

Over biotechnologie en veiligheid

**Verslag van een serie interviews met onderzoekers binnen het
NWO-TTW programma Biotechnologie en Veiligheid**

Dit rapport doet verslag van een serie interviews met onderzoekers en begeleiders van het NWO-TTW programma Biotechnologie en Veiligheid over biotechnologie, veiligheid en Safe-by-Design.

Opdrachtgever

Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW). Contactpersoon: Marie-Louise Bilgin.

Looptijd onderzoek

1 juli – 14 december 2020

Datum rapport

28 januari 2021

Auteur

Dr. Daan Schuurbiers

De Proeffabriek

Josef Israelslaan 63
6813 JB Arnhem
t: +31 6 143 652 16
e: daan@proeffabriek.nl
w: www.proeffabriek.nl



Inhoudsopgave

Samenvatting.....	4
1. Inleiding.....	6
2. Het NWO-TTW programma Biotechnologie en Veiligheid	7
2.1 De onderzoeksprojecten	9
3. De interviews.....	12
4. Interviewresultaten.....	14
4.1 De rol van veiligheid in het onderzoek.....	14
4.2 Dilemma's en kennisbehoeften ten aanzien van het meewegen van veiligheid	16
4.3 Samenwerking met andere disciplines en/of stakeholders	17
4.4 Suggesties voor maatregelen om aandacht voor veiligheid te vergroten.....	18
5. Discussie	20
5.1 Wederzijds leren verdient verdere aandacht.....	20
5.2 Een bredere discussie over veiligheid vraagt iets van alle betrokkenen.....	21
6. Suggesties voor Safe-by-Design in de biotechnologie	23
6.1 Kijk naar de 'voorkant' van biotechnologische innovatie.....	23
6.2 Thematiseer het leerproces	24
6.3 Bevorder interdisciplinaire samenwerking.....	25
6.4 Versterk veiligheidsbewustzijn in de onderzoekscultuur.....	25
Bijlage A – Geanonimiseerd overzicht van respondenten.....	28
Bijlage B – Interviewvragen	29

Samenvatting

Dit rapport doet verslag van een serie interviews over biotechnologie, veiligheid en Safe-by-Design met onderzoekers die projecten binnen het TTW-onderzoeksprogramma Biotechnologie en Veiligheid uitvoeren. De projecten in dit TTW-programma verzamelen wetenschappelijke kennis over de veiligheid van nieuwe biotechnologische toepassingen. Het doel van de interviews was om te leren van de ervaringen binnen het programma over het meewegen van veiligheid in biotechnologisch onderzoek. In totaal hebben 26 personen deelgenomen aan een interview. Uit de interviews blijkt de veelvormigheid van het begrip 'veiligheid' in de biotechnologie. Alle respondenten werken aan veiligheid, en uit de interviews spreekt een duidelijke betrokkenheid van de onderzoekers met het onderwerp. Wel wordt in elk van de projecten op een geheel andere wijze invulling aan het begrip gegeven. Veiligheid kan betrekking hebben op het biologisch ontwerp van ggo's of op de inschatting van mogelijke gezondheids- en milieueffecten van nieuwe toepassingen, maar ook op veilig werken in het lab of voldoen aan de veiligheidsregelgeving.

De projecten bieden inzicht in de risico's en onzekerheden van nieuwe biotechnologische toepassingen, zoals de frequentie en aard van ongewenste mutaties als gevolg van *genome editing*, de potentiële milieurisico's van oncolytische virussen en synthetische repliconvaccins, de mate en wijze van DNA-overdracht tussen micro-organismen en de mogelijke gevolgen van blootstelling aan amyloïde eiwitfibrillen. Deze inzichten kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan risicobeoordeling, biotechnologiebeleid en regelgeving. De methodische onderbouwing van de milieurisico's van medische toepassingen (of de afwezigheid daarvan) is onontbeerlijk voor de milieurisicobeoordeling. Beter inzicht in de frequentie en aard van ongewenste mutaties als gevolg van CRISPR/Cas is van groot belang voor de toekomst van *genome editing*, zowel voor de industriële als de agrarische toepassingen. Beter begrip van de wijzen waarop amyloïde eiwitfibrillen andere eiwitten al dan niet aanzetten tot fibrilvorming is essentiële informatie voor de toelating van voedingsproducten die deze materialen bevatten. De onderzoeksresultaten zijn dus niet alleen wetenschappelijk interessant, maar mogelijk ook beleidsmatig relevant.

Het wordt uit de projecten echter nog niet geheel duidelijk hoe veiligheidsoverwegingen al tijdens het doen van wetenschappelijk onderzoek meegewogen kunnen worden. Daarvoor is een breder gesprek over veiligheid nodig tussen onderzoekers, beleidsmakers, regelgevers en geestes- en sociale wetenschappers: op welke momenten is het zinvol om veiligheids-overwegingen aan de orde te stellen? Hoe moeten die overwegingen aan de orde gesteld worden, en tot welke gevolgtrekkingen zouden ze moeten leiden? De ervaringen uit het TTW-programma bieden enkele aanwijzingen voor de verdere ontwikkeling van Safe-by-Design in de biotechnologie:

- *Kijk naar de 'voorkant' van biotechnologisch onderzoek en innovatie*
Vanwege de combinatie van razendsnelle technologische ontwikkelingen, beperkte voorspelbaarheid, complexe regelgeving, grote belangen en verhitte maatschappelijke discussie is het juist in de biotechnologie van belang om in een vroeg stadium van wetenschappelijke ontwikkeling mogelijke risico's in te schatten en waar mogelijk te voorkomen. Dat vraagt om een vooruitziende benadering, waarin de mogelijke effecten van toekomstige ontwikkelingen gezamenlijk worden verkend.

- *Thematiseer het leerproces*
De ervaringen in de gebruikerscommissies van het TTW-programma geven eerste aanwijzingen voor de mogelijkheden om veiligheid in een vroeg stadium van onderzoek mee te wegen, maar de identificatie van relevante thema's is nog een kwestie van *trial and error*. Daarom zou in vervolgonderzoek meer expliciete aandacht in onderzoeksprojecten ingebouwd kunnen worden voor reflectie op het proces. Wat leren we in methodologisch opzicht van het onderzoek naar veiligheid? Wat voor aanbevelingen voor de inrichting van het onderzoek of voorwaarden aan uitkomsten kunnen daaruit afgeleid worden?
- *Bevorder interdisciplinaire samenwerking*
Voor de verkenning van veiligheidsoverwegingen in het onderzoek is de gecombineerde expertise van technisch onderzoekers, beleidmakers en geestes- en sociale wetenschappers nodig. In de verdere vormgeving van Safe-by-Design in de biotechnologie zou daarom meer aandacht moeten zijn voor interdisciplinaire samenwerking. Dat vraagt om toenadering van biotechnologen en geestes- en sociale wetenschappers, en om de ontwikkeling van *interactional expertise*: de expertise die nodig is om de technische en niet-technische aspecten van het onderzoek te combineren.
- *Versterk het veiligheidsbewustzijn van onderzoekers*
Het toepassen van Safe-by-Design in de biotechnologische onderzoekspraktijk vraagt om veiligheidsbewustzijn: de vaardigheid en sensitiviteit om te identificeren waar en wanneer veiligheidsvragen aan de orde zijn, en hoe ze beantwoord kunnen worden. Het gaat hier niet alleen om de vaardigheid om op vooruitziende vragen over de mogelijke gevolgen van de toekomstige toepassing te kunnen reflecteren, maar ook om de bereidheid om veiligheidsoverwegingen mee te nemen.

De ervaringen met de gebruikerscommissies in het TTW-programma geven aan dat samenwerking tussen onderzoekers en beleidmakers tot inzichten kan leiden die voor beide partijen relevant zijn. Die voorbeelden verdienen nadere uitwerking, want de gedeelde ervaringen van wederzijds nut zijn de beste voorbeelden om aandacht voor Safe-by-Design te stimuleren. Het TTW-programma kan een essentiële bijdrage leveren aan de modernisering van het biotechnologiebeleid door de voorwaarden te schetsen voor verkennend, vooruitziend overleg tussen onderzoekers en beleidmakers over de risico's en onzekerheden van nieuwe biotechnologische technieken. Daarbij is het van belang dat onderzoekers en beleidmakers niet tegenover elkaar staan in een gepolitiseerd debat over de reikwijdte van de regelgeving in het hier en nu, maar gezamenlijk werken aan een goede inschatting van mogelijke risico's van nieuwe toepassingen van moderne biotechnologie.

1. Inleiding

Dit rapport doet verslag van een serie interviews over biotechnologie, veiligheid en Safe-by-Design met onderzoekers binnen het onderzoeksprogramma Biotechnologie en Veiligheid dat het ministerie van IenW in samenwerking met het NWO-domein Toegepaste en Technische Wetenschappen (TTW) heeft opgezet.¹ Dit onderzoeksprogramma verzamelt wetenschappelijke kennis over de risico's van nieuwe ontwikkelingen in de moderne biotechnologie en verkent de mogelijkheden om bij het ontwerpen van nieuwe technieken al stil te staan bij veiligheid. Het doel van de interviews was om te leren van de ervaringen binnen het TTW-programma over het meewegen van veiligheid in biotechnologisch onderzoek. Hoe geven onderzoekers vorm aan veiligheidsoverwegingen in het onderzoek? Wat zijn de mogelijkheden en beperkingen om veiligheid in een vroeg stadium van het onderzoek aan de orde te stellen? De interviewresultaten bieden inzicht in de wijzen waarop veiligheid in de onderzoeksprojecten aan de orde komt. Op basis van de interviewresultaten worden suggesties gedaan voor het meewegen van veiligheidsoverwegingen in het lopende TTW-programma en voor de verdere vormgeving van Safe-by-Design in biotechnologisch onderzoek in het algemeen.

Dit onderzoek is nadrukkelijk geen evaluatie van het TTW-programma. Het verslag beoogt geen oordeel te vellen over de vraag in hoeverre de programmadoelstellingen zijn gehaald. De programmadoelstellingen worden alleen genoemd om de achtergrond van de onderzoeksprojecten te schetsen. Het doel was om in meer algemene zin te verkennen wat we met het oog op de toekomst kunnen leren van de opgedane ervaringen over veiligheid en Safe-by-Design in biotechnologisch onderzoek. Safe-by-Design houdt in dat veiligheid in een zo vroeg mogelijk stadium van product- en procesontwikkeling wordt meegewogen. Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) wil het gedachtegoed van Safe-by-Design verder verkennen en de toepassing ervan stimuleren en faciliteren.² Weliswaar was Safe-by-Design niet het primaire onderwerp van het TTW-programma, maar de interviewresultaten bieden wel enig inzicht in de meningen en houdingen van biotechnologen ten opzichte van het begrip. Dit verslag verkent wat die meningen en houdingen betekenen voor de rol van Safe-by-Design in de biotechnologische onderzoekspraktijk.

Het volgende hoofdstuk gaat dieper in op de achtergrond en doelstellingen van het TTW-programma Biotechnologie en Veiligheid. Hoofdstuk 3 geeft meer informatie over de opzet en het verloop van de interviews. In hoofdstuk 4 komen de interviewresultaten aan bod. Hoofdstuk 5 reflecteert op de bevindingen en op de mogelijkheden en beperkingen om veiligheidsoverwegingen in het TTW-programma aan de orde te stellen. Hoofdstuk 6 tenslotte doet suggesties om het gedachtegoed van Safe-by-Design in de biotechnologie verder te stimuleren.

¹ Zie de [website van TTW over het onderzoeksprogramma Biotechnologie en Veiligheid](#)

² Zie de [website van het ministerie van IenW over Safe-by-Design](#)

2. Het NWO-TTW programma Biotechnologie en Veiligheid

Het onderzoeksprogramma Biotechnologie en Veiligheid is onderdeel van het bredere beleidsprogramma Naar Modernisering Veiligheidsbeleid Biotechnologie. Het doel van dit beleidsprogramma is om de huidige beleidskaders te moderniseren zodat de risicobeoordeling de snelle ontwikkelingen in de moderne biotechnologie kan bijhouden en nieuwe en toekomstige toepassingen van biotechnologie veilig gebruikt kunnen worden.³ Het onderzoeksprogramma Biotechnologie en Veiligheid beoogt daarom niet alleen inzicht op te doen over de risico's en onzekerheden rond moderne biotechnologie, maar verkent ook de mogelijkheden om die risico's te minimaliseren en beheersen. De verzamelde gegevens en inzichten zouden bij kunnen dragen aan nieuwe wet- en regelgeving en voor toekomstbestendig beleid op het gebied van biotechnologie moeten dienen.

Er zijn twee oproepen geweest om onderzoeksaanvragen in te dienen. De eerste oproep, gepubliceerd op 30 maart 2016, richtte zich op hedendaagse technieken en toepassingen van genetische modificatie. De nadruk lag op het aanleveren van wetenschappelijke kennis als input voor beleid en regelgeving (over bijvoorbeeld *shedding* in gentherapie, de overlevingskansen van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in het milieu of de ontwikkeling van nieuwe methodes voor risicobeoordeling). De tweede call, op 1 juli 2016, richtte zich op nieuwe en toekomstige technieken en toepassingen van moderne biotechnologie. In de tweede call was naast aandacht voor wetenschappelijke kennis over risico's van toepassingen ook aandacht voor het meewegen van veiligheidsoverwegingen in het onderzoek. De call noemde drie doorsnijdende thema's:

1. inherente veiligheid
2. de ontwikkeling van nieuwe methodes om risico's in te schatten en beoordelen
3. de aanpassing van bestaande risicobeoordelingsmethodes

In verband met inherente veiligheid verwees de call expliciet naar Safe-by-Design: "*How do we design modern biotechnology applications that are inherently safe throughout the product lifecycle, i.e. from idea to design to development, production, use, waste and re-use?*"⁴ Ten aanzien van de ontwikkeling van nieuwe methodes om risico's in te schatten en beoordelen werd opgemerkt dat nieuwe conceptuele kaders nodig zijn om een goede risicobeoordeling te doen van toekomstige ontwikkelingen in de moderne biotechnologie. Voorstellen in dit thema zouden inzicht moeten geven in specifieke risico's van een of meerdere biotechnologische toepassingen, en nieuwe benaderingen voorstellen om deze risico's te beoordelen en te beheersen. Voorstellen in het thema 'aanpassing van bestaande risicobeoordelingsmethodes' zouden voorstellen moeten doen om specifieke problemen van milieurisicobeoordelingen van ggo's aan te pakken als directe input voor beleid en risicobeoordeling. De combinatie van inhoudelijke onderwerpen en doorsnijdende thema's leidde tot de onderstaande matrix, waarbij voorstellen zich op ten minste een, en bij voorkeur meerdere van de cellen in deze matrix dienden te richten.

³ Zie de [Trendanalyse Biotechnologie 2016, Regelgeving ontregeld](#) van de COGEM uit 2016.

⁴ Ministerie IenW & TTW (2016). *Biotechnology and Safety Call 2: New and Future Modern Biotechnology Techniques and Applications in relation to Environmental Safety. Guidelines for funding proposals for research under the Biotechnology and Safety Programme, call 2* (p.8).

Tabel 1: Matrix van inhoudelijke onderwerpen en doorsnijdende veiligheidsthema's uit de tweede oproep voor aanvragen ⁵

		Cross-cutting safety issues		
Overview		Creating inherent safety	Finding new and alternative approaches to risk assessment and risk management	Adapting the current risk assessment method
New and future modern biotechnology developments	Advanced genome editing			
	Intentionally regulating gene expression			
	Modularisation	Proposals must address at least one of the cells in this matrix, but preferably several cells.		
	New forms of life (protocells, non-natural DNA & Amino acids)			
	Converging technologies			
	Safe and sustainable biotechnology			

In de tweede call werd nadrukkelijk aangegeven dat de opgedane kennis bruikbaar zou moeten zijn voor een brede verzameling stakeholders (onderzoekers en bedrijfsleven, risicobeoordelaars, beleidsmakers, het maatschappelijk middenveld en geïnteresseerd publiek). Zo zou het programma biotechnologisch onderzoek verbinden met de maatschappelijke implicaties van dat onderzoek. De call noemde in dit verband het begrip *Responsible Research and Innovation*. Het uitgangspunt van dit begrip is dat onderzoek en innovatie rekening moet houden met maatschappelijke implicaties en verwachtingen. Wetenschappers zouden bij het bedenken en ontwerpen van nieuwe technieken al moeten stilstaan bij veiligheid, zodat mogelijke nadelige effecten in het onderzoeksontwerp meegenomen kunnen worden. Dat vereist goed overleg tussen onderzoekers, beleidsmakers, toekomstige gebruikers en geestes- en sociale wetenschappers in een vroeg stadium van toepassing. Het programma zou zodoende de wetenschappelijke kennis moeten aanleveren die gebruikt kan worden om de ambitie van 'inherente veiligheid' van het ministerie van IenW te verwezenlijken.

⁵ Zie: *Biotechnology and Safety Call 2*, p.10.

2.1 De onderzoeksprojecten

In totaal 10 onderzoeksprojecten zijn eind 2017, begin 2018 van start gegaan (een korte samenvatting van de projecten wordt hieronder weergegeven). Het programma loopt tot 2022. De meeste onderzoeken waren op het moment van schrijven ongeveer halverwege de looptijd. De projecten onderzoeken de mogelijk nadelige effecten, gevaren en risico's van nieuwe en toekomstige biotechnologische toepassingen binnen de medische, agrarische en industriële sector. De onderzoeksdoelen variëren van het bepalen van specificiteit en bijwerkingen van mutagenese tot het inbouwen van veiligheidsmechanismen in industriële micro-organismen. Drie projecten (15791, 15792 en 15815) gebruiken de term Safe-by-Design in de titel of samenvatting.

Zoals gebruikelijk bij TTW-projecten hebben alle projecten een gebruikerscommissie die eens per half jaar bijeen komt en de voortgang van het project bespreekt. 'Gebruikers' zijn bedrijven die mogelijk van de toepassing gebruik maken, onderzoekers uit aanverwante wetenschapsgebieden, of vertegenwoordigers van betrokken instituten zoals de COGEM en het maatschappelijk middenveld. Daarnaast zitten in iedere gebruikerscommissie een medewerker van het ministerie van IenW en een medewerker van het RIVM om de link met beleid en risicobeoordeling te versterken. Drie projecten (15804, SafeChassis (15814) en T-TRIPP (15809)) hebben daarnaast een uitdrukkelijke interdisciplinaire component, waarbij biotechnologen samenwerken met filosofen, ethici of sociale wetenschappers. Het T-TRIPP project is het enige project dat beleidsonderzoek doet en geleid wordt door sociale wetenschappers. Het project richt zich op het verbeteren van de samenwerking tussen onderzoekers en beleidsmakers. Interdisciplinaire samenwerking ligt dus al in de doelstelling van het project besloten.

De projecten

1. Specificiteit en bijwerkingen van mutagenese met behulp van nuclelease-geïnduceerde breuken en Cas9-gemedieerde bewerkingen van het epigenoom in planten: identificatie en analyse van risico's en inbouw van intrinsieke veiligheid (15792).

In dit project wordt onderzocht welke bijwerkingen kunnen optreden tijdens of na gebruik van moderne locatiespecifieke nucleases (bijvoorbeeld CRISPR/Cas) voor het genereren van interessante mutaties in planten. Planten zoals de zandkrakel en tomaat zijn een uitstekend modelsysteem om mogelijk destructieve of ongewenste mutaties te onderzoeken. Het optreden van off-target mutaties, chromosoominstabiliteit en chromosoomdeleties zal bestudeerd worden en daarmee bijdragen aan de ontwikkeling van inherent veilige ofwel 'safe by design'-technologieën voor plantenkweek. Het onderzoek zal een uitgebreid overzicht opleveren van mogelijke bijwerkingen bij toepassing van deze technieken in planten dat nuttig zal zijn voor risicobeoordelaars en wetgevers.

2. Protein DOMINO: Risico's van blootstelling aan amyloïden (15784).

Amyloïde eiwitfibrillen worden steeds vaker gebruikt als nanomaterialen voor voedings- en technologische toepassingen. Recente publicaties suggereren dat amyloïde fibrillen andere eiwitten kunnen aanzetten tot misvouwing. In het geval van α -synuclein dat aanwezig is in de amyloïde plaques van mensen met de ziekte van Parkinson lijkt zelfs sprake van een prionachtige overdracht waarbij de samenklontering van heterologe lichaamseiwitten geïnduceerd wordt door het α -synuclein amyloïde.

Aangezien deze prionachtige eigenschappen mogelijk voor alle amyloïde eiwitfibrillen optreden is het van belang om tijdig de risico's te inventariseren die gepaard gaan met blootstelling aan amyloïden. In dit project wordt zo'n methode voor risico-evaluatie ontwikkeld.

3. Evaluatie van de veiligheid van aan de gastheer aangepaste oncolytische virussen voor de mens en zijn omgeving: cruciale studies met reovirus en Newcastle disease virus (15414).

Virale immunotherapie is veelbelovend voor de behandeling van agressieve nu nog onbehandelbare vormen van kanker. Bij deze behandeling krijgen patiënten genetisch gemodificeerde oncolytische virussen (OV's) toegediend. Voordat klinische toepassing overwogen kan worden moet vastgesteld worden of deze OV's veilig zijn voor de mens en zijn omgeving. Informatie over de verdeling, uitscheiding en overleving van deze OV's is cruciaal om de mogelijke risico's vast te stellen. Dit onderzoek zal gegevens genereren over twee kandidaat OV's voor mens en dier, te weten reovirus en Newcastle disease virus waarvan de biologische eigenschappen aangepast zijn om hun oncolytische toepassing te vergroten.

4. Kansen en veiligheid van nieuwe genmodificatietechnieken (15804).

De ontwikkeling van efficiënte genmodificatiesystemen zoals CRISPR/Cas bieden ongekennde nieuwe mogelijkheden in onderzoek, geneesmiddelontwikkeling en landbouw, maar roepen tegelijkertijd soms vragen op over de veiligheid voor de mens en zijn omgeving. Gezien de grote voordelen van deze genmodificatietechnieken is het zeer waarschijnlijk dat ze in de toekomst toegepast zullen worden. Daarom is het van belang om zowel de voordelen als mogelijke risico's in kaart te brengen en om strategieën te ontwikkelen om eventuele risico's te kunnen beheersen via techniek of regelgeving. In dit project worden twee specifieke toepassingen van geneditingstechnologie op deze aspecten onderzocht.

5. Op weg naar veilige toepassingen van de CRISPR/Cas9-technologie in schimmels (15807).

Dit project heeft tot doel om efficiënte protocollen te ontwikkelen voor de toepassing van de CRISPR/Cas9-technologie in schimmels en om de efficiëntie van deze technologie voor verschillende types van genetische modificatie te onderzoeken. Daarnaast worden de risico's van het gebruik van deze technologie onderzocht zowel wat betreft de betrouwbaarheid van de technologie als de risico's voor de mens en zijn omgeving door het traceren van de ontwikkelde mutanten. De genen die de pathogeniciteit van plantpathogenen beïnvloeden en de regulering van de productie van enzymen die plantenbiomassa afbreken worden onderzocht aangezien deze twee onderwerpen wetenschappelijk relevant zijn voor schimmels.

6. SafeChassis: Implementatie en evaluatie van veiligheidsmaatregelen voor de technologische ontwikkeling van een industrieel lifestyle-chassis (15814).

Dit project ontwikkelt technologische veiligheidsmaatregelen voor het milieu, de gezondheid en veiligheid voor het gebruik van *Pseudomonas putida* als chassis in industriële processen. Aan dit micro-organisme wordt momenteel gesleuteld om productie te ontkoppelen van groei en om zijn mogelijkheden voor industriële toepassingen uit te breiden. Onderzocht wordt of afhankelijkheid van meerdere voedingsstoffen en van synthetische aminozuren en strategieën om genoverdracht tussen de micro-organismen te beperken geschikt zijn als veiligheidsmaatregel. Bij dit onderzoek zullen in een vroeg stadium de maatschappij, beleidsmakers en milieuwetenschappers betrokken worden met behulp van workshops voor de ontwikkeling van test- en risico-evaluatiemethoden.

7. T-TRIPP: Tools voor de vertaling van risico-onderzoek naar beleid en praktijk (15809).

Hoe kunnen we ervoor zorgen dat risico-onderzoek naar bioveiligheid leidt tot kennis en tools die gebruikt kunnen worden voor beleid en praktijk? En andersom, hoe kunnen we de doelen van beleid vertalen naar technische implementatie ten dienste van de veiligheid van de mens en zijn omgeving? Met andere woorden, hoe kan de vertaalslag tussen wetenschap en beleid bijdragen tot bioveiligheid? Het doel van dit project is antwoorden te krijgen op deze vragen door deze verschillende domeinen van elkaar te laten leren tijdens de ontwikkelen van twee nieuwe tools – een protocol en een serious game – voor deze vertaalslag.

8. Veiligheid van synthetische replicon vaccins in het milieu: risico van RNA-recombinatie met wildtype virussen (15791).

Vaccins zijn essentieel om de verspreiding van infectieziekten in mensen en (landbouw)huisdieren te beheersen. Een nieuwe generatie vaccins gebaseerd op ingepakte, zichzelf vermenigvuldigende RNA moleculen (replicon particles, RPs) zijn 'safe by design'. RP-vaccins zijn zeer innovatief en combineren de effectiviteit van levende vaccins met het voordeel dat ze zich niet ongecontroleerd kunnen verspreiden en ziekte veroorzaken. Het veiligheidsprofiel van RP-vaccins is heel belangrijk voor registratie, maar onvoldoende bekend is of RP-vaccins kunnen recombineren met natuurlijk voorkomende wildtype virussen. Daarom wordt dit in dit project onderzocht.

9. Overdracht van antimicrobiële resistentiegenen en synthetisch DNA door transgene biosystemen in de natuur (15812).

Sinds de introductie in de jaren 40 van de vorige eeuw hebben antibiotica miljoenen levens gered. Het sterk toegenomen gebruik van antibiotica heeft echter tevens een snelle toename in antibioticumresistentie in bacteriepopulaties tot gevolg gehad. Daardoor staan we nu voor de uitdaging om infecties veroorzaakt door multiresistente bacteriën te bestrijden. Biosyntheseclusters van actinomyceten uit de natuur zijn een veelbelovende bron van nieuwe antibiotica. Om te voorkomen dat de producerende bacteriën zelf gevoelig zijn voor deze antibiotica, worden ze uitgerust met resistentiegenen. In dit project wordt het risico van verspreiding van deze resistentiegenen in het milieu onderzocht.

10. Onderzoek naar veiligheid door ontwerp ('safety by design') in nieuwe plantenveredelings technieken door het vergelijken van modificaties op basis van natuurlijke genen met klassieke verdelingsmethoden (15815).

Nieuwe plantenveredelings technieken bieden een grote verscheidenheid aan mogelijkheden om gewassen aan te passen aan de wensen van kwekers en consumenten. Onzekerheden over de veiligheid van deze nieuwe technieken en de daaruit volgende variëteiten blokkeren de ontwikkeling van geschikte wetgeving voor het gebruik van deze technieken. Als modelsysteem zullen resistentiegenen tegen aardappelziekte gebruikt worden. Vanuit technisch oogpunt wordt gestreefd naar 'safety by design' door de keuze van natuurlijke genen en modificatie techniek. De veiligheid van deze modificaties wordt onderzocht met nieuw te ontwikkelen protocollen om eventuele onbedoelde mutagene effecten te identificeren. Via andere protocollen zullen de voeder- en voedselveiligheid beoordeeld worden.

3. De interviews

36 onderzoekers zijn in de periode september - november 2020 per email uitgenodigd voor een interview. Bij de selectie van interviewkandidaten is geprobeerd om een of twee onderzoekers van elk van de projecten te spreken, met aandacht voor variatie in achtergrond, senioriteit (projectleiders en junior onderzoekers) en geslacht.⁶ Bijna driekwart van de geselecteerde onderzoekers heeft de uitnodiging aangenomen. Zes personen hebben niet gereageerd, en vier personen gaven aan geen tijd voor een interview vrij te kunnen maken.

In totaal 26 personen hebben tussen 3 september en 20 november deelgenomen aan een interview. Vanwege de coronacrisis zijn de interviews online gehouden. Onder de respondenten waren 11 vrouwen en 15 mannen: 13 projectleiders, 9 junior onderzoekers en 4 personen die een rol speelden in de organisatie en sturing van het TTW-programma (een vertegenwoordiger van NWO, een lid van de programmacommissie, een beleidsmedewerker van IenW en een adviseur van het RIVM). De duur van de interviews varieerde van 30 minuten tot ruim een uur. Van de 22 deelnemende onderzoekers waren er 15 werkzaam in de biotechnologie, en 7 in de geestes- en sociale wetenschappen (enkele van hen combineerden biotechnologische en sociaalwetenschappelijke expertise). Van elk van de 10 projecten is ten minste één onderzoeker geïnterviewd. Bij 9 van de 10 projecten hebben een of meer projectleiders een interview gegeven. Bij 7 van de 10 projecten hebben een of meer junior onderzoekers aan een interview deelgenomen. Een geanonimiseerd overzicht van de respondenten is opgenomen in bijlage A.

De interviews waren semigestructureerd: voor het gesprek werd gebruik gemaakt van een vragenlijst met vooraf bepaalde vragen per thema (de vragenlijst is opgenomen in bijlage B), maar de aard en het verloop van het gesprek bepaalden welke vragen aan bod kwamen en wanneer. De vragenlijst bouwde voort op een eerdere verkenning van mogelijkheden om een reflexieve component in technisch onderzoek gericht op Safe-by-Design in te bouwen.⁷ In die verkenning zijn vragen geformuleerd om reflectie op de technische en de bredere, niet-technische aspecten van Safe-by-Design te stimuleren. De volgende thema's kwamen in het gesprek aan bod:

- Het doel van het TTW-project, de rol van de onderzoeker en de stand van zaken in het onderzoek
- De rol van veiligheid in het onderzoek
- Dilemma's en kennisbehoeften ten aanzien van het meewegen van veiligheid
- Samenwerking met andere disciplines en/of stakeholders
- Suggesties en aanbevelingen voor maatregelen om aandacht voor veiligheid te vergroten in biotechnologisch onderzoek en in eventuele toekomstige aanvragen.

De bespreking van deze thema's leidde in alle gevallen tot geanimeerde gesprekken over uiteenlopende onderwerpen. De respondenten namen ruim de tijd voor het gesprek, waren open over de mogelijkheden en beperkingen om veiligheid in het onderzoek mee te wegen en

⁶ Overigens pretendeert het onderzoek op geen enkele manier representatief voor de onderzoekspopulatie te zijn. Het doel was vooral om een indruk te krijgen van verschillende visies en houdingen van onderzoekers ten aanzien van veiligheid.

⁷ Zie: [Modellen voor een reflexieve component in technisch onderzoek gericht op Safe-by-Design](#) (2019).

deden bruikbare suggesties. Wel vroegen enkelen zich af wat de aanleiding was voor de interviews en hoe het initiatief zich verhoudt tot lopende initiatieven zoals eerdere onderzoeken op het gebied van Safe-by-Design, het T-TRIPP project dat zich richt op samenwerking tussen onderzoekers en beleidsmakers, en de lopende discussies in de gebruikerscommissies. In de loop van het gesprek werden de bedoeling en de verwachte uitkomsten van de interviews doorgaans helder.

Bij de verwerking van de interviews zijn de reacties van respondenten eerst geanonimiseerd en geordend aan de hand van de bovenstaande thema's. Vervolgens is gezocht naar verbanden tussen de verschillende reacties. De interviewresultaten in het volgende hoofdstuk geven zo neutraal mogelijk weer hoe de respondenten op de thema's gereageerd hebben. Hoofdstuk 5 reflecteert vervolgens op de bevindingen: wat zeggen de interviewresultaten over de mogelijkheden en beperkingen om veiligheidsoverwegingen in biotechnologisch onderzoek aan de orde te stellen?

4. Interviewresultaten

In dit hoofdstuk worden de reacties van respondenten op de thema's uit de vragenlijst samengevat. Vanwege de open structuur van de interviews zijn de antwoorden niet een-op-een te vergelijken, maar de interviews laten wel duidelijke overeenkomsten en verschillen zien in de houdingen van onderzoekers ten aanzien van veiligheid. Hieronder worden die overeenkomsten en verschillen per thema uitgewerkt.

4.1 De rol van veiligheid in het onderzoek

Uit de interviews kwam naar voren dat onderzoekers zich over het algemeen terdege bewust zijn van de noodzaak om aan te tonen dat nieuwe biotechnologische toepassingen veilig zijn. De druk van de publieke opinie wordt gevoeld: vanwege de turbulente maatschappelijke discussie rond genetisch gemodificeerde gewassen in Europa zijn respondenten beducht voor negatieve publieke percepties van biotechnologie. Die bezorgdheid maakt het wel lastig om een open gesprek over de veiligheid van biotechnologie te voeren. De verkenning van mogelijke risico's wordt al snel ervaren als controle ('zijn jullie wel veilig bezig?'). Volgens een aantal onderzoekers leeft de misvatting bij het publiek dat biotechnologen alleen maar nieuwe toepassingen willen ontwikkelen en zich niet om de veiligheid van toepassingen bekommeren. Ze merken op dat risicoanalyse en vragen rond veiligheid en acceptatie van nieuwe toepassingen vaak al in het onderzoek worden meegenomen, maar dat die vragen niet zo expliciet behandeld worden.

Veiligheid is een veelvormig begrip

Uit de uiteenlopende reacties van respondenten op de vraag naar de rol van veiligheid in hun onderzoek blijkt ook de veelvormigheid van het begrip 'veiligheid' in de biotechnologie. Alle respondenten werken aan veiligheid, en uit de interviews spreekt een duidelijke betrokkenheid met het onderwerp, maar in elk van de projecten wordt er op een geheel andere wijze invulling aan gegeven. De betekenis van het begrip is afhankelijk van het *toepassingsgebied* en de *fase van het innovatieproces* waar het onderzoek zich afspeelt.⁸ Zo richt een van de projecten zich op het inbouwen van genetische beveiligingsmechanismen in micro-organismen. Veiligheid komt hier aan de orde als ontwerpvrage in de vroegste fase van innovatie: kunnen microben zo aangepast worden, dat ze niet buiten het lab kunnen overleven? Andere projecten onderzoeken de voorwaarden voor toelating van nieuwe medische toepassingen zoals viro-immunotherapie ter behandeling van kanker of nieuwe vaccins op basis van *replicon particles*. Veiligheid komt hier tot uitdrukking als risicoanalyse ter voorbereiding op de ontwikkelfase: zijn er mogelijk nieuwe risico's voor mens en milieu verbonden aan de nieuwe behandelmethoden? Weer andere projecten richten zich op de effecten van nieuwe plantveredelings technieken zoals *genome editing*. Veiligheid heeft in deze projecten betrekking op risicoanalyse ter voorbereiding op de marktphase: zijn gewassen op

⁸ Voor de indeling in fasen van het innovatieproces is gebruikt gemaakt van het voorstel van de leden van de werkgroep groene biotechnologie voor bouwstenen voor toekomstbestendig biotechnologiebeleid, zie: [De stand van de gedachteswisseling over modernisering van het biotechnologie-beleid](#) (p.12), Bureau KLB, 15 oktober 2018.

basis van nieuwe verdelingstechnieken even veilig voor mens en milieu als traditionele varianten? Het begrip 'veiligheid' kan dus betrekking hebben op het biologisch ontwerp van ggo's of op de inschatting van mogelijke gezondheids- en milieueffecten van nieuwe toepassingen, maar ook op veilig werken in het lab of voldoen aan de regelgeving met betrekking tot veiligheid.

Meningen ten aanzien van veiligheid en Safe-by-Design lopen uiteen

Wel zijn sommige onderzoekers van mening dat de biotechnologie teveel onder het vergrootglas ligt: dat toepassingen alleen worden toegestaan als ze ten hoogste verwaarloosbare risico's hebben, terwijl de regels in andere toepassingsgebieden minder strikt zijn. Daarbij komt dat het in principe onmogelijk is om vooraf onomstotelijk aan te tonen dat nieuwe toepassingen veilig zijn (al was het maar omdat de veiligheid van een product mede door het gebruik bepaald wordt). Het is hoogstens mogelijk om aan te tonen dat er zich geen negatieve effecten van de toepassing voordoen. Volgens deze respondenten is geen enkele toepassing vrij van risico's: nieuwe ontwikkelingen gaan per definitie met nieuwe onzekerheden gepaard.

Als voorbeelden van doorgesloten regelgeving noemen de onderzoekers de milieurisico-beoordeling voor nieuwe medische toepassingen en de uitspraak van het Europees Hof van Justitie uit 2018 dat producten van moderne mutagenesetechnieken als CRISPR/Cas wettelijk als ggo's behandeld moeten worden. Volgens de onderzoekers liggen onrealistische verwachtingen aan deze regelgeving ten grondslag, en leidt het tot onwerkbaar situaties. Bij de milieurisicobeoordeling van nieuwe gentherapietrialen is volgens medisch onderzoekers de balans in de afweging van kansen en risico's teveel doorgeslagen naar veiligheid, ten koste van de mogelijkheid om patiënten te genezen. Een vergelijkbaar punt wordt gemaakt in relatie tot *genome editing*. De Hofuitspraak leidt er volgens de onderzoekers toe dat de ontwikkel- en innovatieactiviteiten zich buiten Europa verplaatsen, terwijl de eindproducten nog steeds op de Europese markt zullen komen zonder dat het vast te stellen is met welke verdelingstechniek het gewas tot stand is gekomen.

Dit ongenoegen over de regelgeving werkt bij een aantal onderzoekers door in hun houding ten aanzien van veiligheid. Gevraagd naar wat voor hen de term 'Safe-by-Design' betekent, geven deze respondenten aan dat Safe-by-Design een restrictief begrip is: *"Het mag alleen, als het 100% veilig is"*. Voor hen betekent Safe-by-Design dat alle risico's bij voorbaat zijn uitgebannen. Ze zijn van mening dat de aandacht voor veiligheid ten koste gaat van de mogelijke voordelen van innovatie: *"De nadruk op veiligheid maakt het per saldo onveiliger"*. Zo leidt de behoefte om risico's te voorkomen in de medische biotechnologie voor hen bijvoorbeeld tot sterfte aan kanker die voorkomen had kunnen worden als het nemen van meer risico toegestaan zou zijn.

Anderen daarentegen zijn positiever over het begrip Safe-by-Design. Ze zien het als een richtinggevend ideaal: *"Denk vooraf na over de potentiële risico's. Neem die overwegingen mee zodat het proces voldoet aan alle regels en aan je eigen veiligheidsgevoel."* Het idee dat veiligheid een intuïtie of gevoel is dat verder gaat dan het volgen van de regels, wordt door meerdere onderzoekers gedeeld: *"Regels zijn regels, maar soms krijg je een onderbuikgevoel. Er zijn dingen die volgens de wet mogen, maar die zou ik toch niet willen doen. Onderzoekers hebben ook een moreel besef."* Sommige onderzoekers zien veiligheidsoverwegingen als een welkome

aanvulling op de methoden die een onderzoeker ter beschikking staan: *“This won't spoil your work. You can do this in parallel. It complements the work.”*

Anderen interpreteren Safe-by-Design als een veiligheidsnorm: *“Safe-by-Design is als het product net zo veilig is als andere bewezen veilige producten.”* Voor de onderzoekers die deze invulling aan het begrip geven, gaat het erom de risico's van de modificatie zo helder mogelijk in kaart te brengen om een goede vergelijking te kunnen maken tussen het nieuwe product en vergelijkbare, traditionele producten.

Enkele respondenten verbinden het begrip aan de maatschappelijke verantwoordelijkheid van de onderzoeker: *“Wat betekent het nadenken over veiligheid in bredere maatschappelijke context voor mijn verantwoordelijkheden als onderzoeker?”* (overigens zijn het voornamelijk de respondenten met een geestes- en sociaalwetenschappelijke achtergrond die de maatschappelijke aspecten benadrukken).

4.2 Dilemma's en kennisbehoeften ten aanzien van het meewegen van veiligheid

Aan de onderzoekers is gevraagd of ze specifieke dilemma's of kennisbehoeften hadden ten aanzien van het meewegen van veiligheid in het onderzoek. Uit de reacties komt niet zozeer een behoefte aan specifieke technische ondersteuning (zoals methoden, technieken of praktische informatie) naar voren. De vraag hoe je veiligheidsoverwegingen aan de orde stelt, wordt doorgaans niet als een probleem gezien. De focus van de onderzoekers ligt bij het opbouwen van wetenschappelijke kennis zoals het bepalen van de mate van off-target mutaties bij *genome editing*, de mogelijkheid van DNA-overdracht tussen micro-organismen, of de effecten van blootstelling aan amyloïde eiwitfibrillen. Ze zien voor zichzelf voornamelijk een rol weggelegd in het aanleveren van dit type gegevens, en zien het niet per definitie als hun taak om de kansen en risico's van het onderzoek zelf af te wegen. De ondersteuning die onderzoekers van beleidsmakers zouden willen, ligt dan ook vaak niet op het niveau van hulp bij het maken van die afwegingen tijdens de uitvoering van het onderzoek, maar vooral op het niveau van het verduidelijken (en waar mogelijk verruimen) van de regelgeving.

De focus op novelty in wetenschappelijk onderzoek belemmert aandacht voor veiligheid

Meerdere respondenten benoemen wel een belemmering om veiligheid in het onderzoek centraal te stellen. Ze geven aan dat onderzoek toch vooral gedreven wordt door *novelty*, het opdoen van nieuwe wetenschappelijke inzichten. Het doen van validaties voor risicobeoordeling wordt niet gezien als baanbrekend onderzoek en is minder goed te publiceren. *High-impact journals* zijn vooral geïnteresseerd in fundamenteel nieuwe inzichten. De aio, die doorgaans toch het grootste deel van het onderzoekswerk uitvoert, moet promoveren, en doet dat het liefst op basis van publicaties in vooraanstaande tijdschriften. Een artikel in een minder toonaangevend tijdschrift voegt niet veel toe aan het CV. Het gevolg is dat het voor onderzoekers lastig is om dit type onderzoek centraal te stellen. Risicoanalyse wordt dus veelal gezien als een activiteit die *naast* het fundamentele onderzoek gedaan moet worden.

Daarom geven sommige onderzoekers aan dat budget voor onderzoek naar risico's (of andere bijkomende vragen zoals ethische en maatschappelijke aspecten) ten koste gaat van wat zij zien als hun primaire taak, en zou er voor deze extra taken dan ook extra budget moeten komen.

4.3 Samenwerking met andere disciplines en/of stakeholders

De onderzoekers op het terrein van de biotechnologie zijn ook bevraagd naar hun bevindingen met samenwerking met andere disciplines en/of stakeholders. Die interactie vindt in de projecten vooral plaats via de gebruikerscommissies. Daarnaast werken de onderzoekers in enkele projecten samen met filosofen en ethici en sociale wetenschappers.

De gebruikerscommissies

Over het algemeen zien de respondenten de gebruikerscommissies als een interessant experiment. Discussies met mensen die wat verder van het onderzoek afstaan worden als nuttig ervaren, en blijken soms tot nieuwe inzichten te leiden. Gebruikerscommissies zijn volgens de respondenten een middel om de realiteitszin van de onderzoeker in de gaten te houden: *“het houdt een spiegel voor”*. Wel blijken de discussies in de gebruikerscommissies vaak wat verder weg te staan van het onderzoek in het lab. De vertaalslag van de wetenschappelijke inhoud naar de toepassing blijft lastig; puur wetenschappelijke presentaties zijn voor buitenstaanders moeilijk te volgen. Omgekeerd is het lastig om bredere vragen over de mogelijke gevolgen van de toepassing te verbinden aan de concrete keuzes die in het lab gemaakt worden. Voor de gebruikers die dicht bij het onderzoek staan (bedrijven die mogelijk in de toekomst van de toepassing gebruik zullen maken, of onderzoekers uit nabijgelegen onderzoeksgebieden) is het vaak eenvoudiger om te volgen, zodat de discussie meer de diepte in kan.

Toch lijkt de aanwezigheid van risico-onderzoekers van het RIVM en beleidsmakers van IenW soms tot geheel nieuwe inzichten te leiden. In sommige gevallen werd juist door de gebruikerscommissies gaandeweg duidelijk wat de beleidsrelevantie van de opgedane kennis kan zijn. Zo verkent een van de onderzoeksprojecten de mogelijke overdracht van antibioticaresistentiegenen tussen micro-organismen: hoe vindt dit type DNA-overdracht plaats, en hoe vaak komt het voor? De onderzoekers onderzochten ook de effectiviteit van verschillende sterilisatiemethoden: is het mogelijk dat DNA-fragmenten van micro-organismen na afdoding intact blijven? De beleidsrelevantie van deze onderzoeksvragen is niet ver weg: als antibioticaresistentie inderdaad door micro-organismen overgedragen kan worden en DNA-fragmenten na sterilisatie intact blijven, dan zouden genconstructen uit de industrie mogelijk ook door micro-organismen in rioolwaterzuiveringsinstallaties opgenomen kunnen worden, en daarmee bijdragen aan het groeiende probleem van antibioticaresistentie.

Deze inzichten leidden tot constructieve gesprekken tussen de onderzoekers en risicobeoordelaars in de gebruikerscommissie: hoe kunnen de bevindingen uit het onderzoek vertaald worden naar bruikbare gegevens voor de risicobeoordeling? Hoe groot is het risico? Heeft het gevolgen voor de toepassing van sterilisatiemethodes? De oorspronkelijke, fundamentele onderzoeksvraag blijkt dus relevant te zijn voor zowel de technische onderzoekers als de risicobeoordelaars, hoewel het niet altijd evident is hoe inzichten vanuit het onderzoeksveld vertaald kunnen worden naar de regelgeving. Juist de toenadering tussen de onderzoekers en beleidsmakers, en daarmee tussen de werelden van onderzoek, risicoanalyse en beleid, wordt gewaardeerd. Zowel de onderzoekers als de gebruikers krijgen gaandeweg meer inzicht in de mogelijke gevolgen, en daarmee de beleidsrelevantie van het onderzoek.

Projecten met een interdisciplinaire component

Respondenten uit de drie projecten met een interdisciplinaire component staan over het algemeen positief tegenover samenwerking. Ze benadrukken het belang van gezamenlijk leren tussen technisch onderzoekers, beleidsmakers en geestes- en sociale wetenschappers. In deze projecten wordt het begrip 'veiligheid' vaak breder geïnterpreteerd, en worden de maatschappelijke implicaties van het onderzoek over het algemeen nadrukkelijker gethematiserd. Zo vindt in project 15804 ethisch parallelonderzoek plaats naar de ethische en maatschappelijke consequenties van *gene drives*. Er vindt regelmatig uitwisseling plaats tussen de technisch onderzoekers en de betrokken ethici, al zijn de overwegingen uit het ethisch parallelonderzoek niet expliciet geïntegreerd in de technische component. In het project SafeChassis (15814) werken technisch onderzoekers nauw samen met techniekfilosofen om de discussie over veiligheidsoverwegingen in het lab te verbreden. Volgens de betrokken filosoof was het nog niet mogelijk om deze discussie direct te vertalen naar onderzoekskeuzes in het lab, maar leidde het wel tot een verbreding van veiligheidsoverwegingen bij onderzoekers. In het T-TRIPP project (15809) tenslotte worden instrumenten ontwikkeld om wederzijds leren tussen biotechnologen en beleidsmakers mogelijk te maken. De interdisciplinaire samenwerking ligt dus al besloten in de doelstellingen van het project.

4.4 Suggesties voor maatregelen om aandacht voor veiligheid te vergroten

Ter afsluiting van de interviews werd aan respondenten gevraagd of ze suggesties hadden ten aanzien van het vervolg van het TTW-programma, tips voor het ministerie om aandacht voor veiligheid en Safe-by-Design te stimuleren, of suggesties voor eventueel vervolgonderzoek naar biotechnologie en veiligheid. De respondenten zijn overwegend positief over het onderzoeksprogramma. Ze vinden het programma goed in elkaar zitten: *"Ik was positief verrast, het was zelfs een beetje boven verwachting."* Daarbij worden door sommigen de gebruikerscommissies genoemd, en met name de interactie met risico-onderzoekers en beleidsmakers.

Maak duidelijk wat de verwachte uitkomsten van het programma zijn.

Onderzoekers gaven wel aan dat ze meer duidelijkheid zouden willen over de verwachte uitkomsten van hun onderzoeksproject. Moet het programma vooral leiden tot wetenschappelijke kennis over risico's, of gaat het om bredere reflectie op de mogelijkheden om risico's in biotechnologisch onderzoek mee te wegen? Sommigen hadden het idee dat er verwachtingen van hun project zijn die ze met het onderzoeksvoorstel dat ze hebben ingediend niet kunnen inlossen. Ze zouden afgerekend willen worden op wat ze aangevraagd hebben, niet op vragen die volgens hen geen onderdeel van het onderzoek zijn. Het is ook niet voor alle onderzoekers duidelijk hoe de onderzoeksresultaten geacht worden bij te dragen aan beleid. Technisch onderzoekers zijn niet altijd bekend met beleid en regelgeving, en zien zichzelf niet per definitie als de aangewezen persoon om daar een bijdrage aan te leveren.

Bouw voort op de kennis die is ontwikkeld

Meerdere onderzoekers gaven aan dat het van belang is om voort te bouwen op de kennis die in dit TTW-programma wordt ontwikkeld. Hoewel ze zich ervan bewust zijn dat het niet gebruikelijk is om onderzoeken doorgaand te financieren, is het verzamelen van wetenschappelijke kennis voor biotechnologie en veiligheid een kwestie van de lange adem. De projecten beginnen volgens de onderzoekers nu net resultaten op te leveren die bruikbaar zijn voor onderzoek, beleid en regelgeving. Het zou volgens hen zonde zijn als een volgende serie projecten door geheel andere groepen gedaan zou worden, omdat die groepen tot op zekere hoogte weer van voren af aan zouden moeten beginnen.

Zorg voor waardering voor onderzoek naar veiligheid

Zoals hierboven is aangegeven, vormt de nadruk op *novelty* een belemmering voor de aandacht voor onderzoek naar veiligheid. Daarom zou er volgens sommige onderzoekers meer waardering moeten zijn voor onderzoek naar veiligheid:

“People want to publish quickly. They don’t want to waste time on considering side effects. If you want to take safety into account, then the number of publications shouldn’t be the only measure for giving grants. People doing all the safety work just can’t compete with that. So this additional work should be acknowledged and rewarded.”

Bied cursussen aan over veiligheid en biotechnologie

Vooraf de junior onderzoekers geven daarnaast aan behoefte te hebben aan verduidelijking van de verwachtingen. Ze hebben geen duidelijk beeld van de wijzen waarop veiligheidsoverwegingen in het onderzoek aan de orde zouden kunnen of moeten komen buiten voldoen aan de veiligheidsregels in het lab. Ze stelden voor dat cursussen voor jonge onderzoekers in de biotechnologie over veiligheid ontwikkeld zouden moeten worden: *“Wat is het verschil biosafety en biosecurity? Wat is Safe-by-Design? Hoe kunnen we het verbeteren?”*

5. Discussie

De interviewresultaten geven een beeld van de uiteenlopende manieren waarop veiligheid in de verschillende projecten aan de orde komt. Zoals gezegd is het niet de bedoeling van dit verslag om het TTW-programma te evalueren, maar duidelijk is wel dat de oproep voor aanvragen heeft geresulteerd in een gevarieerde verzameling van projecten die allemaal op hun eigen wijze een relevant veiligheidsaspect aan de orde stellen. Elk van deze projecten leidt tot wetenschappelijke inzichten in de risico's en onzekerheden van nieuwe biotechnologische toepassingen. De projecten bieden beter inzicht in de frequentie en aard van ongewenste mutaties als gevolg van *genome editing*, de potentiële milieurisico's van oncolytische virussen en synthetische repliconvaccins, de mate en wijze van DNA-overdracht tussen micro-organismen en de mogelijke gevolgen van blootstelling aan amyloïde eiwitfibrillen.

Elk van deze onderzoeken zou een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan risicobeoordeling, biotechnologiebeleid en -regelgeving. De methodische onderbouwing van de milieurisico's (of de afwezigheid daarvan) van medische toepassingen is onontbeerlijk voor de milieurisicobeoordeling. Beter inzicht in de frequentie en aard van ongewenste mutaties als gevolg van CRISPR/Cas is van groot belang voor de toekomst van *genome editing*, zowel voor de industriële als de agrarische toepassingen. Beter begrip van de wijzen waarop amyloïde eiwitfibrillen andere eiwitten al dan niet aanzetten tot fibrilvorming is essentiële informatie voor de toelating van voedingsproducten die deze materialen bevatten. De onderzoeksresultaten zijn dus niet alleen wetenschappelijk interessant, maar mogelijk ook beleidsmatig relevant. Wel is deze beleidsrelevantie – halverwege de looptijd van het programma – vooral nog in potentie aanwezig. In hoeverre die potentie gerealiseerd wordt, is deels afhankelijk van verder overleg in de gebruikerscommissies. In hoofdstuk 3 is al beschreven hoe het onderzoek naar DNA-overdracht tussen micro-organismen leidde tot samenwerking tussen de onderzoekers en risicobeoordelaars. Zoals dat gesprek in het komende jaar verder vorm krijgt, zo zou in de andere projecten ook de beleidsrelevantie van de onderzoeksresultaten in beeld kunnen komen.

5.1 Wederzijds leren verdient verdere aandacht

Het is nog wel de vraag wat de projecten ons in meer algemene zin leren over het meewegen van veiligheid in biotechnologisch onderzoek. Zoals een van de respondenten aangaf: *“Wat kan de beleidsmaker ermee? Je hebt straks 10 proefschriften en een aantal wetenschappelijke artikelen: maar wat hebben we er verder van geleerd? Wat voor aanbevelingen kunnen we doen over de inrichting van het onderzoek, voorwaarden aan uitkomsten, of de verwachte rol van onderzoekers?”* Dit vraagt om bredere reflectie op de uitkomsten van het programma. Het TTW-programma had immers ook als doel om te verkennen hoe wetenschappers bij het bedenken en ontwerpen van nieuwe technieken al zouden kunnen stilstaan bij veiligheid. Het programma was daarmee in zekere zin een experiment op zich: hoe zouden veiligheidsvragen in biotechnologisch onderzoek aan de orde gesteld zouden moeten worden? Op welke momenten is het zinvol om veiligheidsoverwegingen aan de orde te stellen? Hoe moeten ze aan de orde gesteld worden? En hoe moet er aan die overwegingen gehoor worden gegeven?

Om die vragen te beantwoorden is verdere discussie nodig tussen onderzoekers, beleidsmakers, regelgevers en geestes- en sociale wetenschappers over veiligheid in brede zin: welke gevolgen van nieuwe toepassingen kunnen we ons *voorstellen*? En hoe houden we in een

vroeg stadium van wetenschappelijke ontwikkeling rekening met de *mogelijke* consequenties van nieuwe technieken? Veiligheid in het onderzoek is dus geen vaststaand gegeven of toetsbaar aan veiligheidsnormen, maar een afweging die vraagt om het maken van keuzes op basis van onvolledige en onzekere kennis. Deze bredere vragen rond veiligheid komen in de projecten met een interdisciplinaire component wel aan de orde, maar die projecten zijn in de minderheid. In verreweg de meeste projecten is het onderzoek uitsluitend gericht op het aanleveren van wetenschappelijke kennis. Van alle 'technische' aio's in het programma is er slechts een die daadwerkelijk deelneemt aan interdisciplinaire samenwerking – en zelfs die aio gaf aan dat deze samenwerking, hoe interessant ook, uiteindelijk ten koste gaat van het 'echte' (biotechnologische) werk.

In het tweede deel van het onderzoeksprogramma zou daarom verder verkend kunnen worden hoe de bredere discussie over veiligheid tussen onderzoekers, beleidsmakers en geestes- en sociale wetenschappers verder vorm kan krijgen. Wederzijds leren zou bijvoorbeeld gethematiseerd kunnen worden op aankomende programmadagen, waarbij onderzoekers bespreken onder welke voorwaarden de interactie in de gebruikerscommissies tot zinvolle uitkomsten leidt. Het T-TRIPP project, waarin het wederzijds leerproces tussen onderzoekers en beleidsmakers zelf onderwerp van onderzoek is, zou hier een begeleidende rol in kunnen spelen, al dan niet met gebruikmaking van de instrumenten die in het project ontwikkeld worden zoals een protocol voor wederzijds leren en een *serious game*.

5.2 Een bredere discussie over veiligheid vraagt iets van alle betrokkenen

Daarmee wordt wel meteen een uitdaging blootgelegd, want een deel van de onderzoekers ziet geen rol voor zichzelf weggelegd in deze bredere discussie over veiligheid. Ze zien het als hun taak om wetenschappelijke kennis te genereren, en laten de vraag naar veiligheid graag over aan risicobeoordelaars en beleidsmakers. Een van de onderzoekers gaf aan dat veiligheidsvraagstukken eigenlijk niet in NWO-onderzoek aan de orde zouden moeten komen, omdat NWO-onderzoek gericht is op fundamenteel wetenschappelijke kennis. Vragen over risicoanalyse zouden bij uitvoeringsorganisaties zoals TNO of Wageningen Research ondergebracht moeten worden. De voorgestelde arbeidsdeling tussen wetenschappers, contractonderzoekers en beleidsmakers is deels begrijpelijk: biotechnologisch onderzoek en risicobeoordeling vragen om andersoortige expertise, en de onderzoeker kan niet overal voor verantwoordelijk gesteld worden. Maar het verleggen van de verantwoordelijkheid voor veiligheid gaat voorbij aan de centrale rol van de onderzoeksgemeenschap als aanjager en ontwikkelaar van nieuwe toepassingen – en de mogelijke risico's die daarmee gepaard gaan.

Veiligheid is een gedeelde verantwoordelijkheid, die vraagt om de combinatie van wetenschappelijke expertise, inzicht in beleid en regelgeving en kennis van de maatschappelijke context. Onderzoekers zijn degenen die verreweg het best op de hoogte zijn van de stand van de technologie, en daarmee in principe van de mogelijke risico's. Risicobeoordelaars zijn afhankelijk van de onderzoeker voor de beste inschatting van de mogelijke gevolgen van de nieuwe techniek.

Een bredere discussie over veiligheid vraagt daarom van de onderzoekers dat ze over de grenzen van het eigen onderzoekveld heen kijken. Tijdens het werken aan nieuwe technologie kan de onderzoeker op het spoor komen van mogelijke gevolgen die vragen om een afweging van de risico's. Sommige respondenten gaven aan het daar moeilijk mee te hebben. De

wetenschappelijke benadering is om onzekerheden zoveel mogelijk te reduceren tot parameters die benoemd, gekwantificeerd en beheerst kunnen worden. Het gevolg van die benadering is dat het antwoord op veiligheidsvragen wordt gezocht in het vaststellen van bandbreedtes, grenswaarden en normstellingen, terwijl veiligheidsbewustzijn er juist om gaat zo expliciet mogelijk met onzekere keuzes om te gaan: keuzes waarvan je niet *kunt* weten hoe ze uit gaan pakken – en die keuzes toch zo goed mogelijk te maken. Om die reden gaven sommige onderzoekers in de interviews ook aan dat de link met beleid of risicobeoordeling spannend voor ze was: in hoeverre zijn de gegevens van een enkel onderzoek voldoende betrouwbaar om beleid op te baseren? Maar dat is wel de realiteit waar beleidsmakers en risicobeoordelaars mee te maken hebben.

Omgekeerd vraagt de samenwerking met onderzoekers ook iets van beleidsmakers en risicobeoordelaars. Zoals de onderzoekers terecht aangeven, is het onmogelijk om alle risico's van nieuwe technieken al bij voorbaat uit te bannen. Het meewegen van veiligheid in een vroeg stadium van onderzoek biedt geen garanties dat toepassingen geen risico's meer met zich meebrengen. Veiligheid is geen producteigenschap. Veiligheid is een functie van de wijze waarop een product gebruikt wordt. Een hamer kan dienst doen als een nuttig stuk gereedschap of een moordwapen. Medicijnen kunnen gebruikt worden om ziektes te behandelen, maar kunnen bij verkeerd gebruik ernstige schade aanrichten. Zelfs water is in voldoende hoeveelheden binnen twee minuten dodelijk. De uiteindelijke veiligheid kan dus niet 'aan de voorkant' van technologische ontwikkelingen gegarandeerd worden. Wie de vruchten van innovatie wil plukken, zal moeten accepteren dat nieuwe toepassingen onvermijdelijk gepaard gaan met onzekere risico's. Wel is het mogelijk om een product zo te ontwerpen, dat de kans op onveilige situaties tijdens gebruik zo veel mogelijk afneemt. Het handvat van een hamer kan opgeruwd worden, zodat de steel minder snel uit de hand van de gebruiker glijdt. Elektrische apparaten kunnen gezekerd worden. Aandacht voor de veiligheid bij het ontwerp verkleint de kans op onveilige situaties tijdens gebruik.

Waar het om gaat, is in samenspraak met de onderzoekers te verkennen wat mogelijke gevolgen van nieuwe toepassingen zouden kunnen zijn en hoe daarop ingespeeld kan worden. De ervaringen met de gebruikerscommissies in het TTW-programma geven aanwijzingen hoe de samenwerking tussen onderzoekers, risicobeoordelaars en beleidsmakers tot inzichten leidt die voor alle partijen relevant zijn. Het is lastig te voorspellen op welke momenten het gesprek tot beleidsrelevante inzichten leidt. Het moment waarop de uitwisseling voor beide partijen van het onderzoek zinvol blijkt, is een continue zoektocht. Wel is duidelijk dat *zonder* de richtinggevende vragen van de risicobeoordelaar of beleidsmaker de kans klein is dat de onderzoeksresultaten zullen aansluiten op hun specifieke vragen en behoeftes.

In die brede discussie over veiligheid ligt de bredere relevantie van het TTW-programma: als het programma een indicatie kan geven van de voorwaarden waaronder anticipatie van risico's op een zinvolle manier leidt tot bijsturing van keuzes, waarbij onderzoekers en beleidsmakers niet tegenover elkaar staan in een gepolitiseerd debat over de reikwijdte van de regelgeving in het hier en nu maar gezamenlijk werken aan een goede inschatting van mogelijke risico's van nieuwe toepassingen van moderne biotechnologie, dan kan het programma daarmee een essentiële bijdrage leveren aan de modernisering van het biotechnologiebeleid.

6. Suggesties voor Safe-by-Design in de biotechnologie

Dit afsluitende hoofdstuk plaatst de bevindingen van deze verkenning binnen de bredere doelstelling van het ministerie van IenW om Safe-by-Design te stimuleren. Het ministerie werkt samen met onderzoeksinstituten en bedrijven aan een onderzoeksagenda voor Safe-by-Design op vier primaire beleidsterreinen: chemische stoffen, biotechnologie, nanotechnologie en de (petro)chemische industrie.⁹ Welke aanwijzingen bieden de ervaringen uit het TTW-programma ten aanzien van de verdere ontwikkeling van Safe-by-Design in de biotechnologie?

6.1 Kijk naar de 'voorkant' van biotechnologische innovatie

De biotechnologie is mogelijk het beleidsterrein bij uitstek waar Safe-by-Design een positieve bijdrage kan leveren. Vanwege de combinatie van razendsnelle technologische ontwikkelingen, beperkte voorspelbaarheid, complexe regelgeving, grote belangen en verhitte maatschappelijke discussie is het juist in de biotechnologie van belang om beter te worden in het inschatten en minimaliseren van mogelijke risico's van nieuwe toepassingen in een vroeg stadium van wetenschappelijke ontwikkeling. Safe-by-Design gaat over het meewegen van veiligheidsoverwegingen in ontwerpkeuzes aan de 'voorkant' van innovatie. De pogingen om veiligheidsmechanismen in micro-organismen in te bouwen in het SafeChassis-project (15814) zijn daar een mooi voorbeeld van.

Safe-by-Design laat zich in de biotechnologie echter zo mogelijk nog lastiger definiëren dan in de chemie of nanotechnologie. Ten eerste zijn gedragingen van levende materie minder voorspelbaar en controleerbaar dan die van chemische stoffen. Dat maakt het veel moeilijker om de gevolgen van nieuwe technieken in kaart te brengen (wat in de chemie en nanotechnologie overigens ook al niet eenvoudig is),¹⁰ laat staan om algemene werkwijzen te benoemen waarmee negatieve effecten kunnen worden voorkomen. Daarnaast wordt biotechnologie toegepast in totaal verschillende toepassingsgebieden (medisch, agrarisch en industriële productie) met een geheel eigen dynamiek.

Dat vraagt om een vooruitziende benadering, waarin mogelijke effecten van toekomstige ontwikkelingen worden verkend. De mogelijke winst van het anticiperen op risico's kan zijn dat problemen door ongewenste gevolgen niet achteraf opgelost hoeven te worden. Die vroege signaleringsfunctie is juist voor de biotechnologie van belang. Want vanwege de snelle ontwikkelingen houdt de risicobeoordeling mogelijk geen gelijke tred met de ontwikkelingen in het lab. Welke ontwikkelingen in de biotechnologie gaan snel? Welke problemen doen zich

⁹ Zie de [website van het ministerie van IenW over Safe-by-Design](#).

¹⁰ Voor een uitgebreidere bespreking van de kansen en beperkingen om veiligheidsoverwegingen in de chemie te integreren, zie deze eerdere verkenningen die zijn uitgevoerd als onderdeel van een bredere omgevingsanalyse van Safe-by-Design door het RIVM:

- [Over substitutie van gevaarlijke stoffen](#), door Kees Le Blansch, Bureau KLB, 2019.
- [Leren van Safer Chemicals voor Safe-by-Design?](#) door Daan Schuurbijs, De Proeffabriek, 2019.
- [Leren van Green Chemistry voor Safe-by-Design](#) door Daan Schuurbijs, De Proeffabriek, 2019.
- Quicksan van tools en initiatieven voor Safe-by-Design (met de nadruk op chemische stoffen), door Dr. Kees Le Blansch, Lise de Boer en Daan Schuurbijs, De Proeffabriek, 2019.

mogelijk voor in de komende 10 jaar, en wat vraagt dat aan inschatting? Alle partijen hebben baat bij de vroege verkenning van mogelijke toekomstige knelpunten. Dat vereist goed overleg tussen onderzoekers, regelgevers, beleidsmakers en sociale wetenschappers in een vroeg stadium van ontwikkeling.

De nadruk op de inschatting van gevolgen aan de voorkant van een innovatieproces betekent ook dat Safe-by-Design minder duidelijk van toepassing is op vraagstukken rond de goedkeuring van klinische studies of markttoelating in 'het hier en nu'. Hier gaat het immers niet langer om ontwerpkeuzes in vroege stadia van innovatie, maar toetsing aan bestaande regelgeving in latere fasen van innovatie. Het zou een gemiste kans zijn als de toegevoegde waarde voor alle partijen van een vooruitziende discussie over veiligheid ondergesneeuwd raakt in het huidige, sterk gepolitiseerde debat over bestaande veiligheidsnormen. Het doel van Safe-by-Design is niet om alle risico's uit te bannen. In dat opzicht is de term 'inherente veiligheid' – die sommigen met Safe-by-Design associëren – wellicht verwarrend, omdat het de suggestie wekt dat er geen enkel risico aan de techniek verbonden is. Safe-by-Design is een richtinggevend ideaal, een *mindset*: het gaat erom, zo vroeg mogelijk na te denken over mogelijke gevolgen van nieuwe toepassingen. In die zin is de term *Safer*-by-Design wellicht nauwkeuriger. '*Safer*' is minder ambitieus dan '*safe*', maar drukt wel preciezer uit dat het gaat om een voortdurend streven, een afwegingsproces dat nooit klaar of definitief is.

6.2 Thematiseer het leerproces

Het TTW-programma laat bovenal zien dat het meewegen van veiligheid in de biotechnologische onderzoekspraktijk nog een zoektocht is. Juist die onbepaaldheid maakt dat het TTW-programma relevant is: het toont aan dat concrete werkvormen voor Safe-by-Design in de biotechnologie nog in de kinderschoenen staan. De ervaringen in de gebruikerscommissies geven wel een hint van de mogelijkheden, maar het is nog een kwestie van *trial and error*. Daarom zou in vervolgonderzoek meer expliciete aandacht in onderzoeksprojecten ingebouwd kunnen worden voor reflectie op het proces. Wat leren we in methodologisch opzicht van het onderzoek naar veiligheid? Wanneer zijn veiligheidsoverwegingen aan de orde? Wie moet met wie om tafel? Welke aanpak werkt? En wat voor aanbevelingen voor de inrichting van het onderzoek of voorwaarden aan uitkomsten kunnen daaruit afgeleid worden?

De vraag *wanneer* vragen over veiligheid in een innovatieproces opportuun zijn, is een terugkerend dilemma dat bekend staat als het Collingridge dilemma:¹¹

'attempting to control a technology is difficult... because during its early stages, when it can be controlled, not enough can be known about its harmful social consequences to warrant controlling its development; but by the time these consequences are apparent, control has become costly and slow.' ¹²

¹¹ Voor een diepgaande analyse van het Collingridge dilemma en de relevantie voor verantwoord innoveren, zie: Genus, A & A. Stirling (2018). [Collingridge and the dilemma of control: Towards responsible and accountable innovation](#). Research Policy 47(1): 61-69.

¹² Collingridge, D. (1980). *The Social Control of Technology*. Pinter, London.

Een variant van dit dilemma doet zich bij de gebruikerscommissies voor: bij de bespreking van de wetenschappelijke onderzoeksresultaten lijkt de vraag naar de mogelijke gevolgen van de toepassing prematuur. Maar als de vraag pas aan het eind van de projecten gesteld zou worden, is de kans om vroegtijdig bij te sturen voorbij. Het is dus van belang om steeds een vinger aan de pols te houden.

6.3 Bevorder interdisciplinaire samenwerking

Zoals hoofdstuk 5 ook al aangaf, kan het meewegen van veiligheid alleen door verschillende disciplines samen te brengen. De vraag hoe veiligheidsoverwegingen in het onderzoek aan de orde gesteld moeten worden is in wezen transdisciplinair: het vraagt om de gecombineerde expertise van technisch onderzoekers, beleidmakers en geestes- en sociale wetenschappers. Veiligheid in de biotechnologie is niet een puur wetenschappelijke vraag, maar heeft ook een maatschappelijke dimensie: veiligheid is immers niet los te zien van de gebruikscontext. Waar biotechnologen, filosofen en sociale wetenschappers met elkaar in gesprek gaan, komen bredere vragen rond veiligheid aan bod, zoals het belang van de gebruikscontext, de afweging van innovatie en voorzorg, of de complexiteit van keuzes maken op basis van onzekere kennis.

In de verdere vormgeving van Safe-by-Design in de biotechnologie zou dus ook meer aandacht moeten zijn voor interdisciplinaire samenwerking. Dat vraagt om toenadering van biotechnologen en geestes- en sociale wetenschappers. De gesprekspartners moeten bereid zijn om van elkaar te willen leren, om de tijd te nemen die het nodig heeft om elkaars achtergrond, overwegingen en standpunt te begrijpen. Daarnaast moeten ze *interactional expertise* te ontwikkelen: de expertise die nodig is om tenminste op een zinvolle manier met elkaar over de technische en niet-technische aspecten van het onderzoek te praten.¹³ Wie met wie om de tafel moet en wanneer is deels nog een open vraag.¹⁴ Daarbij is een belangrijke vraag wie eigenlijk 'in de lead' is – de technisch onderzoeker of de geesteswetenschapper? Feit is wel dat *ontwerpkeuzes* over de veiligheid van toekomstige producten of processen toch vooral in het technisch onderzoek gemaakt worden.

6.4 Versterk veiligheidsbewustzijn in de onderzoekscultuur

Vanwege de centrale rol voor de technisch onderzoeker in het ontwerpen van nieuwe toepassingen is het van belang dat onderzoekers bereid zijn om veiligheidsoverwegingen mee te nemen in het onderzoek, en dat ze over de daartoe benodigde vaardigheden bezitten. Het toepassen van Safe-by-Design in de biotechnologische onderzoekspraktijk vraagt om veiligheidsbewustzijn: de vaardigheid en sensitiviteit om te identificeren waar en wanneer veiligheidsvragen aan de orde zijn, en hoe ze beantwoord kunnen worden. Het gaat hier niet alleen om kennis over de veiligheidsregelgeving zoals veiligheid in het lab (veilig werken in het

¹³ Collins, H. M. and Evans, R. (2002). 'The Third Wave of Science Studies: Studies of Expertise and Experience', in: *Social Studies of Science* 32 (2):235-296.

¹⁴ Zie: [Modellen voor een reflexieve component in technisch onderzoek gericht op Safe-by-Design](#) (De Proeffabriek, 2019) voor een korte verkenning van mogelijke modellen voor interdisciplinaire samenwerking.

lab is standaard onderdeel van de opleiding van jonge onderzoekers). Het gaat vooral om de minder vanzelfsprekende vaardigheid om op vooruitziende vragen over de mogelijke gevolgen van de toekomstige toepassing te kunnen reflecteren. Bijvoorbeeld:

- Wat zijn de onzekerheden en onbekenden in mijn onderzoek? Hoe ga ik met die onzekerheden om? Welke kennisdomeinen zou ik nog meer moeten betrekken?
- Kan ik mogelijke, onbedoelde gevolgen van het gebruik van de nieuwe toepassing voorzien? Kan ik in mijn onderzoeksontwerp al rekening houden met die gevolgen?
- Weet ik hoe toxicologen het proces of product dat ik ontwikkel zouden beoordelen?
- Heb ik een beeld van de behoeften van de gebruiker van de toepassing (productontwikkelaars, downstream users en/of consumenten)?
- Hoe kom ik erachter wat maatschappelijke partijen zoals milieuverenigingen of consumentenorganisaties van het onderzoek vinden? ¹⁵

Zoals de junior onderzoekers in de interviews ook al aangaven, hebben jonge onderzoekers soms geen idee hoe ze dit type veiligheidsvragen moeten aanpakken. Onderwijsactiviteiten zouden, met concrete voorbeelden uit het TTW-programma, kunnen laten zien hoe Safe-by-Design meer is dan voldoen aan de veiligheidsregels. Bovendien zouden ze kunnen helpen om het idee bij onderzoekers weg nemen dat Safe-by-Design gelijk staat aan 100% veiligheid.

Overigens wordt er op verschillende fronten al gewerkt aan onderwijs en training om de reflexieve capaciteiten van onderzoekers te versterken. Onderwijs is een van de kernactiviteiten binnen het Safe-by-Design programma van het ministerie.¹⁶ De activiteiten van het T-TRIPP project, zoals de ontwikkeling van een protocol voor samenwerking tussen onderzoekers en beleidsmakers en de *serious game* Machiacelli zouden hier eveneens een rol in kunnen spelen, net als de onderwijsmodule voor iGEM-studenten die momenteel ontwikkeld wordt aan het Athena Instituut. Daarnaast zouden elementen uit onderwijsinitiatieven op andere beleidsterreinen vertaald kunnen worden naar de biotechnologie, zoals het onderwijsprogramma *Beyond Benign* dat training en ondersteuning biedt op het gebied van *green chemistry*,¹⁷ en de serie cursussen over risicoanalyse en *technology assessment* voor jonge nanotechnologen uit het NanoNextNL-programma.¹⁸

Creëer draagvlak voor veiligheidsoverwegingen

Het meewegen van veiligheidsoverwegingen in het onderzoek is echter niet alleen een kwestie van vaardigheden. Het gaat ook om de houding van de onderzoeker, de bereidheid om veiligheidsoverwegingen mee te nemen. Die bereidheid is niet vanzelfsprekend. Zoals enkele respondenten in de interviews al aangaven, zien niet alle onderzoekers het als hun taak om te reflecteren op bredere veiligheidsoverwegingen rond hun onderzoek. Ze zien het als hun rol om kennisvragen te beantwoorden. De overheersende rolopvatting lijkt nog altijd te zijn dat de onderzoeker vooral fundamenteel, onafhankelijk, waardenneutraal, kennisgedreven

¹⁵ Zie het eerder genoemde onderzoek van De Proeffabriek over [modellen voor een reflexieve component in technisch onderzoek gericht op Safe-by-Design](#) uit 2019 voor een uitgebreider overzicht van dit type vragen.

¹⁶ Zie de [sectie over onderwijs op de website over Safe-by-Design van het ministerie](#).

¹⁷ <http://www.beyondbenign.org/about-green-chemistry/>

¹⁸ Zie het [eindrapport van NanoNextNL](#) voor meer informatie.

onderzoek moet doen dat uiteindelijk (door toepassing van deze fundamentele inzichten) als vanzelf zal leiden tot een betere maatschappij. Die verwevenheid met de rolopvattingen van onderzoekers onderstreept de draagwijdte van het begrip Safe-by-Design. Het gaat niet zomaar om het toepassen van een nieuwe methode. Het vraagt om nieuwe vaardigheden, maar ook om een andere houding van onderzoekers ten aanzien van veiligheid en een andere visie op de eigen verantwoordelijkheid van de onderzoeker. Zoals een van de onderzoekers opmerkte: “*We have to try to make the biosafety-twist cool.*”

Het verhogen van de waardering voor onderzoek naar veiligheid is echter geen eenvoudige opgave. Vanwege de relatieve autonomie van de universitaire onderzoeksgemeenschap en de grotendeels interne verantwoording is het moeilijk om verandering te bewerkstelligen, zolang die verandering zich niet van binnenuit (op initiatief van de onderzoekers zelf) voltrekt. Het is een kip-en-eiprobleem: zolang *novelty* bepalend is voor de carrière van de onderzoeker, zullen jonge wetenschappers zich niet snel op andere aandachtsgebieden richten. En zolang onderzoekers zich niet op andere aandachtsgebieden richten, zal *novelty* bepalend blijven voor de carrière van de onderzoeker.

Wat wel zou kunnen helpen om toch een verandering in de *mindset* van onderzoekers op gang te brengen, is het aanspreken van de eigen motivatie van de onderzoeker, bijvoorbeeld door onderzoeksfinanciering beschikbaar te stellen, zoals in het TTW-programma (al gaven enkele respondenten aan dat een enkel onderzoeksproject de wereld niet meteen gaat veranderen). Daarbij is het wel van belang dat de voorwaarden voor financiering duidelijk weergeven wat van de onderzoekers verwacht wordt.

Een andere motivatie zou kunnen zijn om de vormgeving van een interdisciplinair onderzoeksveld aan te moedigen via symposia of congressen - of zelfs nieuwe publicatiemogelijkheden te scheppen, zoals een interdisciplinair tijdschrift *Safe-by-Design* waarin technische onderzoekers, beleidsmakers en geestes- en sociale wetenschappers hun visies en bevindingen over Safe-by-Design kunnen uitwisselen. Dit is hoe de voorvechters van *green chemistry* in de jaren 80 hun beweging kracht bijzetten. Uiteindelijk is *green chemistry* tot een volwaardig vakgebied uitgegroeid.¹⁹ Al is ook hier de autonomie van de onderzoeksgemeenschap een beperkende voorwaarde: de onderzoekers bepalen zelf of ze een symposium over *Safe-by-Design* van belang vinden, en wat de *impact* van een tijdschrift is (de voorvechters van *green chemistry* waren dan ook chemici).

Uiteindelijk is het van belang om de toegevoegde waarde voor alle betrokken partijen te laten zien. Technisch onderzoekers, risicobeoordelaars, beleidsmakers en geestes- en sociale wetenschappers moeten met elkaar om de tafel gaan zitten: hoe kan ons gezamenlijke gesprek over veiligheid ervoor zorgen dat we de problemen van nieuwe technologieën waar we nu tegenaan lopen, voorkomen? Het TTW-programma Biotechnologie en Veiligheid biedt een glimp van hoe dat gesprek eruit kan zien voor de biotechnologie. Die gedeelde ervaringen van wederzijds nut zijn de beste voorbeelden om aandacht voor Safe-by-Design te stimuleren.

¹⁹ Zie: [Leren van Green Chemistry voor Safe-by-Design](#) (De Proeffabriek, 2019).

Bijlage A – Geanonimiseerd overzicht van respondenten

Nr.	Project	Rol	Expertise*
1	15414	Projectleider	BT
2	15414	Mede projectleider	BT
3	15784	Uitvoerder (PHD student)	BT
4	15791	Projectleider	BT
5	15792	Projectleider	BT
6	15792	Uitvoerder (PHD student)	BT
7	15804	Mede-projectleider	BT
8	15804	Mede-projectleider	GSW
9	15804	Uitvoerder (PHD student)	GSW
10	15807	Mede-projectleider	BT
11	15807	Uitvoerder (PD)	BT
12	15809	Projectleider	GSW
13	15809	Uitvoerder (PD)	GSW
14	15809	Uitvoerder (PHD student)	GSW
15	15812	Mede-projectleider	BT
16	15812	Mede-projectleider	BT
17	15812	Uitvoerder (PHD student)	BT
18	15814	Projectleider	BT
19	15814	Mede-projectleider	GSW
20	15814	Uitvoerder (PHD student)	BT
21	15814	Uitvoerder (PD)	GSW
22	15815	Projectleider	BT
23	TTW	Vertegenwoordiger NWO	
24	TTW	Lid stuurgroep	
25	TTW	Beleidsmedewerker IenW	
26	TTW	Adviseur RIVM	

* BT = biotechnologie

GSW = geestes- en sociale wetenschappen

Bijlage B – Interviewvragen

Interviews TTW-onderzoekers Biotechnologie en Veiligheid

- Vragenlijst -

DS/DPF, September 2020

Gespreksintroductie:

- **Inleiding onderzoek:** verkenning van de operationalisering van veiligheid in (biotechnologisch) onderzoek: hoe krijgt het vorm? De komende maanden zo'n 20 interviews in opdracht van IenW. Afronding in november 2020 (verslag met aanbevelingen).
- **Doel van het interview:** een beeld krijgen van uw ervaringen met het meewegen van veiligheid in het onderzoek: op welke manieren speelt veiligheid een rol? Op welke manieren wordt het begrip geoperationaliseerd? Welke methoden en instrumenten heeft u daarbij gebruikt? Had u behoefte aan verdere ondersteuning of informatie? Wat zijn naar uw mening goede voorbeelden van (elementen van) Safe-by-Design?
- De **interviewresultaten** zullen als basis dienen voor concrete aanbevelingen om Safe-by-Design verder uit te werken, om zicht te krijgen op eventuele behoeften aan ondersteuning en om Safe-by-Design verder te stimuleren.
- Gegevens worden geanonimiseerd, en zullen alleen voor het verslag van deze verkenning gebruikt worden.
- U krijgt inzage in het verslag van uw interview voordat het openbaar gemaakt wordt (reactie op feitelijke onjuistheden).
- Opname akkoord? (wordt alleen gebruikt voor de verslaglegging)
- Eindtijd van het interview?
- Andere interviewkandidaten binnen dit onderzoek (aio, postdoc, mede-projectleider)?

Interviewvragen

Uw TTW-project

- Kunt u kort vertellen wat het doel is van uw TTW-project?
- Wat is uw rol?
- Wie zijn er verder bij betrokken? (onderzoekers, begeleiders, gebruikers?)
- Wat was de motivatie voor deelname aan de TTW-call?
- In welke fase is het onderzoek nu?

De rol van veiligheid in het onderzoek

- Welke rol speelde veiligheid of Safe-by-Design in de onderzoeksaanvraag?
- Op welke manier kreeg veiligheid/SbD in het onderzoek vorm?
- Komt het begrip als zodanig wel eens op werkbijeenkomsten aan de orde?
- Hoe wordt er dan over gesproken?
- Komen risico's voor mens en milieu van de beoogde toepassingen wel eens aan de orde?
- Maakt u wel eens een vergelijking van de structurele overeenkomsten van de beoogde toepassing met andere, vergelijkbare toepassingen?
- Zijn uit de verkenning van structurele overeenkomsten suggesties af te leiden ten aanzien van mogelijke veiligheids- of milieurisico's?
- Heeft u een beeld van de toekomstige gebruikscontext van het proces of product?
- Kunt u mogelijke gevolgen van het gebruik van de nieuwe toepassing voorzien (gezondheids- of milieueffecten, of effecten op het productieproces of het gedrag van gebruikers)? Maakt u zich wel eens zorgen om bepaalde veiligheidskwesties?
- Hebben die overwegingen effect op het onderzoeksontwerp? Of op de kwaliteit van het onderzoek? (Evt. of de publicatiewaardigheid van het onderzoek in het geding is gekomen)
- In welke fase(n) van het onderzoek komen deze veiligheidsoverwegingen aan de orde?
- Welke methoden en of instrumenten gebruikt u daarbij?
- Vragen naar onzekerheden, onbepaalbaarheid rondom veiligheid. Hoe hiermee om te gaan?
- Hoe wordt bepaald/gemeten/getoetst of een onderzoeksuitkomst veilig / Safe-by-Design is?
- Wat is volgens u een goed voorbeeld van inherent veilig onderzoek / Safe-by-Design?
- Wat betekent Safe-by-Design in biotechnologisch onderzoek? Hoe zou u de term definiëren?
- ...

Dilemma's / kennisbehoeften

- Is het altijd duidelijk hoe veiligheid meegewogen kan worden in het onderzoek?
- Heeft u behoefte aan verdere ondersteuning (begeleiding, hulpmiddelen) of informatie? Heeft u ook daarnaar gezocht? Waarom wel/niet? Weet u waar u terecht kunt?
- Hoe weegt u veiligheid af tegen andere criteria (functionaliteit, efficiëntie, haalbaarheid, wetenschappelijk belang/nieuwswaarde, etc...)
- Tot welke keuzes / spanningen / dilemma's leidt die afweging?
- ...

Samenwerking

- Werkt u binnen dit TTW-project samen met andere disciplines of stakeholders?
 - Bijvoorbeeld met toxicologen, milieukundigen of onderzoekers uit de sfeer van Science & Technology Studies?
 - Of met beoogde gebruikers van de toepassing (proces- of productontwikkelaars, downstream users of consumenten)?
 - Of met maatschappelijke partijen zoals milieuverenigingen of consumentenorganisaties?
- Wanneer en hoe in het onderzoeksproces vindt deze samenwerking plaats? (Bij aanvang van het onderzoek, gedurende de het onderzoek, of ten tijde van de wetenschappelijke publicatie / patentaanvraag?)
- Welke invloed heeft die samenwerking op het onderzoek? Kunt u een voorbeeld noemen waarbij feedback vanuit deze stakeholders tot een wijziging in de onderzoeksopzet, -aanpak of -resultaten heeft geleid?
- ...

Suggesties / aanbevelingen

- Terugkijkend op uw eigen ervaringen: hoe ziet 'inherent veilig ontwerpen' / Safe-by-Design in de onderzoekspraktijk er volgens u uit?
- Waar moet je rekening mee houden en wat zijn de voorwaarden om dit mogelijk te maken?
- Welke maatregelen zou u voorstellen om aandacht voor veiligheid binnen de onderzoeksgemeenschap te vergroten?
- Welke tips heeft u voor het ministerie om SbD-werken te ondersteunen en te stimuleren?
- Stel dat er in de toekomst een nieuwe aanvraag voor Safe-by-Design onderzoek zou komen: welke aanbevelingen zou u doen op basis van uw ervaringen?
- Over het interview: wilt u nog iets anders meegeven dat bijdraagt aan deze verkenning? Zo ja, wat?
- ...