

De veeverbetering heeft de afgelopen tien jaar een revolutionaire ontwikkeling doorgemaakt dankzij genomische selectie. Maar de volgende revolutie staat alweer voor de deur. Gene-editing is het gesprek van de dag achter de schermen van diverse fokkerijorganisaties. Door DNA nauwkeurig te bewerken zijn erfelijke ziekten uit te bannen en krijgen gunstige kenmerken ruim baan.

tekst **Tijmen van Zessen**

Nieuwe vorm van genetische modificatie werkt tot op het gen nauwkeurig

Een fokstier op bestelling

Schrijft u even mee? Doe mij maar een stier met een productiefokwaarde van +2000 kilo melk, +0,30 procent eiwit, 110 vruchtbaarheid en een fokwaarde van 114 voor totaal exterieur. De eerste stier die deze cijfers combineert, moet nog geboren worden, maar het 'maken' van stieren op bestelling is wel dichterbij dan ooit. Dat komt door de baanbrekende techniek die gene-editing heet, een vorm van genetische modificatie, maar wel een zeer nauwkeurige (zie kader).

'Met gene-editing kun je heel gericht een wijziging aanbrengen in het DNA', legt Johan van Arendonk uit. Van Arendonk was hoogleraar fokkerij en genetica aan Wageningen Universiteit en werkt nu voor Hendrix Genetics. 'Tot dusver was de wetenschap wel in staat om een nieuw stukje DNA in te brengen in het genoom, maar op een min of meer willekeurige plek. Het toevalselement speelde daarbij een grote en dus riskante rol', zegt Van Arendonk. De genetisch gemanipuleerde stier Herman was daarvan een voorbeeld.

Genus koopt exclusieve licentie

De nieuwe techniek is voorlopig vooral effectief bij kwalitatieve kenmerken. Dat zijn kenmerken die door één specifiek gen

zijn bepaald, zoals de roodfactor, een erfelijk gebrek of hoornloosheid. Het Amerikaanse bedrijf Recombinetics is er al in geslaagd om een hoornloos kalf te verkrijgen uit twee gehoornde ouders. Voor kwantitatieve kenmerken is de techniek minder baanbrekend. 'Ziekteresistentie of melkproductie zijn kwantitatieve kenmerken, deze eigenschappen zijn nooit het gevolg van één specifiek gen. Er is nog geen gen gevonden waarmee je spekkoper bent wat melkproductie betreft', legt Van Arendonk uit.

Dat betekent dat de hiervoor geschetste stier op bestelling voorlopig toekomstmuziek blijft. Niettemin houden ki-organisaties de ontwikkelingen nauwlettend in de gaten. En dat niet alleen, het Britse Genus investeerde recentelijk 4,5 miljoen euro in een onderzoeksprogramma van het Amerikaanse Caribou, een bedrijf dat zich toelegt op de toepassing van gene-editing in de praktijk. Ki-organisatie Genus sloot een exclusieve overeenkomst met Caribou en verkreeg de licentie om gene-editing toe te passen bij dieren. De prioriteit ligt bij de toepassing van een gen dat resistent is tegen PRRSv, een longziekte bij varkens, waarin Genus ook actief is. Voordat het zover komt, moeten overhe-

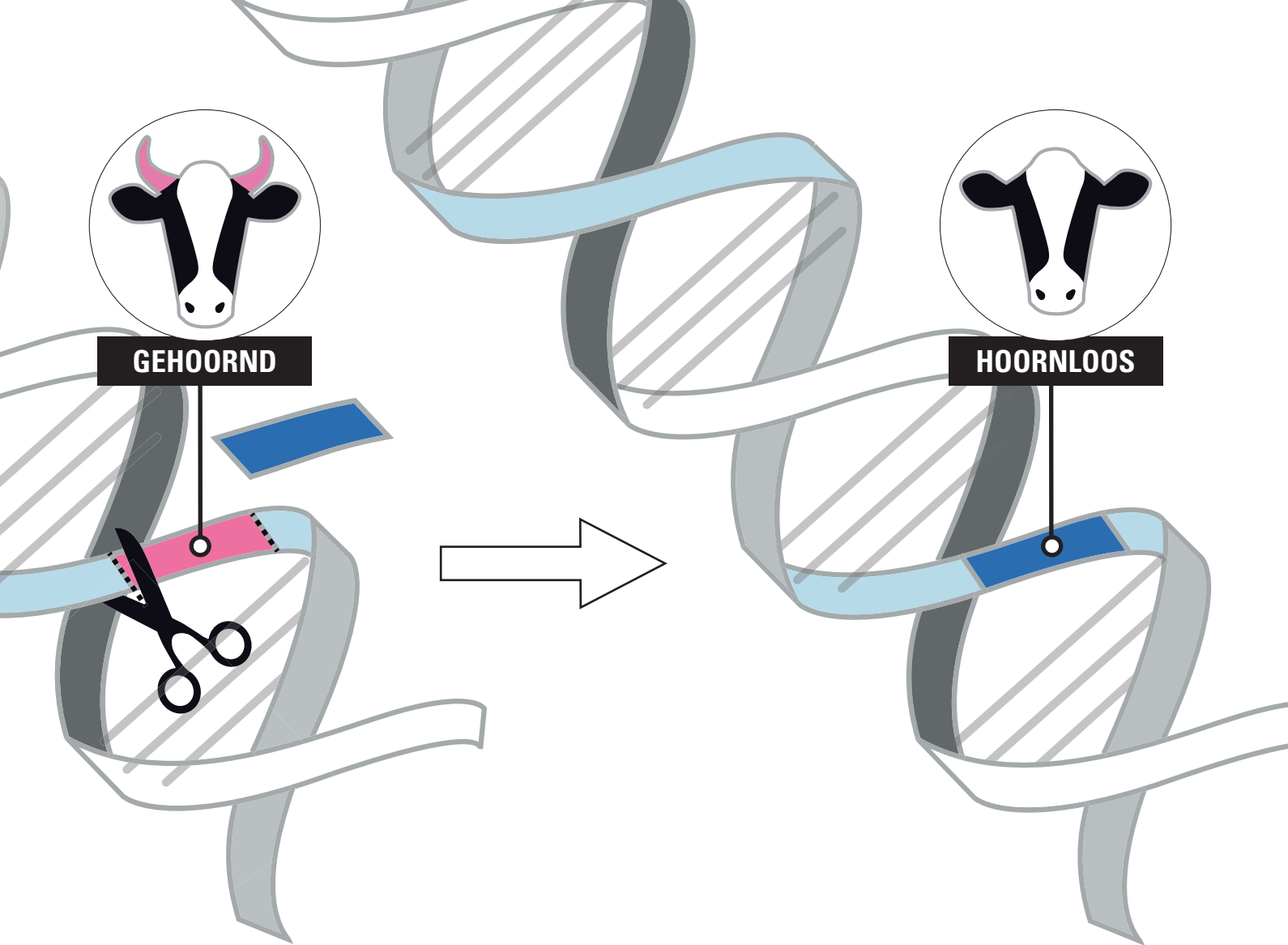
den de techniek nog wel goedkeuren. Tot dusver is de politiek zeer terughoudend. 'Gene-editing is op commerciële basis nog niet toegestaan', weet ook Jonathan Lightner, hoofd R&D bij Genus. 'Maar we verwachten dat de techniek in de toekomst in de praktijk gebruikt mag worden, met name voor specifieke doeleinden.'

Geen vreemd DNA

Karim Bitar, CEO bij Genus, valt Lightner bij: 'De publieke opinie is gevoelig voor het introduceren van vreemd DNA in een individu. Maar met gene-editing werken we uitsluitend met het genetisch materiaal van de diersoort zelf. Een koe heeft drie biljoen baseparen in het DNA, met gene-editing kun je daar één specifiek exemplaar uit weghalen of aanpassen. Er komt geen vreemd DNA aan te pas. Uit dat oogpunt is het ook maar de vraag of gene-editing wel gerekend moet worden tot genetische modificatie.'

Dat laatste detail noemt ook Alfred de Vries, directeur van CRV. 'Gene-editing bestaat niet uit het invoegen van een nieuw gen. Wat er wel gebeurt, is dat er op kunstmatige wijze een alternatieve variant van een bestaand gen ontstaat. Zie het DNA maar als een grote bak met bouw-





steentjes, of baseparen. Het gewenste steentje voor hoornloosheid wordt op de juiste plek gelegd, precies de plek die regelt of een dier wel of geen hoorns krijgt.' Volgens De Vries is er binnen de Europese Commissie op dit moment discussie of gene-editing onder de term genetische modificatie moet vallen. Als dat zo is, dan blijft gene-editing voor CRV een 'no-go'. CRV investeert volgens De Vries ook niet in onderzoek naar gene-editing, maar volgt de ontwikkelingen wel op de voet.

Johan van Arendonk vindt die opstelling verstandig. 'De techniek van gene-editing gaat ons zeker een hoop brengen, maar het is de vraag of je altijd moet willen wat er kan. Centraal daarbij staat de vraag of er een alternatief bestaat voor het beoogde doel.' Fokken op een hogere melkproductie of sneller groeiende varkens kan volgens hem prima met de huidige selectiemethoden. 'Maar stel dat er een gen bestaat dat koeien resistent maakt tegen mond-en-klauwzeer of

mastitis. Dan komt de discussie over toepassing in een ander daglicht te staan.' Van Arendonk vindt dat de veeverbetering hoe dan ook zorgvuldig moet omgaan met genetisch materiaal. 'We weten eigenlijk nog heel weinig van het genoom. Als je daar iets in verandert, is het altijd de vraag of het aangepaste gen nog meer functies heeft dan dat ene waar je een bedoeling mee hebt. Die aarzeling maakt dat ik nog in het nee-kamp zit als het gaat om gene-editing in de praktijk.' |

De oorsprong en werking van gene-editing

Gene-editing is een techniek die het mogelijk maakt om DNA zeer nauwkeurig aan te passen. De methode is zo exact dat het één specifiek basepaar op één specifieke plek kan vervangen. DNA bestaat uit twee strengen die verbonden zijn door baseparen. Elk basepaar heeft een code, aangeduid met een letter (A, C, T of G). Door baseparen te wijzigen is de werking van een gen te sturen.

De techniek is onder wetenschappers bekend onder de naam CRISPR/CAS9. De afkorting CRISPR staat voor clustered regulary interspaced short palindromic re-

peats en CAS9 is een enzym/eiwit. In 1987 ontdekten Japanse wetenschappers de werking van CRISPR toen ze het gen van een E.colibacterie bestudeerden. Het viel hen op dat wanneer bacteriën vreemd DNA tegenkomen, zoals dat van een virus, ze delen daarvan kopiëren en in hun eigen DNA verwerken. Later bleek dat bacteriën zo hun immuunsysteem versterken. Bij een virusinfectie herkent het immuunsysteem vijandig DNA onmiddellijk. De CAS-eiwitten maken het vreemde DNA vervolgens onschadelijk door het op te knippen.

Dit opknippen van DNA is in 2012 voor het eerst gebruikt als gereedschap voor genetische modificatie. Een team van onderzoekers, onder leiding van Jennifer Doudna en Emmanuelle Charpentier van de Amerikaanse Universiteit Berkeley, ontwikkelde het eiwit CAS9. Dit eiwit is 'geprogrammeerd' om een bepaalde genenreeks te identificeren, op te knippen of zelfs te vervangen.

In Amerika zijn intussen diverse bedrijven ontstaan die de techniek ontwikkelen voor toepassingen in praktijk-situaties.