



GENOME EDITING

Visiedocument KNAW

Wetenschappelijke inzichten uit de moleculaire biologie hebben de afgelopen decennia een belangrijke bijdrage geleverd aan de geneeskunde, veeteelt, land- en tuinbouw, chemische industrie en voedingsindustrie. Sommige van deze ontwikkelingen hebben geleid tot ethische en maatschappelijke dilemma's, bijvoorbeeld met betrekking tot het gebruik van recombinant-DNA technieken of embryonale stamcellen. De wetenschappelijke gemeenschap erkent dat zij een rol heeft dergelijke dilemma's te signaleren en te adresseren zodat de samenleving kan profiteren van deze ontwikkelingen terwijl ook de ethische en maatschappelijke aspecten hierin worden meegenomen.

Fundamenteel onderzoek heeft recent geleid tot de ontwikkeling van nieuwe technieken, zoals CRISPR/Cas¹, die doelgericht individuele nucleotiden ('DNA-letters') in het genoom van levende cellen kunnen aanpassen. Deze technieken worden '*genome editing*' genoemd en kunnen op twee manieren worden ingezet. Enerzijds kan door middel van genome editing een of enkele nucleotiden van het genoom worden veranderd. Het genoom van het resulterende organisme kan daardoor identiek zijn aan varianten die nu al voorkomen of die met behulp van natuurlijke mutaties of klassieke mutagenesetechnieken (zoals door middel van straling en chemische agentia) kunnen worden gecreëerd. Een belangrijk verschil is dat bij genome editing een of enkele specifieke, van tevoren bepaalde, veranderingen worden aangebracht, terwijl bij mutagenese vaak meerdere, over het genoom verspreide, niet doelgerichte veranderingen optreden in het genoom. Anderzijds is het ook mogelijk om met genome editing nieuw DNA (van enkele baseparen tot meerdere genen) in te bouwen in het genoom. Het resultaat van dergelijke toepassingen van genome editing is dan vergelijkbaar met dat van oudere genetische modificatietechnieken, met het verschil dat veranderingen in het genoom preciezer, goedkoper en efficiënter kunnen worden aangebracht dan voorheen.

Genome-editingtechnieken worden inmiddels breed toegepast in het biologisch en biomedisch onderzoek. De precisie, eenvoud, snelheid en lage kosten van de nieuwe technieken maken ook uiteenlopende en een groeiend aantal toepassingen mogelijk in de geneeskunde, plantenveredeling, dierfokkerij en biotechnologie. De snelle ontwikkeling van genome-editingtechnieken en haar toepassingen wordt uitgebreid beschreven in tal van (wetenschappelijke) artikelen en rapporten. De KNAW geeft hierbij haar visie over de belangrijke wetenschappelijke, ethische en maatschappelijke vragen die het vooruitzicht van dergelijke toepassingen oproept. De KNAW acht een brede, internationale discussie hierbij van groot belang, mede omdat regulering van biotechnologische ontwikkelingen voor een groot deel in Europees en internationaal verband plaatsvindt. De conclusies en aanbevelingen van de KNAW worden aangegeven hieronder met een haakje.

¹ CRISPR werd door *Science* in 2015 geselecteerd als 'Breakthrough of the Year', zie Travis J (2015). 'Making the cut. CRISPR genome-editing shows its power'. *Science* 350: 1456-1457



Wetenschappelijk onderzoek

De genome-editingtechnologie speelt een belangrijke rol in de versnelling van het wetenschappelijk onderzoek naar de functies van specifieke genen, gen-variaties en interacties van genen, waardoor het begrip daarvan sterk zal toenemen.

De KNAW acht het van groot belang dat dergelijk wetenschappelijk onderzoek voortgang kan vinden onder vigerende wettelijke regels en volgens de vigerende ethische beoordelingscriteria, toetsing en toezicht, zodat:

- genome-editingtechnieken zich verder ontwikkelen,
- ons inzicht in de biologie van organismen, inclusief (humane) embryo's, en kiembaancellen, toeneemt,
- we kennis vergaren over de voor- en nadelen van potentiële nieuwe toepassingen, in het bijzonder de veiligheid daarvan voor mens, dier en omgeving.

Somatisch-klinische toepassing bij mensen

Veelbelovende klinische toepassingen van genome editing richten zich op het veranderen van het DNA van somatische cellen (cellen waarvan het genetisch materiaal niet wordt overgedragen op het nageslacht) van patiënten. Voorbeelden van mogelijke toepassingen zijn het editen van genen in bloedstamcellen van patiënten met erfelijke bloedziektes, metabole aandoeningen of immuundeficiënties, of het verbeteren van de capaciteiten van immuuncellen om kankercellen aan te vallen.

De KNAW acht het van belang dat gedegen onderzoek wordt gedaan naar de risico's en mogelijke voordelen van elke nieuwe toepassing van genome editing voordat deze in de standaardzorg wordt opgenomen. De somatisch-klinische toepassingen van genome editing kunnen afdoende worden beoordeeld binnen de huidige en zich ontwikkelende regulatoire kaders voor genterapie, mensgebonden onderzoek en genetische modificatie. Relevante autoriteiten kunnen de voor- en nadelen van klinische toepassing daarbinnen afwegen tegen bestaande therapieën.

Naast het gebruik van genome editing voor de behandeling van patiënten zouden ook toepassingen ontwikkeld kunnen worden om het ontstaan van ziekten te voorkomen (ziektepreventie), bijvoorbeeld door het ongevoelig maken van cellen voor infecties.

De KNAW is van mening dat voorafgaand aan de introductie van dergelijke preventieve toepassingen in de zorg een ethische discussie plaats dient te vinden en indien nodig, adequate regulering wordt opgesteld. Dit dient echter wel toegespitst te zijn op de toepassingen zelf en niet in algemene zin op de onderliggende techniek van genome editing. Tevens dient een dergelijke discussie plaats te vinden in het perspectief van alternatieve interventies zoals geneesmiddelen die vergelijkbare toepassing kunnen hebben. Relevante autoriteiten kunnen vervolgens op basis hiervan een afweging maken tussen de voor- en nadelen van de toepassing.

Nog een stap verder ten slotte is de toepassing van genome editing voor het verbeteren van in principe gezonde mensen, zoals het verbeteren van de functie van spiercellen voor sportbeoefening (genetische doping).

De KNAW is van mening dat maatschappelijke discussie over de wenselijkheid van dergelijke toepassingen plaats dient te vinden binnen het bredere debat over diverse andere technologieën waarmee mensen 'verbeterd' kunnen worden. Als de uitkomst hiervan leidt tot het, onder voorwaarden toestaan van bepaalde vormen van mensverbetering door middel van genome editing, dan dient er sprake te zijn van afdoende regulering die waarborgt dat deze toepassingen veilig zijn.

Klinisch gebruik in de kiembaan bij mensen

Genome editing zou ook gebruikt kunnen worden om genetische veranderingen aan te brengen in humane kiembaancellen of embryo's om zo aanpassingen in het genoom van het nageslacht te bewerkstelligen.



Voorwaarde hierbij is dat het verantwoordelijke gen bekend is. De resulterende genetische veranderingen zullen tot uiting komen in alle cellen van het kind en, indien het kind zelf nageslacht krijgt, ook op volgende generaties worden overgedragen. Voorbeelden van mogelijke toepassingen variëren van het voorkomen van ernstige erfelijke aandoeningen tot het introduceren van bepaalde gewenste eigenschappen bij het nageslacht. Hiermee zou genome editing gezondheidsproblemen bij het nageslacht kunnen voorkomen en de keuzevrijheid van mensen met betrekking tot reproductie kunnen vergroten.

De huidige Europese en Nederlandse wetgeving staat het niet toe om het genetisch materiaal van de kern van menselijke embryo's en kiembaancellen waarmee een zwangerschap tot stand zal worden gebracht opzettelijk te wijzigen. Mitochondriale transplantatie valt niet onder deze bepaling. Het is in Nederland wel toegestaan om de overdracht van ernstige genetische aandoeningen op het nageslacht te voorkomen met behulp van pre-implantatiediagnostiek en embryoselectie bij in-vitrofertilisatie. Een belangrijk onderscheid met genome editing is dat embryoselectie het alleen mogelijk maakt te kiezen tussen de twee verschillende genen van de ouders bij mono-genetische ziektes. Genome editing maakt het echter ook mogelijk om met grote precisie, meerdere genen van de ouders aan te passen met daarbij een zeer kleine kans op ongewenste veranderingen elders in het genoom met bijbehorende gezondheidsrisico's. Genome editing zou tevens kunnen worden ingezet om embryo's die nu vernietigd worden bij embryoselectie te 'genezen' waardoor ze bruikbaar worden om een zwangerschap te bewerkstelligen.

Het toepassen van genome editing in de kiembaan of embryo's roept echter vragen op, waaronder:

- de gezondheidsrisico's van verkeerde of onvolledige (mozaïeken) editing;
- de moeilijkheid om te voorspellen welke effecten genetische veranderingen hebben op het functioneren van het individu.

Daarnaast zijn er nog onzekerheden over:

- de gevolgen voor toekomstige generaties die de genetische veranderingen met zich meedragen;
- de gevolgen voor andere mensen zoals het creëren van maatschappelijke ongelijkheden en het verkleinen van genetische diversiteit.

Deze laatste twee punten spelen overigens ook bij embryoselectie.

De KNAW constateert dat de snelle ontwikkeling van genome-editingstechnieken toepassingen waarbij veranderingen worden aangebracht in humane kiembaancellen of embryo's dichterbij brengt. De KNAW acht het niet verantwoord om genome editing hiervoor in te zetten totdat:

- voldoende kennis is opgedaan waarmee een goed onderbouwde afweging gemaakt kan worden tussen de risico's, de mogelijke voordelen, en de beschikbare alternatieven;
- voldoende maatschappelijke consensus is over de morele toelaatbaarheid van de toepassingen in kwestie.

Er is daarom eerst meer onderzoek en maatschappelijk debat nodig over de vraag hoe genome editing in de kiembaan ingezet zou kunnen worden zodat het recht doet aan belangrijke morele waarden en de negatieve bijeffecten zo beperkt mogelijk zijn. Patiënten, zorgverleners en de samenleving hebben daardoor de gelegenheid om controversiële kwesties samen te bespreken, om de risico's, voordelen en voorwaarden van mogelijke toepassingen in de kiembaan te beoordelen op basis van voortschrijdend wetenschappelijk inzicht, en om goede praktijken en verdere regulering te ontwikkelen. Pas als deze stappen met succes zijn doorlopen kan een wetswijziging aan de orde zijn die het mogelijk maakt om genetische modificatie in de kiembaan toe te passen en die specificeert in welke gevallen en onder welke voorwaarden dat mag.

Toepassing bij dieren

Genome editing bij dieren is een breed en divers toepassingsgebied waarbij uiteenlopende maatschappelijke en ethische vragen aan de orde komen. Net als bij mensen kan genome editing bij dieren worden ingezet om ziekten zoals infectieziekten of aangeboren afwijkingen te behandelen of te voorkomen. Bij landbouwhuisdieren kan ook worden gedacht aan het verbeteren van het dierenwelzijn (bijvoorbeeld het voorkomen van ingrepen zoals het onthoornen van runderen) of productiekenmerken.



Op dit moment lijken toepassingen van genome editing bij landbouwhuisdieren voor de grootschalige fokkerij in veel gevallen economisch nog niet rendabel. Genome editing kan ook toegepast worden bij diermodellen, waardoor specifiekere en meer diverse diermodellen kunnen worden gegenereerd. Daarnaast zou genome editing op termijn perspectief kunnen bieden bij xenotransplantatie (het transplanteren van organen of weefsels van dier naar mens). Een laatste voorbeeld van genome editing bij dieren is de bestrijding van infectieziekten bij de mens zoals het genetisch modificeren van muggen zodat zij geen malaria meer kunnen verspreiden. Hierbij komen vragen op rondom de effecten op het ecosysteem, met name wanneer CRISPR wordt gebruikt om een gene-drive-systeem te ontwikkelen dat is gericht op het (lokaal) laten uitsterven van een soort. Voor een deel van bovenstaande toepassingen geldt de regelgeving met betrekking tot genetische gemodificeerde organismen ('ggo-regelgeving') en aanvullende regelgeving voor dieren. In Nederland wordt genetische modificatie van dieren in de praktijk nu alleen toegestaan voor biomedische toepassingen.

De KNAW signaleert dat bij beperkte genetische wijzigingen die ook via natuurlijke weg zouden kunnen ontstaan, er onduidelijkheid bestaat of de ggo-regelgeving van toepassing is. De KNAW pleit daarom voor verheldering van de regelgeving op dit punt. De mogelijke toepassingen van genome editing die het welzijn van dieren en mensen kunnen vergroten vragen om een herevaluatie van de huidige praktijk waarin alleen aanpassingen van het genoom van dieren worden toegestaan voor biomedische doeleinden. Echter voordat genome editing breder kan worden toegepast bij dieren dient er per toepassing

- voldoende kennis te worden vergaard om een goede afweging te kunnen maken over de risico's, mogelijke voordelen, en beschikbare alternatieven en
- brede maatschappelijke consensus te zijn over de morele toelaatbaarheid van de toepassing in kwestie.

Bij aanpassing van bestaande wet- en regelgeving dient niet de gebruikte techniek centraal te staan maar het resultaat van de toegepaste techniek en de veiligheid daarvan voor het dier, de volksgezondheid, en de omgeving.

Toepassing in micro-organismen

Omdat de evolutie in de natuur zelden optimale micro-organismen oplevert voor de industriële biotechnologie worden micro-organismen al enkele decennia genetisch gemodificeerd om nieuwe grondstoffen en producten te ontwikkelen, het productieproces te versnellen en de opbrengst te verhogen. Dit biedt veel mogelijkheden voor onderzoek naar en productie van geneesmiddelen, chemicaliën, brandstoffen en voedingsmiddelen. Mede doordat technieken als CRISPR verschillende gerichte mutaties simultaan kunnen introduceren, is de tijd waarbinnen genetische aanpassingen kunnen worden geïntroduceerd in micro-organismen teruggelopen van jaren naar dagen. De risico's voor mens en milieu van dergelijke aangepaste micro-organismen zijn uiterst beperkt. Dit omdat productie plaatsvindt in een gesloten systeem en de kans op eventuele verspreiding in het milieu zeer gering is doordat de micro-organismen geoptimaliseerd zijn voor een productieomgeving en in de natuur daardoor niet goed kunnen overleven. In de huidige ggo-regelgeving geldt een vrijstelling voor gemodificeerde organismen die gecreëerd zijn met behulp van een beperkt aantal genetische modificatietechnieken, welke op basis van jarenlange ervaring als veilig worden beschouwd.

De KNAW constateert dat er onduidelijkheid bestaat in hoeverre de ggo-regelgeving van toepassing is op micro-organismen die met behulp van genome editing zijn gecreëerd. De KNAW acht het wenselijk de huidige wet- en regelgeving te verhelderen. Daarnaast acht de KNAW het wenselijk de wet- en regelgeving te vereenvoudigen, in ieder geval voor die wijzigingen in het genoom van het micro-organisme die vergelijkbaar zijn met varianten die nu al van nature voorkomen of die met behulp van klassieke, niet-gerichte mutagenese kunnen worden gecreëerd. Risico's voor mens en milieu zijn in die gevallen immers vergelijkbaar. Aanvullende regelingen met betrekking tot biosafety en biosecurity reguleren de veiligheid in voorkomende gevallen. De KNAW is van mening dat de ggo-regeling niet de techniek waarmee het organisme tot stand is gekomen zou moeten beoordelen maar het product zelf en de veiligheid voor volksgezondheid en milieu.



Toepassing in planten

De ontwikkeling van genome editing is van groot belang voor de plantenveredeling. De combinatie van grote kennis over de functie van genen en hun varianten en de snelheid waarmee eigenschappen op basis van deze kennis kunnen worden ingebracht, biedt grote mogelijkheden voor de land- en tuinbouw. Op deze wijze kunnen gewassen worden gecreëerd met gewenste eigenschappen zoals een betere kwaliteit, hoge opbrengst, en resistentie tegen ziekten en plagen, op een snellere wijze dan via inkruisen. Doordat genome editing relatief eenvoudig is, is de techniek ook geschikt voor kleinere plantveredelingsbedrijven, mits de regelgeving wordt verduidelijkt en vereenvoudigd waardoor toepassing van de techniek betaalbaar blijft. Ook bij planten geldt dat onduidelijk is in hoeverre de ggo-regelgeving van toepassing is. Dit geldt met name in situaties waarin de aanpassingen in het genoom beperkt zijn en het niet mogelijk is om een onderscheid te maken tussen enerzijds het genoom van planten die gecreëerd zijn met behulp van genome editing en anderzijds de variatie in populaties die van nature of na mutatie aanwezig is.

De KNAW constateert dat het van groot belang is voor zowel het onderzoek als de, met name kleine, plantveredelingsbedrijven dat de regelgeving wordt verduidelijkt. De KNAW acht het ook in het geval van planten wenselijk dat niet de techniek waarmee het organisme tot stand is gekomen wordt beoordeeld maar het product zelf en de veiligheid voor volksgezondheid en milieu. Er zou een onderscheid moeten worden gemaakt tussen enerzijds toepassingen van genome editing waarbij het resultaat niet verschilt van variaties die via natuurlijke weg kunnen ontstaan en anderzijds modificaties, waarin genetische informatie wordt ingevoegd die herkenbaar van een ander organisme afkomstig is. Voor de eerst genoemde toepassing van genome editing kan de regelgeving worden vereenvoudigd. Er zijn immers niet meer nadelige effecten van verspreiding van de genetisch aangepaste planten in het milieu te verwachten dan van planten waarvan het genoom is aangepast via klassieke veredelings technieken. Aanvullende regelingen reguleren de veiligheid voor mens en milieu in voorkomende gevallen.

Regelgeving

Op dit moment is het niet duidelijk hoe de bestaande ggo-regelgeving van toepassing is op genome-editing technieken en de resulterende producten. Dit is een zorg die op dit moment met name speelt in de toepassing bij planten en micro-organismen, maar ook voor toepassingen bij dieren relevant kan zijn. Wanneer de regelgeving in de EU en/of Nederland ontwikkelingen rond genome editing onvoldoende accomodeert, kan dit negatieve gevolgen hebben voor zowel het wetenschappelijke onderzoek in Nederland als voor commerciële toepassingen in bijvoorbeeld de land- en tuinbouw; een sector waar Nederland internationaal gezien een sterke positie heeft. Om te voorkomen dat verdere innovatie en de toepassing van genome-editing technieken onnodig wordt gehinderd, is er behoefte aan verheldering en mogelijk aanpassing van de Europese regelgeving voor 'genetisch-gemodificeerde' organismen.²

De KNAW acht het wenselijk dat de regelgeving wordt vereenvoudigd voor wijzigingen in het genoom van micro-organismen en planten die vergelijkbaar zijn met varianten die van nature voorkomen of die redelijkerwijs door natuurlijke mutatie of klassieke mutagenese kunnen worden verkregen. De regelgeving zou ofwel niet van toepassing moeten zijn op dit type genome editing ofwel zou moeten worden vrijgesteld binnen de huidige regelgeving. Motivatie hiervoor is dat de risico's voor mens en milieu van dergelijke producten niet groter, en vanwege het meer gerichte karakter van de mutaties bij genome editing naar verwachting zelfs kleiner, zijn dan welke via klassieke mutagenese tot stand komen en op basis van jarenlange ervaring als veilig worden beschouwd. Aanvullende overweging hierbij is dat de eindproducten van deze verschillende technieken niet te onderscheiden zijn waardoor de handhaafbaarheid van de ggo-regelgeving onder druk komt te staan. In algemene zin acht de KNAW het wenselijk dat de ggo-regelgeving wordt herzien zodat voortaan niet de techniek waarmee het organisme tot stand is gekomen wordt beoordeeld maar het product zelf en de veiligheid voor volksgezondheid, dier en omgeving.

² De GGO (genetisch-gemodificeerde organismen) wet- en regelgeving heeft geen betrekking op mensen.



Een internationale discussie

Met name bij de toepassing van genome editing in dieren en mensen spelen belangrijke ethische kwesties.

De KNAW acht een brede, internationale discussie hierover van groot belang, want niet alleen individuele landen reguleren dergelijke zaken, maar jurisdictie is ook steeds vaker verlegd naar statenverbanden zoals de Europese Unie. Hieraan zouden niet alleen onderzoekers en ethici moeten deelnemen maar ook artsen, patiënten, beleidsmakers, politici en het publiek. De centrale vraag in deze discussie is wat de KNAW betreft niet 'voor of tegen genome editing' maar 'hoe kunnen we op termijn genome editing inzetten, zodat het belangrijke morele waarden (zoals gelijkwaardigheid, respect voor diversiteit, vermindering van lijden) bevordert en de negatieve bijeffecten zoveel mogelijk beperkt'? We kunnen leren van de introductie van eerdere technieken en van andere landen.

De KNAW ziet een belangrijke rol voor de academische gemeenschap in het stimuleren en initiëren van de maatschappelijke discussie. Verschillende internationale partijen zien deze verantwoordelijkheid en organiseren conferenties, discussiebijeenkomsten of publiceren standpunten en visies. De KNAW levert een bijdrage aan de discussie door de organisatie van een symposium over genome editing op 7 september 2016, de publicatie van dit visiedocument en participatie in het project Genome editing van de Europese koepel van academies (EASAC).

Colofon

De KNAW publiceert visiedocumenten over actuele ontwikkelingen in de wetenschap om bij te dragen aan het maatschappelijk debat. 'Genome editing' is zo'n ontwikkeling.

Dit visiedocument is opgesteld door een commissie bestaande uit de KNAW-leden prof. dr. A.H.J. (Ton) Bisseling, prof. dr. J.L. (Hans) Bos, prof. dr. C.M. (Cock) van Duijn, prof. dr. P.J.J. (Paul) Hooykaas, ondersteund door de secretarissen drs. H.E.D. (Hanneke) van Doorn en dr. J.Ph. (Jean Philippe) de Jong. Het visiedocument bouwt voort op drie documenten van buitenlandse academies (*On Human Gene Editing: International Summit Statement*, Organizing Committee for the International Forum on Human Gene Editing, 3 december 2015; *The Opportunities and Limits of Genome Editing*, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Acatech en Union der deutschen Akademien der Wissenschaften, 2015; *New Breeding Techniques*, EASAC, 2015), het symposium dat werd georganiseerd door de KNAW op 7 september 2016 (*Genome editing, Kansen en grenzen van moderne genetische-modificatietechnieken*), de *Trendanalyse Biotechnologie 2016* opgesteld door COGEM en de Gezondheidsraad en het door COGEM opgestelde document *Signalering en advies CRISPR-Cas; revolutie uit het lab* (CGM/141030-01) uit 2014.

Een concept van dit KNAW-visiedocument is voor commentaar voorgelegd aan:

- Prof. dr. D. (Dirk) Inzé, hoogleraar moleculaire plantenbiologie en -fysiologie, Universiteit Gent, België
- Prof. dr. J.P.M. (Jos) van Putten, hoogleraar infectiebiologie, Universiteit Utrecht
- Prof. dr. S. (Sjoerd) Repping, hoogleraar humane voortplantingsbiologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Prof. dr. I. (Inez) de Beaufort, hoogleraar gezondheidsethiek aan het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

De KNAW is de reviewers veel dank verschuldigd voor hun suggesties. De reviewers dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het rapport.

Dit visiedocument en meer informatie over de activiteiten van de KNAW rond het onderwerp genome editing kunnen worden gevonden op de webpagina: knaw.nl/genome-editing.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
KNAW (november 2016). *Genome Editing, Visiedocument KNAW*. Amsterdam, KNAW.