

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
dhr. J.J. Atsma
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 09 juli 2012
KENMERK CGM/120709-04
ONDERWERP Aanbiedingsbrief onderzoeksrapport 'The potential of applying bioinformatics approaches in the risk assessment of genes that lack a function annotation'

Geachte heer Atsma,


Voor het uitvoeren van een risicoanalyse voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in laboratoria, is in de Regeling ggo een beoordelingsmethodologie vastgelegd. Deze methodologie helpt zowel de aanvrager als de vergunningverlener bij het vaststellen van het juiste inperkingsniveau voor handelingen met ggo's. Uitgangspunt bij de beoordeling van de eventuele risico's bij dit type werkzaamheden is kennis over de functie van de nucleotidensequentie die bij de genetische modificatie toegepast gaat worden. Deze functie kan bijvoorbeeld afgeleid worden van de functie die de sequentie vervuld in het organisme waaruit hij verkregen is.

Nieuwe ontwikkelingen, zoals de synthetische biologie, leiden er toe dat bij werkzaamheden waar ggo's bij betrokken zijn steeds vaker sequenties gebruikt kunnen gaan worden waarbij voor de risicobeoordeling niet teruggegrepen kan worden op een organisme waaruit de sequentie verkregen is. De te beoordelen sequentie kan dan niet gerelateerd worden aan een proefondervindelijk bewezen eigenschap of functie.

Mogelijk kunnen bio-informatische analysemethodieken bij dit soort risicobeoordelingen een helpende hand bieden. Dit is in opdracht van het Bureau GGO en de COGEM aan de hand van een onderzoeksproject onderzocht. De resultaten hiervan treft u aan in bijgeleverd onderzoeksrapport 'The potential of applying bioinformatics approaches in the risk assessment of genes that lack a function annotation' (CGM 2012-03). Het onderzoeksproject is uitgevoerd door dr. C. Francke van het 'Center for Molecular and Biomolecular Informatics', Universitair Medisch Centrum St. Radboud.

Aanpak en bevindingen van het onderzoeksproject

De uitvoerder beschrijft in zijn rapport dat binnen de bio-informatica één analysemethodiek in



voldoende mate is uitgekristalliseerd om de mogelijke functie van een nog niet nader gekarakteriseerde nucleotidensequentie op te helderen. Deze methodiek is gebaseerd op het vergelijken van de te onderzoeken sequentie met sequenties die in het verleden al geanalyseerd en gekarakteriseerd zijn. In het onderzoeksrapport wordt een overzicht gegeven van algoritmes en databases die bij deze sequentiegerelateerde vergelijkingen geraadpleegd kunnen worden. Tevens geeft de uitvoerder aan de hand van uitgewerkte voorbeelden praktische aanwijzingen hoe een bio-informatische analyse opgezet en geëvalueerd kan worden.

De databases die geraadpleegd kunnen worden, zijn via internet beschikbaar en gegroepeerd op specifieke eigenschappen. Zij bevatten gegevens van sequenties die in het verleden reeds gekarakteriseerd zijn en waaraan bepaalde functies en eigenschappen zijn toegekend, de zogenaamde functie-annotaties. De uitvoerder benadrukt in zijn rapport dat deze databases niet altijd betrouwbaar zijn. Sommige worden niet bijgehouden en bevatten verouderde, niet-gecorrigeerde data. Daarnaast refereren toegekende functie-annotaties niet altijd naar de wetenschappelijke literatuur zodat niet achterhaald kan worden hoe deze annotaties tot stand zijn gekomen en of deze proefondervindelijk zijn bevestigd. Niet alle functie-annotaties zijn 'peer-reviewed'. De uitvoerder benadrukt dat de toekenning van een functie pas definitief is als deze proefondervindelijk is bepaald.


De uitvoerder merkt tevens op dat de wijze waarop de algoritmes hun uiteindelijke uitkomsten van de sequentiegerelateerde vergelijkingen presenteren vaak complex is en moeilijk te interpreteren. Hij doet in zijn rapport de aanbeveling dat voor een snelle interpretatie van de uiteindelijke gegevens behoefte is aan computerprogramma's die de data op een overzichtelijke manier samenbrengen.

Samengevat levert het rapport een kritische beschouwing van de tot op heden bruikbare algoritmes en beschikbare databases die toegepast kunnen worden om de vermoedelijke functie van een nog niet nader gekarakteriseerde sequentie op te helderen. Daarbij geeft het rapport praktische aanwijzingen en zijn ter verduidelijking twee schema's toegevoegd die stapsgewijs weergeven hoe de bio-informatische analyse van een nog niet nader gekarakteriseerde sequentie opgezet kan worden.

Overwegingen COGEM bij het rapport

De COGEM waardeert de overzichtelijke en heldere opzet van het onderzoeksrapport en beschouwt het rapport als een welkom aanvullend naslagwerk voor aanvragers van vergunningen en risicobeoordelaars. Zij onderschrijft de aanbevelingen voor het uitvoeren van een bio-informatische analyse die de uitvoerder in zijn rapport heeft uitgewerkt. Tevens onderschrijft zij de aanbeveling dat er ten behoeve van de data-interpretatie een verbeterslag gemaakt kan worden in de visualisatie van de door de algoritmes gegenereerde gegevens. Zij wijst erop dat degenen die de bioinformatische analyses uitvoeren en interpreteren, dienen te beschikken over relevante specialistische kennis.

De COGEM benadrukt dat er voor het uitvoeren van een goede analyse betrouwbare databases nodig zijn en deelt de zorg van de uitvoerder over de talrijke op internet beschikbare databases waarvan de kwaliteit niet is gegarandeerd. Zowel aanvragers als risicobeoordelaars dienen zich hiervan bewust te zijn.



Het vakgebied van de bio-informatica is complex en betreft een snel veranderend internationaal werkteerrein. Veel algoritmes en databases worden door middel van internationale samenwerkingsverbanden ontwikkeld. Zij hebben hun basis in Amerika, Japan of, in het geval van het 'European Molecular Biology Laboratory' (EMBL), in Europa. De COGEM is van mening dat het voor aanvragers van vergunningen en risicobeoordelaars een welkome aanvulling zou zijn als er internationaal gezien afstemming zou plaatsvinden over de eisen waaraan een bio-informatische analyse moet voldoen. In het kader van marktaanvragen (Introductie in het Milieu) zou binnen Europees verband bijvoorbeeld door de EFSA een leidraad ontwikkeld kunnen worden voor het uitvoeren van bio-informatische analyses. Met behulp van deze leidraad kunnen tevens kwaliteitseisen worden vastgelegd waaraan de te raadplegen algoritmes en databases moeten voldoen. Daarbij zou het overzichtelijk zijn als reeds beschikbare databases gecombineerd worden. Indien binnen Europees verband een dergelijk initiatief ontplooid wordt, kan bijgeleverd onderzoeksrapport hierbij een ondersteuning bieden. Een kopie van deze brief en het onderzoeksrapport zullen ook ter kennisgeving aan de EFSA aangeboden worden.

Hoogachtend,



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

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