

9 Over gekloneerde baby's



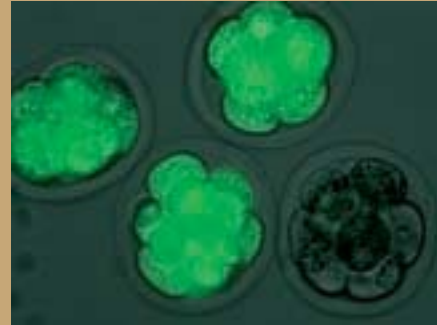
Een opgezet negenbandig gordeldier van het Natural History Museum in Londen. Dit dier leeft van nature in Amerika en werpt altijd een eeneige vierling. Elk van deze dieren heeft dus drie klonen (genetisch identieke individuen).

en nog meer: *mythbusting*

Gekloneerd geluk, kan dat, mag dat?

Eén ei, één embryo, één volwassene – normaliteit. Maar een gekloneerd ei zal knoppen vormen, zal groeien, zal delen. Van acht tot negenenzestig knoppen, en iedere knop zal uitgroeien tot een volmaakt gevormd embryo,

en ieder embryo tot een volwassene. Negenenzestig mensen gevormd uit slechts één embryo. Vooruitgang.



Science of fiction? Aldous Huxley schreef deze passage in 1932 in zijn boek *Brave New World* (*Heerlijke nieuwe wereld*), waarin hij een ideale maatschappij schetst waarbinnen ziekte, pijn en ellende uitgebannen zijn en identieke mensen met verschillende gradaties van intelligentie gekloneerd worden, zodat ze precies passen bij hun geplande taak in de maatschappij. Het tegenwoordig succesvol kunnen kloneren (reproductief kloneren) van verschillende soorten dieren impliceert dat het op termijn mogelijk zal zijn om mensen te kloneren: fiction is dan science geworden!

Ook voor creatieve scenarioschrijvers bleek het thema kloneren een bron van inspiratie: gekloneerde legers bestaande uit identieke soldaten werden tot leven gewekt in de sciencefictionfilm *Star Wars episode II, Attack of the Clones*. Een ander doemscenario is gekloneerde mensen te gebruiken als orgaanpakketten, zoals in 2005 in de bioscoopfilm *The Island* van Michael Bay. Aan de andere kant zijn er mensen die er positievere verwachtingen van hebben, zoals het kloneren van een overleden componist zodat er nog meer van zijn prachtige muziek kan worden genoten.

Hoe realistisch zijn deze scenario's? Hoe (on)ethisch is dit? Daadwerkelijk kloneren van mensen is nog niet gebeurd en we kunnen niet uitsluiten dat het misschien helemaal niet mogelijk is. In elk geval zal het technisch ingewikkeld, duur, tijdrovend, en inefficiënt zijn. Gelukkig is reproductief kloneren in veel landen bij de wet verboden en de vrees voor een wereld die door kloonbaby's zal worden bevolkt, lijkt dus ongegrond. Mocht er ooit wél een kind geboren worden waarvan beweerd wordt dat het een kloon is, dan zal al snel duidelijk worden dat dit een persoon is met een eigen identiteit, en geen geestelijke of lichamelijke kopie van de donor.

Natuurlijke klonen, als experiment van de natuur, lopen nu ook al rond op onze wereld. Het vrouwtje van het negenbandig gordeldier (*Dasyus novemcinctus*), dat voorkomt in Amerika, werpt altijd een eeneiige vierling. Tijdens de embryonale ontwikkeling deelt het embryo zich in vieren, zodat er altijd vier identieke jongen worden geboren: vier klonen dus. Menselijke eeneiige tweelingen zijn ook elkaars kloon, ze zijn genetisch identiek, zelfs meer identiek dan bij een individu dat is gekloneerd uit een lichaamscel van een donor ooit mogelijk zou zijn. Eeneiige tweelingen ontstaan zoals de naam aangeeft uit één bevruchte eicel, terwijl bij reproductief kloneren de

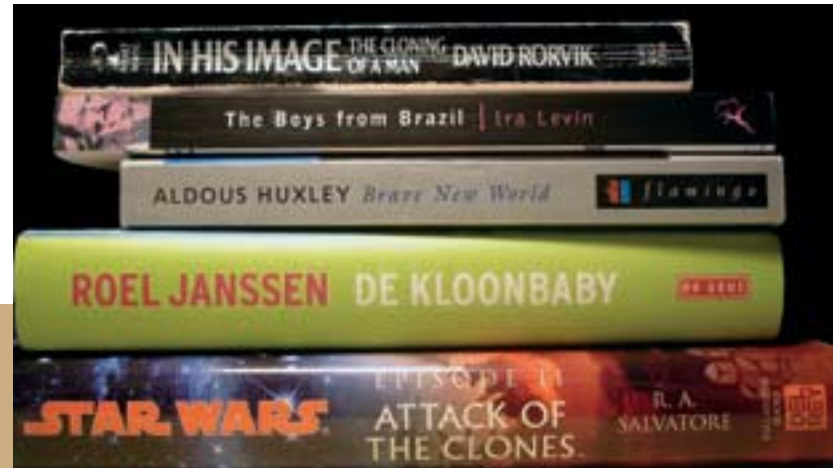
Een toekomst met genetisch gemodificeerde en gekloneerde embryo's lijkt sciencefiction te blijven.

nieuwe klonen alle uit verschillende eicellen zullen ontstaan. Alleen bij een-eiige tweelingen is dus niet alleen het DNA in de chromosomen in de celkern gelijk, maar ook het mitochondriale DNA dat zich buiten de kern in het cytoplasma van de cel bevindt.

Kloneren is een dankbaar onderwerp gebleken voor sciencefictionschrijvers.

Darwin, Max en Sparrow

In 1996 maakte de wereld kennis met het schaap Dolly, het eerste gekloneerde zoogdier, dat een resultaat was van het werk van Ian Wilmut en Keith Campbell van het Roslin Instituut in Edinburgh. Hiermee was voor het eerst aangetoond dat een cel van een volwassen zoogdier met behulp van moderne voortplantingstechnieken kan worden gebruikt om een genetisch identiek dier tot leven te brengen. Toch waren ze bij lange na niet de eersten die dit soort experimenten deden. Al in de jaren zestig en zeventig hadden wetenschappers geprobeerd om verschillende diersoorten te kloneren. Het succesvolst daarbij was de Brit John Gurdon, destijds van Oxford University, die er in 1962 in slaagde om volwassen kikkers te verkrijgen na kerntransplantatie van darmcellen van kikkervisjes. Later lukte het hem ook om met dezelfde techniek kikkervisjes te verkrijgen van cellen van volwassen kikkers, maar deze groeiden nooit tot volwassen kikkers uit.



Dit was de periode waarin ook de eerste experimenten met reageerbuisbevruchting werden gedaan. Op 30 maart 1978, nog voor de geboorte van de eerste reageerbuisbaby, werd een opmerkelijk boek gepubliceerd dat in de wetenschappelijke wereld insloeg als een bom. Het boek *In his image. The cloning of a man* (in Nederland verschenen onder de titel *De duplicaat mens. Het opzienbarende verslag van het ontstaan van een menselijke kloon*) was geschreven door David Rorvik en uitgegeven door J.B. Lippincott Company. In het boek beweerde Rorvik dat hij had meegewerkt aan een project waarbij een excentrieke miljonair zichzelf had laten kloneren. David Rorvik was een gerespecteerde freelance wetenschapsjournalist die voor *Time*, *Esquire* en *New York Times Magazine* had geschreven. Ook had hij enkele boeken over moderne voort-

plantingstechnieken gepubliceerd, waaronder het in 1971 verschenen *Brave New Baby* over genetische modificatie, asexuele reproductie en reageerbuisbaby's. In het boek *In his image* beweert Rorvik dat hij in 1973 werd opgebeld door een 67 jaar oude miljonair, codenaam 'Max' in het boek, die enkele van zijn artikelen had gelezen en hem verzocht om hem te helpen zichzelf te kloneren. Als motivatie voerde de man aan dat hij al op leeftijd begon te raken, geen vrouw had en een mannelijke erfgenaam wenste. Hij had er een miljoen dollar voor over om zijn ego-centrische droom te verwezenlijken en Rorvik werd gevraagd, vanwege zijn kennis en contacten op het gebied van voortplantingsgeneeskunde, om hem daarbij te helpen. Rorvik beschrijft dat hij zich afvraagt of het mogelijk is en zo ja, of het ethisch verantwoord is en of hij

Bij eeneiige tweelingen valt veel over klonen te leren. De belangrijkste les is wel dat niet alleen de genetische opmaak (het genotype), maar ook de omgeving waarin een mens leeft bepaalt hoe hij of zij zich lichamelijk en geestelijk ontwikkelt (het fenotype). De eerste belangrijke periode waarin deze omgevingsinvloeden zich doen gelden is in de baarmoeder. Hoewel deze periode voor eeneiige tweelingen in principe vergelijkbaar zou moeten zijn, ontstaan er in deze periode al verschillen in de imprinting en epigenetische regulatie van het DNA in de chromosomen, waardoor verder identieke genen op een verschillende manier kunnen functioneren. Na de geboorte nemen zowel de invloeden van omgevingsfactoren als de epigenetische veranderingen toe en daardoor worden de verschillen in fenotype tussen de identieke tweelingen duidelijker zichtbaar. Het is dus zelfs bij een eeneiige tweeling niet zo dat we te maken hebben met twee dezelfde personen, die hetzelfde denken en doen. Het zijn twee personen die uiterlijk weliswaar op elkaar lijken, maar het zijn ook twee aparte individuen met ieder hun eigen gedachten, ideeën, meningen en gevoelens.

daarbij betrokken zou moeten worden. Uiteindelijk besluit hij om mee te doen met het project en vindt hij een wetenschapper luisterend naar het pseudoniem 'Darwin', die de experimenten zal uitvoeren. Er wordt uitgeweken naar een ziekenhuis op een niet nader bekend gemaakt tropisch eiland waar in april 1974 met het onderzoek wordt gestart. Na verschillende pogingen bij verschillende draagmoeders wordt een zestienjarige surrogaatmoeder, 'Sparrow', zwanger en in december 1976 wordt in een Ame-rikaans ziekenhuis een baby geboren, van wie volgens het boek later aangetoond wordt dat hij inderdaad een kloon van Max is. De eerste reageerbuis-baby is dan nog niet eens geboren. Nog voor het boek uitkwam, had het binnen wetenschappelijke kringen al voor flink wat opschudding gezorgd. In een editorial in *Science* van 24 maart 1978 werd geschreven dat van meer dan twaalf ondervraagde onderzoekers niemand

geloofde dat het verhaal waar was, hoewel de meerderheid dacht dat het in theorie mogelijk was. Sommigen vonden het onlogisch dat een wetenschapper die bij dit onderzoek betrokken zou zijn geweest anoniem zou willen blijven. Andere wetenschappers vonden het boek zo ridicul dat ze weigerden erover te praten, bang om er gratis reclame voor te maken. Rorvik hield vol dat zijn verhaal waar was en het boek werd een bestseller. Enkele maanden later echter werden hij en zijn uitgever aangeklaagd door J. Derek Bromhall, een embryoloog van de universiteit van Oxford. Bromhall vond dat zijn reputatie was aangetast doordat zijn experimenten met konijnenembryo's in het boek besproken werden, waardoor het leek alsof hij op enige wijze aan het boek had meegewerkt en hierdoor garant zou staan voor de echtheid ervan. Hij eiste van Rorvik en J.B. Lippincott een geldbedrag en een verklaring dat het boek fictie was.

Op 1 oktober 1979 bepaalde een rechter dat dit inderdaad het geval was, maar dat Rorvik niet aangeklaagd kon worden, juist omdat het fictie was. Bromhall ging niettemin door met procederen omdat zijn reputatie volgens eigen zeggen schade had ondervonden door het boek. In april 1982 werd er een schikking overeengekomen, waarbij Lippincott een onbekend geldbedrag aan Bromhall gaf en concludeerde dat het boek onwaar was. Rorvik bleef echter volharden in de juistheid ervan. Naar een reden van Rorvik om zo'n verhaal te verzinnen en vervolgens te beweren dat het waar is, blijft het gissen; wellicht wilde hij het ethische debat rond de vooruitgang in de biologie en biotechnologie stimuleren. Feit of fictie, mede dankzij het boek werd eind jaren zeventig het maatschappelijke debat over kloneren, maar ook over modern moleculair- en celbiologisch onderzoek, verhevigd.

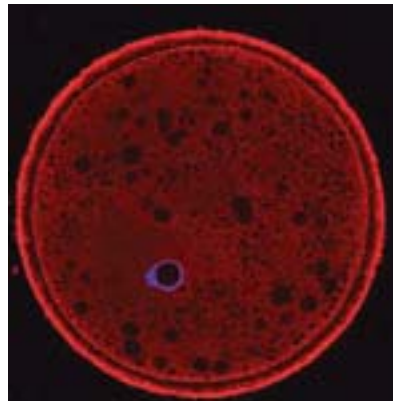
verwachting alleen maar groter zijn. Anders dan bij identieke tweelingen is bij de kloon en de donor ook sprake van een leeftijdsverschil en groeien de twee personen in een andere tijd op. De gedachte om een beroemd persoon te kloneren met de bedoeling een exacte kopie te verkrijgen, is dus onzin, de kloon zal een ander individu zijn met een eigen identiteit.

Evenmin is het kloneren van mensen als orgaandonor realistisch, zoals voorgesteld wordt in de Hollywood-productie *The Island*. In deze film leven klonen van mensen, in de film agnaten genoemd, in een andere wereld parallel aan die van gewone mensen, zonder dat ze van het menselijke bestaan of van hun eigenlijke functie als orgaandonor op de hoogte zijn. De mensen die betaald hebben om in geval van nood een transplantatie van een vitaal orgaan te ondergaan, weten ook niet dat er hiervoor een kloon van henzelf rondloopt. Wetenschappers worden in deze film als gewetenloze schurken afgebeeld. Het is een scenario voor een onderhoudende sciencefictionthriller, maar in werkelijkheid is zoiets natuurlijk ethisch volledig onacceptabel en op grond daarvan al uitgesloten. In onze wereld zullen we het moeten redden met conventionele transplantaties van organen van overleden personen, in de toekomst hopelijk aangevuld met de mogelijkheden van stamceltransplantaties en *tissue engineering*.

Zijn er situaties denkbaar waarin reproductief kloneren wel een acceptabele techniek is, bijvoorbeeld bij ongewenst kinderloze echtparen waarbij andere technieken zoals reageerbuisbevruchting gefaald hebben? Zelfs als we dat graag zouden willen, blijft een levensgroot dilemma bestaan met betrekking tot de gezondheidsrisico's voor het gekloneerde kind. Sinds de geboorte van het eerste gekloneerde zoogdier uit een volwassen cel, het schaap Dolly in 1996, zijn op deze manier al vele zoogdieren gekloneerd, waaronder een rund, een varken, een muis, een moeflon, een kat, een konijn, een paard en een hond. Het reproductief kloneren van dieren is echter uiterst inefficiënt gebleken en het heeft gemiddeld bij slechts 0-5 procent van de eicellen die tot nu toe voor dit doel werden gebruikt een levensvatbaar dier opgeleverd. In veel gevallen trad er spontane abortus op tijdens de dracht of overleed het dier net na de geboorte door een veelvoud aan afwijkingen.

Ook bij de ogenschijnlijk gezond geboren dieren zijn er een aantal onduidelijkheden. Een prangende en wetenschappelijk interessante vraag betreft de leeftijd van het gekloneerde dier. Gedurende het leven van een dier of mens verouderen de cellen. Dit gebeurt enerzijds door DNA-schade

Een eeneiige tweeling ontstaat uit één eicel, in tegenstelling tot (genetisch identieke) klonen die zijn gemaakt met *somatic cell nuclear transfer*, waarbij van een donoreicel gebruikgemaakt wordt. Het mitochondriale DNA van deze eicel is niet gelijk aan dat van het te kloneren individu.



Op deze foto van een eicel is de zona pellucida rood gekleurd en het DNA blauw. Het cytoplasma van de eicel is in staat om de kern van een gedifferentieerde cel te *resetten*, zodat deze cel weer een volledig individu kan vormen. Veel van dit mechanisme is nog onbekend.

die gedurende het leven ontstaat, bijvoorbeeld door zonlicht maar ook door de gewone metabole processen in de cel, anderzijds doordat de uiteinden van de chromosomen, de telomeren, bij iedere celdeling korter worden. Als cellen worden gebruikt van een dier dat bijvoorbeeld tien jaar oud is, wat is dan de leeftijd van het gekloneerde dier? Zijn de cellen van de kloon bij geboorte al vergelijkbaar met het tien jaar oude donordier en zal de kloon vervroegd verouderen, of wordt de klok in de cellen tijdens de embryonale ontwikkeling op de een of andere manier teruggezet naar nul? Het lijkt erop dat het antwoord niet eenduidig is en experimenten hebben aangetoond dat er wat dit betreft mogelijk grote verschillen zijn tussen de diverse diersoorten. Vooral nog is reproductief kloneren een weg die niet bewandeld zal worden. Aldous Huxley trok in 1934 al dezelfde conclusie toen hij de enige niet-gekloneerde hoofdpersoon (de Wilde) liet zeggen dat hij een leven mét emoties, zowel positieve als negatieve, verkiest boven het kunstmatige geluk van de gekloneerde mensen in de Heerlijke Nieuwe Wereld: *'All right then', said the Savage, 'I'm claiming the right to be unhappy.'*

Kind met genterapie een tenniskampioen of een pianovirtuoos?

Een van de technieken waarvoor stamcellen in de toekomst mogelijk succesvol gebruikt kunnen worden, is genterapie. Met genterapeutische technieken kunnen veranderingen in het genoom (het DNA in de chromosomen) van menselijke cellen aangebracht worden, met als doel bepaalde (erfelijke) ziekten te genezen, waarvan de oorzaak in een fout in het DNA gelegen is. De genterapie kan direct gericht zijn op het corrigeren van een DNA-defect in bepaalde cellen van het lichaam, bijvoorbeeld in de lever of spieren, of kan plaatsvinden via transplantatie van stamcellen die van tevoren op de gewenste manier genetisch veranderd zijn.

Als genetisch gemodificeerde stamcellen zich onder de juiste omstandigheden, bijvoorbeeld in het laboratorium of na celtransplantatie in de patiënt, zouden specialiseren tot ei- of spermacellen en deze in de geslachtsorganen terecht komen, dan kunnen de aangebrachte veranderingen in het genoom worden overgedragen op het nageslacht. Het is mogelijk dat te zijner tijd in het laboratorium de differentiatie van menselijke stamcellen, waaronder humane embryonale stamcellen, in de richting van geslachtscellen zal kunnen worden gestuurd. Inderdaad is van muizen-embryonale stamcellen al aangetoond dat ze kunnen differentiëren tot zowel spermacellen als cellen die op eicellen lijken. Als we aannemen dat stamcellen inderdaad geslachtscellen kunnen worden, wat zouden dan de gevolgen kunnen zijn van het knutselen aan genen in deze cellen om ze vervolgens te transplanteren? In zo'n geval hebben de geslachtscellen, en vervolgens de kinderen die hieruit ontstaan, eigenschappen die de ouder niet heeft. Gedacht kan worden aan resistentie tegen ziekten of het opheffen van een erfelijke ziekte, maar ook aan cosmetische eigenschappen zoals oogkleur, of misschien wel intelligentie, een supertennistalent of muzikalent. Het is daarbij wel belangrijk om te weten dat bij veel van deze eigenschappen meerdere onbekende genen betrokken zijn; de genetische achtergrond hiervan is dus zeer complex, waarschijnlijk te complex om ooit volledig te kunnen controleren. Bovendien zijn invloeden vanuit de omgeving mogelijk ook van belang. Niet voor niets is een genie een zeldzaam mens.

De Amerikaanse hoogleraar Lee Silver van Princeton University schetst in zijn boek *Remaking Eden: Cloning and beyond in a brave new world* een toekomstbeeld waarin de mensheid opgedeeld is in twee rassen: zij die nog het 'natuurlijke' genoom bezitten, de Naturals, en zij die een gemodificeerd genoom hebben, de Gene-enriched. De Gene-enriched bekleden de betere posities in de



Het DNA van cellen kan in het laboratorium gewijzigd worden. Dit is nuttig om met deze cellen te kunnen experimenteren, maar het veranderen van erfelijk materiaal van menselijke embryo's is uiterst discutabel.

samenleving en zij zijn het die de dienst uitmaken. Er is geen vermenging tussen de twee rassen, waardoor de verschillen alleen maar groter worden en de Naturals tot de onderkant van de samenleving vervallen, vergelijkbaar met de situatie in Aldous Huxleys *Brave New World*. Volgens Silver is het mogelijk dat de polarisatie uiteindelijk zo groot wordt dat er geen biologische vermenging tussen de groepen meer mogelijk is; de genetische verschillen zijn zo groot geworden dat reproductie tussen beide groepen onmogelijk is. De rassen zijn aparte soorten geworden, net zoals nu de mens en de chimpansee. Is dit een realistisch scenario? Het Recombinant DNA Advisory Committee (RAC), in 1974 opgericht door de National Institutes of Health (NIH) in de Verenigde Staten, verbiedt iedere therapie waarbij het genoom van geslachtscellen wordt veranderd. Buiten de NIH heeft het RAC echter alleen een adviserende functie, waardoor het voor onderzoeksinstituten die niet door de NIH gefinancierd worden in principe mogelijk is om eicellen of spermacellen genetisch te veranderen.

De meeste mensen zullen niet direct in opstand komen als op deze manier een ernstige erfelijke ziekte verholpen wordt, maar bij het veranderen van erfelijke eigenschappen die niets met ziekte of gezondheid te maken hebben, wordt de procedure al meteen uiterst discutabel. Als de eerste toepassing realiteit zou worden, bestaat er dan het gevaar dat de mensheid gepolariseerd wordt volgens de Silver-hypothese? Wat dat betreft is een dergelijke vorm van genterapie eigenlijk niet anders dan welke andere vorm van geneeskunde dan ook. Zolang de techniek voor iedereen in gelijke mate beschikbaar is, zal de polarisatie naar verwachting niet groter worden dan nu al veroorzaakt wordt door beperkte (financiële) beschikbaarheid van cosmetische behandelingen, zoals een facelift of een liposuctie, of de beschikbaarheid van sommige geneesmiddelen, bijvoorbeeld aidsremmers of geneesmiddelen tegen malaria.

Patiënten zoeken hun heil in China: kostbaar, maar is het zinvol?

Een groter punt van zorg is het onterecht en onzorgvuldig claimen van therapeutische toepassingen van stamcellen, zonder dat de claim door deugdelijk wetenschappelijk onderzoek wordt ondersteund. De Chinese neurochirurg Huang beweert dat transplantatie van een speciaal soort foetale zenuwcellen in de wervelkolom van patiënten met ruggenmergletsel, bijvoorbeeld een dwarslaesie, een verbetering van de klinische toestand van de patiënt teweegbrengt. Ook patiënten met ALS (amyotrofe lateraal sclerose), een onbehandelbare neurologische aandoening waarbij patiënten binnen een paar jaar sterven als gevolg van verlamningsverschijnselen, zouden hier baat bij hebben. Het gaat om transplantatie van zogenaamde *olfactory ensheathing cells* (OEC), de cellen die de reukzenuw omgeven, en die verkregen kunnen worden uit abortusmateriaal.

Begrijpelijkwijz zijn dit soort gehandicapte patiënten bereid om veel te betalen voor een behandeling die hun klachten doet afnemen, en van overal ter wereld doen dan ook mensen een beroep op deze arts voor bedragen van rond de 20.000 dollar per behandeling. Overigens liggen de kosten voor Chinezen aanzienlijk lager. Recent is aan deze praktijk in wetenschappelijke kringen veel ruchtbaarheid gegeven en zijn de resultaten van deze controversiële behandeling door Huang voor zover mogelijk geëvalueerd door enkele onafhankelijke klinische ruggenmergspecialisten (neurologen). De conclusie van de specialisten is dat er geen enkel objectief bewijs bestaat dat de patiënten gebaat zijn bij behandeling en dat deze bovendien ernstige bijwerkingen kan hebben. Hierop gebaseerd pleit een internationale groep wetenschappers tegen

het voortzetten ervan en vóór duidelijke richtlijnen voor het op de juiste wijze uitvoeren en evalueren van onderzoek naar de effectiviteit van dergelijke nieuwe behandelingen.

Stamcellen opslaan: een verzekering voor later?

Commerciële bedrijven zoals het omstreden Nederlandse Cells4Health maken uitgebreid reclame voor het voor veel geld laten invriezen en opslaan van beenmerg van volwassenen en navelstrengbloed van baby's. Cells4Health biedt uiterst controversiële stamcelbehandelingen aan met lichaamseigen beenmergstamcellen die direct in de hersenen worden ingespoten, onder andere voor patiënten met een hartinfarct, een dwarslaesie, een beroerte en ALS. Ook voor ernstige doorbloedingsstoornissen in de benen, zoals die voorkomen bij patiënten met suikerziekte, wordt een behandeling aangeboden. De hersenoperatie kost 20.000 euro, wordt niet vergoed door de ziektekostenverzekeringen en wordt uitgevoerd in het buitenland. Van geen van deze behandelingen is de werking geloofwaardig, laat staan bewezen, en er komen ernstige bijwerkingen voor, waaronder epilepsie. Onder andere het ALS-centrum roept patiënten op hier geen gebruik van te maken en heeft zich hier al van gedistantieerd. Dergelijke commerciële initiatieven, die zijn gebaseerd op valse beloften, doen het stamcelveld natuurlijk geen goed. De Inspectie van Volksgezondheid heeft een onderzoek gestart naar de praktijken van Cells4Health.