

Spinoza-premie voor John van der Oost

De Wageningse hoogleraar Microbiologie, prof. John van der Oost, heeft vandaag de Spinozapremie toegekend gekregen. Met het bedrag van 2,5 miljoen euro van deze grootste prijs van de Nederlandse wetenschap gaat hij met zijn groep besteden aan nieuwe onderzoekswegen van het eerder ontdekte immuunsysteem CRISPR in bacteriën, dat nuttig kan worden gemaakt voor . Met nieuwe technieken komt daarbij het genezen van erfelijke aandoeningen bij plant, dier en mens in het verschiet.

‘Het is een geweldige techniek waar we veel mooie dingen mee kunnen doen.’

Heel gericht in de genen knippen

John van der Oost, hoogleraar microbiologie aan Wageningen University & Research, is een van de grondleggers van CRISPR-Cas. Met deze revolutionaire techniek kunnen wetenschappers heel gericht genen verwijderen, toevoegen of veranderen. In 2018 ontvangt Van der Oost voor zijn werk een Spinozapremie van 2,5 miljoen euro.

Tekst: NWO, Nienke Beintema Beeld: NWO, Rafaël Philippen

CRISPR-Cas geldt tegenwoordig als toverwoord in de levenswetenschappen. Wat betekent het eigenlijk?
‘CRISPR-Cas is een moleculair systeem waarmee je op specifieke plekken in DNA een knip kunt aanbrengen. Zo kun je in principe elk gen van elk organisme veranderen. Deze manier van ‘genoom-editing’ is veel makkelijker, nauwkeuriger en efficiënter dan andere vormen van genetische modificatie. Echt revolutionair.’

Welke rol heeft u gespeeld bij de ontdekking hiervan?

‘CRISPR is een jaar of tien geleden ontdekt als systeem in het DNA van bacteriën. Het gaat om DNA waarin kleine stukjes genetische code steeds worden herhaald. In 2005 ontdekten buitenlandse onderzoekers dat er in dat DNA fragmenten zitten die identiek zijn aan stukjes virus-DNA. Daarom dachten ze dat het wellicht een onbekend soort afweersysteem is, waarmee bacteriën zich beschermen tegen virussen. Met andere woorden: een systeem dat het DNA van een binnenkomend virus herkent, om het daarna onschadelijk te maken. Ik vond dit zo spannend klinken dat ik besloot een deel van mijn Vici-onderzoeksgeld te gebruiken om uit te zoeken hoe het CRISPR-systeem werkt. We waren wereldwijd een van de eerste groepen die daaraan begonnen, dus de timing was fantastisch.’

En, wat kwam daaruit?

‘We konden aantonen dat het inderdaad ging om een afweersysteem. We brachten het in bij bacteriën die het zelf niet hadden, en via het design van de CRISPR konden we die bacteriën resistent maken tegen een specifiek virus. We noemden dit een ‘griep prik’ voor bacteriën. En we toonden voor het eerst aan dat CRISPR-Cas geschikt is voor algemene genoom-editing.’

Hoe werkt dat dan?

'Dat CRISPR-DNA, met daarin stukjes virus-DNA, werkt als een database van indringers. Een soort archief met vingerafdrukken. Om die informatie te kunnen gebruiken, moet dat DNA worden overgeschreven in de vorm van RNA, een proces dat we kennen van de normale eiwitsynthese in elke levende cel. In dit geval wordt er CRISPR-RNA gemaakt dat als gids dient om DNA-knippende enzymen zoals Cas naar de juiste plek in het virus-DNA te leiden. Alleen als er een match optreedt, zal Cas aan dat DNA binden en het vervolgens knippen.'

Wat kun je daarmee?

'Zodra het enzym een knip maakt in het DNA van een bepaalde cel, gaan er reparatie-eiwitten aan de slag die die breuk proberen te herstellen. In veel gevallen is zo'n breuk snel gerepareerd, maar vaak gebeurt dat met kleine foutjes die leiden tot inactivatie van dat gen. Maar wat nog veel spannender is: je kunt op de plek van de knip ook een heel nieuw stukje DNA invoegen. Uit een ander organisme, of DNA dat je zelf hebt gemaakt.'

Gebeurt dat al in de praktijk?

'In de biotechnologie wordt dit al volop gebruikt, om micro-organismen en planten bepaalde gewenste eigenschappen te geven. Bij bacteriën en schimmels gebruiken bedrijven de CRISPR-techniek om de productie van bijvoorbeeld biobrandstoffen te verbeteren. Ook in planten werkt het heel goed. In Amerika zijn er bijvoorbeeld appels op de markt die niet meer bruin verkleuren als je ze aansnijdt. Er zijn ook al veel voorbeelden van succesvolle genoom-editing van humane cellen. Je kunt genen bijvoorbeeld heel gericht uitschakelen om te onderzoeken wat precies hun functie is. Een volgende stap is mensen beter maken, maar dat is voor de meeste genetische ziekten nog ver weg. Ik krijg regelmatig mails van mensen die vragen: wanneer kunt u mijn ziekte genezen? Maar met CRISPR kun je natuurlijk nooit alle cellen in een orgaan of weefsel wijzigen. Met de huidige technologie kun je hooguit heel lokaal een deel van de cellen herstellen.'

Voor welke ziekten kan dat een uitkomst zijn?

'Denk bijvoorbeeld aan bloederziekte, waarbij je lever een bepaalde bloedstollingsfactor niet goed aanmaakt. Als je lokaal levercellen zou herstellen, zou de lever die factor wel kunnen aanmaken. Of je kunt witte bloedcellen die deel uitmaken van ons afweersysteem, zodanig wijzigen dat ze veel specifiekere bepaalde kankercellen kunnen aanpakken. Dat zijn prachtige voorbeelden. Maar ik vrees dat CRISPR-Cas voorlopig maar bij een paar genetische ziekten kan helpen. Dat probeer ik mensen uit te leggen: dat ze geen onrealistische verwachtingen moeten hebben.'

Als je een genetisch defect bij een heel jong embryo herstelt, kan het dan uitgroeien tot een gezonde persoon?

'Ja, in theorie moet dat kunnen. Maar dat is nog wel heel ver weg, hoor. En naast de technische uitdagingen spelen daarbij ook allerlei grote ethische vraagstukken.'

Spelen die niet altijd, zodra het gaat om genetische modificatie?

'Ja, er kleeft nog altijd een heel nare bijsmaak aan. Maar in feite is het niets anders dan wat er in de natuur gebeurt. Als er geen uitwisseling van DNA was, dan zouden wij nu nog als bacteriën door de modder kruipen. Wat wij doen is eigenlijk niets nieuws, we doen het alleen veel sneller dan het in de natuur gebeurt. En plantenveredelaars gebruiken al jaren een andere truc: die behandelen het DNA van

planten met radioactieve straling, waardoor er mutaties ontstaan, en uiteindelijk nieuwe varianten. En dat wordt dan wel als "natuurlijk" gezien. Terwijl dat in feite schieten met hagel is: er treden ook veel andere veranderingen bij op. Die planten liggen al snel bij de groenteboer. Met CRISPR kunnen wij nu heel specifieke genen veranderen, naadloos en efficiënt.'

Wat zijn de meest kansrijke toepassingen?

'Je kunt gewassen bijvoorbeeld resistent maken tegen droogte, ziekten of zout. Of je kunt hun opbrengst sterk vergroten. Met de almaar groeiende wereldbevolking kan dat heel belangrijk worden. Je kunt micro-organismen bepaalde medicijnen laten maken, of biobrandstoffen of bioplastics. Kortom, er zijn talloze mogelijkheden. Natuurlijk moeten we heel goed in de gaten houden dat de eindproducten veilig en gezond zijn. Maar die discussie is wat mij betreft nogal uit de bocht gevlogen. Met CRISPR kunnen we heel gericht wijzigingen aanbrengen in het DNA. Het is een geweldige techniek waar we veel mooie dingen mee kunnen doen.'

Weten mensen dat dan onvoldoende?

'Ja, ik denk dat we daar vooral in het verleden steken hebben laten vallen. Dat wij als wetenschappers al tientallen jaren geleden het verhaal van genetische modificatie beter hadden moeten uitleggen. Mensen zeggen: 'Dat wil ik niet op mijn bord'. Neem nu die appel die niet bruin verkleurt. Dat komt door een vrij simpele mutatie. Die is nu door CRISPR-Cas verkregen, maar je had dat ook kunnen doen met radioactieve straling, of door te wachten tot die mutatie vanzelf zou zijn opgetreden. Ik denk dat het vooral belangrijk is om te benadrukken voor welke enorme uitdagingen we staan, van het wereldvoedselprobleem tot klimaatverandering en het opraken van fossiele brandstoffen. We moeten beter uitleggen wat er nu allemaal mogelijk is, maar ook wat de dilemma's zijn.'

Hoe zit het met de regelgeving?

'De regels stammen nog uit een tijd waarin er veel minder kennis was, en veel minder technische mogelijkheden. Ook op Europees niveau moeten we daar meer over praten. Het gaat grote economische consequenties hebben als we nu niet doorpakken. In Amerika is de wetgeving al versoepeld: daar mag modificatie zolang het eindproduct niet te onderscheiden is van wat er in de natuur vanzelf zou kunnen gebeuren. Binnen de KNAW hebben we in 2016 een boodschap opgesteld waarin we met klem vragen om aanpassing van de wetgeving. Ik denk dat we goed kunnen uitleggen waarom dat nodig is.'

Er gonzen al geruchten dat het CRISPR-Cas-werk een Nobelprijs waard is... maar er is veel gesteggel over wie hem dan moet krijgen.

'Ja, dat klopt. Piet Borst voorspelde in een column in *NRC Handelsblad* dat die Nobelprijs zal gaan naar de mensen die aan de spectaculaire humane toepassingen werken. En dus niet naar de microbiologen die de basis daarvoor legden. Dat vond hij jammer. Ik heb hem destijds bedankt voor die column. Maar ik probeer me daar verder niet zo mee bezig te houden. Ik vind de Spinozapremie eigenlijk veel mooier. Dit is helemaal goed zo.'

Wat gaat u doen met die 2,5 miljoen euro?

'Wat betreft bacteriële afweersystemen hebben we nu nog maar het topje van de ijsberg in beeld. Er zijn nog heel veel fundamentele vragen. We hebben in Wageningen de vinger gelegd op een paar

systemen die heel vergelijkbaar zijn met CRISPR-Cas, maar die nét iets anders kunnen. Die wil ik graag verder gaan onderzoeken. En verbeteren, door synthetische varianten te maken. Misschien zijn er wel nóg meer natuurlijke varianten. En zo dromen we maar door, dat is het mooie van ons vak.'

Bron: NWO.