

# Molecular Farming

Kansen voor Wageningen UR

Karin Merck  
Johan Vereijken

Rapport nr.594

## Colofon

Titel	Molecular Farming
Auteur(s)	Karin Merck Johan Vereijken
A&F nummer	594
ISBN-nummer	90-8585-006-1
Publicatiedatum	Januari 2006
Vertrouwelijk	Nee
OPD-code	n.v.t.
Goedgekeurd door	Charon Zondervan

Agrotechnology & Food Innovations B.V.  
P.O. Box 17  
NL-6700 AA Wageningen  
Tel: +31 (0)317 475 024  
E-mail: [info.agrotechnologyandfood@wur.nl](mailto:info.agrotechnologyandfood@wur.nl)  
Internet: [www.agrotechnologyandfood.wur.nl](http://www.agrotechnologyandfood.wur.nl)

© Agrotechnology & Food Innovations B.V.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, hetzij mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. De uitgever aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele fouten of onvolkomenheden.

*All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system of any nature, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the publisher. The publisher does not accept any liability for inaccuracies in this report.*



Het kwaliteitsmanagementsysteem van Agrotechnology & Food Innovations B.V. is gecertificeerd door SGS International Certification Services EESV op basis van ISO 9001:2000.

## **Abstract**

Molecular Farming is a new and emerging technology that promises relatively cheap and flexible production of large quantities of pharmaceuticals in genetically modified plants. Many stakeholders are involved in the production of pharmaceuticals in plants, which complicates the discussion on the possible benefits and disadvantages to a great extent. Discussions about Molecular Farming are often about technical and economic aspects, but other aspects like safety and ethical and societal aspects are equally important.

Rules for Molecular Farming are complicated to set up, as not only the safety of the product should be safe-guarded but also the safety throughout the entire production chain, from seed to medicine. Molecular Farming may have an impact on the environment and on food safety. Also these aspects should be covered by rules. Nowhere in the world proper regulations for Molecular Farming have been enacted yet.

Despite this still uncertain situation most experts expect Molecular Farming to bloom in the near-by future and more and more activities in this field are expected to be undertaken.

Wageningen UR is an organisation that has built up expertise through the years on almost all the aspects of Molecular Farming. It could and does make a valuable contribution to the development of Molecular Farming such as: genetic improvement of the plant production system, downstream processing of plant pharmaceuticals, ethical and societal impact, economic, regulatory and chain management aspects of Molecular Farming and its impact in developing countries.



## **Inhoudsopgave**

<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>7</b>
<b>2 Wat is Molecular Farming?</b>	<b>9</b>
<b>3 Voor- en nadelen van Molecular Farming</b>	<b>11</b>
3.1 Technische en economische voor- en nadelen van Molecular Farming	12
3.2 Ethisch-maatschappelijke overwegingen	16
<b>4 Regelgeving</b>	<b>21</b>
<b>5 Molecular Farming in de EU</b>	<b>23</b>
5.1 Het politieke klimaat	23
5.2 Nederlandse en Europese initiatieven	25
<b>6 Interviews met experts</b>	<b>29</b>
6.1 Prof. dr. H.J. (Dirk) Bosch: Technologische en economische aspecten	29
6.2 Dr. H.G.J. (Bart) Gremmen en dr. J.G.M. (Josette) Jacobs: Sociale en maatschappelijke aspecten.	35
6.3 Dr. P. (Peter) Welters: The political climate and market	39
<b>7 Kansen voor Wageningen UR</b>	<b>43</b>
<b>8 Conclusies</b>	<b>47</b>
<b>Literatuur</b>	<b>49</b>
<b>Bijlage: Molecular Farming bedrijven wereldwijd</b>	<b>53</b>



# 1 Inleiding

“Op aarde zijn planten het meest efficiënt in het produceren van eiwitten”, volgens Roger Beachy, hoofd van het Donald Danforth Plant Science Center in St. Louis (MO). “En deze efficiëntie zal zich hoogst waarschijnlijk vertalen in de goedkopere productie en distributie van medicijnen. Molecular Farming, een nieuwe vorm van moderne biotechnologie, maakt het mogelijk om therapeutische eiwitten voor tal van ziektes te produceren. Deze planten worden als het ware groene medicijnfabriekjes. Die medicijnen worden vervolgens uit de plant geëxtraheerd en gezuiverd zodat ze kunnen worden gebruikt in farmaceutische producten”.

Nu is de productie van medicijnen uit planten niet nieuw. Al eeuwen vormen planten een natuurlijke bron van farmaceutica en farmaceutische precursors. Voorbeelden zijn aspirine uit wilgenbast, codeïne en morfine uit papaverzaden en digitalis uit vingerhoedskruid. Tegenwoordig is de markt van op planten gebaseerde farmaceutica nog steeds zo’n 20 miljard dollar.

Door de opkomst van de moderne biotechnologie heeft de productie van medicijnen uit planten echter wel een nieuwe wending gekregen. Wetenschappers zijn nu in staat om planten te gebruiken voor de productie van een nieuwe generatie van therapeutische producten, de zogenaamde biofarmaceutica. Dit zijn eiwitten met een farmaceutische activiteit en ze worden niet van nature door de plant geproduceerd.

Vooraf de ontwikkelaars van Molecular Farming zijn er laaiend enthousiast over. De nieuwe technologie zal volgens hen resulteren in veiligere en nieuwe medicijnen en biedt de mogelijkheid om complexe farmaceutische eiwitten in grote hoeveelheden en goedkoop te produceren, zodat ook ziektes behandeld kunnen worden waarvoor dagelijks hoge doses zijn. Andere voordelen die vaak worden genoemd zijn een flexibeler productie waardoor beter kan worden ingespeeld op de behoefte van de patiënt en een betere beschikbaarheid van medicijnen, bijvoorbeeld vaccins, in ontwikkelingslanden.

Molecular Farming lijkt dus een veelbelovende nieuwe technologie te zijn, maar roept tegelijkertijd ook veel vragen op. Deze hebben onder meer betrekking op of de financiële voordelen écht zo groot zijn en wie daarvan zal profiteren, of de patiënt er inderdaad voordelen van zal ondervinden en of er geen gevaren aan kleven voor het milieu en de voedselproductie. Dit rapport gaat in op dit soort aspecten.

Nadat in hoofdstuk 2 een definitie is gegeven van Molecular Farming, wordt in hoofdstuk 3 ingegaan op de voor- en nadelen en op de vragen die deze nieuwe technologie oproept. In dit hoofdstuk wordt aandacht besteed aan zowel technisch-economische als ethisch-maatschappelijke aspecten. Vervolgens wordt in hoofdstuk 4 kort ingegaan op de status van de regelgeving met betrekking tot Molecular Farming. In hoofdstuk 5 wordt aandacht besteed aan

het politieke klimaat in Europa met betrekking tot genetische modificatie. Ook worden de Europese en Nederlandse initiatieven op het gebied van Molecular Farming op een rijtje gezet. Na deze voorstudie is een drietal experts geïnterviewd (hoofdstuk 6). Op basis van deze informatie wordt tot slot in hoofdstuk 7 nader ingegaan op de rol die Wageningen UR kan spelen in de ontwikkeling van Molecular Farming en welke bijdrage zij kan leveren aan het onderzoek naar de aspecten die een rol spelen bij de ontwikkeling van deze nieuwe technologie.



## 2 Wat is Molecular Farming?

Onder Molecular Farming verstaat men over het algemeen de productie van farmaceutica -meestal biofarmaceutica- in speciaal voor dit doel genetisch gemodificeerde planten. Het gaat hierbij om de productie van geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid, de kwaliteit en de bijwerkingen nauwlettend in het oog worden gehouden. Soms wordt Molecular Farming ook algemener gedefinieerd, waarbij de producten niet alleen farmaceutica kunnen zijn, maar -meer algemeen- commercieel waardevolle moleculen, zoals bijvoorbeeld enzymen voor levensmiddelenproductie, grondstoffen voor plastics, detergentia en cosmetica. In beide gevallen wordt het geproduceerde molecuul uit de grondstof -de plant- geïsoleerd of geëxtraheerd.

Er is echter ook sprake van genetisch gemodificeerde gewassen waarin vaccins of extra gezondheidsbevorderende stoffen worden geproduceerd. Voorbeelden hiervan zijn bananen die een vaccin tegen cholera bevatten en “Golden Rice”, waarin de vitamine A precursor,  $\beta$ -caroteen, wordt geproduceerd. Daarnaast worden gewassen genetisch gemodificeerd met het doel de agronomische eigenschappen te verbeteren. Er bestaan bijvoorbeeld genetisch gemodificeerde gewassen die beter bestand zijn tegen ongunstige klimatologische omstandigheden of resistent tegen ziektes, herbiciden of insecticiden. Het verbeteren van agronomische eigenschappen valt onder de bredere definitie van genetische modificatie en niet onder de definitie van Molecular Farming.

**Molecular Farming is een techniek om farmaceutica te produceren in genetische gemodificeerde gewassen**

In het kader van dit rapport wordt Molecular Farming gedefinieerd als een techniek om farmaceutica te produceren in genetische gemodificeerde planten.



Figuur 1 Molecular Farming is een methode om farmaceutica te produceren in genetisch gemodificeerde planten. Vaak wordt mais gebruikt als productiegewas.



### 3 Voor- en nadelen van Molecular Farming

Al sinds de introductie van recombinant DNA-technieken wordt er gediscussieerd over de wenselijkheid van genetische modificatie. Met name de introductie van genetisch gemodificeerd voedsel is een hot item.

De wereldwijde introductie van genetische gemodificeerde katoen is vrijwel probleemloos verlopen. In China, India en Australië wordt het gewas op grote schaal verbouwd. De katoen is door middel van genetische modificatie resistent gemaakt tegen insecten waardoor veel minder pesticiden nodig zijn. Dit resulteert in twee belangrijke voordelen, namelijk een milieuvoordeel (er komen minder pesticiden in het milieu) en een kostenvoordeel omdat er minder geld wordt gespendeerd aan pesticiden. De reden dat de introductie van genetisch gemodificeerde katoen niet heeft geleid tot een maatschappelijke discussie komt door het feit dat het milieuvoordeel overduidelijk is. Daarnaast is katoen geen voedingsmiddel, zodat de introductie van genetische gemodificeerde katoen door de consument niet als bedreigend wordt ervaren [5].

Voor de introductie van genetische gemodificeerd voedsel is de situatie geheel anders. Hoewel de voordelen (hogere opbrengsten door verbeterde gewassen, verrijkte levensmiddelen, milieuvoordelen) goed worden onderbouwd, worden deze door de Europese consument niet als zodanig ervaren. Hierbij spelen perceptie en gevoelens als angst en wantrouwen een grote rol. Er is angst voor de gezondheid (wat 'doet' vreemd DNA met mijn lichaam?) en angst voor ongecontroleerde verspreiding van genen in het milieu. Daarnaast speelt wantrouwen tegen multinationals een grote rol. Het gaat hierbij zowel om de bedrijven die de genetisch gemodificeerde zaden en de bestrijdingsmiddelen leveren, als om de multinationals die de voedselketen beheersen. Elk voordeel dat deze partijen krijgen doet het wantrouwen van de consument stijgen. Eigenlijk komt het erop neer dat de consument zelf geen direct voordeel ondervindt van de introductie van genetisch gemodificeerd voedsel [5].

De situatie is genuanceerder voor de introductie van farmaceutische gewassen. Het verschil is dat Molecular Farming zich bevindt op het snijvlak van twee toepassingen van gentechnologie, namelijk die voor de productie van voedsel en die voor de productie van medicijnen. Terwijl het maatschappelijk draagvlak voor genetische gemodificeerd voedsel in Europa slechts gering is, is die voor het toepassen van genetische modificatie voor de productie van medicijnen juist breed. In de discussie met betrekking tot Molecular Farming benadrukken de voorstanders vooral de technische en economische voordelen. De tegenstanders daarentegen wijzen er vooral op dat met name de economische voordelen nog onvoldoende kunnen worden onderbouwd. Daarnaast plaatsen zij ethisch-maatschappelijke kanttekeningen bij Molecular Farming.

**Molecular Farming bevindt zich op het snijvlak van twee toepassingen van gentechnologie, namelijk die voor de productie van voedsel en die voor de productie van medicijnen**

In dit hoofdstuk wordt achtereenvolgens ingegaan op de technische voor- en nadelen, de verwachte economische voordelen en de ethisch-maatschappelijke overwegingen die een rol spelen bij de productie van farmaceutica in planten.

### 3.1 Technische en economische voor- en nadelen van Molecular Farming

Voor een goed begrip van de technische voor- en nadelen van Molecular Farming ten opzichte van de gevestigde farmaceutische productiemethoden is het nodig te weten hoe de productie van farmaceutica in planten en micro-organismen verloopt. Diverse auteurs hebben deze productiemethoden en de processen die plaats vinden in planten en micro-organismen tijdens de productie van biofarmaceutica reeds uitvoerig en helder beschreven [6-8]. In deze paragraaf zal derhalve niet worden ingegaan op de technische achtergrond en de methodieken van Molecular Farming. Wel worden de technische en economische voor- en nadelen op een rijtje gezet. Daarnaast wordt aandacht besteed aan de onzekerheden die nog bestaan met betrekking tot de verwachte voordelen.

#### Planten zijn bij uitstek geschikt voor de productie van complexe biofarmaceutica

Systemen die heden ten dage voor de productie van recombinante eiwitten worden gebruikt zijn zeer divers. Zowel procaryote systemen zoals *Escherichia coli* en *Bacillus* als eucaryote systemen zoals gist, schimmels en zoogdier- en insectencellen worden gebruikt. Daarnaast bestaat de mogelijkheid de eiwitten te laten produceren door transgene dieren en planten.

*E.coli* wordt vaak gebruikt als productieorganisme omdat het een hoge groeisnelheid combineert met (vaak) hoge expressieniveaus. *E.coli* is echter eigenlijk om diverse redenen niet zo geschikt voor het tot expressie brengen van eucaryote genen, vooral niet als het eiwitproduct moet worden geglycosyleerd of anderszins moet worden gemodificeerd. Ook is *E.coli* niet goed in staat om complexere eiwitten correct te vouwen en te assembleren.

Verder kan het voorkomen dat het eiwitproduct toxisch is voor de bacterie, in gedensatureerde vorm in inclusion bodies terecht komt of wordt gedegradeerd door proteases. Daarnaast zijn bepaalde componenten van *E.coli* giftig (lipopolysacchariden, endotoxinen) [7, 8].

De gist *Saccharomyces cerevisiae*, een ander veel gebruikt productieorganisme is beter in staat tot correcte eiwitvouwing, maar is net als *E.coli* niet goed in staat tot de assemblage van multimere eiwitten. Hoewel N-glycosylering in gist correcter wordt uitgevoerd dan in *E.coli* is verdere processing van de glucaanketens ook in gist een probleem. Een belangrijk voordeel van *S. cerevisiae* is dat het de GRAS status heeft en dus een veilig organisme is, ook voor consumptie.

Recombinante dierlijke cellen zijn volledig toegerust voor complete en juiste posttranslationele modificatie. Dierlijke cellen hebben echter als nadeel dat ze lastiger te kweken zijn en dat het kweekproces een dure aangelegenheid is omdat het kweekmedium zeer kostbaar is. De

**Planten zijn erg goed in staat de benodigde processingstappen zoals eiwitsplitsing, -vouwing en assemblage, disulfidebrugvorming en N-glycosylering, van transgene eiwitten te verzorgen**

aanwezigheid van foetaal kalfsserum in het kweekmedium maakt het niet alleen duur maar ook tot een potentiële bron van virussen, prionen en mycoplasma's.

Planten blijken veel beter in staat dan *E.coli* en *S.cerevisiae* de benodigde post-translationele processing en modificaties te verzorgen. Een mooi voorbeeld van hoe goed dit gaat is de expressie van antilichamen, complexe eiwitten die uit vier ketens bestaan die onderling zijn verbonden door disulfidebruggen. De plant slaagt erin de ketens correct te processen, te vouwen en te assembleren, covalent met elkaar te verbinden en te glycosyleren, resulterend in een functioneel antilichaam [9-12]. Echter in veel gevallen verloopt de glycosylering in planten niet identiek aan de glycosylering in dierlijke cellen. Terwijl dit voor industriële eiwitten (enzymen) geen probleem hoeft te zijn zolang de activiteit maar behouden blijft, leidt foutieve glycosylering van biofarmaceutica tot hoge extra kosten en een langere time-to-market ten gevolge van het feit dat toelating door de FDA aanzienlijk wordt gecompliceerd.

Een ander niet onbelangrijk voordeel is dat planten niet in staat zijn mensen te infecteren met prionen of virussen. Een uitgebreid overzicht van sterktes en zwaktes van recombinante productiesystemen voor farmaceutische eiwitten wordt gegeven door Creemers-Molenaar *et al.* [7]. Een verkorte versie hiervan is weergegeven in Tabel 1.

### **Productie van farmaceutica in planten op grote schaal is goedkoop**

Een van de grote voordelen van productie van farmaceutica in planten is het feit dat grootschalige productie veel goedkoper is dan fermentatieve productie. Dit heeft alles te maken met het feit dat er geen dure, steriele installaties (fermentoren, bioreactoren) nodig zijn voor de productie. Er wordt geschat dat de productiekosten circa een factor 10-50 lager kunnen zijn bij productie van medicijnen in planten [13]. Khoudi *et al.* schatten bijvoorbeeld dat de productiekosten voor een monoklonaal antilichaam in alfalfa slechts \$500-600/gram bedragen, terwijl dat circa \$5000/gram is wanneer de productie plaatsvindt in Hybridomacellen [14].

Van diverse niet-farmaceutische eiwitten is aannemelijk gemaakt dat de productie ervan in planten voordelig is ten opzichte van de winning uit de natuurlijke bron [15-17]. Deze door planten geproduceerde eiwitten (avidine, aprotinine en  $\beta$ -glucuronidase) zijn inmiddels commercieel verkrijgbaar.

Toch kunnen bij het kostenvoordeel kanttekeningen worden geplaatst. Op de eerste plaats is er nog weinig ervaring met de industriële productie van farmaceutica in planten. De weinige beschikbare kostenramingen zijn gebaseerd op schattingen en cijfers verkregen uit pilot-studies. Uit een van die kostenramingen blijkt onder meer dat de productiekosten voor het extractieproces van het medicijn uit de plant leidt tot een verdubbeling van de totale downstream processing kosten [18]. Daarnaast zijn er vele andere factoren die de productiekosten van het medicijn bepalen. Een van de belangrijkste factoren is het expressieniveau van het recombinante eiwit. Bij een hoog expressieniveau is minder plantenmateriaal nodig en zijn de extractiekosten,

**De productiekosten van farmaceutica in planten zijn volgens schattingen een factor 10 tot 50 lager dan in fermentoren of celcultures**

die bijna de helft van de totale downstream processingkosten beslaan, lager. Expressieniveaus van 0.001%-14% van het oplosbare planteneiwit worden gerapporteerd [8]. In het voorbeeld van Khoudi werd een expressieniveau van 1% van het oplosbaar eiwit gehaald. Dit wordt tevens als de ondergrens beschouwd voor een rendabel plantaardig productiesysteem. Vaak wordt deze ondergrens echter nog niet gehaald. Onderzoek is dus nodig om deze situatie te verbeteren. Op basis van bovenstaande kan men tevens concluderen dat de productie van biofarmaceutica rendabeler is in eiwitrijke gewassen of plantendelen, zoals in zaden. Deze zijn ook aantrekkelijk omdat zij in een stabiele bewaarmethode voorzien.

Een andere belangrijke kostenbepalende factor is de schaalgrootte van productie. Tot een productieniveau van 1000 kg eiwit per jaar wordt productie goedkoper bij schaalvergroting. Daarboven gaat deze regel niet meer op, omdat farmaceutische eiwitten die op een dergelijke grote schaal worden geproduceerd veel minder opbrengen.

Een complicerende factor bij Molecular Farming is het feit dat planten lastiger te ontsluiten zijn dan dierlijke cellen en micro-organismen. Daarnaast is er vaak sprake van een hoge concentratie fenolische metabolieten die irreversibel kunnen reageren met het eiwitproduct. Bovendien bevat plantenmateriaal soms een grote hoeveelheid proteolytische enzymen die kunnen leiden tot afbraak van het eiwitproduct. De mate van deze effecten loopt sterk uiteen voor de diverse planten en plantendelen. Slim kiezen van het gewas of orgaan kan dan leiden tot een reductie van de extra downstream processing kosten ten gevolge van genoemde effecten [8].

Tabel 1 Relatieve sterktes en zwaktes van recombinante productiesystemen voor farmaceutische eiwitten\*

Criteria	Bacteriën	Gisten	Dierlijke cellen	Transgene planten
Therapeutisch risico (virussen, toxines, prionen, etc.)	Ja	Neen	Ja	Neen/onbekend
Beperkingen transgen grootte	Onbekend	Onbekend	Ja	Neen
Correcte eiwitvouwing	Slecht	Matig	Goed	Goed
Multimeer assemblage	Neen	Neen	Ja/Neen	Ja
N-glycosylering	Afwezig	Onvoldoende	Correct	Aanwezig
Product-homogeniteit	Laag	Matig	Matig	Matig/Hoog
Productopbrengst	Hoog	Hoog	Matig	Hoog/Laag
Productietijd	Kort	Kort	Lang	Lang
Productiekosten	Medium	Medium	Hoog	Laag
Extractie en zuiveringskosten	Variabel	Variabel	Laag	Hoog
Kosten voor opschalen	Hoog	Hoog	Hoog	Laag

\*Uit: Creemers-Molenaar *et al.* [7]

Of de productie van farmaceutica in planten inderdaad veel goedkoper is dan productie door middel van fermentatie kan nog niet met zekerheid worden gesteld. Daarnaast is het zeer de vraag of de lagere kostprijs ook gaat leiden tot voordeel voor de patiënt in termen van een lagere prijs [19] en een bredere beschikbaarheid of zelfs een uitbreiding van het scala aan betaalbare geneesmiddelen (sommige geneesmiddelen die wel werken worden niet geproduceerd wegens de hoge productiekosten). Wanneer Molecular Farming ook een duidelijk voordeel heeft voor de consument zal het maatschappelijk draagvlak ervoor vergroten [20].

Concluderend: Door middel van productie in de transgene plant lijkt het in principe technisch haalbaar om kostbare, complexe eiwitten voor een relatief geringe prijs in bulkhoeveelheden op de markt te brengen.

### **De productie van biofarmaceutica in planten kan snel en goedkoop worden opgeschaald**

Een belangrijk voordeel van Molecular Farming ten opzichte van fermentatieve productie is de flexibiliteit. Opschaling van de productie is gemakkelijk en in een relatief kort tijdsbestek te bewerkstelligen door eenvoudigweg meer gewassen te verbouwen. Hierdoor kan veel beter worden ingespeeld op een toenemende behoefte voor het medicijn. Extra flexibiliteit kan worden geïntroduceerd door het medicijn te produceren in de opslagorganen van het gewas, zoals het zaad. Deze kunnen, zonder verlies van de kwaliteit van het medicijn, worden bewaard totdat er behoefte voor bestaat.

#### **Een voorbeeld uit de praktijk: Wanneer de vraag de capaciteit overstijgt...**

In 1998 werd Enbrel® (Immunex Corporation) geïntroduceerd en bleek een van de meest succesvolle biofarmaceutica ooit.

Enbrel® is een zelf injecteerbaar medicijn om patiënten met matige tot zware rheumatoïde artritis te behandelen. In 2002 werd Enbrel® door 82.000 patiënten gebruikt.

Enbrel® behoort tot de nieuwste generatie biotechmedicijnen. Het is een eiwit dat ontstekingen remt en wordt geproduceerd in hamstercelcultures in bioreactoren. Vanwege het ongekende succes nam de vraag enorm toe wat heeft geleid tot het grootste tekort ooit in de farmaceutische industrie. In maart 2002 stonden er 13.000 patiënten op de wachtlijst om een behandeling met Enbrel® te krijgen.

De oorzaak van het tekort is het feit dat de benodigde productiefaciliteiten (10.000 liter fermentoren in steriele manufacturing faciliteiten) niet snel genoeg konden worden bijgebouwd. Volgens experts uit de farmaceutische industrie zou het zeker 3 tot 5 jaar geduurd hebben en een investering van \$450.000.000 hebben gevergd om de benodigde productiefaciliteit te bouwen. Dat betekent dat Immunex al in 1997 deze investering had moeten doen, een veel te groot risico, aangezien op dat moment niet kon worden voorzien dat Enbrel® zo'n groot succes zou worden. Ondertussen heeft Immunex de productie van Enbrel® ondergebracht bij een contract manufacturer, maar ze waren niet in staat op tijd te reageren op de grote vraag.

Analisten voorspellen dat dergelijke biotechmedicijn tekorten vaker zullen vóórkomen. Het is één van de redenen waarom biotechbedrijven steeds vaker kijken naar de mogelijkheden van Molecular Farming.

Illustratief voor het belang van flexibiliteit en het gemak van opschalen is de uitspraak van Kent Iverson (biofarmaconsultant), nader toegelicht in het gele kader: "Immunex didn't have the money to build a large enough scale facility to manufacture Enbrel® in large enough quantities. This is where transgenic plants could have a huge advantage. If Enbrel® were produced in corn, they could have just planted more acres..."

### 3.2 Ethisch-maatschappelijke overwegingen

Molecular Farming is een ontwikkeling in de biotechnologie die zowel kansen biedt als mogelijke belangen schaadt. De COGEM heeft hiervan een gedetailleerde analyse gemaakt [21]. In dit hoofdstuk wordt hiervan een samenvatting gegeven.

#### Overwegingen voor de belanghebbenden van Molecular Farming

In de voorgaande paragraaf zijn de verwachte economische voordelen voor de farmaceutische industrie belicht. Er zijn echter nog meer belanghebbenden. Op de eerste plaats zou de consument (patiënt) mee profiteren van de lagere productiekosten die zich zouden uiten in een lagere prijs. Hieraan wordt getwijfeld omdat de consumentenprijs vaak slechts voor een klein deel bepaald wordt door de kostprijs van het medicijn. Het zou zelfs kunnen zijn dat ten gevolge van de introductie van Molecular Farming medicijnen (aanvankelijk) duurder worden omdat er allerlei dure maatregelen en voorzieningen moeten worden getroffen voor handhaving en controle. Wanneer medicijnen middels Molecular Farming goedkoper kunnen worden geproduceerd biedt dit ook perspectieven voor de ontwikkeling van medicijnen waarvan de productie momenteel economisch onaantrekkelijk is voor de farmaceutische industrie, zoals medicijnen voor ziektes in ontwikkelingslanden of voor zeer zeldzame aandoeningen. Met name de zogenaamde eetbare vaccins zijn in dit kader veelbelovend omdat het medicijn niet hoeft te worden geïsoleerd maar direct kan worden gegeten, wat een aanzienlijke verdere reductie van de kostprijs inhoudt. Daar staat tegenover dat het gebruik van eetbare vaccins op praktische bezwaren stuit. Het vaccin is door de lage drempel voor toediening moeilijk te doseren. Bovendien zal het moeilijk zijn om eetbare vaccins gescheiden te houden van het voedselsysteem, zeker als ze in productie genomen worden in landen waar geen sprake is van systematische regelgeving en controle. Besmetting van de voedselketen en het milieu zijn dan niet ondenkbaar.

**Het is onzeker of de relatief lage productiekosten van Molecular Farming medicijnen ook zullen resulteren in een lagere consumentenprijs**

Een ander consumentenvoordeel van Molecular Farming dat wordt genoemd is de kortere ontwikkeltijd van geneesmiddelen. Patiëntenorganisaties hopen dat dit resulteert in het eerder op de markt komen van medicijnen, een belangrijk voordeel voor patiënten met een 'ongeneeslijke' ziekte.

Vanuit het Nederlands bedrijfsleven gezien zou actieve participatie in de ontwikkeling van Molecular Farming ook voordelen kunnen bieden. Innovatie en stimulering van innovatie staan hoog in het vaandel van de huidige regering. Recente initiatieven als het Technologisch



Topinstituut Farma en het Technologisch Topinstituut Groene Genetica tonen aan dat de Nederlandse regering op het gebied van de farma en groene biotechnologie serieus van plan is de aansluiting met de rest van de wereld te hervinden. Dit is onder meer een reactie op het feit dat het Nederlands bedrijfsleven achterop dreigt te raken bij nieuwe biotechnologische ontwikkelingen. Actieve participatie in de ontwikkeling van Molecular Farming kan het voordeel bieden dat weer aansluiting wordt gevonden bij de vernieuwingen in de biotechnologie. Bovendien heeft Nederland een zeer hoog kennisniveau op het gebied van land- en tuinbouw en in het bijzonder glastuinbouw, hetgeen een goede basis is voor de ontwikkeling van Molecular Farming productiemethoden. Voor telers van farmaceutische gewassen ontstaat de mogelijkheid om op kleinere arealen grotere toegevoegde waarde te creëren. Aan de andere kant zal de teler moeten investeren in opleidingen van personeel, zich aan strenge regelgeving moeten conformeren, een innige relatie hebben met de farmaceutische industrie en dientengevolge aan flexibiliteit inboeten. Daarnaast is het is nog de vraag of en hoe de teler kan meeprofiteren van Molecular Farming.

### **Vermenging van farma- en voedselketens**

Een van de meest geopperde bezwaren is dat door de introductie van Molecular Farming er een vermenging kan ontstaan van de farma- en de voedselketens. Dat deze vrees gerechtvaardigd is blijkt uit diverse gevallen van besmetting door genetisch gemodificeerde voedselgewassen. In de zogenaamde StarLink case werd genetisch gemodificeerde mais, de zgn. Bt-mais van Aventis Crop Science teruggevonden in voedselproducten [4, 22]. Tweemaal werd de voedselketen gecontamineerd met genetisch gemodificeerde mais van Prodigene [23, 24]. De voedingsmiddelenindustrie vreest dat de teelt van farmaceutische gewassen het vertrouwen van consumenten in de voedingssector zal schaden. Ook consumentenorganisaties hebben hun bezwaren geuit. De Amerikaanse Consumers Union pleit voor een zero tolerance beleid. De Nederlandse Consumentenbond uit naast bezorgdheid over de mogelijke negatieve effecten van farmaceutische gewassen ook ethische bezwaren tegen onnodige toevoegingen aan voedingsmiddelen. Zij pleit voor zorgvuldige ketenscheiding. De Union of Concerned Scientists heeft een analyse gedaan van de Molecular Farming keten en geeft een aantal aanbevelingen om contaminatierisico's te minimaliseren [25]. Zij bevelen onder meer aan om, indien men gebruik blijft maken van voedselgewassen voor de productie van medicijnen, veel aandacht te besteden aan fysieke maatregelen, regelgeving, controle en de ontwikkeling van veilige en afgeschermd productiesystemen ter voorkoming van contaminaties. De voorkeur gaat echter uit naar het gebruik van gewassen die niet gebruikt worden voor voedsel- of diervoederproductie. Overigens is er al ervaring met het gescheiden houden van voedsel- en chemicaliënketen bij de productie van ericazuur in een speciale koolzaad variant (HEAR: high erucic acid rape). Erica zuur is een substraat voor gespecialiseerde oliën voor industriële

**De voedingsmiddelenindustrie vreest dat de teelt van farmaceutische gewassen het vertrouwen van consumenten in de voedingssector zal schaden**

processing. Het is zeer toxisch en het is daarom belangrijk om HEAR zaden gescheiden te houden van koolzaad bedoeld voor de levensmiddelen- en veevoederproductie. Hiertoe zijn in de Verenigde Staten en Canada speciale regels opgesteld en zijn goed gedefinieerde productieprotocollen en controlesystemen ontwikkeld [26]. Een vergelijkbare situatie bestaat voor de strikte scheiding van klaproos en opiumplanten [27].

### **The StarLink Case**

The discovery of StarLink™ corn in the human food supply was a seminal event in the evolving response of the American public to agricultural biotechnology. StarLink is the trademark for a variety of corn that has been genetically modified to produce its own pesticidal protein, Cry9C. This protein, like other Bt toxins is effective in controlling certain insects and thus can substitute for chemical insecticidal sprays. Because of unresolved questions about the potential human allergenicity of the Cry9C protein, the Environmental Protection Agency (EPA) approved StarLink in 1998 for use only in animal food and other industrial, nonfood uses. Nevertheless, in September 2000, StarLink was found in the human food supply, causing a massive recall of tortillas, corn chips and other corn-based products.

This event and its aftermath received extensive publicity and heightened public awareness of the presence of biotechnology-derived foods in the American food supply.

Uit: The StarLink Case: Issues for the Future [4]

Naast het mogelijke gevaar van een fysieke contaminatie van de voedselketen wordt er ook gediscussieerd over de verwarring die mogelijk zal ontstaan bij de consument die geconfronteerd wordt met een enorm scala aan producten: gewone voeding, novel foods, nutraceuticals, functional foods, eetbare vaccins, in GMO planten geproduceerde farmaceutica, heilzame kruiden- en plantenextracten en gewone medicijnen. Men verwacht dat bij de consument de claims over genezing en voorkoming van ziekten, gezondheid en goed leven door elkaar gaan lopen [28].

### **Ontsnappende transgenen**

Wanneer gewassen in de open lucht worden verbouwd is er altijd een potentieel gevaar dat het plantmedicijn 'ontsnapt'. Pollen zijn in staat zich met behulp van de wind, vogels en insecten via de lucht te verplaatsen naar nabijgelegen velden, waar bevruchting van de natuurlijke tegenpool - misschien wel bedoeld als voedsel- kan plaatsvinden. Dieren als herten, vogels en konijnen kunnen het geneesmiddel binnen krijgen wanneer ze er in slagen het areaal met farmaceutische planten te betreden. Tevens bestaat het gevaar dat wilde varianten van de farmaceutische plant (b.v. mosterd of koolzaad) worden bevrucht, waarmee een wilde variant van de farmaceutische plant kan ontstaan die in staat is zichzelf zelfstandig en zonder tussenkomst van de mens te vermenigvuldigen. Deze risico's kunnen bijvoorbeeld worden ondervangen door het verbouwen van farmaceutische gewassen in kassen, of het kweken van daarvoor geschikte plantaardige systemen in containers, zoals bijvoorbeeld mos [29] of eendekroos [30]. Dit heeft als nadeel dat

de kostprijs van de plantfarmaceutica zal stijgen. Tevens zal de flexibiliteit van het verhogen van de productiecapaciteit door dit soort maatregelen dalen.

Een alternatief is het verbouwen van farma en foodgewassen op verschillende tijdstippen of het oogsten van de farmagewassen vóór de bloei. Het 'ontsnappen' van transgenen kan ook worden voorkomen door het nemen van biologische maatregelen zoals het produceren van farmazaden met een afwijkende kleur, het gebruik van steriele farmagewassen en -zaden of de introductie van een induceerbaar expressiesysteem [27, 31, 32].



## 4 Regelgeving

Momenteel is er nog geen Europese wetgeving met betrekking tot Molecular Farming. De Nederlandse en Europese wetgeving over geneesmiddelen richt zich op de toelating en registratie van geëxtraheerde en gezuiverde geneesmiddelen en heeft geen betrekking op het productieproces waartoe in het geval van Molecular Farming ook de teelt en de verwerking van het farmaceutische gewas behoren.

Voor het creëren van een maatschappelijk draagvlak voor Molecular Farming is het evenwel nodig om alle mogelijke risico's middels regelgeving te minimaliseren. In het geval van Molecular Farming zijn de belangrijkste nieuwe potentiële veiligheidsrisico's ten opzichte van 'conventionele' medicijnproductie, de ongecontroleerde verspreiding van het transgen in het milieu en de besmetting van de voedselketen met het plantmedicijn. De regelgeving op het gebied van Molecular Farming zal dus niet alleen moeten gaan over het product, maar ook over de teelt en zal de gehele keten van zaadhandel, agrarische productie, opslag, transport, productieproces, afvalverwerking tot het product omvatten [21].

Sinds 2003 zijn er binnen de EU regels van kracht voor het importeren en verbouwen van genetisch gemodificeerde gewassen. Het wordt aan ieder EU land afzonderlijk overgelaten om deze regels te implementeren in de nationale wetgeving. Momenteel is er nog geen geschikte regelgeving die als basis kan dienen voor de toelating van farmaceutische gewassen. De regels die in de EU van kracht zijn voor genetische gemodificeerde gewassen zijn opgesteld voor voedsel- en diervoedergewassen (2001/18/EU). Deze zijn weliswaar ook van kracht voor farmaceutische gewassen, echter zij voorzien niet in de specifieke veiligheidsaspecten voor geneesmiddelen. In 2002 heeft de EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) een concept document uitgebracht waarin richtlijnen worden gegeven voor de kwaliteitsaspecten bij de productie van farmaceutica door genetisch gemodificeerde planten [33]. Deze omvatten richtlijnen met betrekking tot genetische aspecten (o.a. gastheerplant, transgen, genetisch construct, transgene bank en expressiestabiliteit), productieproces (o.a. propagatie, containment, cultivatie en oogst, downstream processing, formulering, GMP en GAP), testprocedures (vanaf het genetisch ontwikkelingsproces tot en met het geformuleerde medicijn), contaminaties (o.a. virussen, mest, dierlijke excreten, reagentia, residuen van kolom materiaal, etc.) en milieuaspecten. Momenteel is de EMEA bezig met het verder uitwerken en detailleren van genoemde richtlijnen.

Behalve de regeling voor genetische gemodificeerde gewassen (2001/18/EU) is er nog een aantal andere EU-richtlijnen mogelijk van toepassing op de productie van plantfarmaceutica. Deze zijn genoemd in Tabel 2.

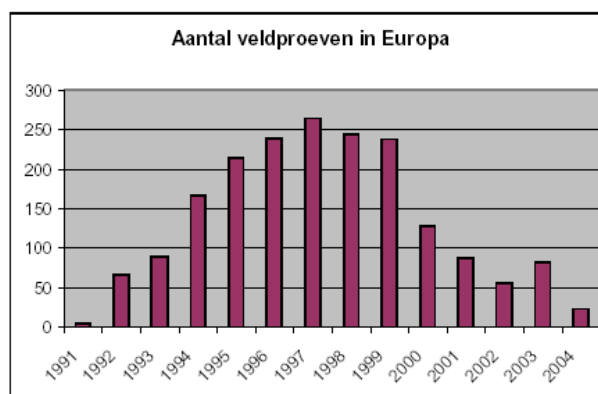
Tabel 2: Richtlijnen die hoogst waarschijnlijk van belang zijn voor transgene planttechnologie

<b>Genetic stability</b>	
CPMP/ICH/139/95	Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA-derived protein products
CPMP/ICH/294/95	Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biological/biotechnological products
<b>Manufacturing and agricultural practice</b>	
CPMP/ICH/4106/00	Draft note for guidance on Good Manufacturing Practice for active pharmaceutical ingredients
EMA/HMPWP/31/99	Draft points to consider on good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin
<b>Characterisation and Specifications</b>	
CPMP/ICH/365/96	Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biological/biotechnological products
CPMP/QWP/2820/00	Draft note for guidance on specifications, test procedures and acceptance criteria for herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products
CRMP/QWP/2819/00	Draft note for guidance on quality of herbal medicinal products.
<b>Analytical validation</b>	
CPMP/ICH/381/95	Validation of analytical procedures
CPMP/ICH/281/95	Validation of analytical procedures methodology
<b>Product stability</b>	
CPMP/ICH/138/95	Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological products
<b>Pharmaceutical form</b>	
CPMP/BWP/328/99	Development pharmaceuticals for biotechnological and biological products
<b>Viral safety</b>	
CPMP/ICH/295/95	Viral safety of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin
CPMP/BWP/268/95	Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses
<b>TSE</b>	
EMA/410/01	Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products
<b>Comparability</b>	
CPMP/BWP/3207/00	Note for guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology derived proteins as drug substances

## 5 Molecular Farming in de EU

### 5.1 Het politieke klimaat

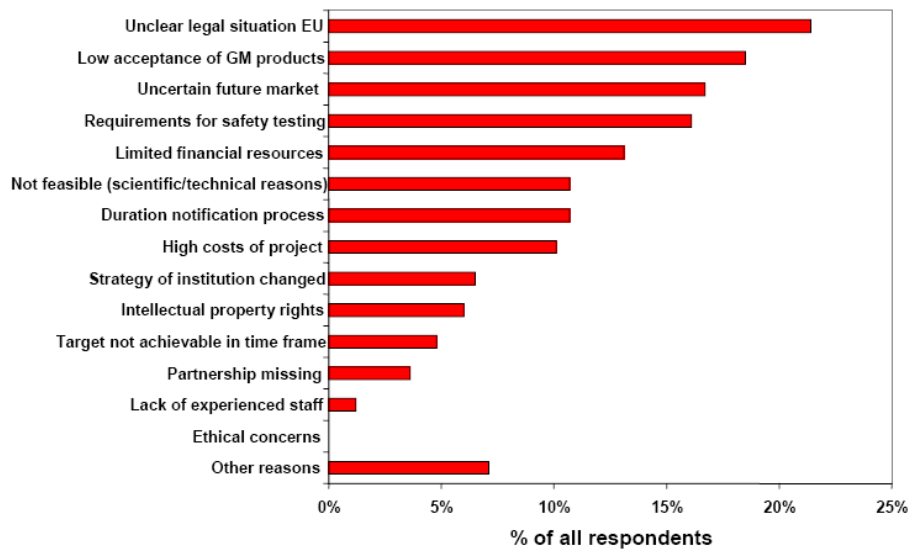
Alvorens de vraag te beantwoorden of het voor Wageningen UR zinnig is te investeren in activiteiten die bijdragen aan de ontwikkeling van Molecular Farming en te identificeren aan welke onderwerpen Wageningen UR een bijdrage kan leveren moet men zich afvragen hoe gunstig het klimaat in Europa is voor de ontwikkeling en introductie van Molecular Farming. Specifiek over plantfarmaceutica zijn er op dit moment slechts weinig gegevens bekend. Meer gegevens zijn voorhanden over het Europees klimaat voor de ontwikkeling en productie van genetische gemodificeerde planten. Hiernaar is in 2003 een studie gedaan door het Joint Research centre van de EU [2]. Hieruit blijkt dat de meeste activiteiten op het gebied van genetisch gemodificeerde gewassen worden ontplooid in Canada en de Verenigde Staten, terwijl de activiteiten op deze gebieden in Europa de laatste 5 jaar aanzienlijk in aantal zijn verminderd (zie Figuur 2). Dit is het gevolg van het *de facto* moratorium voor nieuwe markttoepassingen van genetische gemodificeerde organismen (GMOs) dat in 1999 in de EU van kracht ging in afwachting van een meer uitgebreid wettelijk raamwerk waarin de bestaande regelgeving zou worden herzien en er nieuwe wetten van kracht zouden worden. De gevolgen liegen er niet om: In oktober 1998 werd toestemming gegeven voor de laatste veldproef met een nieuw genetisch gemodificeerd gewas. Daarna daalde het aantal veldproeven van 254 in 1998 naar 61 in 2001 en ca. 33 in 2002. In diezelfde periode werden er ieder jaar in de VS tussen de 900 en 1100 veldproeven uitgevoerd. Ook de grote agrosience bedrijven begonnen hun vertrouwen te verliezen en stopten ieder minstens één groot GMO-initiatief in die periode. Door bedrijven en onderzoeksinstituten werd als reden aangegeven de onduidelijkheid rond wet- en regelgeving, de onzekere marktsituatie en de lage acceptatie van genetische gemodificeerde producten. Tevens suggereerden universiteiten en onderzoeksinstituten dat de huidige politieke Europese afkeer van GMOs heeft geleid tot het ontstaan van een gebrek aan financiering waardoor een kwart van deze instellingen genoodzaakt was GMO R&D projecten te stoppen (zie Figuur 3).



Figuur 2 Aantal veldproeven met nieuwe GMO gewassen in Europa.  
Uit: Trendanalyse Biotechnologie 2004 [1]

Met het van kracht gaan van de nieuwe Europese regels met betrekking tot genetische gemodificeerde gewassen in oktober 2003 is er weer sprake van een aarzelende stijging van het aantal veldproeven.

Hoewel er momenteel binnen de EU een relatief groot aantal onderzoeksprojecten loopt op het gebied van Molecular Farming, heeft slechts 1% van het aantal veldproeven uitgevoerd in de laatste jaren hierop betrekking, ondanks de hoop die de industrie heeft gevestigd op deze vorm van biotechnologie.



Figuur 3 Redenen voor het stoppen van GMO R&D projecten. Gebaseerd op een studie uitgevoerd door Fraunhofer ISI, 2002 (164 respondenten) Uit: Review of GMOs under Research and Development and in the pipeline in Europe [2].

### What the experts say...

Simon Barber, plant biotechnology director of Europabio: "JRC's findings clearly indicate that Europe is likely to become an importer of plant biotechnology rather than a developer".

Philippe Busquin, European research commissioner: "The increasingly skeptical climate is scaring European biotech companies and research centers away. If we do not reverse the trend now, we will be unable to reap the benefits of the life science revolution and we will become dependent on technologies developed elsewhere".

Joyce Tait, director of Innogen (Centre for Social and Economic Research on Innovation in Genomics): "We are beginning to see early-stage research in Europe moving overseas and I expect that to continue. And multinational companies will probably not keep their R&D headquarters in Europe if they don't see a market here".

Uit: Europe sees sharp decline in GMO Research [3]



## 5.2 Nederlandse en Europese initiatieven

Hoewel het Europese klimaat er niet gunstig voor lijkt, zijn er diverse initiatieven binnen de EU en Nederland op het gebied van Molecular Farming.

### *Pharma-Planta*

Het Pharma-Planta consortium ([\[www.pharma-planta.org, #48\]](http://www.pharma-planta.org)) bestaat uit 39 wetenschappers van onderzoeksinstituten in Europa en Zuid-Afrika. Het Pharma-Planta project is een door de EU gesponsord €12.000.000 5-jarig integrated project binnen het 6<sup>e</sup> kaderprogramma op het gebied: "Plant platforms for immunotherapeutic biomolecule production" dat wordt uitgevoerd in het kader van de "Poverty-Related Diseases Unit (HIV/AIDS, tuberculose, malaria).

De missie van het consortium is de ontwikkeling van efficiënte en veilige strategieën voor de productie van biofarmaceutica in planten en het vaststellen van procedures en methodes voor de productie van deze eiwitten in overeenstemming met alle relevante reguleringen. Dit wil het consortium bereiken door een op planten gebaseerd platform voor farmaceutica te ontwikkelen en door met kandidaat-farmaceutica klinische trials uit te voeren. Tevens wordt aandacht besteed aan risk-assessment en risk-management in relatie met gezondheid en milieu en wordt nauw samengewerkt met de EU-organen verantwoordelijk voor regelgeving om zowel veiligheid als acceptatie te waarborgen.

### *Technology Platform "Plants for the Future"*

Het Technology Platform "Plants for the Future" is een initiatief van de Genval Groep (20 p.) dat een platform beoogt op te richten waarin alle vertegenwoordigers en belanghebbenden (wetenschappers, industrie, consumenten, milieu-organisaties, regelgevers, politici, etc.) vertegenwoordigd zijn om een visie te formuleren, strategische prioriteiten te stellen en een coherent onderzoeksprogramma op te stellen op het gebied van het efficiënter gebruik van planten zodat aan de eisen binnen de EU op het gebied van sustainability en milieuvriendelijkheid kan worden voldaan [34]. Dit initiatief is zeer breed en bestrijkt in feite zowel het veld van de Witte als de Groene Biotechnologie. Molecular Farming is hier een onderdeel van. Feike Sijbesma (DSM), een van de initiatiefnemers van het Technology Platform zegt over het initiatief het volgende: "Europe is in the midst of a life sciences revolution: there are now 1500 new companies doing research into the life sciences and creating a new knowledge based bio-economy," says Feike Sijbesma. "The use of biotechnology to produce biomass, bio-energy, bio-plastics and bio-textiles from plant products has the potential to revolutionise agriculture. It is not only foods and feeds that farmers will produce; plants will be the source of our fuels, compostible plastics, environmentally friendly cleaning agents and even our medicines".

## **"De planten van de toekomst": een visie voor de Europese plantenbiotechnologie tot 2025**

De stijging van de wereldbevolking van 6 tot 9 miljard mensen in de komende 50 jaar en de afname van fossiele grondstoffen zal leiden tot een toename van de behoefte aan voedsel, "biobrandstoffen" en "biomaterialen" op basis van hernieuwbare plantaardige grondstoffen. In een rapport dat vandaag in Brussel is voorgesteld, wordt bijzondere aandacht besteed aan de manier waarop doorbraken in plantgenomica en biotechnologie, zoals stressbestendige planten, Europa kunnen helpen om tegemoet te komen aan deze behoeften. Vooraanstaande vertegenwoordigers van de onderzoekssector, de voedsel- en biotechnologie-industrie, de landbouwsector en consumentenorganisaties hebben een langetermijnvisie voor Europese plantbiotechnologie tot 2025 voorgesteld aan Philippe Busquin, het lid van de Europese Commissie dat bevoegd is voor onderzoek. In deze visie worden drie prioriteiten naar voren geschoven: goedkopere, gezondere en kwalitatief betere levensmiddelen produceren; duurzaamheid in landbouw en milieu aanmoedigen; het concurrentievermogen van de Europese landbouw, industrie en bosbouw verbeteren. Belanghebbenden en beleidmakers zullen aan het nieuwe biotechnologieplatform deelnemen om tegen eind dit jaar een strategische onderzoeksagenda op te stellen.

"Europa heeft altijd een voortrekkersrol gespeeld op het vlak van plantgenomica en biotechnologie, maar de afgelopen jaren is deze leidinggevende positie aanmerkelijk verslechterd omdat het publiek zich zorgen maakt over de gevolgen van deze technologieën, omdat we de voordelen van deze technologieën onvoldoende duidelijk hebben gemaakt aan het publiek en omdat we minder strategische onderzoeksprogramma's uitvoeren dan onze concurrenten", verklaarde Philippe Busquin. "Dit is verontrustend gezien de uitdagingen waarmee Europa wordt geconfronteerd, namelijk op duurzame wijze gezonder voedsel leveren aan een stijgende wereldbevolking en fossiele materialen vervangen door nieuwe, milieuvriendelijke biomaterialen die van hernieuwbare, plantaardige grondstoffen zijn vervaardigd".

### **Europa ligt achterop**

De biotechnologiebedrijven in de VS spenderen jaarlijks 650 miljoen euro aan O&O, hun Europese tegenhangers slechts 400 miljoen. Afgelopen jaar heeft de regering van de VS een nationaal initiatief voor plantgenomica genomen, waarvoor in totaal een budget van 1,1 miljard euro is uitgetrokken voor de periode 2003-2008. In de EU15 wordt de steun voor dergelijk onderzoek op ongeveer 80 miljoen euro per jaar geraamd.

### **Naar een duurzame bio-economie**

Europa telt 17 miljoen boerderijen en 8% van de beroepsbevolking van de EU25 werkt in de landbouw. De jaaromzet van de agro-voedselindustrie bedraagt 600 miljard euro. In het rapport wordt bijzondere aandacht besteed aan de rol die biotechnologie en genomica kunnen spelen om Europa op weg te zetten naar een op kennis gebaseerde bio-economie die gebruik maakt van hernieuwbare plantaardige grondstoffen.

Dankzij nieuwe stressbestendige planten zal de landbouwproductiviteit stijgen, ondanks de klimaatverandering en de toegenomen wisselvalligheid van de seizoenen. Deze planten hebben ook minder meststoffen, pesticiden en water nodig. De onderzoeksagenda kan ook leiden tot een toename van de genetische diversiteit van gewassen en kan de ontwikkeling van "groene" materialen, zoals biobrandstoffen, bevorderen.

### **De visie**

In het rapport waarin de visie is uiteengezet, wordt gepleit voor een Europees technologieplatform voor biotechnologisch plantenonderzoek, dat tot doel heeft:

- een strategische onderzoeksagenda inzake genomica, fysiologie, agronomie, ecologie, bio-informatica en andere nieuwe vaardigheden op te stellen;
- de publieke en private O&O-investeringen te verhogen en het onderzoek transparanter te maken;
- de steun van het bedrijfsleven voor de onderzoeksagenda van het platform te versterken;
- de maatschappelijke consensus te bevorderen via wederzijdse verstandhouding en communicatie.

Brussel, 24 juni 2004

### *Nederlandse initiatieven*

Ook binnen Nederland is er een aantal relevante initiatieven. In het kader van het Innovatieplatform is het sleutelgebied "Flowers & Food" gedefinieerd. Naar aanleiding van dit initiatief is door het tuinbouwbedrijfsleven de toekomstgerichte Innovatie- en Kennisagenda "Tuinbouw 2020" opgesteld [35, 36]. Hierin is een aantal speerpunten gedefinieerd, waarvan de volgende twee relevant zouden kunnen zijn voor de ontwikkeling van Molecular Farming in Nederland:

- Markt en consument, gezondheid en welbevinden
- Technologisch Topinstituut (TTI) Groene Genetica.

Binnen het speerpunt Markt en consument, gezondheid en welbevinden wordt o.m. gekeken naar Nieuwe Kansrijke Innoverende markten. In het kader daarvan wordt een casestudie uitgevoerd door o.m. Alloksys Life Sciences en PRI. Het doel van deze casestudie is om de Nederlandse Tuinbouw aansluiting te laten vinden bij de farmaketen en expertise te ontwikkelen voor het produceren van zeer hoogwaardige medicijnen (hier: therapeutisch eiwit tegen rheumatoïde artritis) onder sterk gecontroleerde condities.

Binnen het TTI Groene Genetica is het centrale thema: Innovatieve planten voor duurzame bloemen en voedsel. Hoewel in het kader hiervan veel aandacht besteed zal worden aan plantengenetica [37] is het programma niet gericht op Molecular Farming.

Tot slot zijn er plannen voor de oprichting van het TTI Farma. Molecular Farming maakt geen deel uit van het onderzoeksprogramma van het TTI Farma .



## 6 Interviews met experts

### 6.1 Prof. dr. H.J. (Dirk) Bosch: Technologische en economische aspecten

Dirk Bosch is werkzaam als groepshoofd bij het onderzoeksinstituut Plant Research International (PRI). PRI verricht onderzoek op het gebied van genetica en reproductie van planten, gewasfysiologie, agrosysteemkunde, bodemvruchtbaarheid, verbetering van de gezondheid van planten en optimalisatie van de kwaliteit van producten en productiesystemen. Binnen PRI werkt Bosch aan de biosynthese van gezondheidsbevorderende en andere verbindingen in planten, in het bijzonder van therapeutische glycoproteïnen. Daarnaast is Bosch bijzonder hoogleraar op de Universiteit Utrecht bij de sectie Membraan Enzymologie. Zijn onderzoek op de Universiteit richt zich op enzymatische eiwitmodificaties die plaatsvinden tijdens de secretoire route in planten.

#### Molecular Farming: Hogere productiecapaciteit en flexibiliteit bij opschaling

Bosch laat er geen twijfel over bestaan: Molecular Farming gaat er komen. Simpelweg omdat er behoefte aan is. Hij legt uit dat de laatste jaren het aantal marktintroducties van biofarmaceutica (farmaceutica gebaseerd op eiwitten) enorm is gestegen. Nog veel meer biofarmaceutica zullen in toenemend tempo volgen, hetgeen zich makkelijk laat voorspellen aan de hand van het aantal biofarmaceutica dat zich momenteel in de pijplijn van de klinische trials bevindt. Binnen de biofarmaceutica neemt het aandeel antilichamen sterk toe. En met name antilichamen zijn potentiële kandidaten voor de productie in planten. De verwachting is dat de productiecapaciteit voor biofarmaceutica in het algemeen en voor antilichamen in het bijzonder de komende jaren tekort zal schieten. Momenteel worden dat soort medicijnen via fermentatie- of celkweekprocessen geproduceerd. Een rekensommetje leert dat de in de wereld beschikbare celkweek- en fermentatiecapaciteit binnen afzienbare tijd te laag en/of te duur zal zijn voor de productie van biofarmaceutica. En dat geldt dan met name voor eiwitten waar grote hoeveelheden van nodig zijn zoals te injecteren antilichamen, die worden ingezet voor de behandeling van chronische ziekten als bijvoorbeeld rheumatoïde arthritis. Hiervan zijn vaak hoge doses nodig die frequent moeten worden herhaald. Verwachte jaarproducties van enkele honderden kilogrammen zijn dan geen uitzondering. Juist voor de productie van grote hoeveelheden farmaceutica is Molecular Farming economisch rendabel. Men denkt dus dat Molecular Farming een rendabele oplossing kan bieden voor het te verwachten capaciteitsgebrek. Vanwege deze factoren is de technologie ook zeer interessant voor veterinaire toepassingen en een aantal bedrijven zoals Dow Agro Sciences zetten hierop in. Maar niet alleen het verwachte tekort aan fermentatie- en celkweekcapaciteit zal een probleem worden, denkt Bosch. Ook het feit dat opschaling van productieprocessen niet mag resulteren in een afwijkend ruw product compliceert de zaak voor fermentatie- en celkweekprocessen. Klinische trials moeten uitgevoerd worden met exact hetzelfde materiaal als wat later als medicijn

**De wereldwijde beschikbaarheid van celkweek- en fermentatiecapaciteit zal binnen afzienbare tijd te laag zijn. Molecular Farming kan een rendabele oplossing hiervoor zijn.**

op de markt wordt gebracht. Dit dwingt de producenten van farmaceutica al in een zeer vroeg stadium -namelijk al bij de klinische trials waarbij slechts relatief kleine hoeveelheden nodig zijn- grotere fermentatie- en celkweekfaciliteiten te gebruiken en dus te investeren in full-scale productiefaciliteiten. Afgezien van het feit dat de marktomvang vooraf niet altijd goed kan worden ingeschat, loopt de fabrikant ook het risico dat het nieuwe medicijn faalt in de klinische trials. De investeringen in de fase van de klinische trials kunnen worden beperkt door productie van medicijnen in planten, waar met een relatief kleinschalige productie kan worden gestart. Verlopen de klinische trials goed dan kan het productieproces eenvoudig worden opgeschaald door uitbreiding van het areaal aan medicijn producerende planten, zonder dat de samenstelling van het ruwe product hierdoor verandert. Molecular Farming verhoogt de flexibiliteit door beperking van de investeringen in de fase van de klinische trials.

Molecular Farming is dus een productietechniek die vooral voordeel biedt als er sprake is van hoge productievolumina. Verder stelt Bosch dat deze techniek vooral geschikt is voor complexe eiwitten, die door bacteriën en gisten niet gemaakt kunnen worden. Dit is met name het geval voor antilichamen die geglycosyleerd moeten worden voor herkenning door het immuunsysteem van de patiënt zodat de juiste immunorespons wordt opgewekt. De kansen voor vaccins schat Bosch, mede door de benodigde hoeveelheden, wat lager in. Ook denkt Bosch, in tegenstelling tot veel anderen, dat eetbare vaccins geen geschikte toepassingen zijn van Molecular Farming. Zoals bij ieder medicijn zal ook een vaccin moet worden gedoseerd, stelt hij, en dat kan je alleen maar goed doen, als het vaccin enigermate gezuiverd is.

Momenteel is wereldwijd een honderdtal innovatieve biotechbedrijven bezig om platformtechnologie te ontwikkelen voor Molecular Farming. Biolex, een Amerikaans bedrijf dat eendekroos aanbiedt als platform en Meristem Therapeutics een Frans bedrijf dat maïs en tabaksplant gebruikt voor de productie van farmaceutica hebben beiden al een product in Klinische Fase 2. Planet Biotechnology test zelfs al een product in Klinische Fase 3, namelijk CaroRx, een antilichaam tegen cariës.

Ook grote bedrijven zijn geïnteresseerd. Bedrijven als Dow Chemical, Syngenta en Bayer zijn zelf actief bezig met het in-huis ontwikkelen van Molecular Farming terwijl Centocor -na een uitgebreide screening van productieplatforms- een overeenkomst heeft gesloten met Biolex.

Toch zal het nog wel even duren voordat Molecular Farming een gevestigde en geaccepteerde technologie is voor de productie van medicijnen, denkt Bosch. Hij legt uit dat er nog geen marktintroducties van plantfarmaceutica zijn geweest, waardoor de industrie nog steeds enigszins terughoudend reageert. De farmaceutische industrie ziet vooral de lange tijd die nodig is voor het verkrijgen van een stabiele productiestam als een belangrijk nadeel. Deze tijd is langer dan bij het gebruik van micro-organismen en cellen omdat de reproductiecyclus van planten langer is. Dit

**Een groot aantal innovatieve biotechbedrijven is wereldwijd bezig Molecular Farming platformtechnologie te ontwikkelen. Ook grote bedrijven als Dow Chemical, Syngenta en Bayer zijn geïnteresseerd.**

heeft rechtstreeks impact op de business van een farmaceutisch bedrijf: een uitstel van de marktintroductie houdt een verkorting van de terugverdiëntijd in. Dit heeft dus direct consequenties voor de omzet die kan worden gemaakt voor het patent verloopt. Dat bedrag kan oplopen tot een miljoen Euro per week! Om dit probleem op te lossen wordt o.m. door het Duitse Icongenetics onderzoek gedaan naar transiënte expressiesystemen waarbij transgene plantvirussen worden gebruikt om de plant -bijvoorbeeld tabaksplant- te infecteren, waarna het medicijn door de plant wordt geproduceerd. Hiermee wordt het traject tot aan de expressie van de transgenen aanzienlijk verkort.

### **Maatschappelijke acceptatie**

Een ander mogelijk obstakel is de maatschappelijke acceptatie. Bosch ziet dat niet als een groot probleem. Over het algemeen is de patiënt niet geïnteresseerd in hoe het geneesmiddel wordt gemaakt, in tegenstelling tot de consument die wel degelijk geïnteresseerd is in hoe zijn voedsel wordt gemaakt. Tot op heden is het feit dat genetische modificatie wordt toegepast voor medicijnproductie geen probleem gebleken. Ook de mogelijke besmetting van de voedselketen of het ontsnappen van transgenen ziet Bosch niet als een groot probleem. Hij vindt het vanzelfsprekend dat de groei van farmaplanten in een afgesloten systeem plaats vindt. Hij denkt niet dat hiermee het kostenvoordeel van Molecular Farming teveel wordt ondermijnd hoewel dit afhankelijk is van een aantal variabelen, zoals het expressieniveau, waarvan de gegevens niet altijd openbaar zijn. Echter het is veelzeggend dat een ‘grote jongen’ als Centocor een contract afsluit met Biolex, een biotechbedrijf dat eendekroos aanbiedt als productieplatform. In hun systeem wordt eendekroos onder zeer goed gecontroleerde omstandigheden en volledig afgesloten gekweekt. Centocor zou hier nooit voor gekozen hebben als er niet voldoende economisch perspectief is.

Volgens Bosch is het weliswaar raadzaam maar niet per se nodig om af te zien van voedsel- of diervoedergewassen als productieplatform zolang het gewas maar duidelijk onderscheiden kan worden van de “voedsel” variant en er sprake is van een gesloten productiesysteem. Hiermee verschilt hij van mening met de COGEM die pleit voor het gebruik van niet-voedselgewassen om ieder risico uit te sluiten. Volgens Bosch is de kans van vermenging in een gesloten productiesysteem niet groter dan bij andere farmaceutische productiesystemen. Zeker wanneer het gewas niet hoeft te worden vervoerd, maar ter plekke wordt verwerkt tot medicijnen. Hij scheidt een beeld van een farmaceutisch bedrijf omringd door een kassencomplex waar productie van de grondstof en verwerking ervan tot actief farmaceutisch ingrediënt kan plaatsvinden. Bovendien, zo stelt hij, is het gemakkelijk om bijvoorbeeld transgene zaden zoals maïs een in het oog springend kenmerk mee te geven, bijvoorbeeld een afwijkende kleur. Ook voor ontsnapping van transgenen is Bosch niet bang. Niet alleen kan men gebruik maken van

**Een farmaceutische bedrijf omringd door kassen waar de productie van de grondstof in planten en de verwerking ervan tot actief farmaceutisch ingrediënt plaatsvindt...**

gesloten systemen, maar tevens is het mogelijk om ongewenste verspreiding van transgenen te voorkomen door hybride gewassen te maken die steriel zijn.

Met betrekking tot de gecontroleerde en gesloten teelt van farmagewassen ziet Bosch grote mogelijkheden voor de Nederlandse tuinbouw. Weliswaar zijn er in Nederland geen farmaceutische of biotechbedrijven die farmaceutische gewassen ontwikkelen, maar binnen Europa bestaan die bedrijven wel. Op termijn hebben deze bedrijven zeker behoefte aan productie-areaal. Nergens in Europa is de kennis op het gebied van kassenteelt zo hoog als in Nederland. Bovendien stelt de teelt van farmaceutische gewassen hoge eisen aan het opleidingsniveau van de telers en is het kennisintensief. Juist hierop kan Nederland zich onderscheiden. Ook in het kader van het Innovatieplatform (sleutelgebied "Flowers & Food") worden de mogelijkheden voor de Nederlandse glastuinbouw onderkend en is er geld gereserveerd voor het in kaart brengen van de kansen die hier liggen voor de Nederlandse glastuinbouw en hoe ingespeeld kan worden op deze nieuwe ontwikkeling.

### **Rol voor Wageningen UR**

Een ander onderwerp dat volgens Bosch nog veel aandacht nodig heeft is de kwaliteit van de biofarmaceutica geproduceerd in planten. Voor de productie van een veilig medicijn is het noodzakelijk dat altijd een constante kwaliteit kan worden gegarandeerd. Dit kan bijvoorbeeld gecompliceerd worden door de aanwezigheid van proteases waarvan het niveau afhankelijk is van het plantendeel en ontwikkelingsstadium waarin het biofarmaceuticum tot expressie wordt gebracht. Hij illustreert dit met de door PRI ontwikkelde 'Stay Green Plants', planten behandeld met cytokines. Deze planten vertonen beduidend minder verouderingsverschijnselen dan normale planten. De bladeren blijven veel langer groen en blijken minder protease-activiteit te hebben.

Ook glycosylering is in dit kader een punt van aandacht. Deze verloopt niet in alle plantendelen op dezelfde manier en is bovendien afhankelijk van externe invloeden als groeicondities. Snelgroeïende planten als alfalfa en eendekroos hebben hierbij een voordeel omdat zij beschikken over een vrij constant glycosyleringspatroon door de hele plant heen. In maïskorrels is er ook sprake van een constant glycosyleringspatroon in alle weefsels. De keuze van het soort plant en plantendeel is dus een belangrijke factor voor het verkrijgen van een goed gedefinieerd homogeen product. Daarnaast verloopt glycosylering in planten niet geheel identiek aan die in dierlijke cellen. Voor het verkrijgen van een mens-identiek eiwit zou de glycosyleringsmachinerie in planten moeten worden aangepast.

Tot slot noemt Bosch nog de eiwitvouwing. De vouwing van het farmaceutische eiwit is bepalend voor de werking ervan. Voor een juiste eiwitvouwing is er transport nodig naar het endoplasmatisch reticulum en het Golgi. Hierbij is een complexe machinerie betrokken van vele eiwitten, met name chaperonnes. Afgezien van het feit dat deze

**Voor het verder ontwikkelen van Molecular Farming is een gedegen kennis van planten-fysiologie en de moleculaire mechanismen in planten nodig. Wageningen is hier sterk in.**



machinerie in planten afwijkt van die in dierlijke cellen, moet ook rekening worden gehouden met het feit dat de meeste plantencellen niet zijn ingericht op het snel en in grote hoeveelheden produceren van eiwitten. Voor een optimale eiwitkwaliteit en een hoog productieniveau zou deze machinerie moeten worden aangepast.

Om glycosylerings- en vouwingsmechanismen gericht te kunnen aanpassen is kennis hierover onontbeerlijk. Hier ziet Bosch een rol weggelegd voor Wageningen UR. Plantenfysiologie en het ontrafelen van moleculaire mechanismen die zich in planten afspelen en het veranderen daarvan is bij uitstek een onderwerp waarop Wageningen UR veel kennis heeft opgebouwd, wat een goed uitgangspunt is voor onderzoek ten dienste van de ontwikkeling van Molecular Farming.

Ook noemt Bosch dat de economische aspecten van Molecular Farming nog de nodige aandacht verdienen. Er zijn nog maar weinig harde gegevens over de financiële aspecten van het produceren van medicijnen in planten. Dit is dan ook een complex samenspel van factoren. Een van de factoren die direct invloed heeft op de productiekosten is het expressieniveau van het desbetreffende farmaceutische eiwit. Het gebruik van geschikte promotoren, codongebruik, targeting van de eiwitten naar specifieke plantdelen en celcompartimenten, eigenlijk alle stappen in het transcriptie-translatieproces spelen hierbij een belangrijke rol. Ook op dit gebied heeft Wageningen UR de nodige expertise.

Een andere factor van groot belang voor de productiekosten is de downstream processing (DSP). Deze slokken vaak een zeer groot aandeel van de productiekosten van een medicijn op, dat kan zelfs oplopen tot meer dan 50% van de totale productiekosten, wanneer het farmaceutische eiwit in zeer hoge mate gezuiverd dient te worden. Bosch bestrijdt echter dat daardoor het effect van kostenreductie van Molecular Farming slechts beperkt is. Als je dit slim aanpakt kun je ook op DSP-niveau een slag maken, stelt hij. Op de eerste plaats worden de DSP-kosten mede bepaald door het expressieniveau. Het is dus zaak om die zo hoog mogelijk te krijgen. Dat kan bijvoorbeeld door expressie van het farmaceutische eiwit in de zaden van een plant. Doordat hoge expressieniveaus in een klein volume kunnen worden gerealiseerd worden de extractiekosten beperkt. Bovendien heeft expressie in plantzaden als voordeel dat het product stabiel is en lange tijd kan worden bewaard. Maar er zijn meer mogelijkheden, legt Bosch uit. Bij SemBioSys, een Canadees biotechbedrijf, wordt hard gewerkt aan een saffloerzadenplatform, waarbij slim gebruik gemaakt wordt van de in de saffloerzaden aanwezige oilbodies. Door koppeling aan oleosine komt het farmaceutische eiwit in de oilbodies terecht. Na malen van de zaden kan het fusie-eiwit gemakkelijk van de rest van het plantenmateriaal gescheiden worden door centrifugatie. Maar het systeem biedt nog meer mogelijkheden, vervolgt Bosch. Veel monoclonale antilichamen worden nu gezuiverd met behulp van Protein A affiniteits-chromatografie. Dat is een hele dure stap. Protein A kan echter ook tot expressie gebracht worden in de oilbodies van saffloerzaad (Stratocapture™). Als je dan een ProteinA-

**De downstream processing kosten slokken vaak een zeer groot aandeel op van de totale productiekosten van een medicijn. Dit kan oplopen tot meer dan 50%.**

saffloerzadenmeel mengt met een plantenextract van een antilichaam producerende plant, zal het antilichaam binden aan de oleosine-Protein A fusie, waarna vervolgens het complex weer eenvoudig door middel van centrifugatie kan worden gescheiden van de rest van de plantencomponenten.

Ook met betrekking tot het onderzoek naar de economische aspecten van Molecular Farming ziet Bosch een rol weggelegd voor Wageningen. Het verhogen van het expressieniveau is typisch een taak voor plantenfysiologen en genetici. Maar ook met betrekking tot DSP en het in kaart brengen van de DSP proceskosten zijn er mogelijkheden. Immers, met betrekking tot de industriële verwerking van gewassen tot bruikbare producten is binnen A&F erg veel kennis opgebouwd.

Tot slot noemt hij nog de mogelijkheid om te participeren bij het totstandkomen van de regelgeving omtrent Molecular Farming. Het Rikilt heeft hiervoor al de nodige kennis in huis.

### **Markt voor Wageningen UR**

Bosch besluit met te zeggen dat er zeer veel zowel grote als kleine bedrijven actief zijn op dit gebied en dat er al meerdere Molecular Farming projecten met industriële partners binnen Wageningen UR lopen of zijn afgerond. Ook de EU investeert sterk in dit onderwerp getuige het grote Pharma-Planta consortium. Ook in de toekomst zijn er dus uitstekende kansen. Ook wordt er, op bescheiden schaal, strategisch geïnvesteerd door Wageningen UR getuige het Kennisbasis 5-project "Mycofarming" dat wordt uitgevoerd door PRI in samenwerking met PPO. Binnen dit project wordt het gebruik van paddestoelen als productieplatform voor Molecular Farming onderzocht.

## **6.2 Dr. H.G.J. (Bart) Gremmen en dr. J.G.M. (Josette) Jacobs: Sociale en maatschappelijke aspecten.**

Gremmen en Jacobs werken beide bij META [38], Gremmen als directeur en Jacobs als Senior Scientific Researcher. In dit expertisecentrum wordt onderzoek gedaan naar methodische ethiek en technologie assessment. META maakt onderdeel uit van het Departement Maatschappijwetenschappen van de Universiteit Wageningen. Daarnaast participeert Gremmen in het Centre for Biosystems Genomics (CBSG [39]).

Gremmen legt uit dat META zich vooral bezighoudt met high-tech ontwikkelingen als nanotechnologie en genomics. Hij identificeert stakeholders van nieuwe technologieën en probeert de houding van de stakeholders ten aanzien van nieuwe technologie in kaart te brengen. Hiervoor worden binnen META speciale tools ontwikkeld. Een voorbeeld van zo'n tool is de 'societal interface group'. Binnen deze groep worden de wetenschappers die de technologie ontwikkelen en alle stakeholders intensief met elkaar in contact gebracht. Door op deze manier de insiders met andere stakeholders te laten integreren wil hij bereiken dat de sociale trends en het bestaan van gevoelens, weerstanden en angsten deel gaan uitmaken van het onderzoeksperspectief, met als uiteindelijk doel een breed maatschappelijk draagvlak te creëren voor de nieuwe technologie. Jacobs draagt tevens bij aan het onderwijs. In het kader van VLAG ontwikkelt ze een collegereeks over wetenschapsfilosofie en ethiek, om de wetenschapper al in een vroeg stadium bewust te maken van de manier van aanpak van het onderzoek en van de ethische en de sociaal-maatschappelijke aspecten van hun werk.

### **Acceptatie van genetische gemodificeerde gewassen**

Hoe komt het toch dat zoveel mensen negatieve gevoelens hebben bij genetische modificatie? Gremmen legt uit dat dat een zeer complex samenspel van factoren is. Men heeft vooral angst voor een situatie waarbij er 'iets vreemds', bijvoorbeeld DNA, in het lichaam komt. De weerstand heeft dus vooral betrekking op het eigen lichaam, niet zo zeer op de integriteit van de plant. Voor Molecular Farming is de situatie echter complexer. Immers de meeste consumenten accepteren een vreemde stof in hun lichaam wanneer het bijdraagt aan de gezondheid of aan de genezing van een ziekte. De situatie wordt verder gecompliceerd door het feit dat binnen de groep consumenten er onderscheid bestaat tussen gezonde consumenten en patiënten. Hun gevoelens ten aanzien van Molecular Farming kunnen sterk verschillen.

Jacobs voegt hier aan toe dat de betekenis van het begrip 'natuurlijk' ook een andere lading krijgt in de context van Molecular Farming. Een verkeerd begrip daarvan kan zelfs leiden tot een hogere acceptatie van Molecular Farming. Geneesmiddelen geproduceerd in planten kunnen door de consument gezien worden als plantengeneesmiddelen en aangezien planten natuurlijk zijn en natuurlijk met gezondheid wordt geassocieerd kan het gevoel bij Molecular Farming positiever zijn dan bij productie van medicijnen in een fabriek. Maatschappelijke groepen die veel waarde hechten aan gezondheid, bijvoorbeeld vrouwenorganisaties, zouden hierdoor zelfs steun kunnen geven aan Molecular Farming.

Gremmen brengt naar voren dat een heel ander aspect dat van invloed is op de acceptatie van genetische modificatie en Molecular Farming het gevoel van machteloosheid bij het publiek is. De manier waarop genetische gemodificeerde soja de eerste keer in Europa is geïmporteerd, namelijk vermengd met natuurlijke soja, heeft hieraan sterk bijgedragen. Het publiek kreeg hierdoor het gevoel dat genetische gemodificeerde gewassen stiekem werden geïmporteerd. Daarnaast wilde Monsanto, de producent van de genetische gemodificeerde soja, doen geloven dat het ketentechnisch onmogelijk zou zijn om genetische gemodificeerde soja en natuurlijke soja van elkaar gescheiden te houden. Dit heeft tot zeer veel weerstand geleid bij het publiek, dat het gevoel kreeg geen invloed te kunnen uitoefenen op de introductie van GM voedsel en geen vrije keuze meer te hebben tussen genetische gemodificeerd voedsel en natuurlijk voedsel. Daarnaast is er geen enkel voordeel verbonden voor de consument aan genetische gemodificeerd voedsel. Voor medicijnen van Molecular Farming ligt dat wellicht anders.

In de VS zijn genetisch gemodificeerde gewassen veel meer geaccepteerd door het publiek. Spelen dit soort gevoelens daar dan geen rol? Gremmen bestrijdt dat het Amerikaans publiek anders aankijkt tegen genetische gemodificeerde gewassen dan het Europese publiek. Het grote verschil zit volgens hem in het feit dat in de VS de FDA

verantwoordelijk is voor regelgeving en de controle met betrekking tot genetische modificatie. De FDA is een zeer herkenbare organisatie voor de Amerikaan. Zij geeft zeer concrete en praktische richtlijnen met betrekking tot de veiligheid van alledaagse zaken zoals het gebruik van de barbecue. Door de aanwezigheid in het dagelijks leven van de Amerikanen is de FDA herkenbaar en wordt als betrouwbare organisatie beschouwd, waaraan men regelgeving en controle van minder herkenbare zaken als genetische modificatie rustig kan overlaten. Hoewel de FDA relatief tolerant is, is ze zeer actief bij het opsporen en bestraffen van overtreders, een andere reden waarom het vertrouwen zo hoog is. Regelmatig zijn zij door de Amerikaanse burger op de televisie te zien wanneer er een bedrijf is betrappt op overtreding van de regels. Deze acties worden vaak met veel bombarie uitgevoerd.

Volgens Gremmen ontbreekt een dergelijke duidelijk herkenbare overheidsorganisatie in Europa. Greenpeace neemt de controlerende rol als het ware over, maar is beduidend minder tolerant dan de FDA.

**De Amerikaanse burger heeft veel vertrouwen in de FDA bij de naleving van de regels met betrekking tot genetische modificatie. In Europa ontbreekt een dergelijke duidelijk herkenbare overheidsorganisatie**

### **Houding van de farmaceutische industrie**

Wat is er nu nodig om Molecular Farming maatschappelijk geaccepteerd te krijgen? Volgens Gremmen is het vooral belangrijk het wantrouwen en het gevoel van machteloosheid bij het publiek weg te nemen. Om het wantrouwen van het publiek te doen verminderen is een verandering van houding van de farmaceutische industrie dat een imago van onbetrouwbaarheid

en inhaligheid heeft, nodig. Iedereen weet dat de farmaceutische industrie artsen omkoopt om hun medicijnen te slijten, dat in Nederland de prijzen van medicijnen kunstmatig hoog worden gehouden om zo toch een hoge omzet te garanderen en dat de farmaceutische industrie niet bereid is te investeren in de ontwikkeling van medicijnen voor ziektes die vooral in arme landen voorkomen. Dit roept de vraag op of het niet vooral de farmaceutische industrie is die zal profiteren van de voordelen van Molecular Farming. Het zou daarom wel eens beter kunnen zijn om bij de introductie van Molecular Farming te kiezen voor een target die niet zo veel financieel voordeel heeft maar vooral een maatschappelijk belang dient.

Ook het feit dat de farmaceutische industrie alles op alles zet om de technologie of het medicijn waarin zo veel is geïnvesteerd door te drukken wekt geen vertrouwen bij het publiek. Wat dat betreft heeft Monsanto nog niet zo veel geleerd. Volgens Gremmen zijn zij momenteel druk bezig om genetische gemodificeerde aardappels te introduceren in Bulgarije, een EU kandidaatland. Hiermee hopen ze te zijner tijd de EU voor het blok te kunnen zetten. Ook Pharming dat medicijnen produceert in de melk van bepaalde zoogdieren is een bedrijf dat zeer bedreven is in het spelen van het politieke spel. Zij ontwikkelen verschillende medicijnen voor zeldzame aandoeningen, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Pompe. Deze medicijnen zijn erg duur, een jaar behandeling van een patiënt met de ziekte van Pompe kost zo'n €100.000 en moet levenslang worden toegepast. Pharming slaagde erin om door een door hun ontwikkelde medicijn kosteloos ter beschikking te stellen een pasgeboren baby met de ziekte van Pompe 2 jaar in leven te houden. Dit werd breed uitgemeten in de media om het wetenschappelijk succes te benadrukken. Echter, vervolgens moest de vraag beantwoord worden wie nu de medicijnen voor het kind zou gaan betalen. Hiermee werden verzekeringsmaatschappijen en regering voor het blok gezet. Niet alleen roept dit vragen op over hoever men moet gaan met het investeren in de ziekenzorg, tevens houdt een positief besluit van de regering impliciet een goedkeuring in van de omstreden productietechnologie van het medicijn.

Volgens Gremmen zou het veel beter zijn als farmaceutische bedrijven hun machtspositie niet zo zouden uitbuiten. Bij de introductie van een nieuwe en omstreden productietechnologie zoals Molecular Farming zou men in plaats van te kiezen voor medicijnen die het verschil maken tussen leven en dood, ook kunnen kiezen voor medicijnen tegen minder ernstige aandoeningen, zoals bijvoorbeeld rheumatoïde artritis. Hiermee worden de autoriteiten en het publiek veel minder voor het blok gezet en krijgt men meer het gevoel zelf te kunnen kiezen en als een serieuze speler te worden beschouwd.

**Het publiek heeft weinig vertrouwen in de farmaceutische industrie. Voor de acceptatie van Molecular Farming zou het beter zijn als farmaceutische bedrijven hun machtspositie minder uitbuiten**

## Scenario's

Gremmen zou het liefst zien dat men al bij het begin van de opkomst van een nieuwe technologie gaat nadenken over ethische en maatschappelijke vraagstukken. In het geval van

Molecular Farming zouden vragen gesteld moeten worden over de meest geschikte keuze van de productieplant waarbij niet alleen economische en technische overwegingen een rol moeten spelen maar de veiligheids-, ethische en maatschappelijke aspecten ook worden meegewogen. Hetzelfde geldt voor de keuze van de te behandelen ziekte en het daaraan gekoppelde medicijn. Hij realiseert zich echter ook dat de realiteit weerbarstig is. Onderzoek aan Molecular Farming is ruim 10 jaar geleden begonnen en in vele gewassen zijn reeds biofarmaceutica met wisselend succes tot expressie gebracht. Ondanks deze jarenlange ervaring is het nog steeds lastig om bijvoorbeeld een goede technisch-economische afweging te maken van iedere gewas-medicijn combinatie.

Na het opstellen van sets van criteria voor genoemde aspecten kan het heel leerzaam zijn een aantal scenario's uit te werken om te ontdekken welke economische, maatschappelijke en ethische implicaties ze hebben. Ideale scenario's zou men vervolgens kunnen vergelijken met de realiteit om contrast te scheppen en om te identificeren waar problemen verwacht kunnen worden. Ook het bestuderen van cases uit het verleden, het achteraf rationaliseren, kan bijdragen aan een keuze die de kans op maatschappelijke acceptatie verhoogt.

Ondertussen zijn de eerste medicijnen in een vergevorderd stadium van ontwikkeling. Volgens Gremmen zal alles afhangen van de eerste plant-medicijncombinatie die op de markt komt. Deze zal in hoge mate de publieke acceptatie van Molecular Farming bepalen.

**Alles zal afhangen van de eerste plant-medicijn combinatie die op de markt komt. Deze zal in hoge mate de publieke acceptatie van Molecular Farming bepalen.**

### **Rol voor Wageningen UR**

Bij het maken van genoemde afweging ziet Gremmen zeker een rol voor Wageningen UR weggelegd. Binnen het Department Maatschappijwetenschappen, META en het CBSG is er veel ervaring op dit gebied. Binnen META is men in staat om de tools te ontwikkelen voor dergelijk onderzoek. Men heeft ervaring met het opzetten en laten functioneren van een societal interface groep wat een goede basis kan zijn voor het inventariseren van sets van criteria. Ook voor het opstellen en doorlopen van scenario's en het analyseren van cases heeft Wageningen UR veel expertise in huis.

### 6.3 Dr. P. (Peter) Welters: The political climate and market

Dr. Welters is CEO of two companies: Greentec and Phytowelt, the latter being founded by himself in 1998. Greentec, founded in 1997, is a spin-off company of the Max-Planck-Institute for Breeding Research in Cologne. It develops for their clients technologies for the amelioration of plants, both by conventional and genetic engineering technologies. Greentec focuses on improvement of the yield and quality of secondary metabolites for better foods (nutraceuticals), efficient herbal medication, biological crop protection and efficient production of platform chemicals as renewable resources.

Phytowelt is a German consulting company that provides marketing and technology support for the international agriculture and biotechnology community. The company promotes interaction between industry and science and provides project development services. The technical emphasis of its work lies in agricultural science and plant biotechnology.

Before being CEO of these two companies Welters headed the project “Production of pharmaceutical proteins in plants” in Rouen, France.

The companies Phytowelt GmbH and GreenTec GmbH have merged on 01.01.2006. Under the name of „**Phytowelt Greentechnologies GmbH**“ it provides competencies in the field of plant biotechnology

Welters is convinced that Molecular Farming technology will bloom world-wide. It is a high capacity production technology with great flexibility that allows pharmaceutical companies to easily upscale or downscale production and thus react rapidly on changing market needs. Also farmers might profit from it. Especially sugar beet farmers and greenhouse farmers that are familiar with contract farming and contained production respectively might benefit. He admits that not all farmers will have the opportunity to establish Molecular Farming contracts, as the needed production capacity for pharmaceuticals is limited. But he foresees that those who will be in this business will have larger margins as compared to regular food production, because of the fact that high expertise levels are needed. He also mentions that Dutch farmers have a good position with respect to contained production as they are on the fore-front of glasshouse technology.

With regard to the types of products of Molecular Farming, Welters thinks that not only biopharmaceuticals are promising targets. Also natural plant medicines are of interest. He explains that about 25% of the current pharmaceuticals is a natural plant compound and that many others are derivatives thereof. Taxol is such a very well-known anti-cancer drug, directly derived from the needles and bark of conifers. Genetic engineering can be used to increase the production level of the compound of interest. Welters adds that the plant is also a very suitable platform for basic fine-chemicals that can be derivatised enzymatically or by fermentation to yield a range of new products, e.g. hormones. With that

**Dutch farmers have a good position with respect to contained production of plant-based pharmaceuticals as they are on the fore-front of glasshouse technology**

respect also within industrial biotechnology (production of fine-chemicals through biotechnology) plants are more and more valued as production platforms.

Welters is less positive about the role Europe could play in the development of Molecular Farming. Due to the *de facto* moratorium on GMO's that became effective in 1999 the development of plant genetic engineering in Europe was strongly affected, resulting in most developments on plant genetic engineering taking place in North-America. The *de facto* moratorium immediately resulted in a drop of field trials in Europe, to almost zero. Several companies, such as Aventis shifted their GM activities outwards Europe. Other, smaller companies didn't even survive this period and the establishment of new innovative biotech companies in the field of plant genetic engineering came to a standstill. Welters thinks that the *de facto* moratorium period has costed Europe a tremendous amount of jobs in the agrobiotech business. Also his consulting business suffered in this period. It was difficult to find new clients as research on development in the agrobiotech field was reduced dramatically. As a result Welters' clientele shifted to other regions, like Canada, Japan and New-Zealand. Also it appeared to be difficult to find funding for research within the EU frameworks 5 and 6. In framework 5 agrobiotech related projects were consistently rejected as they were judged to have no social/economic value and in the framework 6 programme there wasn't even a call on the subject.

While this uncertain situation was continuing in Europe, Canada and the USA started to set up a legal framework with respect to genetic modification. The Canadians implemented rules paying much attention to safety, above all preventing the mixing of food and pharma production chains. This has for instance led to a change of the production platform at Sembiosys (Calgary, Canada) from rape to safflower, the latter in Canada not being used for food production.

Also in the USA rules were set up and for a limited number of crops (cotton, rice, soybean, maize, oil seed rape and potato) the procedure for getting permission for cultivation were simplified. It therefore takes much less time to get a permit in the USA than in Europe, where it can take 2 years. This situation is unfavourable for capital investors that see their moment of return on investment being delayed. Indeed only few investors support agrobiotech business in Europe. One of them is Gilde Investment Management, a Utrecht based company, that financed Cropdesign (Belgium).

**In Europe it takes a very long time to get permission for cultivation of GM crops. This is unfavourable for capital investors as it tremendously delays their moment of return on investment**

In 2003 the situation changed. The EU's secretaries of agriculture finally enacted a law on GM food and feed and their traceability. Also guidelines for coexistence of GM crops and conventional and organic crops were issued. This led to the end of the general denial of admission of GMO's in the EU, enabling the import and cultivation of GM crops from then on. However, the implementation of the rules on national level is left to the individual EU countries,



which leads to a heterogeneous situation. For instance countries such as UK and Denmark are very open to GM and have implemented these rules already. Austria, on the other hand wants to ban GM crops, but is not allowed to do so because of the new EU rules.

In Germany the situation has been very much in disfavour of (agro)biotechnology even after the EU enacted the new GM food and feed rules. Welters explains that this was due to the political climate being dominated by the 'Grünen'. They very much disrationalised the discussions on genetic modification and always put it in the wrong. Due to coalition treaties even the Sozial Demokraten (SD), more in favour of genetic modification, could not discuss (agro)biotechnology in a positive way. This has led to a politically unbalanced situation. A result from that is that the Deutsche Bank discourages capital investment in agrobiotechnology, and this situation still has not changed, says Welters.

The political climate in Germany finally did change this year, thanks to the snap elections of the federal authorities. The 'Grünen' are out now, fortunately, and the political view has changed considerably. Politicians talk more in favour of biotechnology, the discussion is finally more rationalised and consequently more balanced. The benefits are shown to the public now as well. And even the 'Grünen' now admit in public that biotechnology can have advantages. They admit that modern biotechnology is already making part of everyday life and may be even beneficial for the environment: genetically engineered enzymes are used in washing powders so that phosphates are no longer a burden and the so-called vegetarian cheeses are produced with recombinant chymosin. The political change in Germany has not yet led to concrete changes apart from three GM corn varieties of which import and cultivation in Germany is allowed now. But, already the

**In Germany the 'Grünen' have negatively influenced the political discussion on genetic engineering for many years. But even the 'Grünen' now admit in public that biotechnology can have environmental advantages**

government has spoken out its intention to implement the EU rules regarding genetic modification without any adjustments, the intention of the government is to make Germany one of the leading nations in agrobiotechnology and they want to create more jobs in this field. Also the federal governments say that they will promote biotechnology by investing in biotech research and promoting GM crop cultivation.

Still Welters thinks that Europe will have a hard job to compete with North America on agrobiotechnology, including Molecular Farming. There are rules now, but it so difficult and so time-consuming to get permission for GM crop production, he stresses again. "Everybody is discouraged, including myself. I have sold one of my patents on genetically modified fruits to an American company. They will take care of the production now and probably import the fruits into Europe, later on".

His own consultancy business he expects to grow in the coming years. It has obtained an established and good international position during the years. Agrobiotechnology will bloom anyway. Even chemical companies get interested now, says Welters, as they acknowledge the possibilities plants offer for industrial (white) biotechnology. Phytowelt will certainly profit from the growth that agrobiotechnology and Molecular Farming will undergo in the coming years.

Also in countries such as China and India activities on agrobiotechnology will grow rapidly. They are in a favourable position, as compared to North America, as their food production is mostly for their own market and therefore they can set up their own legislation with respect to genetically modified foods. China is, according to Welters, also in a favourable situation with respect to Molecular Farming or pharmaceutical production in general, just because many of the inventions in these fields are not patent protected in China.

## 7 Kansen voor Wageningen UR

Wageningen UR is een organisatie waar van oudsher onderzoek gedaan wordt naar alle aspecten van de landbouw. Dientengevolge is er kennis op uiteenlopende gebieden als plantenfysiologie, plantengenetica, ketenmanagement, glastuinbouw, biotechnologie en ethiek. Deze combinatie van zeer verschillende disciplines is een uitstekend uitgangspunt voor het leveren van een bijdrage aan de ontwikkeling van Molecular Farming in al zijn aspecten. In dit hoofdstuk is beoogd aan te geven aan welke aspecten van Molecular Farming Wageningen UR een bijdrage kan leveren. Ter ondersteuning hiervan is ook een aantal groepen genoemd van Wageningen UR die specifieke kennis hebben opgebouwd op het desbetreffende deelonderwerp. Het is echter niet een volledig overzicht van groepen, onderzoeksscholen en centra die een bijdrage zouden kunnen leveren.

Er liggen tal van kansen voor Wageningen UR om te participeren in Molecular Farming trajecten.

Naast deelname aan nationale en Europese wetenschappelijke programma's is er de mogelijkheid om met bedrijven binnen Europa en wereldwijd samen te werken. Hiertoe behoren zowel kleine, jonge biotechbedrijven die nieuwe productieplatforms ontwikkelen als grote bedrijven in de agro- en farmaceutische sector.

### **Verbetering van het plantenproductiesysteem**

Aan de productie van biofarmaceutica in planten zitten nog de nodige haken en ogen. De tijd om een stabiele transformant te verkrijgen is een belangrijke bottleneck bij de ontwikkeling van een nieuw plantmedicijn. Expressieniveaus zijn vaak laag, glycosylering kan op onjuiste wijze verlopen, er vindt soms afbraak plaats van targeteiwitten of polyfenolen reageren ermee. Kennis omtrent het transcriptie-translatieproces alsmede kennis omtrent eiwitvouwing en transport, veroudering van plantenweefsels en posttranslationele modificatieprocessen is daarom nodig om het plantenproductiesysteem te optimaliseren met betrekking tot veiligheid, opbrengst en producteigenschappen.

Universitaire groepen en onderzoeksinstituten zoals de leerstoelgroep Plantenfysiologie en PRI, alsmede het onderzoekscentrum voor Biosystems Genomics (CBSG) hebben een zeer geschikte startpositie om aan genoemde onderwerpen een bijdrage te kunnen leveren, zowel wetenschappelijk als toepassinggericht.

### **Downstream processing van plantfarmaceutica**

Vaak worden de productiekosten van een biofarmaceuticum voor een groot deel bepaald door de downstream processing (DSP) kosten. Dit kan in extreme gevallen zelfs oplopen tot 85% van de totale productiekosten [40]. Dit wordt vaak over het hoofd gezien wanneer men de economische voordelen van Molecular Farming benadrukt. Biotechbedrijven die productieplatforms ontwikkelen en farmaceutische bedrijven hebben vaak geen kaas gegeten van de winning van eiwitten uit planten of zaden. In de weinige DSP-scenario's die beschreven zijn in de openbare

literatuur ziet men dan ook dat alleen typische farmaceutische scheidingsprocessen worden gebruikt. Scheidingsprocessen geschikt voor het grootschalig verwerken van planten of zaden worden vaak buiten beschouwing gelaten. Inbreng van kennis over dit soort processen zou een bijdrage kunnen leveren aan het verbeteren van de economie van het DSP-deel van het productieproces. Kennis omtrent milde en kostenefficiënte winningsprocessen van waardevolle componenten is bij uitstek aanwezig binnen het onderzoeksinstituut A&F. Binnen de leerstoelgroep Proceskunde heeft men veel ervaring met de winning van componenten uit algen.

### **Economische en praktische aspecten van Molecular Farming**

Momenteel zijn er nog geen plantmedicijnen op de markt, zodat nog niet onomstotelijk vast staat of plantmedicijnen inderdaad zo financieel attractief zijn als wordt beweerd. Incidenteel zijn er economische analyses gepubliceerd, allen gebaseerd op tal van aannames en vaak gebaseerd op laboratoriumschaal-experimenten.

Nieuwe productieplatforms worden meestal ontwikkeld door ondernemende wetenschappers in startende biotechondernemingen. Vaak zijn deze ondernemers goed thuis in de plantengenetica, maar bestaat er een gebrek aan kennis om het idee te vertalen naar de praktijksituatie. Praktische vragen met betrekking tot bijvoorbeeld opschaalbaarheid en praktische haalbaarheid, alsmede vragen over de economische haalbaarheid kunnen zij vaak niet beantwoorden. Toch zijn dit vragen die al in een vroeg stadium moeten worden beantwoord, om investeerders aan te kunnen trekken. Met name onderzoeksinstituten als A&F en LEI kunnen hierbij behulpzaam zijn, getuige de twee projecten van A&F met de Duitse biotechstarters Novoplant (ontwikkelen van plant-antilichamen ter vervanging van antibiotica in diervoeders) en MPB Cologne (ontwikkelen van antilichaam-fragmenten in aardappel).

### **Ethische en maatschappelijke aspecten van Molecular Farming**

Zoals bij iedere ontwikkeling van een nieuwe technologie roept ook Molecular Farming vragen op van ethische en maatschappelijke aard. Van de verhitte discussie rond GM voedsel heeft men inmiddels geleerd dat aan dergelijke aspecten in een vroegtijdig stadium veel aandacht moet worden geschonken om een breed maatschappelijk draagvlak te creëren.

Molecular Farming kent een zeer groot aantal stakeholders van allerlei pluimage:

Veredelingsbedrijven, farmaceutische industrie, biotechbedrijven, gezonde consumenten, patiënten, NGO's, patiëntenorganisaties, verzekeringsmaatschappijen, levensmiddelenindustrie, telers, overheid, ontwikkelingslanden, huisartsen en apothekers. Al deze betrokkenen hebben hun eigen belangen bij de ontwikkeling van Molecular Farming en het in kaart brengen ervan is een complexe zaak. Om een geschikte strategie te ontwikkelen die leidt tot een brede maatschappelijke acceptatie van Molecular Farming is het nodig om diverse scenario's te ontwikkelen, te analyseren en te vergelijken met praktijkvoorbeelden. Hiervoor en voor de stakeholderanalyse zijn speciale tools nodig. Met de ontwikkeling en het gebruik ervan is veel ervaring binnen het Departement Maatschappijwetenschappen, bij LEI en bij META. Bij deze groepen heeft men tevens kennis op het gebied van nieuwe technologie, in het bijzonder

genetische modificatie. Zij kunnen dus bij uitstek een bijdrage leveren aan het onderzoek naar de ethische en maatschappelijke aspecten van Molecular Farming.

### **Regelgeving en ketenaspecten van Molecular Farming**

Een van de risico's van Molecular Farming is dat de voedselketen besmet wordt met (tussen)producten van het plantfarmaproductieproces. Om voldoende maatschappelijk draagvlak te verwerven voor de introductie van farmaceutische gewassen is zorgvuldige ketenscheiding tussen voedsel- en voedergewassen enerzijds en farmaceutische gewassen anderzijds een vereiste. Een strikte regelgeving is noodzakelijk om dit te bewerkstelligen. In verband met het ketenaspect zal regelgeving niet alleen moeten gaan over de producten of over de teelt, maar zal de hele keten moeten betreffen, van zaadhandel, agrarische productie, opslag, transport, productieproces, afvalverwerking tot en met het voor de consument of patiënt beschikbare product. Voor bepaalde onderdelen van de keten zijn al regels opgesteld. Voor die delen waarvoor nog geen regelgeving bestaat zal op basis van een risico-analyse en vanuit de optiek van risicomangement vastgesteld moeten worden voor welk deel van de keten aanvullende regelgeving nodig is. Hoewel dit in eerste instantie een taak is voor overheden en regelgevende instanties kan ook in dit proces een bijdrage worden geleverd door Wageningen UR. Immers deze organen zullen zich laten adviseren door experts. Bij RIKILT heeft men ervaring met wetgeving en kennis opgebouwd op het gebied van de regelgeving over de productie van farmaceutica en nutraceuticals in planten .

De leerstoelgroep Bedrijfskunde, A&F en PPO beschikken over ketenkennis. PPO en PRI kunnen adviseren over containment, met name op het gebied van kassensystemen.

### **Molecular Farming en ontwikkelingslanden**

Men verwacht dat door Molecular Farming er meer en betere medicijnen ter beschikking komen van arme landen. Eventueel zouden boeren in ontwikkelingslanden ook een rol kunnen krijgen bij de productie ervan. Genetisch gemodificeerde gewassen, bijvoorbeeld katoen, worden reeds in dit soort landen verbouwd. Universitaire groepen als algemene en rurale landbouwkunde, ontwikkelingseconomie, rurale sociologie en toegepaste filosofie kunnen wellicht bijdrage aan het inzicht in de voorwaarden onder welke Molecular Farming voor patiënten en boeren in ontwikkelingslanden een gunstig effect kan hebben.



## 8 Conclusies

Molecular Farming is een nieuwe technologie in opkomst. Het belooft de relatief goedkope en flexibele productie van grote hoeveelheden farmaceutica in genetische gemodificeerde planten. Molecular Farming is een typisch ketenproces, dat zich bovendien bevindt op het snijvlak van voedsel- en medicijnproductie. Dientengevolge kent Molecular Farming een zeer groot aantal belanghebbenden van allerlei pluimage. Dit compliceert de discussie over de mogelijke voor- en nadelen van Molecular Farming. Deze discussies gaan vaak over de technische en economische aspecten van Molecular Farming, echter ook aan aspecten als veiligheid en ethische en maatschappelijke aspecten wordt veel aandacht besteed.

Voor het veilig kunnen produceren van medicijnen in genetisch gemodificeerde planten en de maatschappelijke acceptatie van deze productiewijze is regelgeving van zeer groot belang. Specifiek voor Molecular Farming zijn er echter nog nergens in de wereld regels opgesteld. Dit houdt verband met het genoemde ketenaspect en het feit dat ook de voedselproductieketen en het milieu in de regelgeving dienen te worden betrokken.

Voor de productie van genetisch gemodificeerde voedsel en diervoedergewassen zijn wel regels opgesteld. Binnen de EU heeft het echter lang geduurd voor deze regels er waren. Tot die tijd was er sprake van een *de facto* moratorium op de productie en het importeren van genetische gemodificeerde gewassen. Dit heeft geleid tot een terugtrekking van onderzoeks- en bedrijfsactiviteiten met als uiteindelijk resultaat een forse achterstand op het gebied van agrobiotechnologie ten opzichte van Noord-Amerika. Het zal lastig blijken deze achterstand in te halen te meer daar het ook nu nog een langdurig proces is om toestemming te krijgen voor het uitvoeren van veldproeven en voor het verbouwen van genetisch gemodificeerde gewassen in vergelijking met Noord-Amerika.

Ondanks het ongunstige politieke klimaat dat binnen de EU in de loop der jaren is ontstaan neemt de EU nu initiatieven om zich weer een positie te verwerven in het veld van de agrobiotechnologie. Voorbeelden daarvan zijn het “Pharma-Planta” en het “Plants for the Future” initiatief. Ook in Nederland zijn initiatieven ontplooid.

Wageningen UR is een organisatie waar van oudsher onderzoek gedaan wordt naar alle aspecten van de landbouw. Dientengevolge is er kennis op uiteenlopende gebieden als plantenfysiologie, plantengenetica, ketenmanagement, glastuinbouw, biotechnologie en ethiek. Deze combinatie van zeer verschillende disciplines is een uitstekend uitgangspunt voor het leveren van een bijdrage aan de ontwikkeling van Molecular Farming in al zijn aspecten. Onderzoeksgebieden van belang voor Molecular Farming waaraan Wageningen UR een bijdrage kan leveren zijn zeer divers. De onderzoeksonderwerpen die zijn geïdentificeerd zijn: genetische verbetering van de gewassen die gebruikt worden voor de productie van farmaceutica, verbetering van de downstream processing van farmaceutica uit planten, de ethische en maatschappelijke aspecten van Molecular Farming, praktische en economische haalbaarheid van de productie van medicijnen in

gewassen, regulatoire en ketenmanagement aspecten van Molecular Farming en de betekenis ervan in ontwikkelingslanden.

Weliswaar is het politieke klimaat voor bedrijfsactiviteiten op het gebied van Molecular Farming binnen de EU ongunstig, toch zijn er voor Wageningen UR diverse kansen om actief te zijn op het gebied van Molecular Farming. Naar verwachting zal er in het EU Kaderprogramma 7 veel ruimte zijn voor onderzoek naar productie van biomoleculen in planten. Binnen het initiatief "Plants for the Future" wordt er gepleit voor een Europees technologieplatform voor biotechnologisch plantenonderzoek. Momenteel zijn nog slechts enkele Wageningers bij dit initiatief betrokken. Het verdient aanbeveling om te proberen een grotere rol in dit initiatief te gaan spelen.

Ook zijn er -ondanks de politieke tegenwind- tal van bedrijfsinitiatieven binnen Europa waarin Wageningen UR een ondersteunende rol zou kunnen spelen. Vooral in ons buurland Duitsland bevindt zich een vrij hoge concentratie aan innovatieve biotechbedrijven die zich bezig houden met plantenbiotechnologie en Molecular Farming. Afhankelijk van het soort bedrijf kan Wageningen UR ondersteuning bieden in de vorm van fundamenteel onderzoek en meer toegepast (haalbaarheids)onderzoek. Een actieve marktbenadering is hier gewenst.

Tot slot kan Wageningen UR ook zelf initiatieven ontplooien voor de ontwikkeling van Molecular Farming. Dit gebeurt reeds op bescheiden wijze binnen het Mycofarming project [41].



## Literatuur

1. CBD, CCMO, and COGEM, *Trendanalyse Biotechnologie. Trends in de biotechnologie en hun mogelijke betekenis voor de maatschappij*. 2004.
2. Lheureux, K., *et al.*, *Review of GMOs under research and development and in the pipeline in Europe*. 2003, Joint Research Centre, EC (Institute for Prospective Technological Studies).
3. Mitchell, P., *Europe sees sharp decline in GMO research*. *Nature Biotechnology*, 2003. **21**(5): p. 468-469.
4. Taylor, M.R. and J.S. Tick, *The StarLink Case: Issues for the Future*. Pew Initiative on Food and Biotechnology (pewagbiotech.org), 2001.
5. Schuttelaar en Partners, *Een internationale expertvisie op biotechnologie. Een inventarisatie van trends, mogelijkheden en waarschuwingen*. 2004, Den Haag.
6. [www.colostate.edu/programs/lifesciences/transgeniccrops](http://www.colostate.edu/programs/lifesciences/transgeniccrops), *Transgenic Crops: An introduction and resource guide*.
7. Creemers-Molenaar, J., L.H. Stevens, and W.M.v.d. Krieken, *Farmaceutische eiwitten in planten; een nieuwe uitdaging? Een haalbaarheidsstudie in opdracht van Stichting Innovatie Glastuinbouw en Innovatienetwerk Groene Ruimte en Agrocluster*. 2002, Plant Research International: Wageningen.
8. Kusnadi, A.R., Z.L. Nikolov, and J.A. Howard, *Production of Recombinant Proteins in Transgenic Plants: Practical Considerations*. *Biotechnology and Bioengineering*, 1997. **56**(5): p. 473-484.
9. Fischer, R., R.M. Twyman, and S. Schillberg, *Production of antibodies in plants and their use for global health*. *Vaccine*, 2003. **21**: p. 820-825.
10. Ma, J.K.-C. and M.B. Hein, *Plant antibodies for immunotherapy*. *Plant Physiology*, 1995. **109**: p. 341-346.
11. Ma, J.K.-C., P.M.W. Drake, and P. Christou, *The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants*. *Nature Genetics*, 2003. **4**: p. 794-805.
12. Stoger, E., *et al.*, *Practical considerations for pharmaceutical antibody production in different crop systems*. *Molecular Breeding*, 2002. **9**: p. 149-158.
13. Daniell, H., J. Streatfield, and K. Wycoff, *Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants*. *Trends in Plant Science*, 2001. **6**(5): p. 219-226.
14. Khoudi, H., *et al.*, *Production of a Diagnostic Monoclonal Antibody in Perennial Alfalfa Plants*. *Biotechnology and Bioengineering*, 1999. **64**(2): p. 135-143.
15. Zhong, G.-Y., *et al.*, *Commercial production of aprotinin in transgenic maize seeds*. *Molecular Breeding*, 1999. **5**: p. 345-356.
16. Kusnadi, A.R., *et al.*, *Production and purification of two recombinant proteins from transgenic corn*. *Biotechnology Progress*, 1998. **14**: p. 149-155.
17. Hood, E., *et al.*, *Commercial production of avidin from transgenic maize: characterization of transformant, production, processing, extraction and purification*. *Molecular Breeding*, 1997. **3**: p. 291-306.

18. Evangelista, R.L., *et al.*, *Process and Economic Evaluation of the Extraction and Purification of Recombinant  $\beta$ -Glucuronidase from Transgenic Corn*. *Biotechnology Progress*, 1998. **14**: p. 607-614.
19. Tobias, L.D., *Briefing paper on Plant-Made Pharmaceuticals*. 2005, International Alliance of Patients' Organizations.
20. Maliga, P. and I. Graham, *Molecular farming and metabolic engineering promise a new generation of high-tech crops*. *Current Opinion in Plant Biology*, 2004. **7**: p. 149-151.
21. COGEM, *Farmaceutische gewassen. Signalering en advies*. 2004, Bilthoven.
22. Segarra, A.E. and J.M. Rawson, *StarLink™ Corn Controversy: Background*. CRS Report for Congress, 2001. **RS20732**.
23. Gillis, J., *Soybeans mixed with altered corn: Suspect corn stopped from getting into food*. *Washington Post*, 2002.
24. Gillis, J., *Corn for Growing Far Afield. A Mishap With Gene-Altered Grain Spotlights the Odds of Contamination*. *Washington Post*, 2002.
25. Andow, D., *et al.*, *A Growing Concern. Protecting the Food Supply in an Era of Pharmaceutical and Industrial Crops*. 2004, Union of Concerned Scientists: Cambridge, MA.
26. Smyth, S. and P.W.B. Phillips, *Production differentiation alternatives: identity preservation, segregation, and traceability*. *AgBioForum*, 2002. **5**: p. 30-42.
27. Mascia, P.N. and R.B. Flavell, *Safe and acceptable strategies for producing foreign molecules in plants*. *Current Opinion in Plant Biology*, 2004. **7**: p. 189-195.
28. Gezondheidsraad, *Voedingsmiddelen en supplementen met claims over gezondheidseffecten*. 2003, Den Haag.
29. Decker, E.L. and R.L. Reski, *The moss bioreactor*. *Current Opinion in Plant Biology*, 2004. **7**: p. 166-170.
30. Gasdaska, J.R., D. Spencer, and L. Dickey, *Advantages of Therapeutic Protein Production in the Aquatic Plant Lemna*. *Bioprocessing Journal*, 2003: p. 49-56.
31. Daniell, H., *Molecular strategies for gene containment in transgenic crops*. *Nature Biotechnology*, 2002. **20**: p. 581-586.
32. Elbehri, A., *Biopharming and the Food System: Examining the Potential Benefits and Risks*. *AgBioForum*, 2005. **8**(1): p. 18-25.
33. EMEA, *Points to consider on quality aspects of medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plants*. CPMP/BWP/764/02. 2002.
34. Genval group, *Plants for the future*. 2004.
35. Stuurgroep Tuinbouwinnovatie, *Innovatie- en kennisagenda Tuinbouwcluster 2020. Flowers & Food. Deel 1: Basisrapport*. [www.tuinbouw.nl](http://www.tuinbouw.nl), 2005.
36. Stuurgroep Tuinbouwinnovatie, *Innovatie- en kennisagenda Tuinbouwcluster 2020. Flowers & Food. Deel 2: Uitwerking speerpunten*. [www.tuinbouw.nl](http://www.tuinbouw.nl), 2005.
37. Plantum Nl and Wageningen UR, *Green genetics: Innovative plants for sustainable flowers and food. Business plan for the Technological Top Institute GREEN GENETICS*. 2005.

38. [www.lei-meta.nl](http://www.lei-meta.nl). Methodische Ethiek Technology Assessment
39. [www.biosystemsgenomics.nl](http://www.biosystemsgenomics.nl). The Netherlands Plants Genomics Network.
40. Twyman, R.M., *et al.*, *Molecular farming in plants: host systems and expression technology*. Trends in Biotechnology, 2003. **21**: p. 570-578.
41. [portal.wur.nl/sites/LNVWeb/T25/default.aspx](http://portal.wur.nl/sites/LNVWeb/T25/default.aspx), *Kennis-online: Ketens, voedsel en diergezondheid*.
42. [www.genomeprairie.ca/ge3ls/pharm/general/whoswho.html](http://www.genomeprairie.ca/ge3ls/pharm/general/whoswho.html).



## **Bijlage: Molecular Farming bedrijven wereldwijd**

Een niet uitputtende lijst met Molecular Farming bedrijven van over heel de wereld (zie ook: [42]). Ook bedrijven die zich bezig houden met de productie van biomoleculen in planten voor andere dan farmaceutische toepassingen zijn opgenomen in deze lijst.

### **CANADA**

#### **Guardian Biotechnologies Inc. (Saskatoon, SK)**

Guardian Biotechnologies Inc. is a privately owned company that operates from its corporate headquarters in Saskatoon, Saskatchewan, Canada. The company is a Canadian affiliate of the Korean based company Nexgen Biotechnologies Inc. which was founded in 1999 by Dr. Sun Lee. Nexgen is involved with the molecular farming of useful proteins for pharmaceuticals, cosmetics and industrial process through transgenic plants. Nexgen has several alliances with domestic and foreign companies and Guardian Biotechnologies Inc. will also have the same alliances through its parent company. Like its parent company, Guardian will focus on molecular farming to produce vaccines, diagnostic assay kits and commercial enzymes. The company will also offer genetic screening services such as GM screening of both processed foods and raw cereals and grains.

Organisms: Melon and other fruits, tobacco, Ethiopian mustard, canola

Targets: poultry vaccine and vaccines for humans

#### **Medicago, Inc. (Sainte-Foy, QC)**

Medicago Inc. is a privately-held biopharmaceutical company pioneering the development of new-generation of biopharmaceutical products designed to fight major human diseases. Medicago began in 1997 with a vision: to make profound improvements in the way biopharmaceutical proteins are produced and find a safer and more economical way of developing and manufacturing this new generation of products. Over the years, Medicago has developed a new proprietary platform for the production of this new generation of products, combining natural characteristics of alfalfa with advanced genetic engineering techniques. More specifically, Medicago has succeeded in coupling the high flexibility and capacity of conventional plant-based technologies with the benefits of safety and control offered by producing in confined hi-tech greenhouses.

Organisms: Alfalfa

Targets: Plasma proteins, antibodies, collagen, enzymes, nutraceuticals

#### **Plantigen (London, ON)**

Plantigen Inc. is an early-stage company, founded through a research collaboration between scientists from one of Canada's most highly respected teaching hospitals - the London Health Sciences Centre (LHSC), and Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC). The company is

currently being incubated through the support of the Lawson Health Research Institute (LHRI) -  
- the research arm of LHSC.

Targets: glutamic acid decarboxylase, cytokines, interleukin-10, interleukin-4, major histocompatibility complex

### **Prairie Plant Systems (Saskatoon, SK)**

Prairie Plant Systems Inc. is a provider of plant based solutions with a strong history in research and development. Our employees pride themselves on their ability to provide solutions to any reclamation or propagation problem. Specifically we provide revegetation consulting services and related plants, specializing in native plants, for the mining, landscaping and various other industries. We also propagate nutraceutical plants, native fruit trees, ornamental trees and numerous other types of plants. We also provide contract research and propagation services for these and other species of plants. In addition, the Underground Growth Chamber provides us with a unique advantage in propagation techniques.

Organisms: trees; fruit trees;

### **SemBioSys Genetics Inc (Calgary, AB)**

Our long term strategy is to focus on protein-based pharmaceuticals where we believe the benefits of the Stratosome™ Biologics System and the Affinity Capture System give us a market advantage through flexibility and scalability of production, by enabling the production of proteins that are problematic using other transgenic systems, through lower capital costs for protein production and purification facilities and lower production costs. Initially we have chosen to focus on products where clinical efficacy has already been demonstrated, such as insulin, or where early clinical data is encouraging, such as Apo AI. As a complement to this long-term strategy, we are developing non-pharmaceutical products, which have the benefits of lower regulatory hurdles, development costs and capital requirements, allowing us to generate revenues in the short to medium term with relatively low risk. In addition, commercialization of non-pharmaceutical products will allow us to continue developing the organizational infrastructure required to develop and commercialize protein-based pharmaceuticals.

Organism: Safflower

Targets: Somatotrophin, epidermal growth factor, antibodies and vaccines

## **USA**

### **AltaGen Bioscience Inc (Morgan Hill, CA)**

AltaGen Bioscience develops and produces biotechnology products. Our development portfolio includes novel antibodies for chronic and infectious disease and recombinant versions of tissue-derived products for therapeutic applications and for use in the bioprocessing industry. Through our subsidiary, Sierra BioSource, we also provide customized research and development services to biotechnology and biopharmaceutical companies. Our areas of expertise are cell and molecular

biology, immunology, animal pharmacology, cell culture and purification process development, and the production of monoclonal antibodies and recombinant proteins. Our services directly contribute to the development of life-enhancing biopharmaceuticals. Seven of our projects have led to drugs that are now or will soon enter clinical trials in the areas of cancer, transplantation medicine and infectious disease. Altagen has been acquired by Serologicals Corporation in July 2004.

### **Biolex Inc (Pittsboro, NC)**

Biolex is a private, venture capital-backed biopharmaceutical company located in the Research Triangle region of North Carolina. Biolex is developing recombinant human therapeutic proteins that, until now, have been impossible or very expensive to develop in existing protein expression systems. Biolex utilizes the LEX System™, Biolex' transformational development and production technology for these hard-to-make proteins. The LEX System™ has been shown to significantly enable faster, less-expensive development and production of hard-to-make proteins (such as peptides and cytokines) and monoclonal antibodies. The company has a strong patent position, an FDA-agreed production approach and top-level management with extensive industry experience in therapeutic proteins. Biolex is developing its own pipeline of hard-to-make proteins and monoclonal antibodies, and is establishing partnerships with a number of top-tier pharmaceutical and biotechnology companies.

Organisms: Duckweed

Targets: Serum proteins

### **Byotix, Inc. (Richmond, CA)**

Byotix, Inc. provides high-quality, high-throughput evaluation of plants under growth chamber, greenhouse, and simulated field conditions. Our unique approach enables the screening of greater numbers of product candidates and investigation of more product possibilities. Gene discovery platforms will enable Byotix and partners to develop candidates for novel agricultural, pharmaceutical, and fermentation products.

### **Ceres Inc. (Malibu, CA)**

Ceres develops break-through plants and plant-based products for diverse industries using state-of-the-art genomic technologies. To date, Ceres has gained access to, and integrated, the important plant genomic technologies, and has been utilizing this integrated technology platform to build a broad and deep proprietary knowledge base with regard to tens of thousands of plant genes, their functions and their regulatory systems. Ceres is applying its proprietary knowledge base to develop a range of plant-based products and applications for five major industries: Food and feed, Fibre, Agrochemicals, Chemicals, Pharmaceuticals.

### **Chromatin, Inc (Chicago, IN)**

Develops and markets novel proprietary technology that enables entire chromosomes to be designed and incorporated into plant cells. This will make it possible to simultaneously introduce multiple genes into a plant cell while maintaining precise control of gene expression. The technology can be used to improve agricultural traits and to produce novel pharmaceuticals and chemicals.

### **Cibus Genetics (San Diego, CA)**

Cibus Genetics is a newly formed company involved in the use of a revolutionary technology to create novel agricultural products.

### **Chlorogen (St. Louis, MO)**

At Chlorogen our vision is to be a world-class provider of beneficial proteins and antibodies for human therapy. Through our patented chloroplast technology, Chlorogen is committed to developing plant-made drugs and vaccines for the treatment and prevention of human diseases. In addition to developing our own pharmaceutical pipeline, we are pursuing collaborative arrangements for other applications of the technology, such as food and feed, biopolymers and biodefense.

Organisms: Tobacco

Targets: Vaccines, HAS, interferon, insulin growth factor

### **CropTech Development Corp (Blacksburg, VA)**

The Company's mission is to develop and commercialize the use of genetically engineered plants for production of high-valued proteins and bio-chemicals. CropTech has developed and patented a highly innovative plant-based gene expression technology for the large-scale manufacture of bio-therapeutic proteins. CropTech employs this enabling technology in the development and production of its own proprietary products and those targeted by its commercial clients. With the combined benefits of lower capital investment, lower cost-of-goods, quicker development times, greater speed and ease of scale-up and reduced safety concerns, CropTech's proprietary MeGA-PharM™ System offers an attractive solution to the growing manufacturing capacity shortfall for recombinant therapeutic proteins that threatens the future of the biotech industry as a whole.

### **Dow AgroSciences (Indianapolis, IN)**

The company's Plant Genetics and Biotechnology business is centred around improving crop production and delivering new and improved agricultural outputs for food and non-food uses. Our strategic approach to capturing value from biotechnology is to focus investments on technology access and to create an open market for distributing that technology through various seed companies. We are also creating a market for nutritionally enhanced corn to be used as livestock feed. Longer-term, we are exploring opportunities in plant-derived vaccines and antibodies for use in animal disease prevention and in improving food safety by reducing the presence of disease-causing bacteria in livestock prior to slaughter. We believe developing these



solutions through biotechnology is critical to ensuring an adequate food supply for the world's population, which is expected to grow 40 percent over the next 30 years. We are committed to the principles of Responsible Care® and apply strict environmental, health and safety standards to our research and development process. In addition, we actively seek input from a wide range of outside resources to ensure that challenging thought is an integral part of our development process.

Organisms: Corn

Targets: Antibodies, plant-made, orally administered vaccines (animals)

### **Large Scale Biology Corporation (Vacaville, CA)**

Large Scale Biology Corporation (LSBC) is one of the world's leading companies dedicated to the discovery, analysis, manufacture and commercialization of proteins — the molecules at the business end of biology. LSBC's activities are built around an integrated suite of ultra-sensitive, industrial-scale technologies created to realize the full commercial and pharmaceutical potential of biology.

Organisms: Tobacco, corn

Targets: Hematotropic growth factor, vaccines, alpha galactosidase, antibodies

### **Medarex, Inc. (Princeton, NJ)**

Medarex, Inc., founded in 1987, is a biopharmaceutical company developing monoclonal antibody-based therapeutics to fight cancer and other life-threatening and debilitating diseases. We have assembled a broad platform of patented technologies for fully human antibody discovery and development. Additionally, Medarex produces antibody products for our own use and for our partners in a state-of-the-art cGMP development and manufacturing facility. By coupling our fully-human antibody development and manufacturing capabilities with our aggressive business and partnering strategies, Medarex believes it has established a leading position in therapeutic antibody development with the potential to bring important antibody therapeutics to patients worldwide.

### **Mendel Biotechnology (Hayward, CA)**

Mendel is a pioneer in the application of functional genomics to the study of plant genes. Mendel's business objective is to discover and characterize the function of important plant genes and to develop and commercialize high-margin products based on them. was awarded a Small Business Innovative Research (SBIR) grant from the National Cancer Institute. The grant will fund research to discover naturally occurring plant genes that regulate the production of Taxol®, which is one of the most promising antitumor agents developed in the past three decades. Taxol® is a member of a class of pharmaceuticals known as taxoids that are produced in the cells of yew trees. The aim of the research is to identify naturally occurring plant genes that can increase the sustainable production of taxoid pharmaceuticals in plant cells.

### **Metabolix (Cambridge, MA)**

Metabolix applies the cutting edge tools of biotechnology to create a new generation of highly versatile, sustainable, environmentally-friendly plastics and chemicals.

### **Phycotransgenics, LLC (Bloomington, IN)**

Our proficiency in the genetic manipulation and transformation of algae is the progenitor technology from which all of our products emerge. We have focused our research and product development on the single celled green alga, *Chlamydomonas reinhardtii*. Our expertise with this organism is recognized internationally and unmatched commercially, as is our repertoire of genes and elements for nuclear, chloroplast and mitochondrial gene expression. Furthermore, most of the genetic elements and transformation methodologies that are the basis of our platform technology are in the public domain. This freedom to operate without being encumbered by dominant patents reduces the commercialization time and increases the profitability of our products. In addition to our own research program, we aggressively seek collaborations with other scientists. Our prominent research position in the field of Plant Molecular Biology and Aquaculture and direct involvement with academic institutions provides an ideal situation for identifying research projects with strong market potential. Our unique position, which serves as a link between academic institutions and marketing companies, and generous compensation for inventors provides a strong attraction for scientists to develop their ideas through Phycotransgenics.

Organisms: Algae

### **Planet Biotechnology (Hayward, CA)**

Planet Biotechnology is a clinical stage company. We discover, develop and commercialize new monoclonal-antibody-based therapeutic and preventative products to meet significant underserved medical needs. Our unique antibody-based products are produced through cultivation of genetically modified green plants.

Targets: antibodies against dental caries, rhinoviruses, drug induced alopecia.

### **Prodigene (College Station, TX)**

ProdiGene is a private biotechnology company pioneering the use of transgenic plants to produce recombinant proteins for the pharmaceutical, animal health and industrial protein markets. We are the first and, to date, only company to produce and market a recombinant protein product from transgenic plants.

Organisms: Corn

Targets: Vaccines (Hepatitis B, Traveller's disease), gastroenteritis, aprotinin, trypsin, avidin, lactase, beta-glucuronidase, other enzymes

### **Sierra Biosource (Morgan Hill, CA)**

Our mission is to proactively support and accelerate our partners' product development efforts with professionalism, integrity, innovation and objectivity, and to provide these critical technical services beyond their expectations.

Since its founding in 1993, Sierra BioSource has provided customized product development and preclinical support to hundreds of biopharmaceutical companies and academic institutions. Sierra has established a reputation for broad expertise, flexibility, and outstanding client services.

Sierra's wide range of services includes recombinant protein expression, cell line and hybridoma development, recombinant protein and monoclonal antibody production, bioprocess development, and preclinical studies.

### **Ventria Bioscience (Sacramento, CA)**

Ventria's technology platform — a patented proprietary protein production system with remarkable efficiency, safety, lowered costs, and proven scalability — is designed to create innovative animal and human health products. Our technology uses common cereal grains as the production hosts for these products, bypassing many of the technological constraints inherent in other protein production methods. We select cereal crops that are self-pollinating (rice, wheat, and barley) as our expression hosts because of their superiority in several key areas: Rice, wheat, and barley are far more economical to produce and notably more amenable to scale-up than other production systems. Monocots such as rice, wheat, and barley have shown target protein expression levels 100,000 times greater than dicots such as tobacco, soybeans, and potatoes. Self-pollinating crops are simpler to contain compared to corn or canola, and therefore require less production acreage. Our technology enables us to generate unprecedented levels of expression of recombinant molecules in these selected cereal grains. We can target production of molecules to specific tissues such as starch, germ, bran, or malted grain. Ventria has chosen to exploit this technology platform to produce products that improve human and animal health.

Organisms: cereals; rice; wheat; barley; plants

Targets: Lactoferrin, lysozyme, thioredoxin

## **INTERNATIONAL**

### **BASF Plant Science (Germany)**

Our mission is to discover and bring to market third generation plant biotechnology products and technology that improve the supply of high quality nutrition for the expanding world population. Research Focus Our initial research focus will be in the field of input and output traits as follows: Stress tolerance (drought, cold and salt) High oil Pathogen tolerance Development of enabling technologies

### **Bayer CropScience (Monheim am Rhein, Germany)**

Bayer CropScience AG – a new company, but nevertheless with extensive experience in the field of crop protection. Bayer CropScience is a merger of the relevant business groups of Bayer AG with the crop protection business of Aventis. The result is a company that offers probably the most comprehensive crop protection portfolio in the world. It holds top market positions in all its core business areas and has now created two new divisions: BioScience and Environmental Science. A clear signal for expanded activities, greater responsibilities – but in particular for an integrated approach to and better understanding of the tasks of Bayer CropScience. True competence means more than concentrating on the successes of the present; it means taking on the challenges of the future.

### **Bi-nex Corp. (Seoul, Korea)**

Binex has been devoted "The world without disease" with business idea of "At the center of human, At the center of life". The passed half century were the time concentrated on quality control and production of qualitative pharmaceuticals, and the forward century will be the time of effort for more healthy life at the center of human through persistent investment to biotechnological R&D.

### **BioPlanta Ltd (Leipzig, Germany)**

BioPlanta has, since its foundation in 1991, specialized in the fields of environmental engineering and phytochemicals. In the field of environmental engineering we offer the planning of biological water and soil remediation, stabilization of sewage sludge, landscape planning, environmental impact assessments and technical supervision. Our competence in engineering has been proven in numerous national and international projects. At the same time, with its phytochemicals division, BioPlanta has developed into a leading company in the area of applied biotechnological research for the identification, development and commercialisation of fine chemicals and pharmaceutical compounds.

### **Collectis SA (Romainville, France)**

Collectis is the worldwide leader in the research, development and commercialization of rational genome engineering technologies. Our proprietary technology platform is based upon a naturally occurring class of DNA endonucleases, the Meganucleases. The DNA recognition and function of Meganucleases can be used to target a unique DNA break at a specific location within living cells. Meganucleases are acting in a site-directed fashion by inducing highly efficient targeted DNA recombination. Rational genome engineering based on DNA recombination and Meganucleases represents an enabling technology that can be applicable to biotechnological R&D and industrial applications.

### **ERA Plantech (Barcelona, Spain)**

ERA Plantech is a biotechnological company which arose from the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Spanish Council for Scientific Research) and is devoted to the production of peptides and proteins of therapeutical or industrial interest in transgenic plants. The company uses original and exclusive technology (ZERA) (Zein Endoplasmic Reticulum Accumulation), which allows the production of recombinant proteins through their deposition on protein bodies of plant cells.

This technology has been successfully applied to produce calcitonin in tobacco plants. At present, ERA Plantech aims to validate and optimise ZERA technology to ensure its viability and competitiveness to produce a wide range of peptides and proteins.

Organisms: Tobacco

Targets: Calcitonin

### **Farmacule BioIndustries Ltd (Brisbane, Australia)**

Farmacule BioIndustries Pty Limited was formed in 2001 to commercialize the INPACT platform technology developed by the Queensland University of Technology (QUT) in Brisbane. Our company has the exclusive worldwide licence to INPACT and will use it as the enabling technology to produce high-value proteins in plants for various therapeutic, industrial, bioplastics and diagnostic applications. Non-core applications for our unique gene activation and amplification technology will be out-licensed to suitable international partners.

Organisms: Tobacco, bananas, sugar cane

### **GenoMine, Inc. (Kyungbuk, Korea)**

GenoMine, Inc. is a venture company that holds the source technology of biotechnology industry, the leading part of the future industry in the 21st century. It finds functional genes and raw materials by using this technology and will create high-added valued products through appropriate evaluation. GenoMine, Inc. originated in the molecular genetics laboratory of the department of Life Science at Pohang University of Science and Technology (POSTECH). It is made up of professors and post-doctoral researchers with an international level of research abilities in the department of Life Science at POSTECH. At present, we are holding and applying for patents for several high valued functional genes and materials in plants and animals, and in the long run, we will dig out and patent groups of genes in large quantities that can be directly applied in agriculture by using plant genomic technology that we hold. Also, we will excavate useful genes related to aging, biological clock, development, and diseases in animals through genomic, and will patent them and sell them to domestic and foreign companies for commercialization.

### **Greenovation Biotech GmbH (Freiburg, Germany)**

Greenovation is a privately held biotechnology company based in Freiburg, Germany. Venture capital investors are Mediport Venture, Berlin, and the Seed Group, Tuebingen. Incorporated in

1999, the company has developed a safe and cost-effective production platform for complex biopharmaceuticals. greenovation's moss bioreactor is a major innovation in the manufacture of biopharmaceuticals including safety and cost advantages of plant-based systems and at the same time avoiding risks associated with environmental release.

Organisms: Moss

Targets: Monoclonal antibodies

### **GreenTec GmbH (Köln, Germany)**

GreenTec is a spin-off of the Max-Planck-Institute for Breeding Research in Cologne. Founded in 1997 by directors and scientists of the Institute it developed since then technologies for the amelioration of plants, both by conventional and genetic engineering technologies. Conventional technologies are supported by modern diagnostic and analytical methods to accelerate the development of client- and consumer-oriented improvements of plants. Genetic engineering is applied where conventional methods fail or bear unacceptable risks.

### **Icon Genetics, Inc. (Freising-Weihenstephan, Germany)**

Icon Genetics is a provider of new plant engineering technologies which address precision, speed, yield, expression control and safety of transgene management in plants. We develop new generation production platforms and product prototypes for pharmaceutical, agricultural, animal health and chemical biotech markets.

Organisms: Tobacco

Targets: Enzymes, hormones, antibodies

### **Maltagen Forschung GmbH (Andernach, Germany)**

Maltagen is a young biotechnology company specialized on producing low-cost pharmaceutical biomolecules in high quality by molecular pharming.

Organisms: Barley (Tobacco, Potato)

Targets: Lactoferrin, lysozyme, human serum albumin (HAS), hepatitis vaccine

### **Meristem Therapeutics (Clermont-Ferrand, France)**

Meristem® Therapeutics is a biotechnology company and a leader in the production of therapeutic recombinant proteins, in plants, for the pharmaceutical industry.

Organisms: Corn, tobacco

Targets: Gastric lipase, lactoferrin, HSA

### **Nexgen (Daejeon City, Korea)**

NEXGEN Biotechnologies Inc. has acquired and developed unique technologies in the fields of artificial synthetic gene development and isolation of promoters for controlled gene expression through its intensive plant genome research. The Company also has its own proprietary host plant platforms to produce useful materials through transgenic technology. We take advantage of

the technologies at our disposal to make plants that produce new biological materials. With this 2nd Generation of Plant Biotechnology, NEXGEN is in hot pursuit of new functional materials necessary for agriculture, marine industries, livestock industries, for environmental products, food, cosmetics, medical and pharmaceutical industries.

Organisms: curcubits

Targets: pharmaceuticals, vaccines, hormones

### **ORF Genetics (Reykjavik, Iceland)**

ORF's production system of choice is barley but for the past few years ORF has been developing this system specifically for Molecular Farming (sometimes phrased as Molecular Pharming).

Barley provides excellent features such as build-in biological containment and protein rich seeds, but transformation and tissue culture were a major drawback in the past years. ORF research has overcome these difficulties and we are able today to provide a streamlined transformation system for barley.

Organisms: Barley

Targets: granulocyte colony-stimulating factor, interleukin-3, stemcell factor, erythropoietin, interferon beta-1.

### **Plantechno SRL (Viccomosciano, Italy)**

Plantechno was founded in 1995 by researchers involved in plants and microbial biotechnology to apply genetic engineering to agriculture and industry. Plantechno supplies its products and services bringing competitive advantage to breeders and seed companies.

Organisms: Rice, wheat

Targets: pharmaceuticals

### **Planton (Kiel, Germany)**

Infectious diseases are the most frequent causes of death. Microbial resistance to antibiotics is an increasing problem in medical treatment and thus an important focus in pharmaceutical research. Planton develops and produces a novel class of antiinfectiva – antimicrobial peptides. These molecules have a strong antibiotic efficacy and a special mechanism avoiding resistance of human pathogens. For the antimicrobial treatment this new class is a promising alternative. Therefore, the company established a production system based on green plants. The production of antimicrobial peptides in plants is highly efficient, feasible at low costs and safe.

In addition, the company has a broad expertise in proteomics. Modern mass spectrometry tools characterise and identify new therapeutic targets.

Organisms: Potato

Targets: Antimicrobial peptides

**ProGenCo (Kent, UK)**

The brainchild of Professor David James and Dr Simon Santa Cruz, scientists from Horticulture Research International (HRI), ProGenCo will develop methods that will provide pharmaceutical companies with access to plant-based proteins for use in the development of drugs to treat patients suffering from illnesses such as cystic fibrosis, hepatitis B, diabetes and cancer.

**SunGene GmbH & Co. KG (Gatersleben, Germany)**

SunGene's activities are focused on three major areas: Trait Projects, Enabling Technologies and Molecular Farming. SunGene produces valuable traits in genetically engineered plants. Together with partners, such as seed companies or global leaders in life sciences, SunGene will develop these plants into better varieties for the production of highly valuable additives for human and animal nutrition and health.

Organisms: Rapeseed, potato, tomato

**Syngenta (Basel, Switzerland)**

Syngenta biopharma is a business development unit of Syngenta, a world-leading agribusiness. It has an knowledgeable and dedicated team of professionals who are building on years of experience in plant biotechnology, bio-safety, pre-clinical and regulatory affairs to fully realize the potential of biopharmaceuticals. Their team works closely with academia and other biotechnology companies to help achieve their goal of developing improved therapies that will meet some of the medical needs of the 21st century.

Organisms: Safflower

Targets: Antibodies, allergens

**Unicrop (Helsinki, Finland)**

UniCrop is a private biotechnology company focused on developing a novel sprouting technology for the production of therapeutic proteins.

The UniCrop sprouting technology platform is a plant-based recombinant protein production process with several advantages. Production is *contained and controlled because* seeds are produced in a greenhouse and proteins are expressed during sprouting of seeds in a bioreactor. Production is flexible because seeds can be stored and used as needed. The technology is clean because seeds can be surface sterilized before sprouting in a bioreactor and the technology is economical because the high storage protein content in dicot seeds gives high yields of foreign protein.

Organisms: Barley





