

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
Ch.A. Jansen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 26 augustus 2024
KENMERK CGM/240826-01
ONDERWERP Aanbiedingsbrief bij onderzoeksrapport over gg-bacteriofagen

Geachte heer Jansen,

Onderzoek naar bacteriofagen – virussen die bacteriën infecteren en doden – staat al enige jaren in de belangstelling. Bacteriofagen kunnen onder andere worden ingezet om bacteriële infecties bij de mens te bestrijden, of om voedselinfecties te voorkomen. In 2008 heeft de COGEM verkennend onderzoek laten uitvoeren naar de toepassingen van genetische modificatie van bacteriofagen.¹ Destijds bleek dat onderzoek naar genetisch gemodificeerde (gg-)bacteriofagen nog geen grote vlucht had genomen en het gebruik ervan nog beperkt was tot het niveau van wetenschappelijk onderzoek in het laboratorium.² Om inzicht te krijgen of er de afgelopen 16 jaar nieuwe ontwikkelingen zijn geweest op het gebied van de genetisch gemodificeerde bacteriofagen, en welke potentiële milieurisico's hieraan verbonden zijn, heeft de COGEM een literatuurstudie laten uitvoeren. Hieruit blijkt dat het aantal toepassingen met gg-bacteriofagen sterk is toegenomen, en dat deze in veel uiteenlopende toepassingsgebieden (milieu, industrie, landbouw, en medisch veterinaire toepassingen) onderzocht worden. Van commercialisering van gg-bacteriofagen is nog geen sprake.

Het onderzoek is uitgevoerd door Perseus B.V., en de resultaten zijn beschreven in het rapport '[Advances in the application of GM phages in research, development and industry. Inventory of the current developments in genetically modified bacteriophages and outlook on characteristics relevant for risk assessment](#)' (CGM 2024-02).

-
1. Van der Vlugt RAA & Verbeek M (2008). Bacteriophages: therapeutics and alternative applications. COGEM onderzoeksrapport CGM 2008-03
 2. COGEM (2008). Signalerende aanbiedingsbrief: 'Bacteriophages: therapeutics and alternative applications'. CGM/081007-01



1. Inhoud onderzoeksrapport

In het rapport wordt ingegaan op de eigenschappen en verschillende toepassingen van wildtype bacteriofagen, en de technieken die gebruikt worden om gg-bacteriofagen te ontwikkelen. Ook wordt uiteengezet voor welke doeleinden genetische modificatie van bacteriofagen toegepast kan worden. Tenslotte is gekeken in welke ontwikkelingsfase onderzoek met (gg-)bacteriofagen zich bevindt. Hiervoor zijn verschillende wetenschappelijke literatuur- en octrooidatabases geraadpleegd, alsook publicaties van (inter)nationale instanties die zich bezig houden met biologische veiligheid. Tevens is gekeken naar welke richtlijnen en richtsnoeren reeds beschikbaar zijn om mogelijke milieurisico's van gg-bacteriofagen in kaart te brengen.

1.1 Kenmerken van bacteriofagen

Bacteriofagen worden onderscheiden op basis van hun genoom (DNA of RNA, en enkel- of dubbelstrengs). Verreweg de meeste bestudeerde bacteriofagen zijn de zogenaamde 'tailed phages'. Deze beschikken over een dubbelstrengs DNA-genoom tussen de 18 tot 500 kilobasen. Om hun levenscyclus te voltooien, kan het voor sommige bacteriofagen noodzakelijk zijn om het faaggenoom eerst te integreren in het bacteriële genoom, alvorens nieuwe faagdeeltjes gevormd worden. Het geïntegreerde faaggenoom wordt ook wel een profaag genoemd, en wordt doorgegeven aan dochtercellen. Andere bacteriofagen vormen na infectie van de bacterie direct nieuwe faagdeeltjes. Deze deeltjes komen vrij door lysis van de bacterie, of transport door het celmembraan.

Veel bacteriofagen hebben een zeer klein gastheerbereik: infectie is vaak beperkt tot een specifieke bacteriesoort, of tot bepaalde stammen binnen een soort. In het rapport worden verschillende aspecten genoemd die betrokken zijn bij het bepalen van het gastheerbereik. Ook wordt ingegaan op de verschillende eigenschappen waarover zowel bacteriofagen als bacteriën beschikken om wederzijdse resistentie te creëren en tegen te gaan.

1.2 Toepassingen van (gg-)bacteriofagen

Wildtype bacteriofagen worden in verschillende toepassingsgebieden ingezet. Verscheidene commercieel beschikbare faagproducten (waarbij de beschikbaarheid kan verschillen per land) worden ingezet ter bestrijding van bacteriële ziekten in planten of om bacteriële contaminatie van voedsel tegen te gaan. Ook in de humane geneeskunde wordt onderzoek gedaan naar toepassing van bacteriofagen, en op veterinair vlak zijn enkele bacteriofaagproducten gecommercialiseerd ter bestrijding van bacteriële infecties in vee en huisdieren. Bacteriofagen kunnen ook worden ingezet als biosensoren waarmee (pathogene) bacteriën gedetecteerd kunnen worden in bijvoorbeeld klinische monsters, voedselproducten of afvalwater.

Bacteriofagen kunnen genetisch gemodificeerd worden, dat vaak als doel heeft de bacteriofagen veiliger te maken (bijvoorbeeld door te zorgen dat het faaggenoom niet integreert in de bacterie), faagresistentie te vermijden, een betere antibacteriële activiteit of breder gastheerbereik te verkrijgen, of om de stabiliteit te verbeteren. Onderzoek naar gg-fagen richt zich op verschillende toepassingsgebieden. Zo worden gg-fagen ook onderzocht als vectoren om genetische informatie naar humane



of dierlijke cellen over te brengen (genoverdrachtssysteem), om tumorgroei te remmen, als vaccin tegen verschillende infectieziekten of om (tijdelijke) onvruchtbaarheid in dieren te induceren (immunocontraceptie). Ook kunnen gg-fagen in de diagnostiek worden ingezet, en wordt onderzoek gedaan naar gg-fagen om biomaterialen te ontwikkelen. Hoewel er veel ontwikkelingen zijn op verschillende toepassingsgebieden, zijn er nog geen commercieel beschikbare toepassingen van gg-fagen, op enkele commercieel beschikbare diagnostische kits na.

1.3 Aandachtspunten in het kader van de milieurisicobeoordeling van gg-bacteriofagen

In het rapport worden verschillende factoren genoemd die in het kader van de milieurisicobeoordeling van gg-bacteriofagen relevant kunnen zijn, bijvoorbeeld de overdracht van genetisch materiaal van de gg-bacteriofaag naar bacteriën, aanpassing van eigenschappen zoals het gastheerbereik, veranderingen in de levenscyclus en verhoogde stabiliteit. Er wordt opgemerkt dat er nog geen duidelijk afwegingskader is specifiek voor gg-bacteriofagen waarmee de milieurisico's in kaart kunnen worden gebracht, en dat de huidige richtsnoeren (o.a. opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA)) zich voornamelijk richten op wildtype bacteriofagen (faagtherapie en toepassing van bacteriofagen bij voedselproductie). Deze richtsnoeren houden echter geen rekening met de unieke eigenschappen die gg-bacteriofagen kunnen hebben.

2. Conclusie van de COGEM

Het rapport biedt een uitgebreid overzicht van de huidige kennis van bacteriofagen, de technieken om bacteriofagen genetisch te modificeren en de toepassingen van zowel wildtype als gg-fagen in verschillende vakgebieden. Het onderzoeksveld van de (gg-)bacteriofagen is enorm en ontwikkelt zich snel. Ten opzichte van het voorgaande rapport uit 2008 waarin de ontwikkelingen binnen het veld van de gg-bacteriofagen destijds geïnterpreteerd zijn, is in het huidige rapport een duidelijke toename van het aantal toepassingsgebieden zichtbaar. Ook op therapeutisch gebied zijn veel ontwikkelingen gaande, zoals het gebruik als genoverdrachtssysteem, als vaccinplatform, en immunocontraceptie bij dieren.

Hoewel het onderzoek met betrekking tot gg-fagen zich op verschillende terreinen blijft ontwikkelen, zijn er in het onderzoek geen gg-fagen geïdentificeerd die op dit moment commercieel toegepast worden, op enkele diagnostische testen na. Ook blijkt uit het rapport dat voor de risicobeoordeling van bepaalde wildtype faagtoepassingen enkele richtsnoeren zijn opgesteld (o.a. door de EMA en EFSA), maar dat deze ontbreken voor gg-bacteriofagen. De COGEM signaleert dat door verandering van eigenschappen van gg-bacteriofagen, deze huidige richtsnoeren niet altijd toereikend zullen zijn. Mede gezien de vele ontwikkelingen op het gebied van gg-fagen is het proactief ontwikkelen van specifieke EU-brede afwegingskaders voor gg-bacteriofagen nodig om te voorkomen dat veel-



belovende (commerciële) toepassingen onnodig geblokkeerd worden doordat een risicobeoordeling nog niet uitgevoerd kan worden.

De COGEM zal de ontwikkelingen rondom gg-bacteriofagen blijven monitoren en waar nodig u informeren over nieuwe ontwikkelingen en toepassingen die om een reactie van de overheid vragen.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c.

- Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal