

Door onze medewerker
Marianne Heselmans

Genetisch veranderde muizen over een eiland verspreiden om er de ziekte van Lyme te bestrijden. Als het aan de Amerikaanse biotechnoloog Kevin Esvelt ligt, gaat dat gebeuren op Martha's Vineyard, een eiland met zo'n 16.000 inwoners onder Boston. De muizen op het eiland worden gebeten door de teek die de ziekte van Lyme overbrengt. Dus er is het eiland veel aan gelegen om de muizen, of de teken, weg te krijgen.

Esvelts laboratorium aan het Massachusetts Institute of Technology (MIT) zou bijvoorbeeld muizen kunnen maken die immuun zijn tegen het speeksel van de teek, zodat de teek geen bloed kan zuigen.

Maar nu komt het: hij zou deze genmuizen ook een zogenaemde *gene drive* mee kunnen geven. Met een gene drive - een techniek waarvan Esvelt een van de uitvinders is - wordt het ingebrachte gen vele malen sneller verspreid over de muizenpopulatie dan zonder een gene drive. In plaats van bijvoorbeeld driehonderdduizend genteekmuizen, zouden ze over het eiland maar enkele duizenden muizen hoeven te verspreiden. Binnen een paar jaar zouden alle muizen op het eiland genetisch gemodificeerd zijn, en dus immuun tegen Lyme.

Gene drive is genetische modificatie in een hogere versnelling. Met gene drive veranderen biotechnologen het DNA van een organisme op zo'n manier, dat het een bepaalde eigenschap met bijna honderd procent zekerheid doorgeeft aan het nageslacht (zie kader). Op die manier kun je snel een nieuwe eigenschap over een populatie verspreiden - ook in het wild.

Dat belooft veel. Niet alleen kunnen laboratoria muizen zo veranderen dat hun teken geen Lyme meer overbrengen. Ze kunnen er bijvoorbeeld ook muggenpopulaties mee veranderen zodat ze geen malaria of knokkelkoorts meer verspreiden. Ze kunnen ook vuursalamanders immuun maken voor de schimmelmuggen die in Nederland de soort bedreigt. Of insecten maken voor de landbouw maïsstengelboorders die geen maïs meer kunnen ruiken.

Het enige bedrijf dat al genetisch gemodificeerde dieren verspreidt om ziektes te voorkomen, het Britse Oxycyte, doet dit nu nog zonder gene drive. Oxycyte verspreidde vorig jaar in de Braziliaanse stad Piracicaba tijgermuggen om verspreiding van knokkelkoorts, gele koorts en het Zikavirus in te dwalen. Maar Oxycyte moet in die stad nu wel miljoenen genmuggen loslaten om de muggenpopulatie te veranderen, wat erg duur is. Met gene drive zou het misschien aan duizenden genoeg hebben.

Onbedoelde verspreiding

Tegelijkertijd zitten er gevaren aan. Wat als een in het laboratorium verkregen eigenschap zich onbedoeld over populaties gaat verspreiden, over grenzen heen? En wat als terroristen insecten gaan maken die een dodelijke ziekte verspreiden? Overheden kampen nu met de vraag wanneer ze toestemming kunnen geven om met gene drive uitgeruste dieren in het veld los te laten. Over deze vraag was er tussen 20 en 24 maart een vijfdaags symposium 'Challenges for the regulation of gene drive technology' op de Universiteit Leiden.

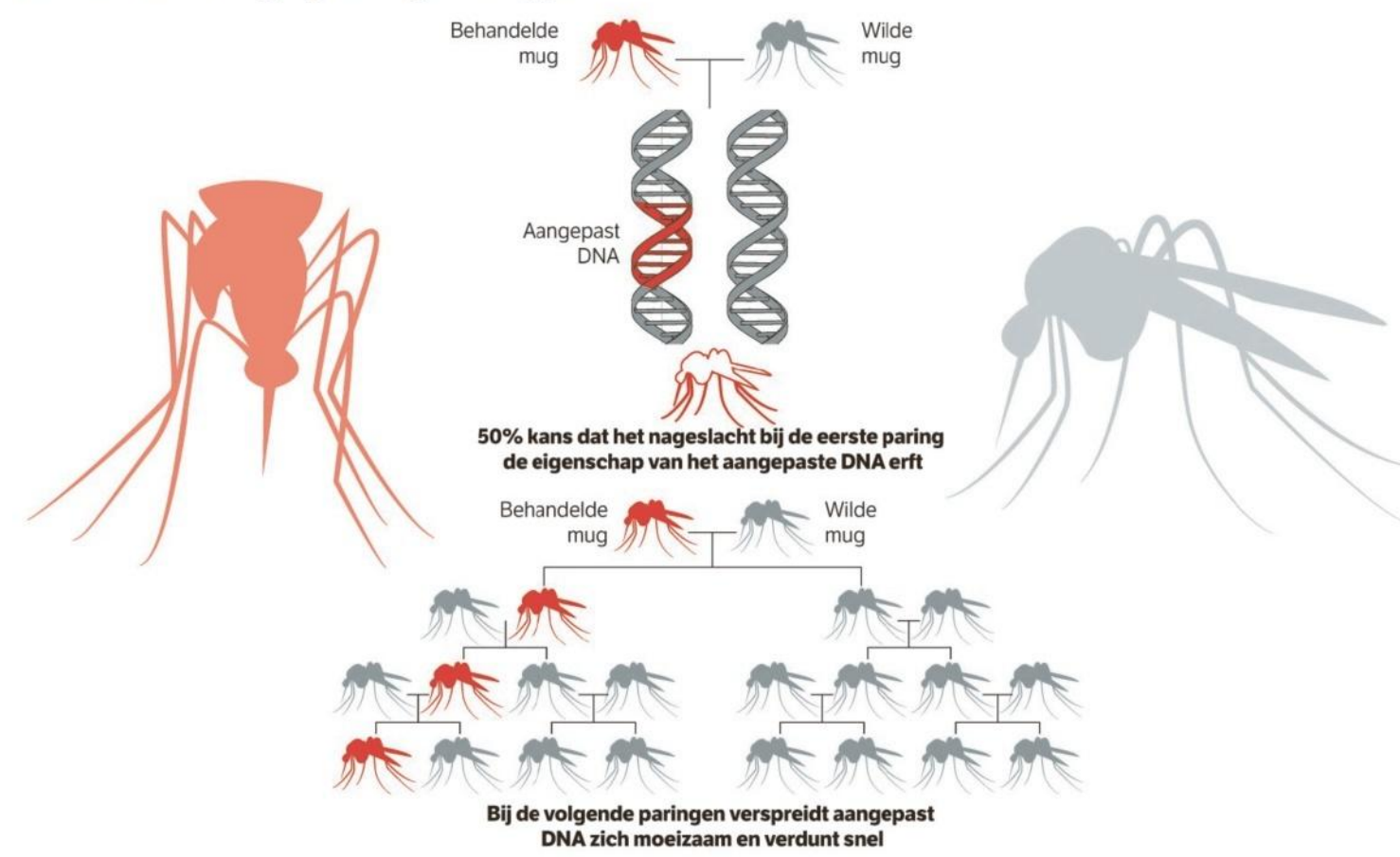
Opmerkelijk is in ieder geval hoe snel de biotechnologen nu van een idee - gene drive - tot grote programma's zijn gekomen om hiermee muizen en malariamuggen te veranderen. Eind 2013 presenteerde Esvelt het idee op het Church lab bij Harvard Medical School, waar hij toen werkte: met de in 2012 gepubliceerde gentechniek CrisprCas9 (zie kader), zou je organismen zo kunnen veranderen dat ze met bijna honderd procent zekerheid een ingebrachte eigenschap doorgeven. Ethisch adviseur van het Church lab, de Nederlandse filosoof Jeantine Lunshof, zat bij die vergadering. „Kevin had het over de morele plicht om iets aan problemen zoals malaria te doen”, vertelt ze op de Universiteit Groningen, waar

GENTECHNOLOGIE

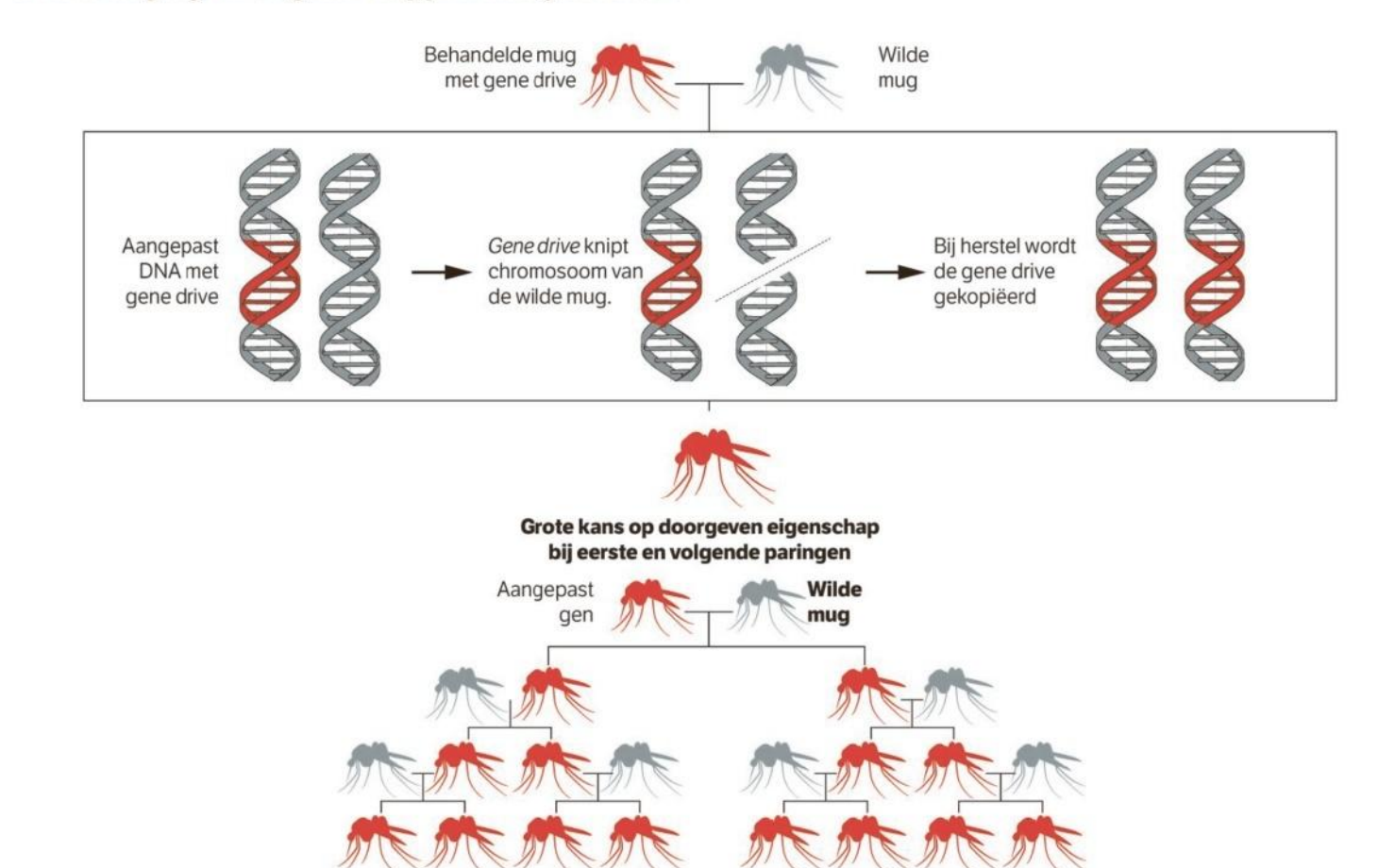
Genetische verandering in een hogere versnelling

Biotechnologen kunnen het DNA van een organisme zó veranderen dat het een bepaalde eigenschap bijna altijd doorgeeft aan het nageslacht. Zo kun je ziekten bestrijden.

Normale overbrenging van eigenschappen



Overbrenging van eigenschappen met gene drive



NRC 010417 / RL / Bron: Science News

ze een deeltjaanstelling heeft. „Maar ik vroeg me meteen af: wie gaat hierover beslissen? Op wereldwijd niveau word je het nooit eens. Er zullen altijd groepen zijn die de risico's niet willen nemen.”

Op 17 juli 2014 publiceerden Esvelt en collega's het idee, de potenties en de mogelijke gevaren in drie bladen tegelijkertijd: de wetenschappelijke tijdschriften *E-life* en *Science*, en het populair wetenschappelijke *Scientific American*. Het aan Harvard gelieerde Wyss instituut, waar Esvelt toen ook werkte, was voorbereid op acties en demonstraties, vertelt Lunshof. „Maar tot onze verbazing kwamen er zelfs geen reacties per mail.”

Binnen een half jaar had Esvelt bewezen dat zijn idee in gist werkte. Maar nog voor hij dit had gepubliceerd gebeurde er iets onverwachts. Intussen had fruitvlieggeneticus Ethan Bier van de Universiteit van Californië in San Diego met gene drive allemaal gele fruitvliegen verkregen (*Science*, 19 maart 2015). Maar dat was min of meer onbedoeld. Bier was op zoek naar een nieuwe manier om genetische mutaties in fruitvliegen te bewerkstelligen, en had daarvoor aan diezelfde handige techniek CrisprCas9 gedacht als Esvelt.

Lunshof: „Wij schrokken enorm van deze publicatie. De vliegen waren in een gewoon laboratorium gemaakt, zonder extra beveiliging. Stel dat bijvoorbeeld de larven via de haren van de onderzoekers waren ontsnapt en alle fruitvliegen buiten zouden geel worden. Dat zou de natuur en het onderzoeksveld enorm schaden.”

Esvelt en collega's riepen daarop 27 onderzoekers uit de hele wereld bij elkaar, waaronder Bier, om in juli 2015 in *Science* gezamenlijk op te schrijven aan welke veiligheidsisen gene drive-onderzoek moet voldoen.

De onderzoekers stellen maatregelen voor op alle mogelijke niveaus. Om te beginnen moeten de laboratoria maximaal zijn beveiligd tegen ontsnapping, met afgeplakte kieren en gaten, drie extra deuren met erachter ruimtes waarin de lucht wordt teruggeblazen, en vriezers van minstens min 20 graden Celsius. Vervolgens moet het onderzoek zo lang mogelijk plaats vinden in een gebied waar de met gene drive uitgeruste dieren niet inheems voorkomen.

Ook op DNA-niveau moeten er veiligheidsmaatregelen komen. Bijvoorbeeld: een gene drive bestaat uit twee stukken DNA (zie kader). Die stukken DNA moeten mogen niet naast elkaar in het genoom van de mug of muis liggen. Dat verkleint de kans op ongewenste verspreiding. Esvelt heeft op zijn site ook al een idee gezet om, door inbouwen van een paar extra stukjes DNA, gene drive na bijvoorbeeld 10 of 20 generaties weer te laten uitdoven. Hiermee zou je de verspreiding van een eigenschap kunnen beperken tot een bepaald gebied. Het MIT probeert die maatregel nu uit in vochtige bakken met populaties wormpjes.

Geldschieters

Grootschalige financiering is er ook al. De Universiteit van Californië, waar fruitvlieggeneticus Bier werkt, kreeg in oktober 2016 van Tata Trusts uit India 70 miljoen dollar om in San Diego een Tata Institute for genetics and society op te zetten. Indiase studenten zullen er worden getraind in het maken van met gene drive uitgeruste genmuggen. En, als alles goed gaat, worden ze ook verspreid in India, in gebieden met malaria. In 2012 hadden biotechnologen in San Diego al de Aziatische mug *Anopheles stephensi* genen gegeven voor antistoffen tegen malariaparasieten, zodat de muggen geen malaria meer kunnen overbrengen. Bier hielp hen deze muggen te voorzien van gene drive-elementen.

Tata Trusts volgde de Bill and Melinda Gates Foundation. Die stak in september 2016 75 miljoen dollar in malariamuggen van het Imperial College London. Al in 2005 was deze universiteit erin geslaagd de in Afrika voorkomende malariamug

Gene drive DNA knippen en kopiëren

Voor een gene drive spuiten biotechnologen in de eicellen van een mug of muis synthetisch DNA, gemaakt met de nieuwe gentechniek CrisprCas9. Het gaat om twee stukken DNA: één codeert voor een DNA-knippenzym (Cas9), een tweede voor een zogenaemde RNA-gids. De RNA-gids vindt op een corresponderend chromosoom feilloos de plaats waar het knippenzym moet knippen. Tussen dit 'gene drive-DNA' brengen de biotechnologen het DNA in dat codeert voor de gewenste nieuwe eigenschap van het dier.

Als bij bevruchting de chromosomen uit eicel en sperma paren, knipt het DNA-knippenzym van het vrouwtjeschromosoom, het mannetjeschromosoom in tweeën. Vervolgens kopiëren dit gene-drive-DNA en het DNA voor de ingebrachte eigenschap zichzelf spontaan bij de knipplaats op het mannetjeschromosoom. Zo is de eigenschap bijna honderd procent zeker overgebracht. Wat recht ingaat tegen de wetten van Mendel, volgens welke een eigenschap met 50 procent kans in een nakomeling belandt (zie tekening). De eerste experimenten leren dat door kopieerfouten, spontane mutaties en DNA-varianties in de muggen, de gene drive in een deel van de families al snel uitdooft. Een mogelijke oplossing is meerdere keren inbouwen van de gene drive.

Anopheles gambiae te voorzien van genen die zorgen voor onvruchtbare vrouwtjes. Eind 2015 hadden de Engelsen deze genen weten te koppelen aan een gene drive met CrisprCas9 (*Nature biotechnology* 7 december 2015). En nu werkt het Imperial College London, samen met andere instituten, ook aan gene drive-muggen die geen bloed meer ruiken, muggen die resistent zijn tegen de malariaparasiet, en muggen die alleen mannetjes produceren. Allemaal met als doel malaria in Afrika bezuiden de Sahara te helpen uitroeien.

Maar krijg je goedkeuring van de lokale bevolking? Op de site van Gates' Target Malaria-programma wordt uitgelegd dat lokale bevolkingsgroepen en overheden nauw bij het onderzoek zullen worden betrokken 'om verzekerd te zijn van acceptatie en toestemming bij iedere stap'. Er komen teams die aan de zorgen en vragen van belanghebbenden tegemoet komen - Stakeholder Engagement' teams geheten - en er is een ethische adviescommissie. In Burkina Faso, Mali en Oeganda zijn al instituten aan het onderzoek begonnen.

Zorgvuldigheid

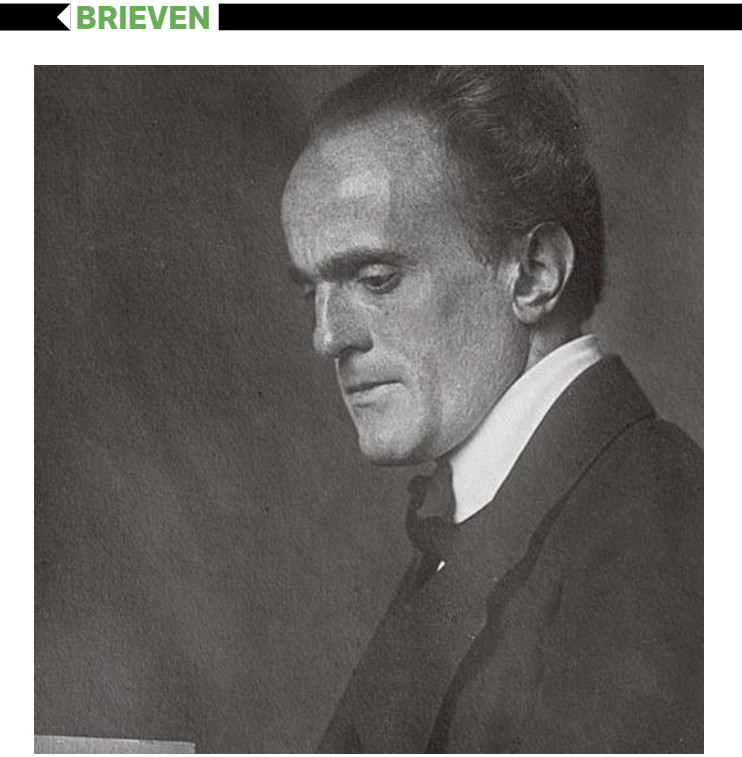
Lunshof heeft wel vertrouwen in de zorgvuldigheid van het Gates programma. „Maar van het nieuwe Tata Instituut weet ik nog niet wat ik moet denken.” Desgevraagd stuurt een woordvoerder een mail over de geplande aanpak. Ook het Tata Instituut gaat overheden en gemeenschappen bij iedere stap betrekken, schrijft hij. „En in geval van onenigheid onder de lokale bevolking, is het aan de lokale autoriteiten het democratisch proces te leiden en de beslissing te nemen.” Het Tata Instituut verwacht over vijf jaar de eerste muggen in het veld te kunnen testen.

Bart Knols, eigenaar van platform MalariaWorld, vindt dat je elke nieuwe en veelbelovende bestrijdingstechniek moet onderzoeken. Maar volgens hem kan het nog lastig worden de techniek aan Afrikaanse of Indiase bevolkingsgroepen te verkopen. „Mensen hebben eerst jarenlang te horen gekregen dat ze de muggen moeten doodmaken, en nu gaan laboratoria juist muggen loslaten. Woorden als DNA en genen zijn ook volledig abracadabra voor veel mensen. En geruchtenstromen zijn niet uit te sluiten, bijvoorbeeld dat het project verkapte biologische ologvoering is van Amerikanen.”

Het Britse bedrijf Oxycyte maakt genetisch gemodificeerde tijgermuggen om Zikavirus, gele koorts en knokkelkoorts tegen te gaan - nog zonder gene drive. Na paring met de genmannetjes, geven de vrouwtjes geen vruchtbare nakomelingen meer. Het deed in 2015 zijn eerste experimenten in één wijk in de Braziliaanse stad Piracicaba. Daar zorgde de verspreiding voor 80 procent minder tijgermuggen, volgens het bedrijf. Vorig jaar opende het een fabriek in deze stad die 60 miljoen steriele genmuggen per week maakt, en nu krijgen tien wijken deze muggen. Op de Florida Keys echter, een tropische eilandengroep onder Florida, is het er, ondanks toestemming van de overheid nog niet van gekomen. Honderdduizend mensen in Florida tekenden een petitie dat ze deze muggen niet wilden.

Meer groepen zijn tegen, zo bleek in december in het Mexicaanse Cancún, tijdens een VN-bijeenkomst over biodiversiteit. Daar riepen 170 maatschappelijke organisaties, waaronder Friends of the Earth, op tot een moratorium op gebruik van gene drive om soorten uit te roeien.

Op Martha's Vineyard hebben zich afgelopen herfst zo'n honderd bewoners uitgesproken vóór genmuizen op het eiland, vertelt Jeantine Lunshof. De bewoners kozen voor muizen die immuun zijn gemaakt tegen tekenspeeksel, maar zonder gene drive. Esvelts laboratorium hoopt nu deze genmuizen in 2020 te kunnen gaan testen op een onbewoond eiland. Welk eiland, daar mag Martha's Vineyard ook over meebeslissen.



Paul Kammerer (1880-1926)

In de wetenschap was en is fraude een onaanvaardbare 'fout'

In de bijlage Wetenschap (18/19 maart) spreekt Lucas Brouwers terloops over 'fouten' van wetenschappers. Dat is een paraplu-terme met veel betekenissen, zoals vergissen, tekortschieten, falen en opzettelijk misleiden. Fouten hebben meestal geen neutrale betekenis en hebben vaak betrekking op het handelen van mensen. Daardoor komt behalve de betrouwbaarheid van hun werk ook de vraag over schuld en onschuld aan de orde. Brouwers schrijft over Paul Kammerers bijdrage aan de theorie van Lamarckiaanse overerving. Dat is een omstreden onderwerp, omdat Kammerers studies zijn gebaseerd op waarnemingen die al bijna honderd jaar ter discussie staan.

In het artikel wordt dit door Brouwers met grote voorzichtigheid besproken. Dat is onnodig gezien de overtuigende biologische bewijslast die laat zien dat Kammerer zijn gegevens destijds manipuleerde. De beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van Kammerers werk behoort inhoudelijk tot het domein van gespecialiseerde biologen. Deze kwamen 90 jaar geleden op grond van degelijk onderzoek al tot de conclusie dat Kammerer zijn waarnemingen had bewerkt om zijn theorie sluitend te maken. Recent onderzoek van Jacques van Alphen en Jan Arntzen bevestigt, langs een andere biologische weg dan hun voorgangers, dat er bij Kammerer sprake was van het vervalsen van gegevens. Dit is geen 'Whig interpretation of history', waarbij het verleden wordt beoordeeld met behulp van de tegenwoordige kennis, maar een constatering: fraude was en is een onaanvaardbare 'fout' voor het bedrijven van wetenschap. Waarom dan toch die omzichtigheid over deze al bijna 100-jarige casus? Dat lijkt vooral het resultaat te zijn van Arthur Koestlers *The Case of the Midwife Toad* (1971), een hagiografie over Kammerer, waarin een ingewikkelde complottheorie met vooringenomen-

heid, suggesties en verdachtmakingen wordt uitgewerkt. De geniale, excentrieke Kammerer is het slachtoffer van een kwaad-aardige, internationale samenspanning. Van een kritische biologische analyse van het werk van Kammerer is in Koestlers polemisch geschrift geen sprake. Het boek is mede daarom geen serieuze bijdrage aan de wetenschapshistorie. De discussie gaat sedert Koestler niet alleen over het wetenschappelijk fundament van Kammerers waarnemingen, maar vooral over de persoon Kammerer: Koestlers zogenaamde 'slachtoffer van intriges'. Dit heeft het debat over de betekenis van Kammerer als wetenschapper vervuld en de gepleegde fraude te veel naar de achtergrond gedrukt. Het feit dat hij fraudeerde is voor het bedrijven van wetenschap relevant. De vraag waarom hij fraudeerde is dat niet, maar krijgt terecht veel ruimte van wetenschapshistorici die het ontwikkelingsproces van wetenschappelijke inzichten beschrijven. Het is opmerkelijk dat het complotdenken van Koestler het geven van een moreel oordeel over de fraudeur nog steeds bemoeilijkt. Lucas Brouwers haalt de Chileense bioloog Alexander Vargas aan die Kammerer recent de grondlegger van de epigenetica heeft genoemd en hem beschouwt als een "omstreden Neo-Lamarckian scientist". Vargas heeft de betrouwbaarheid van Kammerers werk echter niet onderzocht; in zijn artikel herhaalt hij Koestlers verdachtmakingen van critici en gebruikt hij Kammerers werk kritiekloos. Zo stelt Vargas dat Kammerers "experiments specifically suggest authenticity". Dat is geen biologisch uitgangspunt, maar een persoonlijke overtuiging. Zijn gevoelens over Kammerer zijn bepalend voor de betrouwbaarheid die hij aan Kammerers waarnemingen toekent. Ook dat is een 'fout' voor een wetenschapper. **Lex Raaij**, Biohistoricus Utrecht