

Lessenserie bovenbouw havo/vwo:

Feit & Fictie rondom Genomics



MSc. Senna Horsten en drs. Reni Freund

*Docenten biologie van OSG Sevenwolden – locatie FS
Schans 100, 8441 AE, Heerenveen*

35^{STE} NIBI-CONFERENTIE VOOR BIOLOGIEDOCENTEN BOVENBOUW HAVO EN VWO

FEIT/FICTIE

VRIJDAG 12 EN ZATERDAG 13 NOVEMBER 2021
HOTEL ZUIDERDUIN, EGMOND AAN ZEE

Feit en fictie rondom genomics

**Senna Horsten en Reni Freund –
docenten biologie OSG Seven-
wolden, Heerenveen**

Werkvorm:

workshop waarin je kennismaakt met een lessenserie over de biologie en ethiek van designerbaby's en gentechnieken

Materiaal:

al het lesmateriaal komt online beschikbaar



W31

Eind jaren 90 schetste de bioscoopfilm GATACA ons een maatschappij van 'valids' en 'invalids' op basis van het DNA. Wat toen nog fictie was, werd al heel snel een feit. Begin 1997 werd bekend gemaakt dat het eerste gekloonde zoogdier een feit was: schaap Dolly. Niet veel later, vanaf 2000, werd in China en Zuid-Korea al gekloond met een commerciële insteek. En vanaf december 2016 was de eerste kloonfabriek in de Chinese stad Tianjin een feit, waar je als particulier ook je hond op bestelling kunt laten kloneren.

Maar eind 2018 werd de wereld wakker geschud toen de Chinese wetenschapper He Jiankui een tweeling op de wereld bracht, waarvan de genen waren aangepast. De eerste designerbaby was een feit! Europese wetenschappers waren ontzet, omdat het onverantwoord was en te vroeg om de erfelijke kiembaancellen van mensen aan te passen.

Via de lessenserie willen we de leerlingen kennis laten maken met de fictie van vroeger en de feiten van nu. Tijdens onze workshop willen we jullie deze lessen laten ervaren. Want eigenlijk kan alles al wel, maar mag het ook? Hoe zit het met de ethiek? De lessenserie bestaat uit (1) een LessonUp rondom de film GATACA, (2) een analoge werkvorm over kloneren, embryoselectie, gentherapie en CRISPR-Cas en tot slot (3) een mening vormende werkvorm over ethiek en de Embryowet van Nederland.

Kortom; is Nederland klaar voor het aanpassen van embryo-DNA?

Inhoudsopgave

	Pagina
Introductie en verantwoording lessenserie	4
Leerdoelen lessenserie	4
Eindtermen syllabus biologie havo/vwo	5
Les 1: GATTACA; introductie genomics via LessonUp	6
Les 2: Uitleg DNA-technieken	7
Analoge werkvorm met behulp van kaartjes	
• CRISPR-Cas9	9
• Gentherapie	11
• Kloneren	13
Les 3: Artikelen DNA-technieken en stellingen	14
Analoge mening vormende werkvorm	
Bronnenlijst	15
Bijlagen les 2:	
• Afbeeldingen kaartjes DNA-technieken	16
• A3-vellen voor plaatsing werkvorm kaartjes	19
Bijlagen les 3:	
• Artikelen DNA-technieken	22
• Stellingen DNA-technieken	33

Introductie en verantwoording lessenserie

De aankondiging van de 35^e NIBI-conferentie voor biologiedocenten bovenbouw havo/vwo over het thema “Feit & Fictie” was voor ons aanleiding om een lessenserie te gaan ontwikkelen. Het doel was het ontwikkelen van leuke extra lessen buiten de ‘gebruikelijke’ lessen om.

Vaak missen we de tijd om stil te staan bij een bepaald onderwerp, omdat we al moeite hebben met het afvinken van alle SE-onderdelen van het vak biologie in de bovenbouw. Uit de rapportage *Overladenheid van de bètavakken* van het SLO blijkt ook dat biologieleraars tijdovende werkvormen en practica schrappen en leerlingen vaker zelfstandig laten werken.^[1]

Voor het bespreken en bediscussiëren van biologie-onderwerpen die maatschappelijk gerelateerd zijn, wordt door menig docent wel eens overgeslagen. Terwijl wij als docenten biologie ons wel geroepen voelen om leerlingen te laten nadenken over maatschappelijke problemen, ethiek en andere onderwerpen die raakvlakken hebben met de biologie.

Door de ontwikkeling van deze lessenserie denken wij een bijdrage te leveren aan onderwerpen als kloneren en gentherapie die niet uitgebreid behandeld worden in de biologiemethodes. Toch komen deze onderwerpen regelmatig in het nieuws en zijn daarom belangrijk om bij leerlingen onder de aandacht te brengen. Ook de variatie van analoge werkvormen (in plaats van alles digitaal aan te bieden via de iPad), kan een leuke afwisseling zijn van de biologielessen. De NIBI-conferentie gaf ons dus de uitdaging om het toch weer even anders te doen.

Leerdoelen lessenserie

Deze lessenserie is niet ontworpen om uiteindelijk af te toetsen bij de leerling. Toch geven we hieronder de leerdoelen behorende bij de betreffende les in de serie van drie lessen. De leerdoelen dragen bij aan de brede vorming van de leerlingen. Ook kan het voor de leerlingen verhelderend zijn wat het doel is van de lessenserie. De leerdoelen kunnen de relevantie en het nut weergeven van de lessen rondom genomics.^[2]

Tabel 1. Leerdoelen gespecificeerd per les.

Lessen	Leerdoelen
Les 1: GATTACA; introductie genomics via LessonUp	• Ik kan de termen genomics en eugenetics uitleggen. • Ik kan vertellen waar de film GATTACA over gaat. • Ik heb inzicht gekregen in het begrip embryoselectie en kan daarover een mening vormen. • Ik kan een korte samenvatting geven van de Nederlandse Embryowet.
Les 2: Uitleg DNA-technieken CRISPR-Cas9, gentherapie en kloneren Analoge werkvorm met behulp van kaartjes	• Ik kan de DNA-technieken CRISPR-Cas, gentherapie en kloneren, kort uitleggen. • Ik herken de DNA-technieken wanneer ze beschreven staan in een context en kan deze benoemen. • Ik kan afbeeldingen van de DNA-technieken koppelen aan korte stukken tekst.
Les 3: Artikelen DNA-technieken en stellingen Analoge mening vormende werkvorm	• Ik kan de samenhang en betekenis van de artikelen over de DNA-technieken interpreteren. • Ik kan verbanden leggen met wat ik al weet over DNA-technieken van de voorgaande lessen. • Ik kan de tekst van de artikelen kritisch beschouwen en reflecteren op mijzelf en de wereld.

les 3: bron tekst leerdoelen ^[3]

Eindtermen syllabus biologie havo/vwo^[4,5]

Deze lessenserie bevat raakvlakken met het examenprogramma 2022 van havo/vwo. In de tabel hieronder staan de raakvlakken via de subdomeinen weergegeven per leerniveau.

Tabel 2. Eindtermen syllabus biologie havo/vwo die vertegenwoordigd zijn in de lessenserie rondom genomics.

HAVO		VWO	
Subdomein	Eindterm	Subdomein	Eindterm
A1	Informatievaardigheden gebruiken	A1	Informatievaardigheden gebruiken
A2	Communiceren	A2	Communiceren
A9	Waarderen en oordelen	A9	Waarderen en oordelen
A16	Kennisontwikkeling en -toepassing	A15	Kennisontwikkeling en -toepassing
C1.1	Genexpressie	B1.1	DNA
F1.1	Selectie-DNA	B1.2	Eiwitsynthese
F1.2	Selectie-Mutatie	C1.1	Genexpressie
F1.4	Selectie-Variatie	C1.2	Cel differentiatie
		D1.1	Genregulatie en interactie met (a)biotische factoren
		F1.1	Selectie-DNA
		F1.2	Selectie-Mutatie
		F1.4	Selectie-Genetische variatie

Les 1: GATTACA; introductie genomics via LessonUp

45-50 min.

Tijdens les 1 maken de leerlingen kennis met de termen 'genomics' en 'eugenetics' aan de hand van de sciencefictionfilm GATTACA uit 1997.

De volgende tekst komt van Wikipedia^[6]: "De maatschappij in Gattaca draait om DNA profiling. Vanaf je geboorte is er bekend wat je mogelijkheden zijn, of vooral wat niet. De hoofdpersoon Vincent (acteur Ethan Hawke) is een ouderwetse liefdesbaby van ouders die dachten dat het wel los zou lopen en niet de optie voor genetische manipulatie gebruikten. Ondanks een schijnbaar goede gezondheid – op een oogafwijking na – is in zijn DNA een ernstige hartkwaal zichtbaar, waardoor zijn wensdroom buiten bereik ligt: een ruimteschip naar de planeet Saturnus besturen. Via-via komt hij in contact met Jerome (acteur Jude Law), een rijkeluiszoon wie alles meezat, inclusief goede genen, maar die bij een ongeluk een dwarslaesie opliep. Jerome zit in een rolstoel en is verbitterd geraakt. Hij verschaft Vincent zijn identiteit, waardoor hij kan worden toegelaten tot de astronautenopleiding van de Gattaca Corporation, en geeft Vincent lichaamsmaterialen (zoals haar en bloed) en een geluidsopname van zijn hartslag, benodigd om door alle tests heen te komen. Vincent worstelt zich met verbazingwekkend doorzettingsvermogen door het zware trainingsprogramma en houdt zijn dubbelspel vol, terwijl Jerome meer en meer afzakt in zwartgalligheid.

Als een paar dagen voor de lancering de missieleider vermoord wordt en men op de plaats des onheils een echte wimper van Vincent vindt, moet Vincent het kat-en-muisspel over zijn identiteit tot het uiterste doorvoeren."

Alle technieken die aan bod komen in deze sciencefictionfilm zijn anno 2021 realiteit geworden en technisch goed uitvoerbaar. *Fictie* is dus *Feit* geworden. Maar hoe zit het met de ethiek rondom embryoselectie? En hoe zijn de regels van embryoselectie vastgelegd in de Nederlandse Embryowet?

Tijdens deze LessonUp-les maken leerlingen kennis met de film via verschillende filmfragmenten gevolgd door vragen. Dit zijn meerkeuzevragen, open vragen en vragen waarbij de mening van de leerling wordt gevraagd. Neem als docent de tijd om het gesprek aan te gaan met de klas naar aanleiding van de vragen. Laat merken dat iedere mening telt en niks goed of fout is. Het doel is geen discussie of debat, want het doel van deze les is nadenken en het vormen van een mening. Via deze les (en ook les 3) is er aandacht voor burgerschapsvorming^[10], waarbij zaken als mensenrechten, sociale verantwoordelijkheid en gelijkwaardigheid aan bod komen.^[11]

GATTACA en Genomics en Eugenetics



Biologie Middelbare school havo, vwo Leerjaar 4-6

In deze les zitten **22 slides**, met **interactieve quizen**, **tekstslides** en **4 videos**.

⌚ Lesduur is: **45 min**



▶ Start les

⬇️ Bewaar voor later

◀ Deel

🖨️ Printen 🚫 Dit is niet oké

Slide 1: Tekstslide

LessonUp: GATTACA en Genomics en Eugenetics

https://www.lessonup.com/nl/lesson/zkiCMa2nA6LwtdP8b?utm_source=app&utm_campaign=shared-lesson-app&utm_content=1634846967632&utm_medium=shared-link

Materiaal:

- LessonUp-les (zie weblink hierboven)
- Beamer, bord of digibord, internet en geluid/boxen
- Eigen device (tablet/laptop/mobiel) van leerlingen

Les 2: Uitleg DNA-technieken CRISPR-Cas, gentherapie en kloneren

30 min. per techniek

Analoge werkvorm met behulp van kaartjes

In deze les(sen) krijgen de leerlingen met behulp van een PowerPointpresentatie uitleg over de drie DNA-technieken (CRISPR-Cas9, gentherapie en kloneren). De teksten op de volgende pagina's behoren bij de betreffende PowerPoint. Als docent kun je de keuze maken om de technieken verspreid over meerdere lessen te behandelen. Hierna gaan de leerlingen op een analoge manier nadenken over de techniek(en). Dit doen ze met behulp van afbeeldingen op negen kaartjes per DNA-techniek. Deze kaartjes moeten in de juiste volgorde op een A3 papier met kaders worden geplaatst. In elk kader staat een omschrijving van de stap van de techniek. De leerlingen gaan in groepjes nadenken over wat ze op de afbeelding zien (gebeuren), om erachter te komen bij welke stap van de techniek de afbeelding hoort. Na afloop van de opdracht krijgen de leerlingen de juiste volgorde te zien in de presentatie.

De presentaties bevatten geen leerdoelen, maar starten met een prikkelende vraag die aansluit bij de leefwereld van de leerlingen. Hierdoor worden leerlingen gemotiveerder om mee te doen aan de les ^[12].

'Is het mogelijk om met behulp van de CRISPR-Cas techniek je oogkleur te veranderen?'

Het gen OCA2 zorgt voor de bruine oogkleur. Door de genmutatie HERC2 ontstaan blauwe ogen. HERC2 schakelt het gedeelte dat voor bruine ogen zorgt in het OCA2 gen namelijk volledig uit, waardoor de ogen blauw worden ^[13]. Kortom, omdat de eigenschap oogkleur berust op één gen. Is het in theorie mogelijk dit gen met behulp van CRISPR-Cas9 te verwijderen en te vervangen met een ander gen voor een andere oogkleur.

'Is het mogelijk om met behulp van gentherapie je spiermassa te vergroten?'

Het eiwit follistatin (FST) speelt een belangrijke rol in de spierontwikkeling bij mens en muis. Als een gen wordt ingebracht dat zorgt voor de productie van extra FST, wordt extra spiermassa aangemaakt in de muizen ^[14]. Kortom, het is in theorie mogelijk om met behulp van gentherapie het gen voor extra productie van FST in het lichaam te brengen, waarna deze persoon extra spiermassa aan gaat maken.

'Is het mogelijk om met behulp van kloneren organen voor jezelf te maken?'

Je kunt jouw DNA uit een huidcel in een onbevuchte eicel plaatsen. De delende eicel bevat embryonale stamcellen met dezelfde genetische informatie als jijzelf. Deze cellen kunnen gebruikt worden om uit te groeien tot weefsels en organen die in jou getransplanteerd kunnen worden zonder problemen met afstoting ^[15]. Kortom, het is in theorie mogelijk om weefsels en organen voor jezelf te kweken met behulp van kloneren.

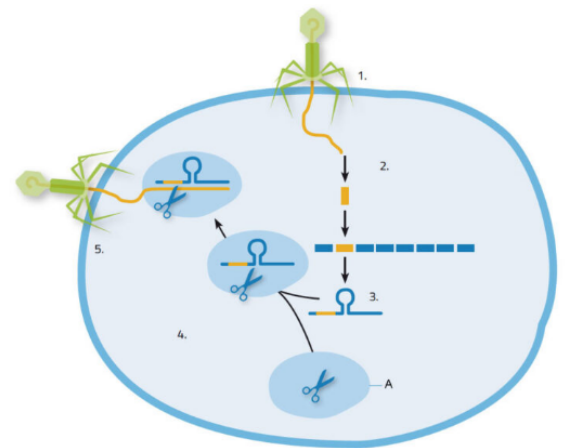
Materiaal:

- 3 PowerPointpresentaties per DNA-techniek (klonen, CRISPR-Cas en gentherapie). Deze zijn op te vragen bij s.horsten@sevenwolden.nl of rl.freund@sevenwolden.nl of via de website van NIBI.
- 3 setjes kaarten met afbeeldingen behorende bij de DNA-techniek (klonen, CRISPR-Cas en gentherapie). Aan het eind van deze docentenhandleiding kun je deze afbeeldingen vinden in werkbladen, om er zelf kaartjes van te maken. Wij hebben de kaartjes gemaakt via: <https://www.gozi.nl/winkel/speelkaarten/blanco-kaartspel/>
- 3 A3 vellen met daarop de kaders en omschrijvingen van de stappen van de DNA-technieken, waarop de kaartjes gelegd kunnen worden

CRISPR-Cas9

Waar komt de techniek vandaan?

CRISPR-Cas is een antiviral systeem van bacteriën en archaea. Deze organismen hebben kleine stukjes repeterend DNA ('repeats') in hun chromosoom, gescheiden door variabele stukjes DNA ('spacers'). De 'repeats' en 'spacers' worden samen CRISPRs genoemd. Naast de CRISPRs liggen Casgenen die coderen voor een restrictie (knippend) enzym, dat DNA kan knippen. Er is een enorme diversiteit aan CRISPR-Cas systemen. Met behulp van deze CRISPR-Cas systemen kunnen bacteriën en archaea een beetje genetisch materiaal van een binnendringend bacteriofaag (virus) overnemen in hun DNA. Als de bacterie of archae de virusinfectie overleefd, is hij beschermd tegen een nieuwe infectie. Als namelijk hetzelfde virus opnieuw binnendringt, wordt een stukje RNA afgelezen van het ingebouwde stukje DNA. Dit RNA leidt het Casenzym naar het virus DNA toe, waarna dit virus DNA in stukjes wordt geknipt en dus niet meer afgelezen kan worden om er een nieuw virus van te maken [16, 17].



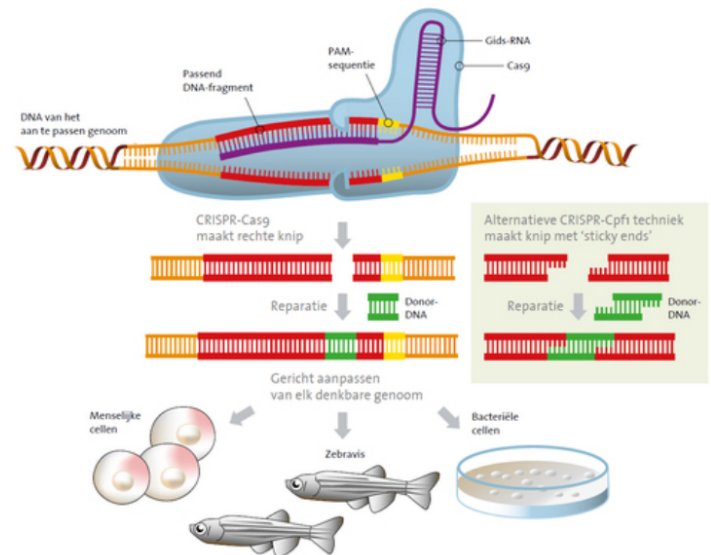
Figuur 1: CRISPR-Cas9: het bacteriële verdedigingsmechanisme. A: Cas9-enzym

1. Virus dringt binnen in bacterieel 2. Nucleïnezuur uit virus wordt ingebouwd in bacterieel nucleïnezuur op CRISPR-locatie; 3. Er wordt CRISPR-RNA gevormd; 4. CRISPR-RNA bindt zich aan Cas9-enzym; 5. CRISPR-RNA begeleidt het Cas9-enzym naar het virus. Cas9 knipt en vernietigt het virale genome.

CRISPR-technieken

De knipenzymen verschillen per bacteriegeslacht. Het Cas9 knipenzym is een variant uit onder meer *Streptococcus pyogenes*. Dit enzym wordt sinds 2015 gebruikt bij de CRISPR-Cas9 techniek. Hierbij maakt 'gids-RNA' het mogelijk om een bewuste sequentie in het dubbelstrengs DNA te binden en vervolgens te laten knippen door het Cas9 enzym. Op de plek waar het DNA is weggeknipt, kan donor-DNA worden ingebracht. Door deze techniek kan dus DNA van cellen of organismen heel precies veranderd worden. Bij de CRISPR-Cas9 techniek is de knip recht en het Cas9enzym hecht het beste aan DNA-sequenties die rijk zijn aan guaninebasen. Een ander knipenzym wat gebruikt kan worden is Cpf1. Dit enzym is te vinden in *Prevotella*-, *Francisella*-, *Lachnospiraceae*- en *Acidaminococcus*-soorten en werkt op dezelfde manier als Cas9. Echter is Cpf1 ongeveer 140 aminozuren korter dan Cas9. Dit zorgt ervoor dat met de CRISPR-Cpf1 methode een grotere genetische code gemonteerd kan worden in het virus, dan mogelijk was bij de CRISPR-Cas9 methode. Daarnaast vormt Cpf1 'sticky ends', waardoor makkelijker donor-DNA ingebouwd wordt. De 'sticky ends' hebben namelijk de voorkeur voor DNA-reparatiemechanismen. Verder hecht het Cpf1enzym het beste aan DNA-sequenties die rijk zijn aan thyminebasen.

(PAM staat voor 'protospacer adjacent motif', een stukje van 2 tot 6 baseparen, dat onmiddellijk na de doelwitvolgorde zit en dat noodzakelijk is voor binding).

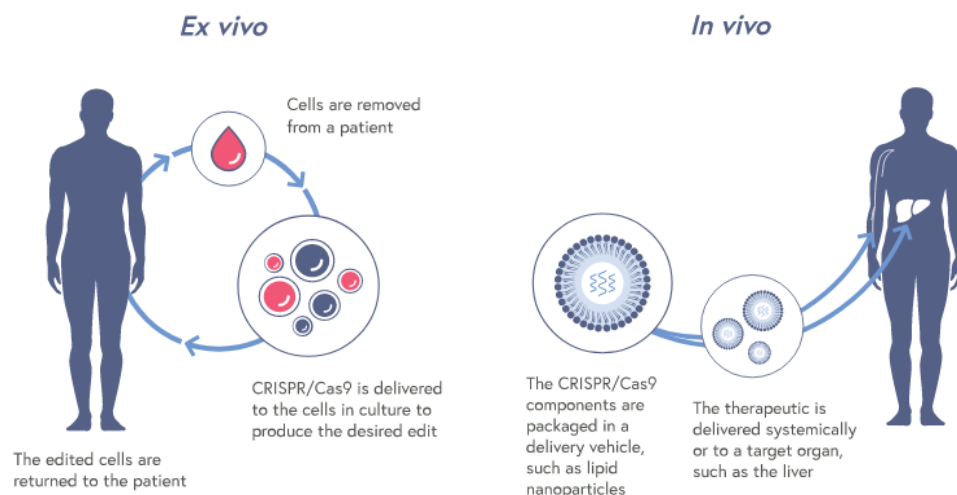


Figuur 2: Het verschil tussen de CRISPR-Cas9 techniek en de CRISPR-Cpf1 techniek.

Tot slot kan men ook nog het enzym dCas9 maken met behulp van mutaties. De 'd' staat voor 'dead nuclease'. Door de mutatie knipt het enzym niet meer. Wat het dCas9 welk kan is het methyleren of demethyleren van DNA. Hierdoor kunnen genen aan of uit worden gezet, zonder dat de dubbele streng van het DNA verbroken hoeft te worden. De techniek wordt CRISPRi-dCas genoemd, wanneer genen 'uit' worden gezet. De 'i' staat voor 'interferentie'. De techniek wordt CRISPRa-dCas genoemd, wanneer genen 'aan' worden gezet. De 'a' staat voor 'activatie' [18, 19, 20].

Toepassingen

Er kunnen meerdere ziektes worden behandeld met behulp van de CRISPR-Cas9 techniek. Allereerst erfelijke bloedziektes zoals: sikkelcelziekte en thalassemie. Dit zijn vormen van bloedarmoede. Bij deze ziektes wordt CRISPR-Cas9 gebruikt om het gen voor een specifieke remmer kapot te knippen. Deze remmer blokkeert namelijk de aanmaak van foetaal hemoglobine. Na het kapotknippen van de remmer stijgt de foetaal hemoglobine van bijna nul procent naar ongeveer 50%. Daarnaast kunnen erfelijke spierziektes worden behandeld, zoals Duchenne spierdystrofie. Patiënten met Duchenne missen het eiwit dystrofine. Dit komt doordat een gencode onleesbaar is, door een fout in het DNA. Door een stukje uit het DNA te knippen, met behulp van CRISPR-Cas9, wordt de code weer leesbaar. Dit zorgt voor een korter, maar deels functioneel dystrofine-eiwit. Echter kan een patiënt met Duchenne niet genezen worden van de ziekte. Ook komt de spiermassa en spierfunctie die de spieren al verloren hebben niet meer terug. Verder kunnen erfelijke aandoeningen die gerelateerd zijn aan één gen worden behandeld met CRISPR-Cas9, door dit slecht werkende gen te vervangen voor een goed werkend gen. De ziekte van Huntington en taaislijmziekte zijn op deze manier te behandelen. Tot slot is het ook al mogelijk om met behulp van CRISPR-dCas9 in muismodellen diabetes te behandelen. Als het gen Pdx1 aangezet wordt, worden cellen geherprogrammeerd, waardoor ze insuline gaan produceren. Daarnaast kunnen in muismodellen ook acute nierproblemen behandeld worden met CRISPR-dCas9, door genen te activeren die bij deze nierfunctie een rol spelen. De CRISPR-technieken kunnen zowel in vivo als ex vivo toegepast worden. Bij de ex vivo techniek worden cellen uit de patiënt gehaald en buiten het lichaam behandeld met CRISPR-Cas9 en het donor-DNA. Daarna worden de cellen weer teruggeplaatst in de patiënt. Bij de in vivo techniek wordt CRISPR-Cas9 samen met het donor-DNA in 'nanocarriers', zoals nanobolletjes gemaakt van vet, in het lichaam van de patiënt gebracht [21, 22, 23, 24, 25].

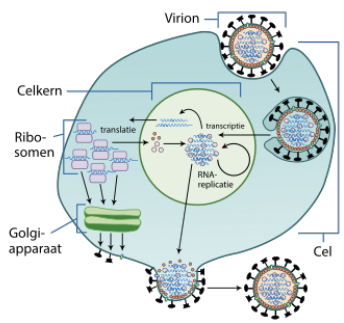


Figuur 3: CRISPR-Cas9 ex-vivo en in vivo

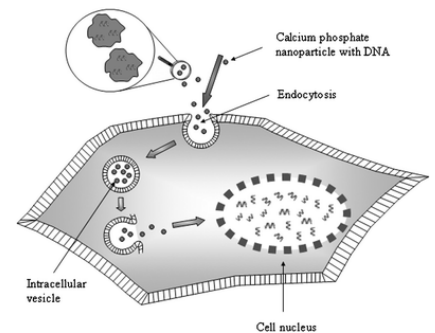
Gentherapie

Waar komt de techniek vandaan?

Virussen kunnen hun eigen genen afleveren in gastheercellen, waardoor de gastheercel vervolgens virussen gaat maken. De gastheer kan door de virusinfectie ziek worden. De eigenschap van virussen om genen af te leveren in cellen, kunnen wetenschappers gebruiken om donor-DNA in cellen te brengen. Met behulp van zwakke virusvarianten, die onschadelijk gemaakt zijn, kunnen genen nauwkeurig getransporteerd worden. In 1973 is het voor het eerst gelukt om DNA onbeschadigd in zoogdiercellen in te brengen. Normaal gesproken wordt DNA wat van buitenaf ingebracht wordt in cellen, afgestoten door ons lichaam. Dit komt doordat zowel DNA als onze cellen negatief geladen zijn. De calcium techniek, waarbij calciumfosfaat wordt toegevoegd aan het virus-DNA, zorgt ervoor dat het virus-DNA klontert en neerslaat op de buitenkant van menselijke cellen, waarna het vanzelf wordt opgenomen in de cellen [26].



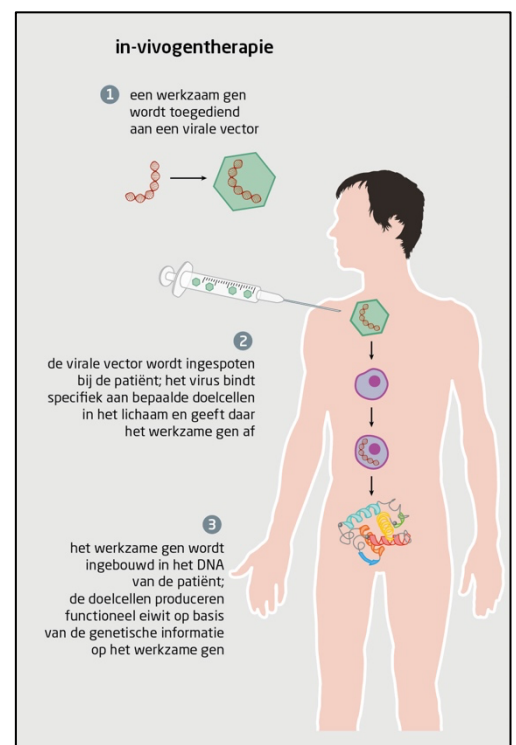
Figuur 4: een virusinfectie.



Figuur 5: de calcium techniek.

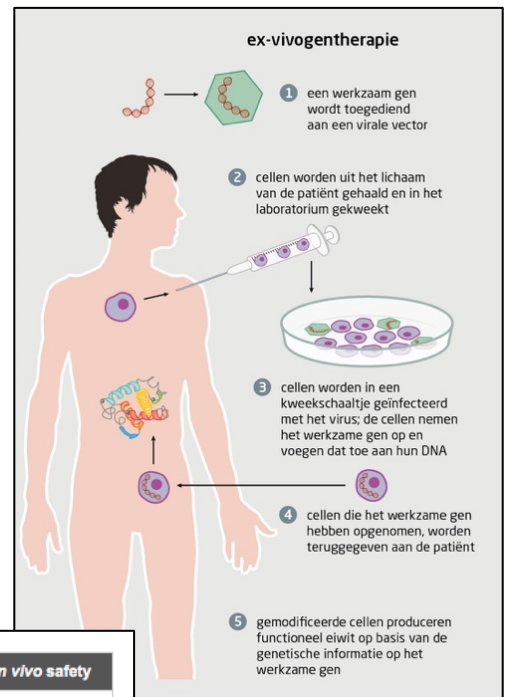
Gentherapie

Gentherapie wordt sinds 1990 gebruikt om ziektes te behandelen (de behandeling van ADA-SCID, een aandoening die het immuunsysteem extreem aantast). Echter kwam in 1999 een rem op de techniek, omdat iemand was overleden na het ondergaan van gentherapie om een ziekte te behandelen. In 2011 vond vervolgens de eerste gentherapie plaats die officieel geregistreerd is en op de Europese markt verscheen (de therapie Glybera wordt ingezet tegen een zeldzame stofwisselingsziekte, LPL-deficiëntie, waar tot op heden geen alternatieve therapie voor is). Bij gentherapie wordt genetisch materiaal in cellen van een patiënt gebracht om een gendefect te corrigeren of een nieuwe functie aan cellen toe te voegen om een ziekte te behandelen of genezen. Om een genetisch overdrachtssysteem te maken wordt gebruik gemaakt van virale vectoren (onschadelijk gemaakte virussen) en bacteriële vectoren (onschadelijk gemaakte bacteriën). Deze vectoren kunnen in principe geen ziektes meer veroorzaken, omdat ze niet meer in staat zijn tot vermeerdering in het lichaam van de patiënt. De virale vectoren die een gezond gen bij zich dragen, kunnen in vivo worden toegediend. Hierbij worden de virale vectoren die het gezonde gen bevatten met behulp van een injectie ingebracht in de patiënt. De virale vectoren kunnen ook ex vivo het gezonde gen inbrengen in cellen. Voor deze therapie is het nodig om eerst cellen zoals beenmergcellen of bloedcellen te isoleren uit de patiënt, waarna in een laboratorium het genetische overdrachtssysteem wordt toegevoegd. Daarna worden de cellen weer teruggegeven aan de patiënt. Momenteel zijn er twee verschillende virussen die gebruikt worden voor het inbrengen van een werkend gen in cellen. Bij de eerste manier wordt het Adeno-associated virus gebruikt, waardoor het enkelstrengse DNA van de virus vector door het DNA-polymerase van de gastheercel wordt omgezet in dubbelstrengs DNA.



Figuur 6: in-vivogentherapie.

Dit dubbelstrengs DNA blijft alleen aanwezig in de niet delende cellen, want het wordt niet gerepliceerd. Bij de tweede manier wordt het lentivirus gebruikt. Het lentivirus is een retrovirus en heeft een RNA-genoom. Dit RNA kan door reverse transcriptase om worden gezet, waarna er complementair DNA van gemaakt kan worden (daarna wordt de RNA-template afgebroken door het reverse-transcriptase). Vervolgens bindt het integrase het virale cDNA met het DNA van de gastheercel. Lentivirussen dragen transgenen die integreren met het genoom van de geïnfecteerde cel. Voor deze behandeling moeten eerst beenmergstamcellen van de patiënt worden geoogst, waarna de cellen met de lentivirale vector wordt en behandeld om het werkende gen in te brengen. Daarna worden de cellen teruggegeven aan de patiënt [26, 27, 28, 29, 30, 31].



Figuur 7: ex-vivogentherapie.

	Larger Inserts	Stable Integration	No integration	Cell/tissue specificity	In vivo safety
Lentivirus	✓	✓			
AAV			✓	✓	✓

Figuur 8: de verschillen tussen gentherapie met het lentivirus en het AAV.

Toepassingen

Er kunnen meerdere ziektes worden behandeld met behulp van gentherapie. Hemofilie treedt op door mutaties in het stollingsfactor-gen. Dit gen mist de juiste genetische informatie om zelf de stollingsfactor te maken. Met behulp van gentherapie kan een goede kopie van het stollingsfactor gen in levercellen in worden gebracht. Dit zorgt ervoor dat het lichaam zelf weer deze stollingsfactor gaat produceren. Wordt er eenmaal voldoende stollingsfactor gemaakt, dan zijn de injecties met stollingsfactor niet meer nodig. Daarnaast ontstaat de bloedziekte bèta-thalassemie door een genetische afwijking (geen β^0/β^0 -genotype). Voor sommige patiënten is geen stamceltransplantatie mogelijk. Voor deze patiënten is de eenmalige behandeling met Zynteglo mogelijk. Bij de behandeling wordt het nieuwe gen buiten het lichaam in de stamcellen van een patiënt ingebracht. Daarna worden de stamcellen teruggeplaatst. Hierdoor verdwijnt de genetische afwijking en kan de patiënt zelf voldoende rode bloedcellen aanmaken. Daarmee is de oorzaak van de bloedarmoede weggenomen. Verder kan de oogziekte Leber congenita amaurosis (LCA) leiden tot blindheid door een ernstige afwijking in het netvlies. Luxturna is de eerste gentherapie die wereldwijd gebruikt kan worden voor de behandeling van LCA of een vroege vorm van retinitis pigmentosa veroorzaakt door mutaties in het RPE65-gen. Ook is het mogelijk om stamcellen in patiënten met Severe Combined Immuno Deficiency (SCID) in te brengen met het DNA dat codeert voor specifieke immuuncellen, waardoor zij niet meer in isolement hoeven te leven. Tot slot is de spierziekte SMA te behandelen met de gentherapie Zolgensma waarbij het ontbrekende SMN1-gen in cellen van het lichaam worden gebracht. Daar komt bij dat er meer dan 800 cel- en gentherapieproducten in ontwikkeling zijn. Momenteel zijn er nog ziekten onbehandelbaar, zoals Duchenne spierdystrofie en de ziekte van Huntington, maar gentherapie biedt kansen om ook voor deze ziektes een behandelmethode te ontwikkelen [30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].

Figuur 7: ex-vivo gentherapie.

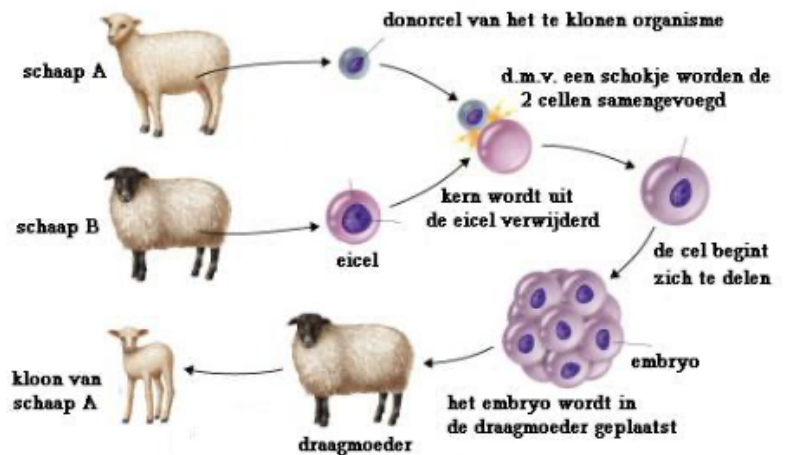
TIP! [Docenten dag biologie Gentherapie bij Radboud Universiteit Nijmegen](#)

Kloneren

Kloneren

Klonen vindt in de natuur volop plaats. Meerdere organismen maken namelijk gebruik van ongeslachtelijke voortplanting. Bacteriën kunnen zichzelf in tweeën splitsen, waarbij twee identieke individuen ontstaan. En schimmels vormen sporten waaruit nieuwe identieke schimmels ontstaan. Ook zijn er planten en dieren (sponzen) die zich ongeslachtelijk voort kunnen planten [39].

Er wordt al gekloond sinds 1996. Om een kloon te maken heb je een lichaamscel van een bepaald dier nodig (dier A). Daarnaast heb je een eicel zonder celkern nodig van het dier dat de draagmoeder wordt van de kloon (dier B). De kern moet uit de eicel verwijderd worden om al het erfelijke materiaal van de draagmoeder te verwijderen uit de eicel. Deze 'lege' eicel moet vervolgens samensmelten met de celkern van de lichaamscel van het dier dat gekloond moet worden (dier A). De eicel met het erfelijke materiaal van het te klonen dier wordt in de draagmoeder geplaatst (dier B). Zij zal bevallen van de kloon [39].



Figuur 9: kloneren

Klonen is alleen nog maar buiten Europa toegestaan voor onderzoek naar ziekten. Er worden dieren gekloond die de gewenste eigenschap voor medisch onderzoek bezitten. Hierdoor wordt er een lijn van dieren opgebouwd met de gewenste eigenschap. Door middel van het klonen kunnen sneller genoeg dieren geproduceerd worden voor een onderzoek. Het kan ook voorkomen dat eerst met behulp van genetische modificatie een bepaalde eigenschap wordt gegeven aan een dier, waarna het gekloond wordt. Wanneer het gaat om de productie van medicijnen worden ook gekloonde dieren ingezet. Deze dieren kunnen ook eerst genetisch gemodificeerd worden om bijvoorbeeld een stof te maken die via melk of urine gewonnen kan worden. Het is nuttig om de dieren die het meeste van de gewenste stof maken te klonen, want daardoor kunnen meer medicijnen met minder dieren gemaakt worden. In Argentinië zijn er al bedrijven die medicijnen zoals insuline en menselijk groeihormoon produceren met behulp van gekloonde runderen [40].

Les 3: Artikelen DNA-technieken en stellingen

45-50 min.

Analoge mening vormende werkvorm

De leesvaardigheid van de Nederlandse scholieren daalt officieel sinds 2012 en de scholieren geven aan het lezen steeds minder leuk te vinden, het is zelfs tijdverspilling. Het is daarom belangrijk om scholieren weer te enthousiasmeren voor het lezen van teksten. Dat kan bereikt worden door in samenhang te werken met inspirerende teksten.^[7]

Daarnaast wordt het diep lezen (het nadenken over een tekst, verbanden leggen met andere teksten, met andere gedachten of met je eigen leven) bedreigd door de tablet of laptop, omdat leerlingen elk moment worden bestookt met leuke, grappige en fijne dingen. Resultaat: afleiding en weinig concentratie voor het lezen.^[8] Diep lezen is belangrijk want het leert leerlingen zich te concentreren, het traint hun geheugen en het kan hun verbeelding gaan prikkelen. Ook is diep lezen van belang voor de socialisatie en heeft het invloed op de persoonsvorming.^[9]

In deze laatste les van de lessenserie lezen leerlingen aandachtig één gekozen artikel van de verschillende DNA-technieken. Ook dit gebeurt bewust niet digitaal om de afleiding van de leerlingen te beperken. Per DNA-techniek zijn drie verschillende artikelen beschikbaar met bijpassende stelling. De docent bepaalt zelf hoe dit aangestuurd wordt: leerlingen kunnen van elke DNA-techniek één artikel lezen. Of kiezen één DNA-techniek en lezen alle drie de artikelen. Uiteraard kun je ook in groepjes werken.

Na het lezen van de artikelen zoeken leerlingen andere leerlingen op die hetzelfde artikel hebben gekozen (en gelezen) en gaan met elkaar in gesprek over het artikel en de bijbehorende stelling. Als een leerling een mening heeft gevormd over de stelling ('eens' of 'oneens') dat plakt de leerling een groen stickertje bij EENS of een rood stickertje bij ONEENS. De klas krijgt hier 30 minuten de tijd voor.

Wanneer de stickertjes geplakt zijn gaat de docent de A4-vellen met de stellingen met de klas bespreken. Laat leerlingen hun mening verwoorden, waarom eens of oneens. Benadruk dat iedere mening er mag zijn en stel vragen aan de leerlingen om het gesprek gaande te houden. Het doel is geen discussie of debat, want het doel van deze les is nadenken en het vormen van een mening aan de hand van wetenschappelijke informatie. Dit tweede deel duurt 15-20 minuten.

Materiaal:

- 3 artikelen per DNA-techniek (klonen, CRISPR-Cas en gentherapie) – gelamineerd A4
- 3 stellingen per DNA-techniek (behorend bij een artikel) – ongelamineerd A4
- Stickervellen met ronde stickertjes (rood en groen) van 0,8 mm diameter

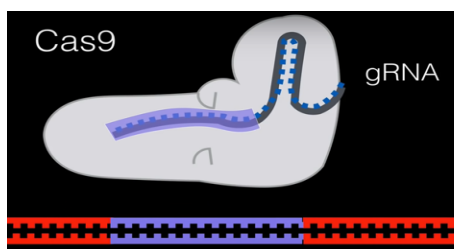
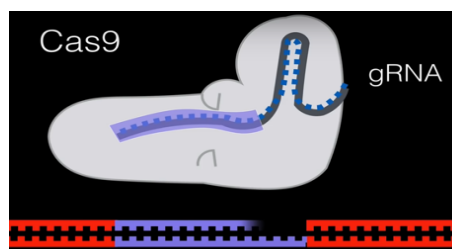
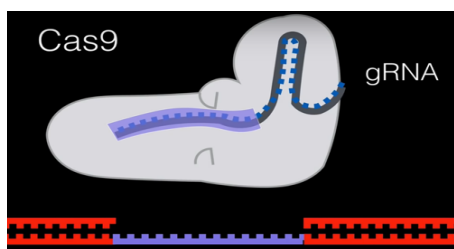
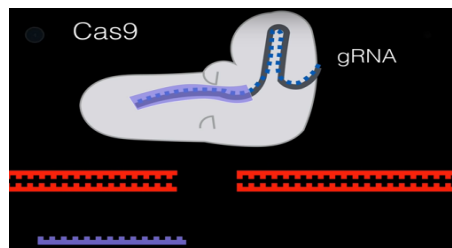
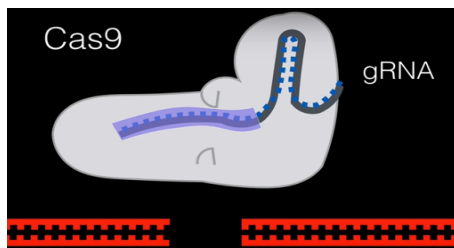
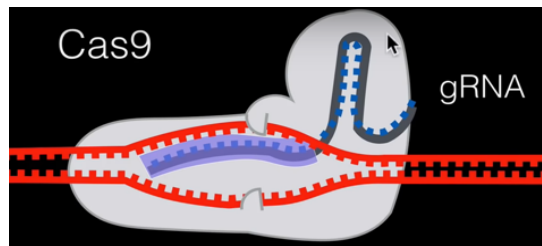
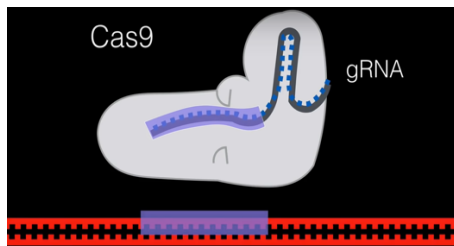
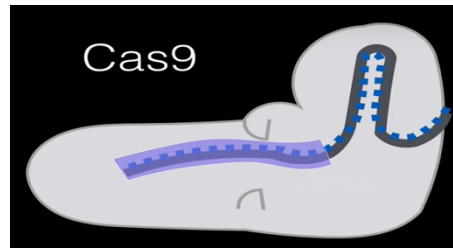


Bronnenlijst

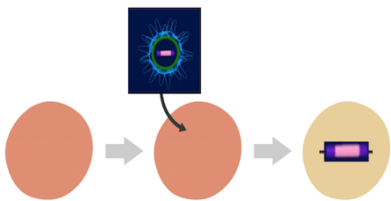
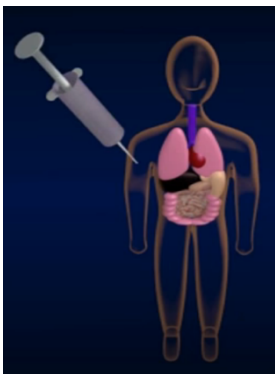
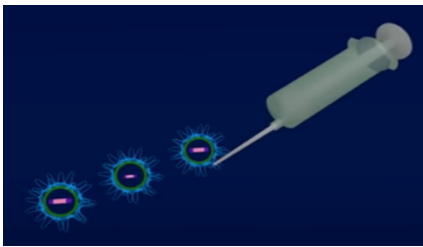
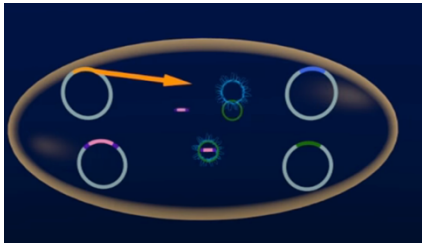
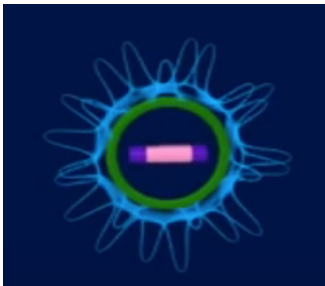
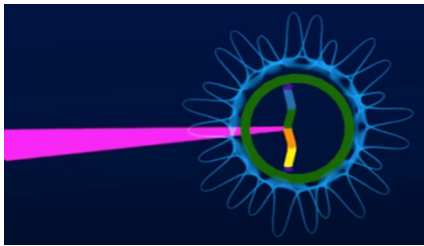
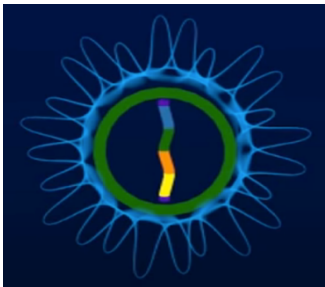
- 1 <https://www.slo.nl/curriculumevaluatie/@17243/overladenheid-betavakken/>
- 2 <https://www.slo.nl/publicaties/@4626/formatief-evalueren/>
- 3 <https://lezenslessen.nl/nieuws/de-oproep-tot-een-leesoffensief/>
- 4 https://www.examenblad.nl/examenstof/syllabus-2022-biologie-havo/2022/havo/f=/biologie_2_versie_havo_2022.pdf
- 5 https://www.examenblad.nl/examenstof/syllabus-2022-biologie-vwo/2022/vwo/f=/biologie_2_versie_vwo_2022.pdf
- 6 <https://nl.wikipedia.org/wiki/Gattaca>
- 7 <https://www.trouw.nl/onderwijs/hoe-krijgen-we-scholieren-weer-aan-het-lezen-al-is-het-maar-een-pizzafolder~b28362ca/>
- 8 <https://neerlandistiek.nl/2021/08/diep-lezen-diep-leren-diep-denken/>
- 9 <https://www.slo.nl/@16983/leerlingen-graag-beter-gaan-lezen/>
- 10 <https://www.vo-raad.nl/themas/burgerschap/onderwerpen/515>
- 11 <https://www.slo.nl/thema/meer/burgerschap/>
- 12 <https://www.vernieuwonderwijs.nl/elke-les-moet-starten-met-een-helder-leerdoel-of-toch-niet/>
- 13 <https://www.bodyworlds.nl/blog/alle-mensen-met-blaauwe-ogen-zijn-familie/>
- 14 <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/gentherapie-geeft-labmuis-extra-spierballen~b704c05d/>
- 15 <https://www.nemokennislink.nl/publicaties/menselijke-embryonale-stamcellen-gekloond/>
- 16 <https://www.wur.nl/nl/show/CRISPR-Cas-nauwkeurige-aanpassing-van-DNA.htm>
- 17 <https://www.scienceinschool.org/nl/article/2017/faster-cheaper-crispr-new-gene-technology-revolution-nl/>
- 18 <https://biotechnologie.nl/paginas/crispr-cas9/>
- 19 <https://www.sciencelink.net/nieuws-and-verdieping/alternatieve-crispr-knipper/178.article>
- 20 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgeed.2020.00009/full>
- 21 <https://www.nemokennislink.nl/publicaties/artsen-genezen-erfelijke-bloedziekten-met-crispr-cas/>
- 22 <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/nieuws/2018/oktober/crispr-cas-duchenne-spierdystrofie/?year=2018&month=9>
- 23 <https://www.peterjoosten.net/genetische-manipulatie/#mogelijkheden>
- 24 <https://www.sciencelink.net/nieuws-and-verdieping/crispr-tegen-diabetes/8079.article>
- 25 <http://www.crisprtx.com/gene-editing/therapeutic-approach>
- 26 <https://dekennisvannu.nl/site/artikel/De-geschiedenis-van-de-gentherapie-een-controversiele-wetenschap/8027>
- 27 <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/gentherapie%20080619-disclaimer.pdf>
- 28 <https://www.ntvg.nl/artikelen/gentherapie-langzaam-van-onderzoek-naar-kliniek>
- 29 <https://www.umcutrecht.nl/nl/wat-is-gentherapie-internist-paul-van-der-valk-legt-het-uit>
- 30 <https://www.biomaatschappij.nl/artikel/gentherapie-voor-erfelijke-ziekten-van-beloofte-naar-realiteit/>
- 31 <https://www.genecopoeia.com/resource/aav-vs-lentivirus-choosing-for-dna-delivery/>
- 32 <https://www.oogvereniging.nl/2020/05/gentherapie-met-luxturna-bij-mutaties-in-het-rpe65-gen/>
- 33 <https://www.oogziekenhuis.nl/nieuws/gentherapie-voor-zeldzame-oogziekte-vergoed>
- 34 <https://www.nemokennislink.nl/publicaties/als-je-afweer-tekort-schiet/>
- 35 <https://www.spieziekten.nl/nieuws/artikel/informatie-over-gentherapie-sma/>
- 36 <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/nieuws/2021/07/22/dure-gentherapie-bij-erfelijke-bloedarmoede-zynteglo-alleen-in-basispakket-na-prijsverlaging-en-prestatie-afspraken>
- 37 <https://www.biomaatschappij.nl/artikel/toepassingen-van-gentherapie-met-aav/>
- 38 <https://www.biomaatschappij.nl/artikel/toepassingen-van-gentherapie-met-een-lentivirus/>
- 39 <https://www.sciencespace.nl/leven-en-natuur/artikelen/2470/klonen>
- 40 <https://edepot.wur.nl/357119>
- 41 <https://www.youtube.com/watch?v=MnYppmstxIs>
- 42 https://www.youtube.com/watch?v=Hs7_1r5F2C8
- 43 <https://www.youtube.com/watch?v=fqeCUY42A-E>

Bijlagen les 2: Afbeeldingen kaartjes DNA-technieken

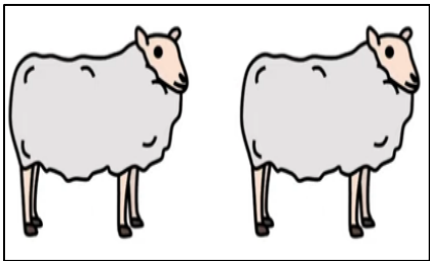
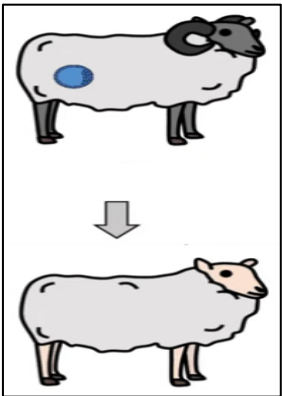
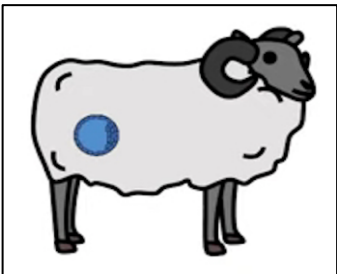
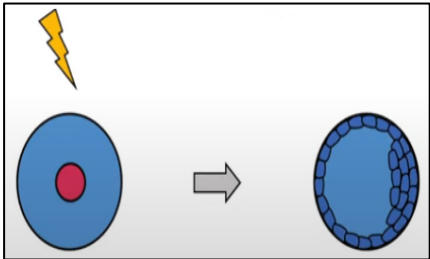
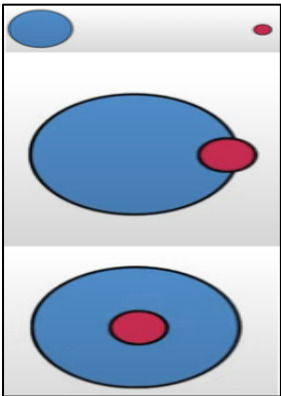
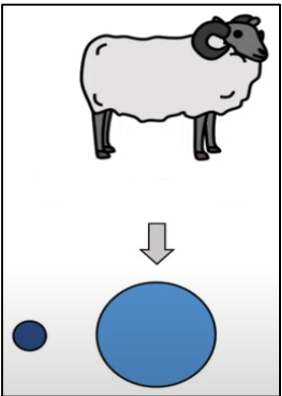
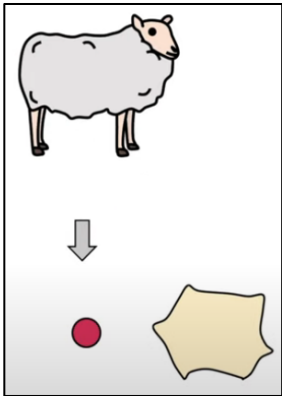
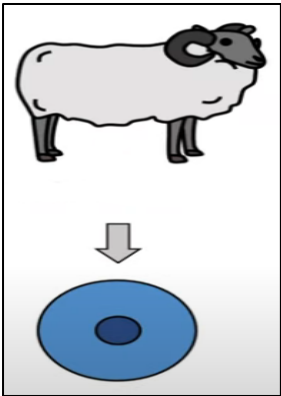
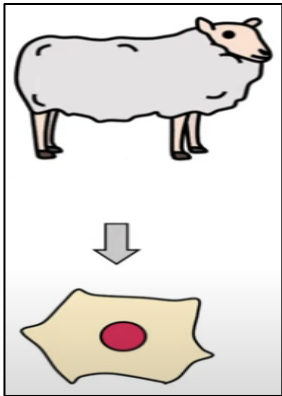
CRISPR-Cas9^[41]



Gentherapie^[42]



Kloneren^[43]



CRISPR-Cas

1. Het Cas9 enzym (is een restrictie/knippend enzym).

2. Het gids-RNA en het Cas9 enzym vormen samen het CRISPR-Cas9.

3. Het gids-RNA bevat een complementaire volgorde van nucleotiden die past bij de DNA-sequentie die geknipt moet worden (in het DNA van de gastheer cel).

4. Het gids-RNA bindt aan het complementaire stuk DNA van de gastheer cel, waarna het geknipt wordt (door het Cas9 enzym).

5. Het niet functionerende gen is verwijderd uit het DNA van de gastheer cel.

6. Een goedwerkend gen moet worden ingebouwd in het DNA van de gastheer cel.

7. Het goedwerkende gen wordt ingebouwd op de plek van het weggeknipte DNA van de gastheer cel.

8. DNA-polymerase verdubbelt de DNA-streng van de gastheer cel.

9. Het ingebouwde gen zorgt ervoor dat de cel bepaalde eiwitten weer kan produceren.



Gentherapie

1. Het adeno-associated virus (AAV) met enkelstrengs DNA wordt gebruikt voor gentherapie.

2. Het virale DNA wordt uit het virus gehaald.

3. Uit het virale DNA wordt het ziekmakende gen verwijderd.

4. De benodigde genen voor het maken van een virus worden apart van elkaar in de plasmiden van een bacterie gebouwd. Daarnaast wordt ook een nieuw goedwerkend gen ingebouwd in een plasmide.

5. Met behulp van de genen van het virus, worden in de bacterieel nieuwe virussen gemaakt (zonder het gen voor het vermeerderen van het virus, maar mét het goedwerkende gen).

6. Nu is het virus gemaakt met het goedwerkende gen.

7. Het virus met het goedwerkende gen wordt verwerkt tot medicijn.

8. Het medicijn wordt intraveneus in de patiënt gebracht.

9. Het virus brengt het goedwerkende gen in de gastheercel, waarna de cel bepaalde eiwitten wel weer kan produceren.

Kloneren

1. Je neemt een lichaamscel uit schaap A.

2. Je neemt een eikel uit schaap B.

3. Uit de lichaamscel van schaap A wordt de kern geïsoleerd.

4. Uit de eikel van schaap B wordt de kern verwijderd.

5. De kern van de lichaamscel van schaap A wordt geplaatst in de eikel zonder kern van schaap B.

6. De eikel gaat zich delen onder invloed van een activator.

7. De delende eikel wordt in schaap B geplaatst.

8. Schaap B bevalt van een kloon van schaap A.

9. De kloon is identiek aan schaap A.

Door bij malariamuggen een welbepaald gen te veranderen, kan worden voorkomen dat de beestjes de gevaarlijke parasiet doorgeven aan mensen.

CRISPR-Cas9 knipt malariaparasiet weg



Sinds de ontwikkeling van CRISPR-Cas9 zoeken biologen volop naar genen en stukjes DNA waar de revolutionaire genbewerkingstechniek een doorbraak kan forceren. Zo ook in de strijd tegen malaria, een ziekte die ondanks de naar schatting half miljoen mensen die er elk jaar aan overlijden, op bitter weinig interesse kan rekenen van de farmaceutische industrie.

Malaria wordt veroorzaakt door de Plasmodium-parasiet, die wordt overgedragen via de beet van vrouwelijke malariamuggen. Een van de strategieën om de ziekte te bestrijden richt zich op het terugdringen van de parasiet in de lijfjes van de wijfjesmuggen. Een mug kan de parasiet immers pas overdragen aan een mens als ze eerst tot in de speekselklieren is geraakt.

Een groep Amerikaanse biologen aan de Johns Hopkins Universiteit in Baltimore (US) heeft de CRISPR-Cas9-techniek nu met succes ingezet. Ze slaagden erin een gen te saboteren dat codeert voor een eiwit waarvan de parasiet gebruikt maakt om de muggen binnen te dringen. Gevolg: zowel bij dieren als bij mensen (die al malaria onder de leden hadden) liep de infectiekans flink terug nadat ze door de genetisch gemodificeerde muggen waren gebeten.

Is daarmee het einde in zicht van een ziekte die de mensheid al eeuwenlang teistert? Helaas niet, want de gemodificeerde muggen bleken niet ongeschonden uit de genetische knip-en-plak-operatie te komen. Ze slurpen minder gulzig bloed op, ontwikkelen zich trager, hebben een lagere vruchtbaarheid én ze leggen minder eitjes. Daardoor zouden ze geen partij vormen voor hun ongemodificeerde soortgenoten in het wild, en meteen worden weggeselecteerd.

Toch geven de biologen de moed niet op. Door enkel te focussen op de darmbacteriën van de wijfjes hopen ze gezondere muggen over te houden die eveneens de doortocht van de malariaparasiet verhinderen.

Bron: <https://www.eoswetenschap.eu/gezondheid/crispr-cas9-knipt-malariaparasiet-weg>

Auteur: SST, 9 maart 2018

NEMO Kennislink interviewt jurist en filosoof Britta van Beers. Zij werkt aan de Vrije Universiteit aan biomedische vraagstukken, waaronder vruchtbaarheidstoerisme, het kweken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek en de besluitvorming omtrent nieuwe technieken zoals embryo-DNA-aanpassingen, wetenschappelijk ook wel 'kiembaanmodificatie' genoemd.

Designerbaby's en voortplantingstoerisme

Veel Nederlanders zijn vóór het aanpassen van embryo-DNA, als het ernstige ziekten kan voorkomen. Wel moet de techniek eerst veilig bevonden worden. Er moet daarom eerst nog veel onderzoek gedaan worden en daar zijn embryo's voor nodig. Veel wetenschappers pleiten ervoor om de Embryowet – de wet die het kweken van embryo's voor onderzoek verbiedt- te verruimen.

Britta: "Ik denk dat je de discussie over het kweken van embryo's niet los kunt voeren van de doeleinden waarvoor je die gekweekte embryo's wilt inzetten, en de technologieën die je ermee mogelijk wil maken. Dus in het geval van het aanpassen van embryo-DNA, vind ik dat we eerst op politiek niveau moeten besluiten of we genetische modificatie van het nageslacht überhaupt willen toestaan, om vervolgens pas te besluiten of we het embryokweekverbod willen opheffen voor onderzoek naar die technologie. Embryoselectie mag wel in Nederland, maar het aanpassen van embryo-DNA en embryoselectie zijn niet dezelfde techniek. Bij embryoselectie kun je alleen kiezen uit een combinatie van genen van de ouders, terwijl bij het aanpassen van embryo-DNA het aantal keuzemogelijkheden enorm veel groter is. Het is daarbij mogelijk om niet-ouderlijke genen te schrappen of toe te voegen, je kunt een embryo mutaties geven die niet natuurlijk voorkomen én je kunt kinderen extra capaciteiten geven: je kunt ze 'verbeteren'. Het wordt dan van extra belang om een scherpe grens te trekken tussen genezen en verbeteren. Maar die grens is in het geval van genetische modificatie heel moeilijk te trekken."

Er gaat een doos van Pandora open wanneer je genetische modificatie van het nageslacht toestaat. Het is een illusie dat je die techniek netjes kunt reguleren en dat je duidelijke grenzen kunt trekken. Daarom vind ik dat we het beter kunnen houden bij embryoselectie, daar kun je al zoveel ziektes mee voorkomen. Wat de Chinese onderzoeker Jiankui He gedaan heeft, is het perfecte voorbeeld van hoe moeilijk dit ligt. Hij heeft het DNA van embryo's gewijzigd zodat ze resistent zijn tegen hiv-infecties. Daarbij heeft hij een mutatie tot stand gebracht die niet van nature bij mensen voorkomt. En het gen dat hij aanpaste kan misschien ook iets te maken hebben met een verbeterd geheugen. Dus is zijn behandeling nou alleen therapeutisch geweest of heeft hij mensverbetering toegepast?

Op dit moment vertrekken wensouders naar het buitenland om een genetisch aangepast embryo te 'kopen'. Er is dus al sprake van voortplantingstoerisme om de nationale wetgeving te omzeilen. Wanneer wensouders naar Oekraïne of Georgië vertrekken om via commercieel draagmoederschap een kind te krijgen, willen ze bij terugkeer een paspoort voor het kind. De Nederlandse autoriteiten werken daaraan noodgedwongen mee, want het kind verdient onze bescherming. Het kind staat op nummer één. Tegelijkertijd is en blijft commercieel draagmoederschap in Nederland verboden. Sterker nog, op het moment overweegt Nederland om commercieel draagmoederschap strafbaar te stellen, ook wanneer Nederlandse wensouders gebruik hebben gemaakt van het aanbod van buitenlandse voortplantingsmarkten.

Dus stel dat je naar Jiankui He gaat en zwanger terugkomt van een genetisch bewerkt kind, dan kan de Nederlandse overheid daar weinig aan doen. Maar dat betekent niet dat we in Nederland daarom ook maar het verbod op deze technologie moeten gaan opheffen. We kunnen zelfs overwegen het gedrag van ouders die hiervoor naar het buitenland gaan strafbaar te stellen, gezien de mensenrechten die volgens de Raad van Europa en UNESCO in het geding zijn."

Ingekort naar:

Bron https://www.nemokennislink.nl/publicaties/er-gaat-een-doos-van-pandora-open-wanneer-je-genetische-modificatie-van-nageslacht-toestaat/?search_page=true **Interview met jurist en filosoof Britta van Beers**

Auteur: Anne Martens, 5 maart 2021

Een langer en gezond leven? Het einde van genetische aandoeningen? Gewassen die kunnen overleven in de meest barre omstandigheden? CRISPR-Cas9 brengt dat en meer binnen handbereik. Hoe ziet de groep van Stan Brouns (Bionanoscience-TU Delft) de aanstaande revolutie rondom CRISPR-systemen?

Sleutelen aan het leven

Elke dag opnieuw doden eenvoudige virussen genaamd bacteriofagen een derde van allee bacteriën in de oceanen. Maar bacteriën hebben ook afweersystemen en CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) spelen daar een belangrijke rol in. Soms overleeft een bacterie een aanval van een virus, bijvoorbeeld omdat het virus verzwakt is. De bacterie pakt in dat uitzonderlijke geval een stukje DNA van het virus af. Door zijn eigen DNA open te ritsen op de plek van de repeats, bouwt de bacterie dat virale DNA vervolgens in zijn eigen erfelijke code in. Het effect is vergelijkbaar met de werking van een vaccin, want vanaf dat moment heeft de bacterie het virus in zijn 'geheugen' gegrift staan. Als hetzelfde type virus zo onverstandig is om later nog eens langs te komen, herkent de bacterie de aanvaller en kan hij er knippende eiwitten op af sturen.

Agressieve witte bloedcellen

CRISPR-Cas9 wordt inmiddels door duizenden onderzoekers over de hele wereld gebruikt om heel precies genen uit te schakelen of te overschrijven. Het potentieel van de technologie is enorm. 'Heel concreet loopt er nu bijvoorbeeld een klinische trial waarbij witte bloedcellen van kankerpatiënten agressiever zijn gemaakt met behulp van Cas9', vertelt Brouns. 'De hoop is dat de aangepaste witte bloedcellen tumoren hierdoor op eigen kracht kunnen opruimen.' Het is maar één voorbeeld van de vele mogelijkheden van CRISPR-Cas9.

Toch heeft de technologie ook zo zijn beperkingen. 'Gene editing in levende wezens is bijvoorbeeld lastig', aldus Brouns. Zeker als je iets probeert te veranderen in weefsel dat nauwelijks vernieuwd wordt. Neem de ziekte van Duchenne, die spieren aantast en verzwakt. Brouns: 'Los van de ethische bezwaren zou je die ziekte in theorie kunnen uitschakelen in een embryo. Of kunnen selecteren voor een embryo dat de aandoening niet heeft, zoals nu al in de kliniek gebeurt. Maar als iemand de ziekte heeft, ben je eigenlijk te laat.' Al komen wetenschappers toch nog een heel eind in de richting van genezing. 'Het is mogelijk om een reparatie-sequentie in te bouwen in een bepaald virus, en dat virus toe te dienen aan een muis met Duchenne. Het virus zorgt vervolgens voor de verspreiding van het nieuwe genetische materiaal.' Het gevolg? Muizen met sterkere spieren. Maar helaas nog niet zo sterk als die van gezonde muizen.

Kist vol gereedschap en grenzen overschrijden

Kortom, CRISPR-Cas is niet één ding, maar een kist vol met allerlei soorten gereedschap. De ene klus zal om een schroevendraaier vragen, terwijl je voor de andere juist een hamer nodig hebt. En het goede nieuws is dat de gereedschapskist steeds voller wordt. Hopelijk leiden nieuwe vondsten uiteindelijk tot een nieuwe situatie waarbij wetenschappers alle mogelijke cellen naar hun hand kunnen zetten.

Waar zal dit eindigen? De eerste kinderen met aangepast DNA zijn inmiddels geboren. Kunnen we, nu het hek toch van de dam is, ongeboren kinderen ook niet meteen wat intelligenter maken? Met paarse ogen? En misschien van die schattige kuiltjes in de wangen? 'Tja', zegt Brouns, 'Op een gegeven moment overschrijd je de grens van ziekten naar iets wat mensen wenselijk vinden. Daar moeten we goed over nadenken.'

Ingekort:

Bron <https://www.tudelft.nl/stories/articles/sleutelen-aan-het-leven>

Stan Brouns, S.J.J.Brouns@tudelft.nl

Datum onbekend

Onderzoekers en artsen van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) hebben een nieuwe vorm van stamcelgentherapie ontwikkeld voor de aangeboren afweerziekte SCID. De gentherapie is erop gericht om de genetische fout in stamcellen van de patiënt te corrigeren.

LUMC gaat eerste Nederlandse stamcelgentherapie toedienen aan patiënten

“Wij zijn de eerste ter wereld die stamcelgentherapie hebben ontwikkeld voor deze vorm van SCID, RAG1-SCID om precies te zijn. Daarnaast is het de eerste door Nederland geïnitieerde stamcelgentherapie die ook daadwerkelijk wordt toegepast in patiënten”, vertelt hoogleraar Stamcelbiologie Frank Staal. De onderzoekers zijn in totaal 15 jaar bezig geweest om de therapie te ontwikkelen en noemen het openstellen van de studie een mijlpaal. “We kunnen eindelijk van start en onze eerste patiënten behandelen”, zegt Staal.

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) is een zeldzame aangeboren afweerziekte. Kinderen met SCID worden geboren zonder essentiële afweercellen waardoor zelfs een onschuldig verkoudheidsvirus al fataal kan zijn. Zonder een stamceltransplantatie overlijden de patiënten voor hun eerste levensjaar. “Als er een stamceldonor wordt gevonden waarvan de weefseltypering (HLA) overeenkomt met dat van de patiënt, is de kans op genezing zeer hoog, wel 80 tot 90%”, legt Arjan Lankester, hoogleraar Kindergeneeskunde en Stamceltransplantatie bij het Willem-Alexander Kinderziekenhuis, uit. Voor de helft van de patiënten is er helaas geen goed passende donor beschikbaar. “Omdat stamceltransplantatie de enige kans op overleving is, moeten we regelmatig gebruik maken van een donor waarvan de weefseltypering maar voor een gedeelte overeenkomt met die van de patiënt. De kans op overleving ligt in dit geval zo’n 20% lager en ook de kwaliteit van leven na transplantatie is minder”, vervolgt Lankester. Daarnaast gaat iedere stamceltransplantatie gepaard met een risico op een ongewenste reactie van de donorcellen tegen het lichaam van de patiënt, zogenoemde graft-versus-host ziekte.

“Met stamcelgentherapie kunnen we deze problemen oplossen. De patiënten zijn bij deze therapie namelijk hun eigen donor”, legt Staal uit. “De fout die in de stamcellen van de patiënt aanwezig is wordt in ons laboratorium gecorrigeerd. We doen dit met een kreupel gemaakt virus dat een goede versie van het gen inbouwt in het DNA van de stamcellen. Vervolgens geven we de gecorrigeerde stamcellen weer terug aan de patiënt. Uit deze cellen kan dan een goed werkend immuunsysteem groeien. We pakken het probleem dus echt bij de bron aan”, vertelt Staal.

Zo makkelijk als het misschien klinkt, zo moeilijk bleek dat in de praktijk. Staal: “We zijn er niet voor niets bijna 15 jaar mee bezig geweest. De vorm van SCID waar wij ons op richten wordt veroorzaakt door mutaties in een heel lastig gen, RAG1. We hebben allerlei trucjes moeten uithalen om het te laten slagen. Des te blij zijn we nu dat het gelukt is.”

Het motto van Staal en Lankester luidt: de cellen reizen, niet de patiënt. Lankester: “In onze studie zullen stamcellen van buitenlandse patiënten worden afgenomen in het eigen ziekenhuis, waarna de cellen in ons laboratorium worden bewerkt en vervolgens teruggestuurd naar de Europese partnerziekenhuizen.”

Hierdoor kan het gezin in hun vertrouwde omgeving blijven, wat vanzelfsprekend grote voordelen heeft. Ook zal deze organisatiestructuur de therapie voor meer Europese patiënten toegankelijk maken.

De onderzoekers zijn ervan overtuigd dat deze technologie ook gebruikt kan worden voor andere zeldzame aandoeningen. “Uiteraard is elk gen weer anders”, zegt Staal. “We doen nu ook onderzoek naar een ander SCID-gen, namelijk RAG2, en dat blijkt toch weer om een andere aanpak te vragen. Maar ik heb er alle vertrouwen in dat we dit verder kunnen ontwikkelen tot een veelzijdig toepasbare therapie voor een groot aantal aandoeningen, waaronder andere afweer- en stofwisselingsziekten waarvoor nu nog geen optimale behandelopties beschikbaar zijn”.

Ingekort:

Bron <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/nieuws/2021/april/eerste-Nederlandse-stamcelgentherapie/>

Persbericht, 19 april 2021

Een mensendroom is voor muizen werkelijkheid gemaakt: eindeloos eten zonder dik te worden. Onderzoekers van de Universiteit van Ohio voerden vette hap aan muizen die dankzij gentherapie toch dun bleven.

Lijf blijft op gewicht dankzij gentherapie.



Flickr, Mr.TinDC via CC BY-ND 2.0

We weten het zo onderhand wel. Ons menselijke lichaam steekt zó in elkaar, dat ieder beetje extra voedsel als vetreserve wordt opgeslagen. Handig voor een onzeker, voedselarm leven op de savanne, maar totaal niet geschikt voor een leven waar eten je elke tien minuten in het gezicht staart: ons lijf slaat liever te veel dan te weinig vet op. En daar word je dik van.

Een nieuwe gentherapie lijkt daar een fantastische oplossing voor te zijn. Dat schrijven Matthew During en zijn collega's van de Universiteit van Ohio in het vakblad *Nature Medicine*. Het is de onderzoekers gelukt om bij muizen een 'dunmaak-gen' – dat ook wel het BDNF-gen heet – extra actief te maken. Het BDNF-gen zorgt voor een afname van insuline – een hormoon dat de groei van vetcellen en opname van suikers bevordert. Minder insuline betekent dus ook minder vetcellen en een lagere suikeropname. Met andere woorden: de muizen stopten met dik worden toen BDNF actiever werd.

Dat het werkt hebben de onderzoekers met een uitgebreide proef aangetoond. Door met gentherapie de BDNF-activiteit te verhogen, konden muizen erg veel vette hap eten zonder dik te worden. Maar de muizen mochten natuurlijk niet té dun worden – oftewel een genetische anorexia krijgen. Daarom bouwden de wetenschappers een ander gen in, dat bij te veel vermagering ervoor zorgde dat de dieren weer extra vet en suiker opnamen. Zo bleven de muizen op een ruw afgesteld streefgewicht. During en zijn collega's denken dat hun gentherapie gauw bij mensen mag worden getest. Er waren bij de muizen geen nare bijwerkingen.

De therapie zou goed zijn om mensen met overgewicht op een mooi streefgewicht te krijgen. Vanwege de werking met insuline is het ook een effectief middel om mensen met suikerziekte te helpen. Goed mogelijk dus, dat er over een paar jaar mensen rondlopen die dankzij extra BDNF-activiteit genetisch zijn afgesteld op een Westers dieet. Ideaal wanneer eten altijd voorhanden is. Mocht voedsel dan ineens heel schaars worden, dan is zo'n BDNF-gen natuurlijk weer niet zo handig. Maar dat laatste is niet meer dan wat gezonde logica gemengd met een scheutje fantasie.

Bron: https://www.nemokennislink.nl/publicaties/lijf-blijft-op-gewicht-dankzij-gentherapie/?search_page=true
www.ditisbiotechnologie.nl

Auteur: Ronald Veldhuizen, 12 maart 2009

Gentherapie Zynteglo heeft effect bij de behandeling van ernstige bèta-thalassemie, een vorm van erfelijke bloedarmoede. Het medicijn pakt de oorzaak van de ziekte aan, waardoor veel behandelde patiënten mogelijk geen bloedtransfusies meer nodig hebben om te overleven. Maar de onzekerheid over het effect staat niet in verhouding tot de hoge prijs van Zynteglo van € 1,6 miljoen per patiënt.

Dure gentherapie Zynteglo bij erfelijke bloedarmoede alleen in basispakket na prijsverlaging en prestatie-afspraken

Uit onderzoek blijkt dat Zynteglo een gunstig effect heeft bij de 33 patiënten die ermee zijn behandeld. Van deze patiënten hadden 27 (84%) na de behandeling geen bloedtransfusies meer nodig. De rest van de patiënten had minder transfusies nodig dan voor de behandeling. Maar er is meer onderzoek nodig om aan te tonen dat het middel ook op de lange duur goed werkt. Zo is het nog niet duidelijk of patiënten ook de rest van hun leven geen of minder bloedtransfusies nodig hebben. En ook niet of de behandelde patiënten minder ijzerchelatoren (geneesmiddelen die een overschot aan ijzer verwijderen) nodig hebben. Verder is nog niet bekend of Zynteglo complicaties van bèta-thalassemie vermindert, zoals cardiomyopathie (hartspierziekte), osteoporose (botontkalking), diabetes (suikerziekte) en vertraagde puberteit.

Zynteglo is een veelbelovend medicijn. Maar dat is niet genoeg om de hoge prijs van Zynteglo van bijna € 1,6 miljoen per patiënt per jaar te rechtvaardigen. Daarom adviseert het Zorginstituut de minister voor Medische Zorg om Zynteglo pas uit het basispakket te vergoeden als aan 2 voorwaarden is voldaan. De eerste voorwaarde is dat de prijs met ongeveer 35% omlaag moet. Daarmee leggen we een deel van het risico dat we te veel voor het middel betalen bij de fabrikant. De tweede voorwaarde is dat er een *pay for performance*-afpraak met de fabrikant moet komen. Hierbij hangt de betaling aan de fabrikant af van hoe goed het medicijn in de praktijk echt werkt (prestatiebeloning). In Nederland zijn op dit moment 14 patiënten met bèta-thalassemie die in aanmerking komen voor behandeling met Zynteglo. Als het middel in het basispakket wordt opgenomen, zijn de totale kosten na 3 jaar ongeveer € 5 miljoen tot € 8 miljoen.

Bèta-thalassemie is een erfelijke vorm van bloedarmoede. Patiënten met bèta-thalassemie krijgen bloedarmoede, omdat zij niet genoeg hemoglobine (rode bloedcellen) aanmaken. Hemoglobine zorgt ervoor dat zuurstof wordt opgenomen uit de longen en wordt afgegeven aan de organen. Door het tekort aan hemoglobine kunnen patiënten zich moe en zwak voelen en er bleek uitzien. De standaardbehandeling van patiënten met ernstige bèta-thalassemie bestaat uit regelmatige bloedtransfusies en medicijnen (ijzerchelatoren). Ijzerchelatoren verwijderen het overschot aan ijzer dat door de bloedtransfusies kan ontstaan en schadelijk kan zijn voor vitale organen. Patiënten met ernstige bèta-thalassemie die niet worden behandeld, overlijden voor hun derde jaar. Maar zelfs met een goede behandeling overlijdt meer dan de helft van de patiënten voordat ze 50 jaar zijn.

Zynteglo (betibeglogene autotemcel; beti-cel) is een nieuwe, eenmalige gentherapie voor patiënten met bèta-thalassemie van 12 jaar en ouder, die afhankelijk zijn van bloedtransfusies, een bepaalde genetische afwijking hebben (geen β^0/β^0 -genotype) en voor wie geen donor voor stamceltransplantatie beschikbaar is. Bij de behandeling wordt het nieuwe gen (Zynteglo) buiten het lichaam in de stamcellen van een patiënt ingebracht. Daarna worden de stamcellen teruggeplaatst. Hierdoor verdwijnt de genetische afwijking en kan de patiënt zelf voldoende rode bloedcellen aanmaken. Daarmee is de oorzaak van de bloedarmoede weggenomen.

Ingekort:

Bron <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/nieuws/2021/07/22/dure-gentherapie-bij-erfelijke-bloedarmoede-zynteglo-alleen-in-basispakket-na-prijsverlaging-en-prestatie-afspraken>

Nieuwsbericht, 22 juli 2021

Op 1 september 2002 is de Embryowet in werking getreden. Deze wet stelt vanuit het oogpunt van respect voor menselijk leven grenzen aan behandelingen met geslachtscellen en embryo's.

De Nederlandse Embryowet

Voor zover handelingen met geslachtscellen en embryo's op grond van deze wet niet zijn verboden, worden ze via wettelijke bepalingen aan banden gelegd. Tegelijkertijd staat in de wet dat waardevol medisch-wetenschappelijk onderzoek niet onnodig belemmerd hoeft te worden. Uit zowel de eerste (2006) als de tweede evaluatie (2012) van de wet bleek dat de kerndoelstelling van de wet werd bereikt. Door de onderzoekers van de laatste evaluatie werd vastgesteld dat met de klinische en wetenschappelijke vooruitgang de knelpunten sinds de eerste evaluatie eerder toe- dan afgenomen waren.

In de Embryowet staat dat het verboden is om:

- geslachtscellen en embryo's te gebruiken voor andere doelen dan waarvoor zij ter beschikking mogen worden gesteld of zonder dat zij voor het betreffende doel ter beschikking zijn gesteld;
- een embryo zich buiten het moederlichaam langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen;
- handelingen uit te voeren gericht op de geboorte van genetisch identieke individuen (het zogenoemd reproductief kloneren);
- het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen opzettelijk te wijzigen alvorens daarmee een zwangerschap tot stand te brengen;
- een menselijke en een dierlijke geslachtscel samen te brengen met het oog op het doen ontstaan van een meercellige hybride;
- een uit menselijke en dierlijke dan wel alleen menselijke embryonale cellen tot stand gebrachte chimaer zich langer dan veertien dagen te laten ontwikkelen of in te brengen in een mens of een dier;
- een embryo in te brengen in een dier of een dierlijk embryo in te brengen in een mens;
- handelingen te verrichten om het geslacht van een toekomstig kind te kunnen kiezen tenzij ter voorkoming van een ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoening bij het kind;
- voor verstrekking van ter beschikking gestelde geslachtscellen en embryo's aan derden meer te vragen dan een vergoeding van de kosten.

Bron: Derde evaluatie embryowet. Den Haag, ZonMw, februari 2021

Op het NOS-journaal werd gesuggereerd dat een Chinees bedrijf de eerste gekloonde hond ter wereld had geproduceerd eind mei 2017. De eerste kloonhond was het niet want BNN besteedde al eerder aandacht aan een instituut in Zuid-Korea waar je je huisdier kunt laten klonen. In China ging het om de eerste genetisch gemodificeerde hond: een gekloonde hond waarbij een paar genen zijn aangepast.

Pipo de Kloon weet echt niet waar ‘zijn’ mand stond. In hoeverre is een kloon hetzelfde als het origineel?

De baasjes zijn dolgelukkig met hun bulldog Pipo de Kloon. Klonen van mens en dier is in Nederland verboden, maar in Zuid-Korea zit een bedrijf dat voor ongeveer 50.000 euro je hond kloont uit huidcellen van de overleden voorganger. Zo ontstond Pipo uit Joep, de geliefde bulldog die vorig jaar overleed. En nu is Pipo in Nederland, want een gekloond dier importeren mag wel. De baasjes van Pipo waren eind oktober 2016 te gast in RTL Late Night, en vertelden hoe Pipo, toen hij ‘thuishkwam’ uit Zuid-Korea, meteen linksaf sloeg naar de mand waar Joep altijd in ging liggen. Voor hen is Pipo de reïncarnatie van Joep – met lichaam, geest en ziel.

Op dat moment konden andere talkshows niet meer achterblijven. Klonen, kán dat wel, ethisch gezien? Bij Pauw mocht Henk Bleeker, ex-staatsecretaris en veehouder, aanschuiven met een wetenschappelijk ongefundeerd betoog over gericht fokken, waarmee je ook een dier zou kunnen maken dat ‘voor 85 procent’ gelijk is aan het origineel. Schande dus, dat klonen, en trouwens, die Koreaan Hwang die honden kloont is een oplichter en crimineel. Dat klopt in zoverre, dat Woo Suk Hwang in 2004 en 2005 onderzoeksresultaten uit zijn duim blijkt te hebben gezogen over het winnen van menselijke stamcellen uit gekloonde embryo's. Als wetenschappelijk onderzoeker is hij sindsdien volledig in diskrediet geraakt, maar dat hij echt honden kan klonen staat niet ter discussie.

Niet overerfbaar

Klonen veroorzaakt het soort ophef dat maar moeilijk met feiten te bestrijden is. Twintig jaar na de geboorte van het eerste gekloonde zoogdier, schaap Dolly, schijnen veel mensen nog altijd te geloven dat in een kloon niet alleen het DNA, maar ook de ziel of persoonlijkheid van de voorouder huist. Een kloon

komt weliswaar genetisch vrijwel geheel overeen met zijn voorouder, maar de overeenkomst is toch iets minder dan bij eeneiige tweelingen (zie kader). Die zijn genetisch écht identiek, deelden dezelfde baarmoeder en vaak ook dezelfde omgeving (in tijd en ruimte). En van eeneiige tweelingen weten we dat ze niet één ziel delen, en flink kunnen verschillen in persoonlijkheid.

Kennis of ervaring in de vorm van ‘mijn mand stond links van de grote boekenkast’ is niet overerfbaar. Er bestaat geen biologisch mechanisme waarmee dit type informatie in DNA kan worden vastgelegd. Wel is er de laatste jaren steeds meer aandacht voor

Kloon versus eeneiige tweeling

Genetisch lijkt een kloon minder op zijn of haar voorouder dan de twee leden van een heel gewone eeneiige tweeling, die volledig genetisch identiek zijn.

Om een dier te klonen uit lichaamscellen van een voorouder, moet de celkern uit een vooroudercel worden gehaald, en overgeplant in een eicel die van zijn eigen celkern ontdaan is. Daarmee vervang je weliswaar al het DNA in de celkern, maar dat is niet alles. Cellen bevatten namelijk ook mitochondriaal DNA. Deze stukjes DNA in de mitochondriën (de energiefabriekjes van de cel) zitten buiten de celkern en zijn afkomstig van de moeder (in dit geval: de donor van de eicel) en erven ook alleen via de moeder over.

Pipo de Kloon heeft dus al zijn celkern-DNA van Joep, maar het mitochondriale DNA komt van de anonieme eiceldonor. Hoewel het mitochondriaal DNA in omvang een stuk kleiner is dan het DNA in de celkern, heeft het een belangrijke functie in de energievoorziening van het organisme. Mutaties in dit DNA kunnen leiden tot ernstige aangeboren ziektes, ook bij de mens.

Nog een factor die verschillen veroorzaakt, is de baarmoeder waarin het embryo groeit. Ziektes en andere ingrijpende gebeurtenissen die de (draag)moeder meemaakt kunnen blijvende invloed op het embryo hebben. Voor tweelingen was die omgeving gelijk, voor een kloon en diens voorouder niet.

epigenetica: door extreme omstandigheden – bijvoorbeeld ernstige ondervoeding – kan het DNA tijdens het leven subtiel gemodificeerd worden. De vakterm hiervoor is ‘methylering’. Het patroon van methylering blijkt in sommige gevallen overdraagbaar op de volgende generatie, en dus ook wellicht op een kloon. Dus als Joep ooit ondervoed geweest is, zou het kunnen dat dit invloed heeft op Pipo's aanleg voor zwaarlijvigheid. Maar dit zou dan ook gelden voor normale kinderen van Joep.

Ingekort: Bron <https://www.nemokennislink.nl/publicaties/pipo-de-kloon-weet-echt-niet-waar-zijn-mand-stond/>

Auteur: Arnout Jaspers; 28 oktober 2016

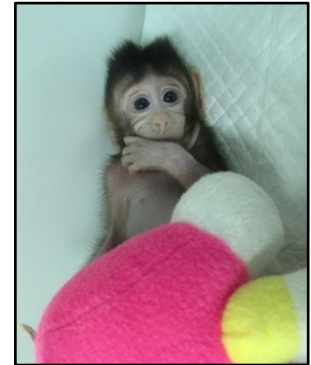
Precies een jaar geleden maakten Chinese onderzoekers bekend dat het – voor het eerst – gelukt was om middels therapeutisch klonen twee gezonde makaken op de wereld te zetten. De aapjes hadden de naam Zhong Zhong en Hua Hua gekregen en maakten het goed.

Chinese onderzoekers klonen genetisch gemodificeerde aap. Het resulteert in waar ze op hoopten: vijf zieke makaakjes.

Therapeutisch klonen

Je kunt organismen op verschillende manieren klonen. Therapeutisch klonen is er één van. Deze methode werd ook gebruikt om het beroemde schaap Dolly te verkrijgen. Het werkt als volgt: men neemt een eicel – in dit geval van een makaak – en haalt de kern eruit. Vervolgens plaatst men de kern van een lichaamscel afkomstig van een andere makaak in de eicel. De eicel groeit met een beetje hulp van onderzoekers uit tot een embryo en die wordt in een draagmoeder geplaatst. Daar groeit het embryo uit tot een kloon van het dier dat de celkern die in de eicel is geplaatst, doneerde.

*Makaak Hua Hua (links) en Zhong Zhong (rechts) –
bron: Qiang Sun & Mu-ming Poo.*



Nieuwe mogelijkheden

Het baanbrekende onderzoek bood nieuwe mogelijkheden, zo legde wetenschapper Qiang Sun vorig jaar uit. “Er zijn veel vragen omtrent de biologie van primaten die bestudeerd kunnen worden met dit aanvullende diemodel. Je kunt gekloonde apen voortbrengen met dezelfde genetische achtergrond, met uitzondering van een gen dat je gemanipuleerd hebt.” Zo kan helder worden welke impact een specifiek gen heeft en onderzoek worden gedaan naar oorzaken en behandelingen van bijvoorbeeld genetische hersenziekten, kanker, immuun- en stofwisselingsziekten.

Aangepast

Het nieuwe onderzoek – beschreven in het blad *National Science Review* – borduurt verder op wat de onderzoekers vorig jaar hebben gepresteerd. Opnieuw zijn er middels therapeutisch klonen jonge apen op de wereld gezet. Alleen werd daarbij gebruik gemaakt van cellen afkomstig van genetisch gemodificeerde makaken. Met behulp van CRISPR-Cas9 pasten de onderzoekers het BMAL1-gen in, middels IVF tot stand gekomen embryo's van makaken aan. Die embryo's werden in een draagmoeder geplaatst en groeiden uit tot makaken met een verstoord circadiaan ritme. “Een verstoring van een circadiaan ritme kan onder mensen tot veel ziekten leiden, waaronder slaapstoornissen, diabetes type 2, kanker en neurodegeneratieve ziekten,” legt onderzoeker Hung-Chun Chang uit. “Onze apen met het aangepast BMAL1-gen kunnen dus gebruikt worden om zowel het verloop van deze ziekten als behandelingen te bestuderen.”

Vervolgens werd bij één van de genetisch gemodificeerde apen wat celmateriaal verzameld en de kernen van die cellen werden in een eicel geplaatst met als doel de aap te klonen. Het resulteert in de geboorte van vijf klonen die eveneens een verstoord dag- en nachtritme hadden. “We geloven dat het klonen van genetisch gemodificeerde apen gebruikt kan worden om een breed scala aan aapmodellen te genereren voor onderzoek naar erfelijke ziekten,” aldus Qiang Sun. De onderzoekers hopen de komende tijd nog meer makaken met ziekmakende mutaties te klonen.

*Bron: <https://www.scientias.nl/chinese-onderzoekers-klonen-genetisch-gemodificeerde-aap/>
Auteur: Caroline Kraaijvanger, 24 januari 2019*

Op 23 januari 2020 heeft de Tweede Kamer besloten de Embryowet te verruimen voor een aantal specifieke erfelijke aandoeningen. De verruiming houdt in dat ouders na een ivf-procedure het embryo dat in de baarmoeder geplaatst gaat worden, mogen selecteren op geslacht, wanneer er sprake is van een verhoogd risico op de erfelijke oogziekte LHON of borst- en eierstokkanker.

Embryowet is in strijd met belangen van patiënten

In Nederland is de Embryowet sinds 2002 van kracht en verbiedt het maken van embryo's voor wetenschappelijk onderzoek. Wetenschappers mogen alleen experimenteren met restembryo's, staat erin. Dat zijn embryo's die overblijven na een ivf-behandeling. En dan nog kunnen deze restembryo's niet zomaar gebruikt worden. Het mag alleen wanneer ouders nadrukkelijk toestemming geven om hun embryo's te gebruiken en wanneer een medisch-ethische commissie de onderzoeksopzet heeft goedgekeurd. Bovendien mogen embryo's niet langer dan veertien dagen buiten het menselijk lichaam in leven gehouden worden. Ze moeten dan worden vernietigd.

Maar waarom zijn restembryo's alleen niet voldoende voor wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe technieken zoals CRISPR-Cas of het verbeteren van vruchtbaarheidsbehandelingen? Een van de redenen is dat restembryo's altijd al een dag of drie, vier, oud zijn eer ze vrijkomen voor onderzoek. Terwijl onderzoekers juist behoefte hebben aan meer kennis over de eerste drie dagen na de bevruchting.

Bijna verruimd, maar net niet

De afgelopen jaren hebben meerdere Nederlandse wetenschappers in de media geuit dat zij vinden dat de Embryowet verruimd moet worden. Ook de Gezondheidsraad adviseerde dit aan de regering. Waarom is dat dan nog niet gebeurd? In 2016 leek die wetsverruiming er even te komen. Maar de wetsverruiming is nooit ingevoerd. Tijdens de kabinetsformatie in 2017 kwamen het CDA en ChristenUnie in de coalitie en is de wetswijziging gesneuveld, vooral door de ChristenUnie die het 'prille leven' wilde beschermen. Guido de Wert (van het Maastricht UMC) begrijpt niet waarom er in politiek Den Haag nog steeds een "wijdverbreid misverstand" heerst. "Mensen vragen zich daar nog steeds af waarom je een embryo zou maken voor onderzoek. 'Want er zijn al zoveel restembryo's', zeggen ze." Dat vindt hij treurig. "Het is al zo vaak weerlegd, maar dit idee vat nog steeds post. Ik heb geen idee hoe dat kan."

Kans een mens te worden

Het blijft voorlopig dus nog verboden om embryo's te maken voor wetenschappelijk onderzoek.

"Christelijke partijen vinden dat embryo's die gemaakt worden de kans moeten krijgen om een mens te worden", licht embryoloog Susana Chuva de Sousa Lopes van het LUMC het politieke besluit toe. "Embryo's die overblijven van een ivf-behandeling hebben allemaal die kans gehad."

De Wert vindt nog steeds dat de embryowet verruimd moet worden. "De discussie zou moeten gaan over het principiële en juridische verschil tussen restembryo's en kweekembryo's. Want dat is er niet", zegt hij. "Restembryo's en embryo's die gekweekt zijn voor wetenschappelijk onderzoek hebben dezelfde morele en juridische status. Dit houdt in dat de beschermwaardigheid voor beide typen embryo hetzelfde is, namelijk: laag, ten opzichte van een foetus, kind of volwassen persoon."

Hypocriet om te profiteren

In België, Zweden, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten en China is het wel toegestaan om embryo's te maken voor wetenschappelijk onderzoek. Kunnen we dan niet gewoon gebruik maken van de kennis die in andere landen ontwikkeld wordt? "We zouden natuurlijk andere landen de hete kastanjes uit het vuur kunnen laten halen, maar dat neigt naar hypocrisie", zegt De Wert. Hij vindt het oneerlijk om van de kennis te profiteren die opgedaan is in andere landen, terwijl daar misschien andere regels zijn en een andere bescherming geldt voor eiceldonoren.

Chuva de Sousa Lopes vindt het wachten op kennis vanuit het buitenland ook niet altijd een optie: "In Nederland doen we aan onderzoek met hoge kwaliteit. In andere landen kan het onderzoek minder high-tech zijn, soms willen wetenschappers te snel publiceren, of soms zit het onderzoek niet goed in elkaar."

Wat zijn de opties?

Wat is het mogelijke scenario in het geval de Embryowet blijft zoals die is? “Pas je de wet niet aan, dan houd je nieuwe technieken tegen en dat is in strijd met de belangen van patiënten”, zegt De Wert. “Want nieuwe technieken bij patiënten toepassen, zonder van tevoren preklinisch onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid te doen, is onzorgvuldig.”

En stel dat de Embryowet wel verruimd zou worden? Dan is het vooral belangrijk dat het belang van eiceldonoren beschermd wordt, vindt De Wert. “We moeten voorkomen dat vrouwen onder druk worden gezet om hun eicellen te doneren. Ze hebben recht op onafhankelijk advies en ze moeten beschermd worden tegen de risico’s, zodat ze bijvoorbeeld niet een zware hormoonbehandeling krijgen waardoor ze zoveel mogelijk eicellen aanmaken.”

In Nederland lijkt de angst te heersen dat, zodra het maken van embryo’s toegestaan wordt, het hek van de dam is, vertelt De Wert. Alsof er dan ongecontroleerd veel embryo’s gemaakt zouden gaan worden. “Maar de angst dat de opheffing van de wet zou leiden tot totale anarchie is ongefundeerd. De Embryowet bevat al voldoende voorwaarden die zorgen voor zorgvuldige toetsing en maatschappelijk toezicht op dat onderzoek.”

Ingekort:

Bron https://www.nemokennislink.nl/publicaties/embryowet-is-in-strijd-met-belangen-van-patiënten/?search_page=true

Auteur Anne Martens, 1 november 2019

Update 24 januari 2020

Op 23 januari 2020 heeft de Tweede Kamer besloten de Embryowet een klein beetje te verruimen. Deze verruiming maakt het in enkele nieuwe gevallen mogelijk om het geslacht te kiezen van het embryo dat in de baarmoeder geplaatst wordt tijdens Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD, ook wel embryoselectie genoemd). Dat is een behandeling voor ouders die graag een kind willen, maar geen ernstige erfelijke ziekte aan hun kind willen doorgeven. Via IVF laten zij een aantal embryo’s maken en daaruit wordt een embryo zonder aandoening gekozen voor plaatsing in de baarmoeder.

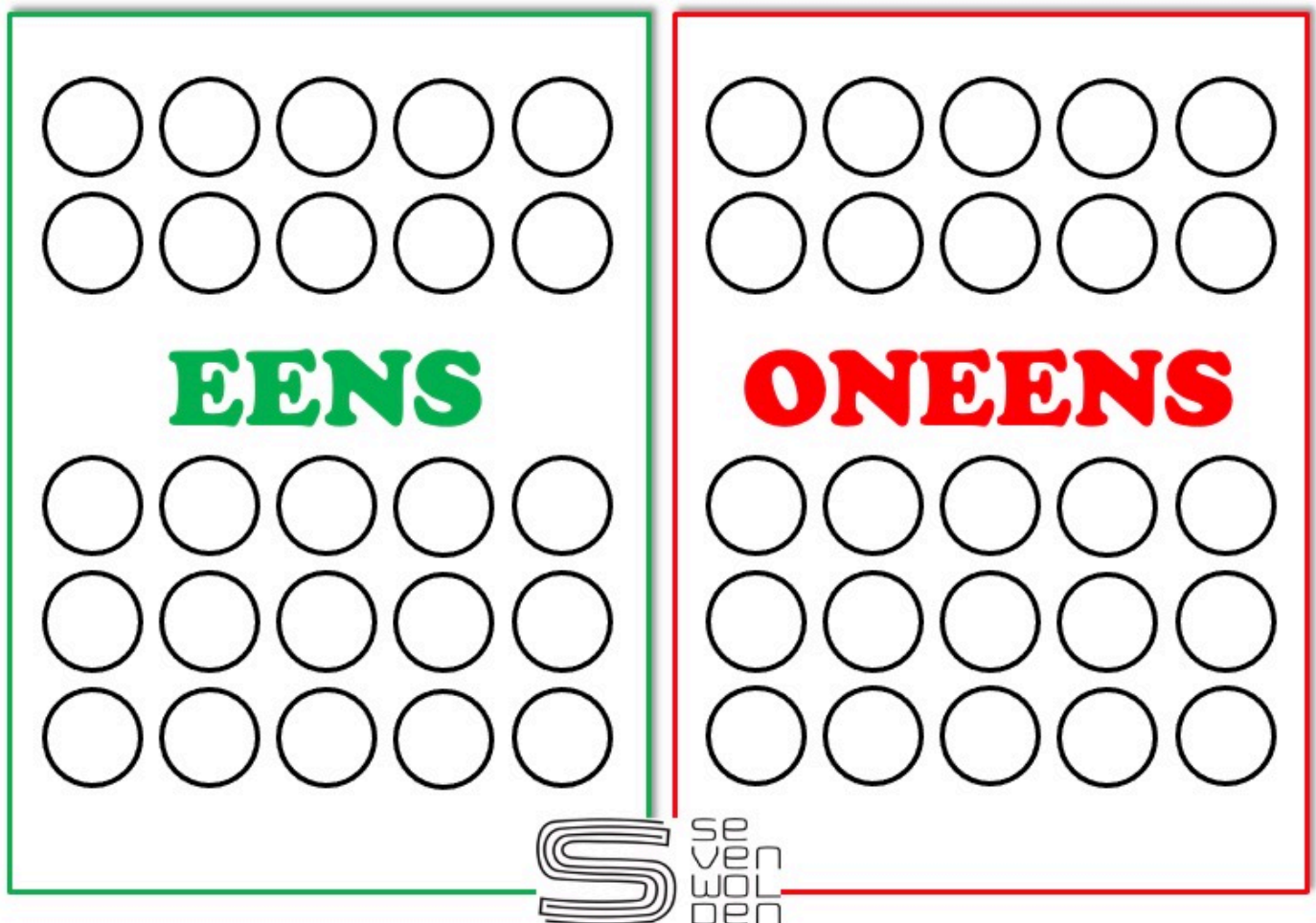
Het was al mogelijk om het geslacht van een embryo te kiezen wanneer een erfelijke ziekte alleen bij jongens of alleen bij meisjes tot uiting komt. Zoals de Duchenne spierdystrofie, een erfelijke ziekte die voornamelijk bij jongens voorkomt. Maar nu is het ook mogelijk het geslacht van een embryo te kiezen wanneer de kans op het ontwikkelen van een erfelijke ziekte niet voor beide geslachten gelijk is.

De twee aandoeningen waarvoor nu geslachtselectie bij embryo’s wordt toegestaan, zijn erfelijke borst- en eierstokkanker, veroorzaakt door mutaties in het BRCA-gen, en ‘Leber Hereditary Optic Neuropathy’ (LHON), een erfelijke oogziekte waarbij de cellen in de oogzenuw niet goed meer werken en het iemand blind of slechtziend kan worden. Bij mutaties in het BRCA-gen hebben meisjes een grotere kans later kanker te krijgen dan jongens. En bij mutaties in het LHON-gen hebben juist jongens grotere kans de ziekte te ontwikkelen dan meisjes.

In de Embryowet staat dat het verboden is handelingen te ‘verrichten [...] met geslachtscellen of embryo’s met het oogmerk het geslacht van een toekomstig kind te kunnen kiezen’. Maar nu is het dus toegestaan de voorkeur te geven aan jongens-embryo’s met het BRCA-gen boven meisjes-embryo’s, en meisjes-embryo’s met het LHON-gen, boven jongens. In de Memorie van Toelichting van gewijzigde Embryowet staat dat er in goed overleg met de landelijke PGD-commissie (bestaande uit wetenschappers, psychologen en ethici), later meerdere aandoeningen voor geslachtselectie in aanmerking kunnen komen.

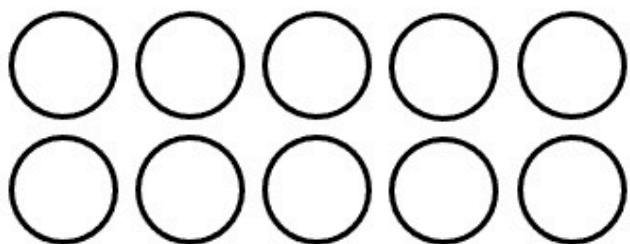
CRISPR-Cas

“Knoeien met DNA”, zoals bij de malariaparasiet, moet je niet doen als het bijwerkingen geeft.

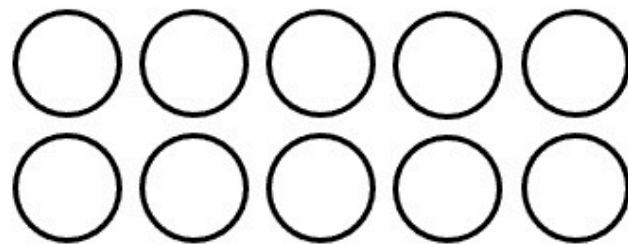
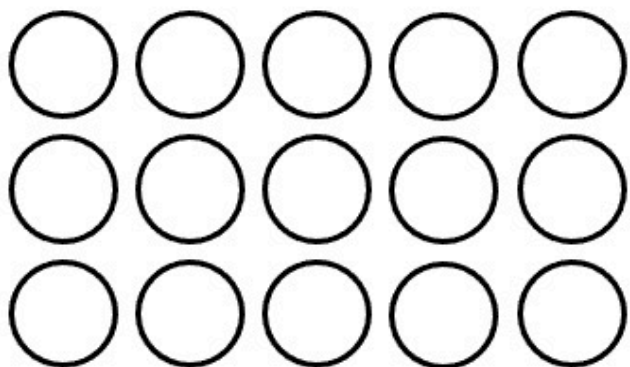


CRISPR-Cas

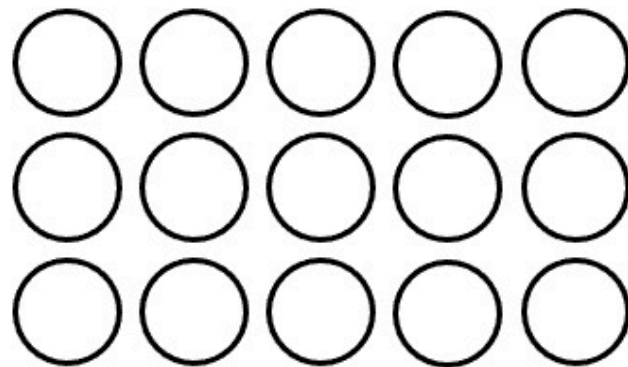
Medisch voortplantings-
toerisme moet
verboden worden.



EENS

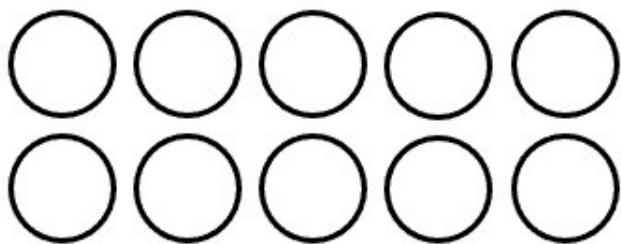


ONEENS

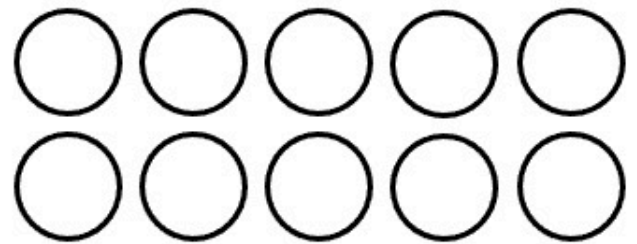
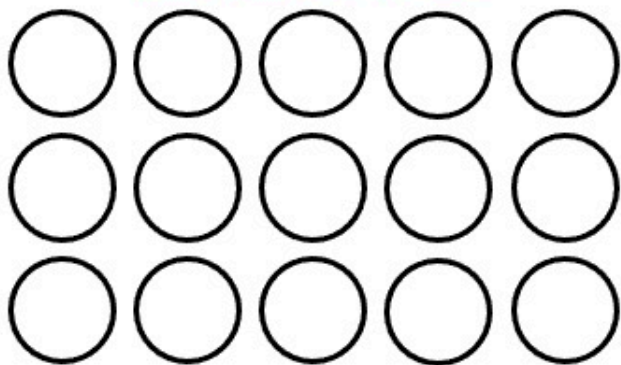


CRISPR-Cas

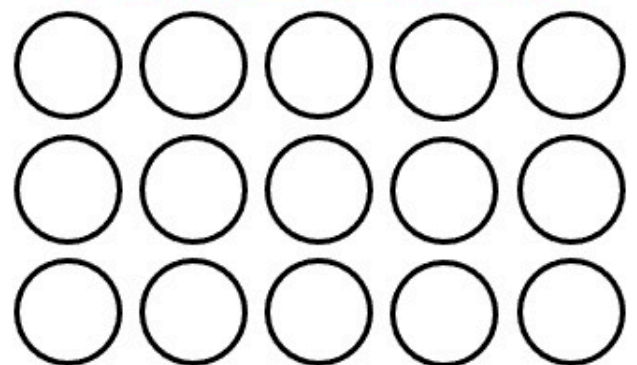
Fundamenteel onderzoek naar de CRISPR-Cas systemen mag nooit belemmerd worden door ethiek.



EENS

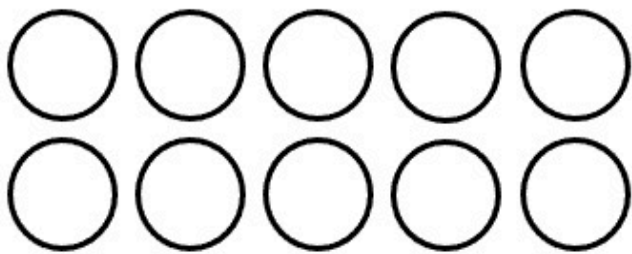


ONEENS

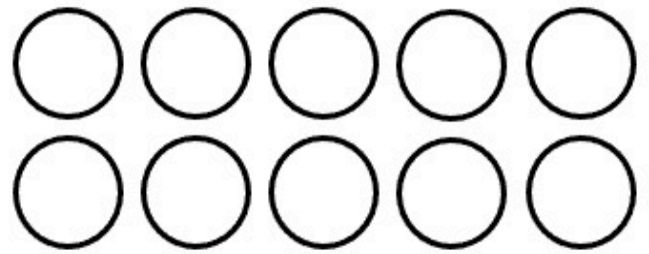
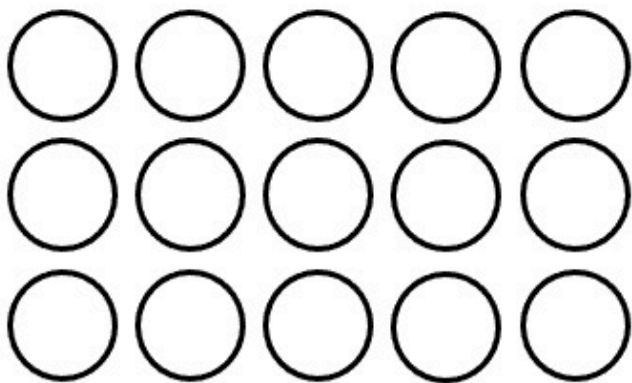


Gentherapie

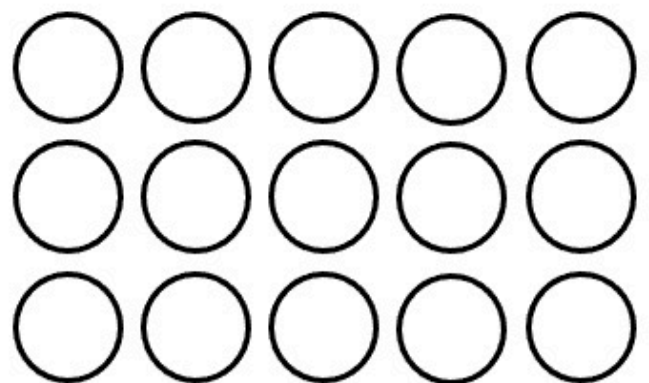
De stamcelgentherapie techniek van het LUMC, moet beschikbaar zijn voor alle Europese universitaire ziekenhuizen.



EENS

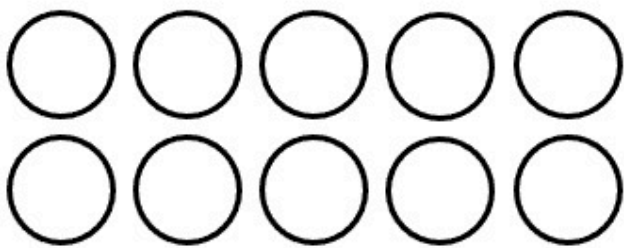


ONEENS

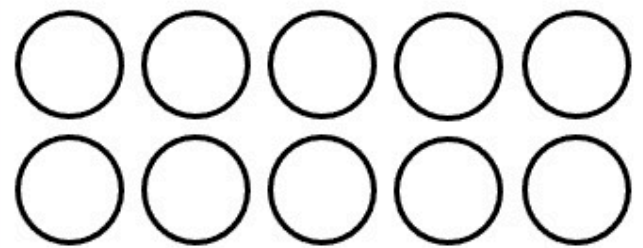
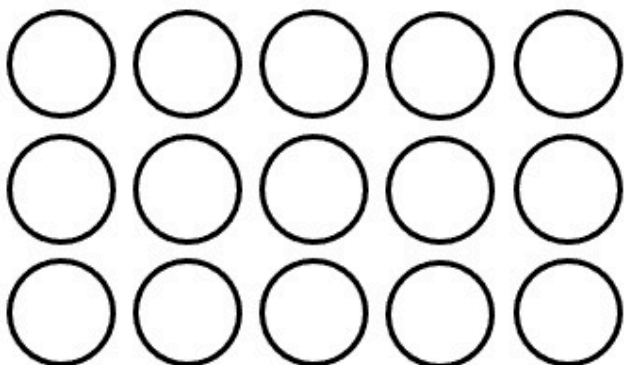


Gentherapie

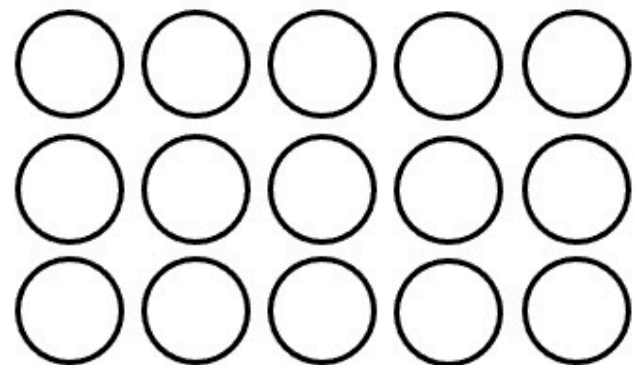
Verhoogde BDNF-activiteit, via gentherapie, is een goed alternatief voor een maagverkleining.



EENS



ONEENS



S se
van
den

Gentherapie

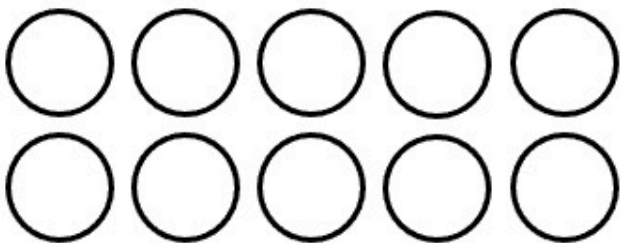
Alle vormen van gentherapie
moeten in het basispakket
van de zorgverzekering.

EENS

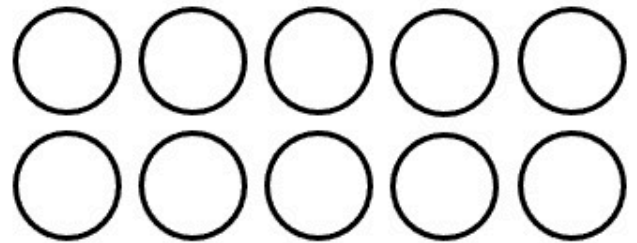
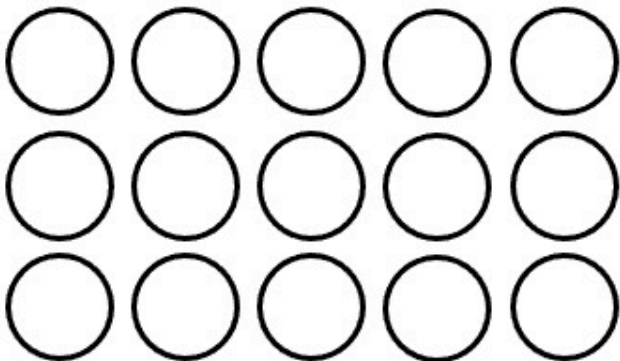
ONEENS

Kloneren

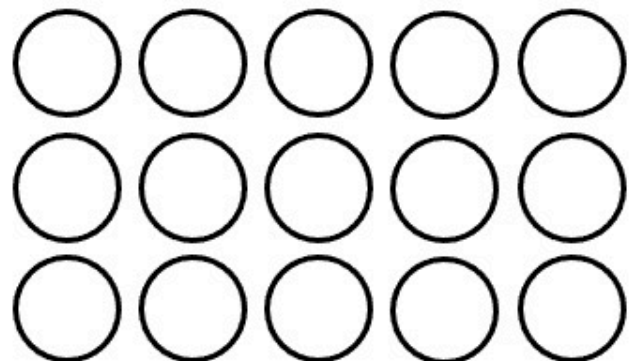
Zou jij je huisdier
laten klonen?



JA

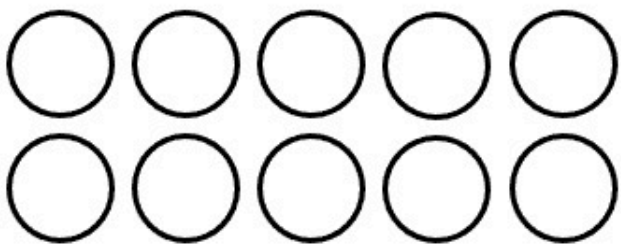


NEE

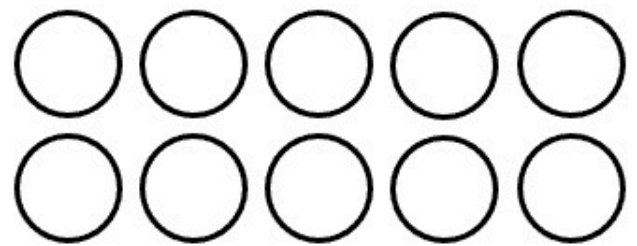
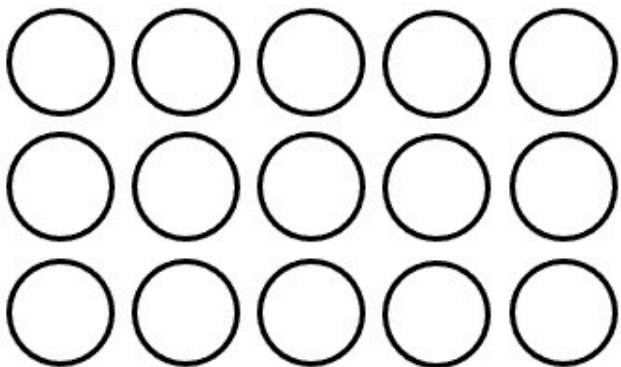


Kloneren

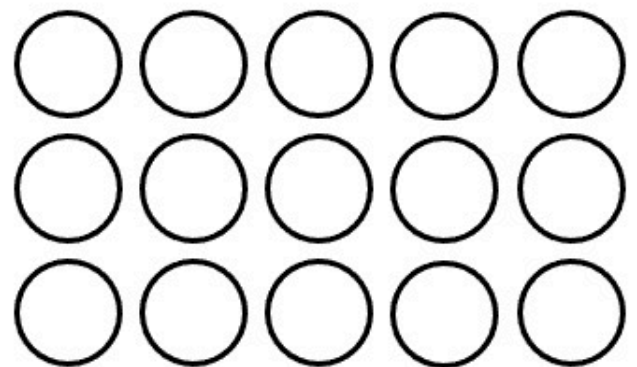
Het bewust klonen van
zieke apen, moet overal
verboden worden.



EENS



ONEENS



Kloneren

Het is een goed idee om DNA van
embryo's aan te passen als je er
ernstige ziektes mee kunt voorkomen.

