



SYMPOSIUM GENOME EDITING – KANSEN EN GRENZEN VAN MODERNE GENETISCHE-MODIFICATIETECHNIEKEN

*Journalistiek verslag van het KNAW- Symposium Genome editing – kansen en grenzen van moderne
genetische-modificatietechnieken, 7 september 2016*

door Arno van 't Hoog

Internationaal woedt sinds kort een discussie over de kansen, risico's en grenzen van genome editing. Reden voor de KNAW om op 7 september techniek, toepassingen en ethiek de revue te laten passeren. Bij genome editing van planten, schimmels en bacteriën pleiten de sprekers voor sterke vereenvoudiging van de wettelijke regels, bij toepassingen op menselijke embryo's moet de route nog helemaal worden uitgestippeld.

Genome editing is onderwerp van uitvoerige discussies binnen de internationale onderzoeksgemeenschap. De nieuwe mogelijkheid om doelgericht veranderingen aan te brengen in het DNA heeft sinds 2012 gezorgd voor grote ontwikkelingen in het onderzoek aan micro-organismen, planten, dieren en mensen. De CRISPR-technologie die genome editing mogelijk maakt, is relatief makkelijk uit te voeren en snel aan te passen aan nieuwe onderzoeksvragen, waardoor de techniek zich razendsnel heeft verspreid. Het doel van de bijeenkomst bij de KNAW is om zowel de technische mogelijkheden en kansen in beeld te brengen, als de maatschappelijke en morele vragen. Of in de woorden van dagvoorzitter Paul Hooykaas: moeten we in de toekomst alles willen wat technisch mogelijk is? De verspreiding van genome editing is snel gegaan, vertelt microbioloog John van der Oost, werkzaam bij Universiteit Wageningen. De eerste publicaties over gerichte toepassing van genome editing dateren namelijk pas van begin 2013.

Van der Oost schetst een beknopte geschiedenis van de ontdekking van de moleculaire gereedschappen die genome editing vandaag mogelijk maken. Die historie startte rond 1997, toen Ruud Janssen van de Universiteit Utrecht zich samen met een buitenlandse collega afvroeg wat de functie was van opvallend repeterende patronen in het erfelijk materiaal van veel bacteriesoorten. Janssen publiceerde in 2002 een inmiddels bekend klinkende afkorting: CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats). Internationaal onderzoek tussen 2002 en 2012 toonde dat CRISPR samen met Cas (een afkorting van CRISPR associated proteins) onderdeel is van een verdedigingssysteem dat bacteriën gebruiken om virussen te vernietigen. Zodra een virus een bacterie infecteert wordt het CRISPR-Cas systeem actief. CRISPR dicteert daarbij de vorming van korte stukjes RNA¹, die het spiegelbeeld zijn van het virus-DNA en daardoor aan het virus kunnen binden. De CRISPR RNA's kunnen hierdoor de Cas-eiwitten naar het virus DNA leiden om het virus-DNA vervolgens kapot te knippen.

CRISPR-Cas is weliswaar ontstaan om virus-DNA te herkennen, maar het kan in het lab eenvoudig worden aangepast om willekeurig elke andere DNA-volgorde te vinden. Op die manier kunnen onderzoekers

¹ RNA (Engels: Ribonucleic Acid): Ribonucleïnezuur, vaak afgekort tot RNA



genen uitschakelen of aanpassen. Inmiddels zijn er meer aan CRISPR-Cas verwante systemen beschreven, vertelt Van der Oost, waardoor de mogelijkheden van genome editing blijven groeien. Plantengeneticus Sjef Smeekens, werkzaam bij de Universiteit Utrecht, toont de kracht van genome editing in de plantenveredeling. In de plantenwetenschap is al zeer veel kennis aanwezig over welke mutaties zorgen voor resistentie tegen ziekten. Zo zijn veel gewassen uiterst gevoelig voor infectie met valse meeldauw, maar kan een enkele puntmutatie in een specifiek gen een plant volledig resistent maken. Met CRISPR-Cas is het eenvoudig zo'n resistentie-mutatie tot stand te brengen bij uiteenlopende landbouwgewassen. Omdat de ingreep zo specifiek en klein is, ontstaat volgens Smeekens de vraag hoe zo'n gemuteerde plant moet worden beoordeeld: als zijnde genetisch gemodificeerd of juist niet genetisch gemodificeerd? Kleine mutaties ontstaan immers ook in de natuur en in de plantenveredeling, vertelt Smeekens. Sterker: het aanbrengen van mutaties met straling en chemicaliën vormt in de plantenveredeling een bron van nieuwe rassen.

Ongerichte mutagenese levert al vijftig jaar grondstof voor vernieuwing in de plantenveredeling, zegt Smeekens. Als voorbeeld noemt hij de 'atomic garden' in Japan, waar tientallen tuin- en akkerbouwgewassen en fruitbomen dagelijks worden bestraald. Deze Japanse faciliteit heeft de afgelopen 10 jaar alleen al 150 nieuwe rassen opgeleverd, die hun weg naar boer en supermarkt hebben gevonden. De vraag is volgens Smeekens waarom het aanbrengen van een mutatie met genome editing anders beoordeeld zou moeten worden dan het aanbrengen van duizenden willekeurige mutaties met straling. Zeker als de met genome editing aangebrachte mutatie in alle opzichten identiek is aan mutaties die ook spontaan in de natuur kunnen ontstaan, is de focus op eventuele risico's van genome editing niet meer uit te leggen, aldus Smeekens.

Hij pleit dan ook voor een pragmatische benadering en minder strenge regels bij de beoordeling van genome editing bij landbouwgewassen. Als dat niet gebeurt zal de nieuwe techniek aan dezelfde regels worden onderworpen als genetische modificatie en daardoor alleen nog betaalbaar zijn voor grote veredelaars en agrochemische concerns. Terwijl genome editing door z'n relatieve eenvoud juist geschikt is voor gebruik door de vele kleinere bedrijven. Genome editing is een inclusieve technologie, stelt Smeekens: het is snel, eenvoudig, efficiënt en goedkoop.

Vanuit de zaal wordt gevraagd of je met CRISPR-Cas ook soortvreemde eigenschappen in een gewas kunt inbrengen. Volgens Smeekens kan dat in principe als er tijdens de genome editing procedure ook soortvreemd DNA wordt ingebracht. Maar de gangbare toepassing in de veredeling is gericht op het aanbrengen van puntmutaties en andere kleinere wijzigingen; genome editing is een manier om nieuwe variatie te creëren.

Een tweede vraag gaat over off-target effecten: worden ook andere plekken in het genoom gewijzigd? Volgens Smeekens wordt de technologie steeds nauwkeuriger en zijn off-target effecten bij planten bekend, maar leveren deze geen hindernissen voor het ontwikkelen van nieuwe rassen. Mochten er al ongewenste wijzigingen ontstaan dan zijn deze eenvoudig uit te kruisen.

Ook Jack Pronk, leider van de sectie Industriële Microbiologie van de TU Delft maakt de vergelijking tussen genome editing en klassieke mutagenese. UV-straling en chemicaliën zijn van oudsher gebruikt om de eigenschappen van gisten, schimmels en bacteriën te verbeteren. Wijzigen van het genoom gebeurt in dat opzicht al decennia op zeer grote schaal en vaak volkomen ongericht. Ook recombinant-DNA technologie, waarbij gericht wordt ingegrepen in microbiële genomen, wordt al sinds de jaren zeventig ingezet. De nieuwe technieken die nu in opkomst zijn zorgen vooral voor een flinke versnelling, omdat er meer kennis is en nieuwe technieken het 'editen' van genomen doelgerichter en sneller maken. Ervaring uit het verleden geeft ook reden om de risico's van genome editing niet te overschatten, vindt Pronk. Biotechnologen zijn al veertig jaar intensief bezig met het genetisch wijzigen van micro-organismen. Dat heeft onder meer geresulteerd in gisten die insuline maken voor patiënten met suikerziekte, enzymen die het mogelijk maken de was te doen bij lagere temperatuur en nieuwe



antibiotica. Er is hem, stelt Pronk, bij al die grootschalige industriële toepassingen van genetisch gewijzigde organismen, in vier decennia geen enkel serieus ongeval bekend.

Pronk is net als Smeekens voorstander van een veel minder rigide omgang met organismen die door genome editing zijn gemaakt. De bestaande regelgeving is ernstig verouderd, stelt hij. Zijn advies: overweeg een vergaande versimpeling van regels en vergunningen. De eerste stap is het vrijstellen van gerichte interventies die leiden tot mutaties die ook spontaan in de natuur kunnen ontstaan. Pronk pleit tevens voor investering in een nationale infrastructuur die de volgende fase in het onderzoek aan genome editing – verregaande automatisering en robotisering – toegankelijk moet maken voor academische onderzoeksgroepen en voor het midden- en kleinbedrijf.

De potentiële impact van genome editing in de dierfokkerij is minder ingrijpend dan bij plantenveredeling of gebruik van micro-organismen, vertelt Martien Groenen, werkzaam bij de Universiteit Wageningen. Hij brengt naast kansen, vooral de praktische beperkingen in beeld.

Er zijn bij landbouwhuisdieren genoeg toepassingen te verzinnen voor genome editing, aldus Groenen, variërend van het voorkomen van infectiezieken en aangeboren afwijkingen of het stimuleren van de dierlijke productie.

Zo zijn er koeienrassen waarvan vrijwel alle exemplaren hoornloos zijn en de genetische basis van die eigenschap is bekend. Er zijn ook melkveerassen waar hoornloosheid een zeldzaamheid is, en kalveren al op jonge leeftijd worden onthoofd om onderlinge beschadigingen te voorkomen. Bekeken vanuit dierenwelzijn is onthoornen ongewenst, dus stel dat de mutatie die zorgt voor hoornloosheid met genome editing bij alle koeien kan worden ingebracht.

Belangrijkste vraag is of zo'n aanpassing economisch rendabel is, vertelt Groenen. De fokkerij kan niet, zoals de plantenveredeling, snel uit tienduizenden exemplaren de beste kiezen, om daarmee verder te gaan. Verbetering van de veestapel gaat met foklijnen, die worden gebruikt om via nieuwe combinaties van ouderdieren een heel scala van eigenschappen te verbeteren.

Die manier van werken levert een risico op inteelt als er met een te kleine groep dieren met een gewenste eigenschap zoals hoornloosheid wordt gefokt. Strikte nadruk op een enkele eigenschap met genome editing levert ook het gevaar dat op andere eigenschappen, zoals melkgift, wordt ingeleverd. Fokkerij zoekt kortom altijd naar een balans tussen meerwaarde van een nieuwe eigenschap ten opzichte van automatisch verlies op andere kenmerken, aldus Groenen.

Groenen heeft een scenario laten doorrekenen waarin genome editing voor hoornloosheid optimaal wordt ingepast in de bestaande fokkerijpraktijk in een melkveeras met twintigduizend exemplaren. Het betekent dat gedurende twintig jaar minimaal 2400 embryo's met genome editing moeten worden behandeld. Het vraagt dus een forse inspanning.

En, besluit Groenen, hoornloosheid is een eigenschap die door een enkel gen wordt bepaald, terwijl veel belangrijke eigenschappen door tientallen of honderden genen worden beïnvloed, waarvan we de precieze mechanismen niet kennen. Ook dat vormt een relativering van de praktische waarde van genome editing in de veefokkerij.

Wat geldt voor de beperkingen aan de verbetering van dierlijke eigenschappen, is grotendeels ook van toepassing op genome editing in de menselijke voortplanting volgens Sjoerd Repping, hoogleraar humane voortplantingsbiologie aan de Universiteit van Amsterdam, en werkzaam in het Academisch Medisch Centrum.

Hij schetst een beeld van bestaande technieken om erfelijke eigenschappen bij het nageslacht te beïnvloeden. Voor zover dat mogelijk is, want veel is niet erfelijk of het resultaat van vele genen en interactie tussen genen en de omgeving, zegt Repping. Bovendien kun je alleen selecteren uit wat de beide ouders doorgeven. Als pianospelen erfelijk zou zijn, en beide ouders dragen het piano-gen niet, dan kun je ook niet selecteren op een embryo dat wel kan pianospelen.



In het ziekenhuis draait toepassing van genetische kennis om DNA-diagnostiek en counseling. Ouders die weten dat ze een erfelijk risico lopen op een kind met een aangeboren afwijking, krijgen daar informatie over en kunnen daarmee keuzes maken. Er zijn veel opties om te voorkomen dat je een kind krijgt met een aangeboren afwijking, vertelt Repping.

Kinderloos blijven is een mogelijkheid. Adoptie of gebruik van een eicel- of zaaddonor kan een oplossing zijn, al heb je dan geen genetisch eigen kinderen. De gok wagen is een andere mogelijkheid. Kansrekening bepaalt dan of een gezond of ziek kind wordt geboren. Het is ook mogelijk om de foetus tijdens de zwangerschap te onderzoeken en bij een afwijking een abortus te plegen. Tot slot is embryoselectie mogelijk, waarbij na IVF alleen de gezonde embryo's in de baarmoeder worden geplaatst.

Eventuele toepassing van genome editing bij embryo's vormt precies op dat laatste punt een aanvulling. Aangedane embryo's zouden met CRISPR-Cas kunnen worden gerepareerd. Genome editing van bekende mutaties maakt dus niet iets totaal nieuws mogelijk voor de menselijke voortplanting.

De discussie over die specifieke toepassing van genome editing draait op dit moment volgens Repping vooral om veiligheid, zoals de vraag of de genetische wijziging alleen op de bedoelde plaats terecht komt. Wat wel een grote impact zou hebben is toepassing van genome editing ten behoeve van enhancement van de mensheid: verbeteren van uiteenlopende eigenschappen, zoals gevoeligheid voor infectie met hiv, de veroorzaker van aids. Sommige mensen zijn namelijk ongevoelig voor infectie door een toevallige mutatie, en die eigenschap zou bij alle kinderen (via IVF met CRISPR-Cas) kunnen worden ingebracht met genome editing.

Uit een recente enquête waarin die vraag wordt voorgelegd aan het publiek, bleek dat niet iedereen afwijzend staat tegenover zulke toepassingen. Samen met het repareren van bekende erfelijke afwijkingen is hierover volgens Repping volop discussie mogelijk: wat is wenselijk en onder welke voorwaarden zouden we genome editing bij het nageslacht willen toestaan? En wie bepaalt de doelen en voorwaarden? Ethica Annelien Bredenoord volgt de internationale discussie over genome editing, om te zien welke argumenten daarin de boventoon voeren. De afgelopen anderhalf jaar is die discussie behoorlijk losgebarsten. Startsein was een publicatie van een Chinese onderzoeksgroep die liet zien dat genome editing bij menselijke embryo's mogelijk is.

Het is niet voor het eerst dat nieuwe technologie stevige discussie losmaakt. Zo was de geboorte van de eerste IVF-baby in 1978 aanleiding voor afwijzende reacties. De artsen die de behandeling hadden uitgevoerd konden niet zonder beveiliging spreken. Inmiddels telt Nederland zo'n 15.000 IVF-behandelingen per jaar.

Diverse genetische testen en voortplantingstechnieken zijn inmiddels breed geaccepteerd, maar kiembaanmodificatie is al veertig jaar een *line in the sand* gebleven, signaleert Bredenoord. Het aanbrengen van genetische veranderingen die aan volgende generaties kunnen worden doorgegeven, vinden velen een stap te ver. Dat zien we terug in de wettelijke bepalingen in Nederland en daarbuiten: kiembaanmodificatie is verboden. De uitzondering is wijziging van het mitochondriële genoom. Wereldwijd worden bijeenkomsten georganiseerd over genome editing bij embryo's, waarbij opvalt dat niet zozeer ethici het voortouw nemen. Het is vooral de wetenschappelijke gemeenschap zelf, zoals CRISPR-Cas pionier Jennifer Doudna, die oproept tot behoedzaamheid bij voortplantingstoepassingen. Er is inmiddels een consensus-statement verschenen van de Hinxton group, die in grote lijnen aanbeveelt om door te gaan met basaal onderzoek in geslachtscellen en embryo's, zonder dat daaruit kinderen mogen worden geboren. Er is dus geen oproep voor een moratorium of een categorisch verbod. Inmiddels zijn in meer landen onderzoeksprotocollen goedgekeurd voor genome editing bij menselijke embryo's. In de voorbije anderhalf jaar discussie over genome editing en menselijke voortplanting, zijn Bredenoord een paar dingen opgevallen. Zo rijst de vraag wat er nieuw is aan het ethisch debat rond genome editing.



Bij genome editing staat bijvoorbeeld de status van het menselijk embryo ter discussie en wordt er gewezen op hoe technisch ingrijpen de acceptatie van ziektes en handicaps kan veranderen.

Aan de andere kant zijn er argumenten die juist pleiten voor actieve ontwikkeling, gericht op toepassing, omdat de techniek ziekte en lijden kan voorkomen en echtparen genetisch eigen kinderen kan bezorgen. De argumenten voor en tegen komen volgens Bredenoord duidelijk overeen met eerdere morele discussies over genetische diagnostiek en embryoselectie. Genome editing is wat dat betreft geen exceptionele technologie.

Hoe nu verder met voortplantingstoepassingen van genome editing? Het is volgens Bredenoord belangrijk dat de discussie niet alleen door lab-onderzoekers en ethici wordt gevoerd. Er is een breed debat nodig, waarin ook artsen, patiënten, beleidsmakers, politici en het publiek meedoen.

Bredenoord hoopt dat zo'n debat niet om twee standpunten gaat draaien: voor of tegen genome editing. Dat is volgens haar een verkeerde en achterhaalde vraag. We moeten ons vooral afvragen wat we kunnen leren van de introductie van eerdere technieken, zoals embryoselectie. De introductie daarvan is bedachtzaam gereguleerd. Hoe organiseer je dat op een goede manier, en wat kunnen we leren van andere landen, zoals China en de VS? Wat zijn geschikte indicaties voor toepassing? Is er een wijziging van de Embryowet nodig?

De belangrijkste vraag voor Bredenoord is niet of we genome editing moeten gaan toepassen, maar hoe we het op termijn kunnen inzetten, zodat het belangrijke morele waarden bevordert en de negatieve bijeffecten zoveel mogelijk beperkt.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
KNAW (2016) *Genome editing – kansen en grenzen van moderne genetische-modificatietechnieken*.
Journalistiek verslag van het KNAW-symposium 'Genome editing – kansen en grenzen van moderne genetische-modificatietechnieken', 7 september 2016, Amsterdam, KNAW.