

Genen in beeld
-op weg naar een beter bestaan-

Afscheidscollege uitgesproken door

Prof. Dr. R.A. Schilperoort

ter gelegenheid van zijn emeritaat
aan de Universiteit Leiden
gehouden op 28 januari 2000

Meneer de Rector Magnificus
Meneer de Decaan

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Daar sta je dan na een dienstverband van bijna 40 jaar aan de Universiteit Leiden. Het was lang, maar leuk. Wetenschappelijk spannend, met onverwachte fascinerende ontwikkelingen. Van het avontuur dat wetenschap heet, heb ik met volle teugen genoten. Ook heb ik met veel genoegen meegewerkt aan het slaan van een brug tussen de wetenschappelijke wereld en het bedrijfsleven. Verder heb ik het altijd leuk gevonden om colleges Biochemie te geven aan eerstejaars studenten. Maar ja, met dit laatste te zeggen moet ik wel oppassen want George Bernard Shaw heeft gezegd: "Hij die kan, doet; hij die niet kan, onderwijst".

Dames en Heren, de titel van mijn afscheidscollege is: "Genen in beeld - op weg naar een beter bestaan". Met mijn college zal ik ingaan op de fascinerende vorderingen die zijn gemaakt bij het ontcijferen van genen en de toepassing van de gentechnologie in de Biotechnologie. De Biotechnologie wordt tegenwoordig ook wel Life Sciences genoemd omdat steeds meer wetenschappelijke disciplines er aan bijdragen. De laatste tijd is de Biotechnologie weer sterk in de belangstelling. Jammer genoeg vaak in nogal negatieve zin. Actiegroepen ageren fel tegen de Biotechnologie. De politiek reageert nogal onzeker, verward en verdeeld. De wetenschappers in Europa weten niet goed hoe ze moeten reageren op alle agitatie. De meeste wetenschappers in de VS geven een duidelijke, positieve mening door aan het publiek. In de discussie vindt de één Biotechnologie een ramp, de ander vindt deze technologie een wondermiddel. Naar mijn mening zal de werkelijkheid zoals gebruikelijk wel ergens in het midden liggen, d.w.z. noch een ramp noch een wondermiddel. Interessant vind ik het wel dat de „ramp-zeggers“ voornamelijk in de rijke landen zijn te vinden. Zij kunnen het zich kennelijk ook goed veroorloven. De „wondermiddel-zeggers“ vind je in grote mate in de arme landen, de ontwikkelingslanden. De mensen in deze landen kunnen het zich niet veroorloven de Biotechnologie af te wijzen. Ze zijn dan ook als de dood dat alle negatieve geluiden van actiegroepen in de rijke landen zal leiden tot een vertraging van de Biotechnologie. Aan de discussie rond de Biotechnologie zit een emotionele en een technische kant. Op de technische aspecten kom ik later in mijn verhaal terug. De emotionele kant vind ik heel goed te begrijpen. Als je niet beter weet is de Biotechnologie met zijn gentechnologie op zijn minst gezegd eng. Dat geknutsel met genen vinden veel mensen niet natuurlijk. Anderen zeggen: "Je gaat op de stoel van God zitten". En alleen daarom al denken velen dat de gezondheid van de mens, maar ook de gehele natuur, door deze technologie wordt bedreigd. Naar mijn mening is het tegendeel waar. We weten echter ook maar al te goed dat aan elke nieuwe technologie een keerzijde zit. Het blijft dus altijd oppassen geblazen. Vooral in het

begin moet men goed opletten dat niet te gehaast toepassingen op de markt en in de vrije natuur worden gebracht. Het is om die reden dat het gentechnologisch onderzoek en de toepassingen ervan aan strenge regels zijn gebonden. Uiterste, op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde, zorgvuldigheid is geboden. Goede wetten en regels moeten de Biotechnologie in goede banen houden. Strenge controle is een vereiste. De farmaceutische industrie is gewend met zulke randvoorwaarden te werken dus het kan. Niets nieuws dus; het vraagt wel een prijs. We moeten echter blijven durven nieuwe technologieën in de praktijk uit te testen en te gebruiken. Steeds moeten daarbij de te verwachten resultaten en mogelijke risico's zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Het is dankzij het accepteren van aanvaardbare risico's dat we nu een grote welvaart hebben met veel, goedkoop, voedsel en medicijnen. De Biotechnologie, Dames en Heren, expandeert als nieuwe technologie wereldwijd en is niet meer weg te denken uit onze maatschappij. Nederland is voor deze technologie goed geplaatst, maar is in de afgelopen 10 jaar op een fikse achterstand gekomen. De beginfase is voorbij, doorbraken hebben plaatsgevonden en de eerste successen laten zien dat deze technologie beheerst is toe te passen. Ik ben er van overtuigd dat de Biotechnologie in deze eeuw een grote bloei zal doormaken. Het zal zorgen voor een beter bestaan, onder andere doordat we de „Genen in Beeld“ hebben gekregen. In dit college zal ik in het kort proberen U iets te vertellen over genen, hoe ze eruit zien en hoe ze werken. Bovendien wil ik aan de hand van een aantal voorbeelden laten zien welke mogelijkheden in het verschiet liggen door toepassing van de kennis en nieuwe inzichten in de medische wetenschap en de moleculaire plantenveredeling.

De boodschap die ik U wil meegeven is: „Wetenschap is spannend en nuttig. Het genereert gekwalificeerde mensen, kennis en nieuwe inzichten. Kennis en nieuwe inzichten zorgen voor een beter bestaan en welvaart“. „Het dynamisch DNA- een molecuul met geschiedenis en toekomst“ was het onderwerp van mijn oratie, 20 jaar geleden. Dit college sluit aan op het toekomstaspect van mijn oratie. Natuurlijk heb ik een keuze moeten maken uit de vele nieuwe ontwikkelingen die zich aandienen. Ontwikkelingen die nog in de kinderschoenen staan. Het gaat dus om toekomstmuziek. Ik zal proberen het niet te lang te maken om te voorkomen dat U maar al te pijnlijk wordt herinnerd aan de Spartaanse houten kloosterbanken waarop U zit.

Om U te laten meegenieten van de toekomstmuziek moet U eerst wat noten leren lezen. Die noten zijn dan voor de gentechnologie de genen in ons erfelijk materiaal dat uit DNA bestaat. Zij bepalen onze eigenschappen en zijn verantwoordelijk voor vele ziekten en aandoeningen. Om U te vertellen hoe dat kan, ga ik wat dieper in op de informatie die in genen zit. Ook zal ik vertellen hoe die informatie tot uitdrukking komt in de eigenschappen van een cel. We spreken in dit verband over de genexpressie. Door alle verhalen die U tegenwoordig te horen krijgt over de Biotechnologie zult U inmiddels wel het een en ander weten over DNA. In dit DNA zijn voor de mens naar schatting 120.000 genen aanwezig. Elk gen bevat de informatie voor de amino-

zuursamenstelling van een eiwit. Het zijn namelijk een zeer groot aantal eiwitten, die de eigenschappen van een cel, en daarmee U als individu, bepalen. De meesten van U zal het woord eiwit ook niet vreemd in de oren klinken. Insuline is bijvoorbeeld een eiwit dat verantwoordelijk is voor een goed verlopende suikerhuishouding. Enzymen kent U waarschijnlijk ook al door hun gebruik in wasmiddelen om eiwit- en vetvlekken te verwijderen. Het zijn eiwitten die als zogenaamde biokatalysatoren chemische reacties, zoals het afbreken van eiwitten en vetten, versnellen. De cel bestaat uit een gigantische hoeveelheid eiwitten die ieder een heel eigen functie hebben. De vraag is nu hoe al die informatie voor de samenstelling van eiwitten in het DNA is geprogrammeerd. Om dit te begrijpen kunt U een eiwit het beste zien als een snoer met verschillende gekleurde kralen. De kralen stellen dan de verschillende aminozuren voor, waaruit een eiwit is opgebouwd. In de natuur is een keuze mogelijk uit 20 verschillende aminozuren. Het programma in het DNA bepaalt het aantal en de volgorde van de verschillende kralen in het eiwitsnoer. Het heeft iets weg van de manier waarop wij informatie in een geschreven zin vastleggen. Het programma in het DNA is een regel bestaande uit verschillende woorden van drie letters. Alhoewel wij een alfabet gebruiken met 26 letters heeft de natuur maar 4 letters beschikbaar gesteld. Hiermee zijn overigens meer dan genoeg woorden te maken om elk aminozuur te beschrijven met een geheel eigen woord van drie letters. Voor elk eiwit is in het DNA dus een gebiedje aanwezig bestaande uit een zin met woorden van drie letters, die elk een bepaald aminozuur weergeven. De plaats van elk woord in de zin geeft de positie weer die dat aminozuur later zal innemen in het kralensnoer van het eiwit. Elk gebiedje in het DNA bevat op die manier de informatie over aantal en volgorde van de verschillende kralen in het eiwitsnoer. Zo'n gebiedje dat de informatie draagt voor de aminozuurvolgorde in een eiwit noemen we een gen. Nu is het ook nog zo dat het DNA in Uw cellen veilig zit opgeborgen in een soort computer. Deze computer is een deeltje in onze cellen dat de kern wordt genoemd. Er is speciale software nodig om de informatie van elk gen uit het DNA over te nemen en vervolgens over te brengen naar een machine in de cel die de informatie vertaalt in het eiwit. Bovendien mogen niet alle genen tegelijkertijd tot expressie worden gebracht. Immers, U bestaat uit diverse soorten organen en weefsels die elk een heel specifieke, aparte functie hebben. Deze functie kunnen ze alleen uitoefenen als hun cellen de daarvoor benodigde specifieke eiwitten bevatten. Dit betekent, dat er niet alleen een soort basissoftware zoals Windows 98 aanwezig moet zijn om de informatie in een gen over te schrijven maar dat er ook op specifieke taken gerichte softwareprogramma's, zoals bijvoorbeeld de tekstverwerker Word, aanwezig moeten zijn om orgaan- of weefselspecifieke genexpressie te bewerkstelligen. De basissoftware bestaat uit overschrijvenzymen en de specifieke softwareprogramma's zijn regeleiwitten. De enzymen schrijven een gen netjes over in spiegelbeeldige, op DNA gelijkende, moleculen die we boodschapper-RNA noemen. In dit RNA staat de aminozuurvolgorde van een eiwit weer op dezelfde manier als in het DNA met een reeks van woorden van drie letters beschreven. De regeleiwitten op hun beurt herkennen gebiedjes, die evenals het gebied voor een

eiwit, in een gen aanwezig zijn. De orgaan- en weefsel-specifieke expressie van genen kan plaatsvinden door regelgebiedjes die voor elk van de organen en weefsels specifiek zijn. Door interactie met dit soort gebiedjes controleren de reguleiwitten de genexpressie. Zij zetten de genexpressie aan en uit al naargelang signalen van buiten en binnen de cel dat eisen.

Van de meeste genen kennen we de functie nog niet. Toch willen we de functie van alle genen leren kennen om hun betekenis te begrijpen bij allerlei processen die in ons lichaam plaatsvinden. Processen waaronder hersenactiviteit en genetisch bepaalde ziekten. Dit zijn natuurlijk heel complexe biologische vraagstukken. Toch zal over dit soort vraagstukken in de komende 20 jaar veel meer te vertellen zijn. In belangrijke mate komt dit door de ontwikkeling van de zogenaamde DNA-chip (1). De DNA-chip bestaat uit een microscoopglasje waarop in tienduizenden heel kleine vakjes op een klein oppervlak door een robot specifieke stukjes van genen zijn aangebracht. De chip wordt vervolgens behandeld met RNA dat is geïsoleerd uit een bepaald orgaan waarin we zijn geïnteresseerd. Tegenwoordig is het zelfs al zover dat je om dit RNA te pakken te krijgen maar één cel uit het orgaan nodig hebt. Met de zogenaamde polymerase chain reaction of kortweg de PCR-reactie kunnen een paar moleculen RNA weer worden overgeschreven in een grote hoeveelheid bijbehorend DNA. Om het niet te ingewikkeld te maken ga ik niet verder in op technische details en hou ik het gewoon op RNA. Alvorens het RNA in contact te brengen met de DNA-chip wordt het eerst fluorescerend gemaakt. Hierdoor is makkelijk met een fluorescentiemeter of scanner te detecteren, of bepaalde boodschapper-RNA moleculen uit het RNA-preparaat een stukje DNA hebben herkend van het gen waarvan ze zijn overgeschreven. U hebt misschien nog onthouden dat ik heb gezegd dat een boodschapper-RNA een spiegelbeeld is van een gen. Het is door deze eigenschap dat een boodschapper-RNA z'n eigen gen zo goed kan herkennen en eraan blijft vastplakken zodra hij het tegenkomt. Komt een bepaald gen tot expressie in een orgaan dan zal zijn boodschapper-RNA aan dit gen op het glasje blijven zitten. Het betreffende vakje met het stukje gen wordt dan door het RNA fluorescerend gekleurd. We weten nu dat het betreffende gen tot expressie komt, maar nu zouden we ook graag de functie van dat gen in het orgaan willen weten. Om dit te weten te komen moeten we proberen de functie van het eiwit te leren kennen. Daarvoor is het nodig dat we in staat zijn het RNA, intact, van de chip los te maken of het te kopiëren terwijl het nog op de chip zit. Dit RNA moet dan vervolgens worden vertaald in eiwit. Hebben we voldoende van het eiwit te pakken dan kunnen we zijn functie gaan bestuderen met de daarvoor bestemde al bestaande apparatuur en methoden. Kennen we de functie van het eiwit dan kunnen we daaruit de functie van het overeenkomstige gen afleiden. Aan een robot waarmee dit alles op microschaal kan worden uitgevoerd wordt gewerkt. Maar zover is het jammer genoeg nog niet. Ook is het noodzakelijk dat alle gegevens goed bereikbaar in databanken worden opgeslagen. Om vervolgens uit die enorme voorraad aan gegevens ook selectief die informatie te vissen die voor het beantwoorden

van een biologisch vraagstuk nodig is moet speciale software worden ontwikkeld. We praten in dit verband over de „Bio-informatica“. Deze technologie zal maken dat we op den duur de functie van alle genen kennen. Het bestuderen van de functie van genen valt onder het gebied van de „Functional Genomics“.

Met de DNA-chiptechnologie kunnen we dus nu al de expressie van genen op celniveau vaststellen. Deze mogelijkheid is bijvoorbeeld van groot nut voor de diagnose van het stadium waarin een bepaalde vorm van kanker zich bevindt. We weten nu dat kanker wordt veroorzaakt doordat bepaalde genen gemuteerd zijn en daardoor maken dat cellen zich anders gaan gedragen en zelfs uiteindelijk gaan metastaseren. Als gevolg hiervan treden er ook veranderingen op in de orgaan- of weefselspecifieke normale expressie van diverse genen. De mutaties kunnen deels afkomstig zijn van de ouders, de zogenaamde erfelijke aanleg, en voor het overige deel zijn ontstaan tijdens het leven. Als we de betrokken genen kennen dan kunnen we met de DNA-chipanalyse bepalen welke genen al zijn gemuteerd en welke nog niet. Bovendien valt dan te zien hoe de orgaan- of weefselspecifieke genexpressie is veranderd. Met dit soort gegevens is het mogelijk een nauwkeurige diagnose te maken over het stadium waarin de ziekte zich bevindt. De behandeling kan daarop precies worden afgestemd. Dit is voor de patiënt buitengewoon belangrijk omdat bijvoorbeeld voor een begin stadium een hele andere behandeling nodig is dan voor een laat stadium. Dit onderscheid was tot dusver niet goed mogelijk waardoor de behandeling niet altijd optimaal was.

De DNA-chiptechnologie betekent zondermeer een revolutie bij de diagnose van erfelijke aandoeningen en het bestuderen van genen die we nog niet kennen. Zo zal de genanalyse met een DNA-chip een enorme invloed hebben op de ontwikkeling van het hersenonderzoek. Men schat dat de hersenen 60% van de ongeveer 120.000 genen in de mens gebruiken (2). Een gewichtig orgaan dus en een hele klus om te weten te komen wat de functie van al die genen is! In de toekomst moet dat echter wel lukken. Moderne beeldvormende technieken maken het mogelijk hersenactiviteit zeer gelokaliseerd in kaart te brengen. Door een paar cellen weg te nemen uit weefsel aanwezig in goed gedefinieerde gebiedjes, die met een hersenaandoening te maken blijken te hebben, kan met de inzet van robots met een DNA-chip een genanalyse worden uitgevoerd. Aangetaste genen komen daarmee aan het licht. Verwacht mag worden dat het op deze wijze in de komende 20 jaar mogelijk wordt hersenaandoeningen, waaronder migraine, schizofrenie en de ziekte van Parkinson, te genezen.

Als we genen die verantwoordelijk zijn voor een ziekte kennen, dan kunnen we in principe proberen de defecte genen te corrigeren. Een van de manieren waarop dat gedaan zou kunnen worden berust op het rechtstreeks binnenbrengen van goede genen in de afwijkende lichaamscellen met behulp van de gentechnologie. Dit noemen we de therapeutische genterapie (3). Het is goed te weten dat met deze therapie de ingebrachte genen nooit terecht kunnen komen in de geslachtscellen en dus

ook niet in het nageslacht. Het is dus geen genetische modificatie van mensen. Alhoewel de therapeutische gentherapie nog in de kinderschoenen staat, zijn dierproeven hoopgevend en wordt veel van de therapeutische gentherapie verwacht. Een andere manier om ziekten te bestrijden is om heel gericht zeer effectieve medicijnen te ontwikkelen. Medicijnen die gericht zijn op de biologische oorzaak van de ziekte, dus die direct werken op de eiwitten die de ziekte veroorzaken. Als men deze eiwitten kent gaat men op zoek naar chemische verbindingen die heel specifiek met zo'n eiwit in interactie gaan en het daardoor kunnen corrigeren. Deze medicijnen worden dan niet meer zoals vroeger moeizaam opgespoord via de inmiddels verouderde „trial and error“ methode. De gevolgde procedure ziet er kortweg als volgt uit. Met een via de Recombinant-DNA-technologie verkregen grote hoeveelheid van het „zieke“ eiwit, afkomstig van het afwijkende gen, worden grote hoeveelheden van steeds bepaalde klassen van chemicaliën getest op hun vermogen om met dit eiwit in interactie te gaan. Zowel synthetisch vervaardigde verbindingen als natuurstoffen worden gescreend. Banken met vele tienduizenden synthetisch vervaardigde verbindingen van een bepaalde klasse kunnen worden verkregen met behulp van een vrij nieuwe chemische technologie, die „Combinatorial Chemistry“ wordt genoemd (4). Met gerobotiseerde combinatorial chemistry kunnen grote aantallen verbindingen worden gesynthetiseerd en gescreend. Een klein aantal verbindingen dat voldoende specifiek aan het eiwit blijft zitten wordt na vervolgentoetsen uiteindelijk getest op hun vermogen om te genezen. De gehele procedure tot aan het moment dat het medicijn op de markt kan worden gebracht is langdurig en zeer kostbaar. Het ontwerpen van zeer effectieve medicijnen gericht op de biologische oorzaak vindt al enige tijd plaats. Deze veelbelovende ontwikkeling zal worden versneld doordat veel genen die betrokken zijn bij ziekten geïdentificeerd zullen worden door de resultaten van het „Human Genome Program“ dat bekend staat als HUGO. Recent werd in dit programma een mijlpaal bereikt door de publicatie van de lettervolgorde in één van de menselijke chromosomen, namelijk chromosoom 22 (5). Op dit chromosoom liggen genen voor vrij veel belangrijke ziekten. Het HUGO-programma beoogt in 2002 alle genen van de mens op het niveau van de letters in het DNA in kaart te hebben gebracht.

Dames en Heren, plantenveredeling gebaseerd op selectieve kruising volgens de erfelijkheidswetten van Mendel heeft een aanzienlijke bijdrage geleverd aan de oplossing van het voedselprobleem in de wereld. De zogenaamde Groene Revolutie heeft gezorgd voor gewassen die een aanzienlijk hogere voedsel opbrengst en een betere kwaliteit hebben. Goed voedsel is daardoor ook betaalbaar geworden. De keerzijde van de medaille is dat veel kunstmest en bestrijdingsmiddelen tegen ziekten en plagen moeten worden gebruikt. Dit is zwaar belastend voor de ecosystemen en de boeren zelf. Deze bestrijdingsmiddelen zijn echter nodig geworden omdat de oorspronkelijk in de planten aanwezige gifstoffen voor de afweer van ziekten en plagen door de veredeling waren verdwenen. Met behulp van de gentechnologie wordt geprobeerd dit nadeel met natuurlijke eiwitten weer teniet te doen. Inmiddels zijn gegevens ver-

kreken waaruit blijkt dat genetisch gemodificeerde landbouwgewassen een hogere productie geven, terwijl bovendien veel minder bestrijdingsmiddelen hoeven worden gebruikt. De eerste resultaten laten zien dat het voor het eerst mogelijk is op grote schaal te besparen op het gebruik van bestrijdingsmiddelen (6). We staan uiteraard pas aan het begin van de toepassing van de gentechnologie en er kan en moet nog veel worden verbeterd. De gewassen die nu in het veld staan zijn zo'n 10 à 15 jaar geleden ontwikkeld. Toch zijn de eerste resultaten bemoedigend. Na een aanloop van vier jaar is de teelt van de genetisch gemodificeerde, Roundup resistente, sojaboon gestegen tot 44% van het totaal areaal in het jaar 1999. Gevonden is dat de opbrengst aanzienlijk groter is en dat er een besparing plaats vindt van tien tot veertig procent aan onkruidbestrijdingsmiddel. Om katoen resistent te maken tegen insecten werd een gen ingebouwd voor een eiwit dat giftig is voor bepaalde insecten. Dit eiwit was afkomstig van de grondbacterie *Bacillus thuringiensis*. Om deze reden wordt dit eiwit het Bt-eiwit genoemd (7). De intacte bacterie wordt overigens al zeer lang gebruikt tegen insecten. Gewassen worden in de biologische landbouw in de Verenigde Staten met deze bacterie bespoten. Nu echter waren gewassen voorzien van het Bt-eiwit zodat de planten direct zelf insecten konden afweren. Inmiddels is geconstateerd, dat voor het Bt-eiwit bevattende katoen, dat 13% van het Amerikaanse areaal beslaat, al bijna één miljoen liter insectenbestrijdingsmiddel minder wordt gebruikt. Naar verwachting wordt hetzelfde resultaat gevonden, voor op dezelfde wijze insectresistent gemaakte maïs. In 1999 werd 33% van het totaal areaal aan maïs ingenomen door de genetisch gemodificeerde maïs. En als laatste hoopvolle resultaat kan worden genoemd dat zo'n 35% aan chemicaliën door boeren wordt bespaard op de teelt van aardappelen die met het Bt-gen resistent zijn gemaakt tegen de zo zeer gevreesde coloradokever. Natuurlijk zullen de belagers van de gewassen zoals gebruikelijk zelf ook weer resistent worden. Het is bekend dat dit vertraagd kan worden door goede teeltmethoden en bovendien zijn er nieuwe methoden ontworpen om dit soort resistenties in het veld snel op te sporen. Gewassen met een nieuwe resistentie kunnen daardoor tijdig klaar liggen voor gebruik. Met de eerste generatie genetisch gemodificeerde gewassen lijken we op de goede weg te zijn. Toch blijft het steeds oppassen geblazen! Bij het telen van genetisch gemodificeerde gewassen is het van groot belang dat goed wordt gekeken of er een effect waarneembaar is op de natuurlijke omgeving. Een interessant voorbeeld van een mogelijk gevaar voor ecosystemen, dat door genetisch gemodificeerde gewassen zou kunnen worden veroorzaakt, kwam naar voren uit laboratoriumproeven met rupsen van de monarch vlinder (8). Onder laboratoriumcondities werd vastgesteld dat ongeveer de helft van de rupsen doodging toen ze zich te goed deden aan stuifmeelkorrels die afkomstig waren van Bt-eiwit bevattende maïs. In de vrije natuur eten deze rupsen niet van de maïs maar voeden zich met bladeren van een onkruid, de zogenaamde melkplant of „milkweed“. Deze plant groeit onder andere aan de rand van maïsvelden. In het laboratorium had men een bepaalde hoeveelheid stuifmeelkorrels van de genetisch gemodificeerde maïs op dit onkruid aangebracht en daarna de rupsen erop gezet. De hoeveelheid stuifmeel-

korrels die het onkruid zou bereiken in de natuur was niet bekend. De onderzoekers dachten dat wat zij hadden aangebracht op het onkruid wel vergelijkbaar zou zijn met de situatie in de natuur. Zeker weten deden ze dat echter niet. En het bleek ook niet het geval te zijn. De experimentele opzet was niet sterk, dat geven de onderzoekers ook toe, maar het resultaat was toch verrassend en verontrustend. Met een zekere opluchting is dan ook gereageerd op het gegeven dat in de vrije natuur het gevonden negatieve effect veel minder optreedt dan in het laboratorium (9).

Dit komt doordat de stuifmeelkorrels van maïs, die behoorlijk zwaar zijn, de melkplant maar in geringe mate bereiken. Ze komen namelijk niet veel verder dan drie meter van de maïsplant. Dit is natuurlijk wel afhankelijk van wind en regen. Al met al vallen er relatief weinig stuifmeelkorrels buiten het maïsveld en veel daarin.

Interessant is de waarneming dat de sterfte van monarchrupsen vele malen groter is in maïsvelden met niet genetisch gemodificeerde maïs. Deze moeten immers nog steeds zwaar worden bespoten. Eigenlijk is het niet goed als genen tegen ziekten en plagen tot expressie komen in stuifmeelkorrels. Het is te voorkomen dat het Bt-eiwit in de stuifmeelkorrels tot expressie komt. Door de eerder in mijn verhaal genoemde regelgebieden voor orgaan- en weefsel-specifieke genexpressie te koppelen aan het DNA voor het Bt-eiwit kan dit eiwit bijvoorbeeld alleen in de bladeren tot expressie worden gebracht. Een andere nog betere mogelijkheid is het Bt-gen in chloroplasten van de planten in te brengen (10). Chloroplasten zijn de deeltjes waardoor plantencellen groen zijn. Zij bevatten van zichzelf al een beetje DNA. De genexpressie in chloroplasten is hoog. Bovendien zijn er heel veel chloroplasten in de cel. Een extra voordeel is dat chloroplasten alleen via de moeder worden overgeërfd. Ze zijn dus niet aanwezig in stuifmeelkorrels, waardoor er ook geen Bt-eiwit in het stuifmeel zit. Dit laatste is een belangrijk gegeven, omdat een eventuele ontsnapping van het Bt-gen door bevruchting van een verwante onkruid niet plaats kan vinden. De kans op de zogenaamde „Gene-polution“ wordt daardoor tot nul gereduceerd.

Al met al denk ik dat gezegd mag worden, dat alle tot dusver verkregen resultaten aantonen dat de Biotechnologie een bijdrage kan leveren aan het terugdringen van bestrijdingsmiddelen en dus aan een duurzame landbouw. Ongewenste neveneffecten kunnen worden voorkomen voor tweede en derde generatie gewassen. Het is op z'n zachtst gezegd vreemd dat actiegroepen zo rigoureuze tegen het gebruik van dit soort gewassen zijn aangezien deze actiegroepen eerder altijd sterk hebben geageerd tegen het gebruik van bestrijdingsmiddelen. Nu er zo te zien eindelijk een op grote schaal toepasbaar alternatief mogelijk is, in de vorm van genetisch gemodificeerde gewassen, wordt ook daartegen geageerd. De logica hierachter is voor mij ver te zoeken. Immers, ziekten en plagen zullen altijd bestreden moeten worden wil er geen enorm verlies aan opbrengst optreden. Onderzoek heeft uitgewezen dat bij het niet gebruiken van bestrijdingsmiddelen een verlies optreedt van 57 % voor rijst, 32 % voor maïs en 63 % voor katoen (11).

Voor de in de bescherming van het milieu geïnteresseerde consument is het terugdringen van bestrijdingsmiddelen vermoedelijk interessant. Een direct voordeel van

het gebruik van genetisch gemodificeerde gewassen heeft de consument nog niet gezien. Maar daar verandert iets aan. Over niet al te lange tijd zal niet alleen beter voedsel, maar zullen zelfs ook medicijnen op de markt worden gebracht die met behulp van genetisch gemodificeerde planten zijn geproduceerd. Het gaat bij de medicijnen op dit moment om vaccins voor dieren (12). Er wordt echter ook al gewerkt aan een vaccin voor de mens dat wordt aangemaakt in genetisch gemodificeerde banaan. Dit vaccin is met name nuttig voor mensen in de ontwikkelingslanden. Voor de consumenten in ontwikkelingslanden is het ook nuttig dat met financiële hulp van de Rockefeller Foundation een genetisch gemodificeerde rijstvariëteit is ontwikkeld, die β -caroteen bevat (13). Bij het eten van dit soort rijst zullen mensen uit het β -caroteen in hun lichaam vitamine A maken. In de ontwikkelingslanden bestaat een groot tekort aan dit essentiële vitamine A in het eten. Ook bestaat er een tekort aan ijzer in het eten. Daaraan wordt ook gewerkt door rijst ijzer te laten opslaan. De introductie van de genetisch gemodificeerde rijst voor rijstteelt wordt over een jaar of vijf verwacht. Daarna zullen genoemde gezondheidsproblemen naar verwachting teruglopen. Voor de consument is men verder bezig planten te maken die gezonder voedsel opleveren. Ze bevatten bijvoorbeeld betere oliën, meer eiwitten, vitaminen en mineralen, maar ook plantaardige stoffen die een remmende werking kunnen hebben op bepaalde vormen van kanker.

Dames en Heren, het is zondermeer goed dat een groep als Greenpeace een vinger aan de pols houdt. Het is echter niet goed te praten dat zo'n organisatie, puur op basis van emotionele argumenten, probeert mensen angst aan te jagen. Zo past het niet om mensen op het verkeerde been te zetten met de kreet: "Wij willen Natural Food" (14). „Natural Food“ wordt immers al sinds meer dan een halve eeuw, zeker in de geïndustrialiseerde landen, niet meer geconsumeerd. Zoals ook al eerder werd opgemerkt staan door de plantenveredeling de traditionele landbouwgewassen ver af van hun wilde voorgangers. Deze waren slecht eetbaar of vaak zelfs giftig. Bekende voorbeelden zijn de tomaat en de aardappel, die alleen dankzij veredeling eetbaar zijn geworden. Al generaties lang eten wij genetisch gemodificeerde groenten en fruit.

Waar gaat het naar mijn mening nu echt om bij de Biotechnologie? Wat is het probleem en wat kan de Biotechnologie daaraan doen? Dames en Heren, het grootste probleem in de wereld is de exponentieel groeiende wereldbevolking (15). De situatie rond de wereldbevolking is zeer verontrustend. De wereldvoedselvoorraad is op dit moment in principe voldoende. Om sociaal-economische redenen bereikt het de aan honger lijdende mensen in de ontwikkelingslanden echter niet. Geboortebepanking lukt tot dusver niet. Zonder daar verder op in te gaan kan gesteld worden dat het belangrijk is dat het voedsel door de ontwikkelingslanden zelf wordt geproduceerd (13). De Groene Revolutie heeft dit ook mogelijk gemaakt. Echter, de Groene Revolutie loopt duidelijk op zijn einde. In alle ontwikkelingslanden loopt de opbrengst van de gewassen rijst, tarwe en maïs behoorlijk terug (13). Dit geldt ook

voor de hoeveelheid beschikbare landbouwgrond per persoon (16). Op dit moment zijn er naar schatting 6 miljard mensen. Meer dan 800 miljoen mensen zijn ondervoed en 1,5 miljard mensen moeten leven van minder dan één dollar per dag. Ongeveer 80% van de mensen leeft nu in de ontwikkelingslanden. Naar verwachting zullen er 10 miljard mensen op de wereld zijn rond 2050 (15). Het percentage dat dan in de ontwikkelingslanden woont zal aanzienlijk hoger liggen. Als we er zeker van willen zijn dat het exponentieel groeiend aantal mensen in de eenentwintigste eeuw kan worden gevoed dan moet de voedselproductie in de ontwikkelingslanden sneller toenemen dan de populatie. We hebben een „Doubly Green Revolution“ nodig (13). De vereiste productiegroei zal onder andere moeten komen door verdere verbeteringen in de plantenveredeling. Er zullen gewassen moeten komen met een hoge opbrengst, die tegen droogte, zout en wateroverlast bestand zijn. Bovendien moet maar een zo klein mogelijke hoeveelheid landbouwchemicaliën nodig zijn. De Biotechnologie is zeker geen wondermiddel, maar wel is aangetoond dat deze technologie kan bijdragen aan een verhoging van de productie bij aanzienlijk minder gebruik van chemicaliën. Door gebruik te maken van de gentechnologie en de kennis over plantengenen komen ook droogte- en zouttolerante gewassen binnen handbereik (13). Ik hoop dat de actiegroepen zich realiseren dat zij een grote verantwoordelijkheid op zich hebben genomen. Mede door hun puur emotionele argumenten dreigt er een behoorlijke vertraging in de ontwikkeling van de tweede generatie genetische gemodificeerde gewassen te ontstaan. De exponentiële groei van de mensheid is al lang ingezet. Zowel de hongersnood van de toekomst als een verdere achteruitgang van ecosystemen, door een blijvend grootschalig gebruik van chemicaliën, ligt op de loer.

Dames en Heren, de wens van actiegroepen om slechts biotechnologisch producten toe te laten die voor honderd procent veilig zijn is onnatuurlijk. Producten uit de natuur zijn al niet voor honderd procent veilig en de mens is ook niet onfeilbaar. Als genoemde wens gevolgd zou worden kunnen we de meeste producten, inclusief medicijnen, wel van de markt halen. Een risicovrij bestaan is onmogelijk en staat de weg naar een betere kwaliteit van bestaan in de weg. Onze welvaart is verkregen door heel realistisch de weg te kiezen van een aanvaardbaar risico. Op deze basis zijn met behulp van genetische modificatie al diverse voedingsproducten op de markt gebracht. Deze producten, die door tientallen miljoenen mensen gedurende de afgelopen jaren zijn geconsumeerd, hebben niet geleid tot gezondheidsklachten noch tot daaraan vaak verbonden rechtszaken.

Keuring en toelating van biotechnologische producten staan in de Verenigde Staten onder zeer strenge controle van de Food and Drug Administration (FDA). Dit is een wetenschappelijke en niet een politieke instantie. De FDA heeft mede door z'n staat van dienst het vertrouwen van het Amerikaanse volk. Zoiets zouden we ook in Europa moeten hebben. Zolang dit nog niet het geval is zou het zeer nuttig kunnen

zijn in Nederland alvast te beginnen met een soort KEMA instituut, dat veel weg heeft van de FDA.

Dames en Heren, ik ben aan het slot gekomen van mijn afscheidscollege. Dan past een woord van dank. Maar ja, tegen de tijd dat je zover bent, realiseer je je pas goed aan hoeveel mensen je dank verschuldigd bent. Het zou te veel tijd vergen iedereen te danken die mij op de een of andere manier heeft geholpen in mijn lange loopbaan. Dank, en nogmaals dank aan al degenen die ik niet noem, maar die dat wel hebben verdiend. Dat geldt ook voor de vele promovendi die het onderzoek vorm hebben gegeven. Ik hou het hier dus maar op een beperkt aantal personen.

In de eerste plaats zou ik willen memoreren wijlen Prof. Dr. Haje Veldstra. Een van de belangrijkste personen uit de beginperiode van mijn wetenschappelijke loopbaan. Hij was niet alleen mijn leermeester en promotor, maar ook een soort wetenschappelijke vader, die wijze raad gaf en altijd belangstelling toonde in wat ik deed. Het is dankzij hem dat ik in het *Agrobacterium* onderzoek ben terechtgekomen. Een onderzoek dat hij gestart heeft, zodra zijn Biochemisch laboratorium was gebouwd.

I also would like to express my gratitude to my dear friend Prof. Marco Nuti from the University of Pisa. His long lasting friendship means much to me. We have had a very fruitful collaboration on *Rhizobium*. It is thanks to your stay in our lab that we acquired all the experience that was needed to study *Rhizobium* for the presence of a large plasmid. And after extensive scientific research the plasmid, which we have called the Sym-plasmid, eventually was discovered. Marco this was your great success and the basis of the large progress that has been made afterwards in the study on symbiotic nitrogen fixation. It was a time I will not easily forget. I am very happy that you could make it to attend my farewell party. It is hard to tell you how pleased I am to see you and Martha today. I also owe Martha a lot, not only for her friendship, but also because she agreed that you Marco were staying in Leiden for a rather long time, while she and the children were at home in Italy.

Ook zou ik iedereen willen bedanken, die met mij heeft meegewerkt aan het „Innovatiegericht Onderzoekprogramma Biotechnologie“ of wel het IOP-B. Met name zou ik voor de fijne samenwerking en de daaruit voortgekomen blijvende vriendschap willen noemen: Jan de Flines, Karl Niebling en Rob van der Meer.

Prof. Karel Luyben en prof. Gijs Kuenen zijn de grote voortrekkers uit BDL/BSDL en BODL. Met veel genoegen kijk ik terug naar de oprichting van deze organisaties en mijn bestuurswerkzaamheden daarin. Het zijn Karel en Gijs, die genoemde organisaties tot een succes hebben gemaakt en daarmee een stevige wetenschappelijke brug hebben geslagen tussen Delft en Leiden. Ik dank jullie voor de inspirerende samenwerking gedurende vele jaren. Succes met de gezamenlijke Delft-Leidse studierichting

Meneer de Decaan, beste Kees Libbenga. Onze gezamenlijke belangstelling voor de ontwikkelingsbiologie van planten heeft geleid tot de werkgroep Molbas en mijn overstap van de scheikunde naar de Biologie. De vruchtbare samenwerking binnen de Molbas heeft zijn uitwerking gehad binnen Botanie en uiteindelijk geleid tot de oprichting van het Instituut voor Moleculaire Plantkunde. Als aandenken aan het begin van dit alles bewaar ik nog steeds de met de hand geschreven notulen van de eerste vergaderingen op mijn zolderkamertje in de Vincent van Goghlaan. We hebben gedurende een lange periode vele ups en downs meegemaakt. Waar ik jou in het bijzonder voor wil danken is je steun door dik en dun in perioden dat het met het "Crown Gall" onderzoek maar niet goed wilde lukken. Ik hoop dat de goede vriendschap tussen ons beiden nog lang behouden mag blijven.

Ook de oud Molbasser Arthur Rörsch wil ik bedanken. Hij heeft zich als opvolger van Veldstra geweldig ingezet voor het *Agrobacterium* onderzoek. De Moleculair Genetische benadering binnen dit onderzoek hebben we aan hem te danken. Ook heb ik aan hem te danken, dat ik indertijd werd voorgedragen voor de leerstoel Biochemie. Het was een fijne tijd. Nogmaals, bedankt Arthur.

Een paar Molbassers in hart en nieren zijn natuurlijk Paul Hooykaas en Harry Hoge. Paul zorgde voor de Moleculair Genetische component en Harry voor de Moleculair Biologische. Het is aan hen te danken, dat het onderzoek zo voortreffelijk liep en steeds hoog gekwalificeerd werd. Dank heren, voor de fantastische tijd die ik met jullie heb mogen doorbrengen. Ik wens jullie ook in de toekomst veel succes met jullie onderzoek.

Dankzij Ron van Veen heb ik de octrooislag overleefd. De verdediging van de vele octrooien, die we hebben ingediend, was een kolossaal karwei en vergde ontzettend veel tijd. Ron heeft het werk voor mij verlicht. We hebben ook fijn samengewerkt tot vaak diep in de nacht bij het opstellen van allerlei stukken voor het IMP en BDL/BSDL. Ron bedankt.

Ria Bergenhenegouwen wil ik bedanken voor het vele werk dat ze voor mij als secretaresse heeft gedaan en voor de fijne samenwerking. Ria zorgde er nauwlettend voor dat alles goed verliep bij mij en de groep. Ze wist er ook voor te zorgen dat het tentamenmateriaal altijd op tijd klaar was. Ook was Ria nooit te beroerd mij te vervangen bij het schriftelijk af te nemen tentamen. Ria, dank voor dit alles.

Prof. Herman Spaink heeft mij opgevolgd en daar ben ik erg blij om. Voor hem heb ik graag wat eerder mijn stoel verlaten. Herman je bent een fantastische wetenschapper. Ik vind het leuk te zien, dat ook jij oog hebt voor de praktijk. De moleculaire

computer is een spannende uitdaging. Ik vind het fijn, dat ik er bij betrokken ben. Dank daarvoor en veel succes met je carrière.

Graag wil ik ook het afscheidscomité bedanken dat deze dag heeft georganiseerd. Ria, Tonny, Amke, Anneke, Paul, Ron en Harry, sorry voor al het werk, maar het is fantastisch.

Dan ben ik nu toegekomen aan degene die de thuisbasis bestiert, Tonny. Het is alleen dankzij haar, dat ik mijn werk heb kunnen doen. Ze is altijd een steun en toeverlaat. Iemand, die veel op zich heeft genomen van wat ik eigenlijk thuis had moeten doen. Tonny accepteerde het, dat ik voor mijn werk vaak niet thuis was. Dit geldt ook voor Monique en Martijn. Tonny ving mij op in de moeilijke tijden, die er ook waren. Je weet, dat ik je voor eeuwig dankbaar ben. We gaan nu samen genieten en leuke dingen doen!

Tegen de Universiteit wil ik zeggen het was een geweldige tijd. Dank daarvoor. Bestuurders stimuleer Uw medewerkers. Zij maken door hun creativiteit en inzet Uw Universiteit. Wees daar zuinig mee.

Ik heb gezegd. Ik dank U allen voor Uw aandacht.

Literatuur en Internet

1. - Fodor, S.A. Massively parallel genomics. *Science* 277 (1997) 393-395
- Chee, M., Yang, R., Hubbell, E., Berno, A., Huang, X.C., Stern, D., Winkler, J., Lockhart, D.J., Morris, M.S. and Fodor, S.A. Accessing genetic information with High Density DNA Arrays. *Science* 274 (1996) 610-614
2. Bastiaansen, P., Psychologie verhardt, van sofa tot hersenscan. *Natuur en Techniek* 10 (1999) 10 - 19
3. Anderson, W. en Morgan, R. „Gentherapie bij de mens“. In: “DNA makers, architecten van het leven“. Eds.: H.Schellekens e.a., Publ.: *Natuur en Techniek* (1993) 183 – 199
4. Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry, Libraries and Drug Discovery. Eds.: I. M. Chaiken and K. Janda. Publ.: American Chemical Society (1996), Washington, DC, ISBN 0 – 8412 – 3450 – 7
5. Dunham, I., Hunt, A.R. et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 402(1999) 489 - 495
6. Internet: <http://www.monsanto.com/ag/articles/envrus.htm>. Environmental benefits of crop development through Biotechnology. (07/01'00)
7. De Maagd, R.A. et al. *Bacillus thuringiensis* toxin-mediated insect resistance in plants. *Trends in Plant Science* 4 (1999) 9 - 13
8. Losey, J.E., Rayor, L.S. and Carter, M.E.. Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature* 399 (1999) 214
9. Wedberg, J. and Lauer, J. Monarch butterfly and the potential impact of Bt pollen. Internet: <http://corn.agronomy.wisc.edu/publications/WCM/1999/MonarchButterflies.htm> , May 27, 1999
10. Daniell, H., Datta, R., Varma, S., Gray, S. and Lee, S.B. Containment of herbicide resistance through genetic engineering of the chloroplast genome. *Nat.Biotechnol.* 16 (1998) 345 - 348
11. Knutson, R. How would green activists have us feed the world. Internet: <http://www.betterfoods.org/news.htm> , Sep 17, 1999
12. Dalsgaard, K., Uttenthal, A., Jones, T.D., Fan Xu, Merryweather, A., Hamilton, W.D.O., Langeveld, J.P.M., Boshuizen, R.S., Kamstrup, S., Lomonosoff, G.P., Porta, C., Vela, C., Casal, J.I., meloen, R.H. and Rodgers, P.B. Plant-derived vaccine protects target animals against viral disease. *Nat.Biotechnol.* 15 (1997) 248 - 252
13. Conway, G. and Toenniessen, G. Impacts: Feeding the world in the twenty-first century. *Nature* 402 (1999) C 55 (Supplement)
14. Internet: <http://www.greenpeace.org/~geneng>
15. This is ISAAA, the International Service for the acquisition of Agri-Biotech Applications, May 1999
16. Krattiger, A. The importance of Ag-biotech to Global Prosperity. Keynote Address ABIC '98 Conference, „Biotechnology – The Science of Success“, Saskatoon, Canada, 9 – 12 June, 1998. ISAAA Briefs 6 (1998) 1 – 10