

Doe-het-zelven met DNA: "Wij zijn de eerste generatie die geen slaven hoeven te zijn van hun genen"

Marga van Zundert • 24 januari 2018, 17:02

DeMorgen.



©Zffoto

Met een spoedcursus moleculaire biologie en wat hulp van internet kun je een poging wagen zelf je genen te veranderen. Twee Amerikanen nemen het voortouw bedachten hun eigen gentherapie.

"Wij zijn de eerste generatie die geen slaven hoeven te zijn van hun genen", zegt biohacker Josiah Zayner opgetogen. "Wat je ook van genetische modificatie mag vinden, dat is *mind blowing*." Even later voegt hij de daad bij het woord. Hij spuit DNA in zijn onderarm dat zijn genen kan wijzigen. Dat DNA heeft hij zelf ontworpen, vervolgens besteld op internet en vermenigvuldigd in zijn eigen garage. Het moet hem extra spieren opleveren.

Zayner is waarschijnlijk niet de allereerste die probeert zijn genen te wijzigen buiten het medische circuit om (*zie onderaan*). Uniek aan Zayners doe-het-zelfpoging is dat hij alle stappen zelf zette en dat hij een nieuwe methode gebruikt waardoor een eigen gen definitief verandert. Bovendien doet hij dat bewust in alle openheid.

De biohacker injecteerde zichzelf op een grote biotechconferentie in San Francisco. De livestream van zijn presentatie staat op zijn Facebook-pagina. Toehoorders konden een monster mee naar huis nemen om zijn voorbeeld te volgen. Zayner vindt de medische wereld veel te traag en terughoudend in innovaties, zeker als het gaat om genterapie. "We zijn te bang voor dingen die mis zouden kunnen gaan. Ik ben juist bang voor de dingen die straks niet gebeuren, waarmee we ziekten en armoede kunnen bestrijden."

Hype

“

'Het is niet de regelgeving die tests bij mensen tegenhoudt, er moet nog veel worden uitgezocht over de veiligheid'

Mark Connors, Amerikaanse wetenschapper

Zo denkt ook de Amerikaanse computerprogrammeur Tristan Roberts. Amper twee weken na Zayners actie diende ook hij zich een doe-het-zelf-gentherapie toe. Ook dat was live te volgen via Facebook. Roberts is besmet met hiv maar stopte met virusremmers vanwege de bijwerkingen. De gentherapie zorgt dat zijn lichaam een antilichaam genaamd N6 gaat maken. N6 is een jaar geleden ontdekt bij mensen die resistent zijn tegen hiv (een zeldzaamheid). Het antilichaam maakt bij laboratoriummuizen korte metten met 98 procent van alle hiv-varianten. Roberts spoot DNA in dat het antilichaam produceert en hoopt zichzelf zo te genezen.

Dat DNA kwam niet uit eigen keuken of garage. Roberts gentherapie is bereid door Ascendence Biomedical. Geen medisch bedrijf, maar naar eigen zeggen een 'gedecentraliseerde, autonome organisatie'. Ascendence bestaat uit zelfstandige werkende 'cellen' die "de grote farmaceuten willen uitdagen".

Zayner zegt dat doe-het-zelf-gentherapie niet te stoppen is. En daarin heeft hij waarschijnlijk gelijk. Na een (online)cursus is het niet moeilijk om DNA te ontwerpen dat een gen kan stilleggen, veranderen of toevoegen. Vooral dankzij de ontdekking van CRISPR-cas9, een precies 'DNA-schaartje' dat heel gericht op zoek gaat naar het juiste gen. Het ontworpen DNA is online te bestellen (in cirkelvorm: een plasmide). En met eenvoudige apparatuur en hulpstoffen - ook aan te schaffen in webwinkels - vermenigvuldig je het in de keuken of garage om het vervolgens bij jezelf in te spuiten.

Als hij het kan, redeneert Zayner, kan u het ook en er zullen zeker bedrijfjes zijn die er brood in zien. Hij verwacht dat gentherapie binnenkort zal worden aangeboden in landen waar regelgeving voor genetische modificatie ontbreekt. Dat vreest ook Hidde Haisma, hoogleraar farmaceutische genmodulatie in Groningen. De recente doe-het-zelfacties doen hem denken aan de hype van een paar jaar geleden rondom stamceltherapie waarvoor nog steeds mensen naar verre oorden afreizen. "Maar we hebben gezien dat dit ook dramatisch fout kan gaan."

Spierbundels bij honden

Maar wat als de doe-het-zelfpogingen slagen? Het plasmide dat Zayner inspoot, maakt een 'schaartje' dat in elke cel op zoek gaat naar het gen voor myostatine, een eiwit. Omdat myostatine spiergroei remt, leidt een knip in het gen tot extra spiermassa. Bij muizen en honden levert deze gentherapie superexemplaren op: tot tweemaal zo groot en enorm gespierd. De Belgische witblauw, een imposante vleeskoe, heeft van nature een haperend myostatine-gen. En het Argentijnse Kheiron dat ren- en springpaarden kloont, beweert zo al embryo's voor een superpaard te hebben gemaakt.

Het DNA dat Roberts inspoot bevat geen instructies om een gen te knippen; het DNA breidt de eigen set van genen uit. De bedoeling is dat Roberts cellen het antilichaam gaan maken en het hiv-virus aanvallen. De techniek is alleen in muizen getest.

Zayner relateert zijn eigen poging. "Wil je echt effect zien, dan moet je zeker een paar maanden bijna wekelijks injecties zetten." Hij lijkt het niet van plan, zijn doel is vooral activistisch: genetische modificatie naar de gewone burger brengen.

Maar Roberts heeft hoge verwachtingen. Zijn viruscount steeg na twee weken om daarna te dalen tot onder de beginwaarde, rapporteerde hij half december via Facebook. Maar zulke schommelingen zijn niet uitzonderlijk. "Er is geen duidelijk effect", erkent hij. Behalve wat huiduitslag voelt hij zich prima. Eind deze maand wil hij een nieuwe poging wagen, maar dan met een hogere dosis en met meerdere antilichamen. Ascendence zal ditmaal ook controleren of het N6-antilichaam in zijn bloed zit, dus of de therapie aanslaat.

Haisma is sceptisch over de kans op succes. "De meest waarschijnlijke uitkomst bij beiden is dat er niets gebeurt. Het ingespoten DNA moet naar de celkern om echt effect te hebben. Los rondzwevend DNA wordt snel afgebroken en komt niet zomaar een cel binnen." In gecontroleerde gentherapie loodsen virussen het vreemde DNA meestal de cel in. Juist deze virussen die vreemd DNA op de juiste plek afleveren zonder problemen, zorgen momenteel voor nieuwe successen in gentherapie (*zie onderaan*).

Lichtgevende gist

“

'Waarschijnlijk gebeurt er niets. Los rondzwevend DNA wordt snel afgebroken en komt niet zomaar een cel binnen'

Hidde Haisma, hoogleraar farmaceutische genmodulatie in Groningen

Maar knutselen met virussen is voorlopig nog niet op doe-het-zelfniveau beland. Doe-het-zelvers moeten het doen met 'naakt' DNA. Zayner en Roberts voegden polyethyleenimine toe aan het DNA, een stof die de celwand poreuzer maakt. Bij proefdieren lukt het dan een fractie van het DNA de cel binnen te dringen. Een alternatief is elektroporatie, stroompulsen die de celwand openen, maar dat is nogal pijnlijk.

"De aanpak van Roberts kan ook tot allergie leiden", waarschuwt Haisma. Dat gebeurde eerder in enkele dierexperimenten met epo-gentherapie. Epo is een lichaamseigen hormoon dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert en zo de conditie verbetert. "Sommige apen ontwikkelden een afweer waardoor het aantal rode bloedcellen juist afnam."

Haisma is helder: hij ontraadt iedereen zelf aan zijn of haar genen te sleutelen, met of zonder hulp. "Hoe weet je bijvoorbeeld of je middel bacterievrij is? Als dat N6 zo beloftevol is, dan komt die studie er wel. De FDA heeft tegenwoordig een speciaal traject om middelen versneld te testen."

Ook de ontdekker van het N6-antilichaam, de Amerikaanse wetenschapper Mark Connors, toont zich geen voorstander van Roberts doe-het-zelfactie. "Het is niet de regelgeving die tests bij mensen tegenhoudt, er moet nog veel worden uitgezocht over de veiligheid", stelt hij.

Lucas Evers, hoofd van het Open Wetlab van de Amsterdamse Waag Society dat een biohack-cursus aanbiedt, oordeelt positiever over het doe-het-zelven. Hij volgt Zayner al langer op sociale media, ook omdat de Waag soms gebruikmaakt van de doe-het-zelfkits die Zayner verkoopt via zijn bedrijfje The Odin. Daarmee kun je bijvoorbeeld gist modificeren met CRISPR-cas9 om *glow in the dark*-bier te brouwen.

"Zayner wil gentechnologie democratiseren", zegt Evers. "Hij vertegenwoordigt de soms radicale mentaliteit van Silicon Valley waarbij niets innovatie in de weg hoort te staan." Evers zou iemand met een doe-het-zelfvraag niet ontmoedigen, maar in contact proberen te brengen met deskundigen. "Niet als het doel een lichtgevende tattoo is, maar wel als het gaat om een serieus idee voor genezing. Het zal niet de eerste keer zijn dat een patiënt zelf een oplossing ontdekt."

Evers krijgt dagelijks spam uit China van biotechbedrijfjes die op aanvraag plasmiden leveren. En op internet staan programma's die helpen het juiste DNA te ontwerpen. Dus hij acht doe-het-zelfgentherapie zeker mogelijk. "Maar het is niet legaal, ook al zet je alle stappen zelf", benadrukt hij. In Nederland is voor elk genmodificatie-experiment bij organismen een speciale vergunning nodig. Bij de biohack-cursus kijkt altijd een biologische-veiligheidsfunctionaris, bijvoorbeeld iemand van het RIVM, mee. Dat is standaard als je genetisch gaat modificeren. En de stap tot het daadwerkelijk wijzigen van genen van een gist of bacterie wordt niet gezet.

In Amerika hebben de doe-het-zelfexperimenten vragen opgeroepen. De Amerikaanse Inspectie van voedings- en geneesmiddelen (FDA) liet een waarschuwing uitgaan voor de doe-het-zelfkits van Zayner, en bestempelde ze als illegaal. Dat bestrijdt Zayner. De kits zijn immers bedoeld voor het werken met eencelligen zoals gist. Ze hebben allemaal een 'niet voor humaan gebruik'-etiket. Maar Zayner wijst meteen ook op het in Amerika vrijwel heilige recht op zelfbeschikking.

Doe-het-zelf-gentherapie voor ...

Meer spieren

Een alternatief voor hard trainen of het gebruik van anabolen om spierbundels te kweken, is het genetisch uitschakelen van het eiwit myostatine, een lichaamseigen spiergroeiremmer. Muizen en honden worden tot tweemaal zo groot en erg gespierd. Nadelen lijken er (nog) niet. Bij zes personen met Beckers spierdystrofie is deze gentherapie in 2015 getest. Vier van de zes wonnen aan spierkracht. Biohacker Josiah Zayner maakte zelf onlangs het benodigde DNA en spoot het in.

Hiv-genezing

Sommige mensen blijken van nature immuun voor hiv. Ze hebben antilichamen die het virus opruimen. Door DNA dat het antilichaam maakt aan je eigen genenset toe te voegen, zou de ziekte misschien bedwongen kunnen worden. In muizen en apen is het effectief. Een eerste test bij vijfduizend mensen die risico lopen op besmetting is onlangs gestart. De Amerikaan Tristan Roberts, zelf seropositief, wilde niet wachten. Hij injecteerde zichzelf met DNA dat het antilichaam N6 aanmaakt.

Extra adem

Epo is berucht in de wielerved. Een extra shot van het hormoon zou het uithoudingsvermogen vergroten. Sinds synthetisch epo kan worden opgespoord, zouden sommige topsporters hun toevlucht zoeken in 'gendoping'. In plaats van het hormoon zelf, spuiten ze DNA in dat zorgt voor extra epo. Deze doping is nog niet traceerbaar. Epo-gentherapie is nooit officieel getest in mensen. Het werkt in muizen. Bij apen trad soms een afweerreactie op.

Verjonging

Gedurende je leven worden de telomeren, de uiteinden van je DNA, korter. Wanneer de telomeren 'op' zijn, sterft een cel. Het enzym telomerase kan telomeren verlengen. Labmuizen leven zo tot 20 procent langer. Maar de therapie is omstreden. Kankercellen produceren veel telomerase wat ze onsterfelijk maakt. Elizabeth Parrish, CEO van anti-verouderingsbedrijf BioViva, beweert in 2015 telomerase-gentherapie te hebben ondergaan in Columbia. Het zou haar DNA twintig jaar hebben

verjongd, een oncontroleerbare claim. Ook microbioloog Brian Hanley, een zestiger, zegt zichzelf te hebben verjongd met genterapie. Hij gebruikt het groeihormoon GHRH dat op jeugdige leeftijd in hogere concentraties in je lijf zit. Het is eerder getest bij honden. Hanley ontwikkelt meerdere genterapieën in zijn eenmansbedrijf Butterfly Sciences.

Genterapie terug van weggeweest

Begin jaren negentig vonden de allereerste experimenten met genterapie plaats. Er was onder meer succes bij kinderen met de immuunziekte SCID ('bubbleboosyndroom', een aandoening waarbij kinderen geboren worden zonder afweersysteem). Maar na twee plotse sterfgevallen en het ontstaan van leukemie door de genterapie kwamen de tests tot stilstand.

De afgelopen jaren zijn met preciezer technieken weer successen geboekt. De lezers van wetenschapsblad *Science* kozen genterapie bij kinderen met de erfelijke spierziekte SMA tot grootste doorbraak van 2017. Vijftien baby's kregen genterapie: een virus vervangt het haperende SMN-gen door een werkend exemplaar. Alle kinderen waren twintig maanden later nog in leven en de meeste konden lopen, zelfs rennen. Zonder therapie worden de kinderen meestal niet ouder dan twee jaar.

Indrukwekkend was ook de redding van een Italiaans jongetje met de ongeneeslijke, erfelijke huidziekte epidermolysis bullosa waarbij continu blaren op de huid ontstaan die akelige huidinfectie veroorzaken. Artsen namen huidcellen af en corrigeerden in het lab de DNA-fout. Ze kweekten de verbeterde huidcellen op en gaven de jongen huidtransplantaties die zijn leven redde.