

Het kloneren van productiedieren vergt een kritische reflectie

Toepassing in de veehouderij is voorshands een brug te ver

Servé Notermans
Stichting Food Micro en Innovation
www.foodmicro.nl
Obrechtlaan 17, 3723 KA Bilthoven

Samenvatting

Het kloneren van dieren is in; het trekt grote wetenschappelijke en maatschappelijke aandacht. Inmiddels heeft de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' (FDA) het kloneren van productiedieren vrij gegeven. De Europese Voedselautoriteit (EFSA) twijfelt en geeft aan meer gegevens nodig te hebben om tot een eindoordeel te komen.

Het proces van kloneren lijkt eenvoudig maar veel processtappen blijken nog niet te worden beheerst; het is nog steeds een kwestie van 'trial en error'. Dat uit zich onder andere in het geringe succes op het produceren van een gezonde kloon. Klonen hebben niet zelden fatale afwijkingen en sterven gedurende de eerste 6 levensmaanden. Voorstanders van het kloneren geven aan dat deze problemen in de naaste toekomst zullen worden opgelost maar geven niet aan langs welke wegen die problemen opgelost kunnen worden. Tegenstanders wijzen vooral op ethische aspecten waaronder dierwelzijn en wensen van de consumenten.

Zowel de FDA als de EFSA zijn het er over eens dat producten van gekloneerde dieren veilig zijn. Het onderzoek, dat tot nu toe werd uitgevoerd, beperkt zich echter tot een zeer gering aantal klonen en geslachtelijke nakomelingen. Over de vraag of kloneren een economische betekenis heeft wordt nog wijselijk gezwegen.

Inleiding

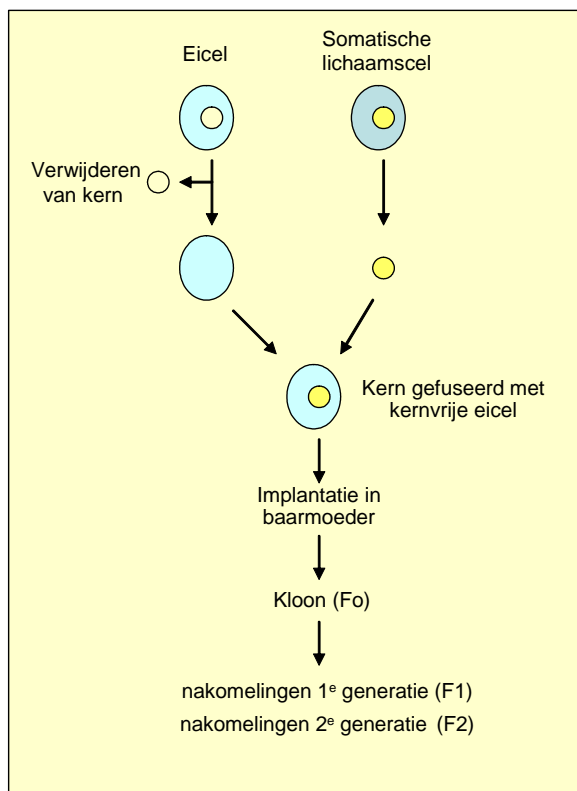
Kloneren is het creëren van een organisme (de kloon) dat genetisch een exacte kopie is van een ander organisme (de donor). In de natuur komen klonen vooral frequent voor bij planten die zich vegetatief vermeerderen. Stekken is daar een voorbeeld van. Alle producten van deze planten zijn genetisch identiek. Ook bij bacteriën, amoeben en veel andere eencellige organismen die zich via deling vermenigvuldigen is sprake van klonering.

Sinds 1980 zijn er pogingen ondernomen om dieren te kloneren. De geboorte in 1996 van het schaap 'Dolly' trok de publieke aandacht voor het kloneren. Bij het kloneren werd voor het eerst gebruikt gemaakt van het erfelijk materiaal van somatische cellen – dat wil zeggen gewone lichaamscellen (Wilmot e.a., 1997). Bij deze techniek wordt de kern van een somatische cel, waarin het erfelijk materiaal is opgeslagen, ingebracht in een eicel waarvan de kern is verwijderd. Deze wordt vervolgens in de baarmoeder van een draagdier geïmplant. Een eenvoudig schematische weergave van dit kloneringsproces is in figuur 1 weergegeven.

Sinds de 'creatie' van Dolly heeft het onderzoek naar het kloneren van productiedieren een hoge vlucht genomen. De primaire doelstelling van het kloneren van productiedieren is het verder vergroten van de productiviteit van landbouwhuisdieren.

Inmiddels heeft de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' (FDA) het licht op groen gezet voor het kloneren (FDA, 2008). In Europa heeft de 'European Food Safety Authority' (EFSA) op verzoek van de Europese Commissie een concept opinie over kloneren opgesteld (EFSA, 2007). Dit document is nu open voor publieke consultatie.

Figuur 1. Schema van het reproductief kloneren van productiedieren. Het proces heet officieel 'somatic cell nucleus transfer' (SCNT). In het proces wordt de kern van een somatische cel, waarin het erfelijk materiaal is opgeslagen, ingebracht in een eicel waarvan de kern is verwijderd. Deze wordt vervolgens in de baarmoeder van een draagdier geïmplanteerd. Deze kloon (F_0) kan vervolgens weer voor geslachtelijke nakomelingen zorgen (F_1 , F_2 , enz.).



In deze bijdrage zullen we nader ingaan op de vraagstukken rondom kloneren van productiedieren en de verschillende spelers aan het woord laten. Hoewel het veel te vroeg is een eendoordeel uit te spreken in deze kwestie willen we enkele voorzichtige conclusies aan de lezer voorleggen.

Het kloneringsproces nader bekeken

Er zijn in de loop van de jaren een aantal reproductieve technieken ontwikkeld, aangeduid als 'assisted reproductive technologies' (ART) om sneller en effectiever genetische selectie van productiedieren te bewerkstelligen. Voorbeelden daarvan zijn kunstmatige inseminatie via geselecteerde mannelijke dieren, *in vitro* fertilisatie van geselecteerde eicellen, overdracht van embryo's, splitsing van embryo's, genetische modificatie, en SCNT. Bij SCNT, het kloneren is er geen sprake van seksuele reproductie. Er wordt in feite een kopie gemaakt van het individu waarvan de kern van de somatische cel wordt geïmplanteerd in de lege eicel.

Zoals in figuur 1 aangegeven wordt de kern¹ van een somatische cel overgebracht in een eicel (embryo) waarvan de kern is verwijderd. Het erfelijk materiaal van een somatische cel is echter sterk gedifferentieerd en niet alle genen zijn actief. Om met succes te kunnen kloneren moet het erfelijk materiaal van de somatische cel eerst worden ‘geherprogrammeerd’ tot een ‘totipotente’ (zeg maar ‘tot alles in staat’) embryotische toestand. Dat wil zeggen dat alle genen van de somatische cel in staat moeten zijn om alle soorten cellen te kunnen vormen die een individu bezit: levercel, hersencel, rode bloedcel, spiercel, enzovoort, enzovoort. Deze processtap, tezamen met placentale defecten, zijn de belangrijkste stappen die het succes van het kloneren bepalen.

Momenteel varieert de kans dat uit een gefuseerde cel daadwerkelijk een kloon ontstaat tussen de 1 en 5%. Hieruit blijkt dat het proces van het totipotent maken van het somatisch DNA en het opheffen van placentale defecten bij lange niet wordt beheerst of maar begrepen worden. Het huidige kloneren is dus vooral een kwestie van ‘trial and error’. Het aantal (genetische) afwijkingen dat zich voordoen bij kloneren van dieren is dan ook talrijk.² Dit wordt ook in het EFSA-rapport aangegeven.

Vraagstukken rondom kloneren

In het FDA document over kloneren (FDA, 2008) wordt verrassend genoeg geen aandacht besteed aan negatieve gezondheidseffecten die uniek zijn voor het kloneren. Uitgegaan wordt van bekende afwijkingen die zich ook voordoen bij de ‘assisted reproductive technologies’ (ART). In de opinie van de EFSA is dat niet het geval en worden alle afwijkingen die tot nu toe werden geobserveerd en gepubliceerd vermeld.

Zowel de EFSA als de FDA geven aan dat 28% van de draagdieren leidt aan vochtophoping (‘hydrops’) en dat 50% van de gekloneerde kalveren aan het ‘Large Offspring Syndrome’ (LOS) leiden. Dit houdt in dat de geboren dieren een te grote omvang hebben en alleen via operatief ingrijpen geboren kunnen worden. Oorspronkelijk moest bij alle draagdieren operatief worden ingegrepen. Dit is nu nog het geval bij 54% van de draagdieren.

Een ander probleem dat zich bij ogenschijnlijk gezonde klonen voordoet is het zogenaamde ‘sudden death syndrome’. Meestal kan hierbij geen doodsoorzaak worden vastgesteld. In de opinie van de EFSA wordt aangegeven dat van de levend geboren runderklonen 30% sterft gedurende de eerste 6 levensmaanden. Bij deze dieren worden tal van pathologische afwijkingen vastgesteld waaronder ademhalingsproblemen, abnormale vergroting van de nieren, lever en hart en leververvetting. In figuur 2 zijn een aantal van deze aandoeningen weergegeven.

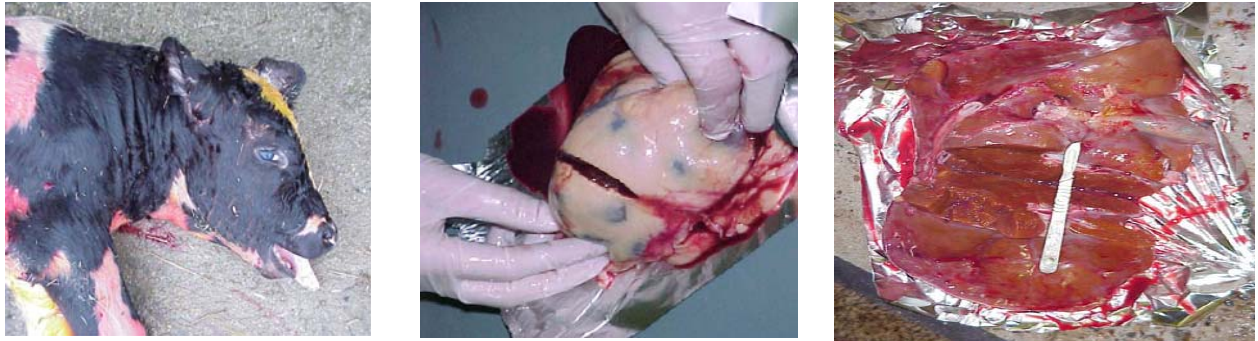
In de kwalitatieve risicobeoordeling van de FDA worden bovengenoemde problemen ook duidelijk vermeld. De risico-analisten van de FDA gaan er echter vanuit dat de meeste van de problemen in de nabije toekomst kunnen worden opgelost. Echter, er wordt niet aangegeven langs welke wegen die problemen opgelost zouden kunnen worden. Hierdoor wordt een grote

¹ De kern bevat het erfelijk materiaal.

² In 2002, meldden onderzoekers van het ‘Whitehead Institute for Biomedical Research’ in Cambridge, Massachusetts, dat het erfelijk materiaal van gekloneerde muizen onvoldoende functioneert. Zij stelden vast dat circa 4% van de genen afwijkend functioneert, en dat dit consequenties heeft met betrekking tot het dierwelzijn.

onzekerheid in hun analyse geïntroduceerd. Er wordt als het ware een optie op toekomstig inzicht genomen.

Figuur 2. Typische aandoeningen bij gekloneerde kalveren. Van links naar rechts: kalf lijdend aan ‘hydrops’ (vochtophoping) en de gevolgen van ‘Large Offspring Syndrome’ met nierafwijkingen en vergrote levers.



Bron: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178685288334.htm

De EFSA-opinie is aanzienlijk openhartiger in deze discussie en doet diverse aanbevelingen waaronder het bevestigen in hoeverre epigenetische disregulatie in de kloon niet wordt overgedragen op geslachtelijke nakomelingen, of de SCNT-techniek mutaties in het DNA kan veroorzaken, en dergelijke. Ook dienen gegevens verzameld te worden over mogelijke negatieve effecten gedurende het gehele leven van de klonen en hun nakomelingen. Ook dienen volgens de EFSA alle gekloneerde dieren en hun nakomelingen geregistreerd te worden. Dan is ook nog de vraag of via somatische cellen ziekten op de klonen kunnen worden overgebracht. Verder zouden vergelijkende studies moeten worden uitgevoerd met betrekking tot het welzijn van de klonen en draagdieren.

Verder geeft de EFSA aan dat voorkomen moet worden dat de genetische diversiteit van dieren als gevolg van kloneren afneemt. Dit is niet denkbeeldig omdat het niet uitgesloten is dat als gevolg selectie bij het kloneren de genetische variabiliteit sterk afneemt. Dit kan de populatie aan dieren gevoelig maken voor (nieuwe) infectieziekten.

Drijfveer van voorstanders van kloneren: productievermeerdering

Een belangrijke reden om over te gaan op het kloneren van productiedieren is de productieverhoging per individu. Voorstanders van het kloneren worden daarbij niet alleen bij de FDA gevonden maar ook bij onderzoekers, die zich met klonering bezig houden. Vooral bedrijven die het kloneringswerk verrichten zien gouden tijden tegemoet. Momenteel wordt voor het kloneren van een rund een bedrag gevraagd variërend van ca. €10.000 tot €15.000 per gekloond individu.

Productie als ontwikkelingsdrijfveer

Via het selecteren van de meest productieve dieren door middel van diverse genetische selecties (ARTs) worden in de VS al jaren hormonen toegestaan om de productiviteit van dieren te vergroten. Het betreft hier vooral het gebruik van ‘recombinant bovine somatotropin’ (rBST). De FDA heeft destijds het gebruik van het hormoon geaccepteerd omdat dit volledig

identiek zou zijn aan het natuurlijk door runderen geproduceerd samotropine (BST) en dat de melk van koeien die wel en niet rBST krijgen toegediend, identiek is. In 2003 werd door Canadese onderzoekers gezocht naar mogelijke negatieve effecten van het gebruik van rBST bij runderen. Uit de studie bleek dat door het gebruik van rBST bij koeien de kans op klinische mastitis toeneemt. Ook ontwikkelden zich bij een groter deel van de dieren loopproblemen dan bij dieren die geen rBST krijgen toegediend. Dat is dan ook de reden dat veel landen, waaronder Canada en de Europese Unie het gebruik van rBST niet toestaan. Ook in de VS staan consumenten niet te wachten op deze ontwikkelingen. Het Amerikaanse zuivelbedrijf Kroger (2007) speelt hierop in en heeft eind 2007 aangekondigd dat zij per begin 2008 alleen nog melk verwerken die gegarandeerd vrij is van het rBST hormoon en komt hiermee tegemoet aan de wensen van de consumenten die gericht zijn op gezondheid en dierwelzijn. Daar spreekt overigens evenzeer marktdenken uit ten behoeve van een veranderend publiek.

De Amerikaanse 'Biotechnology Industry Organization' (BIO) bracht onlangs 'fact sheet' (2008) uit over de voordelen van het klonen. Hun stelling dat '*Animal cloning offers great benefits to consumers, farmers and endangered species*' wordt als volgt toegelicht '*Cloning enhances the availability of the best possible stock by allowing farmers to be certain of the genetic make-up of a particular animal, thus allowing them to produce high-quality, safe, and healthy food*'. Er wordt niet ingegaan op negatieve gezondheidseffecten die zich bij de dieren kunnen voordoen, en er wordt niet ingegaan dat kloneren de genetische variatie kan verminderen. Daarnaast worden ethische kwesties vermeden. In tegendeel: aangegeven wordt dat klonering '*offers the ability to preserve and extend proven, superior genetics.*'

Ethische bezwaren bij tegenstanders van kloneren

Tegenstanders van het kloneren van productiedieren zijn vooral te vinden bij de dierenbeschermingsorganisaties en de verenigingen tegen vivisectie. De eerste commentaren op het door de FDA gegeven goedkeuring tot kloneren kwamen van de belangrijkste dierenbeschermingsorganisatie in de Verenigde Staten, 'Farm Sanctuary' (FS) en de Amerikaanse 'Anti-Vivisection Society (AAVS). Beide organisaties verzetten zich in sterke mate tegen het goedkeuren van het kloneren van productiedieren door de Amerikaanse FDA en doen een oproep voor een onmiddellijk ingaand wettelijk moratorium ten aanzien van kloneren. Ook de 'Consumer Federation of America' (CFA) heeft duidelijk een afwijzend standpunt tegen kloneren.

Farm Sanctuary en AAVS en hun redenen voor een moratorium.

Beide organisaties geven aan dat de in januari 2008 door de FDA uitgebrachte eindversie van de risicobeoordeling (FDA, 2008) met betrekking tot kloneren, nog steeds vol zit met verdraaiingen, niet onderbouwde aannamen, en tal van misinterpretaties (Press release Earth time.org., 2008). Hun belangrijkste kritiek betreft dat:

- de FDA geen aandacht heeft besteed aan negatieve gezondheidseffecten die uniek zijn voor het kloneren zelf;
- de FDA bewust gekozen heeft voor een kwalitatieve risicobeoordeling waardoor zij zo goed als geen informatie hebben verstrekt over de ernst van de aandoeningen;
- de FDA geen conclusies trekt uit de gegevens dat 28% van de draagdieren leidt aan vochtophoping (hydrops) en dat 50% van de gekloneerde kalveren aan het 'Large Offspring Syndrome' (LOS) lijdt waarbij de geboren dieren vooral een te grote omvang hebben hetgeen bij de geboorte tot ernstige problemen leidt;

- er geen conclusies zijn verbonden aan het gegeven dat ogenschijnlijk gezonde klonen zonder aanwijzingen plotseling overlijden ('sudden death syndrome');
- in de risicobeoordeling nagenoeg alle problemen door de FDA op een hoop worden geveegd door aan te geven dat deze problemen zullen worden opgelost als de kloneringstechniek zich in de toekomst verder ontwikkelt. Hierbij worden, zoals eerder vermeldt, geen wegen aangegeven op welke wijze de verbeteringen zouden kunnen worden gerealiseerd;
- het voornemen van de FDA om richtlijnen op te laten stellen door de 'International Embryo Transfer Society' en de 'Federation of Animal Science Societies' alleen maar het belang dient van de wetenschappers van beide organisaties namelijk: het promoten van dier geassocieerde bio-technologie;
- de FDA geen morele, ethische en religieuze bezwaren zal evalueren.

De 'Consumer Federation of America' (CFA). De CFA, een non-profit organisatie die meer dan 300 consumenten groepen vertegenwoordigt, heeft haar verontwaardiging getoond over de besluitvorming met betrekking tot de beslissing van de FDA in een recent persbericht (Press release CFA, 2008). Omdat deze overheidsorganisatie aangeeft dat de producten van gekloneerde dieren veilig zijn betekent dat producten van gekloneerde dieren en hun nakomelingen niet geëtiketteerd behoeven te worden. Letterlijk geeft de CFA aan '*If the FDA says it is safe, you have to eat it*'.

De CFA is ook gepikeerd omdat het Amerikaanse Ministerie van Landbouw (USDA), dat via een 'vrijwillige moratorium' de pijn probeert te verzachten. De USDA roept op om op vrijwillige basis geen melk en vlees van gekloneerde dieren (Fo) op de markt te brengen. Er staan echter geen sancties op het niet naleven van dit vrijwillig moratorium.

Verder eist de CFA dat morele en ethische kwesties aan de orde dienen te worden gesteld en dat dierwelzijn eveneens betrokken dient te zijn in de besluitvorming. Verder is het voor de CFA etikettering een 'must'!

De mening van de EGE

De 'European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) heeft inmiddels ook haar mening samengevat over het kloneren van productiedieren (EurActive.com (2008)). Het betreft een aanvullend advies op de opinie van de EFSA omdat deze autoriteit geen mandaat heeft met betrekking tot ethische, morele en andere sociale issues.

De tegenargumenten voor het kloneren zijn vooral gebaseerd op:

- zorgen van consumenten met betrekking tot hun veiligheid en gezondheid;
- zorgen met betrekking tot diergezondheid en welzijn, de dierlijke integriteit, bio-diversiteit, risico's op wereldwijde epidemieën;
- de mogelijke sociale en economische gevolgen in landelijke gebieden;
- de consequenties van handel in landbouwproducten;
- zorg om 'slippery slope' (het kloneren van mensen).

De ECE concludeert dat '*considering the current level of suffering and health problems of surrogate dams (draagdieren) and animal clones, the EGE has doubts as to whether cloning animals for food supply is ethical justified*'.

De veiligheid van producten van gekloneerde dieren

Van uit historisch perspectief zijn producten van dierlijke oorsprong zeer veilig gebleken voor humane consumptie. Het is ook zeer onwaarschijnlijk dat in gedomesticeerde dieren ‘stille’ genen voorkomen die in staat zijn toxinen te produceren. Het is dan ook niet te verwachten dat wanneer geen nieuwe genen in de kloon wordt geïntroduceerd er nieuwe toxische stoffen worden geproduceerd door de gekloonde individuen. Of dat ook het geval is voor allergenen is nog niet duidelijk.

Natuurlijk dient bij het produceren van dierlijke producten aandacht te worden besteed aan de hygiënische werkwijze, voer met voldoende nutriënten en contaminanten die in het voer kunnen voorkomen en ziekten op de mens kunnen overdragen. Het gebruik van diergeneesmiddelen verdient echter extra aandacht omdat, als gevolg van een hogere medicatie, klonen frequenter diergeneesmiddelen krijgen toegediend.

Het testen van producten van gekloonde dieren is een probleem op zich zelf. Het is te verwachten dat proefdieren langdurig en aan grote hoeveelheden van een ‘gekloneerd’ product blootgesteld dienen te worden om ‘toxische’ elementen te kunnen aantonen. Het huidige onderzoek is dan ook vooral gebaseerd op het vergelijken van producten van conventioneel gehouden dieren met producten van klonen. De tot nu toe beperkt verkregen resultaten, die in het EFSA-document zijn samengevat, laten zien dat er geen significant verschil is in de samenstelling en nutritionele waarde van het vlees van runderen en varkens en de melk van runderen tussen gezonde klonen en hun nakomelingen en hun gezonde conventioneel gefokte dieren. Ook werd in geen van de tot nu toe uitgevoerde studies toxicologische effecten waargenomen in melk en vlees. Het onderzoek, dat tot nu toe werd uitgevoerd, beperkt zich echter tot een zeer gering aantal klonen en geslachtelijke nakomelingen van deze klonen.

Het vraagstuk van kloneren ligt ons inziens hoofdzakelijk op het vlak van dierwelzijn. Gezien de beperkte *succes rate* van het kloneren zelf en de problemen die vervolgens ontstaan in de embryonale fase en verder dwingen ons inziens tot kritische reflectie op de toepasbaarheid van deze techniek in de veehouderij. We sluiten niet uit dat in de toekomst wel mogelijk is, maar voor alsnog als een brug te ver.

Noot: Dit artikel werd eerder ook in tijdschrift SPIL gepubliceerd (247-250/2008 – nummer 2/3).

Referenties

EFSA (2007). DRAFT Scientific Opinion on Food Safety, Animal Health and Welfare and Environmental Impact of Animals derived from Cloning by Somatic Cell Nucleus Transfer (SCNT) and their Offspring and Products Obtained from those Animals.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/DocumentSet/sc_opinion_clon_public_consultation.pdf

Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J. and Campbell, K. H. 1997. Viable 1807 offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385 (6619): 810-3.

FDA (2008). Animal Cloning: A Risk Assessment – FINAL

http://www.fda.gov/cvm/CloneRiskAssessment_Final.htm

Fact sheet (2008). Animal Cloning. <http://www.bio.org/foodag/animals/factsheet.asp>

Kroger (2007) Kroger to complete transition to certified rBST-free milk by early 2008.

http://www.thekrogerco.com/corpnews/corpnewsinfo_pressreleases_08012007.htm

Press release Earth time.org. (2008). Animal protection groups condemn FDA's endorsement of animal cloning. <http://www.earthtimes.org/articles/show/animal-protection-groups-condemn-fdas-endorsement-of-animal-cloning,256908.shtml>

Press release CFA (2008). Bush administration forces food from cloned animals and progeny on the public

http://www.consumerfed.org/pdfs/CFA Stmt on Cloning Announcement 1_15_08.pdf

EurActive.com (2008). EU ethics group advises against cloning animals for food

<http://www.euractiv.com/en/science/eu-ethics-group-advises-cloning-animals-food/article-169644>