

Gene-editing nog niet

Het klinkt als een revolutionaire techniek. Met gene-editing zijn onderzoekers in staat om heel nauwkeurig het dna aan te passen. Maar is de techniek echt zo beloftevol als wordt beweerd? En hoe kijkt de samenleving tegen gene-editing aan? 'Op lange termijn kan gene-editing misschien wel een "gamechanger" zijn in de veeverbetering, maar nu zitten er nog veel haken en ogen aan', zegt de Wageningse hoogleraar Henk Bovenhuis.

TEKST INGE VAN DRIE

Stel je voor: het gen van hoornloosheid is in te bouwen in het dna van koeien. Onthoornen is dan verleden tijd. Of stel dat, door simpelweg een gen aan te passen, een erfelijke afwijking gerepareerd zou kunnen worden. Met gene-editing zouden die scenario's zomaar eens werkelijkheid kunnen worden.

'Gene-editing is een precisie-instrument om het dna op een bepaalde plek te wijzigen', legt Henk Bovenhuis uit. Bovenhuis is persoonlijk hoogleraar fokkerij en genetica aan Wageningen Universiteit. 'Eind jaren tachtig was het al mogelijk om het genoom aan te passen. De genetisch gemanipuleerde stier Herman was daarvan een voorbeeld, maar toen werd een nog veel ruwere methode gebruikt. Het was afwachten waar een extra gen terecht kwam. Nu kun je vele malen specifieker te werk gaan en de techniek is ook veel gemakkelijker om uit te voeren.'

Met name de ontdekking van de crispr-cas-techniek bracht gene-editing in een stroomversnelling. Zo simpel als de functies knippen en plakken op een computer is de techniek nog niet, maar crispr-cas maakt gene-editing wel veel gemakkelijker, of dat nu bij een plant, een dier of een mens gebeurt.

Nog niet toegestaan in Europa

In Europa is de techniek van gene-editing nu alleen toegestaan voor onderzoek en niet voor toepassing in de praktijk. Al vindt daar binnen de Europese Commissie op dit moment wel discussie over plaats, geeft Sijne van der Beek, manager innovatie bij CRV, aan. 'Er is in Europa specifieke wetgeving voor genetische modificatie, maar de vraag is of gene-editing daaronder valt. Het wachten is op een uitspraak van het Europese Hof van Justitie.'

Van der Beek plaatst wel een kanttekening bij die discussie. 'Met gene-editing zou je bijvoorbeeld het gen voor kappa-caseïne A kunnen inbouwen, een gen dat nu ook al bij koeien voorkomt. Dat is in feite niks anders dan heel doelgericht fokken. Maar je kunt de techniek bijvoorbeeld ook gebruiken om een diersoortvreemd gen in te bouwen. Dan is er wel degelijk sprake van genetische modificatie.'

Ook als Europa de techniek niet zou toestaan, zijn er nog wel vragen die beantwoord moeten worden, geeft Han Mulder, universitair hoofddocent fokkerij en genetica in Wageningen,

aan. 'Als op andere plekken in de wereld de techniek wel wordt toegestaan, mogen we sperma van stieren die geëdit zijn, dan importeren?'

Meeste kenmerken beïnvloed door veel genen

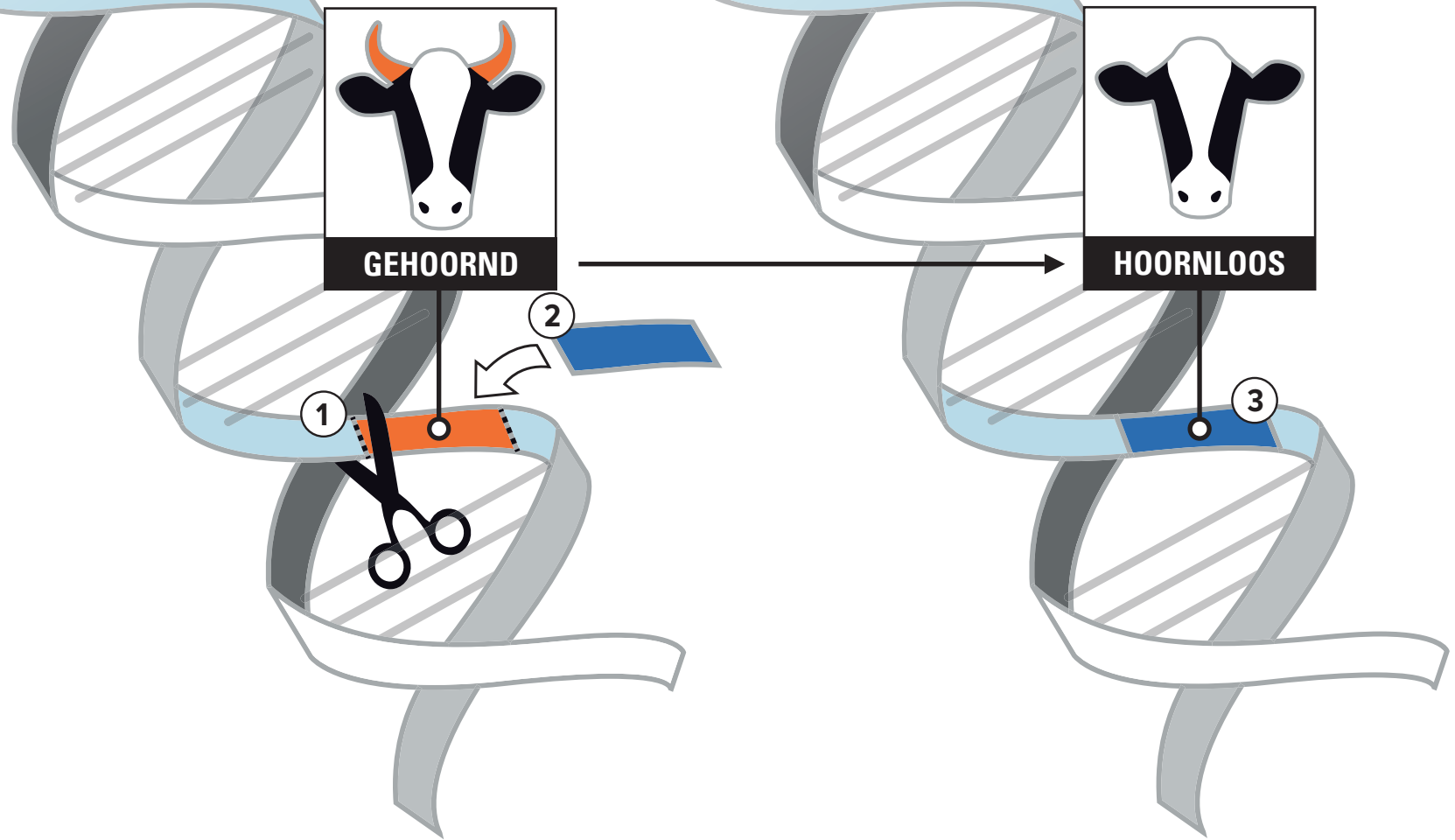
Ook al is gene-editing nu nog niet praktijkrijp, toch buigen wetenschappers zich al wel over de vraag wat het kan opleveren. Het is bijvoorbeeld mogelijk om genetische afwijkingen als blad en cvm te repareren. Ook het verbeteren van productiekenmerken is een mogelijkheid. Toch is John Bastiaansen, onderzoeker fokkerij en genetica aan Wageningen UR, nog sceptisch. 'Het potentieel voor genetische vooruitgang door gene-editing is op dit moment erg klein. Dat komt doordat de meeste kenmerken in de fokkerij, zoals productie, door heel veel genen worden beïnvloed. Al die genen, die we nu nog niet eens allemaal kennen, hebben een klein effect. Ook als alle genen bekend zouden zijn, is het de vraag of je al die effecten bij elkaar op mag tellen. Het is waarschijnlijk dat er dan ook interacties plaatsvinden, een wisselwerking tussen genen.' Realistischer is het aanpassen van een individueel allel – een bepaalde variant van een gen – door middel van gene-editing, vindt Bastiaansen. 'Hoornloosheid is daar een goed voorbeeld



John Bastiaansen,
onderzoeker:

**'Het potentieel voor
genetische vooruitgang
door gene-editing
is op dit moment erg klein'**

de kip met gouden eieren



Voorbeeld gene-editing: van gehoorned naar hoornloosheid

Gene-editing is een precisieinstrument om het dna op een specifieke plek aan te passen. Door dna in een cel open te knippen (1) kan het gen voor gehoornedheid bijvoorbeeld verwijderd worden (2) en vervolgens vervangen worden door het gen voor hoornloosheid (3).

van; je hoeft maar een gen aan te passen en dan heb je al hoornloze dieren.' Hij zette daarom samen met zijn collega's Bovenhuis en Mulder een simulatiestudie op. 'Stel dat ethische en praktische dilemma's geen rol spelen, wat levert gene-editing in het geval van hoornloosheid dan op?', zo formuleert Bastiaansen de onderzoeksvraag. In hun onderzoek probeerden de wetenschappers te achterhalen hoe lang het zou duren voordat een populatie honderd procent hoornloos zou zijn, uitgaande van een populatie met één procent hoornloze dieren. Ook zonder gene-editing is het mogelijk om een honderd procent hoornloze populatie te fokken. Als er puur wordt geselecteerd op hoornloosheid – en niet op NVI of onderliggende

kenmerken als melkproductie, uiergezondheid of exterieur – zou het ongeveer vier generaties duren voordat alle dieren uit de populatie hoornloos zouden zijn. 'Dat is niet eens zo heel lang, maar in dat geval is de genetische vooruitgang voor NVI wel beduidend lager', geeft Bastiaansen aan. 'Als we wél rekening houden met NVI, zou de genetische vooruitgang hoger zijn. Maar dan duurt het ook langer – in deze studie tot wel negentien generaties – voordat alle dieren hoornloos zijn.'

Selectie op hoornloosheid blijft nodig

En als gene-editing wel wordt toegepast? De onderzoekers gingen ervan uit dat bij tien procent van de dieren gene-ed-



ting plaatsvond en dat alle 'edits' succesvol waren. Ook in dat geval is het toch nog belangrijk om te selecteren op hoornloosheid, zo toonden ze aan. 'Doe je dat niet, dan duurt het met gene-editing ongeveer dertien generaties voordat het gen is vastgelegd in de populatie', vertelt Bastiaansen. 'Dat duurt dus heel lang. Het voordeel is dan alleen dat je niet inboet op genetische vooruitgang voor NVI. Maar een nadeel is dat je wel veel kosten maakt voor editing.'

Met de huidige stand van de techniek ontkom je er dus niet aan om bij gene-editing ook een vorm van selectiedruk op hoornloosheid toe te passen, geeft de wetenschapper aan. 'Maar we zien ook dat als je een klein beetje selectiedruk op het kenmerk toepast, dat meteen al heel veel helpt. Dan leg je het kenmerk sneller vast én je hoeft minder edits uit te voeren', stelt Bastiaansen.

Mulder wijst er overigens op dat de aanname dat alle 'edits' succesvol zijn, tamelijk rooskleurig is ingeschat. 'In werkelijkheid slaagt gene-editing op dit moment maar in een paar procent van de gevallen. Het editen lukt bijvoorbeeld niet altijd of er zijn geen levend geboren nakomelingen.'

Zorgvuldig debat nodig

Hoewel wetenschappers het enthousiasme over gene-editing dus een beetje temperen, houden verschillende fokkerijorganisaties zich wereldwijd al wel bezig met gene-editing. Zo kondigde Genus een paar jaar geleden een samenwerking aan met het Amerikaanse biotechbedrijf Caribou. In eerste instantie richtten ze zich op het toepassen van een gen voor resistentie tegen PRRS, een longziekte bij varkens. Eind mei meldde Semex een partnerschap aan te gaan met Recombinetics, een ander Amerikaans biotechbedrijf. Samen gaan ze aan de slag met het inbouwen van het gen voor hoornloosheid, zodat veehouders in de toekomst hun kalveren niet meer hoeven te onthoornen.

CRV investeert op dit moment nog niet in gene-editing. 'Maar we houden de ontwikkelingen wel in de gaten. We hebben het onderwerp al een keer met de ledenraad en de ethische commissie besproken', zegt innovatiemanager Sijne van der Beek. Van der Beek ziet beslist de voordelen van de techniek. 'Gene-editing is een krachtige techniek die potentie heeft, bijvoorbeeld om hoornloosheid versneld in de populatie te brengen.' Maar voor het zover is, moeten er nog wel wat vragen beantwoord worden, geeft hij aan. Zo'n vraag is bijvoorbeeld of de risico's voldoende afgewogen zijn. 'We nemen nu aan dat als we op één specifieke plek één gen aanpassen, er verder niks verandert. Maar is dat daadwerkelijk zo?' Onder welke voorwaarden de techniek toegepast mag worden, is een andere



Sijne van der Beek,
manager innovatie bij CRV:
**'Gene-editing is zo'n onderwerp
waar je elk jaar een brede
discussie over moet voeren'**

In Europa is de techniek van gene-editing nu alleen toegestaan voor onderzoek



vraag. 'Mag je de techniek bijvoorbeeld ook gebruiken om de productie te verbeteren of alleen om het dierwelzijn te verbeteren?' Misschien nog wel het belangrijkste vindt Van der Beek het dat er een zorgvuldig debat plaatsvindt over gene-editing. 'Dat moet in de coöperatie plaatsvinden. En dan vervolgens niet alleen met wetenschappers en partijen uit de keten, maar ook met de maatschappij. Hoe kijkt de samenleving aan tegen gene-editing?'

Dezelfde taal spreken

Van der Beek zorgt ervoor dat het onderwerp ook bij CRV onder de aandacht blijft. 'Gene-editing is zo'n onderwerp waar je eigenlijk elk jaar een brede discussie over moet voeren, omdat de ontwikkelingen zo snel gaan.' De manager innovatie juicht het dan ook toe dat Wageningen UR en de faculteit Diergeneeskunde binnenkort een onderzoek starten over de invulling van het publieke debat rond gene-editing. Het project vindt mede plaats op initiatief van het onderzoeksconsortium Breed4Food, waar CRV partner van is.

Dat debat is broodnodig, vindt ook Franck Meijboom, die als universitair hoofddocent ethiek aan de faculteit Diergeneeskunde betrokken is bij het project. 'In dit project willen we nagaan welke ideeën er in de maatschappij leven over gene-editing. Daar kijken we vanuit een ethische en sociaal-wetenschappelijke invalshoek naar', geeft Meijboom aan. 'Vanuit de ethiek is de belangrijkste vraag hoe we kijken naar waardes rondom dieren, voedselveiligheid en ondernemerschap. Vanuit sociaal wetenschappelijke hoek kijken we vooral naar wat mensen, zowel burgers als professionals, ervan vinden. Het is belangrijk dat ze in die discussie dezelfde taal spreken en elkaar begrijpen.'

Ook het type argumenten dat voor- en tegenstanders gebrui-



Franck Meijboom, universitair hoofddocent ethiek: **'Mensen met intrinsieke bezwaren tegen gene-editing overtuig je niet met het argument dat de techniek goed is voor het dierwelzijn'**

ken, is onderdeel van de studie. 'Je hebt extrinsieke en intrinsieke bezwaren tegen gene-editing. Een extrinsiek bezwaar is bijvoorbeeld dat iemand er niet op vertrouwt dat bedrijven netjes omgaan met de techniek. Een intrinsiek bezwaar is dat mensen vinden dat het genetisch profiel van een dier sowieso niet aangepast mag worden', legt Meijboom uit. 'Door die bezwaren uit te splitsen hopen we dat mensen zich ervan bewust worden dat je mensen die intrinsieke bezwaren hebben tegen gene-editing, niet overtuigt met het argument dat gene-editing goed is voor het dierwelzijn.'

Meijboom benoemt nog wel een aantal dilemma's rond gene-editing, bijvoorbeeld het gevaar dat dieren "geïnstrumentaliseerd" worden, ofwel meer gezien worden als een instrument dan als een dier. 'We sturen heel specifiek op koeien die meer melk en minder fosfaat produceren en met gene-editing verloopt dat proces wellicht nog wel een stukje sneller dan nu. Maar hebben we op die manier nog wel respect voor de intrinsieke waarde van het dier?'

De universitair hoofddocent ethiek benoemt nog een ander dilemma. 'Het gevaar van gene-editing is dat grote organisaties een nog grotere rol gaan spelen in de fokkerij. Nu heb je als gewone veehouder aardig zelf het stuur in handen, maar kan dat bij gene-editing straks nog steeds?'

Uiteindelijk moet het project ertoe leiden dat er een kader is waaraan gene-editing zou moeten voldoen om toegepast te mogen worden.

Nog veel haken en ogen

Gene-editing wordt weleens gepresenteerd als de kip met de gouden eieren. Zover wil Henk Bovenhuis niet gaan. 'Het wordt een beetje gehypet soms, we weten nog maar van een handvol genen wat ze doen. Op lange termijn kan gene-editing misschien wel een "gamechanger" zijn in de veeverbetering, maar nu zitten er nog veel haken en ogen aan.'

Van der Beek sluit zich daarbij aan. 'Het zal nog wel een tijd duren voordat gene-editing voldoende veilig, betrouwbaar en efficiënt is. Met genomic selection ging dat ook zo', geeft Van der Beek aan. 'Maar je kunt je er nu al wel iets bij voorstellen. Stel dat we weten dat op een bepaalde plek in het dna een gen in de ongewenste vorm voorkomt. Dan kun je je inbeelden dat we dat gen in de gewenste vorm willen veranderen. Met dat jezelf voor kunnen stellen, begint technologische vooruitgang.'