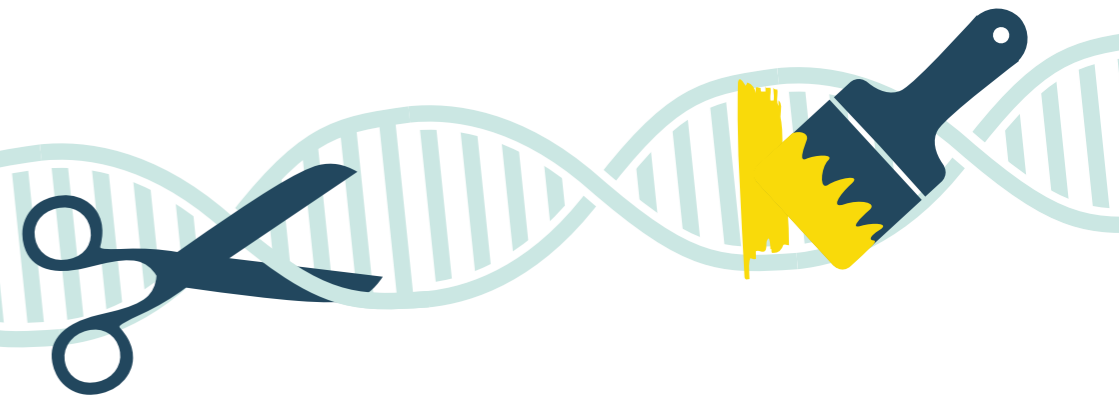




We kunnen dus **minivarkens** maken met een kleurtje, maar willen we dat ook?

tekst René Fransen beeld bldsprk

Terwijl de mensheid dankzij ingenieuze biotechnologie het gereedschap in handen heeft om het leven op aarde drastisch te verbouwen, wordt het debat over de morele grenzen ervan maar mondjesmaat gevoerd. Ethiek en politiek zijn daartoe best bereid, maar raken steeds verder achterop nu de ontwikkelingen in een stroomversnelling raken.



Wat zou er gebeuren wanneer je Johannes Gutenberg zou confronteren met een moderne tekstverwerker annex print-on-demandsysteem? De uitvinder van de drukpers zou versteld staan van de nieuwe mogelijkheden, en – als hij de schok zou overleven – zich vermoedelijk voelen als een kind in een snoepfabriek. Met diezelfde brede grijns lopen biologen al anderhalf jaar door hun laboratoria. Aanpassingen aan genen in het DNA van bacteriën, gisten, planten en zelfs mensen kunnen steeds sneller, nauwkeuriger en goedkoper worden gerealiseerd. Moesten ze voorheen voor het veranderen van een stukje genetische code allerlei omslachtige en tijdrovende handelingen uithalen – vergelijk het met een drukker die loodletters van de krant moet loshalen om een spelfout te verbeteren – nu is het bijna een kwestie van ‘zoek en vervang’, zoals dat bijvoorbeeld in tekstverwerker Microsoft Word gaat.

Al sinds de jaren zeventig kunnen wetenschappers stukjes DNA aanpassen. Dat leverde in de loop van de tijd veel nieuwe kennis op, maar ook nuttige toepassingen. Het lukte bijvoorbeeld al snel om een gistcel menselijke insuline te laten maken. Een zegen voor patiënten met suikerziekte, die vanaf toen niet meer afhankelijk waren van varkensinsuline uit slachtafval. Er doken ook genetisch aangepaste gewassen op die bijvoorbeeld een ingebouwd middel tegen insectenvraat hadden. En er werden voorzichtige pogingen gedaan om ziekten die hun oorsprong vonden in het DNA te behandelen met genterapie. Maar waar de wetenschappers al die jaren tegenaan liepen, was de moeite die het kost om aanpassingen in het DNA te maken. Een gistcel insuline laten maken is tamelijk eenvoudig, want dat gaat om een vrij simpel eiwitje. Je stopt het insuline-gen in gist et voilà, het werkt. Om de gistcel complexere stoffen te laten maken, zoals bijvoorbeeld het anti-malaria middel *artemisinine*, zijn veel meer genen nodig die ook nog eens goed moeten samenwerken.

GEHACKT SYSTEEM

Het doorvoeren van dit soort complexe veranderingen is sinds een jaar of drie veel eenvoudiger geworden. Het geheim: *crispr/cas9*. Achter deze naam gaat een

systeem schuil waarmee bacteriën zich verdedigen tegen virussen (zie kader *Van zwaard tot ploegschaar*), maar dat door wetenschappers is gehackt. *Crispr/cas9* knipt normaal gesproken DNA stuk, maar is verbouwd zodat het DNA gericht kan aanpassen. De impact? Tijdens een symposium van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) over *crispr/cas9* vorige maand, vertelde een onderzoeker hoe iemand in zijn lab een proces dat oorspronkelijk drie jaar had gekost nu in zes dagen kon uitvoeren. Een andere onderzoeker verhaalde hoe een gunstige mutatie, gevonden in een laboratoriumplant, zonder veel moeite was overgebracht naar verschillende gewassen. Die gewassen hadden het gen al, dus moest alleen die mutatie er nog in worden aangebracht. Dat levert overigens een interessant dilemma op.

ER IS AL FLINKE POLARISATIE OVER GENETISCH GEMODIFICEERDE GEWASSEN

Gewassen die met gentechnologie zijn gemaakt, vallen onder speciale, zeer strenge regels. Het zijn ‘genetisch gemodificeerde organismen’, en die mogen bijvoorbeeld niet gemengd worden met niet-gemodificeerde gewassen. Maar wat is het verschil tussen de oorspronkelijke plant, die de mutatie spontaan kreeg, en de nieuwe gewassen waarin de mutatie bewust is aangebracht? Biologisch gezien helemaal niets. Toch zeggen milieuorganisaties zoals bijvoorbeeld Greenpeace dat die nieuwe gewassen wel degelijk onder de regelgeving voor genetisch gemanipuleerde organismen (GMO) moeten vallen. Je weet immers niet of er naast die ene mutatie nog meer is veranderd? Dat lijkt logisch, maar Greenpeace heeft geen probleem met een techniek die *mutation breeding* heet. Hierbij zorgen kwekers ervoor dat er een groot aantal mutaties ontstaat in planten, bijvoorbeeld door ze te bestralen. Gunstige mutanten worden geselecteerd en

De Crispr-dierentuin

De controle die crispr/cas9 biologen geeft, heeft al tot allerlei aangepaste organismen en nog meer plannen geleid. Zo loopt er momenteel een project om kippen te maken die eieren produceren waar mensen met een allergie geen last van hebben. Ook werken wetenschappers aan varkens die resistent zijn voor de Afrikaanse zwijnenpest. Zalmen zijn al via gentechnologie aangepast om sneller te groeien, crispr/cas9 kan tot nieuwe varianten leiden.

In China zijn *beagles* gemaakt met extra sterke spieren, met een mutatie die eveneens spontaan voorkomt bij honden. Er zijn minivarkens van vijftien kilo gemaakt, eerst als proefdieren en nu tevens op de markt als huisdier. Kostprijs: zo'n 1.500 euro. Binnenkort zijn ze verkrijgbaar met kleurenpatroon naar wens. Daarnaast levert China genetisch aangepaste koikarpers, eveneens met totaal nieuwe kleurpatronen.

Ook staan er biologen te trappelen om de uitgestorven mammoet terug te brengen. We weten hoe hun DNA eruit zag, dus misschien is het mogelijk mammoeten te maken door het DNA van olifanten te herschrijven.

Bij muggen kan een genetisch 'programma' worden ingebouwd, waardoor alle nakomelingen resistent zullen zijn voor de malariaparasiet. Een ander programma maakt alle vrouwelijke nakomelingen steriel, zodat muggen die ziekten als zika, malaria of knokkelkoorts overbrengen, verdwijnen.

In alle gevallen prangt de vraag naar de gevolgen voor natuur en maatschappij. Problematisch is bovendien dat ethische grenzen die in bijvoorbeeld Nederland streng worden bewaakt door toetsingscommissies in andere landen, zoals China, veel minder streng zijn.

VAN ZWAARD TOT PLOEGSCHAAR

Het crispr/cas9-systeem is enkele jaren geleden ontdekt als defensief mechanisme bij bacteriën. Het 'crispr'-deel is een kleine bibliotheek met stukjes DNA van virussen die gevaarlijk zijn voor de bacterie. Wanneer er vreemd DNA de cel binnendringt dat matcht met een stukje uit deze bibliotheek, gaat het cas9-enzym aan de slag: die bindt zich aan de indringer en knipt het DNA kapot. Het is een primitieve versie van ons eigen afweersysteem, dat ook binnendringers kan herkennen. Wetenschappers wisten dit systeem te hacken. Het is namelijk mogelijk een zelfgemaakt stukje DNA in de bibliotheek te zetten. Het systeem zal dat dan herkennen. Aanpassingen van het cas9 maken het mogelijk om meer te doen dan alleen doorknippen: een stukje DNA weghalen of juist iets toevoegen, of een stukje DNA gericht veranderen, zodat een mutatie ontstaat. Het verdedigingswapen is zo omgebouwd in een productiemiddel.

verder veredeld. Bij deze techniek, al meer dan een halve eeuw in gebruik, weet je één ding zeker: er is van alles veranderd in het DNA van de planten. Toch verschijnen deze producten zonder enige labeling op ons bord. Dat is lastig te verkroppen voor biologen die via gerichte genetische technieken nieuwe variaties maken.

ACHTERHAALD

Om die reden is er vanuit de wetenschap al opgeroepen tot een nieuw debat over gentechnologie. Net voor de zomer verscheen de *Trendanalyse biotechnologie*, een advies aan de regering. De titel is veelzeggend: *Regelgeving ontregeld*. En de adviesraden die het rapport opstelden, zijn niet de enigen die dat zo zien. Wereldwijd klinkt dat regels over genetisch aangepaste gewassen en dieren achterhaald zijn door de technische mogelijkheden, vooral omdat met crispr/cas9 geen vreemd DNA wordt toegevoegd, maar dat het eigen DNA wordt aangepast.

Op zich is het niet raar dat de techniek voor de ethiek uit holt: de impact van een nieuwe technologie laat zich lastig voorspellen, dus moet je gaandeweg de spelregels vaststellen. Maar er is al flinke polarisatie over bijvoorbeeld genetisch gemodificeerde gewassen. Als nu blijkt dat met crispr/cas9 aangepaste gewassen niet onder de GMO-regels vallen en gewoon bij de groenteboer terecht kunnen komen, kan dat funest zijn voor het vertrouwen in wetenschap en landbouw. Het is dus belangrijk dat wetenschappers uitleggen wat er in hun labs gebeurt, en dat de overheid snel duidelijkheid geeft. Wat mag wel, en wat gaat te ver? De discussie gaat niet alleen over ons eten. In China zijn inmiddels huisdieren met genetische aanpassingen te koop (zie kader *De Crispr-dierentuin*). In Nederland zal dat niet snel gebeuren; hier is meer aandacht voor de 'intrinsieke waarde' van het dier. Aan de andere kant: als we wel doorgefokte rassen met allerlei erfelijke problemen toelaten, waarom dan niet minivarkens met een genetisch aangepast kleurkje? Het zijn vragen die eigenlijk breed besproken moeten worden. Maar wie op een verjaardagsfeestje 'crispr/cas9!' roept, wordt vermoedelijk vol onbegrip aangestaard. We hebben als mensen het gereedschap om het leven op aarde drastisch te verbouwen en bijna niemand praat erover. Het blijft bij vaak enthousiaste bijdragen van wetenschapsredacties in kranten.

STEVIGE DISCUSSIE

En het gaat verder dan voedsel of huisdieren. Anderhalf jaar geleden meldden Chinese onderzoekers dat zij hadden geprobeerd het DNA van een aantal menselijke embryo's met behulp

van crispr/cas9 aan te passen. Recent volgde een tweede, vergelijkbaar onderzoek. Die publicaties hebben wel tot een stevige ethische discussie geleid. Op een internationaal congres in Washington DC in december 2015 besloten wetenschappers, beleidsmakers en ethici om voorlopig geen aangepaste embryo's terug te plaatsen in de baarmoeder. Want als je het DNA van een embryo verandert, zit de verandering ook in de geslachtscellen. En het is moeilijk te voorspellen wat de gevolgen van zo'n aanpassing door de generaties heen zal zijn.

Annelien Bredenoord, onderzoeker medische ethiek in het Universitair Medisch Centrum Utrecht en namens D66 lid van de Eerste Kamer, is nauw betrokken bij die internationale ethische discussie. Zij was bijvoorbeeld gespreksleider tijdens de bijeenkomst in Washington. "Als onderzoeker wil ik weten wat er speelt, daarom bezoek ik bijvoorbeeld biomedische congressen. Op die plekken hoor je waar onderzoekers over praten. Om als ethicus invloed te hebben op een discussie, moet je er vroeg bij zijn."

Dat een discussie als die over crispr/cas9 door nieuwe technologie is aangezwengeld, betekent voor haar niet per se dat het debat er stuurloos van is geworden. "Techniek wordt ook beïnvloed door de maatschappij. Ik zie het als een grote, stromende rivier die je met een dammetje hier en daar toch kunt bijsturen." De Utrechtse ethica illustreert het met een voorbeeld. "Religieuze Amerikanen hadden moeite met het gebruik van embryo's om stamcellen te maken voor biomedisch onderzoek. Onder toenmalig president George W. Bush is toen besloten dat de overheid dit onderzoek niet meer zou financieren. Een tijd later is er een alternatief ontwikkeld: stamcellen gemaakt uit gewone huidcellen."

Een internationaal orgaan dat ethische regels over onderzoek met embryo's kan afdwingen, is er niet. Maar naast overheidsregulering is er nog een manier om de kaders van het toelaatbare en wenselijke te onderzoeken, vertelt Bredenoord. "Ik zit bijvoorbeeld in de ethische commissie van de *International Society for Stem Cell Research*. Daarin stellen wij richtlijnen op waar leden zich aan moeten houden." Die 4100 leden spelen een belangrijke rol in verschillende soorten onderzoek waarbij ook van embryo's afkomstige cellen een rol spelen. De richtlijnen hebben daarmee een wereldwijde impact.

Belangrijke aandachtspunten bij toepassing van crispr/cas9 op mensen vindt Bredenoord dat die niet mag leiden tot ongelijkheid. "Je wilt er lijden mee verminderen, maar er moet ruimte zijn voor diversiteit, gelijkwaardigheid en reproductieve autonomie." Het kunnen repareren van een genetische ziekte mag

geen plicht worden, en niet leiden tot discriminatie van patiënten. "Ik heb daar wel vertrouwen in. Ik zie bijvoorbeeld geen bewijs dat de invoering van prenatale screening voor het Downsyndroom tot minder acceptatie leidt. En – nu spreek ik even als partijlid – D66 heeft zich altijd sterk gemaakt voor een brede basisverzekering en goede gehandicaptenzorg, zodat mensen echt een vrije keuze rondom prenatale screening kunnen maken." Wat niet wegneemt dat je pas na de introductie van een nieuwe test of techniek de gevolgen echt kunt meten. "Daarom zijn er ook wette-

WIE OP EEN VERJAARDAGSFEESTJE 'CRISPR/CAS9!' ROEPT, WORDT VERMOEDELIJK VOL ONBEGRIIP AANGESTAARD

lijk verplichte evaluaties. Het alternatief is nietsdoen, maar dan stop je het proces van innovatie, dat toch heel veel goeds heeft gebracht."

GRENZEN BEWAKEN

Theo Boer, ethicus aan de Protestantse Theologische Universiteit (PThU), is kritischer dan zijn collega. "Ik betwijfel of je zo'n technologische ontwikkeling kunt sturen. Er spelen allerlei financiële belangen mee, en er zullen altijd landen zijn die het onderzoek geen beperking opleggen." Het doel van sturing komt voor hem deels overeen met wat Bredenoord zegt: onderzoek moet bijdragen aan een menselijke samenleving. "Maar ook denk ik dat er grenzen zijn die je moet bewaken."

Een grens is voor hem het aanpassen van embryo's: het embryo kan daar geen toestemming voor geven en de gevolgen voor komende generaties zijn onbekend. Boer betwijfelt of we hier wel aan moeten beginnen. En als dat toch moet, dan zonder haast: "Werk eerst het dierexperimentele stadium af, ook als dat een paar generaties kost. Genetische modificatie van ons eigen nageslacht er in twee, drie decennia door jagen, waar we miljoenen jaren nodig hadden om te worden wie we zijn, is het meest onverstandige wat we kunnen doen."

Want wat raken we kwijt? Waarom willen we onszelf steeds verbeteren? "Ten diepste is deze techniek een poging niet om de wensen van individuele burgers in te willigen, maar om de ontwikkeling van de mens als soort te beïnvloeden." En dat vraagt toch om een discussie waar zoveel mogelijk mensen bij betrokken zijn.