

FOLIOLA

Jaargang 2023, nummer 1

Mededelingenblad van de

**Nederlandse Vereniging
voor
Geneeskruidenonderzoek**



**MELD JE AAN VOOR HET NVGO-CONGRES 2023: "KRUIDEN ALS NOVEL FOODS"
OP 9 EN 10 JUNI 2023**

**IN HOTEL-RESTAURANT "DE ZON" TE OMMEN
VOOR MEER INFORMATIE: ZIE ACHTERIN FOLIOLA!**

FOLIOLA is het mededelingenblad van de
Nederlandse Vereniging voor Geneeskruidenonderzoek

FOLIOLA verschijnt een of twee maal per jaar: nummer 1 met algemene informatie en nummer 2 eventueel met de samenvattingen van de lezingen gegeven op het jaarlijkse congres.

ISSN 1383-4088

www.geneeskruidenonderzoek.nl | www.nvgo.nl

Bestuur Drs. S. Garritsen, voorzitter
Dr. ing. E. van den Worm, ondervoorzitter
Dr. A.E. Schulte, 1^e secretaris
Drs. G.J. Rozendal, penningmeester
Mw. drs. B.H. Kok-Bouma, 2^e secretaris

Ereleden Dr. J.J.C. Scheffer
Dr. W.G. van der Sluis
Dr. A.J.M. Foriers

Redactie Drs. S. Garritsen
Drs. G.J. Rozendal
Mw. drs. B.H. Kok-Bouma

Contributie en donaties

De contributie bedraagt € 15,00 per jaar. Voor bedrijven geldt een minimale donatie van € 60,00 per jaar. Een donateurschap voor het leven is mogelijk voor €600,00 éénmalig. Leden en donateurs ontvangen FOLIOLA gratis.

ING Bank, rekeningnummer (IBAN): NL39 INGB 0000290900

BIC: INGBNL2A

Adreswijzigingen

Adreswijzigingen dienen schriftelijk of per e-mail te worden doorgegeven aan de secretaris of penningmeester. Hiervoor kunnen de hieronder vermelde adressen worden gebruikt.

Secretariaat

Mw. dr. A.E Schulte
Esdoornlaan 2
2651 RA Berkel en Rodenrijs
a.e.schulte@kpnmail.nl

Redactie FOLIOLA / penningmeester

Drs. G.J. Rozendal
Notaris Hellemastrjitte 7
9104 JS Damwâld
gjrzd@planet.nl

KvK te 's Gravenhage nr. 40407991

FOLIOLA

Jaargang 2023, nummer 1

Mededelingenblad van de

Nederlandse Vereniging voor Geneeskruidenonderzoek

Inhoudsopgave	1
NVGO-Congres 2023	2
Congreslocatie Hotel-Restaurant “De Zon” te Ommen	2
Overnachtingsmogelijkheden te Ommen	2
Congresprogramma 2023	3
Uitnodiging en agenda gewone algemene vergadering 2023	5
Notulen gewone algemene vergadering 2022 (concept).....	6
Jaarverslag 2022 (concept)	7
Verslag NVGO-congres 2022 door Annelies Schulte	8
Foto-impressie wandelexcursie Nationaal Park Maasduinen 11 juni 2022	19
Aanmeldformulier Congres 2023	21



(foto: Lemelerberg, Gonny Sleurink)

Congres 2023

Congreslocatie Hotel-Restaurant “De Zon”

Voorbrug 1
7731 BB Ommen

<https://www.hoteldezon.nl>

Voor een routebeschrijving en informatie over de bereikbaarheid van het hotel per openbaar vervoer kunt u de website van het hotel raadplegen of contact opnemen per e-mail (info@hoteldezon.nl) of telefoon: +31 (0)529 455 550.



(foto: hotel “De Zon”)

Het congres zal plaatsvinden in Hotel-Restaurant “De Zon” te Ommen; ten tijde van het congres is het aantal beschikbare kamers in dit hotel echter beperkt. Overnachting is o.a. mogelijk in Hotel-Spa “Paping”; dit hotel ligt op loopafstand van “De Zon” en is van dezelfde eigenaar. Het biedt verzorgde kamers en tevens uitgebreide wellness-mogelijkheden.

Overnachting(en) kunt u op eigen gelegenheid bespreken bij Hotel-Spa “Paping”!

Contactgegevens zijn:

Paping Hotel & Spa
Stationsweg 29
7731 AX Ommen
+31 (0)529 451 945
info@hotelpaping.nl
www.hotelpaping.nl

Congresprogramma NVGO-congres 2023: "Kruiden als *novel foods*" 9 en 10 juni 2023

Plaats: Hotel-restaurant "De Zon", Ommen.

Inleiding

Onder *novel foods* worden vormen van voedsel verstaan, die vóór 15 mei 1997 nog geen significante consumptie kenden, of die worden geproduceerd via een methode, die voorheen nog niet voor voedselproductie werd toegepast. Een aanzienlijk deel van de productie van *novel foods* beslaat de teelt, oogst en bewerking van kruiden. Het jaarlijkse NVGO-congres legt de focus op de mogelijkheden van kruiden(teelt) binnen de wereld van *novel foods*. Naast inhoudelijke wetenschappelijke presentaties over productie en analyse is er ook aandacht voor het juridische kader; de Europese wet- en regelgeving rondom *novel foods* krijgt uitgebreid aandacht. Tevens - geheel in lijn met het tegenwoordige circulaire bewustzijn - wordt er stilgestaan bij de mogelijkheden van reststromen bij de teelt, oogst en productie van *novel foods* uit kruiden. Tenslotte is het de NVGO een eer om dit jaar weer twee Van Os-prijzen te mogen uitreiken; de stimuleringsprijs van onze vereniging, die kan worden toegekend aan (jonge) wetenschappers voor hun onderzoek aan geneeskruiden en/of farmacologisch actieve verbindingen uit natuurlijke materialen. Een boeiend en actueel programma dus! Zien we u in Ommen?

Wandelexcursie met natuurgids

Zoals gewoonlijk bestaat de tweede dag uit een wandelexcursie onder begeleiding van een gids. In 2023 vormt het heidelandschap van "De Lemelerberg" de bestemming van deze zeer gewaardeerde verenigingsactiviteit. Ter afsluiting van het congres wordt geluncht bij theehuis "De Lemelerberg" (Kerkweg 32 8148 PZ te Lemele) tevens startpunt van de excursie.



(foto: Theehuis De Lemelerberg)

Programma: 9 juni 2023

“Kruiden als *novel foods*”

- 10:00 - 10:15 Ontvangst met koffie
- 10:15 - 10:20 Opening en inleiding door drs. Sander Garritsen, voorzitter NVGO
- 10:20 - 11:00 Dr. Clemens van Rossum (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen)
“De EU-wetgeving voor nieuwe voedingsmiddelen; achtergrond en toepassing in de praktijk”
- 11:05 - 11:45 Dr. Rob van Haren (Biorefinery, transition circular bioeconomy, Hanze-Hogeschool)
“De Andes-lupine, *Lupinus mutabilis*, als nieuw gewas voor eiwit en bio-actieve stoffen”
- 11:50 - 12:30 Dr. Niek Persoon (Amsterdam Green Campus, UvA)
“Van groente-snijafval naar voedsel-ingrediënt”
- 12:35 - 13:35 Lunch
- 13:35 - 13:45 Inleiding Van Os-prijs door drs. Sander Garritsen, voorzitter NVGO
- 13:45 - 14:25 Nominatie Van Os-prijs: Dr. Apr. Laura Peeters (Universiteit van Antwerpen)
“Een geïntegreerde aanpak om actieve componenten en hun metabolieten te karakteriseren, aanwezig in *Herniaria hirsute* en *Nauclea pobeguinii*”
- 14:30 - 15:10 Nominatie Van Os-prijs: Sarah van Dinteren (WUR)
“Zoethoutwortel residu als bron voor natuurlijke nieuwe antimicrobiële stoffen”
- 15:15 - 15:25 Uitreiking Van Os-prijs
- 15:25 - 15:45 Pauze
- 15:45 - 16:25 Prof. Harry Wichers (WUR)
“De nutritionele en allergene impact van *novel proteins*”
- 16:30 - 17:10 Dr. Marije Strikwold (Safety in the foodchain, Hogeschool Van Hall Larenstein)
“Oorsprong van ongewenste stoffen in kruiden voor preparaten: van grond tot supplement”
- 17:15 - 17:55 Dr. Teris van Beek (WUR)
“Recente ontwikkelingen in de fytochemische analyse”
- 18:00 Afsluiting en borrel

Programma: 10 juni 2023

Na het ontbijt in uw hotel kunt u uitchecken. We zullen per auto rijden naar het startpunt van de wandelexcursie, het historische Theehuis “De Lemelerberg”. Onder begeleiding van een gids van Landschap Overijssel wandelen we ca. 2,5 uur door het heidegebied, een cultuurlandschap met Natura 2000 status. Aansluitend gebruiken we gezamenlijk een afsluitende lunch in het Theehuis.

Uitnodiging en agenda gewone algemene vergadering 2023

Geachte ereleden, leden en donateurs,

Het is mij een genoegen u uit te nodigen voor de gewone algemene vergadering, die op 9 juni 2022 om 9.15 zal worden gehouden in Hotel-restaurant “De Zon” te Ommen (tevens congreslocatie).

Agenda

1. Opening
2. Ingekomen stukken en mededelingen
3. Notulen (concept) van de gewone algemene vergadering gehouden juni 2022
4. Jaarverslag 2022
5. Financieel overzicht
 - a) verslag 2022
 - b) verslag kascommissie
 - c) begroting 2023
6. Verkiezing/wisseling bestuursleden
7. Congressen
 - a) congres 2023
 - b) verdere congressen
8. Website NVGO
9. W.v.t.t.k./Rondvraag
10. Sluiting

**Toelichting bij agendapunt 6:*

Per 1 januari 2024 eindigt de bestuurstermijn van mw. A.E. Schulte. Zij is herverkiesbaar en als lid van het dagelijks bestuur van de vereniging tevens herbenoembaar. Het bestuur stelt voor mw. A.E. Schulte te herbenoemen in haar functie voor een komende zittingsperiode

Met vriendelijke groet,
namens het bestuur,

drs. S. Garritsen, voorzitter
Zutphen, 9 april 2023

Notulen van de gewone algemene vergadering, gehouden op 10 juni 2022 in Bilderberg Hotel “Château Holtmühle” te Tegelen

1) Opening

Voorzitter Sander Garritsen opent om 9.24 uur de vergadering met een woord van welkom aan de aanwezigen: Kees Beukelman, Sophieke Nijhuis-Bouma en het voltallige bestuur.

2) Ingekomen stukken en mededelingen

Bericht van verhindering is ontvangen van Hans en Ella Scheffer, André en Huguette Foirers en Kiau de Munck-Khoe.

3) Notulen van de gewone algemene vergadering van 8 juni 2021 gehouden online

Er zijn geen op- of aanmerkingen. De notulen worden goedgekeurd onder dankzegging aan de 2^e secretaris Dieke Kok.

4) Jaarverslag 2021

Er zijn geen op- of aanmerkingen. De vergadering stelt het jaarverslag 2021 vast onder dankzegging aan de 1^e secretaris Annelies Schulte

5) Financieel overzicht 2021

- a) Verslag 2021 wordt uitgedeeld aan de aanwezigen. Bespreking door de penningmeester Gert Jan Rozendal. Er zijn 3 ereleden en 63 betalende leden. Kees Beukelman vindt het een prestatie dat de NVGO zich staande weet te houden. Het Steunfonds mag nu ook aangewend worden voor de vereniging, omdat er geen aanvragen voor doeleinden voor studenten ontvangen worden.
- b) Verslag kascommissie: de jaarcijfers 2021 zijn gecontroleerd en akkoord bevonden door de kascommissie (D.Kok) . Er werden geen onrechtmatigheden geconstateerd.
- c) De vergadering wordt voorgesteld om de jaarcijfers 2021 goed te keuren en de penningmeester en daarmee het gehele bestuur te dechargeren.
- d) Begroting voor het jaar 2022 wordt als zodanig vastgesteld. Jaartal kapitaal: 2021

6) Verkiezing/wisseling bestuursleden

Er zijn geen voorstellen voor tegenkandidaten binnengekomen en derhalve worden herbenoemd voor een komende zittingsperiode:

Per 1 januari 2023 de heren Drs. G.J. Rozendal en Dr. Ing. E. van der Worm.
Functieverdeling hoeft niet door de vergadering vastgesteld te worden.

7) Congressen

- a) Congres 2022: Locatie Tegelen en Nationaal Park Maasduinen.
- b) Congres 2023: op 9 en 10 juni 2023. Locatie volgt. Mogelijk onderwerp: mariene organismen, spreker mw. Nicole Voogd.

8) Website NVGO

De website is bijgewerkt. (www.geneeskruidenonderzoek.nl en www.nvgo.nl)

9) WVTTK/ Rondvraag

Kees Beukelman merkt op, dat een extra boeking voor een kamer in het hotel € 349,00 kostte. Gelukkig kon de penningmeester deze kamer binnen de voor het congres afgesproken prijs houden. Verder zijn er geen vragen voor de rondvraag.

10) Sluiting

De voorzitter sluit de vergadering om 9.55 uur onder dankzegging aan de aanwezigen voor de inbreng.

Drs. B.H.Kok-Bouma, 2^e secretaris
Hengelo, 20 juni 2022

Jaarverslag NVGO over 2022 (Concept)

Het bestuur bestond in het verslagjaar uit de volgende leden:

Drs. S. Garritsen, voorzitter
Dr. ing. E. van den Worm, ondervoorzitter
Drs. G.J. Rozendal, penningmeester
Mw Dr A.E. Schulte, 1^e secretaris
Mw. drs. B.H. Kok-Bouma, 2^e secretaris

In maart 2022 is het bestuur bijeengekomen in Bunnik. Hier zijn lopende acties besproken en de organisatie van het NVGO congres gepland op 10 juni te Tegelen.

De aankondigingen van het congres met bijbehorend programma en de uitnodiging voor de gewone algemene ledenvergadering zijn gepubliceerd in het jaarlijkse mededelingenblad Foliola (2022/1) dat begin mei is opgesteld en verstuurd. Ook de notulen van de online gehouden algemene ledenvergadering van 2021 en het concept Jaarverslag 2021 zijn in Foliola (2022/1) gepubliceerd, alsmede het congresverslag 2021 “Plant en Psyche; mogelijke toepassingen van planten(stoffen) bij de behandeling van depressiviteit en psychische klachten”. Verder is het opgaveformulier voor het congres 2022 vermeld.

Het NVGO congres vond plaats op 10 juni te Tegelen. Voor het congresprogramma was de gewone algemene ledenvergadering gepland; hierbij waren 2 leden en 5 bestuursleden aanwezig. De notulen van de gewone algemene ledenvergadering 2021 en het concept Jaarverslag 2021 zijn besproken en vastgesteld. Per 1 januari 2023 zijn de zittingsperioden van penningmeester drs. G.J. Rozendal, en ondervoorzitter dr. Ing. E. van der Worm voltooid. Er zijn geen voorstellen voor tegenkandidaten binnengekomen en de vergadering stemde in met herbenoeming van de heren voor de komende zittingsperiode.

Het NVGO Congres 2022 had als thema “Geneeskruidenonderzoek in de 21^e eeuw: Wat is de oogst?”. Het congres is succesvol verlopen en de reacties waren positief. Het programma bood een breed spectrum aan onderwerpen en heeft een aantal nieuwe deelnemers aangetrokken. Het congresverslag wordt gepubliceerd in Foliola 2023/1.

Eind oktober is het bestuur weer bijeen geweest in Bunnik om de financiën en lopende zaken te bespreken met daarbij de organisatie en een thema voor het congres 2023.

Per 31 december 2022 bedroeg het aantal betalende leden 60 en ereleden 3.

Dr. A.E. Schulte,
Berkel en Rodenrijs, 17-02-2023

Congresverslag 2022: “Geneeskruidenonderzoek in de 21^e eeuw: wat is de oogst?”

Door: *Annelies Schulte*

Op 10 juni 2022 werd het congres van de Nederlandse Vereniging voor Geneeskruiden Onderzoek (NVGO) in Tegelen gehouden, met de titel “Geneeskruidenonderzoek in de 21^e eeuw: wat is de oogst?”

In de afgelopen jaren is geneeskruidenonderzoek in al zijn facetten steeds meer in de belangstelling geraakt; vele instituten en bedrijven houden zich dagelijks bezig met de teelt van geneeskrachtige gewassen, de isolatie van werkzame bestanddelen uit planten of micro-organismen, nieuwe productie- en analysemethoden en onderzoek naar de mogelijke toepassingen van natuurstoffen met farmacologische activiteit. Bij het congres kwamen acht sprekers aan het woord, die inzage gaven in de resultaten en perspectieven van hun onderzoek, met aandacht voor de teelt van het gewas, voor de productie van geneesmiddelen en voor nieuwe (biologische) methoden om plant, proces en/of product te verbeteren.

Dr. Ing. Edwin van den Worm (Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht) gaf de introductielesing over “het belang van medicinale planten in de 21^e eeuw”.

Medicinale planten staan aan de basis van menig geregistreerd geneesmiddel; zo’n 30% van de moderne medicijnen zijn direct of indirect afgeleid van plantaardige producten. Hoewel veel medicijnen na hun ontdekking via chemische synthese geproduceerd worden, zijn er nog steeds natuurlijke bio-actieve producten, waarvoor dit niet haalbaar is vanwege de complexiteit van het molecuul. Bekende voorbeelden van geneesmiddelen, die uit planten worden geïsoleerd, zijn colchicine uit herfsttijloos (*Colchicum autumnale*), dat als ontstekingsremmer tegen jicht toegepast wordt, maar ook actief blijkt te zijn om problemen bij hart- en vaatziekten te verminderen, en artemisinine, de bio-actieve component tegen malaria in zomeralsem (*Artemisia annua*), waarbij in 2015 de Nobelprijs toegekend is voor de ontdekking van de actieve stof.

Met voorbeelden van de bio-actieve stoffen uit planten en hun toepassing als medicijn, wordt ook de verschillen tussen fytotherapeutica en “reguliere” geneesmiddelen besproken. Bij fytotherapeutica gaat het om een complex mengsel van planten of afgeleide extracten met vaak meerdere actieve inhoudstoffen, die mogelijk een synergetische werking hebben. De standaardisatie van dergelijke mengsels is lastig of niet toegestaan, en de producten worden meestal bij mildere aandoeningen toegepast. Fytotherapeutische producten zijn vaak vrij, als “OTC” product beschikbaar, bijvoorbeeld als voedingssupplement. Bij “reguliere” geneesmiddelen gaat het om een enkelvoudig product met één actieve stof. Standaardisatie is verplicht, de middelen worden ook bij ernstige aandoeningen toegepast en zijn dan alleen beschikbaar onder voorschrift van een arts.

Bij fytotherapeutica hebben externe factoren veel invloed op de kwaliteit en de veiligheid van het product. De samenstelling van het mengsel, de juiste soorten, de oorsprong van de planten m.b.t. teeltwijze, oogst en voorbewerking kan al van invloed zijn op de de kwaliteit van het product, het gehalte aan de bio-actieve inhoudstoffen en daardoor de werkzaamheid. Door (onbedoelde) verwisselingen van soorten en introductie van verontreinigingen kunnen de kwaliteit en werkzaamheid lager zijn, maar kunnen ook gevaarlijke situaties ontstaan m.b.t. de veiligheid. Schulte

Een bekend product is bijvoorbeeld CBD-olie, waarbij de kwaliteit zeer verschillend kan zijn tussen producten van verschillende leveranciers, maar ook van batch naar batch, door een sterk variabel cannabidiol-gehalte, maar ook door de mogelijke aanwezigheid van THC, als psycho-actieve stof; deze verschillen ontstaan vooral door de oorsprong van het plantmateriaal, de gebruikte plantendelen en de verwerkingswijze.

Een ander, ernstig, voorbeeld komt uit 2001, waarbij gevallen van vergiftigingen zijn opgetreden bij inname van Sterrenmix-thee door verwisseling van de gebruikelijke Chinese steranijs (*Illicium verum*) door Japanse steranijs (*I. anisatum*); deze laatste bevat anisatine, dat een hoge toxiciteit heeft. In deze case zijn zowel de leverancier en de verkoper aangeklaagd en bestraft.

Een tweede voorbeeld met ernstige nierschade gevallen, blijvende noodzaak voor nierdialyse en nierkanker als gevolg, betreft een case met een zogenaamd “Fangji” afslankproduct in België. Naast *Magnolia officinalis* zouden deze pillen ook *Stephania tetrandra* bevatten, welk verwisseld is met *Aristolochia* soorten, waaronder *Aristolochia fangchi*; mogelijk een verwisseling op basis van naamgeving, maar van deze laatste plantensoorten is bekend dat zij nier-toxisch zijn door aanwezigheid van aristolochiazuur. Een voorbeeld van vervuiling betreft een case van St-Janskruid (*Hypericum perforatum*) producten, die verontreinigd bleken met jacobskruiskruid (*Jacobaea vulgaris*), een onkruid dat lastig te voorkomen of te bestrijden is bij biologische teelten. Jacobskruiskruid bevat giftige pyrrolizidine alkaloiden, die vooral leverschade veroorzaken.

Met deze voorbeelden is het overduidelijk dat een goede kwaliteitscontrole van groot belang is voor veilige fytotherapeutica; dit is verplicht op het niveau van de leverancier, maar ook bij de verkoper. Problemen met de kwaliteit komen overigens ook voor bij reguliere geneesmiddelen, met terughaal acties als gevolg. Twee voorbeelden betreffen de maagzuur- en pepsineremmer ranitidine en het bloedglucose verlagend product metformine; hierbij was sprake van vervuiling met NDMA, dat als vervuiling uit het chemische productieproces achterbleef. Ook voor valsartan en twee vergelijkbare producten, die tegen hypertensie gebruikt worden, kwam een terugroep actie, nadat vervuiling met azide-tetrazol waargenomen was.

Naast deze voorbeelden met verwisselingen en vervuilingen, is er ook nog sprake van malafide praktijken, waarbij een kruidenpreparaat vermengd wordt met reguliere geneesmiddelen. Vermeldingen hierover zijn te vinden bij de NVWA. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld een potentieverhogend honingproduct waaraan sildenafil (actieve stof Viagra) toegevoegd bleek, en een afslankproduct waar efedrine aan toegevoegd was. Ook is op basis van DNA analyses gebleken, dat in 30% van de producten de aangegeven planten niet aanwezig zijn of vervangen door vergelijkbare planten.

De voorbeelden geven aan, dat er nog meerdere uitdagingen zijn voor verdere ontwikkelingen voor fytotherapeutica. Het is belangrijk om meer aandacht aan de werkzaamheid en interacties van plantenstoffen op te nemen in de opleiding Farmacie. Om goede fytotherapeutica te ontwikkelen zouden hiervoor ook klinische trials ontwikkeld moeten worden om de werkzaamheid beter te onderzoeken en te bewijzen. Om hiervoor duidelijke kaders te geven, is het ook nodig dat er een duidelijker wet- en regelgeving komt. Onoordeelkundig gebruik van medicinale planten kan gevaarlijk zijn, ook door bijvoorbeeld bijwerkingen of interacties met reguliere medicijnen. Daarom is het ook nodig, dat er betere voorlichting ontwikkeld wordt voor consumenten. De Universiteit Utrecht ontwikkelt nu een cursus over “Fundamentals of Pharmacognosy & Phytotherapy”, waarbij op veel van deze punten ingegaan wordt.

Ter afsluiting wordt benadrukt dat ongeveer 7% van de plantensoorten op de wereld onderzocht zijn en dat dit geleid heeft tot ontdekkingen van bio-actieve stoffen die nu de basis vormen van 30% van de medicijnen. De biodiversiteit staat enorm onder druk en 20-40% van de plantensoorten worden bedreigd met uitsterving. Hiermee gaat mogelijk ook een groot potentieel aan geneeskrachtige planten en bio-actieve plantenstoffen verloren. Behoud van biodiversiteit is dus van groot belang.

Prof. dr. Nathaniel Martin (Biologische Chemie, Universiteit Leiden) trad op als tweede spreker. Hij is vanuit het Instituut Biologie Leiden betrokken bij het beheer van de Extractenbibliotheek waarin 2240 extracten van planten, geteeld in Nederland, onder gecontroleerde condities bewaard worden. Hij licht kort toe, dat de extracten tegen een vergoeding ter beschikking staan voor onderzoek om nieuwe bio-actieve componenten te

vinden. Bij een hit wordt een link gelegd tussen de plantenteler en de organisatie die de screening heeft uitgevoerd. De opbrengst van de extracten wordt benut om de bibliotheek in stand te houden. Het Instituut Biologie Leiden heeft alleen een belang om deel te nemen aan de onderzoeksactiviteiten. Provincie Zuid-Holland is eigenaar van de Extractenbibliotheek en faciliteert de activiteiten vanuit het belang om nieuwe kansen te creëren voor de ondernemers in de regio; Joyce Blommaart treedt voor de provincie op als projectmanager.

De planten-extractenbibliotheek biedt een unieke mogelijkheid om nieuwe, bio-actieve “leads” te vinden, maar dat betekent nog niet dat hiermee direct goede geneesmiddelen beschikbaar komen. Door middel van semi-synthese, kunnen, door organisch chemische aanpassingen, de eigenschappen van natuurlijke producten verbeterd worden, zoals bijvoorbeeld een hogere stabiliteit, een betere oplosbaarheid en opnamecapaciteit en een sterkere activiteit; hierdoor is het weer mogelijk om met een lagere dosering een beter effect te realiseren, terwijl toxiciteitseffecten en bijwerkingen gereduceerd worden. Dit geeft dan ook de link met de expertise van Prof. Martin en zijn onderzoek over het verbeteren van natuurlijke antibiotica door semi-synthese om antibioticum resistentie te bestrijden, en specifiek over de ontwikkeling van een nieuwe klasse glycopeptides met verbeterde antibioticum activiteit.

2/3 van de antibiotica hebben een natuurlijke oorsprong. De meeste antibiotica zijn ontdekt in de periode 1940-1960 en daarna zijn veel minder tot geen nieuwe antibiotica ontwikkeld. Na 1960 werden andere ziekten belangrijker en de ontwikkeling van medicijnen hiertegen was commercieel interessanter. De laatste jaren speelt echter het probleem van antibiotica resistentie telkens meer op. Tegenwoordig sterven mensen aan bacteriële infecties die 50 jaar geleden wel behandeld zouden kunnen worden. In 2018 waren dit wereldwijd al 70,000 mensen/jaar. De schattingen zijn, dat in 2050 10 M mensen/jaar zullen overlijden als gevolg van bacteriële infecties waartegen geen antibiotica meer beschikbaar zijn door resistenties. Grote problemen spelen o.a. bij meticilline resistente *Staphylococcus aureus*, waarbij vancomycine het laatste redmiddel is; inmiddels bestaan echter ook vancomycine resistente *Enterococcus faecium*, die een enorm risico vormen voor resistentie overdracht.

Vancomycine is een tricyclisch glycopeptide antibioticum, dat geproduceerd wordt door *Amycolatopsis orientalis* (syn. *Streptomyces*). Aanpassingen van vancomycine met een lipide groep leverde een vernieuwd antibioticum, Telavancine, met verhoogde activiteit, maar ook verhoogd risico op nierschade, waardoor het gebruik beperkt wordt. In de Martin groep wordt verder onderzoek gedaan naar een nieuwe klasse glycopeptides door toevoeging van een guanidine-groep tot guanidino-lipoglycopeptiden (GLP). De guanidine groep geeft een positieve lading aan het derivaat bij de normale zuurgraad in het lichaam, waardoor de antibacteriële werking een factor 1000 of meer hoger is dan bij vancomycine en andere gangbare antibiotica tegen Gram-positieve bacteriën, terwijl de toxiciteit van rode bloedcellen en niercellen lager is. Testen voor de ontwikkeling van resistentie, door herhaalde blootstelling van bacteriën aan het product, hebben aangetoond, dat bij GLP geen toename in groei-inhiberende concentraties optreedt, terwijl bij een controle, daptomycine, de concentratie voor groei-remming toenam van 1 tot 16 µg/ml. Daarbij geven muizentesten een positief resultaat bij 3 mg/kg, waarbij het middel accumuleert tot concentraties die bacteriedodend zijn met een overleving van 90-100% na 7 dagen. Vooralsnog lijken de resultaten met dit nieuwe, semi-synthetische product zeer veelbelovend. Vanuit het NACTAR programma van NWO heeft Prof Martin subsidie ontvangen voor vervolgonderzoek m.b.t. de productie van deze nieuwe klasse antibiotica en preklinische studies.

Als derde spreker in de ochtend gaf **ir Ellen Dendauw** (Provinciaal Proefcentrum voor Groenteteelt Oost-Vlaanderen vzw) haar lezing over “Kurkuma, van teelt en extractie tot bio-based kleurstof”.

Ir. Dendauw trad op als vertegenwoordiger van het InterReg NWE project CurCol, dat staat voor “Curcumin based sustainable Colours”. In dit project wordt onderzocht of vanuit lokaal geproduceerd Kurkuma “bio-based” gele, rode en blauwe kleurstoffen ontwikkeld kunnen worden voor textiel, papier en plastic ter vervanging van fossiele, synthetische kleurstoffen. De uitdagingen in dit project zijn veelzijdig. Aan de ene kant is het onderzoek gericht op het ontwikkelen van een optimale teelt voor Kurkuma en het vinden van de juiste rassen om een hoge opbrengst aan rhizomen te verkrijgen met een hoog gehalte aan curcumine. Aan de andere kant wordt de verwerking, extractie en zuivering geoptimaliseerd plus de chemische eigenschappen van de kleurstof, curcumine. Curcumine is licht-gevoelig en verliest zijn kleur snel bij blootstelling aan zonlicht; voor industriële toepassingen is het nodig om de eigenschappen van curcumine door chemische modificatie te optimaliseren om een hogere stabiliteit te bereiken en het gewenste, bredere kleurenpallet. Tegelijkertijd blijft vereist, dat de afgeleide “bio-based” kleurstoffen wel bio-afbreekbaar blijven en niet ophopen in het milieu, zoals de synthetische kleurstoffen. Ook de veiligheid van de producten wordt onderzocht.

In het CurCol project is ir. Ellen Dendauw zelf vooral actief voor de ontwikkeling van de teelt van Kurkuma. Naast de doelstelling voor het CurCol project, werkt zij aan de ontwikkeling van nieuwe producten voor de glastuinbouw en ketenopbouw met als doel om werkgelegenheid in de sector te stimuleren. Sinds 2020 lopen teeltproeven voor Kurkuma in de kassen van het Proefcentrum. Voor een optimale teelt werden de natuurlijke condities van dit tropische gewas nagebootst met een minimale bodemtemperatuur van 19°C en bovengronds verwarming tot 24°C met een hoge luchtvochtigheid (> 75%). In het eerste jaar werden stukken rhizomen direct gepoot in ruggen en in de grond; hierbij werd duidelijk, dat niet alle rhizomen tot plant ontwikkelen en dat er een groot verschil kan zijn in opbrengst aan rhizoom per plant. Desondanks werd na 5 maanden teelt een oogst van 50 ton/ha geschoonde rhizomen gewonnen. In 2021 werd het plantmateriaal eerst voorgekiemd; na vier weken konden de stukken rhizomen met spruiten uitgeplant worden. Hoewel dit stappenplan arbeidsintensiever is, levert het wel 100% aan oogstbare planten op. Uiteindelijk kon zo een oogst van bijna 130 ton/ha gerealiseerd worden.

Intussen werden bij Avans Hogeschool te Breda, in het team van dr. Kees Kruithof, methoden ontwikkeld voor de extractie en analyse van de curcumine. Bij het ras, dat tot dusver voor de teeltproeven gebruikt werd, bleek het curcumine gehalte relatief laag. Voor de toepassing om de kleurstoffen te extraheren en te verwerken, is een hogere opbrengst aan kleurstof nodig. Daarom worden vervolgprouwen nu gericht op de optimalisatie van de teelt op opbrengst van de rhizomen samen met het gehalte aan curcumine. Testen staan gepland om de effecten van Kalium-gift te onderzoeken en de toevoeging van “beneficial” bacteriën, die de productie van de planten wortels/rhizomen kunnen versterken. Verder wordt gekeken of teelt in tunnels haalbaar is, zonder additionele verwarming, en of teelt op aeroponics wellicht voordelen biedt. Daarnaast worden rassenproeven gepland waarbij “best-practices” toegepast worden. Hoewel de teelt nog wel verdere optimalisatie zal vergen, is het geogste product, de Kurkuma rhizoom, verder van goede kwaliteit en geschikt voor consumptie.

Het chemisch georiënteerde onderzoek bij Avans wordt ook kort toegelicht. Na het drogen van de Kurkuma wortels wordt de biomassa vermalen tot poeder. Verschillende extractiemethoden en oplosmiddelen zijn getest om de curcumine en gerelateerde kleurstoffen te verkrijgen. Uiteindelijk is een proces ontwikkeld op basis van extractie met ethyl acetaat en kristallisatie. Een betere zuiverheid van curcumine kan bereikt worden door her-kristallisatie, maar dit veroorzaakt tevens een verlies van 50%.

Voor een betere toepasbaarheid is het nodig om de UV-stabiliteit van curcumine te versterken. De gele kleurstof heeft een aantal groepen, die betrokken zijn bij de UV-gevoeligheid. Door deze te beschermen d.m.v. ester-verbindingen werd verwacht, dat de stabiliteit van de kleurstof toe zou nemen. Inderdaad is gebleken, dat bij modificatie tot curcumine di-acetaat en curcumine di-benzoate de gele kleur behouden bleef, maar de stabiliteit sterk verbeterde.

Het onderzoek richt zich verder op het toevoegen van additionele modificaties, waarmee het kleurenspectrum uitgebreid wordt naar rood en naar blauw. Hierbij wordt niet alleen gekeken naar de stabiliteit van het eindproduct en de toepasbaarheid in, bijvoorbeeld, plastics, maar ook is er aandacht voor de gebruikte chemicaliën in het productieproces. Zodra een kleurstof met positieve eigenschappen verkregen is, wordt ook onderzocht of deze met milieuvriendelijke reagentia en oplosmiddelen gerealiseerd kan worden. Een serie rode kleurstoffen is reeds geformuleerd door reacties gericht op de zuurstofgroep in curcumine; enerzijds door reactie met nitro-salicylzuur en anderzijds door reactie met oxaalzuur. De stabiliteit van de rode kleurstoffen wordt nog onderzocht. Ook aan de ontwikkeling van blauwe kleurstoffen wordt nog gewerkt door reactie met boorzouten en oxaalzuur.

Andere partners in het project doen verder onderzoek naar de toepassingsmogelijkheden van de kleurstoffen, de Life Cycle Analysis, de veiligheid en de bio-afbreekbaarheid van de curcumine en afgeleide kleurstoffen.

Met deze lezing werd het ochtendprogramma afgesloten.

In de middag ging het programma verder met een lezing van **ing. Filip van Noort** (Glastuinbouw Teelt & Gewasfysiologie, Wageningen Universiteit & Research). Hij richt zich vooral op teeltonderzoek in de kas voor de introductie van nieuwe gewassen en voor het verbeteren van specifieke teelten om zo nieuwe verdienmodellen te realiseren; hierbij is hij gespecialiseerd in de teelt van tropische gewassen.

Teelt van tropische gewassen in de kas lijkt een dure oplossing, maar kan een goed alternatief zijn ten opzichte van import uit landen van herkomst, als de teelt in de kas duidelijke voordelen biedt. Criteria hierbij zijn bijvoorbeeld productiecapaciteit, kwaliteit van het product, duurzaamheid en milieu-impact van de teelt en bescherming van biodiversiteit. Teeltonderzoek in de kas is ook belangrijk bij specifieke doelen, o.a. als er gekeken wordt naar speciale inhoudstoffen waarbij sturing van de plant kan helpen, of als er onderzoeksvragen zijn, die buiten lastig te testen zijn.

Het teeltonderzoek in de kas biedt een aantal belangrijke voordelen. Er is meer controle op belangrijke teeltfactoren, zoals licht (zonlicht plus extra), temperatuur, luchtvochtigheid, watergift en nutriënten. Kasteelt levert vaak hogere en stabielere opbrengsten op en de producten hebben een betere en meer constante kwaliteit. Omdat de teelt in de kas minder afhankelijk is van de buitencondities, kan vaak een langer teeltseizoen gerealiseerd worden. Het water en de voeding kan ook hergebruikt worden, en als er sprake is van ziekten en plagen dan wordt een geïntegreerde bestrijding toegepast met zo weinig mogelijk inzet van chemische middelen en zoveel mogelijk biologische. Verder kan de arbeidsinzet goed gepland en geoptimaliseerd worden en is mechanisatie mogelijk. Al deze factoren samen geven een stabiele productiecapaciteit, leveringszekerheid en een stabiele markt. Daar staat tegenover, dat de kas- of indoor teelt altijd duurder zal zijn dan buiten teelt.

Naast kasteelt spelen nog de ontwikkelingen met indoor/vertical farming, waarbij de planten in lagen geteeld worden. Vertical farming biedt nog meer controle dan kasteelt, vooral omdat de lichtcondities volledig gestuurd worden. Ziekten kunnen nog beter gecontroleerd worden. Indoor/vertical farming kan overal gerealiseerd worden en daardoor is de traceerbaarheid van de producten groter. Het nadeel van indoor farming is, dat er geen zonlicht gebruikt wordt en alle energie ingebracht moet worden. Ook is het nodig om meer kennis op te bouwen voor sturing van de gewassen onder deze condities.

Enkele projecten die in recente jaren speelden, passeren de revue.

Al enige jaren loopt het project voor productie van Vanille in de kas. Wereldwijd is er een tekort aan natuurlijke vanille met hoge prijzen als gevolg. Daarom is het interessant om te onderzoeken of de teelt in de kas gerealiseerd kan worden om zo de productie en de prijs onder controle te krijgen. De teelt van Vanilla heeft grote uitdagingen. De planten beginnen pas na enkele jaren te bloeien, en zijn zolang dus niet productief. De condities voor bloei vereisen juiste temperatuur en luchtvochtigheid. Er zijn geen natuurlijk

bestuivers; handbestuiving is vereist, waardoor het proces heel arbeidsintensief wordt. De planten zijn verder gevoelig voor *Fusarium* wat tot uitval kan leiden. Als deze uitdagingen overwonnen zijn, dan kunnen vanille peulen gevormd worden. Deze moeten op het juiste moment geoogst worden met voldoende inhoudsstoffen, die de basis vormen voor de geuren en smaakstoffen. Verder moeten de peulen op de juiste manier verwerkt worden (drogen en curing) om tot een hoog kwalitatief product te komen met een goede vanilline content. Goede resultaten zijn reeds behaald voor *Vanilla planifolia*. Het is aannemelijk, dat verdere optimalisatie van het teelt-, oogst- en verwerkingsprotocol nodig is bij andere cultivars en soorten. Ook de vorming van geur- en smaakstoffen is afhankelijk van de geselecteerde planten en alle stappen in het proces; het is dus ook belangrijk om hier meer onderzoek aan te doen om de kwaliteit goed onder controle te hebben, maar het is ook interessant om meer variatie in geur en smaak te realiseren.

Een tweede voorbeeld betreft Salep; dit is een verzamelnaam voor een groep grondorchideeën met knollen die o.a. glucomannan bevatten. Deze knollen worden traditioneel gebruikt voor de productie van het drankje Salep, maar de glucomannan wordt bijvoorbeeld ook gebruikt als ingrediënt voor de productie van ijs. Het probleem is, dat de knollen van deze orchideeën uit het wild geoogst worden waardoor verschillende van deze orchideeënsoorten nu bedreigd worden. In het project is onderzoek gedaan om een kruising tussen Salep orchideeënsoorten te maken, die van nature niet zou voorkomen, omdat ze een ander bloeiseizoen hebben en/of in andere habitats voorkomen. De kruising en afgeleide producten kunnen dus onderscheiden worden van natuurlijke wilde Salep en illegaal geoogste knollen, onder andere op basis van moleculaire merkers; de nieuwe planten bieden dan een alternatief voor de productie van Salep. In het project zijn plantensoorten geselecteerd op basis van het aantal en gewicht van gevormde knollen en op basis van suiker en glucomannan gehalte in de knollen. Twee kruisingen hebben zaad opgeleverd, waarmee kiemproeven gestart zijn.

Verder lopen nog projecten aan tropische vruchtbomen voor de productie van bijvoorbeeld papaya en avocado. Bij deze vruchten kunnen de kwaliteit, smaak en houdbaarheid sterk verbeterd worden door lokaal te produceren ten opzichte van productie op natuurlijke locaties met vroege oogst en langdurig gekoeld transport. Net als bij vanille speelt een probleem met de bestuiving. Ook heeft teelt van bomen in de kas andere eisen voor vorm en eigenschappen dan buiten, waardoor mogelijk andere rassen de voorkeur hebben voor binnen- t.o.v. buitenteelt. De kennis, die opgebouwd wordt op basis van kasteelt, kan wel weer benut worden om buitenteelt te optimaliseren.

Als voorlaatste komen nog de gewassen aan bod, waarvoor onderzoeksvragen buiten lastiger te onderzoeken zijn., zoals bij koffie en cacao. Het lastige is dan wel, dat eerst een goed teeltprotocol voor de kas ontwikkeld moet worden, voordat de vragen goed onderzocht kunnen worden.

En als laatste worden de gewassen voor inhoudsstoffen genoemd. Het telen in de kas heeft meer mogelijkheden voor de sturing van het gewas en sturing van de inhoudsstoffen wat een gelijkmatiger kwaliteit levert. Maar voor de realisatie van het eindproduct is niet alleen een optimale teelt vereist, maar ook een goede oogst en optimalisatie van extractie. Dan speelt nog de vraag of de opbrengst en kwaliteit van het eindproduct voldoende is voor de toepassing. Het onderzoek vergt dus meer aandacht dan alleen voor de ontwikkeling van een goed proces voor teelt en oogst. Een voorbeeld op dit vlak betreft *Passiflora*, waarbij de geurende bloemen gebruikt worden voor productie van geurende olie.

Na deze succesvolle voorbeelden wordt afgesloten met de kansen voor plantenteelt in de kas. Vanwege het transport liggen er goede kansen voor productie van kwetsbare tropische vruchten. Ook de productie van “wereldgroenten” biedt mogelijkheden, omdat import steeds duurder en lastiger wordt. Het telen van gewassen voor inhoudsstoffen is heel interessant, maar hierbij moet de concurrentie met de buitenteelt, wereldwijd, goed afgewogen worden.

Als volgende spreker was **Dr Desalegn Etalo** (afdeling Plantenwetenschappen - Fytopathologie, Wageningen Universiteit & Research) gepland. In zijn lezing besprak hij de "Impact van microben in het wortelmilieu op de chemie van planten".

Net als bij de mens, spelen micro-organismen een grote rol bij het functioneren van planten. Naast ziekteverwekkende bacteriën en schimmels, zijn er veel soorten die geen nadelige of zelfs positieve effecten hebben. De micro-organismen bevinden zich aan de buitenkant op de bovengrondse delen ("phyllosphere"), in het wortelmilieu ("rhizosphere") en/of ze bevinden zich in de plantenweefsels ("endosphere"). Door de interactie tussen de micro-organismen en de plant kunnen planten getriggerd worden, met als gevolg, dat bepaalde biosyntheseroutes aan- of uit geschakeld worden, waardoor de productie van specifieke metabolieten in de planten substantieel kan veranderen. Als dit biosynthese routes zijn, die direct of indirect met de productie van planthormonen te maken hebben, kan dit effecten hebben op de groei en ontwikkeling van de plant, toename in biomassa of de mate van wortelgroei en vertakkingen. Als er vooral stress signalen en gerelateerde componenten gevormd worden, kan de plant gestimuleerd worden om meer secundaire metabolieten te produceren, waarmee de plant zich beter kan beschermen tegen andere micro-organismen, waaronder ziekteverwekkers, of zich beter kan aanpassen tegen abiotische stress. Ook kunnen nieuwe metabolieten gevormd worden, doordat planten bijvoorbeeld componenten uitscheiden in klierharen of door de wortels en dat micro-organismen ter plaatse deze componenten verder metaboliseren tot nieuwe producten. Ook in de plant kunnen biosyntheseroutes van de plant overlappen met die van aanwezige endofyten, waardoor nieuwe componenten kunnen ontstaan.

De inzet van micro-organismen om planten op deze manier positief te stimuleren voor groei, bescherming tegen ziekten en productie van metabolieten kan interessant zijn; voor voedselproductie in algemene zin, maar zeker als het gaat om metabolieten met positieve nutriële en farmacologische effecten, d.w.z. zogenaamde "High Value Natural Products" (HVNP). Dr Etalo vervolgt zijn lezing dan ook met een aantal voorbeelden over micro-organismen, die de groei van en productie van HVNP's in planten kunnen beïnvloeden en welke mechanismen hieraan ten grondslag liggen.

Endofyten zijn micro-organismen, die in de weefsels van de plant leven en die geen directe nadelige effecten op de plant hebben. Er zijn endofytische schimmels en bacteriën. Er zijn meerdere endofytische schimmels bekend, die in staat zijn om bekende, bio-actieve plantenstoffen te produceren. Hierbij wordt het voorbeeld van de antikankerstof taxol (paclitaxel) genoemd, dat niet alleen door *Taxus* sp. wordt geproduceerd, maar ook door de endofytische schimmel *Taxomyces andreanae*. In dit voorbeeld blijkt, dat de schimmel zelf de biosynthese machinerie bevat om het product te maken. Daarnaast kunnen endofytische schimmels de productie van bio-actieve stoffen in de plant sterk verhogen. Bijvoorbeeld, endofyt-vrije *Catharanthus* planten produceerden 200-400% meer vindoline, een van de precursors van vinblastine en vincristine, in de bladeren na inoculatie met o.a. *Curvularia* sp.. Moleculaire analyse toonde in dit geval aan, dat de genen betrokken in de biosynthese routes en voor regulatie aangeschakeld worden in de geïnoculeerde planten. Maar het kan ook anders zijn: de bekende anti-tumor component maytansine zou het product zijn van de plant *Putterlickia verrucosa*, maar wordt in werkelijkheid geproduceerd door endofytische bacteriën in de wortel cortex.

Met deze voorbeelden blijkt al, dat endofyten en rhizobacteriën (bacteriën aanwezig in de laag rond de wortelen) de productieniveaus van HVNP's sterk kunnen verhogen en de vorming van nieuwe HVNP's kunnen bewerkstelligen. Sommige rhizobacteriën hebben verder een groeibevorderende- en een ziekte-beschermende werking. Zo blijkt bij testen met *Arabidopsis thaliana*, *Artemisia annua* en *Brassica oleracea* (broccoli), dat 50-65% van de metabolieten in de bovengrondse delen van de planten op verschillende wijze beïnvloed wordt door specifieke rhizobacteriën; hierbij zijn een stam van *Pseudomonas fluorescens*, *Microbacterium* en *Parabulkuholderia graminis* getest. Ook de groei werd positief beïnvloed bij specifieke plant-bacterie relaties. De meest effectieve plant-bacterie relatie werd gevonden bij *Artemisia* met *P. graminis* met een groeibevorderend effect voor de

bovengrondse delen met 470% en met 774% voor de wortels. Voor *Arabidopsis* werkte deze bacterie echter negatief op de ontwikkeling van de plant en zou *P. fluorescens* een betere keuze zijn; deze laatste bacteriesoort gaf ook de beste resultaten voor broccoli.

Onderzoek naar de aanwezige metabolieten met LC-MS metabolomics toonde verder aan, dat verschillende takken van de fenylpropanoïde route veranderd waren. Zo bleek er vooral een correlatie te zijn tussen verlaging van verschillende flavonoiden en de groeibevorderende effecten bij een effectieve plant-bacterie relatie. Flavonoiden zouden een negatief effect hebben op het planthormoon auxine, dat juist de groei bevordert. Dit effect was afwezig bij ineffectieve plant-bacterie relaties.

Verder lijken rhizobacteriën ook invloed te hebben op de vorming van secundaire metabolieten afhankelijk van een effectieve of ineffectieve plant-bacterie relatie. Bij broccoli werden bijvoorbeeld meer glucosinolaten gevormd bij een effectieve relatie, die gunstig zijn voor de bescherming van de plant en ook nutriële waarde hebben. De combinatie van *Arabidopsis* met een niet effectieve bacterie gaf juist meer flavonoid glycosides, die als “phytochemical” positief zijn voor voeding. Bij *Artemisia* werd juist een 3x verhoogd gehalte aan artemisinine alcohol en dihydroartemisinine bereikt per gewichtseenheid bij een effectieve relatie. Samen met de 5x toename aan biomassa productie, kan de totale productie aan deze HVNP's dus eenvoudig verhoogd worden door behandeling met de juiste rhizobacteriën.

Na deze lezingen over de teelt van planten in de kas en hoe de productiviteit van planten verbeterd kan worden met specifieke rhizobacteriën, ging de aandacht juist naar de reststromen, die overblijven na de oogst van de gewenste vruchten en plantendelen. **Charl Goossens** en **Nicole van Beers** van het Valorisatielab VARTA gaven een lezing over “Het erkennen en herkennen van de waarde van agrarische reststromen”.

Het ValorisatieLab werd gestart vanuit de laurierkwekerij GOVA bv van Charl Goossens en zijn broer. In de kwekerij werden jaarlijks grote hoeveelheden snoeisels geproduceerd en hiervoor werden verwerkingsmogelijkheden en toepassingen onderzocht samen met Nicole. Zo is vanuit een circulaire gedachte een stoomdestillatie proces ontwikkeld om de etherische olie van het snoeiafval te winnen, die verwerkt werd in “personal care” en voedingstoepassingen, zoals zeep, drop, ijs en bonbons. Het gedroogde blad werd ook als ingrediënt in een thee gebruikt.

Met het uitbreken van de Covid pandemie werd de bloemen- en sierplantensector hard getroffen; veel plantenmateriaal werd vernietigd, maar er was vanuit meerdere kanten interesse om onderzoek te doen naar nieuwe toepassingen en producten van de reststromen. Zo namen de activiteiten van VARTA toe en werd als eerste, toepasselijk, een hand-desinfectant ontwikkeld op basis van Celosia en Laurier extracten, mede op basis van testen op anti-microbiële werking voor verschillende plantextracten en chemische analyse van verschillende etherische oliën met GC-MS. Behalve toepassingen voor specifieke inhoudstoffen werd ook naar de eind-rest producten gekeken, zoals de vezels, die overblijven na alle extractieprocedures. Hiervoor werden toepassingen ontwikkeld, zoals bijvoorbeeld bloempapier met 20% vezels uit de planten, en vezelpotjes voor de opkweek van planten als duurzaam alternatief voor plastic potjes.

Met deze eenvoudige voorbeelden wordt verder bediscussieerd, dat er veel mogelijk is om meer uit planten te halen en de reststromen van teelten beter te benutten voor de ontwikkeling van duurzame producten. Dit vergt kennis, inzet en creativiteit, maar moet ook op duurzame en rendabele wijze diensten en verklaarbare producten opleveren. De nu behaalde resultaten zijn weliswaar een eerste, belangrijke stap, maar het doel is om meer te bereiken: namelijk, dat de valorisatie van planten en reststromen nieuwe bedrijfsmodellen opleveren voor de agrarische sector, waarmee zij bijdragen aan een niet-fossiele economie.

Na een korte theepauze werd de lezingenserie vervolgd met presentaties op het vlak van microbiële en plantencel biotechnologie als aanpak voor de productie van “natural products”.

Als eerste kwam **Dr. Annelies Schulte** van ExPlant Technologies BV aan het woord, met een overzicht over ontwikkelingen en toepassingen voor “Plantencel- en Orgaankweek als Productieplatform”.

Na een korte toelichting hoe planten cel- en orgaankweken ontwikkeld worden in plant-hormoonhoudende kweekmedia, werd ook uitgelegd, dat bacteriën, zoals *Agrobacterium tumefaciens* sp. en *A. rhizogenes* sp. , benut kunnen worden om continue callus resp. “hairy root” kweken te genereren, die zonder toegevoegde planthormonen kunnen groeien. Deze bacteriën kunnen ook gebruikt worden om bewust, specifieke genetische informatie over te dragen aan de plantencellen, zodat deze verbeterde of nieuwe eigenschappen kunnen krijgen.

Het gebruik van plantencel- en orgaankweek als productieplatform werd altijd als een zeer dure oplossing gezien voor de productie van secundaire plantmetabolieten, en alleen van toepassing als de productiecapaciteit via plantenteelt tekort schoot en er geen alternatieve productiemethoden voorhanden waren. Bijvoorbeeld als de plant lastig te telen is, de groeisnelheid of het gehalte laag is, de oogst destructief, er grote invloed van klimaat en ziektes op de productie is, maar ook of de productiegebieden in politiek stabiel landen liggen. Verder is een criterium, dat de organische synthese lastig is of een lage opbrengst heeft door de complexiteit van de secundaire metabolieten. Daarnaast is er nog een alternatief middels productie in bacteriële en gist kweken. Door genen van de biosynthese route over te brengen naar de micro-organismen is het mogelijk om dezelfde componenten hiermee te produceren - maar dan moet de kennis over de biosynthese route wel beschikbaar zijn en de micro-organismen in staat zijn om de precursors voor de biosynthese te leveren.

In de jaren 1960 en volgend zijn de eerste plantencelkweken al ontwikkeld, en in de jaren '80 was er een piek aan onderzoek voor de ontwikkeling van in-vitro kweken voor productie van secundaire metabolieten. Als men dan bekijkt wat de status is rond 2010, dan blijken er slechts zo'n 13 producten commercieel geproduceerd te worden met plantencelkweken of hairy roots. Deze zijn vooral ontwikkeld in Aziatische landen en slechts 3 binnen de EU, vooral in Duitsland.

Gaat het hier dan om zeer beperkt beschikbare en kostbare componenten? Voor de meerderheid geldt dit eigenlijk niet. Klaarblijkelijk wegen ook andere criteria mee. Het eenvoudigste productiesysteem betreft een bioconversie van hydroquinone naar het glycoside, arbutin, door *Catharanthus roseus* cellijnen. Arbutin heeft weliswaar een toepassing voor urineweginfecties, maar wordt vooral gebruikt in cosmetica voor depigmentatie van de huid. Deze component wordt van nature uit bladeren van de Berendruifplant gewonnen, maar deze staat op de Rode lijst. Het bioconversie systeem biedt dus een goed alternatief om deze plant te beschermen.

Twee componenten behoren tot aroma / voedingssupplementen; dit zijn geraniol en ginsenosiden. Voor geraniol worden calluskweken gebruikt; de etherische olie van de callus blijkt ongeveer 3-5x meer geraniol te bevatten in vergelijking met de plant olie. Bij *Panax ginseng* is het productiesysteem gebaseerd op wortelkweken, die na elicitatie ook een 5-maal hoger gehalte hebben dan de rhizomen van de plant, na 4 jaar teelt. Bij *P. ginseng* biedt de wortelkweek dus een duidelijk voordeel in gehalte, tijdwinst en door de opschaalbaarheid van de kweek in bioreactoren ook een hogere productiecapaciteit in vergelijking met traditionele plantenteelt.

Andere voorbeelden betreffen pigmenten voor voeding, als verfstof en voor cosmetica - het gaat hierbij om anthocyanines, betacyanines, shikonine en carthamine - en een anti-oxidant voor voeding, als supplement, en in cosmetica, i.e., rosmarinezuur. Behalve shikonine en carthamine, komen deze componenten in veel plantensoorten voor, en zouden ook heel goed gewonnen kunnen worden vanuit een goede teelt. Klaarblijkelijk biedt een plantencel- of wortelkweek hier dus toch voordelen, die opwegen tegen de

meerkosten. Shikonine is een goed voorbeeld, waarbij met de celkweek een 10-voudige verhoging in gehalte gerealiseerd kan worden! Waar de teelt traditioneel 3-7 jaar duurt en de maximale gehalte in de rhizomen 2% is, kan de celkweek na een groeifase en productiefase van totaal 14 dagen een gehalte van 20% bereiken; met 1 productieplant en 1 run kon 1,2 kg shikonine geproduceerd worden. Met traditionele planteteelt zou voor een vergelijkbare opbrengst 4 jaar en 3,5ha aan planten nodig zijn.

Vijf van de industriële processen betreffen producten voor farmaceutisch en medicinaal gebruik. Berberine, scopolamine en *Echinacea* polysacchariden zijn hiervan voorbeelden. Bij *Echinacea* worden de polysacchariden via een adventief wortelkweek systeem geproduceerd; belangrijk criterium hierbij is het voorkomen van vermenging van producten uit *E. angustifolia* met polysacchariden uit andere bronnen. Verder worden twee belangrijke precursors voor antikankerstoffen via wortel- en celkweek geproduceerd. Het gaat hier om podophyllotoxin als precursor van etoposide, dat van nature uit de wortels van *Podophyllum peltatum* gewonnen wordt, maar ook in de wortels en wortelkweken van *P. hexandrum* en Fluitekruid geproduceerd wordt. Het meest veelbesproken is de ontwikkeling van celkweken van *Taxus* sp., waarmee nu de antikankerstof paclitaxel op grote schaal geproduceerd wordt.

Technologische ontwikkelingen voor het ophelderen van biosyntheseroutes zijn de afgelopen 10 jaar zeer snel gegaan. Heeft dit dan ook een veelvoud aan nieuwe productiesystemen opgeleverd?

Op basis van recente reviews blijkt, dat voor een aantal bestaande productieprocessen van secundaire plant metabolieten, onder andere voor ginsenosides, berberine, shikonine, rosmarinezuur, podophyllotoxin en paclitaxel, vooral een sterke verhoging van opbrengst gerealiseerd wordt in vernieuwde kweeksystemen ten opzichte van de plant. Deze verbeteringen worden vooral gerealiseerd door meer plantensoorten en meer condities te testen voor het productiesysteem.

Ondanks alle nieuwe technologische ontwikkelingen worden slechts enkele nieuwe productiesystemen gerapporteerd, waarvan twee gewone voedingsstoffen, zoals phenolische zuren met *Verbena officinalis* en resveratrol met celkweken van *Vitis vinifera*; opvallend bij de laatste was een hoge toename in productiviteit in relatie tot de bewegingssnelheid van de schudkweek. Verder anthraquinones uit o.a. *Morinda citrifolia* (Noni), en diosgenin uit *Dioscorea* sp.. Met medicinale planten zijn inmiddels ook twee nieuwe systemen gerealiseerd, nl. ajmalicine productie met *Catharanthus roseus* celkweken en artemisinine met *Artemisia annua*.

Er zijn wel nieuwe trends. Bijvoorbeeld de ontwikkeling van callus en celkweken voor voedseltoepassingen. De rationale hierbij is, dat sommige teelten van voedingsgewassen niet mogelijk zijn in bepaalde gebieden of slechts een korte periode mogelijk is, vanwege het klimaat, of dat de teelten geassocieerd worden met uitbuiting en milieuvervuiling. Voorbeelden hiervan zijn chocolade geproduceerd op basis van *Theobroma cacao* celkweken, en celkweken van koffie, die een overeenkomend aroma profiel geven. Verder zijn er kweken gerealiseerd van verschillende bessensoorten en wortel; deze laatste twee bieden vooral voordelen vanwege de nutriële waarde van de fytochemicaliën in de cellen.

Een andere trend is de ontwikkeling van celkweken voor cosmetica, waarbij de nadruk wordt gelegd op de “regeneratieve krachten van planten stamcellen”, wat nog “veel beter” is dan de werking van dezelfde ingrediënten uit de overeenkomende plant. Feitelijk gaat het bij deze cellijnen wel om de secundaire metabolieten in de cellen, die bijdragen aan de beschreven toepassingen. Bekende voorbeelden hiervan zijn *Malus domestica* (appel), *Vitis vinifera* (wijnstok), *Centella asiatica* (Aziatische waternavel), *Cyperus papyrus* (papyrusriet) en *Panax ginseng* (Aziatische ginseng), die in cosmetica bijdragen aan vitaliteit en elasticiteit van de huid, UV bescherming, een helende antimicrobiële werking, en het verminderen van rimpels.

Verder speelt “genetic engineering” een grotere rol bij de ontwikkeling van nieuwe, cel gebaseerde productiesystemen voor secundaire plantmetabolieten. Door genetic

engineering kunnen celkweken geoptimaliseerd worden om specifieke componenten te produceren in plaats van mengsels, waardoor het gehalte hoger kan worden en eventuele zuivering eenvoudiger wordt. Dit vindt plaats door het induceren van mutaties in ongewenste routes en het inbouwen van extra (nieuwe) genen voor de gewenste eindproducten. Zo is bijvoorbeeld in *Nicotiana tabacum* een serie cellijnen gerealiseerd, die specifieke anthocyanidines kunnen produceren.

De laatste trend is ook gebaseerd op genetic engineering van planten en planten cellen, namelijk voor de productie van farmaceutische eiwitten in de plantencellen. Dit heet “Molecular Farming”, waarbij een recombinant eiwit in de plantencellen tot expressie wordt gebracht; via tijdelijke expressie na injectie van een expressievector of via geïnduceerde expressie na stabiele transformatie. Deze strategie heeft al commercieel succes gebracht bij onder andere het bedrijf Medicago, waar planten van *Nicotiana glauca* als productiesysteem worden gebruikt, en het bedrijf Protalix, dat gebruik maakt van celkweken van *Daucus carota*. Beide bedrijven hebben al meerdere recombinant eiwitten op de markt.

De nieuwe trends bieden enorm veel perspectieven. Ook ExPlant heeft nu nieuwe cel- en wortelkweken ontwikkeld van eetbare planten, waarmee veilige productieplatforms ontwikkeld kunnen worden voor enerzijds secundaire metabolieten en anderzijds recombinant eiwitten.

Voor de slotlezing nam **Professor Wim Quax** (Farmaceutische Biologie, Rijksuniversiteit Groningen) het woord met zijn presentatie over “Bacillus als “cell-factory” voor de biosynthese van plantenstoffen”.

Prof. Wim Quax start met een korte introductie over de botanische tuin, De Kruidhof, in Buitenpost. Ooit opgericht door Prof. Van Os en nu de grootste en beste verzameling van kruiden in West-Europa. Elk jaar gaan de studenten Farmaceutische Biologie naar deze tuin als onderdeel van hun curriculum om meer te leren over planten en hun secundaire metabolieten.

De afdeling doet echter veel meer dan alleen plantonderzoek; zij combineren biologisch, chemisch en moleculair biologisch onderzoek en werken vanuit het principe, dat een cel, van een plant of een micro-organisme, benut kan worden als “factory” voor gewenste “natural products”. Hiervoor is kennis nodig over de biosynthese van de “natural products” en de enzymen die betrokken zijn, maar ook over de werkzaamheid van de “natural products” en de functionaliteit van de enzymen, en of deze verbeterd kunnen worden. In planten zijn terpenen de grootste klasse van “natural products” met een zeer grote variatie aan structuren en functies. Terpenen worden opgebouwd uit isopreen (C5) bouwstenen met bijvoorbeeld monoterpenen (C10) die onderdeel vormen van de terpeen-indool alkaloiden in *Catharanthus*, sesquiterpenen (C15) die de basis zijn voor o.a. artemisinine, diterpenen (C20) waartoe bijvoorbeeld taxadien behoort als precursor voor taxol, triterpenen (C30) met steroïden als voorbeeld, maar ook tetraterpenen (C40) zoals carotenen.

Omdat productieniveaus van terpenen in planten vaak laag zijn, en de extractie en zuivering lastig is, is het interessant om de biosynthese in micro-organismen te realiseren. Het eerste deel van de terpeen biosynthese is al gerealiseerd in bijvoorbeeld bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*), *Escherichia coli* en in *Bacillus subtilis*. Deze laatste bacteriesoort wordt al enkele decennia als producent voor voedings- en geneesmiddelen benut en heeft G.R.A.S. (Generally Regarded As Safe) status bij de U.S. Food & Drug Administration. Zo wordt bijvoorbeeld riboflavin (VitB2) efficiënt met *B. subtilis* geproduceerd.

Door mutaties, overexpressie van natuurlijke genen en introductie van nieuwe genen uit andere organismen is al veel bereikt om verschillende terpenen in *B. subtilis* te produceren, zoals taxol, amorphadien (artemisinine), humuleen, squalen en menaquinone-7 (Vit K).

In Groningen is veel onderzoek gedaan aan de biosynthese van artemisinine. Een belangrijke, snelheidsbepalende stap hierin is de cyclisatie van het sesquiterpeen farnesylpyrofosfaat naar amorpha-4,11-dien door het enzym amorpha-4,11-dien synthase (ADS); vervolgstappen naar artemisinine vinden door enzymatische en chemische reacties plaats. Door mediumoptimalisatie kon al 200-300 mg/L kweek gerealiseerd worden. Onderzoek werd gedaan om het enzym te optimaliseren en zo de productie te verhogen. Zo werd bepaald, dat het enzym 3 Mg²⁺ -ionen bevat rond de “active site”. Door het gen van het enzym aan te passen werd een bibliotheek van mutanten gevormd, die gescreend kan worden op enzymen met een betere reactiviteit; dit principe heet “directed evolution”. In de bibliotheek werden een paar mutanten gevonden die 3, 4 tot 10x hogere productie gaven. Hierbij bleek ADS als snelheidsbepalende factor 4x actiever te zijn. Op deze manier, via protein engineering en directed evolution, kan dus een verhoogde productie gerealiseerd worden in een microbieel productiesysteem.

Ook worden nieuwe mogelijkheden voor combinatietherapiën voor artemisinine en gerelateerde stoffen onderzocht. Artemisinine wordt in het cytoplasma geactiveerd door reactie met ijzer-ionen; hierdoor worden “reactive oxygen species” (ROS) en andere radicalen gevormd, die o.a. eiwitten beschadigen. In rode bloedcellen zijn veel ijzer ionen, waardoor artemisinine daar veel reactiever is en zo een hoge activiteit heeft tegen bijvoorbeeld de malariaparasiet, die tijdens de levenscyclus o.a. in rode bloedcellen zit. Nu is gebleken, dat in kankercellen ook een hoge ijzer-ion concentratie aanwezig kan zijn, en wordt verwacht dat het antikanker effect van artemisinine mogelijk via ROS werkt en apoptose kan induceren; voor dihydro-artemisinine is aangetoond, dat celdodig veroorzaakt wordt via apoptose. In Groningen is ook een Tumor necrose factor (TNF)-gerelateerde apoptose-inducerende ligand ontwikkeld, kort TRAIL, die aan een zogenaamde “Death receptor” (DR) bindt om apoptose signaaltransductie te starten, wat hopelijk kan faciliteren bij de behandeling van kanker. De combinatie van deze TRAIL ligand met artemisinine en dihydro-artemisinine bleek een nog sterkere celdodig te geven; hierbij bleken de artemisinine-stoffen invloed uit te oefenen op de tumor-suppressor P53 in de lever. De werking van de artemisinine-stoffen werd verder verhoogd door een complex te vormen met ferritine. De combinatie met de TRAIL ligand bleek een hogere effectiviteit te geven, o.a. in P53 gemuteerde borstkankercellen.

Het onderzoek geeft dus perspectief voor nieuwe combi-behandelingen tegen kanker met artemisinine. Het grote voordeel is, dat artemisinine al geregistreerd is als medicijn, en dat nieuwe toepassingen voor antikanker behandeling daardoor sneller ontwikkeld kunnen worden.

Foto-impressie wandelexcursie Nationaal Park Maasduinen





Opgaveformulier NVGO-congres, 9-10 juni 2023

Naam deelnemer 1 :

Adres deelnemer 1 :

Naam deelnemer 2 :

Adres deelnemer 2¹⁾ :

Geeft / geven zich op voor het volgende²⁾

(kruis een van de mogelijkheden aan, plus het al dan niet deelnemen aan de excursie):

- | | |
|--|--------|
| <input type="checkbox"/> <u>Congres 2023, deelname dagprogramma op vrijdag 9 juni 2023</u>
(leden: € 125,- p.p.; niet-leden: € 150,- p.p.)
<i>Deelname is inclusief syllabus en koffie, thee en lunch.</i> | €..... |
| <input type="checkbox"/> <u>Congres 2023, deelname dagprogramma plus diner vrijdag 9 juni 2023</u>
(leden: € 165,- p.p.; niet-leden: € 180,- p.p.)
<i>Diner inclusief drankjes.</i> | €..... |
| <input type="checkbox"/> <u>Excursie op zaterdag 10 juni 2023</u>
(leden: € 30,- p.p.; niet-leden: € 45,- p.p.)
<i>Excursie inclusief lunch.</i> | €..... |
| <input type="checkbox"/> <u>Reductie voor studenten (€ 25,- p.p.)</u> | €..... |
| Totaal : | €..... |

¹⁾ Indien afwijkend van adres deelnemer 1

²⁾ s.v.p. aankruisen wat van toepassing is

Het ingevulde formulier (of een kopie) s.v.p. opsturen naar :

G.J. Rozendal, Notaris Hellemastrjitte 7, 9104 JS Damwâld, (e-mail: gjrzd@planet.nl)

NOTA BENE!!!

- De betaling voor het congres voldoen via bankrekening NL39 INGB 0000 2909 00 tnv NVGO te Damwâld.
- Het inschrijfformulier kunt u digitaal opvragen en ingevuld retourneren.
- Zoals wellicht opgevallen is op het aanmeldformulier sinds 2021 de mogelijkheid tot hotelreservering via de NVGO komen te vervallen. Er zijn hotelkamers beschikbaar voor overnachting; deze kunt u naar eigen wens en op eigen gelegenheid boeken bij Paping Hotel & Spa of Hotel-restaurant De Zon, beide in Ommen op loopafstand van elkaar. Voor contactgegevens: zie pagina 3 van Foliola.
- Accreditatie in het kader van herregistratie voor Openbaar Apothekers is aangevraagd bij de KNMP.