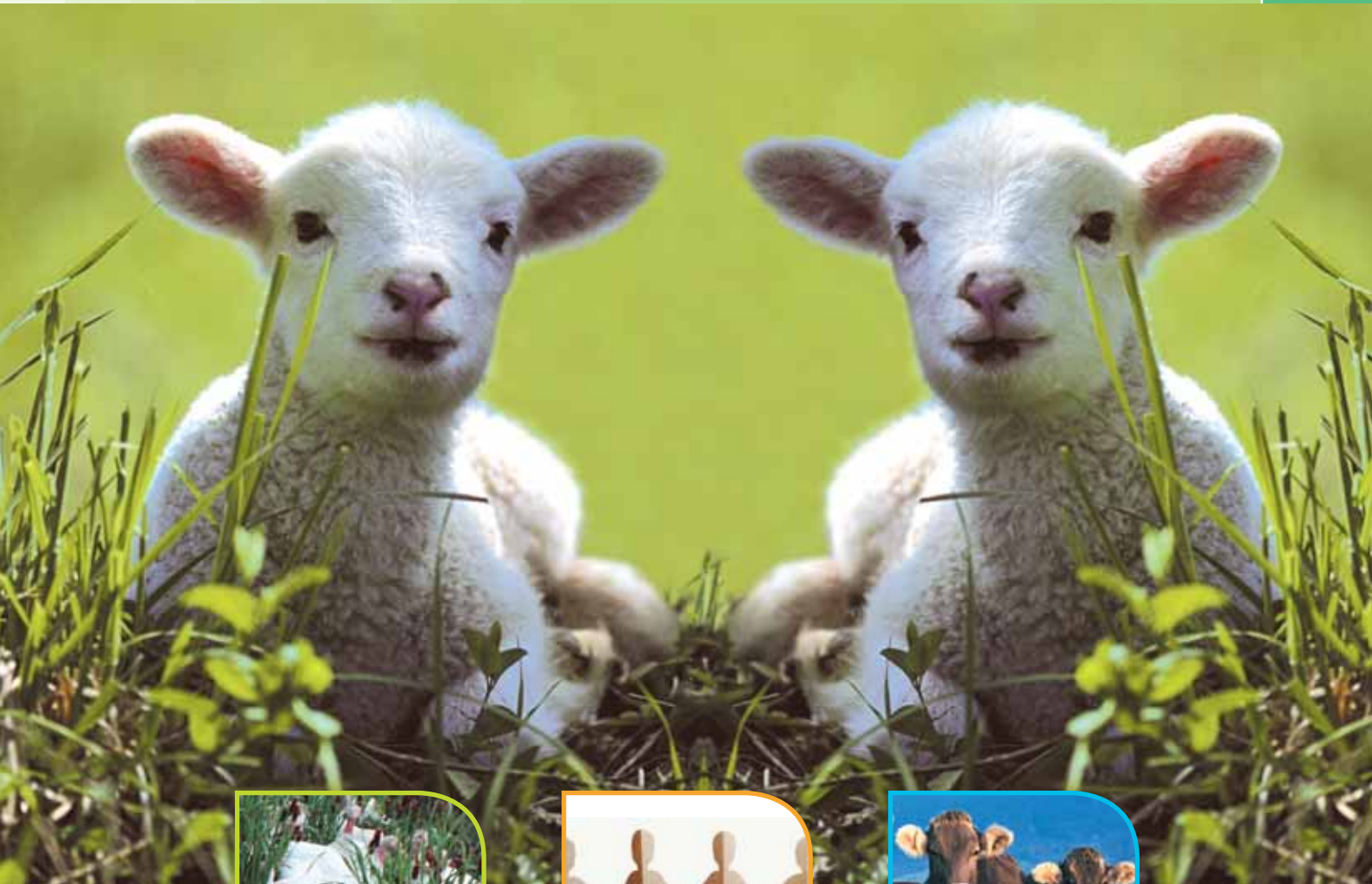


Klonen en celkerntransplantatie



VIB is een interuniversitair non-profit-onderzoeksinstituut in de levenswetenschappen. Meer dan 1000 wetenschappers en technici verrichten er basisonderzoek naar de moleculaire mechanismen die instaan voor de werking van het menselijk lichaam, planten en micro-organismen. Dankzij een hechte associatie met vier Vlaamse universiteiten - UGent, K.U.Leuven, Universiteit Antwerpen en Vrije Universiteit Brussel - en een stevig investeringsprogramma bundelt VIB de krachten van 65 onderzoeksgroepen in één instituut. Hun onderzoek heeft als doel nieuwe kennis te verwerven die het inzicht in de moleculaire mechanismen van het leven fundamenteel verbeteren. Met zijn beleid van technologietransfer wil VIB deze kennis omzetten in producten ten dienste van de consument en de patiënt. Daarnaast informeert VIB de Vlaamse bevolking over de ontdekkingen en ontwikkelingen in de levenswetenschappen. Via een breed gamma aan wetenschappelijk onderbouwde informatiedragers en 'communicatieve' activiteiten is het een volwaardig kenniscentrum geworden dat de diverse aspecten van de biotechnologie in de levenswetenschappen belicht.



www.vib.be • info@vib.be

2007, vierde druk, herziene uitgave



1



2



3



4

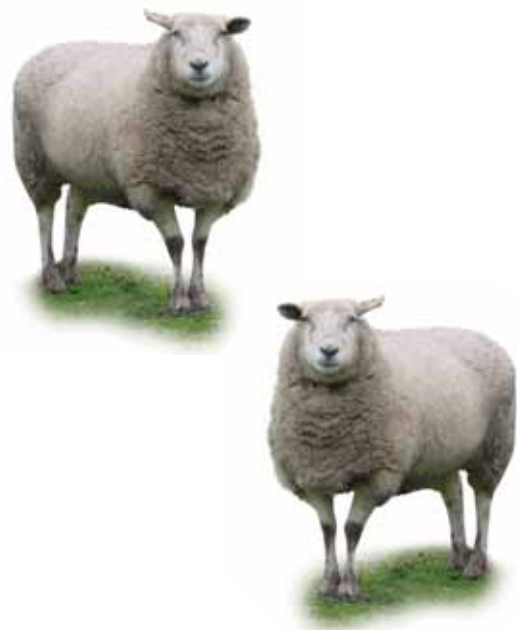
een **kijk** op

Klonen en celkerntransplantatie

Dolly of Superman?

Februari 1997. Schotse onderzoekers onder leiding van Ian Wilmut verklaren de vaders te zijn van Dolly, een lammetje dat in juli 1996 geboren werd. Het onderzoeksteam zou een genetisch identieke kopie hebben gemaakt van een volwassen schaap. Dolly haalt meteen alle voorpagina's. Sciencefiction lijkt werkelijkheid te zijn geworden: biologen zijn er voor het eerst in geslaagd een volledig levend wezen voort te brengen uit één enkele volwassen lichaamscel.

Toch blijven enkele wetenschappers twifelen: is dit niet veel geblaat voor weinig wol? Kan Dolly echt zijn voortgekomen uit één volwassen cel? Amper een jaar later moeten ze hun scepsis laten varen als blijkt dat andere onderzoekers het experiment herhalen: eerst met muizen, later ook met ratten, runderen, varkens en geiten.



Het wetenschappelijke en maatschappelijke debat over klonen is daarmee eens en voor altijd geopend, want verschillende evoluties in het onderzoek zullen het op geen enkel moment laten verstommen.

November 2001. Een Amerikaans bedrijf stelt het eerste gekloonde menselijke embryo voor. Het deelt zich tot het zescellige stadium.

December 2002. Het bedrijf Clonaid meldt de geboorte van de eerste menselijke kloonbaby: Eve, het kind van een Amerikaans stel dat een kloon zou zijn van haar 31-jarige moeder. Clonaid levert echter nooit bewijzen en weigert mee te werken aan onafhankelijk onderzoek.

Februari 2003. Een dierenarts laat Dolly inslapen omwille van een longontsteking. Ze is amper 6 jaar oud, veel te jong om te sterven.

Februari 2004. Zuid-Koreaanse wetenschappers halen stamcellen uit gekloonde menselijke embryo's.

December 2004. Clonaid kondigt de geboorte van 13 kloonkinderen aan, maar wil hun identiteit niet vrijgeven.

Mei 2005. De Zuid-Koreaanse wetenschappers klonen 'op maat gemaakte' stamcellen.

December 2005. Bekend raakt dat de Zuid-Koreaanse onderzoekers op een aantal punten fraude hebben gepleegd in hun publicaties. De gemelde doorbraken zijn daarom verdacht.

...

Ken uw kloon

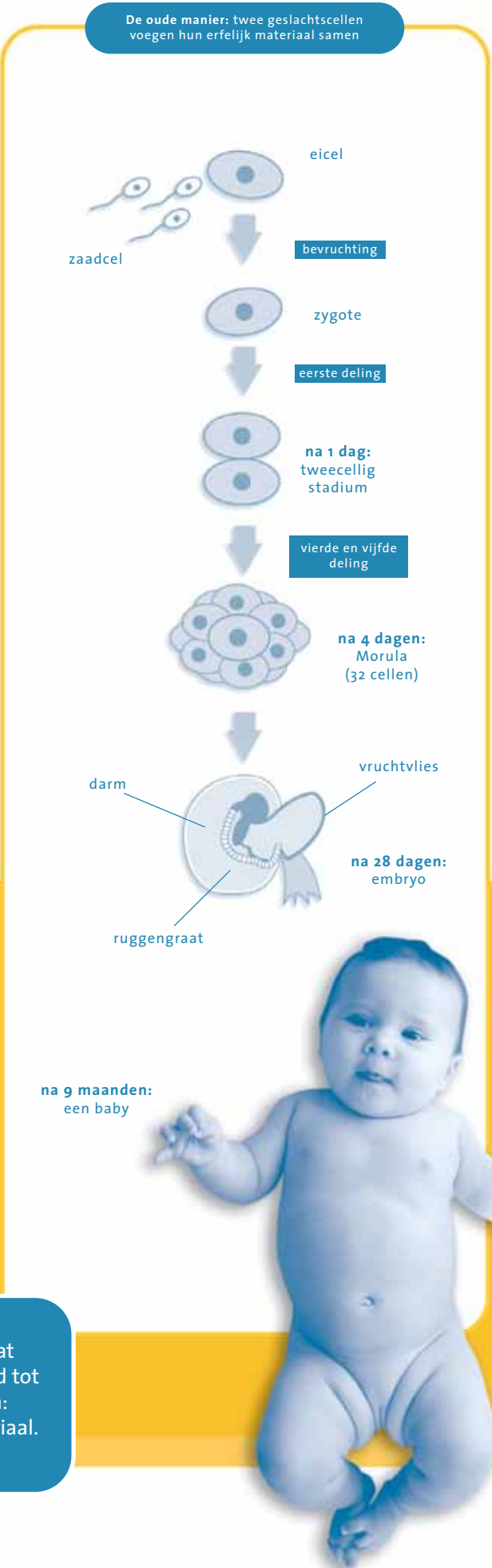
Bloempjes, bijtjes...

Je herinnert je het vast nog uit de voorlichtingsles: nieuw leven ontstaat normaal gesproken wanneer een zaadcel en een eicel met elkaar versmelten. Het gaat hier om twee bijzondere soorten cellen, want ze bevatten elk de helft van het erfelijk materiaal van een gewone cel.

Een menselijke cel telt 46 chromosomen (een chromosoom is een draadvormige structuur in de celkern die de erfelijke eigenschappen opslaat). De zaadcel en de eicel hebben elk 23 chromosomen, samen dus 46.

Door de versmelting van de twee cellen komen de erfelijke eigenschappen van de vader en de moeder bij elkaar en ontstaat er een nieuwe en unieke mens.

Lees meer over erfelijkheid in de VIB-brochure 'Erfelijkheid bij de mens: aan genen zijde'



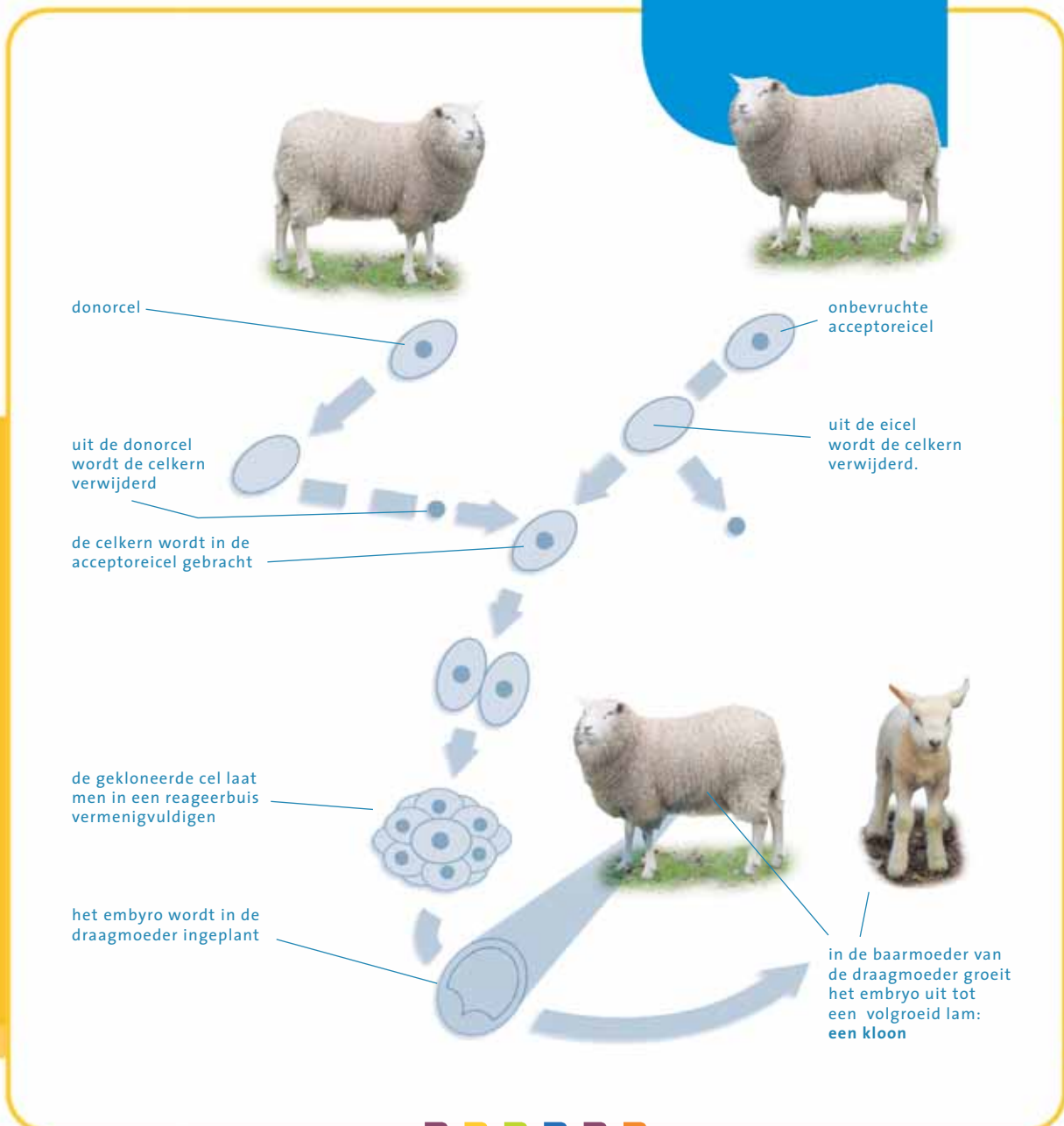
De celkern bevat het DNA, opgerold tot chromosomen: ons erfelijk materiaal.



... en lammeren

Bij Dolly ging het net even anders. Zij werd voortgebracht door middel van **celkerntransplantatie**: de kern van een volwassen cel, inclusief alle chromosomen, werd overgebracht naar een eicel waaruit de oorspronkelijke kern was verwijderd. Uit die cel groeide een volwassen dier. Dat dier was nieuw, maar niet uniek, want zijn erfelijke eigenschappen waren identiek aan die van de donor van de overgeplante celkern. Het dier was dus een **kloon**.

De nieuwe manier: de chromosomen van een volwassen cel worden overgebracht naar een 'lege' eicel.



Niets nieuws onder de zon?



Klonen zijn in feite niet zo nieuw. Ze komen ook voor in de natuur. Zo bestaan er bijvoorbeeld heel wat plantensoorten die zich ongeslachtelijk voortplanten. De producten van zo'n voortplanting zijn eveneens klonen. Een ander voorbeeld vinden we dichterbij huis, bij de eeneiige tweelingen. Zij ontstaan wanneer een normaal bevruchte eicel zich voor het eerst heeft gedeeld en de twee nieuwe cellen van elkaar loskomen om elk afzonderlijk uit te groeien tot een volwassen individu. Eeneiige tweelingen zijn om die reden ook altijd van hetzelfde geslacht.

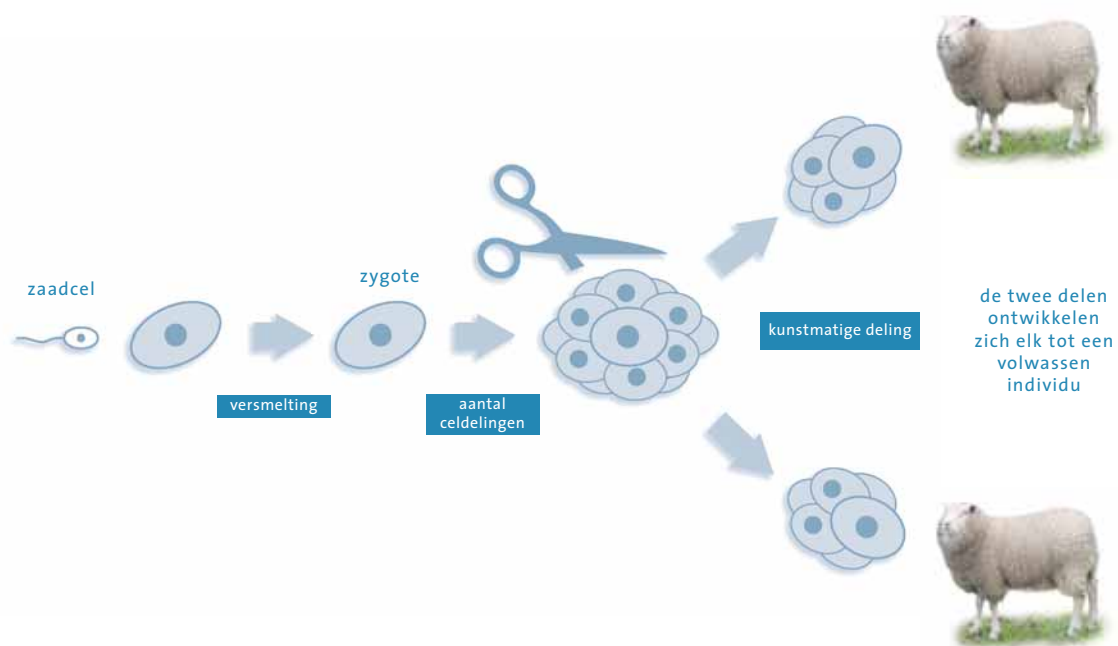
Het ontstaan van een eeneiige tweeling gaat steeds gepaard met de normale versmelting van een mannelijke en een vrouwelijke geslachtscel. Bij celkertransplantatie is dat niet het geval. De kloon heeft hetzelfde erfelijke materiaal (DNA) als de cel waaruit hij voortkomt, alsof het een tweelingsbroer of -zus betrof.

De term 'klonen' wordt verder ook gebruikt wanneer men bewust een tweeling of een vierling maakt door de splitsing van een embryo dat normaal is ontstaan.



Vermelden we tot slot nog dat niet alle tweelingen eeneiig zijn. Twee-eiige tweelingen ontstaan wanneer de vrouw niet één, maar twee eicellen tegelijk produceert en beide eicellen bevrucht raken. Eeneiige tweelingen zijn dus klonen van elkaar, twee-eiige tweelingen zijn dat niet.

Embryosplitsing in het laboratorium



Therapeutisch en reproductief

In de discussie over de aanvaardbaarheid en wenselijkheid van klonen is het erg belangrijk onderscheid te maken tussen twee heel verschillende toepassingen van de techniek. Immers, celkerntransplantatie kan men niet alleen gebruiken om volledige individuen te reproduceren, maar ook om cellen en weefsels te maken voor medische toepassingen. Het eerste gebruik van celkerntransplantatie noemen we **'reproductief klonen'**, het tweede **'therapeutisch klonen'**.

Celkerntransplantatie biedt nog bijkomende mogelijkheden. Dit zowel in het onderzoek naar het verouderingsproces en de daarmee gepaard gaande veranderingen aan het erfelijk materiaal, als in de studie van de vroege embryonale ontwikkeling. Voor dergelijk onderzoek gebruikt men vooral dierlijke cellen, bijvoorbeeld van muizen.

Therapeutisch klonen

Therapeutisch klonen is het gebruik van celkerntransplantatie om cellen of weefsels te maken die voor medische doeleinden kunnen worden gebruikt.

Op dit moment doet men al behoorlijk veel onderzoek met het oog op de behandeling van bepaalde ziekten waarbij sprake is van het niet goed functioneren of degenereren van bepaalde cellen (bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, of bepaalde vormen van suikerziekte). Dergelijke ziekten kan men genezen door de zieke cellen te vervangen door cellen die wel goed functioneren. In feite gaat het hier dus om transplantatie. Tot op heden gebruikt men voor deze transplantatie cellen die niet afkomstig zijn van de patiënt (bijvoorbeeld dierlijke cellen of menselijke embryonale cellen). Het probleem is echter dat dergelijke cellen gemakkelijk worden afgestoten. Een oplossing wordt geboden door in de cellen die men transplanteert erfelijk materiaal van de patiënt in te brengen, zodat diens lichaam de cellen 'herkent.'

Celkerntransplantatie maakt het mogelijk 'lichaamseigen' cellen aan te maken, en wel als volgt: men voert een celkerntransplantatie uit op een 'lege' eicel en zet die aan tot deling. Uit dit embryo isoleert men dan de zogenaamde 'embryonale stamcellen' (cellen van een heel vroeg embryo die men in een reageerbuis kan kweken en vermenigvuldigen). Deze 'blanco' cellen zijn elk op zich in staat om uit te groeien tot een veelheid aan celtypen en weefsels. Zodra men gekloonde stamcellen heeft met hetzelfde erfelijke materiaal als dat van de patiënt, kan men die aanzetten tot het vormen van de cellen die nodig zijn voor de behandeling. Het kan dan gaan om hartcellen, beencellen of zenuwcellen. Op dit moment staan al deze technieken echter nog in hun kinderschoenen.

*Lees meer over stamcellen
in de VIB-brochure
'Wat zijn stamcellen?'*





Enkel wanneer de celkern en de kernloze eicel afkomstig zijn van dezelfde donor is er sprake van 100% genetische overeenkomst.

Dat komt omdat een heel klein gedeelte van het genetisch materiaal niet in de celkern zit, maar in andere deeltjes van de cel: de **mitochondriën**.

Reproductief klonen

Reproductief klonen is het gebruik van celkerntransplantatie om een individu te maken dat genetisch identiek is aan een bestaand individu. Eigenlijk gaat het hier om de 'Dolly-techniek': het voortbrengen van een nieuw individu uit cellen van een ander individu. Genetisch identiek wil zeggen dat het kernmateriaal identiek is, maar dat betekent geenszins dat er 100% genetische overeenkomst is; het genetisch materiaal in de **mitochondriën** (kleine lichaampjes in de cel die instaan voor de energievoorziening) is immers afkomstig van de kernloze eicel.

Er zijn veel gevallen waarin reproductief klonen zou kunnen worden toegepast. Doorgaans gaat het om situaties van problematische voortplanting. Bij koppels bijvoorbeeld die een kind willen dat zoveel mogelijk genetisch 'eigen' is, dit wil zeggen: genetisch identiek

aan één van de twee ouders. Of koppels (homofiel of heteroseksueel) die als gevolg van de onvruchtbaarheid of sterk verminderde vruchtbaarheid van één van de twee ouders niet op een normale manier kinderen kunnen krijgen en hun toevlucht niet willen nemen tot sperma- of eiceldonors, of tot adoptie.

Het is vooral op deze kinderwens dat een aantal personen en organisaties inspeelt door op het internet reproductief klonen aan te bieden. Wetenschappelijke bewijzen voor de verwezenlijkingen die worden beloofd, zijn er echter niet.

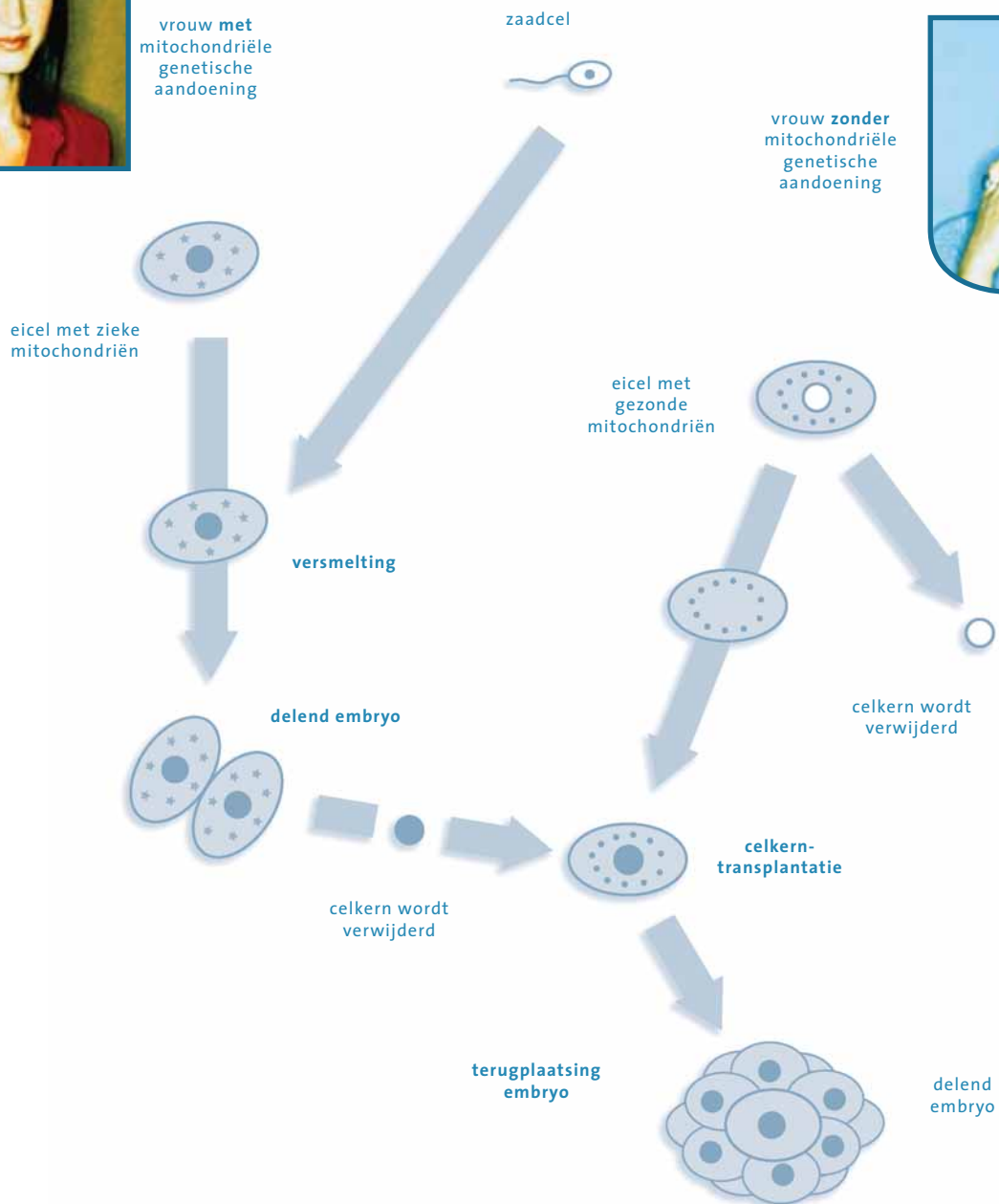
zie: www.clonaid.com, www.humancloning.org
en www.zavos.org



vrouw met mitochondriële genetische aandoening



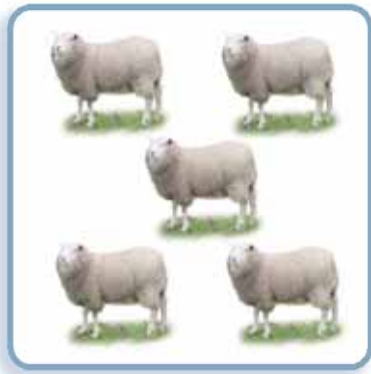
vrouw zonder mitochondriële genetische aandoening



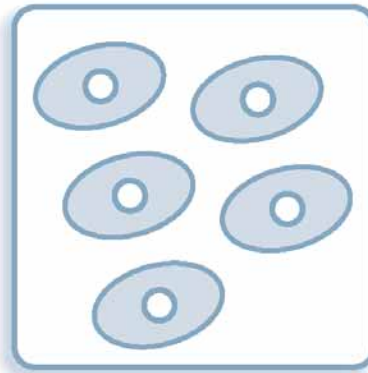
Een normaal ontstane bevruchte eicel kan zich met behulp van celkerntransplantatie ontwikkelen tot een individu zonder de mitochondriële genetische aandoening.

Een techniek

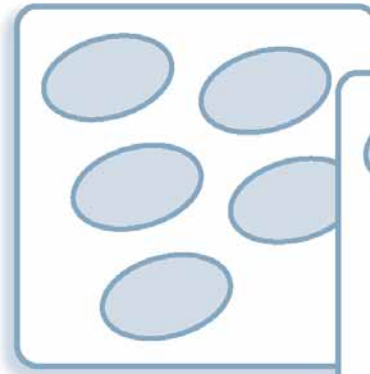
in volle ontwikkeling



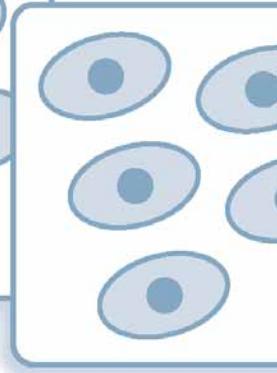
meerdere schapen worden tegelijkertijd tot superovulatie aangezet



eicellen worden geoogst



uit elk van de 277 eicellen wordt de celkern verwijderd



de volwassen celkernen worden ingebracht

Ondanks alle commotie over Dolly is de techniek van het klonen nog lang niet volmaakt. Meer dan 270 eicellen waren er nodig voor één Dolly. Met zo'n kleine slaagkans is toepassing bij de mens vooralsnog niet haalbaar. Het is immers onmogelijk om over zo'n grote hoeveelheden eicellen te beschikken of om zoveel zwangerschappen tegelijk te starten. Bij dieren is de slaagkans intussen wel al verhoogd tot enkele procenten.

Toch blijven een heleboel vragen omtrent de medische risico's van het klonen nog steeds onbeantwoord. Er is eenvoudigweg te weinig wetenschappelijke kennis voorhanden om de risico's van het klonen van mensen op lange termijn te kunnen inschatten.

Enkele van de problemen:

Genomische imprinting

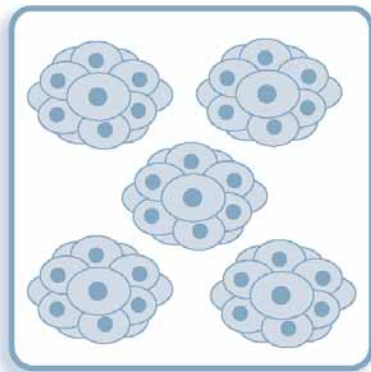
Imprinting is een soort van geslachtsgebonden markering van de erfelijke informatie die ervoor zorgt dat de ouderlijke herkomst van een chromosoom invloed heeft op het feit of een aandoening zich al dan niet zal manifesteren.

Afwijkende X-inactivatie

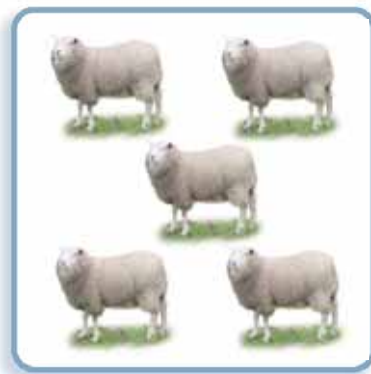
In vrouwelijke embryo's zijn kort na de bevruchting beide X-chromosomen actief. Later wordt een van de twee uitgeschakeld. Het is niet bekend of de X-chromosomen na celkertransplantatie op dezelfde manier functioneren, en indien dat niet het geval is, wat de gevolgen hiervan zullen zijn.

Telomeerverkorting van oudere cellen

Telomeren zijn DNA-structuren op de chromosomen die een belangrijke rol spelen bij de veroudering van de



er blijken zich
29 embryo's te vormen



implantatie
in 29 schapen



slechts 1 embryo ontwikkelt zich
tot een volwassen dier: Dolly

cellen. Na vele delingen zouden telomeren echter gevoelig zijn verkort, waardoor de kans dat zij hun functie als beschermers van het genetisch materiaal niet langer kunnen uitvoeren evenredig zou zijn vergroot. De lichaamscellen van het schaap Dolly hadden kortere telomeren dan men op grond van haar leeftijd zou mogen verwachten. Het genetisch materiaal van Dolly was dus ouder dan dat van een 'normaal' schaap van dezelfde leeftijd. Haar vroegtijdig sterven wijst in dezelfde richting.

Ophoping van DNA-mutaties

In de loop van het leven van een individu treden er kleine mutaties (fouten) op in het erfelijk materiaal. Veel van die fouten worden door de DNA-herstellingsmachinerie verholpen, maar het aantal mutaties tijdens één leven kan langzaam maar zeker oplopen. Men vermoedt dat een overgeplante oude celkern het startende leven zou kunnen opzadelen met een last van fouten in het DNA.

Transmissie van infectieziekten via de donorcel

Men zou als donoreicel geen menselijke, maar een dierlijke bevruchte eicel kunnen gebruiken, zeker wanneer menselijke eicellen niet verkrijgbaar zijn. In dat geval loopt men echter het gevaar dat via de dierlijke cel virale ziekten worden overgedragen van het dier op de mens.

Spontane abortussen

Bij het klonen van dieren treden vaak spontane abortussen op en heel wat dieren blijken afwijkingen te hebben. Het foetale overgroei-syndroom is hiervan een voorbeeld, een syndroom dat leidt tot extra grote foetussen die zowel voor het kind als voor de moeder een bedreiging vormen. Bovendien komen andere afwijkingen pas op latere leeftijd tot uiting.

Klonen, mag dat?



Wat zegt de wet?

Al snel na de geboorte van Dolly werden wereldwijd regels of wetten opgesteld die verband houden met het klonen van mensen. Allerlei instanties hebben zich reeds uitgesproken of staan op het punt om dat te doen:

De Verenigde Naties

In maart 2005 aanvaardde de Verenigde Naties een niet-bindende verklaring tegen het reproductief klonen van mensen.

Unesco

De Unesco heeft 186 landen een niet-bindende 'Universele Verklaring inzake het Menselijk Genoom en Mensenrechten' laten ondertekenen. Artikel 11 'verbiedt praktijken die indruisen tegen de menselijke waardigheid, zoals het reproductief klonen van mensen'.

De Wereldgezondheidsorganisatie

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft een resolutie aangenomen die het klonen van volwassen individuen als ethisch onaanvaardbaar bestempelt.

De Raad van Europa

De Raad heeft aan zijn Verdrag inzake Mensenrechten en Biogeneeskunde een protocol toegevoegd dat stelt dat elke interventie met het doel een genetisch identiek mens te maken verboden is. 'Genetisch identiek' betekent in dit geval 'met hetzelfde celkernmateriaal.' In het verdrag zijn ook regels opgesteld voor het werken met menselijke embryo's.

De EU

Op grond van de EU-richtlijn inzake de juridische bescherming van biotechnologische uitvindingen is het niet toegestaan een octrooi te verlenen op een werkwijze voor het reproductief klonen van een mens of waarbij gebruik gemaakt wordt van een menselijk embryo omdat dit in strijd is met de 'openbare orde en goede zeden'.

België

Sinds 2003 is de wet inzake in-vitro-onderzoek op embryo's van kracht. Reproductief klonen wordt hierin expliciet verboden. Voor therapeutisch klonen wordt de deur echter open gehouden, zij het onder strikte voorwaarden. Meer informatie hierover staat in de brochure 'Stamcellen, cellen van de toekomst?'

Wat zeggen bio-ethische adviescomités?

Over de hele wereld hebben bio-ethische adviescomités zich over de problematiek van het klonen gebogen. Het Franse 'Comité Consultatif National d'Ethique' en de Amerikaanse 'National Bioethics Advisory Commission' adviseerden allebei dat reproductief klonen (voorlopig althans) onverantwoord is. In het Verenigd Koninkrijk stelden de 'Human Genetic Advisory Group' en de 'Human Fertilization and Embryology Authority' voor om het onderzoek naar klonen van menselijke embryo's in beperkte mate mogelijk te maken.

In België formuleerde het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek op 14 juni 1999 op verzoek van meerdere politieke organen een advies over het reproductieve menselijk klonen. Ook dit Comité kwam tot het besluit dat het reproductieve menselijk klonen momenteel

niet in overweging kan worden genomen. Binnen het Comité bestond er echter verschil van mening over de vraag of er in de toekomst wel nog een heroverweging mogelijk zou moeten zijn. De tegenstanders van een heroverweging hebben principiële bezwaren in verband met de menselijke waardigheid. De voorstanders van een mogelijke heroverweging hebben nu vooral bezwaren in verband met de medische en psychosociale risico's die nog onvoldoende in kaart zijn gebracht.



The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights



En wat

zegt u?



Met grote regelmaat wordt er in de media verslag uitgebracht over klonen. Er groeit een maatschappelijk debat waarin zich een breed scala van argumenten voor en tegen het klonen van mensen aftekent. Hoe men over klonen - en met name over de techniek van celkertransplantatie - denkt, blijkt vooral af te hangen van de aard van de toepassing. Het onderscheid tussen reproductief klonen en therapeutisch klonen lijkt daarbij van groot belang.

Enkele bezwaren tegen het **reproductief klonen** van mensen:

Het is 'onnatuurlijk'.

De meningen over wat natuurlijk en onnatuurlijk is, verschillen uiteraard. De ongeslachtelijke voortplanting van de mens is hoe dan ook een totaal nieuw gegeven.

Het tast de menselijke waardigheid aan.

Het zou tegen de menselijke waardigheid indruisen om bewust een kopie van een volwassen individu te maken.



Het brengt onverantwoorde psychosociale risico's met zich mee.

Hoe zal de relatie tussen de 'ouder' en de kloon zijn? Zal de eerste geen onredelijke verwachtingen van de tweede hebben? En hoe zal een kloon zijn eigen individualiteit ervaren? In dat laatste opzicht kan men wellicht parallellen trekken met eenige tweelingen of geadopteerde kinderen.

Het is een schending van het recht op genetische uniciteit. Ieder mens wordt met zijn eigen unieke genetische identiteit geboren. Bij een kloon zou dat niet langer het geval zijn.

De medische risico's zijn te groot.

De medische risico's en met name de risico's die te maken hebben met het al dan niet volledig kunnen 'herprogrammeren' van het DNA, de ophoping van mutaties en dergelijke meer, zijn nog lang niet opgelost en zullen waarschijnlijk nog lang de toepassing bij de mens onverantwoord maken.

Het leidt tot misbruik van de technologie voor 'rasverbetering'.

Hier gaat het meer bepaald om de vrees dat de technologie misbruikt zou kunnen worden voor doeleinden die niets te maken hebben met het uit de wereld helpen van echte medische problemen. Men zou de technologie doelbewust kunnen gebruiken om de ontwikkeling van de mens in een welbepaalde richting te sturen.

Worden
we

het
eens?



Tekent er zich een maatschappelijke consensus af rond klonen? Het onderscheid tussen therapeutisch en reproductief klonen is in ieder geval cruciaal. Vooral therapeutisch klonen blijkt voorstanders te vinden. Het grootste knelpunt blijft evenwel de vraag of men hiervoor menselijke embryo's mag aanmaken en/of gebruiken.

Wat betreft reproductief klonen zijn de meningen sterker verdeeld. Iedereen lijkt het erover eens dat het toepassen van celkerntransplantatie om een kind te

maken voorlopig ongewenst is. Maar zal er misschien ooit een situatie ontstaan waarin reproductief klonen wel een optie wordt?

Veel zal afhangen van de vraag of de medische en de verwachte psychosociale problemen overwonnen kunnen worden. Als dat ooit lukt, zal het debat pas echt beginnen. Eerder dan om een wetenschappelijk debat, zal het hier gaan om een ethisch debat in de volle zin van het woord.





een **kijk** op

Klonen en celkerntransplantatie

Februari 1997. Een lammetje werd geboren en de vaders maken zich bekend. Het zijn Schotse onderzoekers. Wanneer ze beweren een genetisch identieke kopie te hebben gemaakt van een volwassen schaap, haalt hun Dolly meteen alle voorpagina's. Sciencefiction lijkt werkelijkheid geworden: de biologen zijn erin geslaagd uit één enkele volwassen cel een compleet levend wezen voort te brengen.

Meer informatie?

VIB beschikt over verschillende brochures:

1. Erfelijkheid bij de mens: aan genen zijde
2. Wat is biotechnologie?
3. Biotechnologie: gezondheid
4. Biotechnologie en planten
5. Klonen en celkerntransplantatie
6. De veiligheid van genetisch gewijzigde gewassen
7. Xenotransplantatie: het beest in de mens...
8. Enzymen: in je lijf en in je leven
9. Stamcellen, cellen van de toekomst?
10. Gentherapie: genen genezen

Je kan ze gratis aanvragen bij VIB op onderstaand adres of downloaden via www.vib.be



www.vib.be

Voor meer informatie kan je contact opnemen met VIB:

Rijvisschestraat 120, 9052 Gent

Tel. +32 9 244 66 11 / Fax +32 9 244 66 10

info@vib.be