

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
dhr. J.J. Atsma
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 5 juni 2012
KENMERK CGM/120605-03
ONDERWERP Advies: klonering van een synthetische DNA sequentie in *Escherichia coli*

Geachte heer Atsma,

Naar aanleiding van een aanvraag tot wijziging van vergunning IG 09-13/04 met de titel 'Expressie, karakterisatie en structuuronderzoek aan eiwitten' van U-protein Express B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting

Advies

De COGEM is gevraagd te adviseren over inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met een door de mens gesynthetiseerde DNA sequentie. De gezuiverde DNA sequentie codeert voor een eiwit waarvan de éénletterige aminozuurvolgorde te lezen is als artikel één van de Engelstalige versie van de Universele verklaring van de rechten van de mens en zal worden gebruikt in een kunstproject. De aanvrager zal ook proberen om het DNA fragment in animale cellen tot expressie te brengen.

De aanvrager heeft een bioinformatische analyse uitgevoerd om te bepalen of de DNA sequentie mogelijk voor een schadelijk eiwit codeert. Uit deze analyse blijkt dat de afgeleide aminozuursequentie geen overeenkomst heeft met bekende allergenen of toxines. Indien er na expressie een functioneel eiwit ontstaat, is de kans verwaarloosbaar klein dat het eiwit schadelijke eigenschappen heeft.

Op basis van deze gegevens is de COGEM van mening dat de laboratoriumwerkzaamheden op ML-I inperkingsniveau uitgevoerd kunnen worden. Op dit inperkingsniveau en onder navolging van de werkvoorschriften die hiervoor gelden, acht de COGEM de risico's van de voorgenomen werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Signalering

De COGEM merkt op dat de combinatie van kunst en DNA-technologie kan bijdragen aan een verbreding van de kijk op de biotechnologie, maar mogelijk ook tot maatschappelijke bezwaren kan leiden. Zij signaleert dat de overheid zich bewust moet zijn van mogelijke reacties en voorbereid moet zijn op kritische vragen die vanuit de samenleving, de wetenschap of het bedrijfsleven gesteld kunnen worden.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs
Dr. I. van der Leij

Klonering van een synthetische DNA sequentie in *Escherichia coli*

COGEM advies CGM/120605-03

Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de wijziging van een vergunning getiteld 'Expressie, karakterisatie en structuuronderzoek aan eiwitten.' De aanvrager, U-protein Express B.V., wil een synthetische DNA sequentie met een lengte van 549 basen paren in *Escherichia coli* kloneren om het betreffende DNA fragment te vermenigvuldigen. Het gezuiverde DNA fragment wordt gebruikt in een kunstproject dat op de website van de kunstenares bekend staat als '*Blighted by Kenning*'.¹ De kunstenares wil het gezuiverde DNA fragment, waarvan de afgeleide aminozuursequentie codeert voor artikel één van de Engelstalige versie van de Universele verklaring van de rechten van de mens, op appels aanbrenge en naar verschillende laboratoria over de wereld versturen. De deelnemende laboratoria wordt gevraagd de DNA sequentie te achterhalen en de ontcijferde code, samen met kopieën van labjournaals, prints van sequenties etc. terug te sturen naar de kunstenares. Deze documenten zullen onderdeel uitmaken van een expositie over het project.

De aanvrager zal ook een poging ondernemen om het synthetische DNA fragment in animale cellen tot expressie te brengen. Daartoe zal de sequentie in een geschikte vector geherkloneerd worden en vervolgens worden getransfecteerd in animale cellen. De vector zal volgens de aanvragers niet worden gebruikt op de appels, maar alleen voor het induceren van eiwitexpressie in het laboratorium. Indien het experiment succesvol is, zal het gezuiverde eiwit onderdeel uitmaken van de tentoonstelling.

De COGEM is gevraagd te adviseren over het inperkingsniveau waarop de laboratoriumwerkzaamheden plaats moeten vinden.

Overweging

Het aanbrenge van gezuiverd DNA (ook wel naakt DNA genoemd) op appels en het versturen van deze appels valt niet onder de bepalingen van het Besluit ggo.² Naakt DNA bevat geen eigenschappen van een levend organisme of virus, waardoor er geen sprake van een genetisch gemodificeerd organisme (ggo).³ De COGEM is alleen advies gevraagd over de laboratoriumwerkzaamheden die onder het besluit vallen.

Voor de gangbare risicoanalyse van het ingeperkt gebruik van ggo's is kennis over de te kloneren sequentie vereist. Deze kennis kan gebaseerd zijn op de functie in het organisme waar het gen uit afkomstig is, maar ook op de eigenschappen van het donororganisme. Aangezien het hier een nieuwe sequentie betreft die niet in de natuur voorkomt is dit echter niet mogelijk. Een andere aanpak voor de risicoanalyse betreft de vergelijking met bekende sequenties via een bioinformatische analyse. De aanvrager is verzocht een bioinformatische analyse uit te voeren om

te bepalen of de synthetische DNA sequentie in onderhavige aanvraag mogelijk voor een schadelijk genproduct codeert.

Om na te gaan of de ontworpen DNA sequentie overeenkomsten vertoont met bekende toxines of allergenen heeft de aanvrager een BLASTx search uitgevoerd tegen de NCBI database.⁴ Hierbij werd de gesynthetiseerde DNA sequentie in zes open reading frames (ORFs) vergeleken met alle bekende sequenties. Daarnaast heeft de aanvrager de aminozuursequentie geanalyseerd in een database met eiwitsequenties van bekende virulentiefactoren en pathogene bacteriën.⁵ Tot slot is de sequentie van het synthetische eiwit vergeleken met die van bekende resistentiegenen tegen antibiotica.^{6,7} De COGEM merkt op dat de door aanvrager opgegeven sequentie-lengte niet eenduidig is weergegeven. In de aanvraag is sprake van een synthetisch DNA fragment van 549 basenparen terwijl de weergegeven sequenties in de bijlagen van de aanvraag 540 bp of 543 bp lang zijn. Verder wordt het DNA fragment voor de kloneringswerkzaamheden voorafgegaan en beëindigd door M13 primersequenties welke ook tot het stukje synthetisch DNA gerekend kunnen worden. Echter, deze verschillen hebben geen invloed op de uitkomst van de bioinformatische analyse.

Hoewel de bioinformatica zijn beperkingen kent, geeft de sequentie-analyse via BLAST searches een goed beeld van de sequentie-overeenkomsten met bekende eiwitten. Uit de door aanvrager uitgevoerde BLAST searches met zowel de DNA sequentie als de aminozuur sequentie komt geen overeenkomst met bekende allergenen of toxines naar voren. Hieruit concludeert de COGEM dat de kans dat deze synthetische DNA sequentie voor bekende schadelijke eiwitten codeert verwaarloosbaar klein is.

De aanvrager zal een poging ondernemen om het DNA fragment in animale cellen tot expressie te brengen. Daartoe zal de sequentie in een geschikte vector geherkloneerd worden en vervolgens worden getransfecteerd in animale cellen. Aangezien de aminozuursequentie van dit synthetische gen volgens de aanvrager sterk afwijkt van in de natuur voorkomende eiwitten, wordt de kans dat de aminozuursequentie zich tot een functioneel eiwit kan vouwen zeer laag geschat. De COGEM onderschrijft deze conclusie. Indien er toch een functioneel eiwit wordt geproduceerd is de kans verwaarloosbaar klein dat het eiwit schadelijke effecten geeft, omdat de aminozuursequentie geen significante gelijkenis vertoont met bekende eiwitten, inclusief toxines of allergenen.

Advies

Op basis van afwezigheid van sequentie-overeenkomsten met bekende schadelijke genproducten, is de COGEM van mening dat de kloneringswerkzaamheden in *E. coli* en de transfectie van animale cellen op ML-I inperkingsniveau uitgevoerd kunnen worden. Op dit inperkingsniveau en onder navolging van de werkvoorschriften die hiervoor gelden, acht de COGEM de risico's van de werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Referenties

1. www.artforeating.co.uk/restaurant/index.php?/blighted-by-ken/project-overview/
2. VROM (2004). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen
3. Gene therapy with naked DNA: Potential steps towards deregulation
4. Basic Local Alignment Search Tool: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>
5. Virulence factors of pathogenic bacteria: <http://www.mgc.ac.cn/VFs>
6. Antibiotic Resistance Genes Database: <http://ardb.cbcb.umd.edu>
7. Resistance Gene Identifier: <http://arpcard.mcmaster.ca>

Mogelijke reacties op poging van kunstenaars om gentechttaboe te doorbreken

COGEM signalering CGM/120605-04

Kunst is een uiting van originaliteit, creativiteit en emotie en kan worden gebruikt om een boodschap over te brengen of een discussie los te maken. De toepassing van genetische modificatie en DNA-technologie roept al jaren discussie op in de maatschappij. Terugkerende thema's in het maatschappelijke debat zijn onder andere de veiligheid voor mens en milieu, de mogelijke kansen of bedreigingen voor gezondheid en welzijn en de mogelijke impact op de natuur. De combinatie van kunst en DNA-technologie kan bijdragen aan een verbreding van de kijk op de biotechnologie, maar kan mogelijk ook tot maatschappelijke bezwaren leiden.

De kunstenaars beoogt met het onderhavige project een alternatieve visie te presenteren voor de in haar ogen vaak negatieve benaderingen van genetica door de media.¹ Zij wil met haar project laten zien dat kunst en technologie kunnen bijdragen aan de verspreiding van de meest waardevolle verworvenheden van de mensheid, namelijk de Universele verklaring voor de rechten van de mens. Zij wil daarbij een symbolische daad stellen door bij de opening van de tentoonstelling een van de appels te eten en vraagt de wetenschappers die aan het project meewerken hetzelfde te doen. Het project wordt gefinancierd door het Netherlands Genomics Initiative (NGI) en het Netherlands Proteomics Centre (NPC, onderdeel van het NGI).

De COGEM geeft geen oordeel over het nut van experimenten noch het kader waarin deze experimenten worden uitgevoerd. Zij signaleert echter dat de overheid zich bewust moet zijn van mogelijke maatschappelijke reacties en voorbereid moet zijn op vragen die vanuit de samenleving, de wetenschap of het bedrijfsleven gesteld kunnen worden naar aanleiding van het onderhavige kunst project.

Eenzijds kan het gebruik van DNA-technologie in kunstprojecten de wetenschap dichterbij de mens brengen. Het kunstproject laat zien dat DNA-technologie niet altijd genetische modificatie inhoudt en ook voor creatieve doeleinden kan worden gebruikt. De appel is een veel gegeten vrucht en door dit te gebruiken als transportmiddel voor een boodschap die is gecodeerd in het naakte DNA, zou het kunstproject mogelijk kunnen bijdragen aan de verdere inburgering van biotechnologie. De appel heeft ook een culturele connotatie door de rol in het verhaal over de zondeval in het boek Genesis waarin Eva van de appel eet.

Anderzijds kunnen er vanuit sommige groeperingen in de maatschappij en de wetenschap vraagtekens worden geplaatst bij het gebruik van DNA-technologie voor kunstzinnige doeleinden. Een belangrijk argument in deze discussie betreft het knutselen met de bouwstenen van het leven. De inzet van DNA-technologie ten behoeve van een kunstproject kan door sommige mensen als ethisch onverantwoord worden ervaren.

Hoewel het opzoeken van grenzen kenmerkend is voor kunst, kan het gebruik van voedsel voor kunstprojecten in combinatie met biotechnologie bezwaren oproepen. De kunstenares wil bij de opening van de tentoonstelling een van de appels opeten. Mensen hechten een gevoelsmatige of intuïtieve waarde aan onbewerkte en “natuurlijke” voedselproducten. Veel consumenten staan terughoudend of negatief tegenover het binnenkrijgen van “vreemd” DNA via voedsel.

Ook kunnen wetenschappers van mening zijn dat DNA-technologie een overwegend serieuze zaak is die alleen voor bepaalde doelen, zoals verbetering van de volksgezondheid en de voedselvoorziening, gebruikt mag worden. Het onderhavige kunstproject zou in de ogen van sommige wetenschappers biowetenschappen mogelijk kunnen ridiculiseren.

Verder zouden appelproducenten bezwaren kunnen hebben, omdat zij bevreesd zijn dat het project een mogelijk nadelige invloed kan hebben op het imago en zo op de afzet van de appel en uiteindelijk op de fruitteeltsector als geheel.

Een regelmatig terugkerend thema in de discussie bij verschillende vormen van kunst betreft de publieke financiering. Het besteden van overheidsgeld door het NGI en het NPC aan dit project zou mogelijk discussie kunnen oproepen. Mede omdat dit project door sommige mensen als het propageren van DNA-technologie kan worden ervaren.

De betrokken kunstenaar lijkt zich met een website en een geplande tentoonstelling bewust te zijn van de noodzaak van een goed communicatieplan. Ook de overheid moet hier oog voor hebben. Met deze signalering beoogt de COGEM de overheid te wijzen op vragen en opmerkingen waarmee zij mogelijk als vergunningverlener en indirecte financier geconfronteerd kan worden.

Referenties

1. www.artforeating.co.uk/restaurant/index.php?/blighted-by-ken/project-overview/