

Pionier met moreel besef

Jennifer Doudna verrichtte baanbrekend onderzoek naar de structuur en de werking van complexe RNA-moleculen in onze cellen. Haar werk legde de basis voor het herschrijven van genetisch materiaal, maar ze mengt zich ook stevig in de ethische discussie hierover.

door Jop de Vrieze

Structuurbiologe Jennifer Doudna is dolblij dat ze de Heinekenprijs niet krijgt voor de doorbraak die haar beroemd maakte, maar voor haar baanonderzoek naar de structuur en de werking van RNA-moleculen en RNA-eiwit-complexen. 'Mijn onderzoek naar RNA is namelijk de kern van mijn werk, dus het betekent veel voor me dat het nu wordt gehonoreerd.'

Om die befaamde doorbraak dan toch maar eerst te benoemen: Berkeley-hoogleraar Doudna geldt als een van de grondleggers van een techniek die het mogelijk maakt om relatief eenvoudig de code van het genetisch materiaal te herschrijven: CRISPR (zie voor meer uitleg hierover het interview met *Young Scientist Edze Westra*). Tijdens een ontmoeting op een congres in 2011 met de Franse microbiologe Emmanuelle Charpentier zetten ze een samenwerking op die leidde tot het hacken van het bacteriële immuunsysteem CRISPR-Cas. Dat immuunsysteem herkent het genetisch materiaal van binnengedrongen virussen en knipt het in stukken om het virus uit te schakelen, maar ingrepen van Charpentier en Doudna maakten het mogelijk voor wetenschappers om dit systeem te gebruiken voor het herschrijven van alle soorten DNA. Wereldwijd werken duizenden onderzoekers aan de verdere ontwikkeling van de technologie. Die is bruikbaar voor het bestuderen van genfuncties in het lab, maar op termijn mogelijk ook om gericht en sneller gewassen te veredelen, ongedierte te bestrijden en genetische ziekten te genezen.

Sindsdien worden de twee hoogleraren getipt voor de Nobelprijs, maar de Heinekenprijs krijgt Doudna dus voor haar andere onderzoek. Ze wijdde namelijk vrijwel heel haar carrière aan het ontrafelen van de structuur en functie

van een ander cruciaal molecuul: RNA. RNA staat voor Ribonucleic Acid oftewel Ribonucleïnezuur. Het werd lang gezien als een hulpmolecuul voor het aflezen van DNA (transcriptie) en het omzetten van de genetische code in eiwitten (translatie) die de functies uitvoeren in het menselijk lichaam en in al die andere levende organismen. DNA in de celkern werd afgelezen en omgezet in RNA, wat werd getransporteerd naar de eiwitfabriekjes van de cel om te dienen als blauwdruk voor de eiwitten. Maar in de loop der jaren werd duidelijk dat deze boodschappersfunctie niet de enige is, en werden er steeds meer functies en varianten ontdekt. Mede dankzij het werk van Doudna is nu duidelijk dat RNA een onmisbare aanjager en facilitator is van vele complexe processen in de cel.

Dat Doudna biomedisch wetenschapper zou worden, lag allerminst van jongs af aan vast. Ze werd geboren op Hawaii, waar haar vader aan de universiteit Amerikaanse literatuur doceerde en haar moeder geschiedenis. Zij konden haar weinig leren over bètawetenschap. Als tiener raakte ze desondanks gefascineerd door de biologie, toen een vriend van haar ouders haar uitnodigde om een zomer lang paddenstoelen en wormen te bestuderen. Nadat ze een gastcollege van een vrouwelijke kankerwetenschapper had bijgewoond wist ze het zeker, dankzij het verhaal én onder de indruk van deze sterke vrouw: dit soort werk wilde ze ook doen. Haar grootvader vond het maar niets. Die zag haar veel liever arts worden. 'Die was dan ook zwaar teleurgesteld toen ik een PhD ging doen,' zegt Doudna.

Doudnaging werken in het lab van Jack Szostak aan de Universiteit van Harvard. Szostak was een groot denker, die in 2008 de Heinekenprijs voor Biochemie en Biofysica won en in 2009 de Nobelprijs zou krijgen voor zijn bijdrage aan het DNA-onderzoek dat belangrijke inzichten opleverde voor de bestrijding van kanker. Hij stimuleerde haar vooral verder te kijken dan de voor de hand liggende experimenten en theorieën en zich ook bezig te houden met de 'grote, onbe-

antwoordbare vragen' zoals waar het leven vandaan komt en hoe de evolutie functioneert. Szostak was van mening dat niet DNA, maar RNA de belangrijkste bouwsteen van het leven was en zo kwam het dat Doudna dit molecuul begon te bestuderen. Ze toonde onder meer aan dat RNA zichzelf kon kopi-

eren, een bewijs voor de theorie van Szostak. Ondertussen groeide haar eigen fascinatie voor een andere grote vraag: welke rol speelt RNA precies in levensprocessen van nu? 'Destijds was net bekend geworden dat RNA een katalysator is bij allerlei celprocessen,' zegt Doudna. 'Dus het molecuul werd snel interessanter.'

Om RNA beter te kunnen begrijpen, moest de structuur ervan ontrafeld worden, besefte Doudna. Tot dan toe was de kennis vooral voortgekomen uit biochemisch onderzoek, wat wel functies kan ontrafelen maar niet duidelijk maakt hoe de betreffende moleculen met elkaar reageren. Ze vertrok in 1991 naar het lab van Thomas Cech, aan de Universiteit van Colorado in Boulder. Die had in 1988 de Heinekenprijs en in 1989 de Nobelprijs gekregen voor zijn ontdekking uit 1982 dat RNA ook een enzym kan zijn, wat hij de naam ribozym gaf.

'Collega's zeiden dat de moleculen zich niet zou laten vangen. Gelukkig was ik koppig en heb ik doorgezet'

Juist dit soort RNA-moleculen wilde Doudna in kaart brengen, door er röntgenstraling op af te schieten en vervolgens te meten hoe die verstrooid werd. Met kleine RNA-moleculen werkte dit aardig, maar ribozymen waren andere koek. Die zijn namelijk sterk geladen, waardoor ze de röntgenstraling afstoten. Vijf jaar lang deed ze verwoede pogingen, zonder succes. 'Collega's zeiden dat het kansloos was, dat de moleculen zich niet zou laten vangen, ze zeiden zelfs dat ik misschien maar naar een toekomst buiten de wetenschap moest gaan uitkijken,' zegt Doudna. 'Gelukkig was ik koppig en heb ik doorgezet.'

Het resultaat mocht er zijn: voor het eerst leerden wetenschappers hoe een lange, complexe streng RNA zich in functionele bochten vouwt en zo allerlei interacties met moleculen in zijn omgeving aan kan gaan. Die ontdekking levert niet alleen fundamentele kennis op over het leven, maar ook aanknopingspunten voor het begrijpen en behandelen van uiteenlopende ziektes, van specifieke aandoeningen zoals de spierziekte van Duchenne, tot allerlei soorten kanker en zelfs autisme. Het is typerend voor het werk van Doudna: ze leverde een zeer fundamenteel inzicht, waaruit veel sneller dan gedacht toepassingen rollen. Heel haar cv leest dan ook als een vlammend pleidooi voor basaal wetenschappelijk onderzoek.

Jennifer Doudna, laureaat van de Dr. H.P. Heinekenprijs voor de Biochemie en Biofysica 2016, houdt op 28 en 30 september haar KNAW Heineken Lectures. Zie knaw.nl/heineken-prijzen



'Neem een groot probleem en bedenk manieren om het in kleinere stukjes te breken', geeft Jennifer Doudna haar studenten mee

al eerder genoemde doorbraken op die het herschrijven van DNA mogelijk maken. Het tekent Doudna, die niet terugdeinst voor complexe vraagstukken en zich vooral laat drijven door ontdekking en niet direct toepassingsgericht werkt. Nog altijd probeert ze studenten te stimuleren voor die grote uitdagingen te gaan. 'Neem een groot probleem en bedenk manieren om het in kleinere stukjes te breken', geeft ze hen mee.

Behalve een goede neus voor fundamentele ontdekkingen heeft Doudna een groot verantwoordelijkheidsgevoel. Ze heeft het zich tot taak gemaakt niet alleen haar collega's, maar ook de rest van de wereld te informeren over de voor- én nadelen van de CRISPR-technologie. Zelf gelooft ze nog altijd dat CRISPR grote waarde kan hebben voor zowel de geneeskunde als andere toepassingsgebieden, de landbouw bijvoorbeeld. Maar omdat ze beseft hoe een technologie de nek omgedraaid kan worden wanneer er maatschappelijke weerstand tegen ontstaat, was ze zelfs een van de onderzoekers die in 2015 opriepen tot een moratorium op toepassingen in de mens, tot er voldoende bekend is over de risico's daarvan.

Een belangrijk discussiepunt is bijvoorbeeld of we toe willen naar wat in de volksmond *'designer baby's'* zijn gaan heten: baby's waarin genetische eigenschappen zijn aangepast naar gelang de wensen van de aanstaande ouders. Voor ernstige ziekten klinkt dit als een acceptabele ingreep, maar de techniek is ook bruikbaar om genen voor oog- en huidskleur te veranderen, en mogelijk ook complexere eigenschappen zoals temperament en fysieke kracht.

Het moratorium kwam er niet, omdat een deel van haar collega-wetenschappers bleef benadrukken dat ze juist kennis moeten verwerven door onderzoek te doen op (rest)embryo's. Doudna staat nog steeds achter haar oproep. 'Het is onze plicht om op een ethische manier om te gaan met CRISPR,' zegt ze, 'en door er een open discussie over te voeren worden we aangemoedigd om dit beter te doen.'

Door die combinatie van baanbrekend onderzoek en een pioniersrol in het debat heeft Doudna zich stevig aan het front van de medische wetenschap genesteld. Haar grootvader heeft het niet meer mee kunnen maken. Hij overleed in 1992, voor zijn kleindochter haar naam vestigde. 'Ik heb tijdens mijn vroege carrière nog wel regelmatig met hem contact gehad. Ik probeerde hem uit te leggen dat ik vooral enthousiast werd van de ontdekkingen, en dat ik een andere rol had dan een arts. Ik geloof wel dat hij inzag dat dit mijn passie is.' ♦

Een ander treffend voorbeeld hiervan is de fundering die haar ontdekkingen legden voor een techniek die RN- interferentie (RNAi) heet. Hierbij wordt het aflezen van genen geblokkeerd, doordat het boodschapper-RNA, dat de genetische code omzet in eiwitten, wordt weggevangen. Dit wegvangen gebeurt door stukjes RNA met dezelfde code. Deze binden aan het boodschapper-RNA, waarna het door een enzym wordt herkend en kapotgeknipt. Dit verschijnsel komt in de natuur voor en is mede dankzij Doudna nu ook toepasbaar voor wetenschappers, om in het lab genen uit te schakelen en zo hun functie te bestuderen – wat doorbraken forceerde in het onderzoek naar uiteenlopende processen en ziektebeelden.

Een vergelijkbaar verhaal ligt ten grondslag aan de CRISPR-samenwerking met Charpentier.

In 2005 werd Doudna, die langzamerhand een reputatie had verworven als initiator van onverwachte en succesvolle samenwerkingen, benaderd door milieu-onderzoeker Jilian Banfield van de Universiteit van Berkeley. Tijdens studies van microben die ze in een mijn had aan-

getroffen, had Banfield gekke stukken repetitief DNA gevonden. Deze zogeheten *'clustered regularly interspaced short palindromic repeats'* (CRISPRs) intrigeerden Doudna meteen en werden een nieuw studie-objekt van haar team.

Elders werd ontdekt dat deze stukjes DNA onderdeel waren van het immuunsysteem van de bacteriën. Tussen die repetitieve stukken zaten stukken DNA van virussen waardoor de bacteriën besmet waren geraakt. Infecteerde zo'n virus de bacterie nogmaals, dan werd het immuunsysteem direct geactiveerd en het virus uitgeschakeld. Doudna wist met haar stuc-tuurbioologische aanpak te achterhalen hoe dit immuunsysteem werkte. Haar kennis van RNA kwam hierbij goed van pas: het CRISPR-Cas-complex bevat een streng RNA, die dient voor de herkenning van het betreffende stukje DNA. Inmiddels hebben Doudna en collega's eenzelfde systeem ontwikkeld om ook RNA te kunnen herschrijven en zo nog meer te leren over de functie van dit molecuul.

Uiteindelijk leverde dit project dus de