

CRISPR-CAS9: KNIPPEN EN PLAKKEN MET DNA

Uitgestorven diersoorten tot leven wekken, kanker in een vroeg stadium detecteren met een doe-het-zelftest, het uiterlijk van onze kinderen zelf samenstellen: een paar van de vele mogelijke toepassingen van het baanbrekende CRISPR-Cas9. Met deze vorm van DNA-modificatie kunnen we onszelf en de wereld om ons heen naar onze hand zetten. Toch zijn er ook – vooral ethische – bezwaren. Wegen die op tegen de voordelen?

Het wereldberoemde boek 'Brave New World' van Aldous Huxley lijkt steeds minder fictie en steeds meer werkelijkheid te worden in de huidige technologische revolutie. Denk aan onbeperkt houdbaar groente en fruit, het malariavirus uit muggen halen, volledig op ons eigen DNA afgestemde medicijnen, nieuwe (bio-)brandstoffen zonder carbon footprint: alles kan met CRISPR-Cas9. CRISPR staat voor Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, dus herhalingen van kleine deeltjes DNA. Cas9 is het enzym dat hierin kan knippen. De combinatie CRISPR-Cas9 stelt wetenschappers in staat om op een revolutionaire manier DNA te lezen, na te maken en – indien gewenst – aan te passen.

De interesse voor CRISPR-Cas9 is gigantisch. In 2017 werd er een [recordbedrag geïnvesteerd](#) in CRISPR-Cas9-bedrijven, en de verwachting is dat er in 2025 zo'n [10 miljard dollar](#) in deze markt zal omgaan. Met deze zeer nauwkeurige manier van DNA-modificatie kunnen we veel meer invloed uitoefenen op de wereld om ons heen.

In deze Trendletter zoomen we in op de mogelijkheden van CRISPR-Cas9, en kijken we ook naar de vragen en gevaren die het opwerpt. Waar staan we nu? En hoe gaat deze technologie onze wereld veranderen?

CRISPR-Cas9 in een notendop – bekijk hier de video van deze TEN Trendletter:



Hoe werkt CRISPR-Cas9 precies?

CRISPR-Cas9 is [een soort copy-pastetechniek voor DNA](#), vernoemd naar de herhalende CRISPR-stukjes DNA en het knip-enzym Cas9. CRISPR is belangrijk voor ons immuunsysteem en vormt ons afweermecanisme. Eigenlijk is het een database aan stukjes 'vreemd' DNA, in ons eigen DNA. Zo kan een virus herkend, opgenomen en bestreden worden; vergelijkbaar met de werking van inenting. Het Cas9-enzym, een extreem nauwkeurig DNA-schaar, 'knijpt' het vreemde DNA-stukje weg. Hierbij gebruikt het RNA-moleculen als een soort 'gids' om de juiste plek op te sporen.

Ons lichaam gebruikt de CRISPR-Cas9-techniek dus al om DNA aan te passen. Maar nu kunnen we deze techniek ook nagenoeg foutloos nabootsen in een laboratorium. Genetische manipulatie bestaat al decennia, maar CRISPR-Cas9 maakt het in één klap eenvoudiger, goedkoper en véél nauwkeuriger.

Stel, je wilt liever blauwe in plaats van bruine ogen. Wetenschappers kunnen het stukje blauwe ogen-DNA namaken in een laboratorium. Dit stoppen ze in je cellen, samen met het Cas9-enzym en de RNA-moleculen. Dit pakketje gaat op zoek naar het juiste stukje DNA. Als het z'n bestemming heeft bereikt, knijpt Cas9 het stukje door. Het DNA gaat direct aan de slag met de reparatie, en pakt hiervoor de dichtstbijzijnde bouwstenen: het pakketje van de wetenschappers. En voilà, je oogkleur zal veranderen.

1. ZO BEGON HET

Toen de eerste wetenschappers in 1987 in aanraking kwamen met CRISPR, hadden ze nog geen idee wat ze zojuist hadden ontdekt. [Japanse wetenschappers](#) waren bezig met een onderzoek naar de bacterie *E. coli*, en het viel hen op dat hetzelfde stukje DNA zich steeds herhaalde. Interessant, maar ze hadden geen idee wat ze ermee moesten: *'The biological significance of these sequences is not known'*. Vanaf begin jaren 90 werd door technologische ontwikkelingen duidelijk dat de herhalende DNA patronen belangrijk zijn in het immuunsysteem van bacteriën; niet alleen *E. coli*, maar allemaal. Het aantal onderzoeken naar de herhaalde sequenties nam flink toe. Toch kregen ze pas in 2002 hun (ingewikkelde) naam, in een [onderzoeksartikel van Ruud Jansen: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats](#). Ook wel: CRISPR. Het begon allemaal pas echt toen moleculair bioloog [Jennifer Doudna](#) zich ermee ging bemoeien in 2012. Deze 'oermoeder' van CRISPR en haar onderzoekspartner Emmanuelle Charpentier [lieten zien](#) hoe ze met CRISPR-Cas9 een keelontstekingsvirus konden veranderen. Ze stelden vast dat ze met de methode ieder stukje DNA aan konden passen. Een halfjaar later publiceerde moleculair bioloog [Feng Zhang een onderzoek](#) waarin hij aantoonde dat hij met CRISPR-Cas9 menselijke genen kon aanpassen. Met deze nauwkeurige techniek zouden we in de toekomst genetische defecten uit ons DNA kunnen wissen en onze lichamelijke afweersystemen kunnen boosten, zodat ze immuun zijn voor erfelijke ziektes als kanker. Twee doorbraken, kort na elkaar: vandaag de dag woedt er nog altijd een [patentoorlog](#) tussen de twee partijen. Het is nog steeds [onduidelijk](#) wie de rechtmatige eigenaar van de baanbrekende CRISPR-Cas9-methode is.

Waar staan we nu? De mogelijkheden van CRISPR-Cas9 zijn eindeloos: ziektes genezen bij mensen, maar bijvoorbeeld ook bij gewassen en dieren. Denk aan [appels die eindeloos houdbaar blijven](#), [tomaten die makkelijker groeien](#) of [malariavrije muggen](#). [Nieuwe medicijnen uitvinden](#) en uitgestorven diersoorten weer tot leven wekken: het zou allemaal mogelijk kunnen zijn. Verschillende bedrijven en startups houden zich bezig met CRISPR-Cas9. Hier een greep uit de startups en bedrijven die zich bezighouden met CRISPR-Cas9.

MAMMOTH BIOSCIENCES - MAAK VAN JE TELEFOON EEN BIOLOGISCH LAB

'Control-F is pas echt het opwindende gedeelte' – [Trevor Martin](#), CEO van Mammoth Biosciences, over het feit dat je met CRISPR-Cas9 niet alleen DNA kunt plakken, maar er vooral ook in kunt [zoeken](#).

[Mammoth Biosciences](#) (momenteel zo'n [17 miljoen dollar](#) funding) is mede opgericht door CRISPR-Cas9 moeder Jennifer Doudna en richt zich op het opsporen van ziekten in het menselijke DNA. Het doel is om een soort 'teststrip' te maken, waarmee je eenvoudig kunt checken of er ziekten in je DNA zitten via je smartphone. Het werkt ongeveer hetzelfde als een zwangerschapstest: binnen een halfuur weet je of je positief getest bent op een breed scala aan ziekten, zoals kanker, zika en griep. De naam van het bedrijf is een knipoog naar een andere mogelijke toepassing van CRISPR-Cas9: [de mammoet tot leven wekken](#). Mammoth Biosciences zegt hier zelf alleen geen plannen voor te hebben.

INSCRIPTA - CRISPR-GOUDKOORTS

Tijdens de goldrush zochten veel mensen naar goud om geld te verdienen. Maar weet je wie er uiteindelijk veel meer verdienden dan de gemiddelde mijnwerker? De jongens die pikhouwelen, gereedschap en andere benodigdheden verkochten. Dat is ons businessmodel.' – [Kevin Ness](#), CEO van Inscripta, over [het idee achter Inscripta](#).

Ook de start-up [Inscripta](#) benadrukt het belang van zoveel mogelijk onderzoek naar CRISPR-Cas9. Het bedrijf verkoopt de benodigde instrumenten voor CRISPR-modificatie, maar gaat nog een stapje verder: bij Inscripta krijg je er gratis enzymen bij, de 'schaar' die je nodig hebt voor het volledige proces. En dat werkt: het bedrijf heeft nu al zo'n [100 miljoen dollar opgehaald](#).

SYNTHEGO - DNA OP BESTELLING

'Deze enorme potentie moet voorzichtig benaderd worden, zodat er een goede balans is tussen snel meer leren over de mogelijkheden enerzijds en fouten beperken anderzijds.' – [Michael Dabrowski](#), CEO van Synthego, over de mogelijkheden en gevaren van CRISPR-Cas9.

[Synthego](#) gooit het over een andere boeg. Veel bedrijven willen aan de slag met genetische modificatie, maar hebben niet de juiste capaciteit in huis. Daarom levert Synthego [aangepaste DNA-cellen](#) direct aan wetenschappers, zodat zij zich kunnen richten op ontwikkeling van medicatie. Ook maken ze doe-het-zelfkits voor onderzoekers. Volgens de oprichters van Synthego is het belangrijk dat er zoveel mogelijk onderzoek wordt gedaan naar CRISPR-Cas9, zodat we mogelijke gevaren kunnen signaleren en ondervangen. Door de cellen beschikbaar te maken voor een grotere groep, hoopt Synthego (dat zo'n [50 miljoen dollar](#) ophaalde) dat er snel en effectief onderzoek gedaan kan worden.

EDITAS - WAAR INNOVATIE IS, IS GOOGLE

'Het zou tragisch zijn om deze kansen voorbij te laten gaan' – Bill Gates [over alle mogelijkheden van CRISPR-Cas9](#).

Google staat er niet om bekend kansen aan zich voorbij te laten gaan. Daarom investeerde de techgigant samen met enkele andere investeerders, waaronder Bill Gates, zo'n 120 miljoen dollar in [Editas Medicine](#), een van de eerste bedrijven die CRISPR-Cas9 inzet om ziektes te elimineren. Het bedrijf werd opgericht door onder andere Jennifer Doudna en Feng Zhang, en doet onderzoek naar CRISPR-Cas9-toepassingen in de medische wereld. Toen de patentoorlog tussen Doudna en Zhang begon, [verliet Doudna het bedrijf](#).

2. DE VOLGENDE STAP: MAMMOETEN EN MUTATIES?

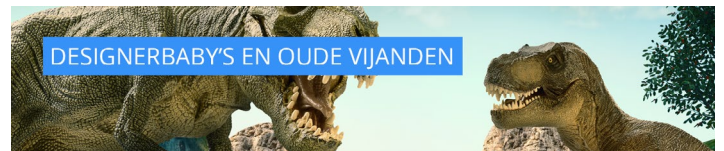
Het is duidelijk: de markt rondom CRISPR-Cas9 groeit explosief en er wordt massaal geïnvesteerd in startups en bedrijven die zich bezighouden met de baanbrekende techniek. Hoe gaat het verder? We weten nog niet hoe de nieuwe wereld met CRISPR-Cas9 zal zijn; in theorie zijn de mogelijkheden eindeloos. En dat boezemt zowel de maatschappij als de wetenschap angst in. Want naast de eindeloze mogelijkheden, zijn ook de gevaren nog onbekend.

ONGEWILDE MUTATIES



In 2016 gebruikten twee onderzoekers CRISPR-Cas9 om het genetische defect aan te passen dat blindheid veroorzaakt bij muizen. Het werkte, de muizen waren genezen van hun blindheid. Toen de onderzoekers later keken wat de bijkomende – onbedoelde – veranderingen waren, bleken dat er zo'n tweeduizend te zijn; nog nooit eerder vertoond in een onderzoek. En dat maakt CRISPR-Cas9 gevaarlijk: als je een ingreep ondergaat om je zicht te verbeteren, wil je niet ineens kanker in je DNA hebben.

Zorgwekkende resultaten, maar dit onderzoek verdient enige nuance. Wetenschappers weten dat er nog veel ongeïdentificeerde bijeffecten zijn en daarom wordt er momenteel – behalve in China – niet op mensen getest. [Er is meer onderzoek nodig](#) om er zeker van te zijn dat het veilig is voor mensen.



DESIGNERBABY'S EN OUDE VIJANDEN

Ook ethisch gezien zijn er uitdagingen, want DNA-modificatie kan nu ineens wel heel ver gaan. Kunnen rijke ouders in de toekomst betalen om hun kind een bepaalde haarkleur en een kleine neus te geven? En boeren voor koeien die drie keer zoveel melk geven? Ook wordt er onderzoek gedaan naar de mogelijkheden om bijvoorbeeld de mammoet een comeback te laten maken. [En dinosaurussen?](#) Het idee zou niet nieuw zijn, kijk maar naar Jurassic Park.

'Sinds ik voor 't eerst heb gehoord over dit soort [dino]experimenten, weet ik niet wat ik ervan vind: bewonderenswaardig, afschuwelijk of iets ertussenin', zegt [Jennifer Doudna](#) in haar boek '[A Crack in Creation](#)'. Want de genetische doos van Pandora staat nu wagenwijd open. Wat er nog meer in kan zitten? Ziektes die we al uitgeroeid hebben, zoals de pest. Of een flink arsenaal aan biologische wapens waarmee bioterroristen aan de haal kunnen gaan.

Het is zoals bij elke nieuwe ontdekking: de wetenschap is verder dan de maatschappij. Het is goed om vragen te blijven stellen bij de snelheid en ontwikkeling van innovatie, en zoveel mogelijk onderzoek te doen. Maar als de technologie er eenmaal is, houd haar dan nog maar eens tegen.

TOT SLOT



Met de Trendletter biedt The Executive Network u elke twee maanden een blik op belangrijke trends en innovaties in een snel veranderende wereld. Essentieel voor succesvolle bestuurders en toezichthouders. Wat CRISPR-Cas9 betreft: dankzij de nauwkeurige DNA-modificatiemethode kunnen we ziektes opsporen en verslaan, nieuwe en verbeterde gewassen ontwikkelen, specifieke medicatie uitvinden en misschien zelfs wel uitgestorven diersoorten tot leven wekken. Maar het is belangrijk om ons goed voor te bereiden op alle kanten van wat deze nieuwe wereld met zich mee zal brengen.

Vragen, opmerkingen en suggesties zijn meer dan welkom via directie@executivenetwork.nl.