



Kennisnotitie

Ontwikkelingen in de moderne biotechnologie

Mei 2026

Aanleiding en doel

In opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) geeft RIVM, via de afdeling Gentechnologie en Biologische Veiligheid (GBV), uitvoering aan de vergunningverlening voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde (gg) organismen (ggo's) en adviseert zij over de milieuveiligheid van moderne biotechnologie. Omdat de wetenschappelijke ontwikkelingen in de moderne biotechnologie snel gaan en om een vinger aan de pols te kunnen houden, stelt het RIVM jaarlijks een notitie op over recente ontwikkelingen in de biotechnologie.

Het doel van deze notitie is dan ook identificatie van ontwikkelingen ten behoeve van beleid met betrekking tot het waarborgen van de veiligheid van biotechnologie.

Na de samenvattende analyse en conclusies volgt de onderbouwing waarop de analyse gebaseerd is.

Samenvattende analyse en conclusies

Genetische modificatie en moderne biotechnologie

Met de technische mogelijkheden van genetische modificatie startte het werkveld van de moderne biotechnologie enkele decennia geleden. Het veilig werken met ggo's is geregeld via Europese en nationale regelgeving. Of deze regelgeving van toepassing is, wordt bepaald door de definitie voor een ggo. Het valt de laatste jaren op dat er steeds meer technieken in de moderne biotechnologie ontwikkeld worden waarvoor de ggo-definitie niet passend is. Voorbeelden zijn micro-organismen die vele mutaties bevatten ten gevolge van een niet natuurlijke selectiedruk (*adaptive laboratory evolution*), de vorming van synthetische cellen, of biomaterialen die levende organismen bevatten.

Indien een activiteit niet binnen de ggo-definitie valt, is er geen toestemming of vergunning voor het uitvoeren van de activiteit vereist en wordt er geen ggo-(milieu)risicobeoordeling uitgevoerd. Er kunnen evenwel vergelijkbare milieurisico's bestaan, met name als het om levende organismen gaat die via moderne biotechnologie zijn verkregen. Het is belangrijk de zorgen om deze mogelijke milieurisico's breder bespreekbaar te maken - bij meer partijen onder de aandacht te brengen - zodat er tijdig nagedacht kan worden hoe risico's te voorkomen. Een Safe-by-Design strategie kan hierbij behulpzaam zijn.

Conclusie

Het is van belang zicht te houden op het brede veld van de moderne biotechnologie. Het is nodig na te gaan hoe de milieuveiligheid van de moderne biotechnologie geborgd blijft, ook wanneer het Besluit ggo niet van toepassing is. Dit is nodig voor een toekomstbestendig, veilig gebruik van moderne biotechnologie.

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 088 689 89 89

Auteurs:

C. van der Vlugt, C. van Rijn,
B. te Riet, E. van den Akker,
M. Bartelds

Centrum:

Veiligheid, Stoffen en
Producten

Contact:

cecile.van.der.vlugt@rivm.nl

Kenmerk:

KN-2026-0065

DOI:

10.21945/RIVM-KN-2026-
0065

Datum:

6 juli 2026

Toepasselijkheid van de ggo-definitie

De interpretatie van de ggo-definitie en op welke activiteiten van biotechnologie deze definitie van toepassing is, levert al geruime tijd onduidelijkheden op. Om hier het hoofd aan te bieden, is een RIVM expert werkgroep ingesteld, die indien nodig kan opschalen naar een werkgroep waarin ook collega's van het ministerie van IenW, van het secretariaat van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) en van de Inspectie Leefomgeving & Transport (ILT) zitting hebben. Daarnaast is er uitgebreid contact met collega experts uit de EU-lidstaten. Doel hiervan is tot een eenduidige interpretatie van de ggo-definitie te komen. Met de Nederlandse autoriteit als trekker is er binnen Europa een werkgroep opgestart om een zgn. roadmap te ontwikkelen voor een eenduidige interpretatie en harmonisatie van de toepasselijkheid van de ggo-definitie. Dit streven is zeer waardevol om ook binnen Europa tijdig duidelijkheid te verkrijgen voor productontwikkelaars over de ggo-status van hun product of toepassing.

Conclusie

Een stevige Nederlandse trekkersrol en inzet in de Europese werkgroep met de lidstaten blijft van groot belang om tot een geharmoniseerde toepassing van de ggo-definitie binnen Europa te komen. Een zgn. roadmap is behulpzaam bij een stapsgewijze, eenduidige interpretatie van de ggo-definitie. In vervolg hierop zal verdere opheldering nodig zijn welke toepassingen van moderne biotechnologie buiten de ggo-definitie vallen en welke consequenties daaraan verbonden moeten worden om de milieuveiligheid ook van die toepassingen te borgen.

Bruikbaarheid van de (milieu)risicobeoordelingssystematiek

Mogelijke gevolgen van toepassingen van moderne biotechnologie die buiten de ggo-definitie vallen, zijn dat er nieuwe, onvoorziene milieurisico's kunnen optreden die niet in kaart worden gebracht. Er is in die situatie namelijk geen kader om te bepalen wat wel en niet, voor wie, acceptabel is. En welke maatregelen nodig zijn voor wie en wanneer om eventuele risico's te minimaliseren. Voor een ontwikkeling als 'gespiegeld leven' is er nog tijd om hierover na te denken, voor de ontwikkeling van cellen met synthetische genomen komt de noodzaak om hier helderheid over te hebben dichterbij. De (milieu)risicobeoordeling conform de ggo-regelgeving neemt de mogelijke nadelige effecten van ggo's in beschouwing. Ook voor 'nieuwe' organismen (bijv. synthetische cellen) die niet als ggo geklassificeerd zijn, maar wel voortkomen uit het gebruik van moderne biotechnologie, kan de huidige methode van (milieu)risicobeoordeling voor ggo's bruikbaar zijn om inzicht te verkrijgen hoe over milieuveiligheid van deze nieuwe organismen gedacht moet worden.

Conclusie

De risicobeoordeling voor het ingeperkt gebruik van ggo's (IG) en de milieurisico-beoordeling voor toepassingen met introductie in het milieu (IM) zijn voor de meeste (nieuwe) ontwikkelingen van de moderne biotechnologie goed toepasbaar. Voor sommige ontwikkelingen, zoals gg-(darm-)microbiomen, synthetische genomen en bioremediatie, is aanvullende kennis en informatie nodig om volledige invulling aan de beoordeling te kunnen geven. IenW en RIVM anticiperen hierop met onderzoeksprojecten.

Wanneer de (milieu)risicobeoordeling niet via het Besluit ggo verplicht is, maar wel kan bijdragen aan veilige ontwikkeling van nieuwe toepassingen van biotechnologie, kan nagedacht worden hoe veiligheid voor mens en milieu als onderdeel van de Safe-by-Design strategie of van *regulatory sandboxing* in beschouwing genomen kan worden.

Kennisontwikkeling en kennisuitwisseling

Om toepassingen van biotechnologie te kunnen toetsen aan de ggo-definitie en uitvoering te kunnen geven aan de (milieu)risicobeoordeling is kennisontwikkeling bij risico-beoordelaars nodig. Een laagdrempelige manier is kennisontwikkeling door contact met experts tijdens (inter)nationale bijeenkomsten en bestudering van relevante literatuur. Complexer zijn de kennisvragen waar meer tijd en expertise voor nodig is. Dit vraagt om uitwerking via onderzoeksprojecten, zoals die in 2024, 2025 en 2026 door het ministerie van IenW en RIVM zijn uitgezet en die belangrijke kennis hebben opgeleverd of nog zullen opleveren.

Kennisuitwisseling vindt plaats wanneer de onderzoeker en de risicobeoordelaar samen in gesprek gaan over het functionele onderzoek (het ontwikkelproces) en het benodigde veiligheidsonderzoek. Hierdoor ontstaat wederzijds begrip over welk veiligheidsonderzoek nodig is, en wat mogelijk is voor de onderzoeker in welk stadium van het ontwikkelproces. Op kleine schaal vindt dit plaats via onderzoeksprojecten: risicobeoordelaar en onderzoeker zijn samen in gesprek over een specifiek onderwerp. Om echter meerdere onderzoekers te bereiken, zal kennisuitwisseling over veiligheidsonderzoek breder uitgerold moeten worden. Immers, tijdige inbouw van veiligheidsonderzoek bevordert een veilige productontwikkeling. Dit is precies wat beoogd wordt met een Safe-by-Design strategie.

Conclusie

De inzet op kennisontwikkeling voor beleid en beleidsuitvoering is steeds relevanter en vraagt dan ook om het uitzetten van kennisvragen in het onderzoeksveld. Het uitzetten van openstaande onderzoeksvragen blijft daarom van grote toegevoegde waarde voor de kennisontwikkeling van milieurisicobeoordeling.

Om tot kennisuitwisseling te komen met een breder deel van het onderzoeksveld moeten nog stappen gezet worden. De vraag is hoe aan deze uitwisseling vorm wordt gegeven? De beoogde winst is het veilige ontwerp en veilig onderzoek in de moderne biotechnologie.

Ontwikkelingen in het biotechnologische onderzoeksveld

De techniekontwikkeling binnen de biotechnologie zet zich voort. Een duidelijk voorbeeld is de doorontwikkeling van de CRISPR technologie met toepassing in de kliniek voor het herstellen van erfelijke ziekten. Ook draagt CRISPR steeds meer bij aan de ontwikkeling van planten met verbeterde ziekte- en droogteresistentie. Zo is het opvallend dat er voor het eerst in tien jaar een toename is te zien van veldproeven van gg-planten in Europa. Niet meer weg te denken, is de inzet van Artificial Intelligence (AI, kunstmatige intelligentie) voor de ontwikkeling van modellen om nieuwe eiwitten, genen en genomen te ontwerpen. De combinatie van AI modellen met andere biotechnologische technieken brengt verschillende disciplines samen om bijvoorbeeld tot nieuwe gg-plantlijnen te komen of synthetische microbiomen samen te stellen. Het gebruik van AI zet zelfs niet-experts aan zich bezig te houden met het ontwerpen van gg-vaccins. Een geheel nieuwe ontwikkeling betreft 'gespiegeld leven' wat zich meer in een denk- en ontwerpfase bevindt dan dat er op korte termijn al in een laboratorium uitwerking aan gegeven kan worden.

Er blijven evenwel ook interessante toepassingen van biotechnologie in de laboratorium-fase steken. Het gebruik van gg-micro-organismen als biosensor of voor bioremediatie is al lang bekend, maar nog steeds niet toegepast in een open setting.

Conclusies

Het werkveld van de moderne biotechnologie blijft verbazen met nieuwe technologische ontwikkelingen en met nieuwe toepassingen in de kliniek, in de landbouw en in de industriële productontwikkeling. Voor beleid en beleidsuitvoering blijft het van belang om bij te blijven met de stand van zaken om passend beleid te kunnen ontwikkelen resp. om kennis voor de (milieu)risicobeoordeling tijdig te kunnen vergaren.

Toepassingen van biotechnologie kunnen bijdragen aan de maatschappelijke opgaven zoals gezondheid van mens en dier, aanpak van milieuverontreiniging en klimaatverandering. Om biotechnologie als inzet bij deze opgaven te benutten, is visie en ondersteuning vanuit alle beleidsterreinen van belang. De uitvoeringsagenda, onderdeel van de Kabinetsvisie op Biotechnologie 2025-2040, kan daar aan bijdragen.

Verantwoording

Voorgaande analyse is gebaseerd op 1). de ontwikkelingen in de verschillende velden van de moderne biotechnologie in de periode 2025-2026. Daarbij zijn de technisch wetenschappelijke ontwikkelingen aangevuld met de ervaringen die zich bij Bureau GGO (onderdeel GBV) in de beleidsuitvoering en vergunningverlening voordeden. Na het overzicht aan ontwikkelingen komen drie aanpalende onderwerpen aan de orde: 2). Afbakening van de ggo-regelgeving, 3). Milieurisico's van moderne biotechnologie, en 4). Vernieuwing ggo-regelgeving. Bij ieder onderdeel worden specifieke aandachtspunten geformuleerd.

1. Ontwikkelingen in het biotechnologische onderzoeksveld

Ontwikkelingen in de medische en veterinaire biotechnologie – de rode biotechnologie

- a). Een diversiteit aan **toepassingen met gg-bacteriën** valt op. Bijvoorbeeld de toediening van gg-bacteriën ter voorkomen van verergering van nierstenen in een klinische trial. De bacterie is afhankelijk gemaakt van porphyran waardoor overleving van de bacterie in de patiënt is te reguleren. Noemenswaardig is dat in een aantal patiënten mutanten zijn aangetroffen die wel konden overleven ondanks dat de porphyran toediening (via voedsel van de proefpersoon) gestopt was. Dit laat zien dat dit soort veiligheidsmechanismen hun betrouwbaarheid onder de geëigende toepassingscondities en juist ook op de wat langere termijn, nog moeten bevestigen.

Andere voorbeelden zijn de inzet van gg-bacteriën als diagnostische tool in de vorm van 'smart probiotics' waarmee ziekteverloop te monitoren is of toediening van medicatie mogelijk is. Of de toepassing van een gg-bacterie als oogdruppel om rechtsreeks in het oog een ontstekingsremmer af te geven (nog in preklinisch stadium).

Complexer is het rechtsreeks modificeren van bacteriën in de darmflora, dus het modificeren van het darm-microbioom. In dit geval wordt niet het DNA van de patiënt, maar het DNA van de darmbacteriën gewijzigd. Daartoe is recent een methode ontwikkeld om met behulp van bacteriofagen en transposases het darm-microbioom *in vivo* te modificeren.

Aandachtspunt: Voor al deze voorbeelden bestaat zorg over mogelijke overleving van de gg-bacteriën nadat de behandeling heeft plaatsgevonden, en de mogelijk nadelige effecten daarvan voor de menselijke gezondheid en het milieu. In geval van aanpassing van het natuurlijke microbioom is ook nog veel onbekend over de lange termijn effecten.

- b). De variatie in toepassingen om **genetische modificatie van bacteriofagen** sneller, gericht, of op grotere schaal mogelijk te maken, valt op. Bijvoorbeeld

door rechtstreekse genoom editing van de bacteriofaag met als doel onnodige genen te verwijderen of een therapeutisch gen toe te voegen. En geheel nieuw is de mogelijkheid van een *de novo* ontworpen, dus een niet van nature bestaand, genoom van een bacteriofaag. Veel onderzoek bevindt zich nog in de laboratorium fase, en dit ziet Bureau GGO ook terug in een hernieuwde aandacht voor het vervaardigen en gebruik van bacteriofagen in de vergunningverlening voor Ingeperkt Gebruik (IG).

Aandachtspunt: Deze nieuwe toepassingen van gg-bacteriofagen zorgen voor uitdagingen bij de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld, is er voldoende kennis en informatie om mogelijke milieurisico's van een synthetisch ontworpen faaggenoom te beoordelen? Er is immers geen natuurlijke equivalent beschikbaar. En wat is de gastheerspecificiteit van deze nieuwe faag? Zie ook onderdeel 3 over milieurisico's van moderne biotechnologie.

- c). Voor de ontwikkeling als vaccin of voor toediening van een therapeutisch gen staan **replicons** sterk in de belangstelling. Replicons kunnen vervaardigd worden op basis van een virus en op basis van synthetische DNA sequenties en worden ook wel self-amplifying (m)RNA (saRNA) genoemd. Voor een optimale werking wordt soms ook bewust een beperkte verspreiding van het replicon beoogd, wat extra aandacht in de milieurisicobeoordeling vraagt om veilige toepassing te kunnen waarborgen.

Aandachtspunt: Binnen Europa denken lidstaten verschillend over de ggo-status van een replicon. In bijv. Nederland en Duitsland wordt het uitgangspunt gehanteerd dat replicons een ggo zijn met als gevolg dat het ggo regelgevende kader van toepassing is. Dat dit niet in alle landen of door alle beoordelingsinstanties ook zo wordt bepaald, maakt dat er geen gelijk speelveld in Europa bestaat voor de ontwikkeling en toepassing van replicons.

- d). Bij **in vivo genoom editing** is de crux dat verandering in het genetisch materiaal rechtstreeks in cellen in het lichaam, wordt aangebracht. De zich steeds verder ontwikkelende CRISPR technologie (zie ook p. 8) richt zich daarbij op een hogere precisie en efficiëntie, en op het voorkomen van breuken in beide strengen van het DNA. Dit laatste is mogelijk met de zgn. base-editors waarbij een enkele base wordt gerepareerd, en PRIME editors waarbij een deel van het DNA wordt herschreven. Al deze toepassingen zijn gericht op het herstellen van ziekmakende genen. In 2025 is de eerste base-editor toepassing in de kliniek uitgevoerd als een zgn. 'personalised medicine'.

Aandachtspunt: Voor sommige toepassingen van *in vivo* genoom editing in de mens geldt dat, indien voldaan wordt aan specifieke voorwaarden, dit niet onder het ggo regelgevende kader valt. Omdat dit casus specifiek is, volgt RIVM de ontwikkeling en signaleert aan beleid wanneer het huidige beleidsstandpunt niet meer passend is.

- e.) Behandeling van ziekten op basis van biotechnologische interventies vraagt bijzondere aandacht voor de **toedieningswijze van de therapeutica**. Ontwikkeling van nieuwe toedieningswijzen kan immers implicaties hebben voor de aard van de risico's die beoordeeld moeten worden. Al langer bekend, is het gebruik van lipide nanodeeltjes (particles, LNP) die bruikbaar zijn om CRISPR technologie in cellen toe te passen. Als alternatief van het lipide omhulsel, wordt nu gekeken naar een omhulsel dat uit DNA bestaat, of verpakking in bacteriële vesicles. In beide gevallen roept de aanwezigheid van DNA in de partikels de vraag op of dit DNA een risico vormt op bijv. ongewenst integratie in het genetisch materiaal van de cellen.

Aandachtspunt: Met het oog op mogelijk nieuwe risico's van nieuwe toedieningswijzen is het volgen van de ontwikkelingen omtrent toedieningswijzen nodig.

Ontwikkelingen in de industriële biotechnologie – de witte biotechnologie - en synthetische biologie

- f). In de industriële biotechnologie wordt gebruik gemaakt van diverse soorten bacteriën, gisten en schimmels die via genetische modificatie producten maken waartoe ze van nature niet in staat zijn. Dit werkveld van de moderne biotechnologie is al vele decennia bekend, maar nog steeds voortschrijdend gezien de ontwikkelingen van bijv. CRISPR technologie, synthetische genomen en orthogonaliteit. Bij ontwikkeling van nieuwe producten is het gebruik van duurzame grondstoffen opvallend: uit hout kunnen hoogwaardige vetzuren m.b.v. ggo's gemaakt worden en uit urine kan hydroxy-apatiet (gebruikt in chirurgie en tandheelkunde) gemaakt worden. Naast het gebruik van gg-micro-organismen wordt ook '**adaptive laboratory evolution**' (ALE) steeds meer toegepast. Hierbij vindt geen genetische modificatie plaats, maar wordt het micro-organisme onder een selectieve druk gezet, waardoor na meerdere ronden van selectie mutanten ontstaan die onder sterk gewijzigde omstandigheden kunnen groeien. Zo is via ALE een schimmel ontwikkeld die meer cellulases produceert waardoor plantaafval beter tot een hernieuwde voedsel- of voederbron te fermenteren is. Door de toepassing van AI om de efficiëntie en effectiviteit van de evolutie experimenten te verhogen en door de automatisering van het selectieproces van de gewenste stammen is ALE opgang aan het maken.

Aandachtspunt: ALE is een techniek die niet onder de ggo-wetgeving valt. Dit laatste kan lucratief zijn voor ontwikkelaars van nieuwe productiestammen. In het licht van de veiligheid voor mens en milieu doet zich de vraag voor of de eventuele milieurisico's die voor een ggo beoordeeld moeten worden, niet ook voor mutanten verkregen via ALE in overweging genomen moeten worden. Om hier kennis over te verkrijgen heeft RIVM in 2026 een onderzoeksproject uitgezet.

- g). De ontwikkeling van **synthetische genomen** is heel divers: het betreft genomen van virussen, bacteriën en gist, maar de techniekontwikkeling van het synthetiseren van grote stukken DNA brengt nu ook het synthetiseren van humane chromosomen binnen handbereik. Recent rapporteerden onderzoekers dat zelfs transplantatie van een synthetisch genoom met vergaande aanpassingen van de ene (bacteriële) cel naar een andere cel mogelijk was. Deze laatste cel was ook nog eens afkomstig van een andere soort waarin vooraf het oorspronkelijke genoom verwijderd was.

Aandachtspunt: In het geval van genoomtransplantatie doet zich de vraag voor welke soort als uitgangsgenoom beschouwd moet worden. Is dat het organisme waar het genoom van afkomstig is, of is het dat organisme waar het genoom in overgebracht is? Deze vraag lijkt triviaal, maar het kunnen vergelijken van het ggo met het uitgangsgenoom is een ijkpunt in de (milieu)risicobeoordeling.

- h). Met **orthogonale systemen** worden systemen bedoeld die niet van nature voorkomen. Een voorbeeld is de inbouw van synthetische nucleotiden in het DNA, waardoor naast de vier letters A, C, G en T ook nieuwe letters X en Y worden ingebouwd in het DNA. Of het gebruik van een verminderd aantal codons (57 in plaats van 64). Een codon is een genetische code voor een aminozuur. Door een vrijgevallen codon te laten vertalen naar een nieuw synthetisch aminozuur, kunnen nieuwe eiwitten ontworpen worden. Ook zijn er stappen gezet in het creëren van een cel die maar 19 van de 20 aminozuren gebruikt. Veel aandacht kreeg het bericht van onderzoekers die mogelijkheden van '**gespiegeld leven**' beschreven. Dit bracht internationaal een brede discussie op gang over de risico's die deze ontwikkeling met zich mee kan brengen. Zo ging de discussie zelfs over een eventuele noodzaak om een moratorium op het onderzoek naar 'spiegellevens'

in te stellen en wat dit zou betekenen voor onderzoek naar de synthetische cel of spiegeleiwitten voor therapeutische doeleinden.

Aandachtspunt: Het vroegtijdig berichten door onderzoekers over deze wetenschappelijke ontwikkeling, laat een grote bewustwording bij het onderzoeksveld zien over de risico's van het voortzetten van dit onderzoek. Beleidsaandacht moet daarbij aansluiten om tijdig de mate en wijze van regulering van deze ontwikkeling te kunnen bepalen. RIVM kan daartoe kennisontwikkeling en – uitwisseling realiseren als basis voor veiligheidsonderzoek.

- i). Micro-organismen zijn in staat om milieuverontreinigende stoffen te accumuleren en zelfs af te breken. Dit proces om bijv. grond of water op te schonen van deze stoffen heet **bioremediatie**. Door gebruik te maken van genetische modificatie kunnen gg-micro-organismen ontwikkeld worden die ook nieuwe stoffen kunnen afbreken. Voorbeelden zijn gg-micro-organismen die microplastics en medicijnresten kunnen afbreken.

Aandachtspunt: De inzet van bioremediatie kan bijdragen aan het aanpakken van milieuverontreinigingen en is daarmee een maatschappelijk relevante toepassing. Deze toepassing van gg-bacteriën in het milieu is echter nog niet eerder uitgevoerd en kan ook lastig realiseerbaar zijn, wanneer niet afdoende onderbouwd kan worden dat het milieurisico verwaarloosbaar klein is. Dit is het geval wanneer er te weinig gegevens bekend zijn over de verspreiding van gg-bacteriën in de grond, of over het wegspoelen ervan naar oppervlaktewater. Toepassing van bioremediatie kan dus leiden tot minder milieuverontreiniging, terwijl het milieurisico van het toegepaste ggo niet altijd op voorhand als verwaarloosbaar klein kan worden beoordeeld. Om deze ontwikkeling mogelijk te maken kan het nodig zijn te onderzoeken of en hoe een beleidsmatige afweging gemaakt kan worden tussen het milieurisico van de verontreiniging en die van het ggo.

- j). In de ggo-vergunningverlening is dit jaar voor het eerst gekeken naar de herkomst van de niveau I kennisaanvragen. Er bleek een flink aantal aanvragen (19 stuks) van **startups** ingediend te zijn. Deze bedrijven zijn werkzaam op het gebied van de medische of industriële biotechnologie.

Aandachtspunt: het gesignaleerde aantal nieuwe aanvragen voor werkzaamheden met ggo's laat zien dat het Nederlandse biotechnologie veld interesse heeft en mogelijkheden ziet voor commerciële toepassingen van biotechnologie.

Ontwikkelingen in de plantenbiotechnologie en landbouw – de groene biotechnologie

- k). Met het vooruitzicht op de nieuwe wetgeving voor *New Genomic Techniques* (NGT) in planten lijkt er weer meer belangstelling te zijn voor **veldproeven met planten** binnen Europa. Het betreft een diversiteit aan plantensoorten en modificaties die bijdragen aan stresstolerantie (droogte en zout), ziekteresistentie en veranderde nutriënten. Opvallend zijn Tsjechische veldproeven met gerst, met name de veldproef waarbij in gerst de productie van een vaccin tegen een vissenvirus plaatsvindt. In Nederland is voor het eerst sinds 10 jaar weer een veldproef voor gg-aardappelen aangevraagd. Het betreft *Phytophthora*-resistente aardappelen waarvan een aantal lijnen via NGT zijn verkregen en een aantal lijnen zijn verkregen via het meer traditionele modificatie proces door gebruik te maken van *Agrobacterium tumefaciens*.

Aandachtspunt: de Tsjechische veldproeven met gerst zijn uit oogpunt van kennisontwikkeling interessant. Veldproeven met gerst kunnen immers ook in Nederland uitgevoerd worden. De milieurisicobeoordeling van een grassoort zoals gerst is daarbij nieuw.

- l). In de VS zijn zgn. '**sentinels**' ontwikkeld: dit zijn gg-planten die oplichten onder stressomstandigheden. Deze gg-planten worden individueel in het (niet-gg)-gewas geplaatst en lichten op bij een bepaald stress signaal zoals bijv. droogte of insectenvraat. Als gevolg is een kostenbesparende teelt mogelijk omdat pesticide beperkter en gericht gespoten kan worden of op het juiste moment water kan worden gegeven.

Aandachtspunt: Op het oog een interessante, duurzame ontwikkeling, omdat gericht en doelmatig bestrijdingsmiddel toe te passen is bij infectie met plantenziekten of gericht water is te geven bij droogte. Echter, de vraag is of het mogelijk is deze gg-planten voor de oogst te verwijderen, of dat er kruisbestuiving binnen het gewas mogelijk is? Deze vragen komen als eerste boven om vast te kunnen stellen of er, in geval van import, sprake is van een gg-product.

- m). In het VK zijn **smaakproeven** uitgevoerd met tomaten, verkregen via *gene editing*, met een verhoogd niveau van een pre-vitamine D. Omdat de tomaten levensvatbare zaden bevatten, betreft het een smaakproef met een 'levend' ggo. De ontwikkeling en productie van kweekvlees afkomstig van gg-cellen (ook van dierlijke cellen die niet genetisch gemodificeerd zijn) en de teelt van gg-kweekvis is gaande.

Aandachtspunt: Voor het doen van smaakproeven met producten waarin het ggo is afgedood, is in Nederland een 'Code of Practice' opgesteld. De smaakproef die in het VK is uitgevoerd zou hier niet onder vallen. Het is denkbaar dat ook in Nederland op termijn smaakproeven met levende ggo's uitgevoerd gaan worden. In dat geval is het nodig na te denken of uitbreiding van de 'Code of Practice' mogelijk is met een procedure toegesneden op het gebruik van levende ggo's of dat er een andere vorm van toezicht en regulering mogelijk is.

Overige ontwikkelingen in de moderne biotechnologie

De ontwikkelingen die niet specifiek zijn voor een van de bovengenoemde werkvelden van de biotechnologie komen hier aan de orde.

- n). **CRISPR technologie** is een techniek die voor vrijwel alle groepen van organismen gebruikt kan worden. De techniek is inmiddels al geruime tijd bekend maar er vindt nog steeds verdere verfijning plaats om nog gericht en specifiek wijzigingen in het DNA aan te brengen. Hiertoe is ook het gebruik van AI (artificial intelligence, kunstmatige intelligentie) toegepast om een CRISPR-eiwit te ontwerpen met een verminderde ongerichte (off-target) activiteit. Daarnaast is CRISPR ontwikkeld om grote DNA fragmenten in bijv. het DNA van humane cellen in te brengen door het te combineren met een transposase. Ook is het mogelijk om een mengsel van micro-organismen te modifieren, zonder dat kennis nodig is over, of weet te hebben van, de afzonderlijke soorten. Dergelijk mengsel kan bijv. een omgevingsmonster of een darm microbiom betreffen. In het laatste geval is het zelfs mogelijk om de CRISPR technologie rechtstreeks in de darm te brengen om aldaar modificatie van het microbiom te bewerkstelligen.

Aandachtspunt: Toepassing van CRISPR technologie in microbiële mengsels geeft meerdere uitdagingen voor de (milieu)risicobeoordeling. Bij de risicobeoordeling kan immers niet meer uitgegaan worden van de pathogeniteitsklasse van de te modifieren bacterie(-ën). En de genetische achtergrond is onbekend waardoor mogelijke schadelijke effecten ten gevolge van de modificatie moeilijker te bepalen zijn. In het specifieke geval van CRISPR toepassing in een darmmicrobiom is weinig bekend over de lange termijn effecten: bijv. wat is de overleving van, hoe persistent zijn, de gemodificeerde bacteriën in de darm?

- o). De toepassing van **AI in de biotechnologie** is niet meer weg te denken. De ontwikkeling van **AI modellen** voor het ontwerp van nieuwe eiwitten, stofwisselingsroutes of zelfs complete genomen raakt steeds verder verbeterd. Zo is het inmiddels mogelijk om een eiwitfunctionaliteit of een genoom van een bacteriofaag te ontwerpen waarvan geen natuurlijk equivalent bekend is. Ook in de plantenbiotechnologie vindt steeds meer gebruik van AI plaats voor *gene editing* van planten, bij *omics* analyses en fenotypische screening van plantlijnen. Het voordeel van AI is enerzijds dat het ontwerp en de selectie van nieuwe plantlijnen versneld raakt, maar ook dat er grotere aantallen plantlijnen efficiënter onderzocht kunnen worden op de gewenste functionaliteit. Behalve voor de ontwerpers, is recentelijk ook een AI model ontwikkeld voor mogelijke toepassing bij de milieurisicobeoordeling. Het model doet een voorspelling over de overleving en competitie van een micro-organisme in een bepaald milieu.

Aandachtspunt: het ontwerpen van nieuwe eiwitten en genoomsequenties zorgt voor uitdagingen in de (milieu)risicobeoordeling, omdat identificatie en karakterisatie van het resulterende ggo niet vooraf mogelijk is. En hoe groter de verschillen tussen het ggo en zijn natuurlijke equivalent, of zelfs het ontbreken van een equivalent, hoe moeilijker het wordt de eigenschappen van het ggo te voorspellen en een eventueel schadelijk effect in te schatten.

Het gebruik van AI tools bij het ontwerpen van ggo's vraagt daarom ook kennisopbouw bij de risicobeoordelaar hierover. Het is immers van belang om te begrijpen op welke wijze AI bijdraagt aan de ontwerpkeuzes en van welke datasets gebruik gemaakt wordt. Op basis hiervan kunnen beargumenteerde beslissingen genomen worden in de (milieu)risicobeoordeling van dergelijk verkregen ggo's. Een onderzoeksproject uit 2025 heeft in belangrijke mate aan deze kennisopbouw bijgedragen. In de beleidsuitvoering is het nu zaak na te denken over hoe nieuw ontworpen ggo's ingeschaald kunnen worden, omdat de inschalingartikelen van Bijlage 5, Regeling ggo, niet vanzelfsprekend toegepast kunnen worden.

- p). AI kan ook ingezet worden voor het **bedenken en uitvoeren van experimenten**. Dit in combinatie met de robotisering van laboratoria maakt versnelling en verminderde inzet van personeel in het onderzoek mogelijk. Maar ook niet-experts (**Do-It-Yourself biologen**) blijken in staat om met AI biotechnologische experimenten te ontwerpen en uit te laten voeren. In Australië ontwikkelde een leek in samenwerking met een laboratorium een gepersonaliseerde mRNA therapie om zijn hond te behandelen aan een tumor. En dit bleek succesvol.

Aandachtspunt: De toepassing van AI bij het uitwerken van onderzoeksvragen en experimenten roept vragen op wie zicht heeft en houdt op - en verantwoordelijk is voor - alle aspecten van de veilige uitvoering ervan. Verder brengt de toegankelijkheid van AI voor het biologische ontwerp door niet-experts de vraag met zich mee in hoeverre deze personen voldoende kennis hebben om te beoordelen of en welke veiligheidsrisico's er zitten aan de door AI voorgestelde ontwerpen.

- q). Wat veelvuldig terugkomt in alle werkvelden van de biotechnologie is het **combineren van technieken**. Om de efficiëntie van CRISPR technologie te verhogen, worden AI tools zoals 'large language' modellen ingezet. Ander voorbeeld betreft de combinatie van AI met *omics*, gene editing, eiwit design en *high-throughput* fenotypering bij het ontwikkelen van nieuwe gg-plantlijnen. Of de combinatie van microbiële ecologie, synthetische biologie, en computationele modellering en AI om synthetische microbiomen te ontwerpen voor de landbouw

(bijv. om verbeterde stressrespons van het gewas te verkrijgen of bodemgezondheid en opbrengst te verhogen).

Aandachtspunt: Om te begrijpen hoe een ggo ontworpen en verkregen wordt, is kennis van de onderliggende technieken nodig, maar wellicht vraagt het ook een andere benadering van de (milieu)risicobeoordeling.

2. Afbakening ggo regelgeving

Om te bepalen of een toepassing van biotechnologie onder het ggo regelgevende kader valt, is de ggo-definitie zoals verwoord in het Besluit ggo, doorslaggevend. Het Bureau GGO ontvangt regelmatig vragen van onderzoekers over het al dan niet van toepassing zijn van de ggo-regelgeving, en dus van de ggo-definitie, op hun activiteit. Sommige vragen passen binnen het huidige beleidskader en zijn te beantwoorden door de RIVM expertgroep. Hierbij past de expertgroep een zgn. beslisboom toe die behulpzaam is om gestandaardiseerd de definitie te bevragen en een vaste set aan overwegingen in beschouwing te nemen.

Recente **vragen over de ggo definitie** betreffen steeds vaker toepassingen die niet als ggo aangemerkt kunnen worden. Zo kwam er een vraag voorbij of het verkrijgen van een mutant een ggo was wanneer het uitgangsmicro-organisme *in vitro* een genetische sequentie van een soortgenoot opneemt. Omdat deze opname via een natuurlijk proces verliep, is deze manier van mutanten verkrijgen uitgesloten van de ggo-regelgeving.

Een andere vraag betrof bacteriën waar het natuurlijk voorkomende plasmide uit verwijderd werd. Omdat dit plaats vond door gebruik te maken van recombinant DNA-technieken, was de resulterende mutant inderdaad een ggo.

Beide vragen zijn goed te beantwoorden aan de hand van de ggo definitie. Lastiger ligt het wanneer de nakomelingen van een ggo de genetische wijziging niet meer bevatten. In dat geval is het beleid 'eens een ggo, altijd een ggo' van toepassing. Toch komt dit uitgangspunt onder druk te staan nu er meer mogelijk is in het bepalen van genoom sequenties en dus van het bepalen of de mutatie daadwerkelijk afwezig is. In 2025 is er door het Ministerie van IenW dan ook een onderzoeksproject uitgezet om inzicht te verkrijgen wat mogelijk is via genoomanalyses en of de technische ontwikkelingen vragen om aanpassing van de beleidsregel 'eens een ggo, altijd een ggo'.

Wanneer de binnenkomende vragen het huidige beleidskader overstijgen, worden de vragen voorgelegd aan een externe werkgroep, waarin naast het RIVM ook collega's van het ministerie van IenW, het COGEM secretariaat en ILT participeren. Bij sommige vragen zoekt RIVM ook afstemming met collega's uit de Europese lidstaten. Deze afstemming heeft in het najaar van 2025 op initiatief van Nederland een vervolg gekregen door de formering van een Europese werkgroep bestaande uit experts van een aantal Europese lidstaten, die participeren in de comité vergaderingen onder de richtlijnen 2001/18/EC en 2009/41/EC. Deze werkgroep stelt zich ten doel om tot harmonisatie en standaardisatie van de interpretatie van de ggo-definitie te komen. Dit ondersteunt niet alleen de risicobeoordelaar, maar is ook van belang voor onderzoekers die participeren in Europese onderzoeksprojecten of voor productontwikkelaars die in verschillende lidstaten hun activiteiten (willen) uitvoeren. De eerder genoemde beslisboom is in deze werkgroep als uitgangspunt genomen voor het ontwikkelen van een roadmap.

Aandachtspunt: Steeds meer technieken en toepassingen van moderne biotechnologie vallen niet binnen het ggo-regelgevende kader. Het is belangrijk dat beleid, beleidsuitvoering en onderzoekers een zelfde afweging maken met betrekking tot het al

dan niet van toepassing zijn van die regelgeving. Op Europees niveau is het voor productontwikkelaars en Europese onderzoeksconsortia van belang dat een zelfde interpretatie over de toepasselijkheid van de ggo regelgeving gehanteerd wordt door de betrokken instituties. Deze harmonisatie is een grote uitdaging waarbij het wenselijk is ook oog te houden voor het belang van het borgen van de milieuveiligheid van moderne biotechnologie.

3. Milieurisico's van moderne biotechnologie

- a). De kennis en informatie die nodig is om een (milieu)risicobeoordeling uit te voeren moet vaak meegroeien met een nieuwe ontwikkeling of toepassing. Zo zag Bureau GGO via de vergunningverlening een hernieuwde belangstelling voor het werken met gg-bacteriofagen. De risicobeoordeling van gg-bacteriofagen is onder meer gebaseerd op de pathogeniteitsklasse van het gastheerorganisme waaruit de faag afkomstig is. In een vergunningaanvraag was echter sprake van fagen uit milieumonsters. In dat geval is het gastheerorganisme doorgaans niet te achterhalen en is de pathogeniteitsklasse waartoe de faag behoort dus onbekend. Dit betekent dat de risicobeoordeling anders ingestoken moet worden met gevolg dat (soms) op een hoger inperkingsniveau gewerkt moet worden. **Kennis en informatie over nieuwe methoden** om risico's van gg-bacteriofagen te kunnen bepalen, zijn nodig om de risicobeoordeling beter op maat te maken. Een nieuwe aanpak waarbij kennis over het gastheerorganisme minder of niet bepalend is in de (milieu)risicobeoordeling kan in dit geval behulpzaam zijn.

Aandachtspunt: De kennisontwikkeling voor het beter op maat maken van de (milieu)risicobeoordeling vraagt aandacht. Onderzoek in samenwerking met experts uit het betreffende onderzoeksgebied kan hier aan bijdragen.

- b). Wanneer een ontwikkeling of toepassing van biotechnologie **buiten het ggo regelgevende kader** valt, omdat het niet aan de ggo-definitie voldoet, volgt er geen procedurele verplichting om een (milieu)risicobeoordeling uit te voeren. Bij sommige ontwikkelingen, zoals organismen met synthetische genomen of mutanten verkregen via evolutionaire druk (via ALE, zie p. 6) is het echter denkbaar dat er vergelijkbare milieurisico's kunnen optreden zoals die voor een ggo kunnen optreden. Ongewenste overleving, uitwisseling van genetisch materiaal of competitie met andere organismen kan ook bij dergelijke nieuw ontwikkelde organismen optreden. De (milieu)risicobeoordeling is dan een geschikte methode om deze risico's te bepalen, terwijl deze niet als vanzelfsprekend inzetbaar is en niet verplicht vanuit enige regelgeving.
- Aandachtspunt: Het van toepassing zijn van de huidige nationale en Europese ggo-regelgeving is definitie gestuurd en zorgt daarmee voor afbakening. Dit geeft duidelijkheid, maar ook ongemak wanneer nieuw ontwikkelde organismen niet als ggo beschouwd kunnen worden. Een risicogestuurde in plaats van definitie gestuurde regelgeving lijkt dan aantrekkelijker. Vanuit die gedachtegang kan onderzocht worden hoe regelgeving flexibeler ingestoken kan worden en zo mee kan ontwikkelen met nieuwe biotechnologische ontwikkelingen. Biotechnologische toepassingen die niet onder de ggo-regelgeving vallen en dus niet via een milieurisicobeoordeling op veiligheid gestuurd kunnen worden, kunnen baat hebben bij het toepassen van een Safe-by-Design (SbD) strategie. Bij SbD wordt in elke fase van onderzoek en toepassing gekeken naar veiligheid in brede zin. Daarbij zou eveneens gebruik gemaakt kunnen worden van de beginselen van de milieurisicobeoordeling zoals die in de aangepaste Annex II van de richtlijn 2001/18/EG (Richtlijn van de Commissie 2018/350) zijn vastgelegd. En in het bijzonder onderdeel C.3 (stappen in de milieurisicobeoordeling) en de

eindpunten zoals beschreven in D.1 (conclusies over de specifieke risicogebieden van de milieurisicobeoordeling).

- c). Ontwikkelingen van moderne biotechnologie die het laboratoriumstadium overstijgen en die richting veldproef of klinische proef gaan, krijgen **naast de milieuwetgeving ook met aanpalende wetgeving** te maken waar andere ministeries zoals die van LNV en VWS bij betrokken zijn.

Aandachtspunt: De verschillende regelgevende kaders die van toepassing zijn bij het borgen van veilige biotechnologische productontwikkeling vraagt om een evenwichtig samenspel tussen de verantwoordelijke ministeries.

4. Vernieuwing ggo-regelgeving

- a). Momenteel zijn er verschillende Europese trajecten gaande die wijzigingen van de ggo-regelgeving beogen. Vernieuwing van de **Farma wetgeving** is in het stadium van implementatie van de voorgestelde wetswijzigingen in de bestaande wettelijke kaders. Er gaat onder meer een verschuiving plaatsvinden, waarbij de uitvoering van de milieurisicobeoordeling van klinische studies bij de Europese autoriteit komt te liggen en niet meer bij de experts van de lidstaten.

Aandachtspunt: Het is de experts van de lidstaten vooralsnog onduidelijk hoe de milieurisicobeoordeling zoals die onder de 2001/18/EC geregeld is, uitwerking krijgt in de nieuwe wetgeving. Er bestaat zorg dat de bestaande expertise onvoldoende benut wordt met als gevolg dat sommige aspecten in de milieurisicobeoordeling niet aan bod komen.

- b). De nieuwe **NGT wetgeving** richt zich op planten die via *new genomic techniques* (NGT) verkregen zijn. Voor groepen van deze planten zijn vereenvoudigde procedures voorgesteld die medio 2026 vastgesteld zullen worden. Met deze nieuwe wetgeving zal het voor plantenveredelaars aantrekkelijker worden om nieuwe rassen te ontwikkelen. Bij Bureau GGO komen er nu al vragen binnen wanneer NGT planten onder de nieuwe NGT-regelgeving beoordeeld gaan worden en of dergelijke planten dan ook nog steeds in IG kennisgevingen opgenomen moeten worden.

Buiten Europa is NGT, toegepast op planten of dieren, vrijgesteld van de ggo-regelgeving en deze planten en dieren zijn dan ook niet meer als ggo gelabeld. In Europa is genetische modificatie van dieren veel stricter geregeld en vindt *gene editing* nauwelijks plaats bij landbouwhuisdieren. Buiten Europa zijn de voorbeelden van **gene editing in landbouwhuisdieren** echter talrijk. *Gene editing* wordt ingezet voor het verkrijgen van ziekteresistentie of verhoogde spierproductie. Zo zijn in de VS en in Canada al 'gene-edited' dieren goedgekeurd voor consumptie.

Aandachtspunt: gg-gewassen en dierlijke producten die in de EU gereguleerd worden, maar daarbuiten niet, kunnen in Europa op de markt komen zonder dat duidelijk is dat deze via NGT verkregen zijn. Mogelijk kunnen NGT planten of producten ook via websites makkelijk verkrijgbaar worden voor consumenten in de EU. Dit zal ook gevolgen kunnen hebben voor de concurrentiepositie van de plantenveredelingsector in de EU ten opzichte van de rest van de wereld.

- c). Verder werkt de Europese Commissie aan omvangrijke wijzigingen in de ggo-regelgeving via het ontwerp van een nieuwe **Biotech Act**. De betrokken ministeries, RIVM en Commissie Genetische Modificatie (COGEM) zijn allen betrokken om de voorgestelde Biotech Act I en II te voorzien van aanvullende opmerkingen in het licht van het Nederlandse beleid.