



Directie Milieu, Kwaliteit en Gezondheid

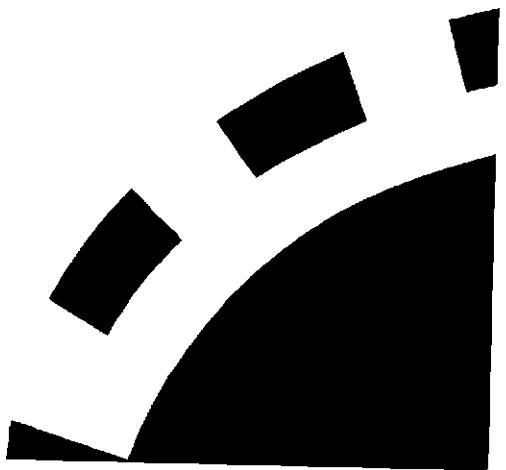
**Transgene dieren, verkenning
van internationale ontwikkelingen**

februari 1998



landbouw, natuurbeheer
en visserij

82x452 (x2)



TRANSGENE DIEREN

verkenning van internationale ontwikkelingen

Bibliotheek



sig : 82X452
bnr :
ex : 2
hb :
inv : 998080558

Landbouw, natuurbeheer
en visserij

Directie Milieu, Kwaliteit en Gezondheid

Transgene dieren, verkenning van internationale ontwikkelingen

Een inventarisatie

**Directie Milieu, Kwaliteit en Gezondheid
Den Haag, februari 1998**

Oplage: 60 exemplaren

Uitgave: Dit is een intern rapport van de Directie Milieu, Kwaliteit en Gezondheid, van het ministerie van LNV, dat op beperkte schaal wordt verspreid. Voor meer informatie kunt u zich wenden tot de auteur.

Opdrachtgever: mw. Mr. Ir. Anja Van der Neut, Directie MKG
Coördinator Biotechnologie ministerie LNV

Auteur: mw. Ir. Philo Gruisen, Informatie-en Kenniscentrum Landbouw
Deskundige Kennismanagement

Datum: Den Haag, februari 1998

Inhoudsopgave

1	Inleiding	1
2	Werkwijze	2
3	Resultaten bronnenonderzoek	3
	3.1 Informatiebronnen	3
	3.2 Conclusies	4
4	Inhoudelijke resultaten	5
	4.1 Actualiteit	5
	4.2 Tendenzen	5
	4.3 Conclusies	7
Bijlage I:	Informatiebronnen	9
Bijlage II:	Ontwikkelingen op gebied van technologie en methodiek	11
Bijlage III:	Schema's toepassingen:	12
	schema A: Transgene landbouwhuisdieren	12
	schema B: Transgene vissen	13
	schema C: transgene "andere" dieren	13
	schema D: Gekloonde dieren	14
Bijlage IV:	Afkortingen	16

1 Inleiding

Op basis van de evaluatie van de beleidsnota landbouwbiotechnologie "Leven in een duurzame toekomst" (1997) zijn acties geformuleerd.

Actie 2 luidt:

"Anticiperen op de introductie van dierlijke ggo-producten (te onderscheiden naar zuivel en vlees) - waartegen een groter verzet verwacht wordt dan tegen plantaardige ggo-producten - door het inventariseren van al bekende ontwikkelingen in de VS en evalueren van gebeurtenissen rond de introductie van plantaardige ggo-producten (actie MKG)."

In dit kader heeft de opdrachtgever een concrete opdracht opgesteld voor een verkenning met een inventariserend karakter.

Opdracht

Ga na wat in de VS gebeurt rondom de ontwikkeling van ggo-producten¹ op dierlijk gebied. Laat hierbij de maatschappelijke acceptatie buiten beschouwing.

De resultaten van deze opdracht heb ik in dit rapport uitgewerkt. Het bestaat uit drie onderdelen, t.w. de werkwijze, inclusief de afbakening van het onderwerp (par. 2), de resultaten van het bronnenonderzoek (par. 3) en de inhoudelijke resultaten (par. 4).

In de bijlagen staat de achtergrondinformatie voor de geïnteresseerde lezer uitgewerkt. In bijlage I geef ik de namen van de informanten en een selectie van interessante informatiebronnen. De ontwikkelingen van de genetische modificatie als technologische methodiek staan kort beschreven in bijlage II. Bijlage III biedt tot slot de detailinformatie over concrete toepassingen weergegeven in vier schema's. Toelichting op een aantal gebruikte afkortingen staat in bijlage IV.

¹ Een genetisch gemodificeerd organisme (ggo) is een organisme waarvan het erfelijke materiaal is gewijzigd op een manier die voorbijgaat aan de natuurlijke barrières van geslachtelijke voortplanting en recombinatie en die het vermogen bezit om dat (erfelijke) genetische materiaal te vermenigvuldigen of over te dragen.
Uit: H.Dons "Biotechnologie in de plantenveredeling", Spil, p.147-148, 1997

2 Werkwijze

Afbakening

Om bij voorbaat al geen interessante informatie uit te sluiten, heb ik deze verkenning breed aangepakt zonder veel beperkingen. Ik heb gekeken naar wat er überhaupt beschikbaar is aan informatie over genetische modificatie bij dieren. Dit heb ik verder beperkt tot de OUTPUT-kant van het dier.²

Het begrip "dier" heb ik geïnterpreteerd als alle dieren die een rol spelen in de productieprocessen binnen de landbouw. Dat zijn in dit geval landbouwhuisdieren, gezelschapsdieren, vissen, schaal- en schelpdieren, insecten/wormen en dieren in natuurgebieden. Daarom komen transgene proefdieren voor laboratoriumonderzoek zoals ratten en muizen niet voor in deze verkenning.

Qua onderzoeksgebied heb ik in eerste instantie alleen de VS bekeken. Later zijn daar ook andere landen zoals Canada, Australië en Engeland bijgekomen als er informatie beschikbaar bleek te zijn. De verzamelde informatie gaat niet verder terug dan 1990.

Aanpak

Ik heb in deze zoektocht naar actuele, feitelijke informatie vooral gebruik gemaakt van internet en dan met name het World Wide Web (afgekort het Web). Er is nog maar weinig ervaring met het systematisch gebruiken van het Web als informatiebron bij het doen van dit soort verkenningen. Dit geldt zeker op het gebied van biotechnologie incl. genetische modificatie.

Hoewel de octrooi/patentliteratuur ook feitelijke informatie biedt is in overleg met de opdrachtgever van het gebruik hiervan afgezien vanwege het wetenschapstechnische karakter ervan en de enorme hoeveelheid aan deze informatie.³

Daarnaast heb ik informanten gevraagd naar suggesties voor geschikte informatie(bronnen) en mogelijke ontwikkelingen.

Voor het interpretatiekader heb ik gebruik gemaakt van review-artikelen.

Deze verkenning streeft niet naar volledigheid. Het gaat hier meer om een kwalitatief beeld dat gedateerd is en regelmatig bijgehouden dient te worden.

² Het dier als systeem heeft ook een INPUT-kant. Hierbij kan worden gedacht aan toediening van ggo-vaccins, ggo-groeihormoon (zoals BST), ggo-grondstoffen in het voedsel, maar ook de genconstructen. In deze verkenning is de input-kant niet bekeken.

³ Octrooibureau te Rijswijk. Mogelijkheid om snel on-line te zoeken naar aanvragen resp. toekenningen (hoge kosten).

3 Resultaten bronnenonderzoek

In deze paragraaf geef ik aan wat mijn bronnenonderzoek globaal heeft opgeleverd aan geschikte informatiebronnen. In bijlage II staan de concrete voorbeelden hiervan.

3.1 Informatiebronnen

Internet

*** Overheid**

In de VS hebben overheidsinstanties zoals ministeries, inspecties, adviesorganen, onderzoeksinstanties enz. die betrokken zijn bij biotechnologie heel vaak een eigen Website. Zij bieden informatie aan over richtlijnen, standpunten en geven soms ook toegang tot een database met gegevens over onderzoeksprogramma's, toelatingen en vergunningen in kader van regelingen rond genetische modificatie. Zo heeft het ministerie van Landbouw (USDA) via organisaties enkele databanken op het Web met informatie over genetische modificatie op nationaal (federaal) niveau. Deze informatie is niet bedoeld voor een bepaalde doelgroep, maar voor alle geïnteresseerden. Dit heeft invloed op de toegankelijkheid ervan. Momenteel geven de VS-overheidsinstanties zoals FDA, FSIS en EPA ⁴ geen informatie over dierlijke ggo-producten.

In Australië geeft GMAC een overzicht van (voorgestelde) releases van veldproeven. Tot op heden staan daarbij geen transgene dieren vermeld.

Het Engelse ministerie MAFF geeft vooral informatie over regelingen. Over mogelijke dierlijke ggo-toepassingen is geen informatie beschikbaar.

De bezochte Canadese sites over biotechnologie geven geen informatie over transgene modificatie.

Het is onduidelijk wat in landen als Rusland, Japan en China gebeurt. Hoewel het vermoeden bestaat dat er (volop?) onderzoek op dit gebied wordt gedaan, is het moeilijk na te gaan vanwege de taalbarrière.

Voor zover ik heb kunnen nagaan houdt de OECD als enige instantie een mondiale databank bij met informatie over veldproeven met transgene dieren. De accuraatheid van deze informatie is onduidelijk, omdat de bijdrage hieraan m.i. op vrijwillige basis gebeurt.

In Nederland heeft sinds kort het Bureau GGO een Web-pagina op de VROM Website met als titel Bioveiligheid in Nederland. Deze site geeft informatie over regelingen. Informatie over vergunningen en toelatingen zal later elektronisch worden aangeboden.

*** Industrie**

Een aantal multinationale ondernemingen op gebied van genetische modificatie heeft een eigen Website. Zij geven via overzichten en persberichten informatie over hun onderzoeksinspanningen en -successen. Ik ben de volgende namen van ondernemingen vaak tegen gekomen in verband met dierlijke g.g.o. -productie.

- . Diacrin Inc., Charlestown (VS): xenotransplantatie
- . Bio Transplan Inc., Charlestown (VS): xenotransplantatie
- . GenPharm International (VS) immuunsystemen, therapie,
- . Pharming BV (Nederland), voorheen Gene Pharming Europe: sinds '95 zelfstandig geworden van GenPharm Int;
- . Genzyme Corp en Genzyme Transgenics (GZTG.) Framingham (VS): farmaceutische producten uit melk
- . PPL Therapeutics Inc. (Schotland)
- . A/F Protein (VS)

⁴ Uitwerking van afkortingen staat in bijlage IV.

*** Uitgeverijen/vaktijdschriften**

Uitgeverijen van biotechnologische vakliteratuur bieden hun produkten geheel of gedeeltelijk on-line (met of zonder abonnement) aan via hun Websites.

Een andere informatiedienst loopt via electronic mail en Internet. Ik doel op de deelname aan c.q. abonnee te worden van een "discussion list" over een thema als biotechnologie. De huidige discussies zijn erg specialistisch en technisch en gaan niet over ontwikkelingen op gebied van genetische modificatie bij dieren.

*** Maatschappelijke organisaties**

Voor zo ver ik kan nagaan krijgt de problematiek van transgene dieren - in vergelijking met die van de plantaardige ggo-producten - in de VS en daarbuiten nog relatief weinig aandacht op de websites van actiegroepen.

Informanten

Er blijkt volop belangstelling te zijn voor en behoefte te zijn aan meer systematische informatie over de concrete stand van zaken rond toepassingen van transgene dieren in de VS, maar ook daarbuiten.

De Vereniging van Bescherming van Dieren zal voorjaar 1998 een rapport uitbrengen over transgene dieren. Binnen LNV-verband zijn er twee verkennende studies door IKC-L uitgevoerd (RISIVO-onderzoek, in uitvoering; voor LNV-DLO onderzoeksprogramma 202). Hieruit blijkt dat naast onzekerheden en onduidelijkheden t.a.v. het gebruik transgene dieren, er binnen het wetenschappelijk onderzoek behoefte bestaat om verder te gaan met klonen, gen-markers, genconstructen en DNA-mapping bij dieren.

Literatuuronderzoek

Behalve naar actuele informatie (via Internet) heb ik ook gezocht naar vakliteratuur met overzichtsartikelen. Na overleg heeft de in informatiespecialist van Beleidsinformatie/FD de elektronische database CAB-I bevestigd. Via de trefwoorden "transgenic animals" en "reviews" is een aantal review-artikelen gevonden (zie bijlage II).

3.2 Conclusies

1. Voor een inventarisatie van de stand van zaken op een bepaald gebied is aan te bevelen om verschillende soorten van gegevens en informatie te gebruiken via diverse informatiebronnen. Mijn suggesties voor een verder onderhoud en monitoring van deze specifieke inventarisatie zijn:

Informatiebehoefte	Organisatie/instantie	Informatiebron
onderzoeksprojecten-en programma's	Overheden, universiteiten en instituten, commissies Bibliotheken	.Websites met databanken en overzichten; .electronische - documentaire - databanken
wetenschappelijk onderzoek	Uitgeverij:vaktijdschriften Bibliotheken	.elect. databanken (o.a.CAB-I) (verzichts)artikelen, boeken, congresverslagen enz.
actuele signalen en commentaren uit de samenleving	Uitgeverij: dagbladen	.Websites: artikelen, opinies; .knipselkranten
activiteiten industrie	Ondernemingen	.Websites met persberichten
vergunningen en toelatingen	Overheden: inspecties	.Websites met databanken, overzichten

2. Een goed overzicht van ontwikkelingen vereist regelmatig onderhoud en beheer van de informatie (kenismanagement). Aan de hand van een monitoringssysteem van informatiebronnen kan dit gestructureerd en daardoor snel en effectief worden uitgevoerd.

4 Inhoudelijke resultaten

In deze paragraaf bespreek ik de inhoudelijke resultaten aan de hand van twee vragen:

- welke concrete toepassingen van genetische modificatie bij dieren kunnen wij binnen afzienbare tijd op de (commerciële) consumentenmarkt verwachten? (par. 4.1)
- welke tendenzen zijn er aan te geven? (par 4.2)

4.1 Actualiteit

Het ontwikkeltraject van een concrete ggo-toepassing kan worden beschreven a.d.h.v. drie fasen, t.w. de fase van het wetenschappelijk experiment en laboratoriumonderzoek ("ingeperkt gebruik"), de fase van de veldproeven ("introductie in het milieu") en de fase van de aanmelding voor markttoelating van een uiteindelijk produkt ("markt introductie"). Hoewel dit in principe een heldere indeling is, heb ik in de praktijk ervaren dat het niet mee valt om concrete, in ontwikkeling zijnde ggo-toepassingen in te delen. In bijlage III heb ik de door mij gevonden projecten, activiteiten op gebied van ggo-toepassingen schematisch weergegeven. Het geeft een aardig beeld van de huidige inspanningen, maar zeker geen volledig beeld. De bronnen zijn heel verschillend van aard, zij geven een indruk en een aantal gevallen is er weinig achtergrondinformatie beschikbaar.

Voor zo ver ik het kan nagaan bevindt zich momenteel geen enkel dierlijk ggo-product in de fase van de marktintroductie. De aangetroffen activiteiten bevinden zich maximaal in de fase van de klinische testen. Harde prognoses en uitspraken over te verwachten data van marktintroducties worden door geen enkele partij gedaan.

Op basis van het door mij gevonden materiaal heb ik de volgende prognose geformuleerd.

Rond het jaar 2000 op de markt

Productie van het recombinant menselijk antithrombine III (rhATIII) door het bedrijf GZTC (VS).

Dit product uit de melk van een transgene geit heeft anno september 1997 fase 2 van de klinische test succesvol doorstaan. De testgegevens zijn aan de FDA aangeboden. Het ontwerp van testfase III staat nu ter discussie en is gepland voor 1998.

Tussen het jaar 2000 en 2005 op de markt

Productie/kweek van transgene zalm: Biogrow@Salmon van het bedrijf A/F Protein (VS).

Deze transgene zalm heeft een gehalveerde groeitijd in vergelijking met de standaard zalm. Mijn prognose is gebaseerd op de voorspelling van A/F Protein om binnen 4-6 jaar dit product op de markt te hebben.

Productie van transgene forel: AguAdvantage trout van het bedrijf A/F Protein (VS, Noorwegen).

Deze transgene forel groeit sneller en wordt ook groter. Momenteel worden er smaaktesten uitgevoerd. Waarschijnlijk zal deze mogelijke introductie net zo lang gaan duren als die van de transgene zalm.

4.2 Tendensen

De momenteel in ontwikkeling zijnde toepassingen kunnen op meerdere manieren worden ingedeeld. Ik heb gekozen voor de indeling naar *nut en belang voor de productie*. Dit levert 9 tendensen in de mogelijke toepassingen van transgene dieren op. Om wat ordening hierin aan te brengen heb ik tentatief gekozen voor een mogelijke indeling in dier/dierproduct en in wel/niet van landbouwkundige aard.

Ik geef in het nu volgende stuk bij ieder type van toepassing enige toelichting. Hierbij heb ik niet gestreefd naar volledigheid. De link met de schematische weergave van concrete projecten en activiteiten van bijlage III loopt via de kolom Productie/belang.

De 9 tendenzen

Verbetering van de groei /nieuw dier

Groeihormoon-genen worden vooral gebruikt bij varkens, schapen en vissen. Als voorbeeld: bij varkens nam gewicht sterker toe, was er een betere voedselconversie, minder rugspek en lichaamsvet als er extra eiwitrijk dieet en hormonen werden gegeven. Naast deze effecten bleken ook pathologische veranderingen bij varkens op te treden zoals verlamming, maagzweer, huid-en nierafwijkingen. Schapen krijgen verschijnselen van klinische suikerziekte.

Verhoging van ziekteresistentie

Virale resistentie kan optreden bij transgene dieren die het antisense-gen hebben. Bij transgene schapen is het gelukt om immuniteit tegen visna-virus te introduceren door antilichamen te produceren tegen eiwit van virusomhulsel. Dit leverde een geschikt onderzoeksmodel op voor preventie tegen virale infecties.

Verhoging van voortplantingsprestaties

Genetische modificatie is als fok-en selectiemethode in principe volledig controleerbaar en beïnvloedbaar. Bij schapen wordt geëxperimenteerd met het verhogen van de ovulatiegraad (meerlinggeboorte) en het doorbreken van de hormonale cyclus en seizoensgebondenheid van vrouwelijke dieren.

Verandering van samenstelling van de melk ("nutraceuticals")⁵

Genconstructen met een melkklierspecifieke werking kunnen de samenstelling van de melk beïnvloeden. Dit kan een beter verteerbaar product opleveren (andere hoeveelheid lactose), of melk met betere proceseigenschappen (een andere caseïne samenstelling), of melk met bescherming tegen darmklachten (meer lactoferrine) en infecties (meer prolactine). Deze nutraceuticals worden tot de voedingssupplementen gerekend met dieettechnische en gezondheidskundige voordelen.

Toename van de wolproductie bij schapen

Cysteïne is de beperkende factor bij de wolproductie van het schaap. Genetische modificatie kan de mogelijkheid bij schapen aanbrengen om dit aminozuur zelf te synthetiseren.

Introductie van nieuwe stofwisselingspaden

Het optimaliseren van bijvoorbeeld de spijsvertering bij herkauwers is ook toepassingsmogelijkheid. Tot nu toe niet beschikbare enzymen uit o.a. de maagwand zouden extra afbraakproducten kunnen opleveren voor de energiebehoefte van het dier. Er wordt ook gezocht naar de mogelijkheid om transgene nutsdieren essentiële aminozuren zoals lysine en threonine te laten aanmaken voor eigen gebruik.

Productie van menselijke hemoglobine in het bloed

De aminozuursamenstelling en -volgorde van het menselijk hemoglobine lijkt voor 85% op dat van varkens. Ook de zuurstof-verzadigingscurve van hemoglobine van varkens is bijna identiek aan dat van mensen. Varkens met menselijk hemoglobine in hun bloed kunnen een alternatieve bron voor bloed of bloedbestanddelen zijn.

Productie van transgene dieren als orgaandonoren (xenotransplantatie)

De behoefte aan nieuwe organen is veel hoger dan het aanbod ervan. Xenotransplantatie kan een mogelijkheid zijn om tijdelijk het gebrek aan een bepaald organen op te vangen. Het gaat hierbij om organen van niet-primaten, die genetisch zo worden veranderd dat ze na de transplantatie niet worden afgestoten. Varkens lijken fysiologisch en anatomisch gezien de ideale donoren. Er zijn al 49 zog. DAF-varkens die expressie geven aan het DAF-membraan eiwit, dat afstoting van transplantaten kan voorkomen.

⁵ Genzyme Transgenics is bezig met de opzet van een zogenaamd "nutraceuticals program". (zie persbericht op website).

Productie van melkvreemde eiwitten in melk

Melkklieren kunnen farmaceutische eiwitten maken. Men spreekt hierbij van "gene farming" of van het gebruik van dieren als "bioreactor", of "biofabriek". Voor de therapiebehandeling van hemofilie A en B en longemfyseem bij mensen bestaat een grote behoefte aan bloedstollingsstoffen zoals proteïne C, AAThrypsine, Antithrombine III, Albumine. Tot nu toe worden deze stoffen gewonnen uit menselijk bloed en via transgene micro-organismen en celkweken. Transgene schapen en varkens zouden aanzienlijke hoeveelheden kunnen produceren.

Producten uit melkklieren leveren nauwelijks kans op besmetting (i.t.t. donorbloed), zijn relatief simpel te zuiveren en in grote hoeveelheden leverbaar. Bovendien is het mogelijk om complexe eiwitten te maken (i.t.t. productie door micro-organismen).

Als vingeroefening heb ik bovenstaande tendenzen via trefwoorden proberen in te delen.

Schematische indeling van de 9 tendenzen:

DIER	DIERPRODUCTEN
groei	melk (nutraceutical)
ziekeresistentie	wol
voortplanting	bloedvreemd eiwit
stofwisseling	melkvreemd eiwit
	orgaan
	nieuw dier

LANDBOUWKUNDIG	NIET LANDBOUWKUNDIG
groei/nieuw dier	bloedvreemd eiwit
ziekeresistentie	melkvreemd eiwit
voortplanting	orgaan
stofwisseling	
nieuwe melk	
wol	

4.3 Conclusies

1. Op dit moment is géén enkel dierlijk ggo-product in het stadium van de concrete marktintroductie. En voorlopig is er ook geen aanbod te verwachten.

Gezien ook de eerder genoemde (mogelijk) eerste marktintroducties (par 4.2) lijkt het accent van de onderzoeksinspanningen op dit moment te liggen op

- de productie van farmaceutische eiwitten (antithrombine III)
- op snellere groei/productie van vis voor consumptie (zalm, forel).

Daarnaast vormt de ontwikkeling van de "nutraceuticals" ook een tendens om in de gaten te houden. Het vermoede bestaat dat deze voedingssupplementen - i.t.t. de farmaceutische producten - een kortere ontwikkeltijd hebben, omdat er geen zware klinische testen zijn vereist in de VS.

2. De persberichten in krant over "zelscherende schapen" en "kippen zonder veren" zeggen in principe wel wat over de breedte van het onderzoek naar toepassingen van genetische modificatie bij dieren, maar weinig over concreet in het verschiend liggende marktintroducties.
3. De (effecten van de) ontwikkeling van transgene dieren is mondiale zaak, landsgrenzen bestaan niet voor dit onderzoeksgebied. Bedrijven en ook overheidsinstellingen werken

steeds meer op (inter)nationaal niveau en doen dit vaak samen. Zo hebben grote bedrijven hun laboratoria in allerlei landen, afhankelijk van gewenste klimatologische omstandigheden en bestaande wet-en regelgeving. PPL Therapeutics laboratoria heeft bijvoorbeeld in Schotland (Roslin), Virginia VS (Blacksburg) en een boerderij in Nieuw-Zeeland (Whakaru).

4. Voor het LNV-beleid is het zinvol om voor de geschetste tendenzen
- een risico-analyse te hebben van de bijbehorende maatschappelijke acceptatie;
 - meer informatie te hebben in het tijdstraject tussen veldproef en marktintroductie. Dit zal/kan verschillen per land door andere wet-en regelgeving en bijbehorende procedures;
 - meer te weten van de aard van de financiering en financiers nationaal en internationaal;
 - informatie te hebben welke concrete genconstructen de INPUT vormen voor het desbetreffende dier. De maatschappelijke discussie en acceptatie heeft van ggo-producten zal zeker ook afhangen van het feit of er soortgrenzen worden overschreden.

Bijlage I: Informatiebronnen

Informanten

dr. H. Davina (DVK)
drs. M. Linskens (Dierenbescherming)
Ir. B. Loos (GGO-Bureau)
drs. A. Nap (MKG)
Ir. R. Van Stigt Thans (Voedingscentrum)
Ir. H. De Vriend (Consument & Biotechnologie).

Websites

Internet/WEB blijkt bij uitstek het medium te zijn dat actuele, feitelijke informatie kan bieden. Het is ook een medium waarvan de omvang niet begrensd is. Een verkenning van ontwikkelingen levert een enorme overvloed aan Web-sites en dus aan informatie op. Als gevolg hiervan is de kans om te "verdrinken", of te "verdwalen" reëel en is de waarde van de gegevens en informatie ook niet altijd duidelijk. Een ander "handicap" is het ontbreken van een gemeenschappelijk (of centraal gecoördineerd) trefwoordensysteem op het Web. De diverse Websites hebben alle hun eigen structuur, indeling in thema's en zoekmogelijkheden. Juiste trefwoorden zijn dan erg belangrijk om nuttige informatie te krijgen. De trefwoorden "transgenic", "transgenic animal", of "transgenic fish" bleken goede ingangen te zijn. De web-onderzoeker c.q. -bezoeker dient zich ook te realiseren dat niet alle Websites en informatiediensten regelmatig bijgewerkt en actueel gehouden worden door de informatieaanbieders.

VS: Ministerie van Landbouw (USDA)

- De databank CRIS geeft informatie over gesubsidieerde onderzoeksprogramma's en -projecten. Er staan bijvoorbeeld ca. 190 internationale projecten met transgene dieren geregistreerd in de CRIS-databank. Deze worden veelal door universiteiten en instituten samen uitgevoerd (op locatie).
- De organisatie NRICGP maakt overzichten van abstracts van gesubsidieerd onderzoek per fiscaal jaar.
- De organisatie APHIS geeft dagelijks bijgewerkte informatie over zowel toelatingen en vergunning voor veldproeven als voor vermarkting van nieuwe ggo-producten.
- De TEKTRAN- databank van geeft samenvattingen van onderzoek van ARS.

Overheid: buiten VS

- CSIRO (Australië). Overzicht van vlees-, zuivel- en aqua-onderzoek.
- GMAC (Australië). Deze commissie geeft overzichten van "proposed releases", zowel plantaardig als dierlijk
- De OECD heeft biedt op haar Website een databank BIOTRACK aan met vergunningen voor veldproeven van genetische modificatie-onderzoek (trefwoord: animal). Deze databank geeft momenteel 11 hits (treffers) op de vraag naar transgene dieren.

Industrie

- GenPharm International
- Pharming BV
- Genzyme Transgenics
- A/F Protein
- Biotech Alliance Database en Biospace via tijdschrift ReCap Signals

Uitgeverij/tijdschriften

- Nature Biotechnology en
- Nature Genetics geven wekelijks een beeld van onderzoek via inhoudsopgave en samenvattingen.

- Chemistry and Industry Magazine (ingang News Direct)

E-mail

- ISB News Report: een maandelijks gratis verspreid elektronisch blad met nieuws en actualiteiten
- Discussielijst "Biotechnology discussion list"

Webadressen

Onderstaande webadressen zijn vrij toegankelijk, d.w.z. dat er in geen speciale wachtwoorden of abonnementen nodig zijn.

INGANG	TYPE	WWW-ADRES	INHOUD
Bureau GGO	organisatie	http://194.197.248.2/milleu/genmod/index.htm	
BSS	info-dienst	http://www.aphis.usda.gov/bbep/bp/	Info over richtlijnen, regelingen ggo
ISB	database	http://gophisb.biochem.vt.edu/cgi-dos/bioone.exe	mailing: ISB newsReport (maandelijks)
BIOTRACK van OECD	database	http://www.olis.oecd.org/biotrack.nsf	veldproeven ggo's OECD en UNIDO-landen
BINAS	database	http://www.binas.unido.org/binas/regulations.html	per land info over regelingen over biotechnologie en biodiversiteit
CRIS	database	http://cristel.nal.usda.gov:8080/	projecten landbouw, voeding, voedsel, bosbouw
NRCIGP	database	http://www.reeusda.gov/new/nri/	samenvattingen van gesubsidieerd onderzoek per fiscaal jaar
TEKTRAN	database	http://www.nal.usda.gov/ttic/tektran/tektran.html	actuele resultaten onderzoek van ARS
GenPharm Int.	Industrie	http://www.erisinc.com/sites/genpharm/welcome.html	persberichten e.d.
Pharming BV	Industrie	http://xs4all.nl/~niaba/members/pharming.htm	persberichten e.d.
Genzyme Transgenics	Industrie	http://www.genzyme.com/transgenics/products.htm	persberichten e.d.
A/F Protein	Industrie	http://www.avint.net/afprotein/	over samenwerking, ontwikkelingen
GMAC, Australië	organisatie	www.dlst.gov/au/science/gmac/pis.book/pis_cont.htm	public information sheets (proposed) releases
ABA, Australië	organisatie	www.aba.asn.au/aus_links.html	australische links van ABA
CSIRO	organisatie	www.csiro.au/index.html	activiteiten meat, dairy en aquaculture
Nature Biotechnology	tijdschrift	http://biotech.nature.com/	international weekly journal of science
Nature genetics	tijdschrift	http://genetics.nature.com/	international weekly journal of science
Chemistry&Industry Magazine	tijdschrift	http://ci.mond.org/home.html	
Info Biotech Canada	infodienst	http://www.cristi.nrc.ca/ibc/	
AgriWeb Canada	infodienst	http://agr.ca/agriweb/agriweb.htm	subject: genetics/biotechnology
Biotech Alliance Database via ReCap Signals	database tijdschrift	http://recap.com/mainweb.nsf	ingang: Alliances over samenwerkingsverbanden

Review-artikelen:

- G. Espanion en H. Niemann, Methodik der Erstellung und Anwendungsperspektiven transgener Nutztiere, Dtsch. Tierärztl. Wschr. 103, aug/sept. 1996
- R.J. Wall, Transgenic Livestock: Progress and prospects for the future; Theriogenology 45;

Bijlage II: Ontwikkelingen op gebied van technologie en methodiek⁶

Veel onderzoeksinspanning is gericht op het verbeteren van de technologie en methodieken van genetische modificatie in combinatie met voortplanting en vruchtbaarheids-onderzoek. Men staat pas aan het begin van het inzicht in de drie belangrijkste mechanismen van transgenese bij dieren (genetische integratie, expressie en transmissie) en de "ontwerp-regels" die hierbij horen. Er wordt gezocht naar oplossingen voor het probleem van de zeer lage efficiency-graad van de transgenese, zowel bij (landbouwhuis)dieren als bij vissen, schaal- en schelpdieren. Het zoeken naar oplossingen kan worden beschreven in termen van testen, overbrengen (transfer) en selecteren.⁷

Testen

Een oplossing wordt gezocht in geschikte en betrouwbare "testsystemen". Op deze manier kan eerst de kwaliteit van het recombinant gen worden onderzocht voordat het overgebracht wordt op landbouwhuisdieren. Naast het gebruikmaken van celkweken, gebruik van embryonale stamcellen en kerntransplantatie worden vooral transgene muizen als testdieren gebruikt om transgenese aan te tonen en te voorspellen. Testmuizen heten echter geen goede voorspellers voor het succes van transgenese bij landbouwhuisdieren. Dat zijn ze eigenlijk alleen zelf. Mar dat is tijdrovend en erg duur.

Overbrengen

Het overbrengen van het een genconstruct naar een ander organisme is ook problematisch. Micro-injectie van DNA in de mannelijk pronucleus van een zygote is tot nu toe de enig succesvolle techniek om transgene nutsdieren te maken. Dit is de eerste keer in 1985 in de literatuur beschreven. Het probleem bij landbouwhuisdieren is dat de pronucleus van hun zygoten moeilijk zichtbaar zijn, i.t.t. die van muizen. Het noodzakelijke zichtbaar maken van de kernstructuren bij deze techniek moet per diersoort technisch ontwikkeld worden. Minder dan 10% van de dieren die worden geboren na de zogenaamde embryo-microinjectie is fenotypisch transgeen. Daarom zijn grote aantallen van zowel donor als ontvangende dieren nodig om überhaupt een transgeen dier te krijgen. Naast micro-injectie in de celkern gaat het ook via het zogenaamde "beschieten van cellen. Vooral het succesvol beschieten van somatisch (dus niet voortplantings) weefsel kan grote gevolgen hebben voor het onderzoek. Als dit gaat lukken dan zal dat enorme invloed gaan hebben op de kosten en tijd. Andere techniek is het gebruik van sperma als vector van een transgen, zodat dit in de eicel komt. Dit is momenteel nog niet succesvol. Het overbrengen via virussen is ook een mogelijkheid maar kan leiden tot de zog. mosaic dieren. Zij kunnen virussen maar een relatief kort stukje DNA vervoeren. Dit is tot nu toe alleen bij muizen en gevogelte gelukt.

Selecteren

Voor een vroegtijdig onderkennen van een gelukte transgenese is het identificeren en selecteren van transgene embryo's VOORDAT zij overgebracht worden naar ontvangerdier een optie. Er wordt gezocht naar genconstructen met een marker-gen dat zichtbaar wordt. Het probleem is dat een transgen zichtbaar/expressief kan zijn zonder dat dit gen in het DNA is opgenomen.

⁶ R.J. Wall, Transgenic Livestock: Progress and prospects for the future; Theriogenology 45; 1996
G. Espanion en H. Niemann, Methodik der Erstellung und Anwendungsperspektiven transgener Nutztiere, Dtach. Tierärztl. Wschr. 103, aug/sept. 1996

⁷ Groot onderzoekspotentieel bezig met het onderzoek naar het *genoom (erfelijk materiaal)* van allerlei diersoorten. Het identificeren van economisch interessante eigenschappen zal de komende 10-15 jaar het dierlijk genoom-onderzoek bepalen.

Bijlage III: Schema's Toepassingen

Schema A: TRANSGENE LANDBOUWHUISDIEREN

DIER	PRODUCTIE/BELANG	MANIPULATIE	INFORMATIE	BEDRIJF/ LAND	STATUS	BRON
geit	melkvreemde eiwitprod.	uit melk menselijk weefsel plasmogeen activator?				(1)
geit	melkvreemd eiwitprod.	gen voor menselijk prolactine	"nutraceutical"	GZTC; VS		(19)
geit	melkvreemde eiwitprod.		anti-coagulant antithrombine III	GZTC; VS	testfase 2 af sept '97)	(19)
geit	melkvreemde eiwitprod.	uit melk menselijk eiwit	cyctic fibrosis transmembrane conductance regulator	PPL; NW-Zeeland	veldproef '93	(5)
kalkoen						(10)
kip	melkvreemde eiwitprod.		specifieke antiïchamen		toekomst	(7)
koe	verbetering groei dier	bovine groei hormoon en menselijke oestrogeen receptor				(1)
koe	verbetering groei dier	uit melk menselijke insuline-achtige groeifactor I				(1)
koe	verandering eigenschappen melk	melksamenstelling	gunstig vetzuurpatroon, nutraceutical		toekomst	informant
koe/rund	melkvreemde eiwitprod.	uit melk menselijk lactoferrine	baby-voeding; stier Herman	Gene Pharming ; Ned.		(5)
konijn	melkvreemde eiwit prod.	uit melk: α -glucosidase	voor enzym-therapie van glycogeen-opslag disorder type II (=ziekte van Pompe: erf. spierziekte)	Pharming; België		(3)
konijn	melkvreemde eiwitprod.	Antistollingsfactor				(3)
rund	verbetering groei dier	bovine groeihormoon gen	expressie gecontroleerd door prolactine promotor	A&M Agric. Res. Center VS	veldproef op ranch	(8)
schaap	verbetering groei dier	bovine groeihormoon				(1)
schaap	toename wolproductie	epidermal groefactor	zelf-scherend schaap	Australië		(1)
schaap	toename wolproductie	schaap insulinsineachtige groeifactor I, serine transacetylase e.d.	wolproductie			(1)
schaap	melkvreemd eiwitprod.	uit melk bloedstollingsfactor IX				(1)
schaap	verbeterde groei dier.	marker-enzym of groeifactor	testen bij nageslacht	Nieuw-Zeeland	veldproef '91	(5)
schaap	melkvreemde eiwitprod.	uit melk menselijk α -antitrypsine AAT	1990 prev. Longefyseem Tracey en Spencer	PPL, Schotland		(1)
schaap	melkvreemde eiwitprod.	uit melk menselijk eiwit C	bloedstolling			(6)
schaap	ziekeresistentie	Visna virus envelop				(1)
varken	verbetering groei dier	gen van groeihormoon GH (IGF-1)	groei-eigenschappen en karkasbouw, spierontwikkeling			(1)
varken	productie menselijk hemoglobine	uit bloed				(18)
varken	orgaandonor	menselijk eiwit DAF, CD59 en MCP	bij afweereactie (o.a. Astrid = DAF-varken '92);	Imutran; UK		(18)
varken	ziekeresistentie	muis Mx (eiwit)	weerstand tegen griepvirussen			(1)

Schema B: TRANSGENE VISSEN

DIER	PRODUCTIE/BELANG	MANIPULATIE	INFORMATIE	BEDRIJF/ LAND	STATUS	BRON
abalone	dier		productie van transgene abalons (weekdier)	Seagenes, VS		(12)
forel	verbetering groei dier	snelere groei, groter	AquAdvantage trout; smaaktest bij panel;	A/F Protein ;Noorwegen	13/8/97	(17)
karper	verbetering groei dier	forel groeihormoon (rtGH)	geslachtelijk doorgeven, effect op groei en gedrag van nakomelingen	Alabama Agr. Exp. Station, VS	veldproef	(8)
Medaka	verbetering groei dier	groeihormoon	effect op voortplanting	Univ. Indiana		(12)
Pac. Oester	ziekeresistentie	triploid->diploid (aantal chromosomen)	ziekte MSX	Virginia Inst. Of marine Science, VS	'95	(9)
Tilapia	ziekeresistentie	ribosomen	exp. Infectie EIS virus, productie transgene tilapia	Academia Sinica, Taiwan	research	(12)
vis (karper, zeewolf)	dier	vreemd gen (cecropin B)	techniek verbeteren			(18)
zalm	dier	antivriesgen van winterbot		A/F protein; Canada		(17)
zalm	verbetering groei dier	groeihormoon van mens, rat, vis	Biogrow@Salmon halvering groeitijd	A/F Protein; VS	binnen 4-6 jaar op markt	(17)
Zalm (Atlant)	verbetering groei dier	groeihormoon gen	commerciele doel;AquAdvantage Bred zalm	Aqua Bounty Farms A/F protein;Canada		(17)
Zalm(pacif)	verbetering groei dier		groei en voortplanting	Canada		(12)
zeewolf (channel)	verbetering groei dier	groeihormoon		Alabama, VS	veldproef '95	(9), (12)

Schema C: TRANSGENE "ANDERE" DIEREN

DIER	PRODUCTIE/BELANG	MANIPULATIE	INFORMATIE	BEDRIJF/ LAND	STATUS	BRON
mijt	dier		arthropode (metaseiulus occidentalis)	Florida, VS	veldproef 96/97	(11)
nematode	dier	70 kDa eiwit gen	hittebestendigheid	Rutgers Un. N.Jersey, VS	veldproef 96/97	(5) (11)
pandabeer	resistentie		behandeling ziekte zenuwstelsel	univ. Sichuan, China		15

Schema D: GEKLOONDE DIEREN

DIER	PRODUCTIE/BELANG	MANIPULATIE	INFORMATIE	BEDRIJF/ LAND	STATUS	BRON
aap			monkey's voor AIDS-onderzoek	Oregon Regional primate Research Center		(14)
koe			kalf Gene	ABS Global /Infigen; VS		(4)
schaap			Megan, Moran	Roslin Inst. UK		(15)
schaap			Polly, Dolly, Rosie, Golly	PPL; Schotland		(18)
varken		+ gen van groeihormoon GH	groei, karkas- bouw, spierontwikkeling			(1)
varken		+ orgaan	Astrid	Imutran; UK	1992	(2)

Bronverwijzing bij de schema's A,B,C,D

1. *Transgenic Livestock in Agriculture and medicine*, in: Chemistry and Industry magazine ,15 mei 1995 (overzichtsartikel)
2. O'Brien, dr. T., *Gene transfer and the welfare of farm animals*; aug. 1995
3. Haags Nieuws 16-11-1996
4. Nature Biotechnology, sept. 1997
5. BIOTRACK database for field trials; Website van de OECD en BINAS-database van UNIDO (met persberichten per land: vrijwillig)
6. Ed. Ralph W.F.Hardy en Jane Baker Segelken, *Agricultural Biotechnology: Novel Products and New Partnership*, NABC report 8, New York,
7. A. Van 't Hoog, *Kippen en biotechnologie*, universiteit van Utrecht, april 1997, p.45
8. *Guidelines for Research Involving Planned Introduction into Environment of Genetically Modified Organism*, ABRAC, 1991. Voorbeeld Bos taurus (rund) en gewone karper.
9. *Performance Standards for Safely Conducting Research with Genetically Modified Fish and Shellfish*, 14. Washington Post (28-6-97), Website
10. Aankondiging van Conference on Transgenic Animals in Agriculture te Tahoe City., CA (24-27 aug. '97), in: ISB News Report (june 1997)
11. APHIS-website, Webpagina *The regulations of transgenic arthropods* opgesteld door committee Biotechnology Evaluation
12. APHIS-website: CRIS-databank
13. Boston Business Journal, 24-3-97; via Website
14. Washington Post, 28-6--97; via Website
15. Website BIOSPACE VAN BIO (the Biotech.Industry Organ.): Reuter(Aug. 1997)
16. K.H.S Campbell et al, *Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line*, , Nature, vol. 380, 7 maart 1996
17. Website van A/F Protein
18. allerlei Websites (o.a. ISB News Report van februari 1998))
19. Website van GZTC
20. Website van AR-News Digest; artikel *Transgenic Livestock*, L.A. Times, 1 mei 1997

Bijlage IV: Afkortingen

Afkorting	Naam	Land
USDA	United States Department of Agriculture	VS
FDA	Food and Drug Administration	VS
FSIS	Food safety and Inspection Service	VS
EPA	Environmental Protection Agency	VS
APHIS	Animal and Health Inspection Service	VS
OECD	Organization for Economic Cooperational Development	
UNIDO	United Nations Industrial Development Organization	VN
CRIS	Current research Information System	VS
ABRAC	Agricultural Biotechnology Research Advisory Committee	Australië
MAFF	Department of Agriculture etc.	Engeland
DERT	Department of Environment, Regions and Transport (vroeger DOE)	Engeland
ACRE	Advice Comittion of releases in Environment	Engeland
GMAC	Genetic Manipulation Advisory Committee	Australië
ABA	Australian Biotechnology Association	Australië
CSIRO	Australian Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation	Australië
CFIA	Canadian Food Inspection Agency	Canada
VINITY	All-Russian Institute of Scientific and Technological Information	Rusland