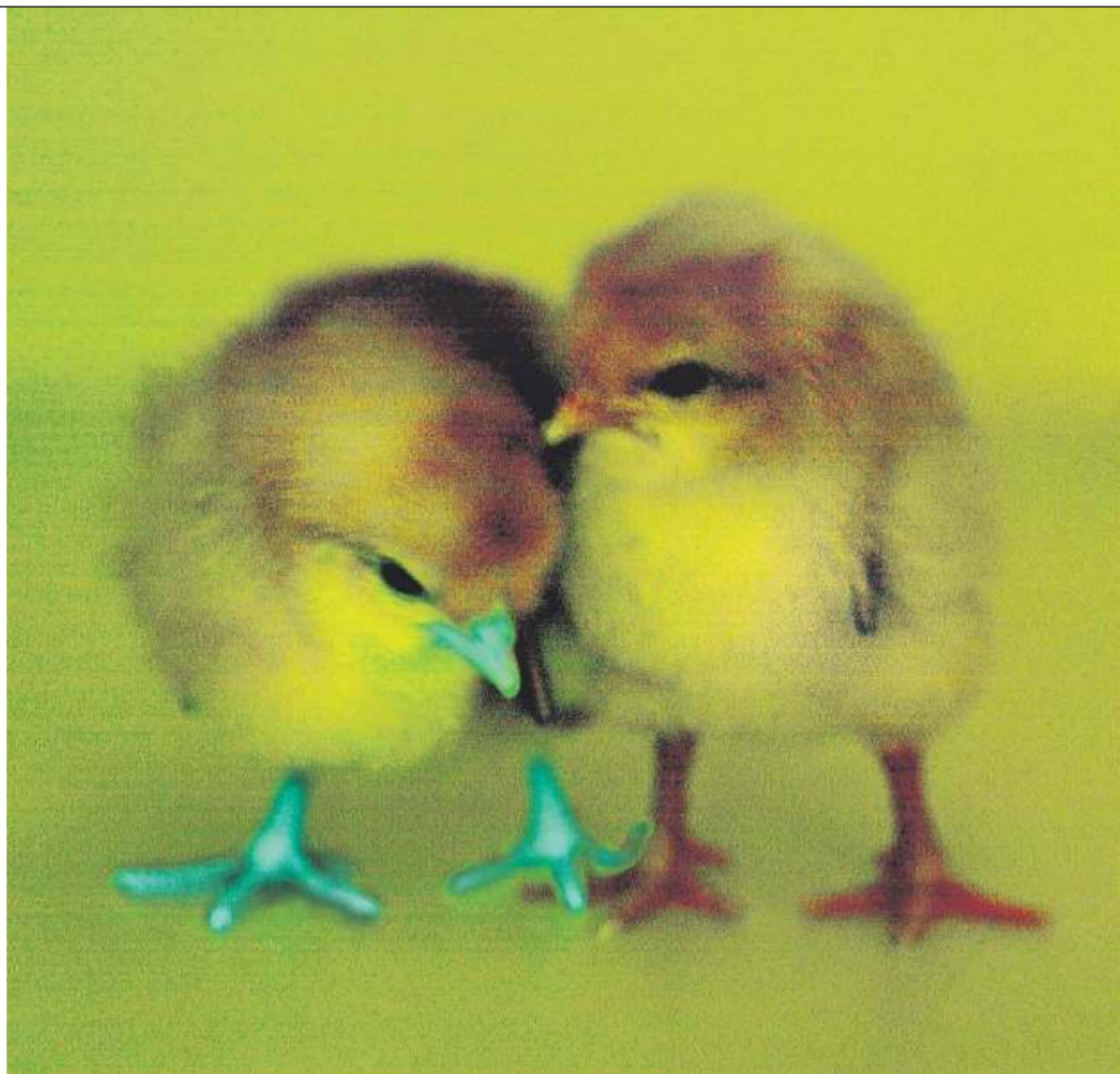


GENTECHNOLOGIE

Koelen met lactosevrije melk, vissen die verkleuren in giftig water – steeds meer dieren worden genetisch aangepast. In Wageningen wordt nu gewerkt aan kippen met fluorescerende eieren.

Marianne Heselmans



De universiteit van Edinburgh heeft kippen genetisch zo aangepast dat ze geboren worden met fluorescerende snavels en pootjes. FOTO NORRIE RUSSELL

Afgelopen maandag acht uur. Beneden bij het ministerie van EL&I is niemand. Er zou een hoorzitting zijn over kippen die Wageningen UR genetisch wil gaan modificeren. Kippen die eieren leggen met groen fluorescerende mannelijke embryo's. Maar geen enkele organisatie had zich ervoor aangemeld, zelfs de Dierenbescherming niet. Vandaar dat de Commissie Biotechnologie voor Dieren, die de bezwaren tegen dit kippenonderzoek had moeten aanhoren, de zitting maar afgelastte. Opmerkelijk, want deze nieuwe Wageningse kippen zouden de eerste nieuwe gentechnologische landbouwhuisdieren in Nederland zijn sinds de geboorte van stier Herman in 1991.

En nu mag Wageningen UR Livestock Research dus vrijwel zeker kippen gaan maken vier eieren groen fluoresceren als er een haantje uit gaat komen. Met deze kippen zoekt het instituut een oplossing voor het massale doden van haantjes in de legkippenindustrie. Alleen al in Europa moeten de kuikenbedrijven jaarlijks 400 miljoen levende haantjes vergassen of versnipperen. Nadat ze eerst voor niks zijn uitgebroed, en medewerkers ze hebben geselecteerd door te kijken naar de veerpenen, die bij henen langer zijn dan bij hennen. Met de nieuwe kippen kunnen kuikenbedrijven de eieren met onbebroede mannelijk embryo's selecteren en vernietigen.

Voor deze handige eigenschap krijgen de kippen een synthetisch gemaakt stukje DNA in het erfelijk materiaal. Op zo'n manier dat alleen eieren met mannelijke embryo's groen fluoresceren. Vrouwelijke embryo's – de latere legkippen – hebben dat synthetisch DNA-stukje niet en blijven donker. De aankomende staatssecretaris van Landbouw moet voor zulke bijzondere landbouwhuisdieren zelf toestemming geven. Nu de hoorzitting op 8 oktober niet doorging, is er grote kans dat hij of zij binnenkort ja zegt.

Maar het is nog onzeker of deze Wageningse kippen ook ooit bij de kippenindustrie belanden. “We krijgen alleen toestemming voor een de-

De kip met de groene eieren

monstratieproject”, benadrukt kippenonderzoeker Henri Woelders van Wageningen UR. “We gaan eerst na of het technisch mogelijk is om zulke kippen te maken en of het welzijn wordt aangetast. En dan willen we de discussie verduidelijken: wil de maatschappij zulke legkippen?”

Posters

In 1994 was gentechnologie voor niet-medische toepassingen als gezondere voeding of efficiëntere productie in Nederland omstreven. Lerend waren de posters van de Dierenbescherming op stations, van halfbloede moeders met een baby aan een koeienuei. De Dierenbescherming had haar pijlen gericht op de toen wereldberoemde stier Herman van het Leidse bedrijf Pharming. De Nederlandse stier was het eerste rund ter wereld met een menselijk gen in zijn erfelijk materiaal. Zijn dochters zouden het menselijk lactoferrine in de koeienmelk maken. Pharming wilde dit eiwit, een belangrijk bestanddeel van moedermelk, aanvankelijk ontwikkelen als ingrediënt voor in babyvoeding. Hermans nakomelingen maakten inderdaad menselijk lactoferrine aan, maar minder dan gedacht omdat de technologie nog niet zo goed werkte. Pharming verhuisde zijn experimentele koeienkudde naar Amerika (inmiddels verkocht), en in Nederland kwam er een strenge ethische adviescommissie, de Commissie Biotechnologie voor Dieren. Die

ging opereren volgens het ‘niet-ten-zij’-principe. Genetische modificatie van dieren mag niet, tenzij het doel van groot belang is en er geen alternatieven zijn. Daarna zijn er geen verzoeken voor projecten geweest, op de Wageningse kippen na.

Intussen hebben buitenlandse laboratoria al heel wat nieuwe dieren gemaakt. Neem het Roslin Instituut in Edinburgh, waarmee de Wageningse kippen samenwerken. In de stal ervan kakelen de kippen even hard als de kippen in Barneveld. En ze zien er ook hetzelfde uit. “Ze groeien goed”, verzekert onderzoeker Adrian Sherman, terwijl hij de Nederlandse bezoeker rondleidt. “En ze gedragen zich ook hetzelfde als gewone kippen.” De biotechnoloog geeft een beschermende bril, doet het licht uit, pakt een kip en zet er een blauw schijnende lamp op. Blijkt die kip ineens fel oplichtende groene poten en een groene snavel te hebben. “En kijk nou eens”, Sherman strijkt de veren naar achteren. Ook de huid licht prachtig groen op.

De fluorescerende kip is een show-kip, gemaakt om bezoekers te laten zien dat het écht mogelijk is om kippen eiwitten te laten maken die hele-

Er zijn fluorescerende puppies, zijdeaapjes, katten en varkens

het ‘kwallen-gen’ aan is gekoppeld, verkleuren de visjes door een bepaalde gifstof; een stuk DNA dat gevoelig is voor het gif (een zogenaamde promotor) is gekoppeld aan een gen voor fluorescentie. ‘Met één blik op het water zie je of er een gif in zit’, schreef de NUS in januari trots op zijn website. De NUS werkt ook aan visjes waarmee de temperatuur is vast te stellen, door het fluorescentiegen te koppelen aan een temperatuurgevoelig gen.

Er worden ook allerlei varianten gemaakt op koeien, geiten en schapen. Zo werd in augustus in Xinjiang, West-China, het schaapje Peng Peng geboren. Hij heeft in zijn erfelijk materiaal een gen van een rondworm, waardoor hij in zijn vet extra veel van de gezond geachte visvetzuren heeft. De eigenaar is het razendsnel gegroeide biotechnologiebedrijf Beijing Genomics Institute (BGI), dat nu ook een vestiging in Koppenhagen heeft. Verschillende landbouwkundige instituten, waaronder in Brazilië en Nieuw-Zeeland, hebben kuddes van zo'n driehonderd koeien of geiten lopen met menselijk lactoferrine en/of lysozym in de melk – beide belangrijke bestanddelen van moedermelk, en te ontwikkelen als gezond voedingsingrediënt. De Landbouwniversiteit in Mongolië wacht nu op de geboorte van de eerste kalveren die lactose-vrije melk gaan maken tegen allergie, en zo hopen onderzoekers in Dubai volgend jaar de eerste kamelen te zien grazen met melk die insuline bevat.

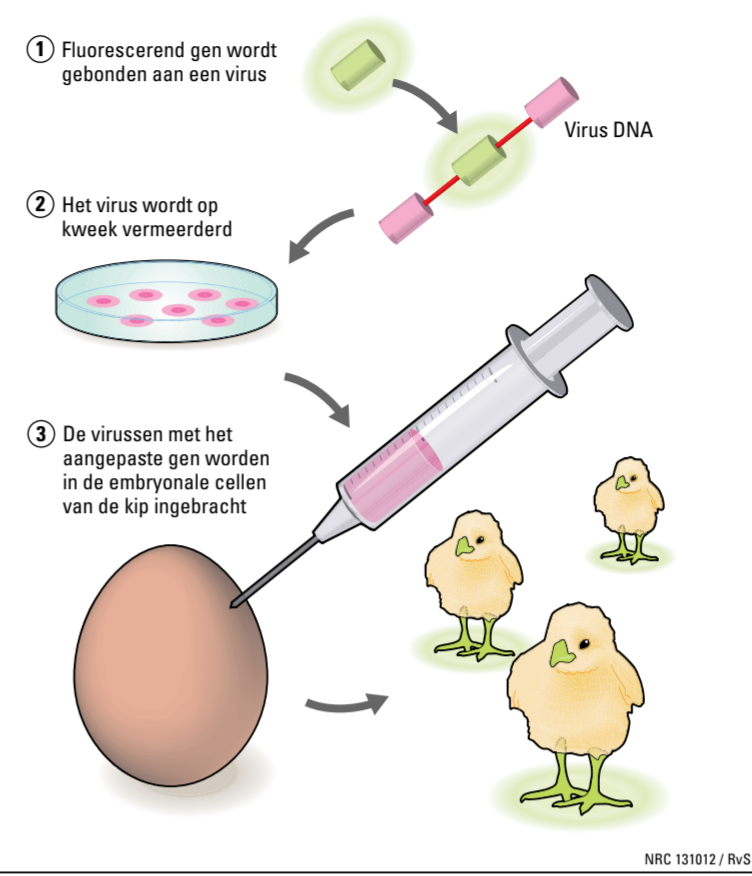
Vogelgriep

Adrian Sherman heeft bij het Roslin Instituut enkele honderden kippen gemaakt. Sinds zijn eerste kip in 1994 is de techniek vijf keer efficiënter geworden. Aanvankelijk bracht maar 10 procent van de met soortvreemd DNA behandelde embryoniën het tot een levensvatbare kip. Nu is dat de helft. Het instituut heeft inmiddels zeven soorten kippen gemaakt, waaronder twee die een medicijn in het eiwit produceren (interferon en een tumorbestrijder, M1R24). De ‘gouden kip’ lijkt op dit moment de kip die geen vogelgriep kan overbrengen – ook van dit type

Zo maak je ‘groen’ ei

1. De dieronderzoekers in Lelystad bestellen bij het Amerikaanse GenTarget synthetisch gemaakt DNA. Een deel ervan is het gen dat codeert voor een groen fluorescerend eiwit, een ander deel zorgt ervoor dat het synthetisch stukje DNA zich in het (veel grotere stuk) DNA van de kip kan nestelen.
2. Vervolgens brengen ze het synthetisch DNA met een heel fijne injectienaald in de piepjonge embryo's – de kiemen – van ongeveer 160 bevruchte kippeneieren. Sommige van de ongeveer 20.000 kiemcellen zullen de vector opnemen.
3. Zo ontstaan ‘mozaiekkippen’ waarbij een deel van de organen en weefsels fluoresceert. Uit die ‘mozaiekkippen’ selecteren de onderzoekers de haantjes waarbij het gen voor het fluorescerend eiwit ook in de zaadcellen zit.
4. Daarvan worden de hanen geselecteerd met het fluorescentiegen op het zogenaamde ‘Z-chromosoom’, waarvan mannetjes er twee hebben en vrouwtjes één.
5. Ten slotte volgt een kruisingsprogramma met als resultaat bevruchte broedeieren waarbij alleen de ‘mannelijke’ eieren gegarandeerd een Z-chromosoom met een fluorescentiegen erin hebben. De vrouwelijke eieren hebben dit chromosoom niet.

Zo maak je fluorescerende kippen



NRC 131012 / RvS



Een kat, die in 2007 in Zuid-Korea werd gemodificeerd, licht rood op in het donker. FOTO EPA

stonden er in de stal een paar druk te kakelen. Ze maakt een bepaald molecuul aan, een piepklein stukje virus-RNA, dat bindt aan een cruciaal enzym dat het virus nodig heeft om zichzelf in de kip te vermeerderen. Hiermee wordt de kip wel ziek, maar kan ze de ziekte niet overbrengen.

Het bewijs dat zo'n kip gemaakt kan worden is er (gepubliceerd in *Science* van 14 januari 2011). En omdat 60 procent van de wereldmarkt in handen is van maar een paar kuikenleveranciers, hoeven niet eens zo veel kippenrassen te worden aangepast. “Maar de kippenindustrie durft nog geen samenwerking aan”, vertelt Sherman. “Vraag iemand hier in de straat: zou je eieren van genetica-dieren willen eten, en hij zegt nee.”

Inmiddels is er één product van GM-vee op de markt: het medicijn M1R24, bedoeld om bloedstolling te voorkomen bij patiënten met een zeldzame, erfelijke bloedziekte. Het

medisch eiwit komt uit de melk van geiten van het Amerikaanse GTC Therapeutics. Het Leidse Pharming hoopt spoedig zijn eerste medicijn uit konijnmelk op de markt te kunnen brengen, voor patiënten met een zeldzaam erfelijke vorm van de huidaandoening angio-oedeem.

Maar producten die met voedsel of kleding van doen hebben – bijvoorbeeld wol die sneller loslaat van schapen, of gezonde voedingsingrediënten – zijn nog nergens op de markt. Een hoofdpijndossier in de VS is nu de genzalm die twee keer zo snel groeit als gewone gekweekte zalm – in 2000 gemaakt door het Amerikaanse bedrijf Aquabounty. De Voedsel- en medicijnautoriteit (FDA) buigt zich nu al zeker zes jaar over de vraag of het veilig is hem op de markt te brengen. Visserijonderzoekers vrezen dat die zalm, eenmaal in commerciële bassins, sowieso een keer gaat ontsnappen. In december 2010

Modificeren van kippen voorkomt doden van 45 miljoen eendagshaantjes



Affiche waarmee de Dierenbescherming in 1994 protesteerde tegen de stier Herman.

Vijf alternatieven voor doden van eendagshaantjes

Jaarlijks doden de Nederlandse kuikenbedrijven 45 miljoen eendagshaantjes via bedwelming met koolstofdioxide. 85 procent hiervan wordt ingevroren en geëxporteerd als diervoeding naar diertuinen en particuliere reptielhouders. Het voormalige ministerie van LNV zoekt sinds 2006 naar alternatieven voor dit massale doden. In 2008 leken genkippen met fluorescerende eieren nog geen populaire oplossing. Dat is althans te concluderen uit het publieksonderzoek dat Wageningen UR en het Rathenau Instituut toen deden. De onderzoekers ondervroegen meer dan 1.000 burgers in workshops en via enquêtes. Slechts 10 procent prefereerde fluorescerende eieren als oplossing. Populairder was de zogeheten combikip – 24 procent van de ondervraagden had hier een voorkeur voor. De combikip is in feite een kip zoals vroeger op de landjes scharrelde: eentje die redelijk eieren legt, en ook nog smakelijk genoeg is – de haantjes zouden dan opgekweekt kunnen worden voor het vlees, in plaats van gedood. Vervolgens ontdekte Wageningen UR dat aan alle alternatieven nadelen zitten, als ze al technisch haalbaar zijn. De combikippen vragen twee keer

zoveel voer en ruimte dan gespecialiseerde leg- en vleeskippen, berekend door diertuinen en economen. Waardoor ook de prijs en de ecologische voetafdruk twee keer zo hoog zouden worden. De groep van Henri Woelders heeft geprobeerd al vóór de bevruchting te voorspellen of uit het ei een haan gaat komen. Dit deden ze door bij 144 onbebroede eieren de concentratie van hormonen zoals oestradiol en testosteron te bepalen. Maar ze konden geen verband vinden met het geslacht. Haantjes- en hennetjesembryo's kunnen wel onderscheiden worden aan de hormonen twee weken na bevruchting. Maar het doden van twee weken oude embryo's scoorde in het publieksonderzoek het laagst van alle voorgedachte oplossingen. Ook probeerden de diertuinen de kippen meer hennen te laten leggen, onder andere door ze minder voer te geven. Maar dit lukte maar tot 70 procent. Bovendien lijkt zo'n oplossing niet fijn voor kippen. Ten slotte heeft niets doen ook nadelen. “In Nederland gaat nu wel 85 procent van de dode eendagshaantjes naar diertuinen”, zegt Henri Woelders. “Maar in het buitenland worden veel van de haantjes gewoon weggegooid.”

varkens en zijn moleculen hebben we bij de FDA ingeleverd”, vertelde hij in juni, op een workshop over genetica in Nederland. “In groei en ziektes zagen we geen verschillen met de controlegroep.” Maar de varkensbedrijven wilden maar niet samenwerken en zijn universiteit kreeg er geen voer van. In juni zijn de laatste ‘milieuvarkens’ gedood. Forsberg: “We hebben het sperma ingevroren. En nu bekijk ik met een Chinese universiteit of zij dit kunnen gebruiken.”

Sherman verwacht dat de publieke perceptie nog wel zal veranderen. Bijvoorbeeld na een volgende grote uitbraak van vogelgriep waarbij miljoenen kippen moeten worden ‘geruimd’. Terwijl zo'n uitbraak met de Schotse genkippen wellicht minder ernstig zou zijn. En, zegt Sherman ook, de kippen van het Roslin Instituut hebben tot nog toe geen slechte pers gekregen. Noch zijn ze het speerpunt geweest van actiegroepen. “Maar we zijn niet meer zo optimistisch als in 1994. Toen dachten we kippen dat er binnen tien jaar transgene kippen op de markt zouden zijn. Nu denken we eerder in decennia.”

Dilemma

Voor de Dierenbescherming is het Wageningse demonstratieproject inmiddels een dermate ingewikkelde casus dat ze er op dit moment geen campagne op durft te voeren. “We zijn tegen genetische manipulatie”, zegt Marijke de Jong. “Maar het doden van zoveel haantjes vinden we natuurlijk ook niet goed. De combikip die zowel eieren legt als smakelijk is, heeft onze voorkeur. Maar haar duurdere producten zullen weinig mensen kopen.” De Jong zat aanvankelijk in de klankbordgroep van het onderzoek naar alternatieven voor het doden van de eendagshaantjes (zie kader). Toen echter de conclusies “te veel gingen in de richting van genetische manipulatie”, trok ze zich terug. Ze denkt niet dat het zijn had gehad als ze maandag naar de hoorzitting was geweest. “We hadden er geen informatie kunnen geven die de commissie nog niet had. We wegen de alternatieven anders, maar onze ervaring is dat daar niks mee wordt gedaan.”