

De minister van Volkshuisvesting
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
Mevrouw dr. J.M. Cramer
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 7 oktober 2008
KENMERK CGM/081007-01
ONDERWERP Aanbieding onderzoeksrapport 'Bacteriophages'

Geachte mevrouw Cramer,

Hierbij bied ik u het onderzoeksrapport getiteld "Bacteriophages: therapeutics and alternative applications" (CGM 2008-03) aan. Dit onderzoeksrapport is in opdracht van de COGEM opgesteld door dr. ir. R.A.A. van der Vlugt en ing. M. Verbeek (Plant Research International, Wageningen).

Virussen, die selectief bacteriën infecteren en doden (bacteriofagen) staan de laatste jaren in de belangstelling als mogelijk alternatief voor antibiotica. Door het gebruik van genetische modificatie kunnen de toepassingsmogelijkheden van deze bacteriofagen nog verder worden uitgebreid. Het is echter niet duidelijk of er genetisch gemodificeerde (gg-)bacteriofagen worden ontwikkeld voor therapeutische toepassingen. De COGEM heeft daarom de ontwikkelingen binnen dit onderzoeksveld laten inventariseren om inzicht te krijgen in de (on)mogelijkheden van bacteriofagen en de mogelijke risico's van genetische modificatie op het gebied van gastheerbereik en virulentie.

Door veelvuldig contact met antibiotica kunnen bacteriën na verloop van tijd ongevoelig (resistent) worden voor het gebruikte antibioticum. Als gevolg van dit fenomeen en het vele gebruik van antibiotica worden de ziekenhuizen tegenwoordig regelmatig geconfronteerd met multiresistente bacteriën. Deze zogenaamde Meticilline Resistente *Staphylococcus Aureus* (MRSA) bacteriën zijn ongevoelig voor verschillende antibiotica en daardoor zeer moeilijk te bestrijden met de beschikbare middelen. Door dit probleem is er hernieuwde interesse gekomen voor de natuurlijke 'vijanden' van bacteriën, de bacteriofagen.

De bacteriofagen zijn zo specifiek dat iedere bacteriofaag veelal maar een soort bacterie kan infecteren. Hierdoor kunnen bacteriofagen worden aangewend om selectief die bacteriën te

bestrijden die gezondheidsproblemen opleveren zonder dat er sprake is van negatieve bijwerkingen op de 'goede' bacteriën die van nature aanwezig zijn in mens en dier.

Vóór de ontdekking van antibiotica werd er al onderzoek gedaan naar het gebruik van bacteriofagen als middel tegen bacteriën. Hoewel de ontdekking van antibiotica het wetenschappelijk onderzoek naar bacteriofagen in West-Europa en de Verenigde Staten tot staan heeft gebracht, is de interesse voor bacteriofagen in de voormalige Sovjet-Unie altijd gebleven. Uit het rapport blijkt dat bacteriofagen in dit land veelvuldig zijn toegepast op patiënten met een bacteriële infectie.

Naast gebruik van de bacteriofagen in de mens zijn bacteriofagen ook toepasbaar gebleken om bacteriële infecties te bestrijden in dieren als kippen en vissen, en in planten. Tevens kunnen bacteriofagen gebruikt worden in de voedselindustrie. Het rapport meldt het gebruik van bacteriofagen in zowel melkproducten, vleesproducten, zeevoedsel, fruit en groenten. Een bekend voorbeeld is het gebruik van het middel LISTEX, dat gebaseerd is op een bacteriofaag die specifiek gericht is tegen de *Listeria monocytogenes* bacterie. LISTEX is het eerste bacteriofaag bevattende product dat door de 'Food and Drug Administration' erkend is als veilig voor gebruik in voedsel.

Zoals uit het rapport blijkt, is het gebruik van genetisch gemodificeerde (gg-) bacteriofagen tot op heden beperkt tot het niveau van wetenschappelijk onderzoek in het laboratorium. In dit kader is het gebruik van gg-bacteriofagen in de zogenaamde 'phage-display systems' wellicht het meest bekende voorbeeld. Hierbij worden de bacteriofagen gebruikt om uit een groot aantal moleculen het molecuul te kunnen selecteren met de beste (therapeutische) eigenschappen. Daarnaast worden gg-bacteriofagen ook gebruikt in diagnostische tests voor de detectie van bacteriën.

In het rapport wordt geen melding gemaakt van de ontwikkeling van gg-bacteriofagen als alternatief voor antibiotica of voor andere therapeutische toepassingen. Gezien het grote aantal in de natuur aanwezige soorten bacteriofagen verwacht de COGEM dat de ontwikkeling van therapeutische toepassingen zich aanvankelijk zal richten op de selectie van niet-gemodificeerde bacteriofagen met de gewenste eigenschappen. De ontwikkeling van gg-bacteriofagen voor therapeutische toepassingen kan zij echter niet uitsluiten.

Concluderend is de COGEM van mening dat het rapport geen directe aanleiding geeft om te veronderstellen dat er binnen afzienbare tijd gg-bacteriofagen zullen worden ontwikkeld voor klinische toepassing. Indien het onderzoek naar gg-bacteriofagen een dusdanige vlucht neemt dat mogelijke risico's voor mens en milieu opnieuw geëvalueerd dient te worden, zal de COGEM u hierover tijdig informeren.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right, ending in a small hook.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs
Dr. I. van der Leij