infecties en aandoeningen zichtbaar gemaakt, zodat de artsen een diagnose kunnen stellen. Biosensoren spelen daarbij een belangrijke rol. Zoals we in paragraaf 3.2 hebben laten zien biedt de synthetische biologie interessante mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe biosensoren.

Inmiddels heeft de opkomst van de synthetische biologie de aandacht van diverse Nederlandse instanties. Nadat bekend werd dat behalve de COGEM ook het Rathenau Instituut een rapport over synthetische biologie uitbrengt, heeft het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen benaderd om samen met de Gezondheidsraad en de Raad voor Geneeskundig Onderzoek een wetenschappelijke verkenning uit te voeren. In dat kader zullen deze instellingen in het voorjaar van 2008 een workshop organiseren.

# 4 Maatschappelijke beroering rond nieuwe levensvormen

*“We kunnen niet toestaan dat onderzoekers die nieuwe levensvormen creëren, zich ook als rechter en jury opstellen. De gevolgen zijn te verstrekkend om dit over te laten aan wetenschappers, weliswaar goed bedoelend, maar ook met een duidelijk eigen belang. Wat we nodig hebben is publiek debat en toezicht.”*

Sue Mayer, GeneWatch UK, geciteerd in The Guardian op 22 mei 2006

Tijdens de tweede Internationale Synthetische Biologie Conferentie in Berkeley probeerde de wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap afspraken te maken over zelfregulering. Dit deed sterk denken aan de situatie rond de gentechnologie in 1975. Toen besloten onderzoekers tijdens een conferentie in het Californische Asilomar tot een tijdelijk moratorium op verdere experimenten met genetisch gemodificeerde bacteriën.

Een duidelijk verschil met toen is dat nu vanuit maatschappelijke organisaties direct kritische geluiden te horen zijn. Een voorbeeld daarvan is de bovengenoemde uitspraak van Sue Mayer, directeur van de Britse non-profitorganisatie GeneWatch UK, die zich sinds 1998 bezighoudt met de maatschappelijke gevolgen van genetische technieken. Overigens gaven maatschappelijke organisaties in Europa halverwege de jaren tachtig een vrijwel identieke reactie toen ze, tien jaar na de eerste geslaagde experimenten met genetisch gemodificeerde organismen, voor het eerst hoorden van de mogelijke toepassingen van die technologie: is het verantwoord om voornamelijk wetenschappers te laten beslissen over de ontwikkeling van een technologie met in potentie verstrekkende maatschappelijke gevolgen (Lucassen 1990)?

Ook in wetenschappelijk kring is het denken over (zelf)regulering, en meer in het algemeen de aandacht voor maatschappelijke aspecten van wetenschappelijk werk, in de afgelopen dertig jaar veranderd. Illustratief daarvoor is het commentaar van de redactie van het tijdschrift *Science* in oktober 2005 bij de publicatie van de regeneratie van het spaanse griepvirus. De redactie gaat in het commentaar uitvoerig in op

de mogelijke risico's en voordelen van dergelijk onderzoek (Tumpey 2005).

In dit hoofdstuk beschrijven we een aantal maatschappelijke discussiepunten rondom synthetische biologie. Aangezien synthetische biologie past binnen de historische ontwikkeling van de biotechnologie, ligt het voor de hand om in die beschrijving een parallel te trekken tussen de discussie over de gentechnologie vanaf 1975. Op die wijze tonen wij aan dat de discussie over synthetische biologie aansluit bij een bestaande maatschappelijke discussie. Bovendien bespreken wij zo de nieuwe typen vragen die deze 'nieuwe biotechnologie', en dus de paradigmaverschuiving in de biotechnologie (zie hoofdstuk 2), oplevert.

We bespreken de thema's die steeds weer opduiken in het maatschappelijk debat over de gentechnologie:

1. bioveiligheid voor mens en milieu;
2. biologische wapens en beveiliging;
3. intellectueel eigendom en de toegang tot de technologie;
4. ethische aspecten;
5. maatschappelijke betrokkenheid en regulering.

Bij de eerste vier inhoudelijke thema's bespreken we actuele visies van verschillende actoren op de aard, de ernst en de nieuwheid van de thema's. Het laatste thema – maatschappelijke betrokkenheid en regulering – heeft een meer procesmatig karakter. Daar gaat het om de vraag hoe onderzoekinstellingen, bedrijven, overheden en maatschappelijke organisaties moeten omgaan met de eerste vier thema's. Volstaat het om gebruik te maken van experts, of ligt het meer voor de hand om bredere lagen uit de samenleving daarbij te betrekken? Om die vraag te beantwoorden, kijken we terug op de aard van de vier thema's die we daarvoor hebben besproken. We gaan er daarbij vanuit dat de experts de 'eenvoudige' problemen kunnen oplossen. Maar bij problemen waarover veel wetenschappelijke onzekerheid over bestaat, en/of waarbij de visies op de aard en grootte van de problematiek sterk uiteenlopen, is meer maatschappelijke betrokkenheid gewenst.

## 4.1 Bioveiligheid voor mens en milieu

Het 'sleutelen aan de genetische basis van het leven' roept al decennia vragen op over de voorspelbaarheid en beheersbaarheid van gentechnologie en eventuele risico's voor mens, dier en milieu. Tijdens de eerste twee conferenties over synthetische biologie (in 2004 en 2006) is er meteen al veel aandacht voor de biologische veiligheid van experimenten en toepassingen. Net als tijdens de Asilomar Conferentie in 1975 gaat de aandacht vooral uit naar het gevaar van het ontstaan en de verspreiding van nieuwe ziekteverwekkers. Maar er is ook een belangrijk

verschil. In 1975 was de toegang tot de noodzakelijke kennis en technologie beperkt. Dertig jaar later is zowel kennis als technologie wijd verspreid en in principe voor iedereen beschikbaar, waardoor het praktisch onmogelijk is om nog een moratorium in te stellen. Daarom gaat de risicodiscussie niet over de vraag of synthetisch biologisch onderzoek wel mag, maar over de vraag hoe we de risico's moeten managen.

### Aard van de risico's

Om een idee te krijgen van de aard van de denkbare veiligheidsrisico's van synthetische biologie grijpen we terug op de typering van risico's zoals we die kennen rond genetische modificatie. Er zijn drie soorten risico's. In de eerste plaats het risico van besmetting van werknemers in het laboratorium. Ondanks alle voorzorgsmaatregelen kan laboratoriumpersoneel geïnfecteerd raken met synthetische virussen of micro-organismen met ziekteverwekkende eigenschappen uit het laboratorium. In de tweede plaats is het mogelijk dat synthetische virussen of micro-organismen uit het laboratorium ontsnappen. In het ergste geval is een infectie van laboratoriumpersoneel besmettelijk, wordt de infectie te laat ontdekt, en is er sprake van een epidemie. Maar het is ook denkbaar dat virussen of micro-organismen via kleding, instrumenten of proefdieren uit het laboratorium ontsnappen en, eenmaal daarbuiten, schade aan het milieu aanrichten of bijdragen aan de verspreiding van nieuwe ziekten voor mens en dier. Een derde risico is dat synthetisch biologische systemen worden ontworpen om ze buiten het laboratorium alleen voor een beperkte tijd een specifieke taak onder specifieke omstandigheden te laten verrichten, bijvoorbeeld om milieuverontreiniging op te ruimen. Dergelijke organismen kunnen een verstoring effect hebben op het ecologisch evenwicht. In het allerergste geval loopt de situatie uit de hand, en is er sprake van een 'Grey goo' of 'Green goo', zoals dat in discussies over nanotechnologie wel wordt besproken. Ook kunnen nieuwe organismen, ontsnapt of opzettelijk in het milieu geïntroduceerd, leiden tot 'vervuiling van natuurlijke genetische bronnen'. Uitwisseling van genetisch materiaal tussen synthetische en natuurlijke biologische systemen leidt in principe tot contaminatie van de natuurlijke genenpool.

Michele Garfinkel, bioveiligheidsexpert van het Craig J. Venter Instituut, vindt een dergelijke opsomming te algemeen omdat er onvoldoende onderscheid wordt gemaakt tussen natuurlijke, genetisch gemodificeerde en synthetische organismen. Op dit moment, begin 2007, valt daar echter nog niet veel over te zeggen. Wel is er inmiddels een aantal onderzoeksprojecten van start gegaan. Samen met het MIT en het Center for Strategic and International Studies gaat het Craig J. Venter Instituut na hoe je ongecontroleerde verspreiding van nieuwe levensvormen kunt voorkomen (Pennisi 2005). In Europa is in 2006 het Synbiosafeproject gestart waarin de toekomstige bioveiligheidskwesties rond synthetische biologie nader worden onderzocht.



Op de derde Internationale Synthetische Biologie Conferentie in Zürich, in juni 2007, willen de deelnemers van dit project een globaal raamwerk voor de veiligheidsbeoordeling inbrengen. De kwestie wordt verder besproken in een open internetforum (Synbiosafe project objectives).

### **Risicomanagement**

Omdat synthetische biologie voortborduurde op genetische modificatie, kijken de betrokkenen vooral of de nieuwe benaderingen iets veranderen aan de risico's die zijn gemoeid met genetische modificatie. De meningen hierover lopen uiteen, en zijn afhankelijk van de aannames over de beschikbare kennis over (gemodificeerde) biologische systemen, de wijze waarop men het voorzorgsprincipe interpreteert, en de tijdhorizon, gericht op ontwikkelingen op de korte of op de langere termijn.

#### **Genetische modificatie als uitgangspunt**

De auteurs van het discussiedocument voor de Berkeley Conferentie kiezen de bekendheid met de risico's van genetische modificatie als uitgangspunt. Zij kijken alleen naar de nieuwe elementen die in het organisme worden geïntroduceerd. Als je de risico's van genetische modificatie afdoende begrijpt, dan hoef je alleen nog de vraag te stellen of er met synthetische biologie nieuwe processtappen worden geïntroduceerd die tot ongelukken kunnen leiden (Maurer 2006).

Het Forum Genforschung van de Zwitserse Academie van Wetenschappen kiest een beperkte tijdhorizon. De deskundigen van dit Forum zien voornamelijk geen reden om synthetische biologie op het punt van de veiligheid anders te benaderen dan de introductie van nieuwe soorten in een ecosysteem, het omgaan met natuurlijke pathogenen of de gentechnologie zoals die tot op heden wordt toegepast. Dat betekent in de eerste plaats dat synthetische organismen, net als natuurlijke ziekteverwekkers en genetisch gemodificeerde organismen, uitvoerig op hun veiligheid moeten worden getest voordat ze worden gebruikt bij patiënten en het milieu. Het betekent ook dat dit Forum voornamelijk uitgaat van experimenten en toepassingen onder ingeperkte omstandigheden, in laboratoria en industriële fermentatievaten. Daarbij is het niet nodig om meer maatregelen te treffen dan de maatregelen die al van toepassing zijn op natuurlijke pathogenen en genetisch gemodificeerde organismen. Dat zijn maatregelen die zijn bedoeld om te voorkomen dat de nieuwe organismen in het milieu terechtkomen. Mochten de organismen toch ontsnappen, dan is de kans klein dat ze in het milieu overleven en zich daar reproduceren. Want hoe meer het nieuwe organisme van natuurlijke levensvormen afwijkt (hoe kunstmatiger het is), hoe kleiner de kans dat het buiten het laboratorium of de fermentor kan overleven of reproduceren, zo redeneert het Forum Genforschung (Forum Genforschung 2005).

#### **Nader onderzoek vereist**

De Commissie Genetische Modificatie (COGEM) heeft in 2006 een advies over synthetische biologie uitgebracht. Hierin is de commissie terughoudend over de vraag of de huidige regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen voldoet voor de beoordeling van de risico's van synthetische biologie. Volgens de COGEM roept synthetische biologie vragen op die nader onderzoek vereisen, te weten:

- Kan het huidige systeem voor de risicobeoordeling van genetisch gemodificeerde organismen worden aangepast als het niet voldoet? Zo ja, op welke wijze?
- Wat moet bekend zijn over de eigenschappen van een organisme voor een goede risicoanalyse?
- Moet er onderscheid worden gemaakt tussen volledig synthetische organismen en bestaande organismen met nieuwe synthetische onderdelen?
- Hoe kunnen de risico's van synthetische genen en organismen worden beoordeeld wanneer er geen natuurlijke referentie meer is? (COGEM 2006)

#### **Het voorzorgsprincipe radicaal toegepast**

De ETC Group beschouwt synthetische biologie voornamelijk als gevaarlijk: "The danger is not just bio-terror, but bio-error," zo schrijft deze organisatie in een kritisch rapport dat in januari 2007 verschijnt (ETC 2007). Op grond van het voorzorgsprincipe pleit de organisatie voor een onmiddellijk verbod op verder onderzoek. Deze reactie is vergelijkbaar met de eis van veel milieuorganisaties om vanwege onzekerheden over de risico's geen genetisch gemodificeerde organismen in het milieu te brengen. Nader onderzoek onder ingeperkte omstandigheden, dus in het laboratorium of in de kas, moet eerst uitsluitend worden gegeven over de veiligheid.

#### **Onzekerheid door ontwikkelingen op langere termijn**

Jonathan Tucker en Raymond Zilinskas, beiden specialist op het gebied van chemische en biologische wapens, vinden dat je ook moet kijken naar ontwikkelingen op de langere termijn. Zij hebben twijfels over het veronderstelde verband tussen de mate van kunstmatigheid en gereduceerde overlevings- en reproductiekans. Op de korte termijn hebben we voornamelijk te maken met betrekkelijk kleine genetische constructen in gastheerorganismen die we goed kennen. Micro-organismen als *E. coli* en *Saccharomyces cerevisiae* (bakkergist) worden veelvuldig gebruikt in experimenten met genetische modificatie. Van dergelijke organismen is bekend dat het toevoegen van één of twee vreemde genen weinig aan de eigenschappen van het organisme verandert. Het gebruik van zulke bekende organismen beperkt dus de risico's voor mens en milieu. Het is echter denkbaar dat er binnen tien jaar gebruik wordt gemaakt van compleet synthetische chromosomen, die tot nieuwe, complexe interacties met de genen van het gastheerorganisme kunnen leiden. Ze kunnen de eigenschappen van organismen

radicaal veranderen. Dat maakt het veel moeilijker om te voorspellen wat het gedrag van zo'n (deels) synthetisch organisme in een natuurlijke omgeving zal zijn, mocht het per ongeluk ontsnappen. Tucker en Zilinskas voorzien dan ook de noodzaak om de risicobeoordeling aan te passen naarmate de synthetische biologie zich ontwikkelt in de richting van meer kunstmatige systemen (Tucker 2006).

#### **Stap-voor-stapbenadering**

Tucker en Zilinskas menen dat er nog te veel onzekerheden zijn, bijvoorbeeld over het testen van de pathogeniciteit (het vermogen om ziekte te verwekken) van synthetische organismen in proefdiermodellen. Daarom pleiten ook zij voor toepassing van het 'voorzorgsprincipe', maar dan wel gekoppeld aan een stap-voor-stapbenadering: synthetische organismen moeten als gevaarlijk worden beschouwd tot het tegendeel is bewezen. Dit zou betekenen dat onderzoek met organismen die synthetisch-biologische elementen uit de Biobricksbank bevatten, in eerste instantie onder de zwaarste categorie van bioveiligheidsmaatregelen moeten vallen, totdat afdoende is aangetoond dat een lager beveiligingsniveau ook voldoet (Tucker 2006). Tucker en Zilinskas doelen hier op het Amerikaanse bioveiligheidsniveau drie of vier. Niveau vier is vereist voor het werken met gevaarlijke en niet-inheemse virussen of micro-organismen met een hoog risico van infectie via de lucht, leidend tot levensbedreigende ziekten. Niveau drie is van toepassing op faciliteiten voor klinische en diagnostisch onderzoek, onderwijs en productie met inheemse en niet-inheemse exotische organismen die na inademing een ernstige of potentieel dodelijke ziekte kunnen veroorzaken (CDC 1999). Een belangrijke vraag bij het hanteren van een stap-voor-stapmethode is uiteraard wanneer voldoende zekerheid is over de veiligheid om de stap naar een lager veiligheidsniveau te kunnen zetten. Samen met het eerdergenoemde initiatief van het MIT, het Center for Strategic and International Studies en het Craig J. Venter Institute, zal het Europese Synbiosafeproject daar meer helderheid over moeten bieden.

#### **Angst voor beperkingen aan het onderzoek**

Inmiddels hebben onderzoekers hun zorg uitgesproken over het verplichten van zeer restrictieve maatregelen en het werken onder de hoogste veiligheidsniveaus. Dit maakt het onderzoek erg duur. Bovendien zijn er maar weinig onderzoekslaboratoria die aan die strikte voorwaarden voldoen. Verder zoeken onderzoekers al naar mogelijkheden om extra veiligheid in te bouwen. Church en Endy ontwikkelen methoden om te voorkomen dat synthetische genen ontsnappen (Pennisi 2005). Een van de mogelijkheden is de genetische codes zodanig te ontwerpen dat ze niet uitwisselbaar zijn met natuurlijke genen.

## **4.2 Biologische wapens en beveiliging**

Opvallend is dat de betrokken onderzoekers in de Verenigde Staten in eerste instantie discussiëren over de mogelijkheid om nieuwe ziekteverwekkers te creëren en over het misbruik daarvan voor bioterroristische aanslagen. Al in 1999 wijst een aantal onderzoekers, verenigd in de Ethics of Genomics Group, op het gevaar van de grootschalige inspanningen om het DNA van humane pathogenen in kaart te brengen, vooral in combinatie met het onderzoek naar de eigenschappen van ziektegerelateerde genproducten en de ontwikkeling van technieken om grote stukken DNA samen te voegen. Deze ontwikkelingen in het genomiconderzoek maken het volgens deze groep mogelijk om (doelbewust) nieuwe, dodelijke ziekteverwekkers te creëren (Cho 1999).

Twee gebeurtenissen hebben de aandacht voor dit type risico onder Amerikaanse onderzoekers verder versterkt. Ten eerste heeft de aanslag op de Twin Towers op 11 september 2001 terrorismebestrijding als algemeen thema op nummer een van de politieke agenda in de Verenigde Staten geplaatst. Een meer specifieke ontwikkeling is de synthese van een compleet, infectueus poliovirus in 2002. Dit onderzoek toonde aan dat het in principe mogelijk is om nieuwe kennis en technieken te misbruiken voor het ontwikkelen van massavernietigingswapens (Cello 2002).

Dit type risico staat bij Amerikaanse onderzoekers hoger op de agenda dan bij hun Europese collega's (Schmidt 2006). In de Verenigde Staten leeft sterk het besef dat de internationale politieke omstandigheden sinds de eerste experimenten met recombinant DNA-technieken in de jaren zeventig zodanig veranderd zijn dat een moratorium op het gebruik van biologische wapens vrijwel onmogelijk is. Tijdens de Berkeley Conferentie legt David Baltimore uit waarom onderzoekers in dertig jaar tijd anders zijn gaan denken over mogelijk misbruik van moleculair biologisch onderzoek: "In 1975 meenden onderzoekers dat iedereen zich zou houden aan het internationale verdrag dat de ontwikkeling en het gebruik van biologische wapens uitsluit. Nu weten we dat de voormalige Sovjet Unie zich niet aan die afspraken hield, en een groot programma had voor het ontwikkelen en testen van biologische wapens. Maar belangrijker is dat de bron van de bedreiging is veranderd: in plaats van met staten wordt de wereld nu geconfronteerd met terroristische organisaties, die zich niet aan staatsgrenzen en internationale verdragen houden."

#### **Complexiteit van biologische wapens beperkt dreiging**

De experts verschillen van mening over de vraag hoe reëel de risico's van synthetische biologie zijn met het oog op aanslagen met biologische wapens. Het Zwitserse Forum Genforschung acht de kans op misbruik van synthetische biologie verwaarloosbaar. Er zijn immers al talloze natuurlijke pathogenen beschikbaar, waarvan de productie en

het gebruik tamelijk eenvoudig is (Forum Genforschung 2005). Ook Raymond Zilinskas acht de kans op misbruik klein, omdat het moeilijk is om biologische wapens te maken die effectief zijn. Er moet namelijk aan een groot aantal voorwaarden worden voldaan om een pathogeen organisme te creëren dat inzetbaar is als biologisch wapen. Pathogeniciteit vereist dat het organisme in voldoende mate in staat is om te infecteren, virulent is, voor en ná de verspreiding kan overleven, resistent is voor medicijnen en vaccins en een specifieke voorkeur heeft voor een bepaalde gastheer (bijvoorbeeld de mens of landbouwhuisdieren). Je moet dus een substraat (voedingsbodem) hebben dat het organisme afdoende beschermt tegen omgevingsfactoren en je moet beschikken over effectieve mechanismen voor de verspreiding (een aerosol, injectie, explosie, voedsel of drank). Ten slotte moet het hele systeem uitvoerig getest worden, en dat is geen eenvoudige opgave (Zilinskas 2006).

#### **Behoeft e aan monitoring en regulering**

Toch acht het Zwitserse Forum het verstandig te overwegen wat nodig is om eventuele pogingen tot misbruik te reguleren. De Ethics of Genomics Group vindt dat er op nationaal en internationaal niveau serieuze aandacht moet worden besteed aan monitoring en regulering. Inmiddels heeft in de Verenigde Staten de National Academy of Sciences geadviseerd om zeven categorieën van ‘*experiments of concern*’ toe te voegen aan een lijst met experimenten die onderzoekers eerst aan de National Institute of Health moeten voorleggen.

In maart 2004 kondigt de Amerikaanse overheid de instelling van een National Science Advisory Boards for BioSecurity (NSABB) aan, met een mandaat voor twee jaar. De NSABB moet overheidsinstellingen adviseren over biologische kennis en technologieën die misbruikt kunnen worden om de volksgezondheid en nationale veiligheid te bedreigen. Dit adviesorgaan moet een methode ontwikkelen om publiek gefinancierd onderzoek te beoordelen op relevantie voor de nationale veiligheid. Daarnaast ontwikkelt het richtlijnen om potentieel risicovol onderzoek uit te voeren en zoekt het internationale samenwerking die erop gericht is misbruik van biologisch onderzoek te beperken. Ook ontwikkelt dit adviesorgaan professionele gedragscodes voor onderzoekers en laboratoriumpersoneel en voor publicatie van onderzoeksresultaten ([www.biosecurityboard.gov/](http://www.biosecurityboard.gov/)). Zo kan worden besloten om in wetenschappelijke publicaties geen gegevens op te nemen die gebruikt kunnen worden om biologische wapens te vervaardigen. Verder maakt de NSABB een analyse van de risico's van misbruik van gesynthetiseerd ‘DNA op bestelling’ voor de productie van biologische wapens.

In een rapport uit december 2006 maakt de NSABB onderscheid tussen verschillende leveranciers van gesynthetiseerd DNA. De meerderheid verkoopt vrij korte, enkelstrengs DNA-fragmenten, een kleiner aantal bedrijven levert langere DNA-ketens op gen- en mogelijk zelfs op

genoomniveau. Dit onderscheid maakt het mogelijk om gericht te screenen op mogelijk misbruik. Het is weliswaar moeilijk om te controleren voor welk doel een afnemer de korte DNA-fragmenten wil gebruiken, maar het vereist ook veel expertise om op basis van korte DNA-fragmenten een pathogeen organisme te (re)construeren. Dat is een stuk eenvoudiger wanneer gebruik kan worden gemaakt van gesynthetiseerde DNA-sequenties die een of meerdere genen bevatten. Maar in dat geval is het weer eenvoudiger om te controleren of de afnemer de bestelde sequenties zou kunnen misbruiken voor de productie van pathogene organismen (NSABB 2006).

Gedragscodes behoren ook tot de kern van voorstellen die de onderzoeksgemeenschap in de VS heeft opgesteld. De leveranciers van synthetische DNA-sequenties moeten bijvoorbeeld controleren of de vraag van hun klanten betrekking heeft op potentieel gevaarlijke sequenties. Onderzoekers die zo'n gedragscode ondertekenen, verplichten zich om geen zaken meer te doen met leveranciers die dat niet controleren. Ondertekenaars verplichten zich ook om ‘gevaarlijk gedrag’ te onderzoeken en (bij een vertrouwelijke *hotline*) te rapporteren, en mogelijke bioveiligheidskwesties met de onderzoeksgemeenschap te bespreken. De onderzoekers dringen bij financieringsinstellingen aan op steun voor technologieën zoals barcodes, zodat de veiligheid kan worden verbeterd (Maurer 2006).

### **4.3 Intellectueel eigendom en de toegang tot de technologie**

Overheden, het bedrijfsleven en onderzoeksinstituten zien het beschermen van het intellectueel eigendom als een belangrijke voorwaarde om de nieuwe kennis en technieken commercieel te exploiteren. Het intellectueel eigendomsrecht, meestal in de vorm van een octrooi, biedt de houder ervan juridische bescherming tegen ongevaagd gebruik van zijn uitvinding door derden. Maar octrooien roepen ook maatschappelijke vragen op over het eigendomsrecht op genetisch materiaal. Bovendien groeit het besef dat octrooien de toegang tot de technologie en het doen van onderzoek belemmeren.

#### **Beperkingen van het octrooistelsel**

In 1975 staat de toepassing van de moleculaire biologie nog in de kinderschoenen. Onderzoekers zijn er net in geslaagd om de eerste experimenten met recombinant DNA-technieken toe te passen en met veel moeite weten ze genetische verschillen op DNA-niveau te duiden. Bovendien beschouwen zij levensvormen tot dat moment over het algemeen niet als uitvindingen waarop zij octrooi kunnen aanvragen. In die context is het begrijpelijk dat de kwestie van het intellectuele



eigendomsrecht in de beginperiode van de gentechologie geen rol van betekenis speelt. In 1980 oordeelt de Raad van Beroep van het Amerikaanse Patentbureau dat genetisch gemodificeerde micro-organismen octrooieerbaar zijn (Diamond versus Chakrabarty 1980). Rond de eeuwwisseling implementeren de lidstaten van de Europese Unie een Octrooirichtlijn die het mogelijk maakt om processen waarbij biologisch materiaal een rol speelt te octrooieren (Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie 1988). Hierdoor is het anno 2007 zeer gebruikelijk om octrooien aan te vragen op moleculair biologische methoden en technieken en op genen, soms met verstrekkende claims. Ook binnen onderzoeksprogramma's die de overheid financiert, zoals het Nederlandse Genomics Initiatief, wordt er door de overheid op aangedrongen om de intellectuele eigendomspositie goed te regelen.

Vanwege de vergaande eigendomsbescherming stuit het toekennen van octrooien op genen en genetisch gemodificeerde organismen op maatschappelijke kritiek. Volgens de critici moet genetisch materiaal worden beschouwd als een gemeenschappelijk erfgoed, waarvan iedereen in principe gebruik moet kunnen maken. In hun ogen belemmeren octrooien de vrije toegang, en bevoordelen ze kapitaalkrachtige samenlevingen en bedrijven boven de niet-kapitaalkrachtige delen van de samenleving. Maar ook onderzoekers maken zich zorgen over het octrooieren van biologisch materiaal. Want voor ieder experiment of onderzoeksprogramma waarbij gebruik wordt gemaakt van genetisch materiaal moet de instelling of het bedrijf nagaan op welke van de materialen en technieken octrooien rusten. Vervolgens moet toestemming worden gevraagd aan de octrooihouders en een vergoeding worden vastgesteld. Dat vereist soms zo veel juridisch onderzoek en onderhandelingen met diverse octrooihouders dat het onderzoek praktisch onmogelijk wordt. Bovendien kunnen octrooihouders verzoeken om de informatie over gebruikte materialen en technieken vertrouwelijk te houden, wat leidt tot wetenschappelijke publicaties waarin essentiële informatie ontbreekt.

Het is niet duidelijk wat er gebeurt met de octrooien op individuele genen wanneer een groot aantal van die genen wordt gebruikt om een compleet chromosoom te construeren. Op dit moment doen zich als gevolg van octrooien al regelmatig problemen voor bij de ontwikkeling van klinische toepassingen van het genomisch onderzoek en de toegang van onderzoekers tot informatie en materialen. De grootschalige DNA-analyse in het minimalegenoomonderzoek en de technieken waarbij onderzoekers een groot aantal genen tegelijkertijd gebruiken, kunnen deze problemen verergeren.

### **Het omzeilen van de beperkingen**

Een van de doelstellingen van het Biobricksinitiatief is de vrije toegang tot de bouwstenen te waarborgen. Daarom denken de onderzoekers na

over strategieën om de juridische belemmeringen in verband met octrooien te omzeilen. De vraag is hoe een juridisch raamwerk eruit moet zien om het intellectueel eigendom zodanig te beschermen dat de innovatie wordt gestimuleerd, en tegelijkertijd het fundamenteel onderzoek niet te hinderen (BioBricks Foundation 2006). Er zijn verschillende opties. We belichten er twee:

- de interpretatie van de octrooistelsels aanpassen;
- *opensource*systemen ontwikkelen.

#### ***De interpretatie van de octrooistelsels aanpassen***

De eerste optie is de algemene criteria voor de Amerikaanse en Europese octrooiwetgeving te vertalen naar de praktijk van het synthetisch biologisch onderzoek. Een van die criteria luidt 'praktisch nut' (VS) of 'industriële toepasbaarheid' (Europa) (www.Biojudiciary.org 2006; European Patent Office 2003). 'Praktisch nut' veronderstelt dat een uitvinding een bewezen nut heeft, dan wel een specifieke, substantiële en aannemelijke toepassing kan krijgen. Dit criterium is wel van toepassing op biologische systemen, het hoogste integratieniveau van Biobricks, maar niet altijd op de lagere integratieniveaus van onderdelen en bouwstenen. In een artikel in *The Journal of Biolaw & Business* (2005) betoogt Arjun Bhutkar dat bouwstenen alleen aan het 'praktisch nut'-criterium kunnen beantwoorden als ze worden ontworpen voor goed gedefinieerde functies en een duidelijke toepassing.

Een ander criterium stelt dat octrooien niet in strijd mogen zijn met de publieke orde of moraal (European Patent Office 1991) en dat er geen octrooien worden toegekend op frivole uitvindingen of uitvindingen die schade toebrengen aan het welzijn en 'goed beleid' (VS). Op grond van dit criterium is in 1998 een Amerikaans octrooi geweigerd op een aanvraag van de antigentechologieactivist Jeremy Rifkin voor een humaan chimaer (half mens, half dier: begrip uit de Griekse mythologie, wordt gebruikt om de vermenging van soorten bij zoogdieren weer te geven). (Newman 2002). Overigens worden er in de Verenigde Staten zelden of nooit octrooiaanvragen afgewezen op grond van morele overwegingen. De algemene verwachting is dat Europa octrooiaanvragen voor synthetisch biologische bouwstenen, elementen en systemen kritischer zal beoordelen dan de Verenigde Staten (Bhutkar 2005).

#### ***'Open source'systemen ontwikkelen***

De tweede optie is het intellectueel eigendom te regelen via afspraken tussen onderzoeksinstituten of door middel van *opensource*benaderingen. Dit is vergelijkbaar met het vrij toegankelijke computerbesturingssysteem Linux. Een voorbeeld van afspraken tussen onderzoeksinstituten is het Public Sector Intellectual Property Resource for Agriculture (PIPRA). PIPRA is een initiatief van Amerikaanse, publiek gefinancierde landbouwkundige onderzoeksinstituten om de octrooieringspraktijk binnen de publieke sector in kaart te brengen en een

gemeenschappelijke octrooidatabank te creëren. PIPRA wil 'gedeelde technologiepakketten' ontwikkelen voor sleuteltechnieken in het agrobiotechnologisch onderzoek. Het initiatief is geboren uit onvrede met de juridische en financiële belemmeringen die het lastig maken om een aantal sleuteltechnieken voor de veredeling van economisch minder belangrijke gewassen te gebruiken (Atkinson 2003).

Een ander voorbeeld van een *opensourcesysteem* is BIOS: Biological Innovation for Open Society. BIOS is een initiatief van geneticus Richard Jefferson. Jefferson wil het gebruik van agrobiotechnologische octrooien promoten als een soort *freeware*. Een eerste stap is het ontwikkelen van een alternatief voor de veelgebruikte *Agrobacterium tumefaciens*-methode om genetische transformaties in plantencellen tot stand te brengen (Broothaerts 2005). Dankzij financiering door de Rockefeller Foundation en IBM kon Jefferson in 2005 starten met de uitvoering van het BIOS-initiatief. Een gift van 2,5 miljoen dollar van de Noorse overheid maakt het mogelijk om in samenwerking met het International Rice Research Institute een vrij toegankelijke database met rijstgerelateerde octrooien te starten in Korea, China en India (CAMBIA 2005).

#### 4.4 Ethische aspecten

Op de Asilomar Conferentie in 1975 werd niet expliciet aandacht besteed aan de ethische aspecten van het recombinant-DNA-onderzoek. Volgens David Baltimore was het ook niet de bedoeling om op die conferentie 'namens het publiek te spreken' (Baltimore 2006: webcast Synthetic Biology 2.0, [http://webcast.berkeley.edu/event\\_details.php?webcastid=15766](http://webcast.berkeley.edu/event_details.php?webcastid=15766)). Het Europese debat over de toepassing van gentechnologie in de landbouw en voedselproductie van de afgelopen twintig jaar heeft laten zien dat morele en maatschappelijke opvattingen daarin een centrale rol spelen. Als verschillen in opvattingen onbesproken blijven, leidt dat al snel tot onbegrip tussen mensen en tot vruchteloze discussies. Om een zinvol debat te kunnen voeren, is het dan ook belangrijk om een goed begrip te krijgen van de diepere achtergrond en betekenis van uiteenlopende opvattingen en beweringen (die soms als feiten worden gepresenteerd).

In tegenstelling tot de Asilomar Conferentie wordt tijdens de Berkeley Conferentie in 2006 wél aandacht besteed aan de ethische aspecten. Een gefundeerde ethische analyse is dan echter nog niet uitgevoerd. Met het oog op bioveiligheid en beveiliging is er veel aandacht voor het ethische gedrag van onderzoekers, maar in de presentaties wordt vrijwel geen aandacht geschonken aan de bredere maatschappelijke en ethische betekenis van synthetische biologie.

In een recente signalering over de morele aspecten van de gentechnologie maakt de Commissie Genetische Modificatie (COGEM 2007) een analyse van een drietal kernwaarden die, in wisselende verhoudingen, steeds weer in alle debatten terugkeren: rechtvaardigheid, autonomie, en cultuur en natuurlijkheid. Voor een eerste bespreking van de ethische aspecten van synthetische biologie maken we gebruik van deze driedeling.

#### Rechtvaardigheid

Rechtvaardigheid houdt in dat ieder bij een onderhandeling over de verdeling van maatschappelijke goederen het zijne krijgt; dat ieder krijgt wat hem of haar toekomt. Rechtvaardigheid behelst niet alleen een rechtvaardige verdeling van materiële goederen en toegang tot diensten, maar kan ook sociale verhoudingen betreffen, die rechtvaardig zijn of niet. De maatschappelijke goederen kunnen uiteenlopen van zaken als geld en bezit, scholing, bescherming van gezondheid, werk, kansen op de arbeidsmarkt, welzijn en welvaart, tot hun tegenhangers: armoede, onwetendheid, uitsluiting, uitbuiting, ziekte, honger. Net als bij genetische modificatie zullen in de synthetische biologie rechtvaardigheidprincipes op de voorgrond treden wanneer het gaat om het gebruik van informatie over de DNA-sequentie van bestaande organismen, de toegang tot de technologie en het intellectueel eigendomsrecht (zie paragraaf 4.3).

#### Autonomie

Autonomie is de vrijheid om zelf te beslissen en jezelf een doel te stellen; het recht op zelfbeschikking. Onderdeel daarvan is het recht op keuzevrijheid. Hierbij speelt de beschikbaarheid van – en toegang tot relevante informatie over de keuzemogelijkheden een belangrijke rol. Dat kan bijvoorbeeld door etikettering of andere vormen van productinformatie. Maar ook de beschikbaarheid van keuzemogelijkheden zelf is van belang. Bijvoorbeeld de keuze om al dan niet biologisch geproduceerde voedingsmiddelen te kopen, om al dan niet medische tests te ondergaan, of de keuze tussen het voortbrengen van verschillende producten en diensten. Streven naar autonomie betekent ook mensen en gemeenschappen in staat stellen hun eigen keuzes te maken, om zelf innovaties tot stand te brengen.

Onderzoekers in de synthetische biologie claimen diverse toepassingsmogelijkheden (zie paragraaf 3.2) die een positieve bijdrage kunnen leveren aan de autonomie. Zo kunnen grote bevolkingsgroepen in ontwikkelingslanden toegang krijgen tot betaalbare malariamedicijnen door de productie van artemisinezuur tegen lage kosten. Ook kan synthetische biologie nieuwe keuzemogelijkheden creëren voor de productie van biobrandstoffen en biomaterialen. Het is moeilijk te voorspellen of deze technologie een 'garagetechnologie' wordt die zó toegankelijk

is dat gemeenschappen haar voor eigen doelen kunnen inzetten. Een scenario waarin synthetische biologie een *hightech* karakter heeft en in handen is van grote bedrijven lijkt waarschijnlijker.

### **Cultuur en natuurlijkheid**

Cultuur en natuurlijkheid hebben betrekking op de wijze waarop mensen hun mens-zijn en hun relatie met hun niet-menselijke omgeving, met dieren, met 'natuur' ervaren. Het heeft ook te maken met hoe ze menselijk ingrijpen in die context ervaren. Om de relatie tussen mens en de niet-menselijke omgeving te beschrijven, wordt vaak het begrip 'natuurlijkheid' gebruikt. Die relatie wordt in sterke mate gekenmerkt door de wijze waarop de mens de natuurlijke omgeving al eeuwenlang heeft beïnvloed en naar z'n hand heeft gezet. Voorbeelden zijn fokkerij en veredeling, en het aanleggen van infrastructuur. Daarmee is er vaker sprake van cultuur (in diverse talen ook als zodanig verwoord, bijvoorbeeld in het Engelse en Franse *agriculture*) of van gedomesticeerde natuur. Onder de noemer 'cultuur en natuurlijkheid' valt onder meer de waardering voor tradities en landschap, en opvattingen over dierenwelzijn en biologische landbouw. Hierbij merken we op dat er in onze samenleving zeer uiteenlopende opvattingen bestaan over deze waarden. Bepalend is of mensen een statisch of meer dynamisch beeld hebben van cultuur- en natuurwaarden en de mate waarin ze menselijke ingrijpen in 'de natuur' geoorloofd vinden.

Net als genetische modificatie roept ook synthetische biologie ethische vragen op die vallen onder de noemer 'cultuur en natuurlijkheid'. We bespreken twee onderwerpen die eronder vallen. Het eerste onderwerp is de reductionistische benadering van de biologische wetenschap en de kritiek daarop. Het tweede onderwerp is de maakbaarheid van het leven. Dit is een nieuwe vraag die bij synthetische biologie om de hoek komt kijken: wat moeten we nu precies als leven beschouwen?

#### **Kritiek op reductionisme**

Een van de weinige ethische analyses van synthetische biologie is van de Ethics of Genomics Group. De analyse stamt uit 1999 en heeft betrekking op de minimalegenoombenadering. Deze groep ziet de minimalegenoombenadering als een voortzetting van de reductionistische benadering van leven zoals die in de twintigste eeuw is ontwikkeld. Deze benadering is succesvol gebleken, maar kent ook schaduwkanten (Cho 1999).

In de eerste plaats kan die benadering ons wetenschappelijk begrip van levende organismen beperken. Zo heeft het reductionisme weliswaar bijgedragen aan een beter begrip van cellulaire en evolutionaire processen, maar heeft het ook tot enkele misvattingen geleid, zoals de opvatting dat cellulaire organismen (bacteriën, gisten, schimmels, dieren, mensen) evolutionair zijn ontsproten aan virussen. Ook een

eenzijdige nadruk op het bestuderen van de rol van de celkern in vergelijking met andere celonderdelen leidt tot een vertekend beeld van de manier waarop cellen functioneren.

In de tweede plaats kon de wijze waarop synthetische biologie door onderzoekers en de pers wordt gepresenteerd bij burgers de indruk wekken dat leven kan worden gereduceerd tot niets dan DNA. Dit kan een bedreiging vormen voor de opvatting dat het leven iets bijzonders is, dat levende wezens met elkaar verbonden zijn, en de gedachte dat levende wezens zich onderscheiden van georganiseerde materie doordat ze bestaan. Veel mensen menen dan ook dat een reductionistische benadering van (vooral menselijk) leven niet alle dimensies van de menselijke ervaring kan verklaren. De complexe, metafysische kant van (menselijke) wezens kan niet worden verklaard door de aanwezigheid of afwezigheid van een specifieke set genen.

Het reduceren van leven tot genen of DNA is van fundamentele betekenis voor tal van kritische, maatschappelijke discussies. Een voorbeeld is de vraag waar het leven begint en wat 'het wezen' van de mens (of andere levensvormen) is. Als we het impliciete reductionisme in het minimalegenoomonderzoek doortrekken naar een definitie van menselijk leven, roept dat vragen op over het menselijke van stamcellen, embryo's in een vroegtijdig ontwikkelingsstadium en hybride embryo's, waarbij humaan DNA wordt gecombineerd met celonderdelen van andere soorten.

#### **Maakbaarheid: leven of machine?**

In discussies over maakbaarheid spelen opvattingen over de eigenheid van levende wezens van een bepaalde levensvorm een centrale rol. De synthetische biologie maakt de discussie rondom het wel of niet toekennen van intrinsieke waarde extra lastig, omdat met deze ontwikkeling de grenzen vervagen tussen 'natuurlijk' en 'kunstmatig', tussen 'leven' en 'machine'. Dit roept een groot aantal vragen op, zoals: scharen we alles wat is opgebouwd uit DNA onder de noemer 'levende materie', ook al komt het in die vorm in de natuur niet voor? Waarin onderscheidt een volledig kunstmatige cel zich van een machine? Moet zo'n cel toch als een vorm van leven worden gezien vanwege de simpele reden dat ze is opgebouwd uit DNA en zich daardoor kan vermeerderen? Wat is de referentie, wat zijn de criteria die we hanteren voor het benoemen van leven? Maakt het verschil of het – in termen van het Biobricksinitiatief – gaat om een synthetische DNA-sequentie, of om een hoger integratieniveau van onderdelen of systemen? Of besluiten we eenvoudigweg om aan machines die op de biochemische principes van DNA zijn gebaseerd en zich als 'leven' gedragen ook intrinsieke waarden toe te kennen? Doen we met synthetische biologie in feite niets anders dan wat tijdens de evolutie ook had kunnen gebeuren, of creëren we nieuwe vormen van leven die zonder menselijk ingrijpen nooit hadden kunnen ontstaan?

## 4.5 Maatschappelijke betrokkenheid en regulering

Binnen de onderzoeksgemeenschap zien we aanzetten tot zelfregulering, die sterk doen denken aan de situatie rond de gentechnologie in 1975 (zie kader). In 2006 zien onderzoekers autonomie van het onderzoek, ruimte voor creativiteit en vrijheid om te publiceren over het algemeen als belangrijke voorwaarden om nieuwe kennis te ontwikkelen. Velen onder hen hebben een sterk wantrouwen tegenover politici en de overheid, met name in de Verenigde Staten, en ervaren inmenging van buiten de onderzoeksgemeenschap al snel als een poging om DNA-synthesetechnieken te verbieden of te limiteren, waardoor onderzoek daarnaar alleen maar wordt belemmerd. Zij verzetten zich dan ook hevig tegen bemoeizucht van buiten de onderzoekswereld en beperkende regelgeving. Hun antwoord op de potentiële risico's en beveiligingsproblemen is dan ook zelfregulering. Met die insteek interviewen medewerkers van de Universiteit van Californië in Berkeley, voorafgaand aan de tweede Internationale Synthetische Biologie Conferentie in Berkeley, een aantal onderzoekers uit het veld over de veiligheid en beveiliging van hun experimenten. Op basis daarvan stellen zij een discussiestuk op met richtlijnen voor zelfregulering, met name gericht op het voorkomen van misbruik voor bioterroristische aanslagen. In dit discussiestuk doen zij een beroep op al hun collega-onderzoekers om alert te zijn op risicovolle of verdachte ontwikkelingen, en zo nodig maatregelen te nemen om ongewenste verspreiding van methoden en materialen tegen te gaan.

### Asilomar 1975: zelfregulering van het recombinant-DNA onderzoek

*In 1972 publiceert Paul Berg, biochemicus aan de Stanford University, de resultaten van zijn experimenten met de genetische modificatie van de E. coli-bacterie met genetisch materiaal van een virus. Daarmee is hij de eerste die erin slaagt een genetisch gemodificeerd organisme te maken. Op dat moment woedt er al een discussie over de risico's van de toegepaste recombinant-DNA-techniek. Op verzoek van de National Academy of Sciences stuurt Berg in 1974 een brief naar het tijdschrift Science, waarin hij oproept een eenjarig moratorium in te stellen op verdere recombinant-DNA-experimenten (Berg 1974). Samen met een aantal andere wetenschappers, onder wie de ontdekker van de dubbele helixstructuur van het DNA James Watson en viroloog David Baltimore, vormt Berg een comité dat discussieert over de potentiële risico's van deze technologie. Die discussies monden uit in een conferentie in het Californische Asilomar in februari 1975.*

*Tijdens de Asilomar Conferentie worden circa 150 experts uit de hele wereld het eens over het opheffen van het moratorium, op voorwaarde dat onderzoekers bij het verdere onderzoek strikte veiligheidsmaatregelen in acht nemen. Door gebruik te maken van 'kreupele' bacteriën die buiten het laboratorium niet kunnen overleven en een aantal inperkende maatregelen zoals luchtdichte deuren in laboratoria, zou het mogelijk zijn om de risico's te beperken. Daarnaast delen de onderzoekers het genetisch materiaal waarmee wordt gewerkt in drie risicoklassen in, afhankelijk van de herkomst. David Baltimore, inmiddels Nobelprijswinnaar, legt tijdens de tweede internationale conferentie over synthetische biologie in 2006 uit wat er vervolgens gebeurde: "De aanbevelingen van de Asilomar Conferentie werden overhandigd aan het National Institute of Health (NIH). Vervolgens stelde de NIH een Recombinant DNA Adviescommissie in. Hierdoor kon de NIH voortdurend een wetenschappelijk oordeel vragen over de veiligheid van bepaalde typen experimenten. Regelgevers kunnen zo'n oordeel niet geven. Regelgevers zouden alles hebben vastgelegd in wetgeving, waardoor je steeds terug moet naar de regelgevers als er iets verandert, en dat is erg lastig."*

*De Asilomar Conferentie wordt over het algemeen geprezen vanwege de verantwoorde wijze waarop onderzoekers met de risico's van een nieuwe technologie omgingen. Maar er zijn ook critici die erop wijzen dat de meeste deelnemers het liefst ongestoord met hun onderzoek voortgingen, en weinig zin hadden om allerlei vragen over potentiële risico's op te roepen. Onderzoekers zouden zich vooral laten leiden door het directe belang van de voortgang van hun onderzoek, en niet door het belang van anderen. Bovendien werden pogingen om maatschappelijke en ethische vraagstukken te bespreken consequent genegeerd (Wright 2001).*

### Kritiek op zelfregulering

In 1975 werd de poging tot zelfregulering door de onderzoeksgemeenschap in Asilomar, nog door de samenleving gewaardeerd. Die situatie is op drie punten sterk veranderd. Ten eerste is de organisatie van het wetenschappelijke bedrijf en de maatschappelijke status van wetenschappers veranderd. Ten tweede is de invloed van maatschappelijke organisaties op wetenschap toegenomen. Ten derde, en dit punt is gerelateerd aan de vorige tendensen, is de houding van de maatschappij ten opzichte van de wetenschap veranderd van *laissez faire* naar een roep om meer maatschappelijke betrokkenheid (en in een vroeger stadium) bij wetenschap. Dit laatste wordt vaak samengevat met de Engelse term *governance*.



### **Organisatie wetenschap is veranderd**

Sinds 1975 is het aandeel van de private financiering van het wetenschappelijk onderzoek aan universiteiten en publieke onderzoeksinstellingen flink toegenomen. Deze ontwikkeling is van invloed op de wijze waarop een belangrijk deel van het wetenschappelijke onderzoek wordt aangestuurd. Volgens Paul Rabinow, sociaal-cultureel antropoloog aan de Universiteit van Californië, was er in 1975 sprake van een wetenschappelijke elite die hoog aanzien genoot. Het onderzoek werd in hoofdzaak op Amerikaanse universiteiten uitgevoerd en rechtstreeks door de overheid gefinancierd. De onderzoeksresultaten werden verspreid via commerciële media die boven elke twijfel verheven waren, zoals *Nature*, *Science* en de *New York Times*. Hierdoor waren de deelnemers in 1975 in staat om de focus te verschuiven van 'gevaar' naar 'veiligheid'. Door vervolgens de zaak over te doen aan het National Institute of Health werd deze benadering politiek geïnstitutionaliseerd. Dertig jaar later is de hiërarchie van het onderzoekssysteem niet langer gebaseerd op status en aanzien, maar op politieke en economische macht. De autonomie van het onderzoek wordt ingeperkt door juridische, financiële en ethische belemmeringen (Rabinow 2005).

### **Maatschappelijke organisaties hebben meer invloed**

In de beginperiode van het recombinant DNA-onderzoek, pakweg tussen 1974 en 1985, protesteerden voornamelijk individuele, kritische wetenschappers tegen het onderzoek. Pas toen de eerste toepassingen marktrijp waren, halverwege de jaren tachtig, begonnen maatschappelijke organisaties zich in het debat te mengen. Anders dan dertig jaar geleden, kunnen maatschappelijke organisaties nu door hun ervaringen met de thema's in het maatschappelijke debat over de gentechnologie snel op een nieuwe ontwikkeling als de synthetische biologie reageren. Via moderne communicatietechnieken kunnen ze zich veel sneller en eenvoudiger toegang verschaffen tot informatie over nieuwe ontwikkelingen in de wetenschap en de technologie. Het internet stelt ze bovendien in staat om snel en effectief wereldwijde netwerken te mobiliseren en internationale beleidsvisies te ontwikkelen. Als geen ander verstaan deze organisaties inmiddels de kunst om in te spelen op de behoefte van de media om nieuws te maken over beloftevolle en tegelijkertijd risicovolle, en dus controversiële onderwerpen.

In de context van een kritische analyse van nanotechnologie en convergerende technologieën heeft de Group on Erosion, Technology and Concentration (ETC) synthetische biologie al in 2004 op de agenda gezet. De ETC Group analyseert de macht van grote ondernemingen en steunt maatschappelijk verantwoorde ontwikkeling van technologieën voor arme en gemarginaliseerde bevolkingsgroepen. Op het terrein van de levenswetenschappen voert de organisatie campagne tegen het octrooieren van leven en het gebruik van de zogeheten *terminator* technologie, waarmee planten steriele zaden produceren. De ETC Group is

een van de initiatiefnemers van de protestbrief aan de organisatie van de Berkeley Conferentie. In januari 2007 verschijnt een kritisch rapport over de maatschappelijke betekenis van de ontwikkelingen in de synthetische biologie onder de titel: *Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology* (ETC 2007).

### **De maatschappij wil meer en eerder betrokken worden bij onderzoek**

Daags voor de tweede Internationale Synthetische Biologie Conferentie in Berkeley sturen 35 maatschappelijke organisaties een gezamenlijke brief naar de pers en de organisatoren van de conferentie, waarin de poging van de onderzoekers tot zelfregulering wordt bekritiseerd. De brief is ondertekend door organisaties als Greenpeace, Friends of the Earth, de Canadian Farmers Union, de ETC Group, de International Center for Technology Assessment, the Indigenous People's Biodiversity Network en de Third World Network. In hun brief dringen de organisaties erop aan dat:

- de samenleving – in het bijzonder maatschappelijke organisaties en gemarginaliseerde groepen – volledig wordt betrokken bij het opzetten en organiseren van een maatschappelijke dialoog over alle aspecten en toepassingen van synthetische biologie, zowel op mondiaal als op nationaal en lokaal niveau;
- zelfregulering door onderzoekers niet effectief en ondemocratisch is. Het is niet aan de onderzoekers om een doorslaggevende stem te hebben over welk onderzoek wel en niet is toegestaan;
- ook de bredere sociaal-economische, culturele, gezondheids- en milieugevolgen van de ontwikkelingen in de synthetische biologie moeten worden meegenomen in de beleidsafweging, en niet alleen het mogelijk misbruik ervan (ETC 2006).

### **Commentaar vanuit de wetenschap**

Gezien de veranderingen in de maatschappelijke positie van wetenschappers is een bijeenkomst met alleen betrokken onderzoekers onaanvaardbaar geworden, meent sociaal-cultureel antropoloog Paul Rabinow. Ook David Baltimore is ervan overtuigd dat de onderzoeksgemeenschap geen beslissingen meer kan nemen zonder andere partijen daarin te betrekken. Toch worden maatschappelijke organisaties tot dusver niet of nauwelijks uitgenodigd om een actieve bijdrage te leveren aan de diverse conferenties en seminars over synthetische biologie, en spelen ze in de besluitvorming over het benutten van de kansen en het omgaan met de risico's van de technologie geen rol van betekenis.

Ook binnen de redacties van wetenschappelijke tijdschriften wordt het belang van maatschappelijke betrokkenheid bij ontwikkelingen in de levenswetenschappen onderschreven. Zo gaat de redactie van *Nature Biotechnology* in het redactioneel van het februari-nummer 2007 in op de rol die het onafhankelijke *Pew Initiative on Food and Biotechnology* in zes jaar tijd heeft gespeeld in de dialoog over de agrobiotechnologie



in de Verenigde Staten. Het Pew Initiative heeft meer dan twintig rapporten, *factsheets* en *briefings* gepubliceerd over veiligheidskwesties, regelgeving en de sociale, economische en ethische betekenis van de agrobiotechnologie. De redactie van *Nature Biotechnology* omschrijft het initiatief als dé te raadplegen bron voor onafhankelijke informatie over publieksacceptatie en beleidskwesties op dit terrein. In de bijeenkomsten die het Pew Initiative organiseerde, kregen alle deelnemers evenveel ruimte en gewicht in de discussie, ook al was de inbreng niet altijd gestoeld op wetenschappelijke feiten. Die werkwijze betekende volgens critici dat sommige opinies meer aandacht kregen dan ze eigenlijk verdienden. Maar *Nature Biotechnology* betoogt dat degenen die een dialoog over biotechnologieproducten niet waarderen omdat die dialoog niet altijd is gebaseerd op wetenschappelijke feiten, een fundamentele denkfout maken. De discussie ging namelijk niet alleen over uitvindingen, ontdekkingen en regulering, maar ook over producten. Voor producten is een markt nodig, en op die markt zijn het de waarden van consumenten die de doorslag geven. De industrie geeft dan wel de voorkeur aan het werk achter de schermen en lobby-activiteiten, maar het debat over die consumentenwaarden is een realiteit in de markt. Het is goed dat een discussie over die waarden wordt gemodereerd door een organisatie als het Pew Initiative, stelt *Nature Biotechnology*. Want als we wachten tot die waarden aan de orde worden gesteld door politieke commissies die vol zitten met tegenstanders, terwijl de publieke opinie negatief is en de media bloed beginnen te ruiken, is het te laat. Tegen die tijd zijn de *hearts and minds* niet meer te winnen (*Nature Biotechnology* editors 2007).

### Maatschappelijke betrokkenheid afhankelijk van de aard van de problematiek

Het is niet altijd zinvol om een groot aantal partijen bij de besluitvorming te betrekken. Daarom onderscheidt de International Risk Governance Council (IRGC) (Renn 2006) vier categorieën van risico-vraagstukken, waarop de mate en vorm van maatschappelijke betrokkenheid kan worden afgestemd: eenvoudige, complexe, onzekere en ambigue vraagstukken.

Bij eenvoudige en complexe vraagstukken is de inbreng van experts meestal voldoende. Een voorbeeld van een eenvoudig probleem is het vaststellen van de toxiciteit van chemische verbindingen. Dat kunnen we doorgaans aan toxicologen overlaten. Een voorbeeld van een complex probleem is de bijdrage van nieuwe technologieën aan duurzame ontwikkeling. Hierbij speelt een groot aantal factoren een rol, waardoor het noodzakelijk kan zijn om er meerdere, technisch- en sociaal-wetenschappelijke expertises bij te betrekken.

Onzekere en ambigue problemen vragen om meer maatschappelijke betrokkenheid. Een vraagstuk met een hoge mate van onzekerheid is

bijvoorbeeld welke ecologische effecten gesynthetiseerd DNA in het milieu heeft. Bij zo'n probleem moeten onderzoekinstellingen, bedrijven en de verantwoordelijke autoriteiten een goede balans zien te vinden tussen over- en onderbescherming van het milieu en de gezondheid. Enerzijds moeten zij de beheersingsstrategie baseren op voorzorg, en maatregelen nemen wanneer er voldoende redenen zijn om aan te nemen dat een activiteit of een product ernstige, onherstelbare schade kan veroorzaken aan gezondheid of milieu. Anderzijds moeten zij rekening houden met de robuustheid en veerkracht van biologische systemen (zoals ecosystemen en het menselijk lichaam). Dergelijke vraagstukken vereisen reflectief overleg, niet alleen met de staf van betrokken instanties en/of externe experts, maar ook met belanghebbenden uit de industrie en direct betrokken groepen (organisaties).

Ambigue vraagstukken vragen de meest uitgebreide vorm van maatschappelijke participatie. Dit soort vraagstukken wordt gedomineerd door verschillen in overtuigingen, opvattingen over wat beschermwaardig is, visies op wat goede zorg inhoudt en toekomstbeelden. Hierbij spelen vragen als 'Mag alles wat kan?' en 'Hoe ver willen we gaan?' Een voorbeeld van een ambigu vraagstuk is de verbetering van medische technieken waarmee specifieke diagnoses kunnen worden gesteld voor ziekten waarvoor (nog) geen therapie bestaat. Ook uiteenlopende vormen van *human enhancement* kunnen als ambigue vraagstukken worden beschouwd. Dit type vraagstukken vergt niet alleen betrokkenheid van direct belanghebbenden, maar ook van het algemeen publiek. Overleg hierover is nodig om gemeenschappelijke waarden te identificeren, begrip voor conflicterende visies te scheppen en opties te zoeken die mensen in staat stellen om hun eigen visie van 'een goed leven' in praktijk te brengen zonder afbreuk te doen aan de visies van anderen.

Vraagstuk	Aard van het vraagstuk			
	Eenvoudig	Complex	Onzeker	Ambigu
Bioveiligheid	█ GM █	█ SYN BIO █	█ █	█ █ █ █ █
Biologische wapens		█ GM █	█ SYN BIO █	█
Intellectueel eigendom		█ GM █	█ SYN BIO █	
Ethische vragen				GM + SYN BIO
Governance-aanpak	Expertadvies	Multi-disciplinair expertadvies	Dialog met belanghebbenden	Burgers betrekken

*De dynamiek van het debat over synthetische biologie: de overgang van genetische modificatie naar synthetische biologie leidt tot een grotere mate van complexiteit, onzekerheid en ambiguïteit van de maatschappelijke vraagstukken.*

## **Synthetische biologie als maatschappelijk vraagstuk**

Als we de (toekomstige) maatschappelijke problematiek rondom synthetische biologie willen karakteriseren, kunnen we de probleemtypologie van International Risk Governance Council daarbij gebruiken. Daarbij reflecteren we op de vier maatschappelijk issues die we in dit hoofdstuk hebben besproken: bioveiligheid, biologische wapens, intellectueel eigendom en ethische kwesties.

### ***Bioveiligheid: van eenvoudig naar onzeker en ambigu probleem***

We kunnen bioveiligheid in eerste instantie beschouwen als een relatief eenvoudig probleem. De omgang met de risico's van synthetische biologie bouwt namelijk voort op het systeem rond genetische modificatie. Het is echter de vraag of de gehanteerde risicobenadering bij een verdere ontwikkeling van de synthetische biologie afdoende is. Veel mensen denken dat de overlevings- en reproductiekansen van biologische systemen kleiner worden naarmate ze kunstmatiger zijn. Maar de algemene geldigheid van deze redenering is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd om risico's op voorhand volledig te kunnen uitsluiten. Tegen de achtergrond van de complexiteit van cellulaire processen is het vooralsnog onzeker wat de precieze effecten van nieuwe biologische (deel)systemen zullen zijn. Analyses van publieksopvattingen over genetische modificatie maken bovendien duidelijk dat risico's voortdurend worden afgewogen tegen het nut en de morele aanvaardbaarheid van deze technologie en haar toepassingen (Gaskell 2000). Het is dus mede afhankelijk van het gepercipieerde nut en de morele aanvaardbaarheid in welke mate nieuwe risico's en onzekerheid over die risico's maatschappelijk worden geaccepteerd. Daarmee kan het bioveiligheidsprobleem ook een ambigu karakter krijgen.

### ***Biologische wapens: toenemende onzekerheid***

De dreiging van bioterror kan gezien worden als een complex en onzeker probleem. Werd misbruik van nieuwe biologische kennis en methoden voor de productie van biologische wapens dertig jaar geleden niet relevant geacht, anno 2007 wordt misbruik voor het plegen van terroristische aanslagen zó reëel geacht, dat dit zelfs kan leiden tot inperking van het wetenschappelijk publicatierecht. Op dit moment is het merendeel van de DNA-synthese nog gericht op de productie van korte, enkelstrengs DNA-sequenties. Als met het voortschrijden van de technische mogelijkheden en de steeds lagere kosten van DNA-synthese het wereldwijde aanbod van langere DNA-sequenties toeneemt, dan kan dat de controle op proliferatie bemoeilijken.

### ***Intellectueel eigendom: toenemende onzekerheid over herkomst genetisch materiaal***

Voor zover de discussie over het intellectueel eigendomsrecht betrekking heeft op de toegang tot kennis en methoden lijkt er geen sprake te zijn van een wezenlijk verschil ten opzichte van de gentechnologie. De kritiek dat het toekennen van gentechnologieoctrooien nadelig uitpakt voor bijvoorbeeld ontwikkelingslanden dateert al van de jaren tachtig. Gaat het echter om het recht op het gebruik van genetische informatie, dan zorgt de synthetische biologie voor een toename van de onzekerheid over de herkomst van DNA-sequenties. Synthetische biologie maakt het namelijk mogelijk om niet alleen de DNA-sequentie van bestaand genetisch materiaal te reproduceren, maar het ook te modificeren, bijvoorbeeld door kleine veranderingen aan te brengen in de DNA-sequentie. Hierdoor vervaagt de relatie tussen de oorspronkelijke herkomst van het genetisch materiaal en het gesynthetiseerde DNA. Waar we in dit geval de grens moeten trekken tussen 'natuurlijk' en 'synthetisch' is onzeker. Dit zal hoogstwaarschijnlijk onderwerp van maatschappelijk debat worden.

### ***Ethische vragen: ambigu***

In onze pluriforme samenleving bestaan er uiteenlopende opvattingen over de maakbaarheid van leven en existentiële vragen als 'Wat is leven?'. De afgelopen jaren is uit diverse publieksonderzoeken gebleken dat dergelijke ethische vragen en overwegingen een belangrijke rol spelen in de persoonlijke oordeelsvorming van burgers over biotechnologie en levenswetenschappen. Dit leidt tot een grote diversiteit aan morele oordelen over de technologische en wetenschappelijke ontwikkelingen op deze terreinen, dus ook over synthetische biologie. Tegelijkertijd baseren burgers zich bij de keuze voor praktische toepassingen niet alleen op hun morele oordelen, maar laten ze zich ook leiden door praktische voor- en nadelen, zoals een verbetering van hun gezondheid of productkwaliteit. Daarbij kennen de meeste toepassingen zowel voordelen als nadelen. Soms schuiven mensen hun morele bezwaren terzijde als het verwachte voordeel groot is, maar het is ook mogelijk dat ze geen gebruik willen maken van verwachte voordelen vanwege de morele bezwaren of andere nadelen. Die afweging verschilt van individu tot individu en van geval tot geval, en kan vervolgens leiden tot het bijstellen van morele oordelen over de technologie. Deze dynamiek van uiteenlopende opvattingen over maakbaarheid, de afweging van gelijktijdige voor- en nadelen en morele oordeelsvorming maakt de ethische discussie over synthetische biologie tot een ambigu vraagstuk.

### ***Noodzaak van bredere maatschappelijke betrokkenheid***

Samenvattend kan worden gesteld dat de maatschappelijke discussie over synthetische biologie zeer divers is. Afhankelijk van het thema

en de fase waarin de ontwikkeling zich bevindt, heeft die discussie betrekking op deels eenvoudige, deels complexe, deels onzekere en deels ambigue vraagstukken. Met de verdere ontwikkeling van de synthetische biologie zullen de daarmee samenhangende maatschappelijke vraagstukken zich naar verwachting ontwikkelen in de richting van meer complexiteit, meer onzekerheid en meer ambiguïteit. Daarom zal het in de meeste gevallen noodzakelijk zijn om de betrokken wetenschappelijke expertise te verbreden, en onderzoekers uit de sociale wetenschappen actief bij de verdere ontwikkeling van de synthetische biologie te betrekken. Waar sprake is van (toenemende) onzekerheid en ambiguïteit moet gestreefd worden naar betrokkenheid van bredere betrokkenheid uit de samenleving noodzakelijk. Daarvoor is de afgelopen jaren een groot aantal instrumenten ontwikkeld, variërend van de ontwikkeling van scenario's met relevante maatschappelijke organisaties tot burgerpanels.

## Literatuur

Aldhous, P. (2006). Redesigning life: meet the bio-hackers. In: *New Scientist*, May 20, 2006.

Anderson, J.C., *et al.* (2004). An expanded genetic code with a quadruplet codon. In: *Proceedings National Academy of Sciences USA*, May 11, 2004, Vol. 101, No. 20, pp. 7566–7571

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

Arnold, F.H. (2006b). [www.che.caltech.edu/groups/fha/Enzyme/directed.html](http://www.che.caltech.edu/groups/fha/Enzyme/directed.html); August 2006.

Atkinson, Richard C., *et al.* (2003). Intellectual property Rights: Public Sector Collaboration for Agricultural IP Management. In: *Science*, July 11, 2003, Vol. 301, pp. 174–175.

Bain, J.D., *et al.* (1992). Ribosome-mediated incorporation of a non-standard amino acid into a peptide through expansion of the genetic code. In: *Nature*, Vol. 356, pp. 537–539.

Baker, D., *et al.* (2006). Engineering life: Building a FAB for Biology. In: *Scientific American*, June 2006, pp. 44–51.

Ball, P. (2004). Starting from scratch. In: *Nature*, Vol. 431, pp. 624–626.

Ball, P. (2005). Synthetic biology for nanotechnology. In: *Nanotechnology*, January 1, 2005, Vol. 16, pp. 1–8.

Bayer, T.S., *et al.* (2005). Programmable ligand-controlled riboregulators of eukaryotic gene expressions. In: *Nature Biotechnology*, Vol. 23, pp. 337–343

Bell, D.G. (2006). Metabolomics, modeling and machine learning in systems biology – towards an understanding of the languages of cells. In: *FEBS Journal*, Vol. 273, pp. 873–894.

Berg, P., *et al.* (1974). Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules. In: *Science*, 26 July 1974 Vol. 185, p. 303, [www.pnas.org/cgi/reprint/71/7/2593](http://www.pnas.org/cgi/reprint/71/7/2593).

Bhutkar, A. (2005). Synthetic Biology: Navigating the Challenges Ahead. In: *The Journal of Biolaw & Business*, Vol. 8, No. 2.

BioBricks Foundation (2006). BioBricks Foundation: Our Goals. [http://openwetware.org/wiki/The\\_BioBricks\\_Foundation:Our\\_Goals](http://openwetware.org/wiki/The_BioBricks_Foundation:Our_Goals).

Brent, R. (2004). A partnership between biology and engineering. In: *Nature Biotechnology*, Vol. 22, No. 10, pp. 1211–1214.

Broothaerts, W., *et al.* (2005). Gene transfer to plants by diverse species of bacteria. In: *Nature*, February 10, 2005, Vol. 433, pp. 629–633.

Brown, C. (2004). BioBricks to help reverse-engineer life. In: *EE Times*, November 6, 2004. [www.eetimes.com/news/latest/showArticle.jhtml;jsessionid=N5JMVBXM10VLSQSNDBCKHSCJUMKJVN?articleID=21700333&requestid=342683](http://www.eetimes.com/news/latest/showArticle.jhtml;jsessionid=N5JMVBXM10VLSQSNDBCKHSCJUMKJVN?articleID=21700333&requestid=342683).

CAMBIA & IRRI (2005). *Open source biotechnology alliance for international agriculture: Mapping the patent maze to forge a shared research toolkit*. December 7, 2005. [www.bios.net/daisy/bios/1374/version/live/part/4/data](http://www.bios.net/daisy/bios/1374/version/live/part/4/data).

Carina, D. (2004). Biologists launch 'open-source movement'. In: *Nature*, September 30, 2004, Vol. 431, pp. 494–494.

Carlson, R. (2003). The Pace and Proliferation of Biological Technologies, Biosecurity and bioterrorism. In: *Biodefense strategy, practice and science*, Vol. 1, No. 3, pp. 1–12.

Castle, L.A. and M.W. Lassner (2004). A New Strategy for Tolerant Crop Plants. In: *ISB News Report*, September 2004, pp. 6–8. [www.isb.vt.edu/news/2004/news04.sep.html#sep0403](http://www.isb.vt.edu/news/2004/news04.sep.html#sep0403).

CBD (1992). *Convention on Biological Diversity, Convention Text, Article 2: Use of terms*. [www.biodiv.org/convention/articles.shtml?lg=0&a=cbd-02](http://www.biodiv.org/convention/articles.shtml?lg=0&a=cbd-02).

CDC (1999). *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, U.S. Department of Human Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, Fourth Edition, April 1999. [www.cdc.gov/od/ohs/pdffiles/4th%20BMBL.pdf](http://www.cdc.gov/od/ohs/pdffiles/4th%20BMBL.pdf).

Cello, J. *et al.* (2002). Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template. In: *Science*, Vol. 297, pp. 1016–1018.

Chilton, M. (2005). Adding diversity to plant transformation. In: *Nature Biotechnology*, March 1, 2005, Vol. 23, pp. 309–310.

Cho M.K. *et al.* (1999). Ethical Considerations in Synthesizing a Minimal Genome. In: *Science*, December 10, 1999, pp. 2087–2090.

COGEM (2006). *Synthetische biologie; een onderzoeksveld met voortschrijdende gevolgen*. COGEM signalering CGM/060228-03, February 28, 2006. [www.cogem.net/pdfdb/advies/CGM060228-03.pdf](http://www.cogem.net/pdfdb/advies/CGM060228-03.pdf).

COGEM (2007). *De morele dimensies van biotechnologie*. COGEM signalering, in bewerking.

Csaba, P., *et al.* (2006). Chances and necessity in the evolution of minimal metabolic networks. In: *Nature*, Vol. 440, pp. 667–670.

Dae-Kyun, R., *et al.* (2006). Production of the antimalarial drug precursor artemesinic acid in engineered yeast. In: *Nature*, April 13, 2006, Vol. 440, pp. 940–943.

Deamer, D. (2005). A giant step towards artificial life. In: *Trends in Biotechnology*, July 7, 2005, Vol. 23, pp. 336–338.

Delmonte, C.S. and L.R.B. Mann, (2003). Variety in DNA tertiary structure. In: *Current Science*, December 10, 2003, Vol. 85 (11), pp. 1564–1570, [www.ias.ac.in/currsci/dec102003/1564.pdf](http://www.ias.ac.in/currsci/dec102003/1564.pdf).

Diamond versus Chakrabarty, 447 U.S. 303 (1980), US Supreme Court. <http://caselaw.lp.findlaw.com/scripts/getcase.pl?court=US&vol=447&invol=303>.

DuPont (2006), DuPont Tate & Lyle Bio Products Begin Bio-PDO™ Production in Tennessee, DuPont News Release, November 27, 2006.

Endy, D. (2005). Foundations for engineering biology. In: *Nature*, November 24, 2005, Vol. 438, pp. 449–453.

ETC (2004). *Nanotech News in Living Colour: An Update on White Papers, Red Flags, Green Goo (and Red Herrings)*. ETC Group Communiqué May/June 2004 Issue # 85. [www.etcgroup.org/article.asp?newsid=470](http://www.etcgroup.org/article.asp?newsid=470).

ETC (2006). *Global Coalition Sounds the Alarm on Synthetic Biology, Demands Oversight and Societal Debate*. News Release, May 19, 2006. [www.etcgroup.org/documents/NR%20Synthetic%20Bio%2019th%20May%202006.pdf](http://www.etcgroup.org/documents/NR%20Synthetic%20Bio%2019th%20May%202006.pdf).

ETC (2007). *Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology*. January 2007. [www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbioreportweb.pdf](http://www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbioreportweb.pdf).

European Commission (2005a). *Synthetic Biology: Applying Engineering to Biology, Report of a NEST High-Level Expert Group*. EUR 21796. [www.univ-poitiers.fr/recherche/documents/pcrdt7/syntheticbiology.pdf](http://www.univ-poitiers.fr/recherche/documents/pcrdt7/syntheticbiology.pdf).

European Commission (2005b). *Reference Document on Synthetic Biology, 2005/2006-NEST-PATHFINDER Initiatives*. October 2005. [www.eurosfair.prdd.fr/nest/documents/pdf/refdoc\\_synbio\\_oct2005.pdf](http://www.eurosfair.prdd.fr/nest/documents/pdf/refdoc_synbio_oct2005.pdf).

European Patent Office (1991). *Convention on the Grant of European Patents of October 1973, text as amended by the act revising Article 63 EPC of December 17, 1991*. [www.european-patent-office.org/legal/epc/e/ar53.html](http://www.european-patent-office.org/legal/epc/e/ar53.html).

European Patent Office (2003). *The Industrial Applicability Requirement*. March 11, 2003. <http://listbox.wipo.int/wilma/scp-eforum/2003/msg00014/INDAPP2.doc>.

European Science Foundation (2005). *ESF LESC Exploratory Workshop – Deconstructing Life: Synthetic Biology in Biocatalysis and Biodegradation*. Avila, Spain, October 13–16, 2005. [www.esf.org/articles/477/04068Programme0.pdf](http://www.esf.org/articles/477/04068Programme0.pdf).

Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie (1988), Richtlijn 98/44/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 juli 1998 betreffende de rechtsbescherming van biotechnologische uitvindingen. In: *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*, L 213/pp. 13-21. [http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/1998/l\\_213/l\\_21319980730nl00130021.pdf](http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/1998/l_213/l_21319980730nl00130021.pdf).

Forum Genforschung (2005). *Synthetic biology, fact sheet*. Swiss Academy of Sciences. [www.geneticresearch.ch/d/themen/documents/FactSheet\\_def\\_e.pdf](http://www.geneticresearch.ch/d/themen/documents/FactSheet_def_e.pdf).

Galperin, M.Y. (2006). Genomics update: The minimal genome keep growing. In: *Environmental Microbiology*, Vol. 8, No. 4, pp. 569–573.

Gaskell, G., *et al.* (2000). Biotechnology and the European Public. In: *Nature Biotechnology*, September 2000, Vol. 18, pp. 935–938.

Gezondheidsraad (2006), Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid, Advies aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Nr 2006/06, 27 april 2006. [www.gr.nl/pdf.php?ID=1340&p=1](http://www.gr.nl/pdf.php?ID=1340&p=1).

Glass J.I., *et al.* (2006). Essential genes of a minimal bacterium. In: *Proceedings National Academy of Sciences USA*, January 10, 2006, Vol. 103, No. 2, pp. 425–430.

Goler, J.A. (2004). *BioJADE: A design and Simulation Tool for Synthetic Biological Systems*, T.F.K. Jr. Editor, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts.

Herper, M. (2006). The Biggest DNA Ever Made. In: *Forbes*, 07.13.06. [www.forbes.com/2006/07/12/dna-artificial-genes-codon-cz\\_mh\\_0713codon.html?partner=biotech\\_newsletter](http://www.forbes.com/2006/07/12/dna-artificial-genes-codon-cz_mh_0713codon.html?partner=biotech_newsletter).

Hutchison III, C.A., *et al.* (1999). Global Transposon Mutagenesis and a Minimal Mycoplasma Genome. In: *Science*, December 10, 1999, Vol. 286, pp. 2165–2169. [www.syntheticgenomics.com/pdf/MinimalMycoplasma.pdf](http://www.syntheticgenomics.com/pdf/MinimalMycoplasma.pdf).

iGEM (2005). *Project summaries*. [http://parts.mit.edu/wiki/index.php/Igem\\_2005](http://parts.mit.edu/wiki/index.php/Igem_2005).

Isaacs, F.J., *et al.* (2004). Engineered riboregulators enable post-transcriptional control of gene expression. In: *Nature Biotechnology*, Vol. 22, pp. 841–847.

Isaacs, F.J., *et al.* (2006). RNA synthetic biology. In: *Nature Biotechnology*, Vol. 24, pp. 545–554.

J. Craig Venter Institute (2006). *Synthetic Biology*. [www.venterinstitute.org/research/](http://www.venterinstitute.org/research/).

Kanellos, M. (2004). Gates foundation to promote synthetic biology. In: *CNET News*, December 13, 2004. [http://news.com.com/Gates+foundation+to+promote+synthetic+biology/2100-1008\\_3-5489245.html](http://news.com.com/Gates+foundation+to+promote+synthetic+biology/2100-1008_3-5489245.html).

Knight T.F. (2005). Engineering novel life. In: *Molecular Systems Biology*, Vol. 1, September 13, 2005. [www.nature.com/msb/journal/v1/n1/full/msb4100028.html](http://www.nature.com/msb/journal/v1/n1/full/msb4100028.html).

Kobayashi, K. (2003). Essential *Bacillus subtilis* genes. In: *Proceedings National Academy of Sciences USA*, April 15, 2003, Vol. 100(8), pp. 4678–4683.



Koerber, J.T., *et al.* (2006). Construction of diverse adeno-associated viral libraries for directed evolution of enhanced gene delivery vehicles. In: *Nature Protocols*, Vol. 1, pp. 701–706.

Kuhn, T.S. (1962). *The structure of Scientific Revolutions*, University of Chicago Press, 1962.

Lai, K., *et al.* (2004). The Sonic Hedgehog Signaling System as a Bistable Genetic Switch. In: *Biophysical Journal*, Vol. 86, pp. 2748–2757.

Leitenberg, M. (2005). *Assessing the Biological Weapons and Bioterrorism Threat*. December 2005.  
[www.strategicstudiesinstitute.army.mil/pdffiles/PUB639.pdf](http://www.strategicstudiesinstitute.army.mil/pdffiles/PUB639.pdf).

Levskaya, A., *et al.* (2005). Engineering *Escherichia coli* to see light. In: *Nature* Vol. 438, pp. 441–442.

Lorenzo, V. de, *et al.* (2006). Synthetic Biology: challenges ahead. In: *Bioinformatics*, Vol. 22, No. 2, pp. 127–128.

Lucentini, J. (2006). Is this Life? In: *The Scientist*, Volume 20, Issue 1, January 2006. [www.the-scientist.com/article/display/18854/](http://www.the-scientist.com/article/display/18854/).

Lucassen, V., P. Schenkelaars en H. de Vriend (1990). *Oogst uit het lab: Biotechnologie en voedselproductie*. Jan van Arkel, Utrecht.

Maurer, S.M., K.V. Lucas and S. Terrell (2006). *From Understanding to Action: Community-Based Options for Improving Safety and Security in Synthetic Biology*. University of California, Berkeley, April 10, 2006.

MIT (2006), New center to focus on synthetic biology, August 3, 2006. <http://web.mit.edu/newsoffice/2006/synthetic.html>.

Morton, O. (2005). Life, Reinvented. In: *Wired Magazine*, Issue 13.01, January 2005. [www.wired.com/wired/archive/13.01/mit\\_pr.html](http://www.wired.com/wired/archive/13.01/mit_pr.html).

Nakabachi, A., *et al.* (2006), The 160-kilobase Genome of the Bacterial Endosymbiont *Carsonella*. In: *Science*, Vol. 314, p. 267.

Nature Biotechnology editors (2007), Hearts and minds. Editorial in: *Nature Biotechnology*, vol. 25, No. 2, February 2007, p. 143.

Newman, S.A. (2002). The human chimera patent initiative. In: *Lahey Clinic Medical Ethics Journal*, Vol. 9, Issue 1, p. 4, Winter 2002. [www.lahey.org/Pdf/Ethics/Winter\\_2002.pdf](http://www.lahey.org/Pdf/Ethics/Winter_2002.pdf).

Nordmann, A. (2004). *Converging Technologies – Shaping the Future of European Societies*. HLEG, Foresighting the New Technological Wave, European Commission. [http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/ntw/pdf/final\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/research/conferences/2004/ntw/pdf/final_report_en.pdf).

NSABB (2006). *Addressing biosecurity concerns related to the synthesis of select agents*, December 2006, <http://www.biosecurityboard.gov/pdf/Final%20NSABB%20Report%20on%20Synthetic%20Genomics.pdf>

Pearson, H. (2006). Genetics: What is a gene? In: *Nature*, May 2, 2006, Vol. 441, pp. 398–401.

Pennisi, E. (2005). Synthetic Biology Remakes Small Genomes. In: *Science*, November 4, 2005, Vol. 310. No. 5749, pp. 769–770.

Pfleger, B.F., *et al.* (2006). Combinatorial engineering of intergenic regions in operons tunes expression of multiple genes. In: *Nature Biotechnology*, July 26, 2006, Vol. 24, pp. 1027–1032.

Rabinow, P. (2005). *Regulating Biology: From the Cold War to Vigilance*. August 19–20, 2005, University of California, San Francisco. <http://63.251.167.36/nakfi/progressive/Life%20Engineering/rabinow/rabinow.html>.

Rasmussen, S., *et al.* (2004). Transitions from Nonliving to Living Matter. In: *Science*, February 13, 2004, Vol. 303, pp. 963–965.

Renn, O. (2006), *Risk Governance: Towards an Integrative Approach*, International Risk Governance Council, White paper No. 1, reprinted version Geneva, January 2006. [www.irgc.org/irgc/projects/risk\\_characterisation/\\_b/contentFiles/IRGC\\_WP\\_No\\_1\\_Risk\\_Governance\\_\(reprinted\\_version\).pdf](http://www.irgc.org/irgc/projects/risk_characterisation/_b/contentFiles/IRGC_WP_No_1_Risk_Governance_(reprinted_version).pdf).

Ro, D., *et al.* (2006). Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. In: *Nature*, April 13, 2006, Vol. 440, pp. 940–943.

Rogers, M. (1975). The Pandora's Box Congress. In: *Rolling Stone*, June 19, 1975, pp. 37–43; 74–78; 82.

Sample Ian (2006). Concern over creation of new life forms. In: *The Guardian*, May 22 2006. [www.guardian.co.uk/science/story/0,,1780301,00.html](http://www.guardian.co.uk/science/story/0,,1780301,00.html).

Schmidt, M. (2006). Public will fear biological accidents, not just attacks. In: *Nature*, June 29, 2006, Vol. 441, p. 1048.

Shorett, P. (2002). *Of Transgenic Mice and Men*. In: *Genewatch* Vol. 15, No. 5, September 2003, Council for Responsible Genetics. [www.genewatch.org/genewatch/articles/15-5mice.html](http://www.genewatch.org/genewatch/articles/15-5mice.html).

Singer, E. (2007). A Better Biofuel: A California biotech company is engineering microbes to produce cheap biofuels that could outcompete ethanol. In: *MIT Technology Review*, April 03, 2007. [www.technologyreview.com/Biotech/18476/](http://www.technologyreview.com/Biotech/18476/).

Sismour, A.M., *et al.* (2004). PCR amplification of DNA containing non-standard base pairs by variants of reverse transcriptase from human immunodeficiency virus-1. In: *Nucleic Acid Research*, Vol. 32, No. 2, pp. 728–735.

Sismour, A.M., *et al.* (2005). The use of thymidine analogs to improve the replication of an extra DNA base pair: a synthetic biological system. In: *Nucleic Acid Research*, Vol. 33, No. 17, pp. 5640–5646.

Stephens, C. (2003). *Madey v. Duke University: Federal Circuit Sets Limitations on the Common Law Experimental Use Exemption*. In: *Baker Botts Intellectual Property Report*, July 7, 2003. [www.imakenews.com/bakerbotts/e\\_article000166656.cfm](http://www.imakenews.com/bakerbotts/e_article000166656.cfm).

Synbiology (2005). *SYN BIOLOGY: An Analysis of Synthetic Biology Research in Europe and North America*. European Commission Framework Programme 6 Reference Contract 15357 (NEST), October 2005. [www2.spi.pt/synbiology/documents/SYNBIOLOGY\\_Literature\\_And\\_Statistical\\_Review.pdf](http://www2.spi.pt/synbiology/documents/SYNBIOLOGY_Literature_And_Statistical_Review.pdf).

Synbiology (2006). *Recommendations for stronger synthetic biology research, Synbiology*. Brussels, May 30, 2006. [www2.spi.pt/synbiology/meetings.asp](http://www2.spi.pt/synbiology/meetings.asp).

Szatmary, E. (2003). Why are there four letters in the genetic alphabet? In: *Nature Reviews*, Vol. 4, pp. 995–1001.

Tucker, J.B., and R.A. Zilinskas (2006). The Promise and Perils of Synthetic Biology. In: *The New Atlantis*, Number 12, Spring 2006, pp. 25–45. [www.thenewatlantis.com/archive/12/tuckerzilinskas.htm](http://www.thenewatlantis.com/archive/12/tuckerzilinskas.htm).

Tumpey, T.M., *et al.* (2005). Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus. In: *Science*, October 7, 2005, Vol. 310, pp. 77–80.

Turberfield, A.J., *et al.* (2003). DNA fuel for free-running nanomachines. In: *Physical Review Letters*, March 21, 2003, Volume 90, pp. 118102.

UC Berkeley (2007), BP selects UC Berkeley to lead \$500 million energy research consortium with partners Lawrence Berkeley National Lab,

University of Illinois. In: *UC Berkeley News*, 1 February 2007. [www.berkeley.edu/news/media/releases/2007/02/01\\_ebi.shtml](http://www.berkeley.edu/news/media/releases/2007/02/01_ebi.shtml).

Voigt, C.A., *et al.* (2005). Programming cellular function. In: *Nature Chemical Biology*, Vol. 1, pp. 304–307.

Woese, C.R. (2004). A New Biology for a New Century. In: *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, June 2004, Vol. 68, No. 2, pp. 173–186.

Wright, S. (2001). Legitimizing Genetic Engineering. In: *Perspectives in Biology and Medicine*, Volume 44, Number 2, Spring 2001, pp. 235–247. [www.biotech-info.net/legitimizing.html](http://www.biotech-info.net/legitimizing.html).

Wu, Y., *et al.* (2000). Efforts toward expansion of the genetic alphabet: optimization of interbase hydrophobic interactions. In: *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 122, No. 32, pp. 7621–7632.

X Prize Foundation (2006), \$10 Million Archon X PRIZE for Genomics Challenges Private Companies to Map 100 Human Genomes in 10 Days, October 4, 2006. [http://genomics.xprize.org/newsevents/press\\_releases\\_2006-10-04\\_Archon\\_X\\_PRIZE\\_for\\_Genomics.html](http://genomics.xprize.org/newsevents/press_releases_2006-10-04_Archon_X_PRIZE_for_Genomics.html).

Yang J., *et al.* (2005). High yield recombinant silk-like protein production in transgenic plants through protein targeting. In: *Transgenic Research*, 14, pp. 313–324.

Yokobayashi, Y., *et al.* (2002). Directed evolution of a genetic circuit. In: *Proceedings National Academy of Sciences USA*, Vol. 99, No. 26, pp. 16516–16518.

Zilinskas, R.A. (2006). 'Technical Barriers to Successful Biological Attacks with Synthetic Organisms'. *Security and Regulation of Experiments of Concern: A White Paper on the Ethics of Self-Governance in New Scientific Community*, Appendices pp. 8–24. Berkeley, Spring 2006. <http://gspp.berkeley.edu/iths/UC%20White%20Paper.pdf>.

Zoloth, L. (2006). 'Ethical Issues in Synthetic Biology'. *Security and Regulation of Experiments of Concern: A White Paper on the Ethics of Self-Governance in New Scientific Community*, Appendices pp. 25–37, Berkeley, Spring 2006. <http://gspp.berkeley.edu/iths/UC%20White%20Paper.pdf>.

# Verder lezen

Wilt u verder lezen over synthetische biologie? Hieronder vindt u een lijst met artikelen uit tijdschriften die redelijk toegankelijk zijn, aanvullend met enkele overzichtsartikelen.

## Artikelen uit tijdschriften

Aldhous, P. (2006). Redesigning life: Meet the bio-hackers. In: *New Scientist*, Issue 2552, 20 May 2006.  
[www.newscientist.com/channel/life/mg19025521.800-redesigning-life-meet-the-biohackers.html](http://www.newscientist.com/channel/life/mg19025521.800-redesigning-life-meet-the-biohackers.html).

Baker, D., G. Church, J. Collins, D. Endy, J. Jacobson, J. Keasling, P. Modrich, C. Smolke and R. Weiss (2006). Engineering Life: Building a FAB for Biology. In: *Scientific American*, June 2006, pp. 44-51.  
[www.sciam.com/article.cfm?chanID=sa006&colID=1&articleID=000E491E-B2F9-146C-B2F983414B7F0000](http://www.sciam.com/article.cfm?chanID=sa006&colID=1&articleID=000E491E-B2F9-146C-B2F983414B7F0000).

Brown, Ch. (2004). BioBricks to help reverse-engineer life. In: *EE Times*, 6 November 2004. [www.eetimes.com/news/latest/showArticle.jhtml;jsessionid=N5JMVbXM10VLSQSNDBCCCKHSCJUMKJVN?articleID=21700333&requestid=342683](http://www.eetimes.com/news/latest/showArticle.jhtml;jsessionid=N5JMVbXM10VLSQSNDBCCCKHSCJUMKJVN?articleID=21700333&requestid=342683)

Knight Thomas F. (2005), Engineering novel life, In: *Molecular Systems Biology* 1, 13 September 2005.  
[www.nature.com/msb/journal/v1/n1/full/msb4100028.html](http://www.nature.com/msb/journal/v1/n1/full/msb4100028.html).

Lucentini, J. (2006). Is this Life? In: *The Scientist*, Volume 20, Issue 1, January 2006. [www.the-scientist.com/article/display/18854/](http://www.the-scientist.com/article/display/18854/)

Morton, O. (2005). Life, Reinvented. In: *Wired Magazine*, Issue 13.01, January 2005. [www.wired.com/wired/archive/13.01/mit\\_pr.html](http://www.wired.com/wired/archive/13.01/mit_pr.html)

## Overzichtartikelen

Christopher Voight, A. (2006). Genetic parts to program bacteria, In: *Current Opinion in Biotechnology* Volume 17 pp. 548-557. [www.asean-biotechnology.info/Abstract/21020227.pdf](http://www.asean-biotechnology.info/Abstract/21020227.pdf).

COGEM (2006), Synthetische biologie; een onderzoeksveld met voortschrijdende gevolgen, COGEM signalering CGM/060228-03, 28 februari 2006. [www.cogem.net/pdfdb/advies/CGM060228-03.pdf](http://www.cogem.net/pdfdb/advies/CGM060228-03.pdf).

Deamer, D. (2005). A giant step towards artificial life? In: *Trends in Biotechnology*, Vol. 23, page 336- 338, 7 July 2005.

ETC (2007), Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology, Action Group on Erosion, Technology and Concentration, January 2007.  
[www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbioreportweb.pdf](http://www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbioreportweb.pdf)

European Commission (2005), Synthetic Biology Applying Engineering to Biology: Report of a NEST High-Level Expert Group, Directorate-General for Research. [ftp://ftp.cordis.lu/pub/nest/docs/synthetic-biology\\_b5\\_eur21796\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.lu/pub/nest/docs/synthetic-biology_b5_eur21796_en.pdf).

Maurer Stephen M., K.V. Lucas and S. Terrell (2006). From Understanding to Action: Community-Based Options for Improving Safety and Security in Synthetic Biology, Goldman School of Public Policy & University of California at Berkeley, April 15, 2006.  
<http://gspp.berkeley.edu/iths/UC%20White%20Paper.pdf>.

Tucker, J.B. and R.A. Zilinskas (2006). The Promise and Perils of Synthetic Biology. In: *The New Atlantis*, Number 12, Spring 2006, pp. 25-45. [www.thenewatlantis.com/archive/12/tuckerzilinskas.htm](http://www.thenewatlantis.com/archive/12/tuckerzilinskas.htm).

Zoloth, L. (2006). *Ethical Issues in Synthetic Biology: Security and Regulation of Experiments of Concern: A White Paper on the Ethics of Self-Governance in New Scientific Community*, Town Hall Meeting Series, Spring, 2006.  
<http://gspp.berkeley.edu/iths/UC%20White%20Paper.pdf>.

# Begrippenlijst

BANG	Vooral door maatschappelijke organisaties gebruikte afkorting voor Bits, Atomen, Neuronen en Genen. In de Verenigde Staten ook wel aangeduid met de afkorting NBIC: Nanotechnologie, Biotechnologie, Informatietechnologie en Cognitieve neurowetenschappen die beschouwd worden als 'convergerende technologieën'.
Biobricks	Gestandaardiseerde biologische bouwstenen, te gebruiken voor het ontwerpen en construeren van onderdelen die specifieke taken kunnen vervullen, en die op hun beurt ingezet kunnen worden bij de constructie van biologische systemen.
Biopolymeren	Een polymeer is een molecuul dat bestaat uit een opeenvolging van een of meerdere identieke of soortgelijke onderdelen (monomere eenheden) die aan elkaar zijn gekoppeld. Eiwitten en polysacchariden (suikers) zijn natuurlijke polymeren. Een concreet voorbeeld van een biopolymeer is chitine, het skeletschild van insecten.
DNA	Desoxyribonucleïnezuur, de drager van erfelijke informatie.
Eukaryoten	Eukaryotische cellen zijn cellen met een volledige celbouw. Zij bezitten – in tegenstelling tot prokaryotische cellen – een celkern waarin het DNA is verpakt. Meercellige organismen zoals mensen, vissen, vogels en planten zijn eukaryoot. Er zijn echter ook eencellige eukaryoten, zoals gisten.
Gen	DNA-sequentie die de informatie bevat voor de productie van een eiwit.
Genexpressie	De vertaling van een gen in een eiwit. Dit gebeurt via een aantal tussenstappen.

Genomics	Wetenschap die zich bezighoudt met het in kaart brengen van het totale genoom van een organisme en de functies van de genen.	NBIC	Vooral in de Verenigde Staten gebruikte afkorting voor Nanotechnologie, Biotechnologie, Informatietechnologie en Cognitieve neurowetenschappen, die beschouwd worden als 'convergerende technologieën'. Door maatschappelijke organisaties ook wel aangeduid met de afkorting BANG: Bits, Atomen, Neuronen en Genen.
Genoom	De verzameling van alle genen van een organisme.		
Gentechnologie (genetische modificatie)	Het aanbrengen van veranderingen in de samenstelling van het genetisch materiaal van een organisme op een wijze die in de natuur niet mogelijk is. Daarbij wordt gebruikgemaakt van diverse technieken die het mogelijk maken om specifieke genen te identificeren, uit het oorspronkelijk genoom te isoleren en vervolgens bij een ander genoom in te brengen. Ook is het mogelijk om de expressie van genen in een organisme stil te leggen. Er wordt wel onderscheid gemaakt tussen cis-genese en transgenese. Cisgenese betreft genetische modificatie binnen de soort en kruisbare verwanten. Van transgenese is sprake als het donororganisme en het gastheerorganisme niet soortverwant zijn.	Nucleotide	Bouwsteen van het DNA. We kennen vier (of vijf) natuurlijke nucleotiden: Adenine (A), Guanine (G), Cytosine (C) en Thymine (T) of Uracil (U). Dubbelstrengs DNA wordt gevormd doordat er complementaire paren van nucleotiden worden gevormd: Adenine met Thymine (of Uracil) en Guanine met Cytosine. Een willekeurige DNA-volgorde kan dus geschreven worden als CCGTAAGTAATC. Dóe specifieke volgorde heeft dan GGCATTCATTAG als complement.
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Een bacterie behorend tot de mycoplasma-bacteriën die leeft als een parasiet in zoogdieren. Het is met 517 genen voor zover bekend het organisme met het kleinste genoom.	Oligonucleotiden	Op basis van basen gesynthetiseerde enkelstrengs DNA- en RNA-fragmenten, meestal 160 tot 200 baseparen lang.
Nanobiotechnologie	De verbinding tussen moleculaire nanotechnologie en moleculaire biologie, waarbij de organisatie van moleculaire processen in levende cellen worden opgevat als een machinerie op nanoschaal	Prokaryoten	Een prokaryote cel is een cel zonder celkern. Dat betekent dat het DNA zich niet in een apart compartiment (de celkern) bevindt binnen de cel, maar los door de cel zweeft. Voorbeelden hiervan zijn de bacteriën en de archaebacteriën.
Nanotechnologie	De techniek die het mogelijk maakt te werken met deeltjes in de orde van grootte van een nanometer, één miljardste meter. Dit is de gemiddelde schaal van atomen en moleculen.	RNA	Rinonucleïnezuur, dat het genetisch materiaal vormt van sommige virussen. Er zijn verschillende soorten RNA. Messenger- en transfer-RNA spelen een rol in de vertaling van het DNA in eiwitten. Kleine stukjes micro-RNA spelen een rol in de regulering en het tot expressie komen van genen.
		Sonic hedgehog-eiwit	Eiwit met een stekelig uiterlijk dat is vernoemd naar het egeltje Sonic. Sonic is de hoofdfiguur in een computerspel. Sonic hedgehog is een belangrijk eiwit in de ontwikkeling van embryo's. Stoornissen in dit eiwit leiden tot afwijkingen in de aanleg van armen, cyclopie of zelfs de dood.



## Vorzorgsprincipe

Wanneer er voldoende redenen zijn om aan te nemen dat een activiteit of een product ernstige, onherstelbare schade kan veroorzaken aan gezondheid of milieu moeten er maatregelen genomen worden. Die maatregelen kunnen zijn: als het over een activiteit gaat, deze activiteit verminderen of voorkomen. Gaat het om een product, dan kan men het product verbieden. Er moet niet noodzakelijk een onweerlegbaar oorzakelijk verband zijn tussen de activiteit of het product en de vermeende schade.

## Over de auteurs

**Huib de Vriend** adviseert met zijn bureau LIS (*Life sciences, Innovation & Society*) Consult over maatschappelijk verantwoorde innovatie in de biotechnologie. Hij studeerde Cultuurtechniek in Wageningen en is meer dan twintig jaar actief in het maatschappelijk debat over genetechnologie. Met diverse publicaties en activiteiten droeg hij bij aan de agendering van de genetechnologie en de behartiging van de belangen van consumenten. Hij verrichtte onderzoek naar duurzaamheid, veiligheid, keuzevrijheid en publiekspercepties van genetechnologie en *genomics*. Hij was betrokken bij verschillende initiatieven voor dialoog tussen het bedrijfsleven, onderzoeksinstituten, overheid en maatschappelijke organisaties.

**Rinie van Est** is coördinator / trendcatcher bij de afdeling Technology Assessment van het Rathenau Instituut. Hij studeerde technische natuurkunde aan de TU Eindhoven en politicologie aan de Universiteit van Amsterdam (UvA). In 1999 promoveerde hij op het bestuurskundige proefschrift *Winds of Change*, over de interactie tussen politiek, techniek en economie op het gebied van windenergie in Californië en Denemarken. Sinds 1997 werkt Van Est bij het Rathenau Instituut als specialist TA-methoden. De afgelopen jaren deed hij onderzoek naar de vier sleuteltechnologieën: *genomics*, nanotechnologie, ICT en hersenwetenschappen. Hij werkt één dag in de week als docent Technology Assessment en Foresight aan de faculteit Technologie Management van de TU Eindhoven.

**Bart Walhout** is projectmedewerker bij het Rathenau Instituut. Hij is opgeleid als ontwerper in de elektronica. Aan de faculteit Techniek en Maatschappij van de Technische Universiteit Eindhoven studeerde hij af op overheidsbeleid in de maatschappelijke controverses rondom biotechnologie. Voor het Rathenau Instituut voerde hij projecten op het gebied van nanotechnologie en de convergentie van nanotechnologie, biotechnologie, informatietechnologie en cognitieve wetenschappen. Synthetische biologie is een voorbeeld van de mogelijkheden die de convergentie van deze wetenschaps- en technologiegebieden biedt.

