

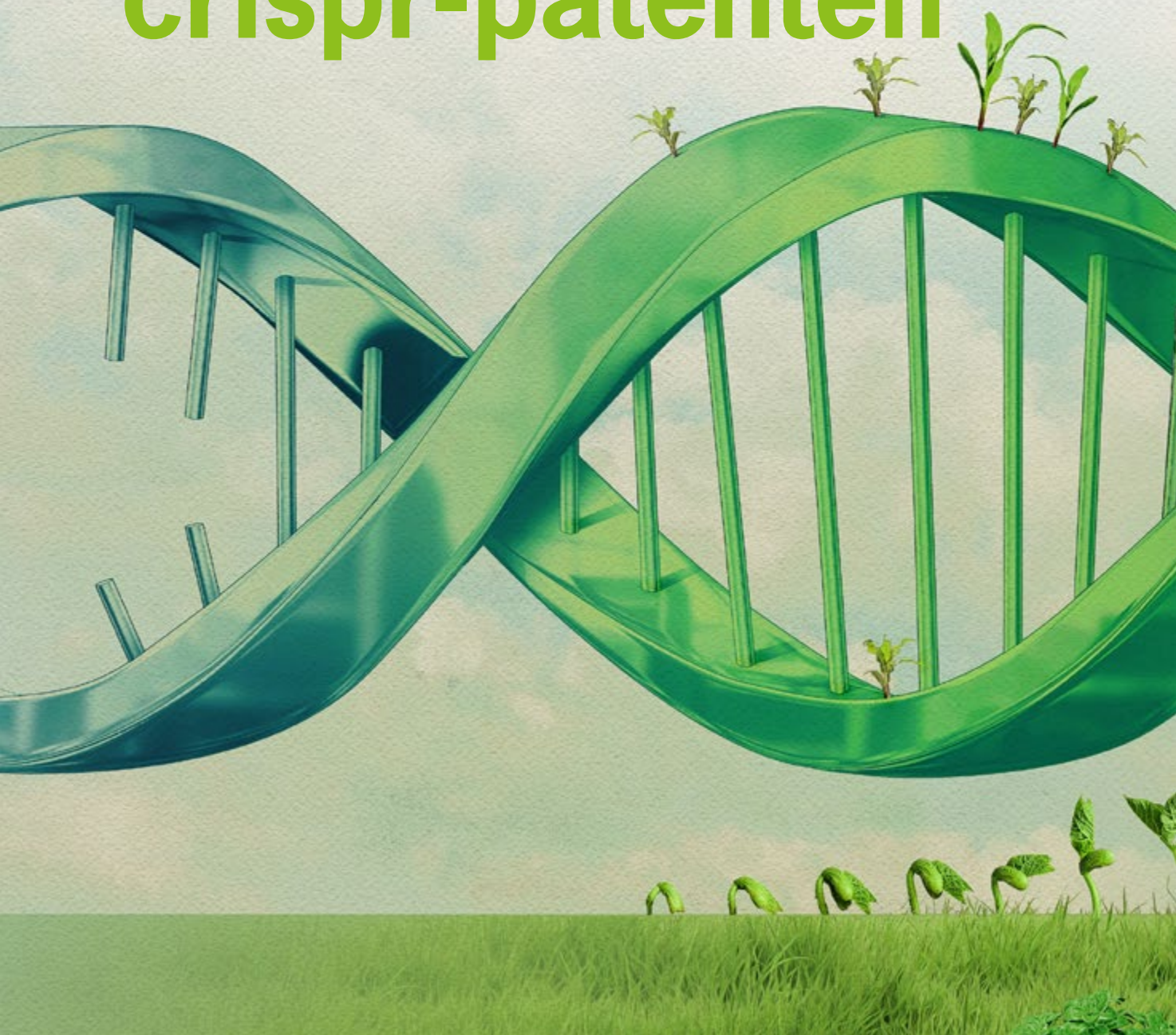
Wageningen gaat non-profitorganisaties gratis toegang bieden tot crispr-cas-patenten. Dat kan de plantenveredeling in opkomende landen stimuleren. Maar eerst moeten technische en juridische details worden ingevuld. ‘We willen wel graag monitoren hoe onze licentie wordt toegepast.’

TEKST ARNO VAN 'T HOOG ILLUSTRATIE RHONALD BLOMMESTIJN



KENNIS DELEN VOOR HET GOEDE DOEL

Gratis toegang tot Wageningse crispr-patenten



‘Het wiel moeten we nog een beetje uitvinden, dit is nog niet eerder gedaan’

‘E’r zijn wereldwijd duizenden crispr-patenten aangevraagd. Het mooie is dat wij er ook een paar in ons bezit hebben’, vertelt de Wageningse hoogleraar microbiologie John van der Oost. ‘Dat levert ons *freedom to operate*. We kunnen gratis toegang geven tot deze patenten. Ik hoop dat we onderzoeksinstituten in opkomende landen hierdoor een boost kunnen geven voor de ontwikkeling van lokale gewassen, bijvoorbeeld met een hogere opbrengst. Het aller-mooiste zou zijn als verbetering van gewassen uiteindelijk leidt tot een hogere productie en daardoor lagere prijzen voor consumenten.’

In de plantenveredeling biedt de crispr-technologie mogelijkheden om gewassen sneller te verbeteren dan met traditionele veredeling. Maar het woud aan crispr-patenten vormt daarbij een struikelblok, zegt Van der Oost. Wie bijvoorbeeld met deze techniek een nieuwe gewasvariant maakt en daarvan zaaizaad gaat verhandelen, maakt al snel inbreuk op zo’n patent. Dat betekent meestal dat er licentiegelden moeten worden afgedragen aan de patenthouder.

DICHTGETIMMERD

De Amerikaanse octrooi-verlenende instantie USPTO heeft al meer dan zesduizend crispr-patentaanvragen geregistreerd, en daar komen er maandelijks tweehonderd bij. Van der Oost: ‘Dit onderzoeksveld is volledig dichtgetimmerd. Daarom is het interessant voor andere laboratoria dat wij een sterk afwijkende variant hebben gevonden. Ons crispr-cas-systeem doet hetzelfde werk, maar het moleculaire knipgereedschap ziet er heel anders uit. Het maakt ook niet uit welk organisme je neemt, ons systeem kan in principe elk stuk DNA in elk

organisme aanpassen. De doelgroep die wij voor ogen hebben voor de gratis licenties op ons patent zijn non-profitorganisaties die zich bezighouden met het verbeteren van landbouwgewassen.'

De toepassing van crispr-cas in de plantenveredeling ligt op uiteenlopende vlakken. Zo lukte het een paar jaar geleden al om komkommerplanten resistent te maken tegen enkele soorten plantenvirussen, en om de zouttolerantie van rijst te verhogen. In koolzaad is een variant gemaakt die meer omega-3 vetzuren produceert. Het aantal commerciële toepassingen is nog niet heel groot. Zadenproducent Dupont Pioneer levert in de VS een nieuw hybride mais-ras dat door uitschakeling van één gen een zetmeelvariant maakt die interessant is als bindmiddel in de papier- en voedingsindustrie.

KAPOT KNIPPEN

Het lab van Van der Oost speelde rond 2008 een rol in de beschrijving van de bouwstenen van crispr-cas. Van nature is het een afweersysteem waarmee veel microben zich beschermen tegen bacterievirussen. Het systeem herkent het erfelijk materiaal van virussen en knipt het kapot. Enkele jaren later – rond 2011 – realiseerden meerdere onderzoeksgroepen zich dat je hetzelfde systeem met wat aanpassingen ook kunt richten op het DNA in cellen van andere organismen. Daarmee kun je genen uitschakelen of mutaties aanbrengen: *genome editing*.

Genome editing met crispr-cas is relatief eenvoudig in een laboratorium aan de praat te krijgen. Onderzoekers kunnen de basismaterialen bij een collega-onderzoeker opvragen of online bestellen, en in allerlei publicaties staan methodes beschreven. De technologie is daardoor wijdverbreid geraakt, en dat heeft vanaf 2013 een vloedgolf

GMO OF NIET?

Ontstaat bij veredeling met behulp van crispr-cas een genetisch gemodificeerd organisme (GMO)? In Europa en de Verenigde Staten heeft deze vraag tot totaal verschillende uitkomsten geleid.

De Amerikaanse overheid beschouwt *genome editing* in planten niet als genetische modificatie; de toelating van met crispr-cas veredelde gewassen is daarmee vrijgegeven. Europa neemt sinds een uitspraak van Europese Hof van Justitie in 2018 het tegenovergestelde standpunt in: crispr-gewassen vallen onder bestaande GMO-regelgeving. Daardoor zijn strenge toelatingsstudies vereist en is bij markt-toelating etikettering verplicht, om keuzevrijheid te garanderen.

In april 2021 publiceerde de Europese Commissie echter een rapport over nieuwe genetische technieken in de plantenteelt. Een van de conclusies is dat oude GMO-regelgeving niet echt geschikt is om genome editing mee te beoordelen. Het rapport vormde een startpunt voor discussie over herziening van wetgeving voor nieuwe veredelingstechnieken, een proces dat nog jaren kan duren.

aan publicaties en patentaanvragen opgeleverd. De toepassingen gaan van geneeskunde, microbiologie, plantenteelt tot aan corona-diagnostiek. Rond de eerste patenten zijn tientallen biotech-bedrijven opgericht. Crispr-cas is kortom big business. De patenten op naam van John van der Oost en collega's ogen als alle andere: pagina na pagina met puntsgewijze technische claims en beschrijvingen van aminozuurvolgorden en methoden. Alles bij elkaar beschrijven die de ingrediënten en de werkwijze voor gebruik in genome editing. Het grote verschil zit echter in de herkomst van het crispr-cas-systeem.

UIT DE COMPOSTHOOP

De patenten van Van der Oost zijn een uitvloeisel van een ontdekking die zijn lab rond 2015 deed in een dampende composthoop in Ede. Tijdens composteren loopt de

temperatuur op tot ruim 65 graden, en de warmteminnende bacterie *Geobacillus thermodenitrificans* groeit prima bij die temperatuur. Van der Oost en zijn collega's besloten het erfelijk materiaal van de bacterie uit te pluizen om te zien of de soort ook crispr gebruikt. Zo kwamen ze een thermostabiele crispr-cas9 op het spoor, die duidelijk afwijkt van eerder beschreven cas9-varianten. Van der Oost: 'Dit nieuwe crispr-systeem werkt goed, en het onderzoek heeft uiteindelijk geleid tot vijf verschillende patentaanvragen. Als je een aanvraag indient, is het altijd de vraag of het patent wordt toegekend. Dat is op voorhand niet goed in te schatten. Maar het eerste patent is onlangs verleend in de Verenigde Staten; de tweede en derde komen eraan.'

Omdat het crispr-cas uit een thermofiele bacteriesoort komt, doet het het vooral goed onder warme omstandigheden, zegt >

‘We gaan met onze licenties een stap verder dan andere instituten’



FOTO ANP

JOHN VAN DER OOST

John van der Oost, sinds 2005 hoogleraar Bacteriële genetica in Wageningen, wordt beschouwd als een pionier van de crispr-revolutie. Hij doet al ruim 25 jaar onderzoek naar het erfelijk materiaal van micro-organismen. Met zijn leerstoelgroep was hij in 2008 de eerste die het mechanisme ophelderde achter het crispr-cas-afweersysteem van bacteriën. Daarmee konden onderzoekers nieuw gereedschap ontwikkelen waarmee ze snel en zeer precies genetische aanpassingen kunnen doen.

Van der Oost. En dat is in de eerste plaats handig voor genome editing in andere warmte-minnende micro-organismen. ‘De optimale werking ligt ergens tussen de vijftig en zestig graden. Rond de dertig graden wordt DNA in een cel ook geknipt, maar minder efficiënt dan door andere crispr-systemen. Wat we op dit moment beschikbaar stellen aan non-profitorganisaties, daarvan zeggen we: het werkt, ga er vooral mee beginnen. Je kunt er al dingen mee voor elkaar krijgen, maar wees je ervan bewust dat de efficiëntie nog niet heel hoog is.’ Volgens Van der Oost zit er een 2.0-versie aan te komen die het beter doet bij lagere temperaturen, hopelijk rond kamertemperatuur. ‘We willen dit crispr-systeem verder optimaliseren voor toepassingen in planten, of dierlijke en menselijke cellen. Daar zijn we mee bezig. Ik ben optimistisch, omdat het ons eerder is gelukt om bij andere enzymen het temperatuur-optimum te verlagen. Ik verwacht dat we binnen twee jaar zulke mutanten hebben. Daar mogen non-profitlabs ook zonder betaling gebruik van maken, als ze hun vindingen maar op non-profitbasis delen met lokale boeren.’

VERGOEDING VRAGEN

Inmiddels zijn er ook betaalde licenties op hetzelfde Wagenings crispr-patent verleend aan twee bedrijven: een voor genome editing in micro-organismen, de andere voor gebruik in menselijke cellen. Van der Oost: ‘Het is geen verkeerd idee om, na jaren onderzoek en financiering, aan bedrijven een vergoeding te vragen voor commerciële toepassingen. Soms lukt dat. Het merendeel van de licentiegelden stroomt in nieuwe onderzoeksprojecten. De kosten van licenties variëren; voor een klein bedrijf gaat dat om bedragen van enkele tienduizenden euro’s

per jaar, voor grotere bedrijven soms om meerdere tonnen. Als er op basis van de techniek een succesvol product wordt gelanceerd, gaan die bedragen verder omhoog.’ De aankondiging van gratis crispr-licenties door Van der Oost en bestuursvoorzitter Louise Fresco in vakblad *Nature* heeft al geleid tot vragen en verzoeken of onderzoeksmaterialen opgestuurd kunnen worden. ‘Daar zijn we nu druk mee. Ook om een soort basiscontract samen te stellen dat per partij verder kan worden ingevuld’, zegt Van der Oost. ‘Dat wiel moeten we nog een beetje uitvinden, omdat dit tot nu toe nog niet eerder is gedaan. Ik verwacht dat we sommige basale dingen gaan publiceren, bijvoorbeeld de principes achter de gratis licenties en de spelregels rond gebruik van onze technologie.’

ACADEMISCH GEBRUIK

Voor academische labs en fundamenteel onderzoek zit crispr-cas-technologie niet volledig achter slot en grendel. Het aan het Massachusetts Institute of Technology gelieerde Broad Institute verleent bijvoorbeeld toegang tot gepatenteerde crispr-cas-technologie. Onderzoekers kunnen via Addgene een compleet crispr-cas-systeem bestellen. Voor academisch gebruik en onderzoek zonder winst oogmerk is geen schriftelijke licentie nodig. ‘Voor deze gemeenschappen stellen wij crispr-gereedschap, kennis en methoden voor genome editing vrij beschikbaar voor onderzoek’, meldt de organisatie op de website. ‘Er zijn inderdaad ook andere partijen die deze technologie beschikbaar maken, maar iedereen doet het net op een andere manier’, zegt de Wageningse patentdeskundige Paul van Helvert. ‘Wij hebben ook weleens een licentie van het Broad Institute gehad, en de

beperkingen die eraan zitten zijn behoorlijk strikt. Zij beperken de vrije toegang tot intern wetenschappelijk onderzoek. Zelfs als een onderzoeksinstituut een gemodificeerd tarwe-ras gratis ter beschikking stelt, dus zonder winst oogmerk, kan dat als commerciële activiteit worden gezien, omdat degene die ermee verder gaat economisch voordeel heeft. De licenties die wij willen verstrekken, bieden wél de mogelijkheid om producten te ontwikkelen en te verhandelen zonder dat we daarvoor een vergoeding vragen. Voor zover we kunnen overzien, gaan wij met onze licenties echt een stap verder dan andere instituten.'

Een licentieovereenkomst telt volgens Van Helvert 15 tot 25 pagina's en zo'n contract omschrijft verschillende rechten en plichten. Een daarvan is dat de gebruiker aan de patenthouder vertelt wat hij met de technologie doet. 'Onze licentie biedt meer mogelijkheden, maar we willen wel graag monitoren hoe en waar die wordt toegepast. Landbouw is niet gebonden aan grenzen, en gewassen kunnen ook worden verhandeld naar andere landen. Daar willen we afspraken over maken en zicht op houden, omdat we misschien licenties hebben verstrekt aan instituten in andere landen. Dat zou elkaar kunnen bijten.'

De komende jaren kan Wageningen nog voor de rechter worden gedaagd, omdat iemand claimt dat er inbreuk wordt gemaakt op een ander patent. Van Helvert: 'Dat betekent niet dat je ongelijk hebt, maar dan wordt het juridisch dwangmiddel ingezet. Dan gaat het erom wie de langste adem heeft, want zulke procedures duren jaren. Het gezegde luidt dat succes vele

KNIPPEN MET CRISPR-CAS

Het gebruik van crispr-cas is tamelijk eenvoudig. Onderzoekers bestellen een zogeheten plasmide met daarop de code voor een DNA-knippend enzym (cas9) en een gids-RNA (crispr). Het gids-RNA zal het cas9 naar de juiste bestemming in de cel leiden: bijvoorbeeld een gen dat onderzoekers willen uitschakelen.

Na injectie vertaalt de cel de informatie op het plasmide in een werkend crispr-cas-complex, dat op zoek gaat naar een doel. Als het gids-RNA de juiste DNA-volgorde tegenkomt, volgt de knip. De cel gaat zo'n DNA-breuk snel repareren, en daarbij ontstaan vaak kleine mutaties waardoor het beoogde gen wordt uitgeschakeld. Onderzoekers kunnen de cel ook helpen bij de reparatie, door een mal te injecteren: een korte stukje DNA dat dient als voorbeeld. Op die manier doet de cel het herstelwerk, maar kunnen onderzoekers vooraf bedachte mutaties aanbrengen.

vaders kent, en dat geldt ook voor technologie. Het is deels een commercieel spel. Naarmate technologie succesvoller wordt, en je er meer mee kunt verdienen, zullen partijen eerder naar de rechter stappen. Mijn inschatting is dat als deze technologie een grote vlucht neemt, niet iedereen het even leuk zal vinden dat een instelling uit Wageningen gratis licenties verstrekt.'

TECHNOLOGIE DELEN

Stel dat een rechter zo'n zaak in het nadeel van Wageningen beslist, dan kunnen non-profit-onderzoeksinstituten alsnog een rekening van derden krijgen voor licentiegelden. Van der Oost: 'We kunnen geen garantie geven, en dat zeggen we ook tegen de or-

ganisaties die met onze technologie aan de slag willen gaan. Toch ben ik wel benieuwd of dat gaat gebeuren, want een bedrijf dat een rechtszaak begint, staat volop in de publicitaire schijnwerpers, en dat levert geen positieve media-aandacht op. Ik hoop vooral dat we met dit initiatief navolging krijgen. Wat wij willen bewerkstelligen met deze actie is dat er een verandering ontstaat in de manier waarop we kennis en technologie delen. Hopelijk gaan meer partijen daaraan een steentje bijdragen.' ■

www.wur.nl/crispr-licenties