



# De invloed van **CRISPR-Cas** op de land- en tuinbouw

Superplanten en koeien zonder hoorns, met de CRISPR-Cas-methode (afkorting voor: **Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats**) gaat er een hele nieuwe wereld open. Er kan met deze methode gericht gesleuteld worden aan het DNA van planten, dieren en zelfs mensen. Wat heeft dit voor gevolgen voor de agrarisch ondernemers van de toekomst? John van der Oost, microbioloog bij Wageningen University en onderzoeker CRISPR-Cas, legt uit.

Tekst: Annet de Winter

Net zoals mensen en dieren last hebben van virussen, hebben planten en bacteriën dit ook. CRISPR-Cas is een bacterieel antivirussysteem. Wanneer een bacterie in aanraking komt met een virus en dit overleeft, slaat de bacterie de informatie van dat virus op in zijn geheugen. Dit kan de bacterie gebruiken wanneer hij weer aangevallen wordt door eenzelfde virus om zo dat virus te herkennen en onschadelijk te maken. "Je kan dat CRISPR DNA vergelijken met een archief op het politiebureau, waarin informatie van inbrekers wordt opgeslagen. In het CRISPR DNA van een bacterie zitten 'repeats'. Dat zijn identieke, repeterende stukjes DNA. Tussen deze repeats zitten variabele stukjes ('spacers') met DNA van de indringers (de virussen). Die spacers maken het mogelijk om eenzelfde stuk DNA van een virus op te zoeken en dat dan kapot te knippen. Hierdoor wordt de virusinfectie geneutraliseerd. Tien jaar geleden zijn wij er in Wageningen als eersten in geslaagd om 'design-CRISPRs' te maken: de spacers van de CRISPR zo aan te passen, dat elk gewenst DNA kan worden geknipt. Dat was de aanzet tot een revolutie, omdat bleek dat dit systeem werkte in cellen van heel veel verschillende organismen. CRISPR-Cas wordt nu als 'genoom editing'-tool gebruikt voor het aanpassen van DNA van bacteriën tot schimmels en van planten tot dieren, inclusief de mens", aldus John van der Oost.

### **Zoek-en-ervangfunctie**

Het aanpassen met behulp van CRISPR-Cas maakt gebruik van een zoek-, knip- en vervangfunctie. Zo kun je heel precies in het DNA de plek opzoeken waar je een verandering wilt aanbrengen en daar dan een knip aanbrengen. Op die plek kun je kleine of grotere stukjes DNA weghalen, aanpassen of toevoegen. Op die manier kun je bijvoorbeeld genetische ziektes "repareren" of juist een

eigenschap introduceren waardoor planten bijvoorbeeld resistent worden tegen bepaalde bacteriën of schimmels. "Wanneer je echt een nieuw gen introduceert, wordt dat genetische modificatie (GM) genoemd", aldus Van der Oost. "Echter, kleine foutjes komen juist heel vaak voor in de natuur, bijvoorbeeld kopieerfoutjes van DNA tijdens de celdeling. Dat gebeurt regelmatig tijdens het delen

**GEZOND VOEDSEL,  
nu maar  
MET NAME OOK IN  
de toekomst."**

van bacteriën en tijdens het groeien van planten en dieren. Hierbij kunnen dan nieuwe eigenschappen ontstaan, die soms nadelig (genetische ziekte) maar soms ook gunstig (snellere groei) kunnen zijn. Dit soort simpele aanpassingen kunnen we nu heel efficiënt introduceren met behulp van CRISPR-Cas, en dat is wat mij betreft geen genetische modificatie".

### **Gebruik CRISPR-Cas in planten**

Door de opwarming van de aarde veranderen ook de teeltoomstandigheden in het veld. Het is het belangrijk om daarop in te spelen en dus door te gaan met het ontwikkelen van varianten met nieuwe eigenschappen. Vooral veredelaars zouden de komende jaren te maken kunnen krijgen met CRISPR-Cas. Zo kunnen er met dit nieuwe genoom editing systeem bijvoorbeeld heel gericht ziekteveroorzakers uit planten verwijderd worden. Dit kunnen bijvoorbeeld allergenen uit pinda's of glutengenen uit tarwe zijn. Van der Oost:

"Het zou kunnen dat er met de invoering van CRISPR-Cas andere, efficiëntere planten gekweekt kunnen worden. Dit kan een hele belangrijke bijdrage leveren aan de duurzame productie van voldoende, gezond voedsel, nu maar met name ook in de toekomst. Voor de hand liggende doelen zijn verhoging van productie, smaak en voedingswaarde, en verlaagd gebruik van water, kunstmest en bestrijdingsmiddelen." Tegenstanders van de CRISPR-Cas-technologie stellen dat het genetisch modificeren van planten risico's met zich meebrengt: een klein foutje kan mogelijk gevolgen hebben voor de plant of het gewas.

### **De supermarkttomaat versus de CRISPR-tomaat**

Van der Oost: "De discussie over veiligheid is heel belangrijk, maar moet gebaseerd worden op wetenschappelijke feiten. Een goed voorbeeld van de potentie van CRISPR-Cas in planten is de veredeling van de wilde tomaat die ooit in Zuid-Amerika is ontdekt. In eerste instantie zijn eerste stappen gezet met het kruisen van steeds weer betere varianten. Daarna is de afgelopen vijftig jaar met de zogenaamde klassieke mutagenese aanpak (blootstelling van zaden aan chemicaliën en straling) op een volkomen willekeurige manier 1-2 procent van het DNA van de tomaat veranderd om de grootste, snelstgroeiende tomaat te kweken. Omgerekend zijn dit ongeveer 10-20 miljoen (!) veranderingen in het DNA van deze tomaat. Dit is de tomaat die we nu allemaal in de supermarkt kopen. Met de precieze CRISPR-Cas-methode zijn er in enkele maanden tijd op een hele gerichte manier zes genen van de wilde tomaat uitgeschakeld. Dit betekent ongeveer dertig veranderingen in het DNA van diezelfde tomaat met vergelijkbare of zelfs betere uitkomsten dan met de oude methode. De CRISPR-tomaat is qua opbrengst en groei vergelijkbaar met de supermarkttomaat,

maar hij smaakt beter, heeft een hogere voedingswaarde en is beter resistent tegen bacteriën en schimmels."

### De visie van de EU

Het gaat bij CRISPR-Cas om een nieuwe veredelingsmethode om aanpassingen in het DNA te maken. Het Europese Hof van Justitie heeft besloten dat voor gebruik in de EU onderzocht moet worden of deze technieken en de producten die daaruit voortkomen, veilig zijn voor mens en milieu. Dit zou getest moeten worden voordat de producten op de Europese markt komen. Deze GMO (Genetically Modified Organism)-wetgeving belemmert de toepassing van CRISPR-Cas in Europa en leidde tot veel teleurgestelde en verontwaardigde reacties van wetenschappers, veredelaars, boeren en een deel van de politici. Van der Oost: "De supermarkt tomaat wordt goedgekeurd door het Europees Hof van Justitie, terwijl de CRISPR-tomaat juist een enorm ingewikkelde en dure risicobeoordeling moet doorstaan. Dit vind ik ongelofelijk. De tomaat die nu in de winkel ligt, wordt op basis van 'vele jaren veilig gebruik' als veilig beoordeeld, ondanks het feit dat het DNA, om een toepasselijke agrarische term te gebruiken, helemaal omgeploegd is. In de CRISPR-tomaat zijn een paar hele gerichte veranderingen aangebracht, die zou dus minstens zo veilig moeten zijn. Het is de wereld op zijn kop!" De kosten van een risicobeoordeling kunnen oplopen tot honderd miljoen euro. Een dergelijke beoordeling is daarom alleen een optie voor grote multinationals, die daardoor in grote mate de veredelingsdoelen kunnen controleren.

### Gebruik CRISPR-Cas bij dieren

Het is mogelijk om het DNA van dieren te veranderen, al zijn die mogelijkheden nog relatief beperkt. Dit komt omdat in de veefokkerij belangrijke kenmerken, zoals bijvoorbeeld

gezondheid, productiviteit en efficiëntie, afhankelijk zijn van een heleboel genen. Dat betekent dat het waarschijnlijk heel erg bewerkelijk en duur zou zijn om al die kenmerken te verbeteren met CRISPR-Cas. Van der Oost: "Het is mogelijk om op kleine schaal aanpassingen te doen. Zo zijn er bijvoorbeeld koeien zonder hoorns via de CRISPR-methode gemaakt door een enkel gen uit te schakelen, zodat de hoorns niet bij de dieren zelf verwijderd hoeven te worden. Ook zou je de verspreiding van bepaalde virusinfecties kunnen verkleinen door resistentiegenen tegen de ziekte in het DNA te bouwen. Ziektes ga je nooit helemaal voorkomen maar de kans op ziekte is in sommige gevallen wel te verkleinen."

### Ethiek en politiek

Discussie over het gebruik van CRISPR-Cas is nog in volle gang op alle niveaus. Waar ligt de grens van het aanpassen van DNA? En onder welke voorwaarden kan CRISPR-Cas gebruikt worden bij het aanpassen van DNA bij planten en dieren? Om al niet te spreken van mensen. Het is duidelijk dat er technisch heel veel

mogelijk is, maar wat is ethisch verantwoord? De EU ziet de CRISPR-Cas-methode als genetische modificatie, omdat er met CRISPR-Cas, naast het relatief simpele 'repareren' van kleine foutjes die verantwoordelijk kunnen zijn voor een genetische ziekte, met deze techniek ook genen kunnen worden ingebracht die de plant resistent maken tegen een bepaalde ziekte.

In landen als de Verenigde Staten, China en sinds kort ook Rusland wordt bij beoordeling van genetisch aangepaste planten of dieren gekeken naar het eindproduct en niet naar de methode. Als in het eindproduct geen onderscheid gemaakt kan worden tussen natuurlijke variatie en veranderingen gemaakt met CRISPR-Cas, dan worden de planten of dieren als non-GMO geïdentificeerd. Dit zou dus kunnen betekenen dat veredelingsbedrijven hun onderzoek nu verplaatsen naar landen buiten de EU. De toekomst van CRISPR-Cas in de EU is dus voorlopig nog zeer onzeker. Het zal nog wel even duren voordat de Nederlandse boer of tuinder zelf CRISPR-Cas gemodificeerde gewassen of dieren zal gaan gebruiken. <



### JOHN VAN DER OOST

John van der Oost is microbioloog aan de Wageningen University & Research en wordt beschouwd als een van de pioniers van de CRISPR-revolutie. In 2018 werd hij onderscheiden met de Spinozapremie, de hoogste onderscheiding in de Nederlandse wetenschap.

Van der Oost: "Het zou kunnen dat er met de invoering van CRISPR-Cas andere, efficiëntere planten gekweekt kunnen worden. Dit kan een hele belangrijke bijdrage leveren aan de duurzame productie van voldoende, gezond voedsel, nu maar met name ook in de toekomst."