

# Er biologisk baserede midler fremtiden?

Nuværende midler og  
Bioteknologiske nyskabelser

Nina Cedergreen

Institut for Plante og Miljøvidenskab (PLEN)

Københavns Universitet

KØBENHAVNS UNIVERSITET



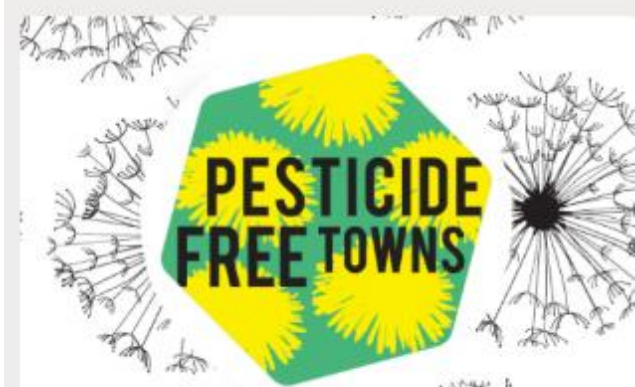
# Plantebeskyttelse i fremtiden

EU har et mål om at reducere brugen af kemiske pesticider

Pres for at forbyde alle pesticider med fluor-grupper -> PFAS

Resistens-udvikling mod kendte pesticider

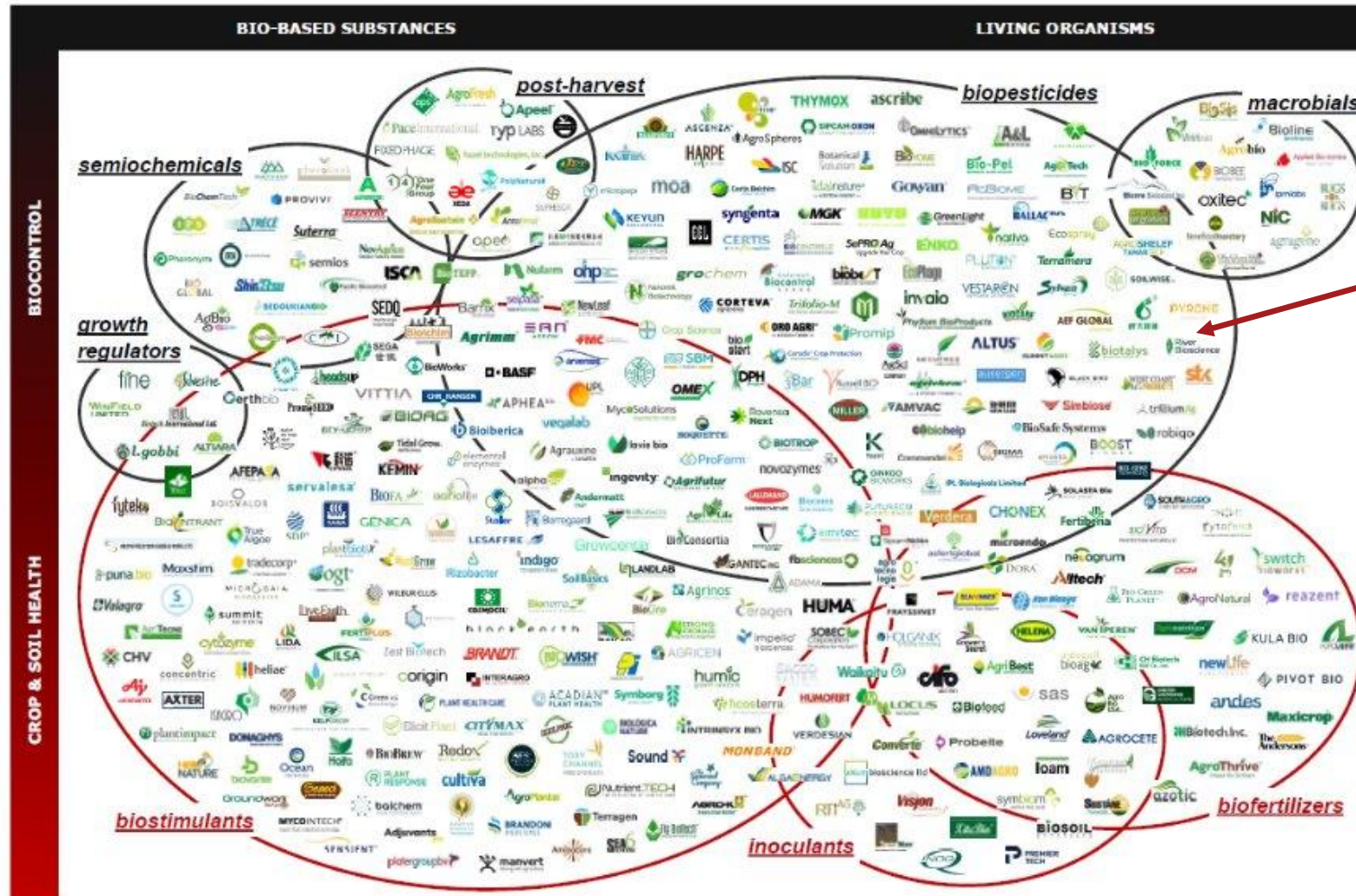
## Ingen vej udenom alternativer



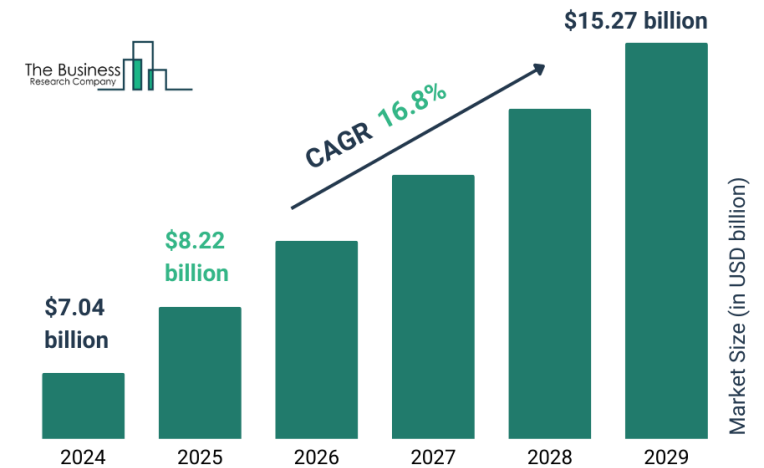
# Alternativer til kemi – masser af innovation

## 2023 AG BIOLOGICALS LANDSCAPE

The Mixing Bowl  
CONNECTING INNOVATORS IN FOOD, AG & IT



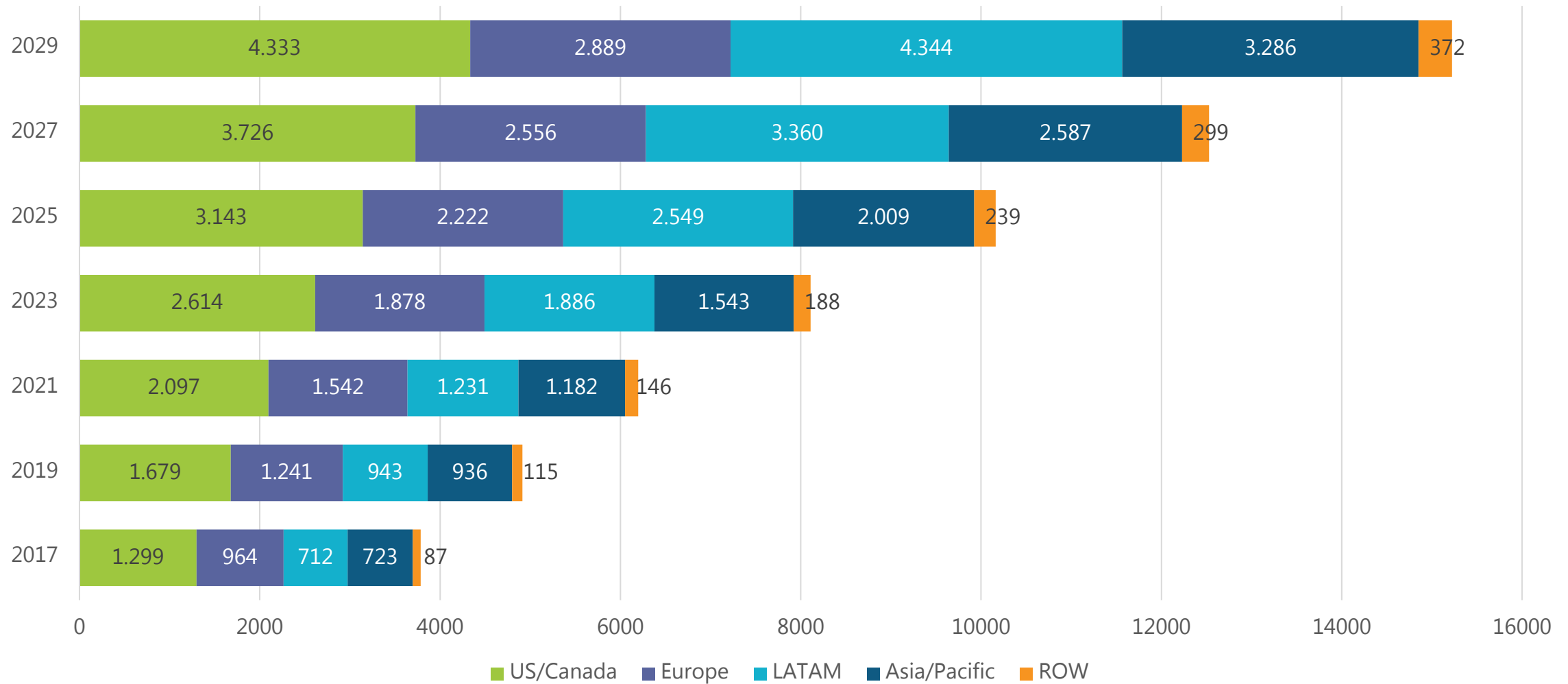
### Biocontrol Global Market Report 2025



<https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/biocontrol-global-market-report>

# Alternativer til kemi – øget salg

Regional Market Value



# Få produkter kommer igennem EU-regulering



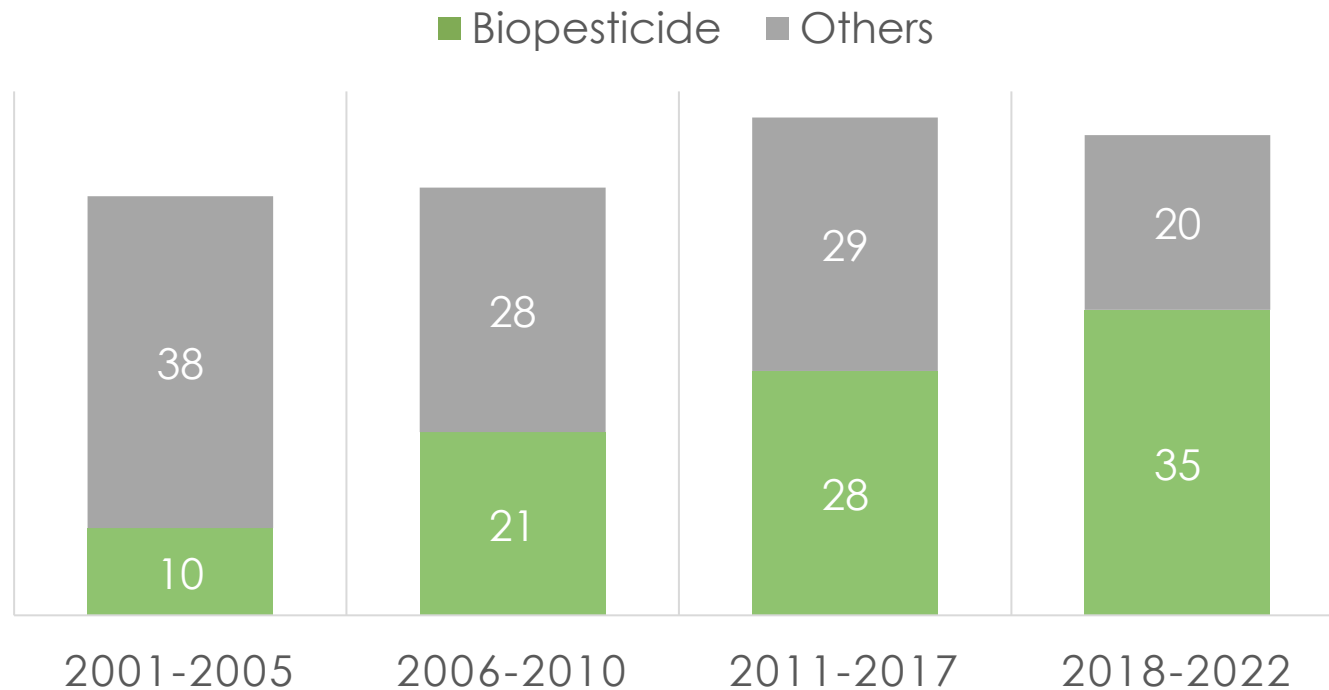
## Lengthy Authorisation Processes Threatening Biocontrol Innovations and Farmer Competitiveness

### IBMA Calls for Policies that Accelerate

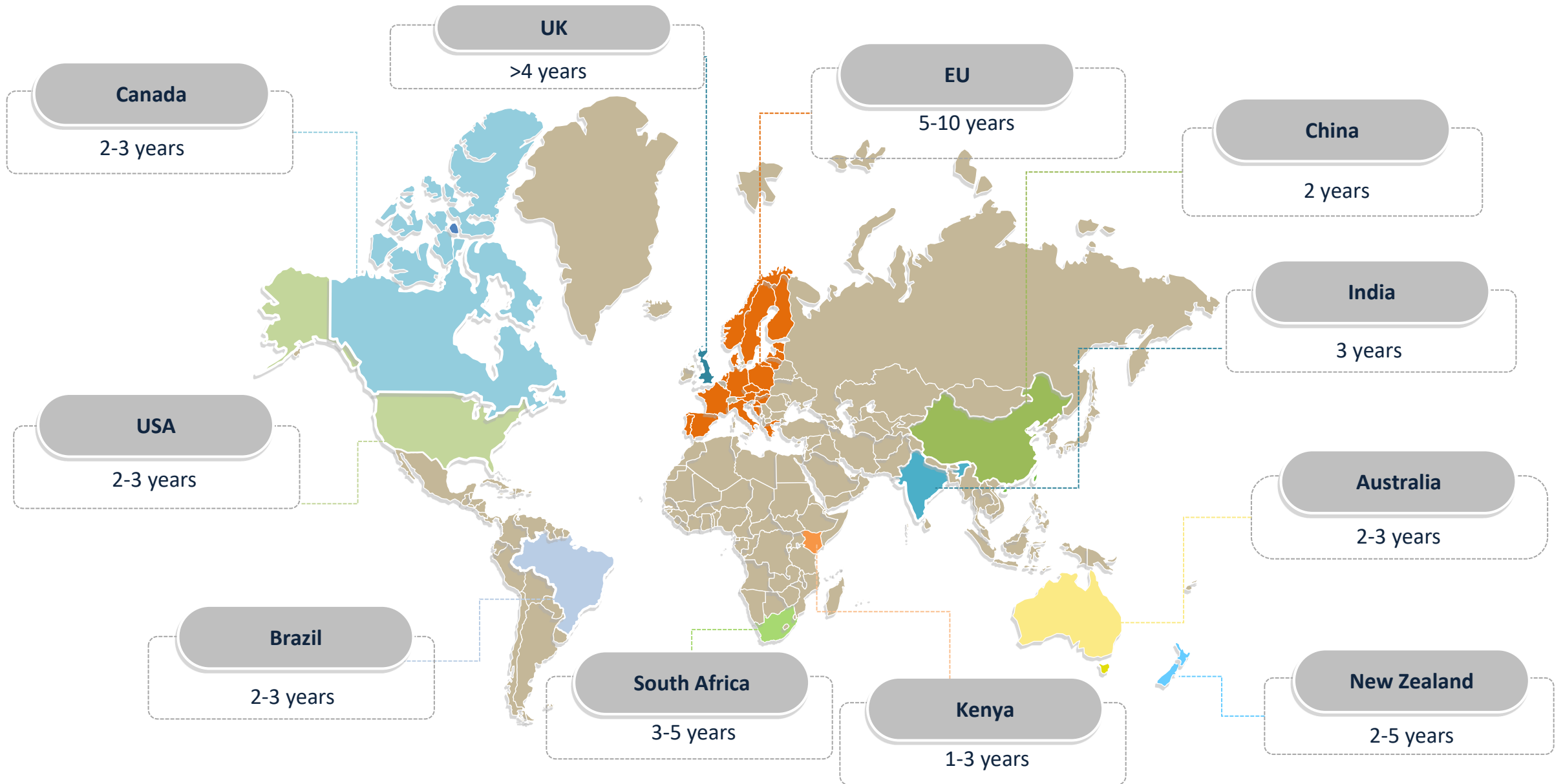
Farmers have been slowly reducing the use of chemical pesticides to alternative Plant Protection Products such as biocontrol agents. Farmers have had enough as we see on the slide: <https://ibma-global.org/press-releases/lengthy-authorisation-processes-threatening-biocontrol-innovations-and-farmer-competitiveness>

Men køen er større for biologicals

### EU ACTIVE SUBSTANCE APPROVALS



# Biotechnology Regulatory Timelines



# Få produkter kommer igennem EU-regulering

## Kommissionen anderkender problemet....

Har lavet speciel Annex til godkendelse af mikrobielle produkter

Har i 2024 lavet et dokument hvor man specificerer, hvordan man kan argumentere for ikke at levere data som er "irrelevante" for "biologicals"

Workshop I forrige uge omkring forskningsprojekter  
Og omkring fremtidens regulering



Så der sker noget....

Men hvad er det så for nogle forskellige biologiske midler, vi kan forvente at se I fremtiden?

### 11 February 2025 (Day 1)

<b>Research and innovation on pesticides</b> <b>Innovative plant protection solutions &amp; Novel Application Techniques</b>		
<b>09:30 – 10:00: Please connect to the meeting</b>		
<b>10:00 – 10:15</b> <b>Welcome &amp; Introduction</b> <b>Eric THEVENARD</b> - Head of Unit DG SANTE E4 - Pesticides and Biocides <b>Kerstin ROSENOW</b> - Head of Unit DG AGRI F2 - Research and Innovation <i>Kick-off and overview of the day</i>		
<b>10:15 – 11:30</b> <b>Session 1 - National and EU-funded R&amp;I projects (breakout groups)</b>		
<b>Breakout Group 1</b>	<b>Breakout Group 2</b>	<b>Breakout Group 3</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">SUCSSEED</a> - Mathieu Barret - INRAE</li> <li>• <a href="#">AGRO4AGRI</a> - Paloma Juárez - AINIA</li> <li>• <a href="#">VIRTIGATION</a> - Kumar Vasudevan - KU Leuven</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">NATURAL AGRO</a> – Valerio Borzatta &amp; Matteo Michelini - NDG GROUP</li> <li>• <a href="#">ORCHESTRA</a> - Marco Lemos -IPLeiria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">RELACS</a> – Lucius Tamme -Agroscope</li> <li>• <a href="#">NextFUMIGREEN</a> - Carlos Ramos - FumiHogar</li> <li>• <a href="#">BIOVEXO</a> - Pasquale Saldarelli - CNR</li> </ul>
<p>Q&amp;A Session</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">PresiHøstkorn</a> - Therese Berge - NIBIO</li> <li>• <a href="#">COPPEREPLACE</a> - Emilio Gil Moya -UPC</li> </ul> <p>Q&amp;A Session</p>	<p>Q&amp;A Session</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">BHAS</a> - Filippo Maggi - Unicam</li> <li>• <a href="#">PHAntastic</a> - Antonio Bernal - Probelte</li> </ul> <p>Q&amp;A Session</p>	<p>Q&amp;A Session</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">CSinDouro</a> - Cistina Carlos - UTAD</li> <li>• <a href="#">BIOBIVE</a> - Carlos Barreiro - Unileon</li> </ul> <p>Q&amp;A Session</p>

# Biologiske produkter på markedet

Makro-organismer: Svært i marken, "kommer for sent". Snyltehveps udspreddt med droner mod bladlus... Så måske?

Mikroorganismer: Kæmpe udvikling, bedre formuleringer, bedre effekt, frø bejsning

Plante-ekstrakter: Ikke så forskellige fra kemikalier... Nok mest til økologi.

Færomon-fælder: Kan være effektive!

Macroorganisms



Microorganisms



Botanical substances



Semio-chemicals



Biocontrol,  
Natural enemies,  
Beneficials

Biopesticides – biorationals - biologics



RATIONALE

STRATEGISTS FOR DRIVING RESILIENT AGRICULTURE



# Grupper af biopesticider – prædatorer, parasitoider, parasitter

Predators



Parasitoids



Parasites



**Fordele:**

Effektive under rette betingelser

Kan etablere en population, der kan holde skadegørere ned over tid

Ofte god control i drivhuse

**Ulemper:**

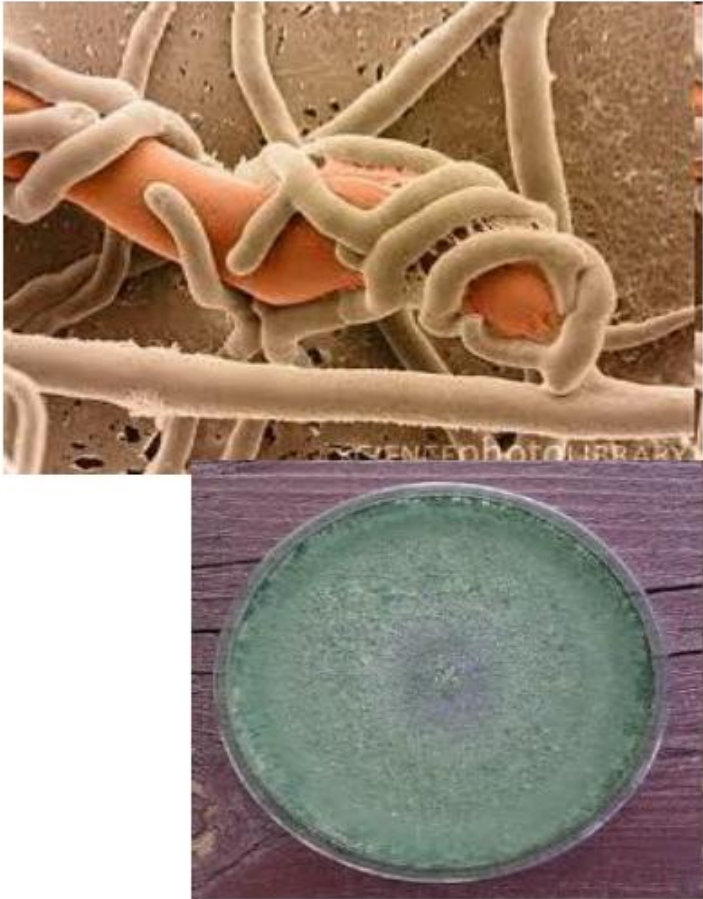
Dyr/svær at etablere effektivt på stor mark-skala i tide. Drone-udbringning måske en game-changer? (Gartneri & Frugtavl)

Afhængig af vækst-vilkår



# Grupper af biopesticider – Mikrobielle biofungicider

*Trichoderma* spp.



Kan nedbryde svampes cellevæg og nedbryde dem, inducer resistens mod pathogen i planter o.a.

# Grupper af biopesticider – Mikrobielle bioinsekticider

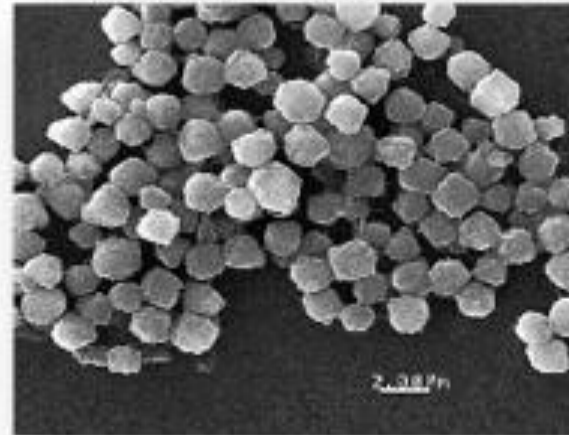
Bacteria



Fungi



Baculoviruses



**Fordele:**  
Sjælden resistens udvikling pga divers virkemåde

Ofte meget arts-specifik

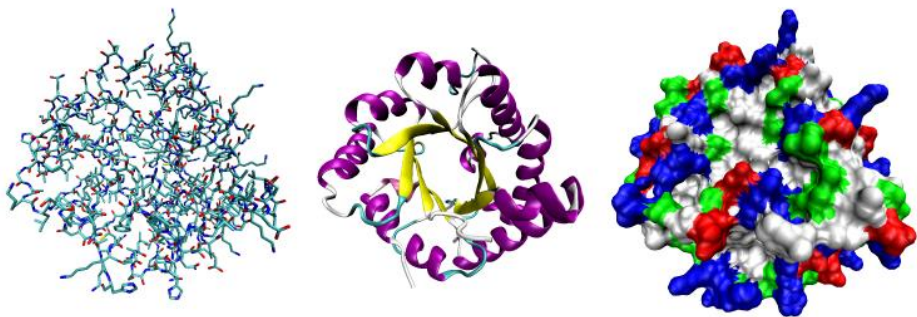
**Ulemper:**  
Mere langsomt virkende end kemiske insekticider

Sjældent 100% kontrol

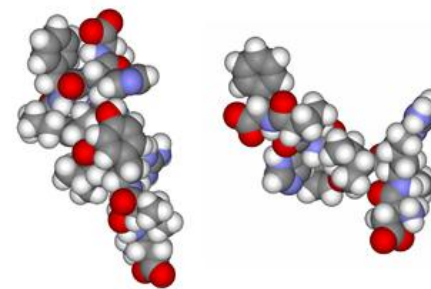


# “Biologiske” biotek-designet Plantebeskyttelse

## Proteiner



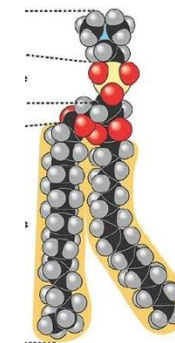
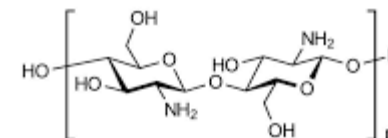
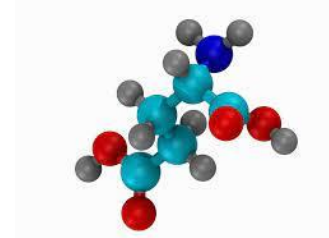
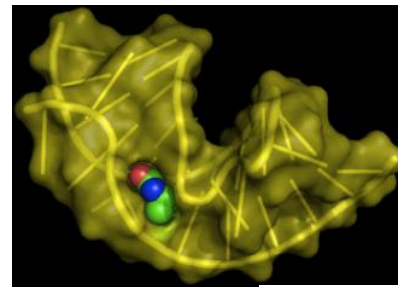
## Peptider



## Dobbelt strenget RNA (dsRNA)



**Andet...** RNA aptamers, lipids, polysaccarids, amino acid derivatives etc...



# Hvor langt er teknologien? Fra videnskab til produkt

## Protein/peptides:



News

Car

A screenshot of the BioAg website. The top navigation bar is green with "novozymes" and "BioAg" on the right. Below it is a white breadcrumb trail: "Solutions &gt; BioAg &gt; Cross-regional biocontrol" with a search icon. The main content area has a dark background with a plant image. The headline reads "Biocontrol for robust protection against pests". Below the headline is a paragraph: "Our biocontrol products protect your crops against the insects and diseases that can damage your business. They consist of microbes, notably bacteria and fungi, that target pests to keep your crops healthy. Pests can become resistant to chemicals over time. Our microbial solutions are better suited to avoiding this challenge. They help protect high-value crops." The left sidebar is green and contains the text "01" and "01" separated by a horizontal line.




[Home](#) [Products](#) [Science](#) [Sustainability](#) [About Us](#) [News](#) [Contact](#)

The power of synthetics. The safety and sustainability of biologicals.

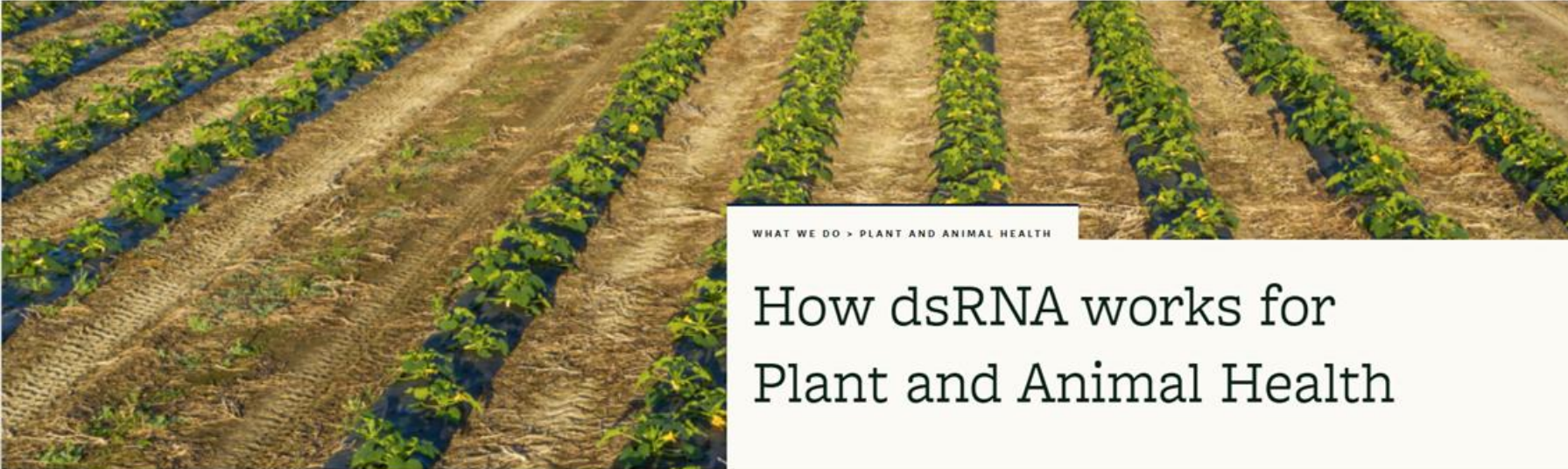
# Hvor langt er teknologien? Fra videnskab til produkt

## dsRNA and their formulations:

### RNA Open Data



Home What we do About News and insights Investors



WHAT WE DO > PLANT AND ANIMAL HEALTH

## How dsRNA works for Plant and Animal Health



### In the pipeline: Colorado potato beetle

The Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*) accounts for more than \$500 million...

[Read more →](#)



### Open Data


to developing and demonstrating the safety of dsRNA-based biocontrols in a transparent manner. To increase transparency, we have released experiment data as open data.

[Read more](#)

### dsRNA-based biocontrols for crop

[Read more](#)

HOME NEWS CONTACT



FORMERS

ADVANCED R PHASE 1E COMBAT

# Proteiner

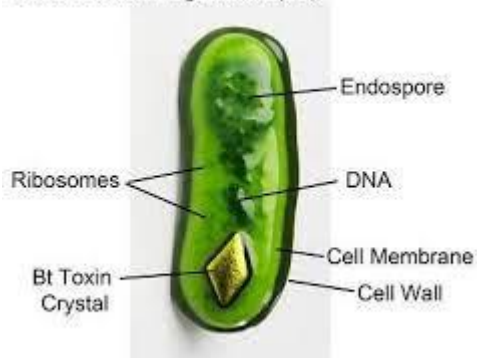
## Et kendt eksempel: Bt

Brugt som insekticid siden 1920's

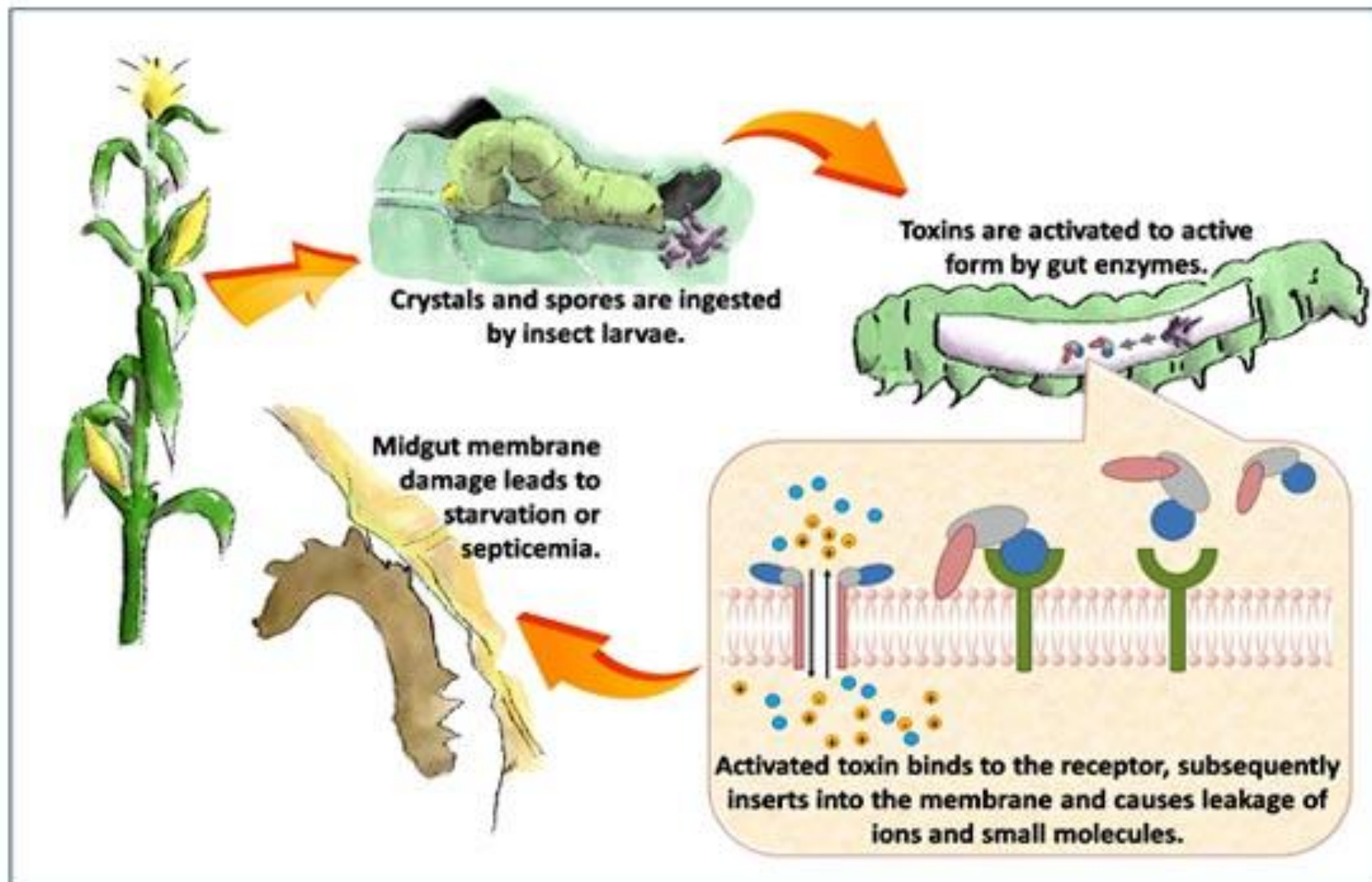
En stor gruppe protein-krystaller, der alle laves af bakterier

Deres gift-virkning er afhængig af pH, enzymer i tarmsystemet og receptorer i tarmvæggen.

Bacillus thuringiensis (Bt)



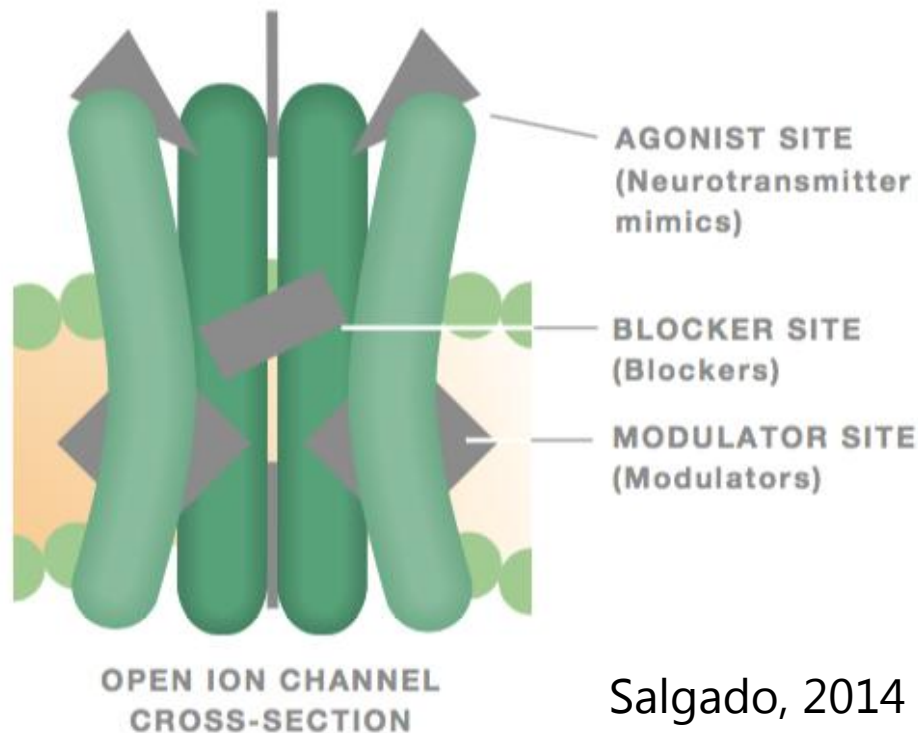
er.



# Peptides: Edderkoppe-gift baserede insektmidler

Edderkoppegift som en kilde til specifikke bio-insekticider der målrettes nervesystemet?

450 million års evolution og +48000 arter kan ikke tage fejl..., en rig kilde til forskellige virkemåder



Salgado, 2014

Edderkoppegift indeholder salt, "små molekyler", peptide og proteiner.

De fleste peptid toksiner er ion channel modulators (ligesom mange kemiske insektmidler)

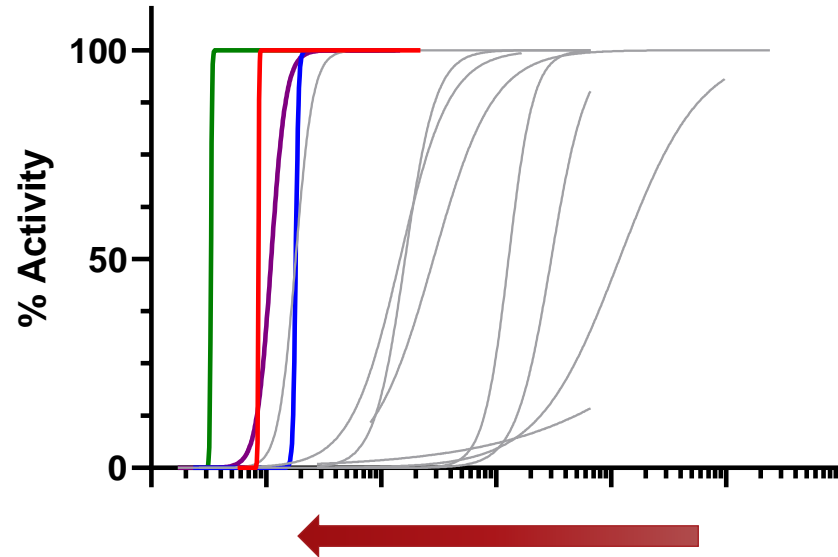
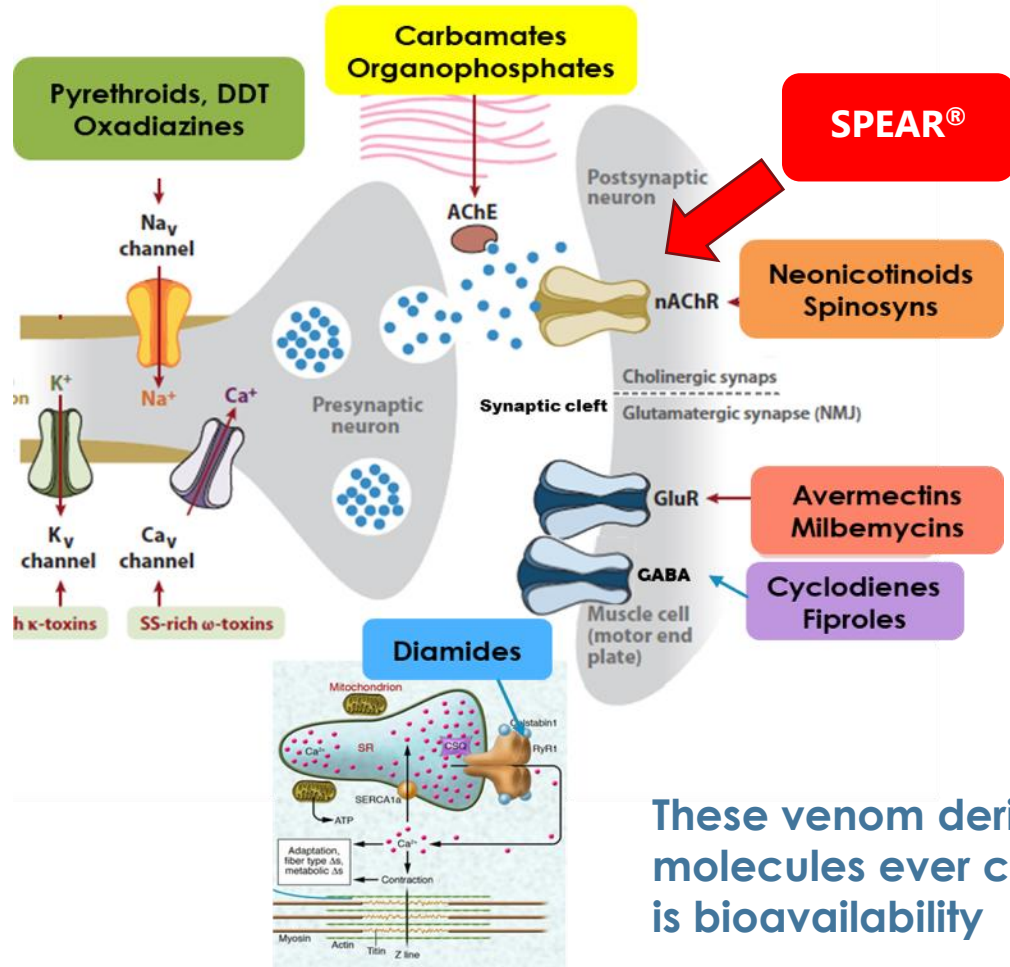
"Receptor sites" er rimelig ens på tværs af arter, mens alt det udenom er mere variabelt. Det er argumentet for at "modulators" er mere arts specifikke end produkter der virker på "receptor sites"





# Vestaron – Et firma med flere produkter på markedet i USA

---og med flere på vej



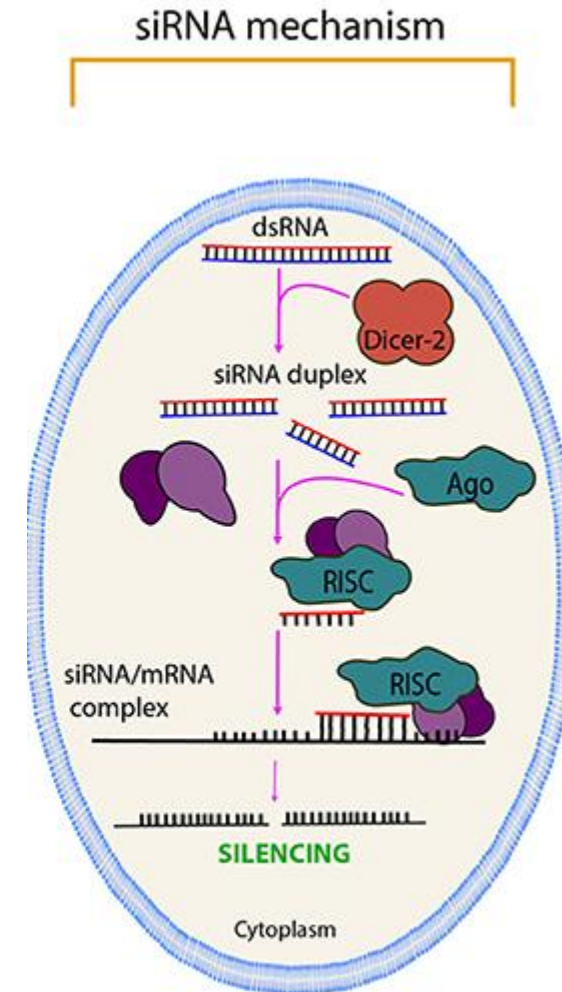
- chlorpyrifos
- cypermethrin
- abamectin
- fipronil
- indoxacarb
- thiamethoxam
- spinosyn A
- imidacloprid
- SPEAR**
- VST-7304**
- VST-6701**
- VST-7214**

These venom derived Vestaron products are the most potent\* molecules ever commercialized for insect control – the challenge is bioavailability

\*pmol/mg injection of house fly

# dsRNA og RNA interferens – så specific, som man kan blive?

**Hvad er RNA-interferens (RNAi)?** En naturlig måde af forsvare os mod virus (bl.a.)



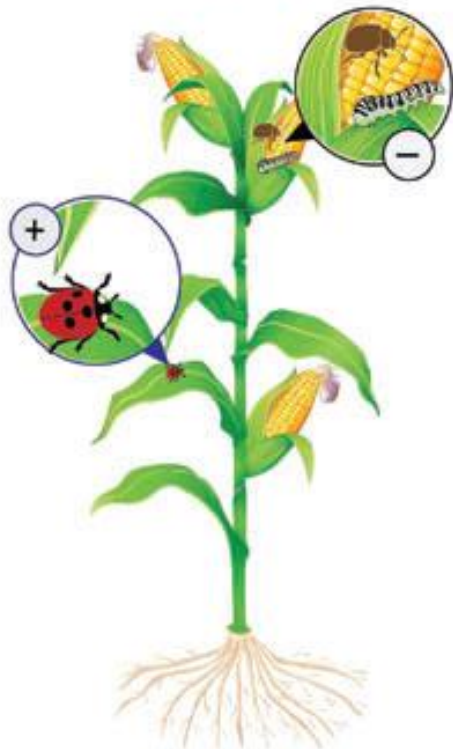
# dsRNA i planteproduktionen

RNAi kan potentielt "slukke" for specifikke proteiner i et hvilken som helst skadedyr eller sygdomsfremkaldende organisme (svamp, virus eller bakterie) – kæmpe forskningsområde de sidste 10-20 år!

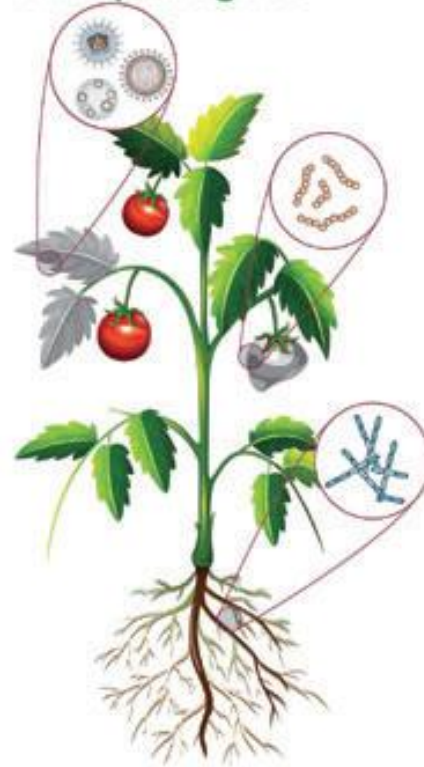
**Fordel:** Teknikken er potential artsspecifik, har lav giftighed overfor nyttedyr, kan hurtigt ændres, hvis resistens skulle opstå, og nedbrydes hurtigt i miljø og mennesker.

The suite of tools

Arthropod pests



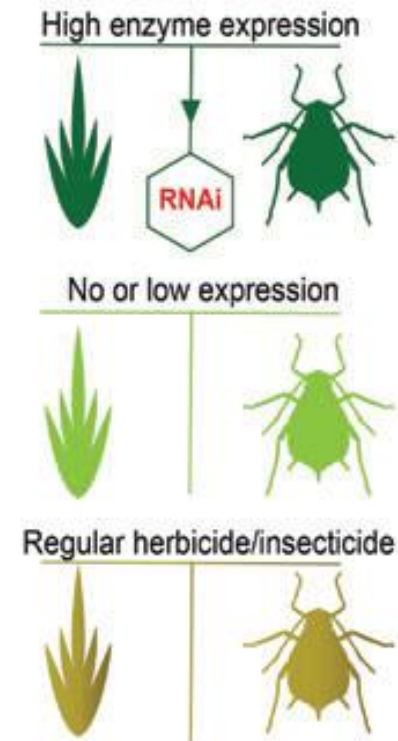
Plant pathogens



Beneficial insects



Resistance suppressors



# dsRNA som "spray on" plantebeskyttelse

- dsRNA er allerede i brug som del af GMP-planter (papaya, majs, tomater...)
- Da GMO'er ikke er tilladte i Europa (og muligheden for resistens-udvikling er stor), undersøges muligheden for sprøjte-applikering
- Colorado biller har været "første forsøg", og man har undersøgt forskellige mål-proteiner – 126 hits on WoS on CPB&RNAi
- Det første product er godkent af den amerikanske miljøstyrelse, første sæson 2024 (GreenLight, Ledprona)

## Field trial validation:

### Validating the Potential of Double-Stranded RNA Targeting Colorado Potato Beetle *Mesh* Gene in Laboratory and Field Trials

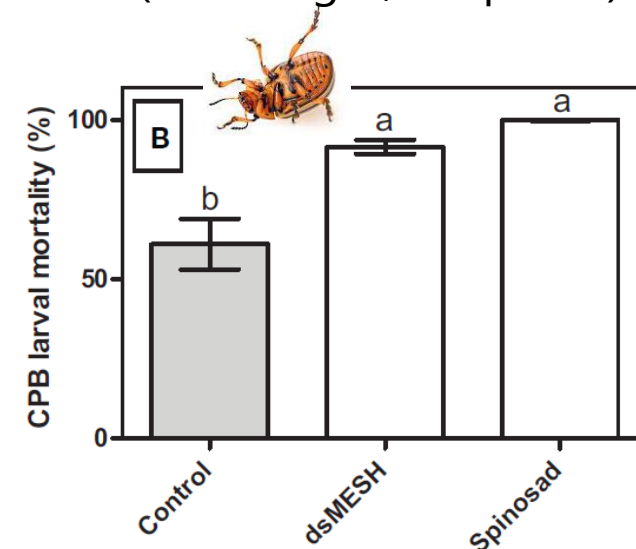
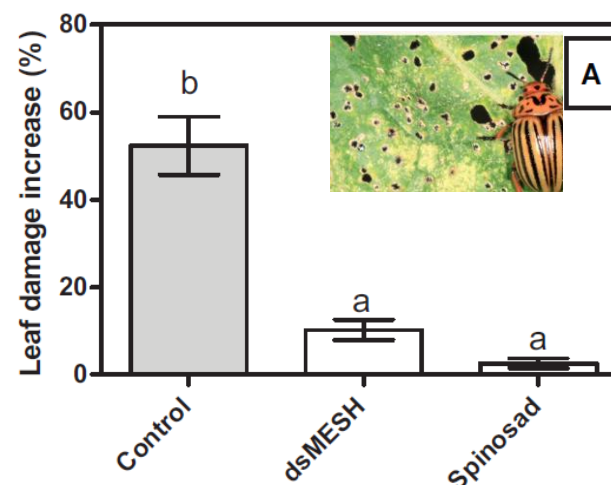
Marko Petek<sup>1\*</sup>, Anna Coll<sup>1</sup>, Rok Ferenc<sup>1</sup>, Jaka Razinger<sup>2</sup> and Kristina Gruden<sup>1</sup>



In the pipeline: Colorado potato beetle

The Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*) accounts for more than \$500 million...

[Read more →](#)



Mark-forsøget viste næsten lige så god virkning som spinosad, også selvom produktet ikke var formuleret

<https://www.greenlightbiosciences.com/plant-and-animal-health/>

# Resistens-udvikling mod specifikke produkter

**scientific** reports

OPEN

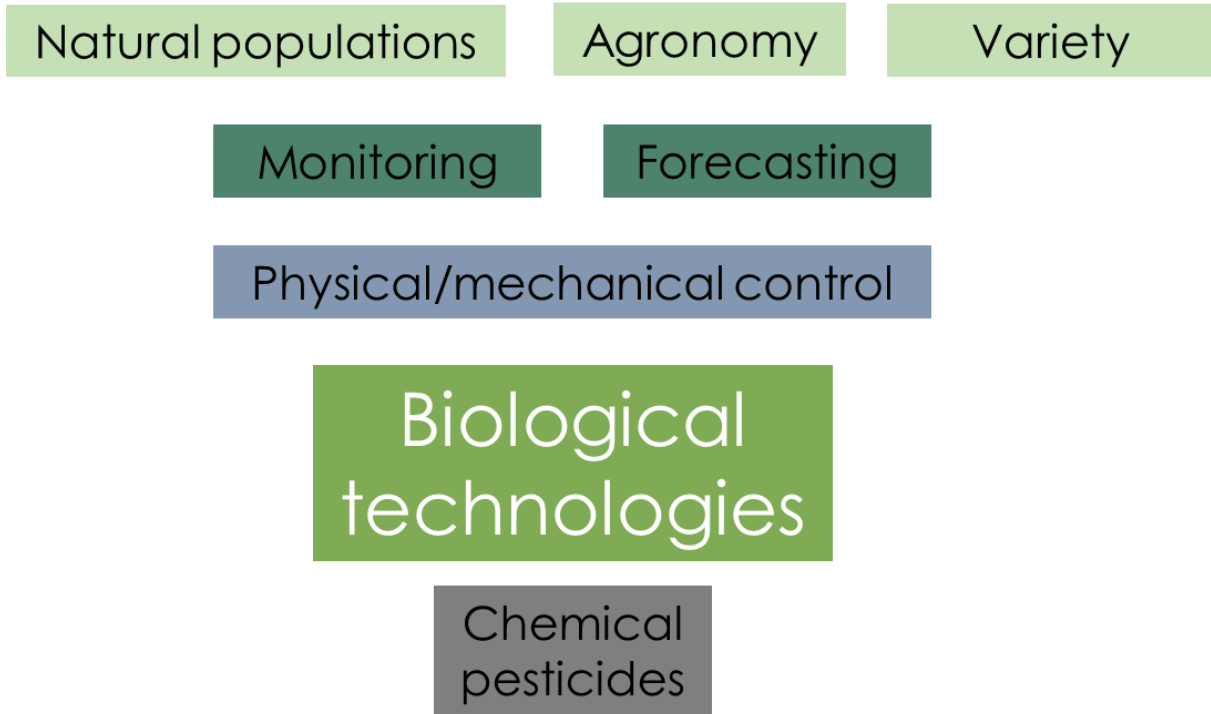
Selection for high levels of resistance to double-stranded RNA (dsRNA) in Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata* Say) using non-transgenic foliar delivery

Swati Mishra<sup>1</sup>, James Dee<sup>1</sup>, William Moar<sup>2</sup>, Jodi Dufner-Beattie<sup>2</sup>, James Baum<sup>2</sup>, Naymã Pinto Dias<sup>1</sup>, Andrei Alyokhin<sup>3</sup>, Aaron Buzza<sup>3</sup>, Silvia I. Rondon<sup>4</sup>, Mark Clough<sup>5</sup>, Sandy Menasha<sup>6</sup>, Russell Groves<sup>7</sup>, Justin Clements<sup>7</sup>, Ken Ostlie<sup>8</sup>, Gary Felton<sup>9</sup>, Tim Waters<sup>10</sup>, William E. Snyder<sup>11</sup> & Juan Luis Jurat-Fuentes<sup>12</sup>



Hurtig **resistens-udvikling** er en meget reel mulighed.

Ingen vej udenom IPM



# Mulighederne i dsRNA and peptid baserede produkter

Set I forhold til kemiske pesticider og de nuværende mikrobielle produkter:

- **Potentielt meget arts-specifikke virkemåder**
- Meget **lav persistens** i miljøet for dsRNA (peptiderne er mere stabile),
- **Ingen "mærkelige" metabolitter**, der kan gå i grundvandet
- dsRNA **kan hurtigt tilpasses** specifikke genotyper
- Mulighed for skadedyrs-specifikke "**recept**" **plantebeskyttelse**

Brug af "naturens eget forsvar" vil gøre ikke-målgruppe virkninger mindre sandsynlig (måske?)

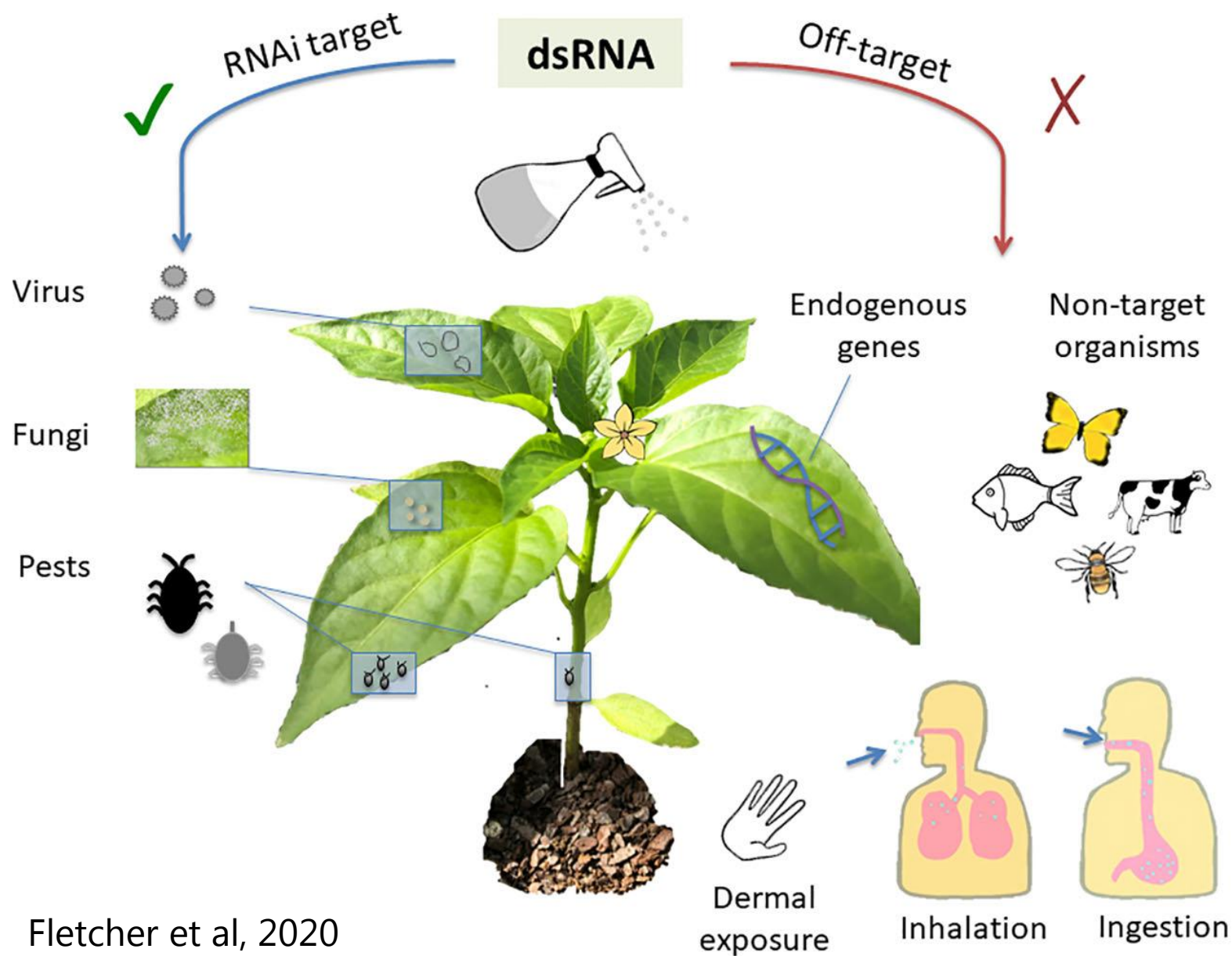
Brug af mange teknologier sammen kunne mindske inputtet af enkelt produkter (inklusive kemikalier), men samtidig bevare deres effektivitet

# Usikkerheder

- **Effektivitet i marken**
- **Virkemåder ofte ukendte**
- **Formulerings teknologi**

## Sikkerhed for mennesker og miljø:

- Sensibiliserings-agenter: proteiner og peptider er ofte kilder til allergiske reaktioner
- Inhalations risiko med nano-formuleringer og "stærke" adjuvanter
- Er arts-specificiteten virkelig?
- Potentielle bi-virkninger, der ikke er relateret til virkemåden
- Befolkning/vælgernes holdning...



# ENSAFE: ENvironmental SAFETY of biotechnological Plant protection Products based on RNA and peptide technologies

Aim - The aim of ENSAFE is to create the scientific foundation, methods and tools to evaluate the environmental safety of PPPs based on siRNA and peptide technologies.

- Chemical pesticides have problems
- Industry develops biological PPPs for the world market
- No regulatory setup in EU
- Current (chem) regulation is expensive and slow
- Limits introduction of innovative, low risk PPPs



Jan Gorodkin,  
Professor in  
Bioinformatics,  
UCPH



Dave Spurgeon,,  
Ecotoxicology,  
UKCEH



Helen Hesketh,  
Biocontrol,  
UKCEH



Jeppe L. Nielsen,  
Professor in Env.  
Microbiology &  
Biotechnology,  
AAU

**NNF Grand Challenge**  
60 mill dkr over 6 years

Team of 8-10 PhD's and  
postdocs

Close collaboration with  
stakeholders: industry  
and regulators





# Barrierer for brug af biologiske midler

## Måden vi tænker effektivt landbrug

### Måden vi tænker plantebeskyttelse:

- "It is the dose that makes the poison",
  - Mange af de problemer vi har med kemisk plantebeskyttelse er mindre relateret til produkternes virkemåde end de er relaterede til brugen (misbrugen) af produkterne
- hvis vi bruger strategien "one compound solves it all -> big volume use" vil vi få problemer, næsten udeanset hvilken teknologi vi bruger
- **Vi har derfor brug for diversitet i IPM: mht afgrøde arter og sorter, afgrøde systemer og indenfor plantebeskyttelse, både præventive, beskyttende og kurative strategier behøves**

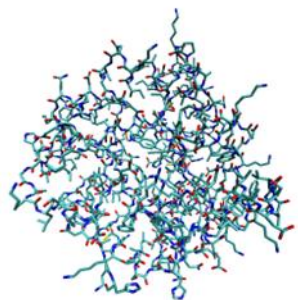
**Som det er nu favoriserer de høje omkostninger ved godkendelse "big-volume-inventions" og efterlader de små, specialiserede, lav volumen, specifikke virkemåder og lav-volumen applikations tilgange ude ...**

**...det er en stor barriere.**

# Er biologisk baserede midler fremtiden i dansk Roedyrkning?

- Ja, det bliver svært at komme udenom
- Vil blive en del af en IPM-strategi sammen med andre IPM virkemidler
- Måske i kombination med kemiske pesticider, for at opnå bedre effekt og minimere brugen af kemi
- Præcisions-sprøjtning også under overvejelse i forhold til regulering – bevarelse af noget kemi

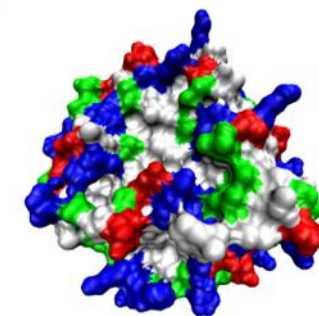
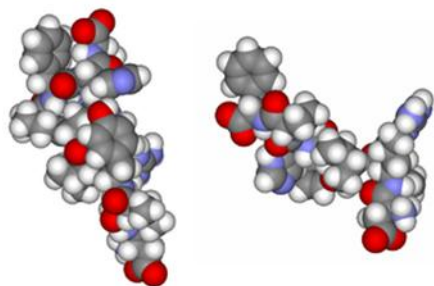




Tak!



Spørgsmål?



# Links til mere information

- Film om dsRNA's virkemåde: <https://www.youtube.com/watch?v=UCn8JZNqAt0&t=13s>