Communio mei 2005: Genetica en genetische manipulatie

De voordrachten van het symposium “Genetica en genetische manipulatie” dat de Stichting Medische Ethiek in 2000 hield, werden gezamenlijk gepubliceerd in het mei-juni nummer 2005 van de Nederlandstalige editie van het Internationale Katholieke tijdschrift Communio.

Deze uitgave is te *bestellen* bestellen op deze website via het bestelformulier (€ 6,– ex. porto).

Delen van dit tijdschrift zijn beschikbaar op deze website.

Hoofdstuk 1: Johannes Paulus II en de grondslagen van het evangelie van het leven

door J. Vijgen, lid redactieraad Communio
Communio 30, nr. 3 mei-juni 2005

We herinneren ons nog levendig hoe Johannes Paulus II voor het laatst aan het raam van zijn vertrekken verscheen: de vaalbleke huid, de ingevallen wangen en de verwoede pogingen om het volk toe te spreken. De spontane, doorleefde avondwake op het Sint-Pietersplein laten zien dat, in en door deze persoon en de wijze waarop hij zijn lijden droeg en opdroeg aan God en Maria, Christus het hart van velen geraakt heeft. Er waren echter ook andere, schampere, ja zelfs cynische reacties over het “onfatsoen” en “exhibitionisme” van het etaleren van dit lijden. Maar ook zij ontsnapten niet aan de cruciale vragen: Wat is dat: de waardigheid van de menselijke persoon? Wat betekent waardig leven en sterven? Wat mogen wij doen om dit waardig leven en sterven mogelijk te maken? Waar ligt het verschil tussen medische therapie en manipulatie? Geeft lijden en sterven niet een heel andere betekenis aan de begrippen “gezondheid” en “welzijn”? etc. Het is niet moeilijk vast te stellen dat het Westen, doorheen verschillende culturele uitingen, bijna obsessief met deze thema’s bezig is. Maar ook het geloof en het doordenken ervan in de theologie heeft een bijzondere interesse in de menselijke persoon, geschapen naar Gods beeld en geroepen tot een leven in Christus. Bovendien, het feit dat wij allen ons de cruciale vragen wel eens stellen, duidt op het belang en de rol van het menselijke verstand hierin. Kortom, het gelovig, theologisch en wijsgerig nadenken kan niet anders dan zich ook met deze thema’s bezighouden.

De bijdragen in dit thema-nummer “Genetica en genetische manipulatie” behandelen een deelaspect van deze thema’s. Deze complexe materie vereist een elementaire voorkennis (J.P.M. Lelkens, F. Hamburg) want ze heeft verregaande maatschappelijke en juridische gevolgen (H. Jochemsen), en ze roept tevens vanuit ethisch en christelijk perspectief indringende vragen op (W.J. Eijk). Deze bijdragen gaan terug op een colloquium dat de Stichting Medische Ethiek in 2000 organiseerde. (1)

Wijsbegeerte, theologie en bio-ethiek horen inderdaad bij elkaar. De medische ethiek en meer in het algemeen de bio-ethiek gaat na welke menselijke handelingen, die betrekking hebben op het ontstaan, de ontwikkeling en de zorg voor het gehele leven van de menselijke persoon, moreel goed of kwaad zijn. En het geloof leert: “In werkelijkheid licht het mysterie van de mens alleen op in het mysterie van het mensgeworden Woord” (GS 22).

Het is daarom niet verwonderlijk dat deze zin uit Gaudium et Spes talloze malen herhaald is geworden door de filosoof en theoloog Karol Wojtyla en door paus Johannes Paulus II. Het is immers één en dezelfde Weg, Waarheid en Leven waarover het geloof en de rede spreken. Daarom is het zinvol het specifieke thema in de algemene context van zijn denken en van zijn pontificaat te plaatsen. De publicatie van de encycliek Veritatis splendor (VS) op 6 augustus 1993 en van de encycliek Evangelium vitae (EV) op 25 maart 1995 dient zonder meer gezien te worden als een uitzonderlijk gebeuren. VS is dermate een mijlpaal in de geschiedenis van de katholieke Kerk dat het de noodzakelijke fundering voor elke toekomstige verdieping en explicitatie van de katholieke moraal levert (2). Nooit eerder was een encycliek exclusief gewijd aan de waarde van het leven en medisch-ethische vraagstukken. We merken inderdaad in alle geledingen van de westerse samenleving een “crisis van de waarheid” (VS, 32). Voor de media en zij die zich daardoor kritiekloos laten leiden, staat “de perceptie” in plaats van de waarheid centraal. Zij die van oudsher de vraag naar de waarheid stellen, de filosofen, lijken in het postmoderne bestel niet verder te komen dan de aarzelende verklaring dat een vraagstuk problematisch is, en het grondwoord van een postmodern is “misschien” (cf. J. Derrida). Anderen verklaren de wetenschappelijke inzichten en economische feitelijkheden tot absolute waarheden en beoordelen aan de hand hiervan onder andere de waardigheid van de menselijke persoon, begin en einde van het leven en zijn waardigheid. Nochtans is de waarheid onontkoombaar. Het is moeilijk aan de indruk te ontkomen dat velen angstvallig op zoek zijn naar substituten voor hun verloren waarheid en dus voor hun verloren waardigheid. Het katholieke geloof in de voorzienige Schepper, het verlossend offer doorheen de sacramenten van Gods Zoon en de troostende bijstand van de H. Geest bevat in zichzelf het krachtigste antwoord op deze crisis.

Wanneer we nadenken over de waardigheid van de persoon en de onschendbaarheid van het menselijke leven, dan is het contra-intuïtief te besluiten dat deze waardigheid iets is dat wij ons zelf gegeven hebben of waarvan wij onderling afspreken dat wij dit aan elke persoon toeschrijven. Inderdaad, ook iemand die niet meer kan beslissen over zijn eigen waardigheid, blijft deze waardigheid behouden. Zelfs een regime dat democratisch verkozen wordt en op basis hiervan de menselijke waardigheid ontkent, zoals het nazi-regime, kan deze waardigheid niet teniet doen. Kortom, menselijke waardigheid hangt niet af van een beslissing van een enkeling of groep. Zij behoort intrinsiek of wezenlijk tot de menselijke persoon. Maar door dit te zeggen, veronderstellen we dat we een helder zicht hebben op de verhouding tussen vrijheid (beslissing) en waarheid (intrinsieke of wezenlijke eigenschappen). Er is dus een nauw verband tussen de beide encyclieken en de encycliek over de waarde en onschendbaarheid van het menselijk leven (EV) volgt terecht op de encycliek over de verhouding tussen vrijheid en waarheid (VS)(3).

Ter herinnering
Al in zijn eerste encycliek Redemptor hominis (1979) stelt de paus dat Jezus’ woorden “de waarheid zal u vrijmaken” een vereiste én een waarschuwing bevatten: “de vereiste van een oprechte verhouding tot de waarheid als voorwaarde voor authentieke vrijheid en de waarschuwing om elke illusoire vorm van vrijheid te vermijden, elke oppervlakkige vrijheid, elke vrijheid die er niet in slaagt de gehele waarheid van mens en wereld te beschouwen” (nr. 12).

Het doel van *Veritatis splendor* is onder meer de achtergronden van de huidige morele crisis te analyseren en te beantwoorden. Centraal hierin is de voorstelling dat vrijheid en wet, geweten en waarheid noodzakelijkerwijze tegengestelden zijn. Veeleer dan deze tegenstelling te ontkrachten, wordt de moderne tijd gekenmerkt door de scheiding van beide. Velen menen dat het hun “vrij” staat de waarheid te bevestigen of te ontkennen, ze te negeren of zelfs ertegen te handelen. Het feit dat zulk een scheiding van waarheid en vrijheid intrinsiek onmogelijk is, wordt heel treffend geïllustreerd door de vaststelling dat hoe dan ook één van beide leden van de vermeende tegenstelling verabsoluteerd wordt. Het éne lid van de tegenstelling verkrijgt met andere woorden

precies die eigenschappen van het andere lid waarvan men zich angstvallig probeert te bevrijden. In de poging zich te bevrijden van het “dictaat” van de waarheid, schrijft men absolute, dicterende en scheppende eigenschappen toe aan het geweten (cf. V5, 54). Hetzelfde geldt voor het andere lid van de tegenstelling. Hoewel dit niet aan bod komt in de encycliek, zou men kunnen stellen dat vormen van (religieus) extremisme en fundamentalisme, die waarheid en vrijheid willen ontkoppelen, zich precies beroepen op de vrijheid om dit te doen. Dit basale argument illustreert al de waarheid van de slagzin dat vrijheid zonder waarheid enkel willekeur is. Maar er is veel meer nodig om aan deze slagzin, waarmee men *Veritatis Splendor* vaak samenvat, een (wijsgerige) inhoud te geven. We richten daarom onze aandacht kort op Karol Wojtyla (4).

De waarheid van de handelende persoon

Wojtyla neemt als uitgangspunt voor zijn moraalfilosofisch denken de beschrijving van de morele ervaring, maar wijst tevens op de noodzaak van een objectief dat beslist waarom een handeling moreel goed of slecht is. Hiertoe is een metafysica van het goede noodzakelijk die de morele ervaring verankert in het zijn van de dingen (5).

Door zijn handelen, door middel van een bewuste en gewilde daad, wordt de mens goed of slecht. Het is vooral dit aspect dat Wojtyla in zijn analyse interesseert: ik ben het die dit of dat doe, dit wil zeggen dat ik door een handeling vooreerst mezelf vorm, aangezien ik in een handeling auteur, oorzaak van de handeling ben waardoor er een existentieel verband bestaat tussen de handeling en de moraliteit. “Doorheen de handeling vormt de mens vooral zichzelf” (cf VS, 71). Voor de handelende persoon betekent dit dat de vraag welke soort handeling de handelende persoon voltooit, zich noodzakelijkerwijze stelt. Het betreft hier niet iets uitwendigs, maar de diepgewortelde nood aan voltooiing van zichzelf. Inderdaad, door een moreel goede of een moreel slechte handeling wordt de persoon moreel goed of slecht.

Het klassieke adagium *“nihil volitum nisi praecognitum”* (niets wordt gewild indien het niet eerst gekend is) stelt dat de wil onderworpen is aan een eerder opgedane kennis. Dit blijkt uit een analyse van de beslissing en de keuze. “Kiezen betekent niet enkel zich richten op één waarde en andere terzijde laten. Het betekent vooral beslissen over objecten die op het niveau van de intentionaliteit gepresenteerd worden aan de wil op basis van een zekere waarheid”. “Het onderworpen zijn aan de waarheid” garandeert de vrijheid als onafhankelijkheid én de zelfbepaling, aangezien de gerichtheid op de waarheid de wil onafhankelijk maakt van de objecten en de wijze waarop ze verschijnen. Bovendien tonen de werkelijkheid van de schuld, de zonde en het morele kwaad in de morele ervaring aan dat de menselijke wil intrinsiek verbonden is met en afhankelijk van de waarheid. De tegenstelling tussen goed en kwaad, waarzonder de moraal niet zou bestaan, vooronderstelt het feit dat de wil zich uitdrukt en realiseert op basis van de vastgestelde waarheid.

De waarheid verkrijgt een “normatieve kracht” in de plicht, de verbinding tussen waarheid en handeling (cf. VS, 61). Zich niet laten leiden door de waarheid, resulteert niet in zelfstandige vormgeving van de persoon, maar in het zich laten leiden door eigen willekeur. “De plicht, dit is het normatieve vermogen van de waarheid in de menselijke persoon, op intieme wijze verbonden met het geweten, *toont dat de persoon in het handelen vrij is” (PA, 191)*. Goed en kwaad tonen zichzelf doorheen de plicht in het geweten als morele waarden. De plicht is een indicator van de vrijheid van de persoon die tussen goed en kwaad kan kiezen. Als dus de persoon doorheen de plicht in het geweten zijn handelen afhankelijk maakt van de waarheid, handelt hij in onvereenstemming met zijn persoonswaarde. Zich afhankelijk maken van de waarheid in de navolging van de plicht is nodig om de eigen onafhankelijkheid als vrije persoon te bewaren en niet uit te leveren aan willekeur. Een totaal willekeurige keuze is onvrij. Juist omdat de natuur van de menselijke persoon gericht is op het goede zoals het zich presenteert aan het verstand, is een vrije keuze mogelijk. De wil kan niet het goede niet willen. Hij is enkel

gericht op wat onder het aspect van het goede aan de wil verschijnt. Zelfs een bewuste keuze voor het kwade bevestigt dit. Dan immers levert de persoon zich over aan het kwade, keert hij zich af van het goede waar hij primair naar streeft, waardoor er een verwonding van dit streven ontstaat. De wil is met andere woorden op een natuur – dit streven naar het goede – gebaseerd. Zo wordt ook duidelijk dat een volledige gerichtheid op het Goede geen vernietiging van de vrijheid, maar de vervolmaking ervan is. Tevens wordt duidelijk dat vrijheid als autonomie trouw moet zijn aan de natuur van de persoon en diens streven.

De menselijke persoon is tegelijkertijd subject en object van eigen handelen. De handelingen die ik als subject voltrek, hebben uitwerkingen op mijn persoon als object. Immers, door mijn handelingen word ik goed of slecht. Alleen vanuit een dualisme tussen lichaam en ziel kunnen sommigen een onderscheid maken tussen pre-moreel en moreel. Het menselijk lichaam is echter geen object waarover men naar believen beschikken kan, maar een constitutief onderdeel van de menselijke natuur. Dezelfde waarheid, dezelfde waardigheid komt toe aan de lichamelijkheid van de persoon.

Het is inderdaad vanuit het perspectief van de handelende persoon dat we nu kunnen inzien dat de rol van het lichaam een cruciale rol speelt in de zin dat het lichaam (inclusief biologische kenmerken) een integraal onderdeel is van het menselijk wezen (cf. EV, 23). Aan de crisis van de waarheid correspondeert een crisis van de waardigheid in de mate dat het lichaam niet langer beschouwd wordt als een realiteit van de persoon, maar enkel als materialiteit, als een manipuleerbaar instrument (cf. EV 23). Bovendien, als het lichaam enkel een aanhangsel van het bewustzijn is en ik bepaal aan welke bewustzijnstoestanden waardigheid toekom, dan kunnen enkel arbitraire regels opgesteld worden. Maar hoe kan een maatschappij beweren op te komen voor rechtvaardigheid indien de inhoud van wat rechtvaardigheid is berust op arbitraire regels? Een niet-arbitrair fundament transcendeert bepaalde eigenschappen of toestanden. Het persoon zijn is niet een eigenschap die op een bepaald moment ontstaat, maar is de natuur die aan deze processen ten grondslag ligt. Er is dus geen verschil tussen een mens en een persoon.

Besluit

“Slechts de vrijheid, die zich aan de waarheid onderwerpt, leidt de menselijke persoon naar zijn werkelijk goed zijn. Het welzijn van de persoon bestaat erin, zich in de waarheid te bevinden en de waarheid te doen” (VS, 84). De waarheid doen is ons handelen zo organiseren dat het conform is met de (natuurlijk of bovennatuurlijk) gekende waarheid. “Dit vraagt nu en dan buitengewone offers en wordt duur betaald; het kan ook het martelaarschap inhouden” (VS, 102). Het getuigenis van de martelaar als “de meest waarachtige getuige van de waarheid aangaande het bestaan” toont dat de volmaaktheid van de mens niet enkel in het verwerven van abstracte kennis ligt, maar ook “in een levende relatie van vertrouwvolle overgave aan de ander bestaat” (FR, 32). Inderdaad, de verbinding tussen de vrijheid van de mens en de wet van God gaat tot in het hart van de persoon (cf. VS, 54). Dit staat veraf van eender welk legalisme. De verbinding tussen vrijheid en waarheid is in feite een antwoord van de liefde. De vrijheid verwezenlijkt zich immers in de liefde, in de zelfgave. De noodzakelijke harmonie tussen vrijheid en waar¬heid bevindt zich alleen in de liefde, ook als de prijs hiervoor het martelaarschap is.

Noten

1. De Stichting Medische Ethiek verzorgt sinds 1993 voordrachten, colloquia en publicaties. De reeks “Publicaties van de Stichting Medische Ethiek” wordt uitgegeven door Colomba, Oegstgeest.
2. Cf. Romanus Cessario, Introduction to Moral Theology, Washington D.C. 2001.
3. Ook de filosoof dient een onvervalste ethiek te formuleren. De “hete hangijzers” van de katholieke moraal kunnen op strikt wijsgerig gronden naar voren gebracht worden. Het inzicht in deze waarheden is niet voorbehouden aan de gelovige katholiek of de gelovige christen, maar is toegankelijk voor elke weldenkende

mens.
4. Ik doe hier vooral een beroep op zijn hoofdwerk, verschenen in het Pools in 1969, in geautoriseerde Italiaanse vertaling: Persona e atto, Città del Vaticano 1982 (PA).
5. Cf. Fides et ratio, 83 en 44. Johannes Paulus II stelde vaak het rationalisme en dualisme, beginnende bij Descartes, tegenover de metafysica en antropologie van Sint-Thomas “voor wie niet het denken beslist over het zijn, maar het zijn, het ‘esse’, over het denken”. Cf. Over de drempel van de hoop, Amsterdam 1994, p. 53; eveneens Memoria e identità, Milano 2005, p. 19-23.

Hoofdstuk 2: Respect voor de biologische structuur van de mens

door mgr.dr. W.J. Eijk
Communio 30, nr. 3 mei-juni 2005

De afronding van het ‘humaan genoom-project’ heeft de verwachting versterkt dat het, evenals bij andere levende organismen, ook bij de mens mogelijk zal zijn veranderingen in het DNA aan te brengen. Wellicht gloren aan de horizon fantastische nieuwe therapeutische mogelijkheden, al zal voordat het zover is nog een lange fase van wetenschappelijk onderzoek nodig zijn. Het ingrijpen in menselijk DNA zou in de verre toekomst ook kunnen dienen om bepaalde eigenschappen te veranderen. Van therapie schuiven we zo op in de richting van wat ik, om redenen die later worden uiteengezet, ‘manipulatie’ noem. Intelligentie, muzikaliteit en gespierdheid zijn eigenschappen verbonden met een menigte van verschillende genen. Zolang het nog de nodige problemen oplevert een door één pathologisch gen bepaalde ziekte door gentherapie te genezen, lijkt de verandering van complexe eigenschappen uitgesloten. Toch is het mogelijk gebleken ook door middel van de manipulatie van één gen, eigenschappen bij dieren te veranderen: de injectie van extra genen voor groeihormoon in de kernen van bevruchte eicellen heeft geleid tot reuzengroei van muizen en varkens.

1. Het verschil tussen manipulatie en therapie
Het Griekse woord ‘therapie’ (θεραπεία) betekende oorspronkelijk dienst en kreeg zodoende in overdrachtelijke zin de betekenis van bediening, verzorging, medische behandeling en genezing. Een ingreep of behandeling is echter alleen therapie, dat wil zeggen een vorm van dienen, als zij het herstel van de integriteit of het functioneren van de mens tot doel heeft. Dat betekent dat therapie geen ander doel heeft dan het heil van de mens als zodanig: men poogt zoveel mogelijk zijn gezondheid te herstellen of aan te vullen wat in hem of haar aanwezig had moeten zijn.

Als het door de toepassing van DNA-technieken in lichaamscellen mogelijk is zieke genen te vervangen, uit te schakelen of te herstellen met aanvaardbare risico’s, dan is daar niets tegen. Gentherapie is een echte ‘dienst’ aan de zieke. Zij heeft de heling van de mens en daardoor de mens als zodanig tot doel. Moeilijker ligt dat bij gentherapie in *bevruchte eicellen* die momenteel zonder reageerbuisbevruchting onmogelijk is en teveel risico’s oplevert. De methode van geninsertie op dit moment toegepast bij bevruchte eicellen van dieren zijn bij de mens onbruikbaar.

Hoewel ook bij gentherapie wel van genetische manipulatie wordt gesproken, is het beter de laatste term te reserveren voor de verandering van erfelijke eigenschappen bij op zich gezonde individuen. De term

manipuleren heeft als Latijnse wortels de woorden ‘manum plere’, letterlijk ‘de hand vullen’. Wanneer men de hand met een of ander materiaal vult, dan neemt dit al gauw de vorm van de hand aan. Het Latijnse werkwoord ‘manipulare’ komt slechts in één geschrift voor, namelijk in *De Wonderen van de Heilige Genulphus*, een Franse bisschop uit de derde eeuw, waar het zoveel betekent als “een blinde bij de hand nemen.” (1) Het Italiaanse ‘manipolare’ betekende oorspronkelijk ‘iets al knedend klaarmaken’; secundair kreeg het de figuurlijke betekenis die het nu in de meeste moderne talen heeft. Iets manipuleren in de zin van iets kneden, naar de vorm van je hand zetten, heeft een negatieve bijklank indien toegepast op de mens. Dat blijkt vooral uit de derde definitie van het werkwoord ‘to manipulate’ in the *Oxford English Dictionary*: “door handige truc of beïnvloeding leiden, vooral op oneerlijke of bedrieglijke wijze behandelen in het eigen voordeel.” (2)

Om die reden geven moleculair biologen de voorkeur aan de uitdrukking ‘genetic engineering’. Dit klinkt neutraler. In de bio-industrie kan bij planten en dieren zonder problemen van genetic engineering worden gesproken. De biologische structuur van de mens is echter niet op één niveau te stellen met wat in het Engels wel uitdagend ‘raw biological material’ wordt genoemd. Toegepast op de mens heeft de term ‘genetic engineering’ op de keper beschouwd hetzelfde nadeel als genetische manipulatie: beide suggereren een mechanische mensopvatting.

Iets naar je hand zetten houdt in dat het wordt gebruikt voor een eigen doel, niet omwille van het betreffende object zelf. Ook als betrokkene ermee instemt, dan nog gaat het om manipulatie, want een mens kan ook zichzelf manipuleren of laten manipuleren. Dit is geen therapie die het herstel van de menselijke integriteit en het menselijk functioneren, en daarmee de mens zelf tot doel heeft. Hier gaat het niet om wat de mens is, maar om wat hij kan opleveren. “Een van de kenmerken van onze cultuur, van onze consumptiemaatschappij is,” aldus Timothy Radcliffe (de magister-generaal van de dominicanen), “de gedachte dat álles te koop is, zelfs de mens. Alles is op de markt.” (3)

Het ‘naar zijn hand zetten’ van het eigen lichaam is een herkenbaar fenomeen in de huidige cultuur, getuige de populariteit van tatoeages, piercings, lichaamsdecoraties en cosmetische ingrepen. Dit zijn weinig ingrijpende vormen van manipulatie van het menselijk lichaam, al gaat een Michael Jackson met de cosmetische aanpassingen van zijn gezicht tamelijk ver. Manipulatie op het niveau van het DNA, waarop de biologische structuur van mens uiteindelijk is gebaseerd, is toch heel iets anders. Op dit moment zal geen moleculair bioloog het in zijn hoofd halen om een dergelijk experiment bij mensen te ondernemen. Toch is het goed zich bij voorbaat bezig te houden met de ethische aspecten van de manipulatie van de biologische structuur van de mens. Deze vindt immers al plaats op tal van manieren. In de topsport komt het gebruik van doping frequent voor, waarmee het spierstelsel aan kracht wint en het zuurstof transporterend vermogen van het bloed toeneemt. Bovendien kan manipulatie ook plaatsvinden op niveau van de psyche. Met potente psychofarmaca is het mogelijk karaktertrekken en het zelfbewustzijn drastisch te beïnvloeden. Iets dergelijks is ook voorstelbaar met de toepassing van de zogeheten ‘implantable brain chips’. (4) Deze kunnen dienen om doofheid, blindheid of tremor als gevolg van de ziekte van Parkinson en – misschien – dementie te verhelpen. Daarnaast verwacht men dat de implantatie van chips in hersenen van bijvoorbeeld militairen over een aantal jaren directe communicatie van vitale informatie tussen meerdere personen mogelijk maakt wat het nemen en uitvoeren van snelle beslissingen kan bevorderen. Naast nieuwe therapeutische mogelijkheden doet zich zo tevens de kans voor individuen of groepen effectief te controleren en te manipuleren.

2. De manipulatie van erfelijke factoren in de vorige eeuw

De manipulatie van de biologische structuur van de mens vindt dus al plaats ook op andere manieren dan door genetische manipulatie en zal in de niet al te verre toekomst naar het zich laat aanzien steeds vaker

voorkomen. Afgezien van deze ontwikkeling leert de geschiedenis van de vorige eeuw dat filosofen, wetenschappers en politici de maakbaarheid van de mens en de samenleving door het sturen van de voortplanting niet slechts als een ideaal, maar zelfs als een morele plicht hebben gezien. Op het terrein van de erfelijkheidsleer uitte het maakbaarheidsideaal zich vooral in de eugenetica, die in de eerste helft van de twintigste eeuw zowel een tak van wetenschap als een maatschappelijke en politieke beweging was.

a. De klassieke eugenetica
Een belangrijke aanzet tot de opkomst van de eugenetica was de evolutietheorie van Charles Darwin die hij publiceerde in zijn *Origin of the Species* in 1859. De term 'eugenetica' werd geïntroduceerd door Francis Galton, een neef van Darwin, in zijn boek *Inquiries into human faculty* (1883), waarin hij de evolutietheorie op de mens toepaste. Volgens hem waren genetische factoren, kernachtig samengevat onder de term 'nature', veel belangrijker voor de menselijke intelligentie dan omgevingsfactoren, zoals gezin en opvoeding: de 'nurture'. Om aan eugenetica een wetenschappelijke basis te geven financierde hij uit eigen middelen het Eugenics Record Office, vanaf 1907 het Eugenics Laboratory genoemd, dat met de Universiteit van Londen was geaffilieerd. De eugenetica veranderde al spoedig van een zuiver wetenschappelijke aangelegenheid in een politieke en sociale beweging. Zo ontstond in 1907 de Eugenics Education Society, met als doel het propageren van de resultaten van de research op dit gebied en het ontwerpen van plannen voor de regulering van de voortplanting.

Ook in de Verenigde Staten verbreidde zich de eugenetica als wetenschap en als politiek-sociale beweging. Charles Davenport werd hiervan de grote leider door het onderzoek dat hij op dit terrein verrichte in het door hem in 1904 opgerichte laboratorium in Cold Spring Harbor. Tussen 1910 en 1924 organiseerde hij op grote schaal en over het gehele land onderzoeken van familiegeschiedenissen en stambomen.

De eerste propagandist van eugenetische denkbeelden in Duitsland was de zoöloog en filosoof Ernst Haeckel (1834-1919). In twee werken, *Natürliche Schöpfungsgeschichte* (1868) en *Die Lebenswunder* (1904), uitte hij zijn bewondering voor de Spartaanse gewoonte zwakke pasgeborenen te doden. Door deze vorm van kunstmatige selectie ("Künstliche Züchtung") zouden zij een sterke natie zijn geworden. (5) Voor Haeckel was de overtuiging dat menselijk leven onder elke omstandigheid bescherming verdiende, een archaïsch dogma, zoals het vrome geloof in een onsterfelijke ziel en de 'goede God'. (6) Hij achtte het absoluut noodzakelijk dat natuurlijke selectie ongehinderd haar weg moest kunnen gaan. Zij werd daar echter in belemmerd door enkele ongunstige vormen van kunstmatige selectie, zoals de "medische selectie" ("medicinische Züchtung"): als artsen het leven van zieke of inferieure mensen in stand houden, zo schreef Haeckel, dan hebben zij meer kans zich voort te planten. (7) Daardoor liet men toe dat inferieure erfelijke eigenschappen zich in de maatschappij verbreidden. Hetzelfde gold voor de "militaire selectie" ("militarische Züchtung"): de meest geschikte kandidaten moesten in militaire dienst en vielen in oorlogstijd op het slagveld, terwijl de zwakkere mannen thuis bleven en in de gelegenheid waren om zich voort te planten. Haeckels denkbeelden zijn overgenomen en gepropageerd door de Deutsche Monistenbund, die hij zelf stichtte in 1906. De filosoof Nietzsche (1844-1900) noemde het een taak voor artsen die groepen van mensen te selecteren die het recht hadden zich voort te planten, en ook te bepalen wie het recht had geboren te worden en te leven. (8)

Eugenetica kreeg al snel het karakter van racisme. In 1895 introduceerde de Duitse arts Ploetz de uitdrukking "Rassenhygiene" als synoniem voor eugenetica. Tot de Eerste Wereldoorlog was het voornaamste doel van de eugenetische beweging de verbetering van de genetische constitutie van de mens. Daarna kreeg zij in de Verenigde Staten en in Duitsland sterk racistische trekken. De United States Immigration Restriction Act van 1924 legde aan de immigratie van mensen afkomstig uit Zuid- en Oost-Europa selectief beperkingen op, omdat zij als 'biologisch inferieur' te boek stonden.

Uiteraard stonden de eugenetici in die tijd slechts indirecte middelen ten dienste om de genetische constitutie van de mens te beïnvloeden. Men onderscheidde in dit opzicht de positieve en de negatieve eugenetica. De positieve genetica kwam neer op het bevorderen van “waardig ouderschap” door middel van voorlichting over erfelijkheid en door ‘superieure’ ouders aan te moedigen veel kinderen te verwekken. Een sterk staaltje daarvan verhaalt Gereon Goldmann in zijn boek *Tödliche Schatten-Tröstendes Licht*. Als franciscaan en seminarist was hij eind dertiger jaren gemobiliseerd en bij de SS terecht gekomen. Met kerstmis 1939 hoorde hij tot zijn ontsteltenis dat de Reichsführer van de SS, Heinrich Himmler, aan SS-ers vroeg om kinderen te verwekken om het verlies aan Duitse militairen te compenseren: “Wij moeten de Führer kinderen schenken … Veel edele meisjes in het thuisland zijn bereid op deze wijze het vaderland te dienen. Elke SS-man die daartoe bereid is, krijgt hiervoor bijzonder verlof.” (9) De staat nam alle onkosten op zich en zou elke vader een beloning van 1000 rijksmark uitbetalen.

Negatieve eugenetica betrof het door het Nazi-regime toe ontmoedigen of onmogelijk maken van ‘onwaardig ouderschap’. De hiervoor gebruikte methoden waren het beperken van huwelijken, sterilisatie en afzondering. Deze maatregelen werden voorgesteld voor epileptici, criminelen, alcoholverslaafden, prostituees en paupers: de eugenetische beweging reduceerde de mens zozeer tot een puur biologisch wezen dat zij alle gedragsproblemen uitsluitend tot genetische factoren herleidde. De rol van de opvoeding, het gezin, het sociale milieu of de omgeving werd volkomen over het hoofd gezien. Dit gebeurde trouwens ook in andere landen. Tussen 1907 en 1931 werd in dertig van de Verenigde Staten bij wet de gedwongen sterilisatie van geestelijk gehandicapten, verkrachters en criminelen verordend.

Onder het Nazi-regime heeft de eugenetische beweging in Duitsland tot de meest afschuwelijke uitwassen geleid. Zij misbruikte de eugenetica als pseudo-wetenschappelijk motief voor het uitroeien van Joden, zigeuners, en zwervers; zij zouden een bedreiging zijn voor de zuiverheid van het Arische ras. Maar ook op minder opzienbarende wijzen probeerden de Nazis hun eugenetische idealen te realiseren. In 1939 gaf Hitler zijn lijfarts Brandt de opdracht een organisatie op te zetten voor de beëindiging van het leven van pasgeborenen met aangeboren afwijkingen, de zogenaamde ‘Kinder-Euthanasie’ en van psychiatrische patiënten, de beruchte ‘Aktion T 4′, een schuilnaam die was afgeleid van haar adres: Tierstrasse 4 in Berlin-Charlottenburg. (10)

Het is opmerkelijk dat de eugenetische beweging in de meeste landen zo weinig tegenstand ontmoette. Genetici juichten de door het Nazi-regime getroffen eugenetische maatregelen toe. Een verbazingwekkend groot aantal artsen was bereid eraan mee te werken.

Toch was er ook kritiek. In de twintiger en dertiger jaren wezen vooral Engelse biologen op de zwakke wetenschappelijke basis van de eugenetica. De programma’s die de eugenetici hadden ontwikkeld ter regulering van de voortplanting zouden volgens berekening pas na zeer lange tijd het gewenste effect kunnen sorteren. Bovendien bleek uit antropologisch en psychologisch onderzoek dat, naast genetische factoren, de omgeving en de cultuur een minstens even sterke invloed op de menselijke ontwikkeling hadden. Van de kant van de Katholieke Kerk werden bij monde van Paus Pius XI in diens encycliek *Casti Connubii* (1930) de negatieve eugenetica scherp veroordeeld. (11)

b. Sindsdien een veranderd klimaat?
De idealen van de eugenetische beweging zijn niet vergeten. In 1991 werden wetten geratificeerd in China die mentaal gehandicapten of personen die vanwege andere erfelijke aandoeningen ongeschikt worden geacht zich voort te planten, verbieden een huwelijk te sluiten, tenzij zij gesteriliseerd zijn. (12)

Na de Tweede Wereldoorlog kwam de eugenetica echter, zeker in de Westerse Wereld, in een kwade reuk te

staan, nadat de afschuwelijke ontsporingen ervan in Nazi-Duitsland ten volle aan het licht waren gekomen. De term eugenetica was dermate besmet geraakt dat hij niet langer werd gebezigd.

In de jaren vijftig tot zeventig bestond de preventie van het verwekken van kinderen met een erfelijke afwijking in de 'genetic counseling', het nagaan van de stamboom, en de genetische diagnostiek vooral gebaseerd op anamnese, fysische diagnostiek en microscopisch chromosoomonderzoek. Meestal resulteerde dit in adviezen omtrent het sluiten van huwelijken en het verwekken van nageslacht. Sinds de invoering van de vruchtwaterpunctie vanaf het begin van de jaren zeventig, waardoor het mogelijk is erfelijke afwijkingen rechtstreeks en met zekerheid prenataal te diagnosticeren, leidt genetic counseling tot het advies een selectieve abortus provocatus te laten verrichten.

In de laatste twintig jaar winnen de biologisch/genetische verklaringsmodellen voor het menselijk gedrag weer terrein, mede als gevolg van de ontwikkeling van de DNA-recombinant-technieken in de jaren zeventig en tachtig. Crimineel gedrag is wel geassocieerd met de samenstelling van het DNA. (13) Wilson en Herrnstein veronderstellen dat de persoonlijkheid die is gepredisponeerd tot crimineel gedrag het resultaat is van een samenspel tussen de genen en de omgeving. (14)

Een aantal ethici acht de verandering van de biologische constitutie van de mens door genmodificatie gerechtvaardigd. (15) Engelhardt is van mening dat de vigerende seculiere bio-ethiek geen inhoudelijke richtlijnen ten aanzien van genmodificatie bij de mens kan geven. Hooguit kan zij enkele formele normen formuleren: 1) gebruik bestaande personen niet zonder hun instemming; 2) handel niet ten opzichte van toekomstige personen op wijzen waarvan men veronderstelt dat zij die niet acceptabel vinden; 3) handel tegenover toekomstige personen niet met een kwade intentie en 4) poog het goede te maximaliseren wanneer met elkaar vergelijkbare belangen in het spel zijn. In principe bestaat zo ruimte voor het veranderen van de menselijke natuur. (16)

Een terugkeer van de eugenetica van de eerste helft van de twintigste eeuw valt niet zonder meer te verwachten. Zij was immers op haar beurt een uiting van de toen heersende cultuur die bepaald werd door het sociaal-utilitarisme en – voor wat betreft het nazisme – een collectivistische ethiek. Het is dan ook niet verrassend dat China, dat als communistisch land eveneens een collectivistische ethiek kent, een eugenetische wetgeving heeft.

In het tijdperk van de autonome ethiek zoals die zich sinds de Tweede Wereldoorlog heeft ontwikkeld, ligt de manipulatie van de biologische structuur van het individu (in het Engels "enhancement genetic engineering") eerder voor de hand dan die van een groep of een ras ("eugenetic genetic engineering"). Toch kan schijn ook hier bedriegen, althans de zaken 'autonomer' voorstellen dan ze zijn. Want veel van wat mensen op dit gebied met hun lichaam (laten) doen, vloeit voort uit minderwaardigheidsgevoelens die in een veeleisende maatschappij als de onze frequent voorkomen. Als deze negatieve emoties de keuze bepalen, dan is de vrijheid ervan op zijn minst beperkt.

3. De manipulatie van de biologische structuur van de mens en zijn identiteit

Het zetten van piercings en tatoeages of het gebruik van doping impliceren geen verandering van de identiteit van de betrokken persoon. Dit speelt tot op zekere hoogte wel een rol bij de crimineel die door middel van plastische chirurgie zichzelf onherkenbaar wil maken. Indringender stelt zich deze vraag als het (zelf)bewustzijn door de implantatie van brain chips veranderingen ondergaat. Helemaal is het de vraag wat met de identiteit van de betrokken persoon gebeurt als veranderingen worden aangebracht in wat ten diepste zijn biologische structuur bepaalt, het DNA.

De laatste vraag kan slechts met een wedervraag worden beantwoord: is er een relatie tussen de identiteit van de mens en zijn specifieke biologische eigenschappen? Het antwoord is zonder meer ja, als we spreken over de wijze waarop mensen aan de hand van de kleur van ogen, haren en huid, lengte, gewicht en andere lichaamskenmerken worden geïdentificeerd. Zo identificeert de politie verdachten. Een relatie is er tot op zekere hoogte ook als we spreken over de sociale identiteit van mensen: hun stadium van ontwikkeling, wijze van integratie en rol in de samenleving. Dit zijn allemaal slechts bijkomstige vormen van identiteit. Daaronder ligt een diepere, meer essentiële vorm van identiteit: als de biologische structuur van een menselijke persoon door de modificatie van het DNA ingrijpend wordt veranderd, wordt hij dan een andere persoon of zelfs een ander wezen?

Het laatste betreft de generische identiteit: een verandering van de biologische structuur van de mens met als resultaat dat hij wordt getransformeerd in een dierlijk, niet meer menselijk wezen, is zonder meer te verwerpen. Maar wat te denken van het tegendeel, de creatie van een nieuw wezen met bovenmenselijke kwaliteiten, vooral als we denken aan intelligentie, de eigenschap die mensen het meest specifiek van andere levende wezens onderscheidt?

Daarnaast is een manipulatie van de numerieke identiteit denkbaar, de identiteit die mensen als leden van dezelfde soort van elkaar onderscheidt. Is deze wel aanvaardbaar? Zeker niet, als het lichaam van het betrokken individu erop achteruit zou gaan. Maar als het een verbetering van het spierstelsel, de muzikale kwaliteiten, de psychische karaktertrekken of de intelligentie betreft? Houdt dat een manipulatie van de identiteit van de persoon in of niet? Hier stelt zich ten diepste de vraag of de biologische aspecten van de mens of kort gezegd zijn lichaam voor zijn numerieke identiteit essentieel zijn.

Zo komen we bij de fundamentele vraag van de filosofie en ook van de medische ethiek: de ‘mind-body-problematiek: (17) hoe ziet men de relatie tussen de menselijke geest (mind) en het menselijk lichaam (body)? Veel hedendaagse bioetici en medici zijn geneigd de mind, het meest specifieke dat de mens van het dier onderscheidt, te zien als de eigenlijke menselijke persoon. Het lichaam dat de mens grotendeels met de andere zoogdieren gemeen heeft, is dan een bijkomstig element, als het ware een object dat tegenover de mens staat en waarover hij vrij kan beschikken. Volgens dit mensbeeld is het eigenlijke ‘ik’, de persoon, gelokaliseerd in het rationeel bewustzijn dat bij de mens de bron van autonome beslissingen is. De persoon of het menselijk bewustzijn zou niets anders zijn dan een ‘epifenomeen’ van puur neurofysiologische processen, het elektrisch ontladingspatroon van een hoog gespecialiseerd netwerk van zenuwcellen in de hersenen. Deze visie staat bekend als de ‘emergentie-theorie’, de gedachte dat het typisch menselijke ‘ik’ met zijn ratio en vrije wil als het ware ‘opduikt’ door de hoogwaardige evolutionaire ontwikkeling van het brein. Tevens is dit een vorm van ‘Identity Theory’: de mind (menselijke geest) wordt geïdentificeerd met het orgaan dat voor de mens het meest specifiek wordt geacht, namelijk de menselijke hersenen die door het perifere zenuwstelsel en het endocriene systeem het lichaam aansturen. Feitelijk wordt het persoon zijn zo gereduceerd tot de werking van bepaalde hersenstructuren: het bovenste deel van de hersenstam, het cerebrum en vooral de cerebrale cortex. Dit mensbeeld treft men aan bij bekende hedendaagse (bio)ethici als H. Tristram Engelhardt en Peter Singer. (18)

Hoewel het typisch menselijke ‘ik’ of de persoon een epifenomeen van neurofysiologische processen zou zijn, wordt het toch gezien als iets dat tegenover het lichaam staat als tegenover een object. In feite is het daardoor een moderne materialistische variant van een dualistische mensvisie die zowel in de geschiedenis van de filosofie als in die van de theologie het meest voorkomt.

Een dualistische mensvisie, die een scherpe scheiding maakt tussen ‘mind’ en ‘body’ en daarbij de mind, het menselijk bewustzijn als het ‘besliscentrum’ boven de menselijke biologische structuur plaatst, rechtvaardigt de

manipulatie hiervan. De fundamentele vraag is echter of de menselijke geest en het menselijk lichaam wel zo tegenover elkaar kunnen worden geplaatst. Wij ervaren onszelf als een eenheid. Gabriel Marcel drukt het zo uit: ik ben mijn lichaam al weet ik tegelijkertijd dat ik iets meer ben. (19) Een dualistische mensvisie kan deze algemene ervaring niet verklaren. Het menselijk bewustzijn staat bovendien niet los van het lichaam. Rationele kennis is het resultaat van een verwerking van zintuiglijke informatie door de rede. De inhoud van het zelfbewustzijn bestaat uit niets anders dan de voorstellingen afgeleid uit informatie die hij via de zintuigen van de dingen om hem heen en zijn lichaam heeft ontvangen. Bovendien vindt het denkproces plaats door middel van symbolen die via zintuiglijke informatie aan de materiële dingen om ons heen zijn ontleend en waardoor de mens de essentiële kenmerken van de dingen kan onderscheiden.

Bovendien kan een dualistische mensvisie die het geestelijk aspect van de mens identificeert met de menselijke persoon als zodanig, een voor hem essentiële eigenschap niet verklaren: iedere menselijke persoon is uniek en onherhaalbaar. Deze uniciteit vloeit niet voort uit het vermogen tot abstract denken en het nemen van vrije beslissingen dat we in principe met elkaar gemeen hebben, maar uit de specifieke eigenschappen van het lichaam, de emotionele belevingswereld die nauw verbonden is aan lichamelijk-zintuiglijke informatie, en de eigen biografie die ook direct samenhangt met het gegeven dat de mens lichamelijk is. Verschillen in intelligentie en inzichtelijk vermogen worden niet door verschillen in de ratio bepaald die alle mensen als geestelijk vermogen gemeenschappelijk hebben, maar door verschillen in de capaciteit van de hersenen om zintuiglijke informatie te verwerken. (20) Omdat de uniciteit van de menselijke persoon zo strikt gebonden is aan zijn lichamelijkheid, kan het lichaam niet anders dan een essentieel onderdeel van de mens zijn.

Het mens zijn kan echter ook niet tot het louter biologisch-fysieke niveau worden gereduceerd. Menselijke liefde is geen zuiver biologisch-materieel proces, omdat zij vrijheid veronderstelt, terwijl materiële processen volgens een gedetermineerd patroon verlopen. Wanneer bepaalde stoffen bij elkaar worden gevoegd, ontstaat een chemische reactie volgens vaste fysieke natuurwetten. Hoe zou op deze wijze de menselijke vrijheid kunnen worden verklaard? Liefde zonder vrijheid is geen echte liefde (αγάπη), maar blijft steken in de bevrediging van een behoefte, een eros (έρως). Bovendien is het denkproces dat met abstracte begrippen werkt, niet alleen als een fysisch-chemische reactie te verklaren. Omdat het denkvermogen en de vrijheid van de mens de materie transcenderen, veronderstellen zij de aanwezigheid van een immaterieel levensprincipe.

Als de mens zowel een geestelijk als een materieel principe heeft, is er in hem uiteraard een zekere dualiteit en blijft de moeilijkheid te verklaren hoe beide een eenheid kunnen constitueren. De enige stroming die zich hier intensief mee beziggehouden heeft en een antwoord heeft gegeven dat ook met hedendaagse wetenschappelijke inzichten verenigbaar is, is de Aristotelisch-Thomistische, waarvan ik een overtuigd aanhanger ben. Haar uitgangspunt is dat alle dingen en ook de mens worden geconstitueerd door een substantiële vorm die de materie, in haar originele staat van pure passiviteit en potentialiteit ‘materia prima’ genoemd, formeert tot een bepaald ding. (21) Binnen deze mensvisie is er geen dualisme tussen de menselijke geest en het menselijk lichaam. De geestelijke en de lichamelijke dimensie constitueren samen de mens. De mens is én geest én lichaam. Het lichaam is daarmee een essentiële en niet een bijkomstige dimensie van de mens.

Het unieke van de menselijke persoon als vertegenwoordiger van de menselijke soort hangt niet samen met zijn geestelijke vorm. Deze heeft hij met alle andere mensen gemeenschappelijk. Als ooit door genetische manipulatie het intelligentie-quotiënt zal kunnen worden verhoogd, betekent dat niets anders dan dat de expressiemogelijkheden voor de menselijke geest worden uitgebreid. Maar die menselijke geest verandert er niet door, alleen de hersenen als lichaamsorgaan. Een dergelijke manipulatie raakt echter wel degelijk de identiteit van de betrokken persoon, want hij is én geest én lichaam. Sterker nog: niet de geest, maar het

lichaam bepaalt de numerieke identiteit van de mens door zijn biogenetische eigenschappen en de wijze waarop deze zich door 'nurture' en de emotioneel-intellectuele groei hebben ontwikkeld. De numerieke identiteit die rechtstreeks met de biologische structuur van de mens samenhangt, behoort essentieel tot de menselijke persoon. De manipulatie van de biologische structuur van de mens betekent daarom een inbreuk op de numerieke identiteit van de betrokken persoon. Door manipulatie in welke vorm ook wordt de mens als zodanig ondergeschikt gemaakt aan de ontwikkeling van bepaalde gewenste eigenschappen.

4. Is biologische perfectionering een dienst?

'Genchirurgie' kan een weldaad zijn voor mensen die lijden aan erfelijke aandoeningen waarvoor de geneeskunde op dit moment geen soelaas kan bieden. Als therapie is zij een echte dienst aan de mens. Genetische manipulatie is dat daarentegen niet omdat zij de mens tot instrumenteel object degradeert. Dit is het standpunt van de Katholieke Kerk, dat in het *Handvest voor de werkers in de gezondheidszorg* (22) kort en bondig als volgt is samengevat: 'genchirurgie' als curatieve ingreep is in principe wenselijk, mits gericht "op het wezenlijk bevorderen van het persoonlijk welzijn van de mens zonder zijn integriteit aan te tasten of zijn levensomstandigheden te verslechteren" (23)(nr. 12). Niet-curatieve ingrepen, gericht op verandering van de genetische toerusting van het individu en de menselijke soort, "zijn in strijd met de persoonlijke waardigheid van de mens, met zijn integriteit en zijn identiteit. Zij kunnen derhalve op geen enkele manier gerechtvaardigd worden met het oog op eventuele heilzame gevolgen voor de toekomstige mensheid." (24) Eventueel maatschappelijk nut of de vooruitgang van de wetenschap rechtvaardigen nooit een niet-therapeutische ingreep in het menselijk genoom (nr. 13). (25)

Dat de gentechnologie ook voor ongewenste doeleinden kan worden benut, is geen reden haar ontwikkeling tegen te houden, zo dat al mogelijk zou zijn. Ook hier is het oude adagium van toepassing: 'abusus non tollit usum', oftewel 'eventueel misbruik van iets neemt niet weg dat het ten goede mag worden gebruikt'. De somatische gentherapie zal in de toekomst lijders aan erfelijke aandoeningen zeker een dienst bewijzen.

Zoals zo vaak, is er ook hier een grijze zone, waarin geen harde antwoorden bestaan. De grens tussen therapie en manipulatie is niet altijd even scherp. Is het verhelpen van bijziendheid door middel van een laserbehandeling van het hoornvlies een therapie of de verbetering (enhancement) van een overigens gezond individu? Ligt de grens tussen beide bij min 5 of bij min 10 dioptrieën? Bij het antwoord op deze vraag speelt ook de sociale omgeving een rol: bijziendheid heeft in West Europa minder nadelen dan op een afgelegen plek in het Amazonegebied. Temidden van al deze wisselende factoren het juiste midden vinden vereist van hen die in de toekomst over de toelating van gentherapie moeten beslissen, een grote concrete feitenkennis en de deugd van de prudentie. Het bestaan van een grijze zone neemt overigens niet weg dat in de meeste gevallen gentherapie duidelijk van genetische manipulatie zal zijn te onderscheiden.

In meerdere opzichten is het de vraag of genetische perfectionering een dienst aan de mens is. Als beeld van God is de mens in staat vrije beslissingen te nemen. Zeker bij genetische manipulatie op het niveau van bevruchte eicellen wordt op fundamenteel biologisch niveau een modificatie van het lichaam teweeggebracht die later niet meer valt terug te draaien en waarvoor de betrokkene geen keuze heeft kunnen maken. Het is tevens de vraag of genetische perfectionering de maatschappij dient. Weten wij aan welke verbeterde menselijke eigenschappen de volgende generaties behoefte zullen hebben? Zouden we bovendien niet het risico lopen een nieuw 'kaste-systeem' in het leven te roepen, een onderscheid tussen de genetisch 'op hoger peil gebrachte individuen' en degenen die het van natuurlijke selectie moeten hebben? Echte christelijke nederigheid, dat wil zeggen niet als een vorm van realiteitsbesef met betrekking tot eigen menselijke mogelijkheden en beperkingen, zou veel onheil kunnen voorkomen: de mens is weliswaar naar Gods beeld en

gelijkenis geschapen maar is daarmee niet God Zelf.

Genetische manipulatie, zo zagen we, houdt in dat men de biologische structuur van de mens naar zijn hand zet voor een bepaald doel waaraan de betrokken persoon als middel ondergeschikt wordt gemaakt. Afgezien van dit fundamentele bezwaar is er nog een ander – ook intrinsiek – bezwaar. Want waar valt de eigenlijke perfectie van de mens te vinden? Als door middel van genetische manipulatie bij mensen wat betreft musculatuur, intelligentie en karaktertrekken de beoogde verbetering eenmaal tot stand is gebracht, zullen zij dan volkomen gelukkig en tevredengesteld zijn? Zij zullen zich met elkaar blijven vergelijken: het zal altijd nóg beter kunnen. Verbeterde kwaliteiten op genoemd vlak zullen de prestatiedwang en de concurrentiezucht alleen maar verder doen aanwakkeren.

Verwoordde Aristoteles niet wat feitelijk ‘common sense’ is? De echt goede, voor Aristoteles perfecte mens is niet de technicus, de kunstenaar, de wetenschapper of de filosoof. Ook niet de ethicus die over een uitgebreide kennis van morele kwesties beschikt, maar de mens die in concrete omstandigheden rechtvaardig handelt, omdat hij rechtvaardig is. Je zou ook kunnen zeggen: omdat hij een perfecter mens is. Niet wat je *hebt*, maar wat je *bent* bepaalt of je als mens bent geslaagd.

Vanuit christelijk perspectief is de uiteindelijke perfectie van de mens iets dat hij als een genade van God ontvangen kan als hij zich daarvoor openstelt. Het is een illusie te denken dat de mens als mens door genetische manipulatie ooit een hogere perfectie zal bereiken. Dat kan hij alleen door zich te laten verenigen met Jezus Christus waardoor zijn gelijkenis met God wordt hersteld. Hiervoor zijn nodig de “volmaaktheden die de heilige Geest in ons bewerkt als eerstelingen van de eeuwige heerlijkheid” (KKK, nr. 1832). “Maar de vrucht van de Geest is liefde, vreugde, vrede, geduld, vriendelijkheid, goedheid, trouw, zachtheid, ingetogenheid” (Gal. 5,22). Hierdoor zal de mens ten volle worden wat hij feitelijk is: beeld van God. Dit is nooit het resultaat van menselijke manipulatie, het is en blijft een gave.

Noten

1. Miracula S. Genulphi auctore Gonzone Abb., Acta Sanctorum, Maji II, p. 655, geciteerd in Du Cange, die overigens meent dat manipulare is afgeleid van “manu ducere,” Glossarium Mediae et Infimae Latinitatis, Bd IV/V, s.v. “manipulare: manu ducere,” p. 655; vgl. J. Niermeyer, C. van der Kieft, Mediae Latinitatis Lexicon Minus, Leiden, 1976, s.v. “Manipulare:” “guider un aveugle ? la main – to conduct a blind man by the hand.”
2. The Oxford English Dictionary, s.v. “manipulation:” “to manage by dexterous contrivance or influence, especially to treat unfairly or insidiously for one’s own advantage.”
3. L. Verboven, Pelgrim in het leven. Estafette-gesprekken, Kapellen/Heeswijk: Pelckmans/Dabar-Luyten, 2000 (5e druk), p. 163.
4. C.Q. Maguire, E.M. McGee, “Implantable brain chips? Time for debate,” Hastings Center Report 29 (1999), nr. 1, pp. 7-13; L. Borghi, “Profili bioetici della neurostimolazione,” Medicina e Morale 54 (2004), nr. 6, pp. 1203-1214.
5. E. Haeckel, Natürliche Schöpfungsgeschichte. Gemeinverständliche wissenschaftliche Vorträge über die Entwicklungslehre im Allgemeinen und diejenige von Darwin, Goethe und Lamarck im Besonderen, Berlin: Georg Reimer, 1874 (5e verbeterde ed.), pp. 152-153.
6. E. Haeckel, Die Lebenswunder. Gemeinverständliche Studien über biologische Philosophie, Leipzig: Alfred Kröner Verlag, 1906, p. 51.
7. E. Haeckel, Natürliche Schöpfungsgeschichte, op.cit., p. 155.
8. F. Nietzsche, Götzen-Dämmerung. Streifzüge eines Unzeitgemässen, no. 36, in: Friedrich Nietzsche, ed. Karl Schlechta, München: Carl Hanser Verlag, 1973 (3e Auflage), Bd. II, p. 1010.

9. G. Goldmann, Tödliche Schatten-Tröstendes Licht, Bergisch-Gladbach: ND-Freundeskreis Pater Gereon, 1994 (4e ed.), pp. 30-31.
10. W.J. Eijk, De zelfgekozen dood naar aanleiding van een dodelijke en ongeneeslijke ziekte, Brugge: Tabor, 1987, pp. 264-265.
11. Pius XI, Casti Connubii, no. 68-70, in Civiltà Cattolica 82I (1931) 218-219.
12. D.J. Kevles, “Eugenics: historical aspects,” in: Encyclopedia of Bioethics, W.T. Reich (ed.), New York/London: Macmillan Library Reference USA/Simon & Schuster and Prentice Hall International, 1995 (2e ed.), vol. 2, p. 767; vgl. “China’s misconception of eugenics,” Nature 367 (1994), pp. 1-2; D. Dickson, “Concern grows over China’s plans to reduce number of `inferior births’,” ibid., p. 3.
13. E.B. Hook, “Genetic aspects of human behaviour: Males with sex chromosome abnormalities (XYY and XXY genotypes,” in: Encyclopedia of Bioethics, ed. Warren T.Reich, New York/London: The Free Press/Collier MacMillan Publishers, 1982, vol. II, 531-533, vol. II, pp. 531-533.
14. Vgl. de kritiek op deze visie van L.J. Kamin, “Is crime in the genes? The answer may depend on who chooses what evidence,” Scientific American 254 (1986), nr. 2, pp. 16-19.
15. N. Agar, “Designing babies: morally permissible ways to modify the human genome,” Bioethics 9 (1995), pp. 1-15; H.T. Engelhardt, The foundations of bioethics, New York/Oxford: Oxford University Press, 1996 (2e ed.), pp. 414-421.
16. H.T. Engelhardt, Germ-Line Genetic Engineering and Moral Diversity: Moral Controversies in a Post-Modern World,” in: Ethical issues in Biotechnology, R. Sherlock, J.D. Morrey (red.), New York/Oxford: Rowman & Littlefield Publishers, 2002, pp. 503-516, speciaal p. 510.
17. Vgl. W.J. Eijk, “Is de biologische natuur van de mens vogelvrij? Het ‘mind-body’-probleem in de bio-ethiek,” Pro Vita Humana 6 (1999), pp. 105-109.
18. P. Singer, Practical ethics, Cambridge: Cambridge University Press, 1993 (2e ed.), pp. 85-109, 175-217; H.T. Engelhardt, The Foundations of Bioethics, op. cit., 135-154.
19. G. Marcel, Journal métaphysique, Paris: Gallimard, 1927, pp. 236-237.
20. Thomas van Aquino, Summa Theologica I, 85, 7; de mate en de wijze waarop de vorm tot expressie kan komen wordt bepaald door de dispositie van de materie, vgl. Idem, Scriptum super Libros Sententiarum II, d. 32, q. 2, a. 3, solutio.
21. Aristoteles, De Anima, II, I, 412 a 27 – 412 b 1 – 412 b 6, en 4-6; Thomas van Aquino, Quaestio disputata De Anima, a. 10-11; idem, Summa Theologica I, q. 76, a. 1, 3, 4 en 8; Aristoteles, II De Anima, II, 1, 412 b 4-6. Voor een uitgebreide bespreking zie L.J. Elders, De natuurfilosofie van Sint-Thomas van Aquino, Brugge: Tabor, 1989, pp. 283-293: vgl. Evangelium Vitae nrs. 46 e.v.
22. Pauselijke Raad voor het Pastoraat in de Gezondheidszorg, Handvest voor de werkers in de gezondheidszorg, Oegstgeest: Colomba, 1995 (Publicaties van de Stichting Medische Ethiek nr. 4). Overigens wordt in het handvest met de term ‘manipulatie’ zonder onderscheid zowel gentherapie als de verandering van het genoom met het oog op de verbetering van erfelijke eigenschappen bedoeld.
23. Johannes Paulus II, Tot de wereldorganisatie van artsen, 29 okt. 1983, in: Insegnamenti VI/2 (1983), p.921. Vgl. Toespraak tot de deelnemers aan een congres van de Pauselijke Academie van Wetenschappen, 23 okt. 1982, in Insegnamenti V/3 (1982), pp. 895-898.
24. Congregatie voor de Geloofsleer, instructie Donum vitae, 22 febr. 1987, in AAS 80 (1988), p. 85. Vgl. Johannes Paulus II, apostolische exhortatie Christifideles Laici, 30 dec. 1988, in: Insegnamenti XI/4 (1988), pp. 2133-2135, n.38; Heilige Stoel, Handvest van de rechten van het gezin, 22 okt. 1983, art. 4.
25. Johannes Paulus II, Tot de Unie van Italiaanse Katholieke Juristen, 5 dec. 1987, in: Insegnamenti X/3 (1987), p. 1295.

Hoofdstuk 3: Elementaire genetica

door prof.dr. J.P.M. Lelkens
Communio 30, nr. 3 mei-juni 2005

Inleiding
Lang heeft men zich afgevraagd waarom nakomelingen in een aantal opzichten op de vader lijken, in andere opzichten op de moeder of op een der grootouders. Eveneens waarom het boeren en tuinders lukte dieren en planten te kruisen voor het verkrijgen van nieuwe exemplaren met betere of gewenste eigenschappen. Hoewel de ontdekkers van de microscopie, de Nederlanders Antoni van Leeuwenhoek en Jan Swammerdam. Al in de zeventiende eeuw de grondslag legden voor de moderne biologie, duurde het nog tweehonderd jaar voordat men enig inzicht kreeg in de basisprincipes van de erfelijkheidsleer of de genetica. (1)

De proeven van Mendel
Het was de Augustijner monnik Gregor Mendel (1822-1884) die ontdekte op welke wijze eigenschappen binnen een soort op het nageslacht worden overgedragen. In 1865 publiceerde hij de resultaten van zijn acht jaar durend onderzoek. Het meest bekend zijn zijn kruisingen van erwten-planten (Pisum sativum), die slechts in één eigenschap van elkaar verschilden, namelijk in het leveren van respectievelijk ronde of hoekige zaden. Hij koos voor deze planten omdat ze *zelfbestuivend* of zelfbevruchtend zijn, dat wil zeggen dat hun bloem zodanig is gevormd dat het stuifmeel van een andere bloem haar stempel niet kan bereiken. De eicellen van zo'n bloem worden dus door het eigen stuifmeel bevrucht en zijn dus raszuiver ofwel zaadvast, dat wil zeggen dat ze uitsluitend nakomelingen met hetzelfde kenmerk voortbrengen. Mendel liet nu deze twee soorten niet zichzelf bevruchten, maar ging ze *kruisen* door stuifmeel van de planten met de ronde erwten over te brengen op de stempel van die met de hoekige erwten (en omgekeerd). Het resultaat was een eerste generatie (F1; F van filius= zoon, kind) erwten die allemaal rond waren. In uiterlijk verschilden ze niet van hun ronde ouder (P generatie; P van parens= ouder). Ze leken dus raszuiver te zijn. Ze waren het echter niet en hun bastaardnatuur kwam tot uiting toen hij de F1 generatie zich door zelfbestuiving liet vermenigvuldigen. Van de erwten verkregen in de F2 generatie was 75% rond en 25% hoekig. Ook de F3, ontstaan door zelfbestuiving van de F2, liet dezelfde 3 op 1 verhouding in ronde en hoekige nakomelingen zien. Hieruit leidde hij af dat de eigenschap (erffactor) 'rond' *dominant*, overheersend was ten opzichte van de erffactor 'hoekig' die hij *recessief* noemde. Deze laatste eigenschap is dus wel aanwezig maar verborgen.

Mendel was dus de eerste die een relatie legde tussen het *fenotype* (de uiterlijke verschijningsvorm) en de aanwezigheid van het *genotype* (de erfelijke aanleg in de vorm van erffactoren). Mendel's verklaring, vertaald in de huidige terminologie, was de volgende. Hij noemde de dominante erffactor A en de recessieve a. Hij nam aan – en kreeg daarin later ook gelijk – dat de erffactoren *dubbel* aanwezig zijn maar in de ei- en zaadcellen (de gameten) slechts het halve aantal. Door de kruising ontstaat de bastaard Aa, die er echter uitziet als A omdat A dominant is. Zowel de stuifmeelkorrels als de eicellen van de stamper zullen half om half A en a bezitten. Bij bevruchting door zelfbestuiving ontstaan dan vier mogelijkheden: AA, Aa, aA (=Aa) en aa. Van de ontstane erwten zullen er dus telkens 3 rond zijn (omdat A dominant is) en 1 hoekig.

De chromosomen
Later kwam men tot de slotsom dat de door Mendel ontdekte erffactoren bij de mens gelocaliseerd waren in de *chromosomen*: staafvormige lichaampjes, gelegen in de celkern en gevonden door Waldeyer in 1888. Het menselijk lichaam bestaat uit triljoenen) cellen en iedere lichaamscel bezit 46 chromosomen die in 23 paren zijn

gerangschikt en waarvan 22 paren identiek of autosomaal zijn, dat wil zeggen dat op elk chromosoom van ieder paar dezelfde erffactoren – thans *genen* geheten – liggen. Mendel had dus gelijk: genen zijn in tweevoud aanwezig. Paar 23 is het geslachtschromosoom en dit is bij de man en de vrouw verschillend. Bij de vrouw bestaat dit paar uit 2 rechte staafjes en bij de man uit één staafvormig en één gebogen chromosoom. Het is gebruikelijk het staafvormige aan te duiden als een X-chromosoom en het gebogen als een Y-chromosoom. Een vrouw bezit dus een XX- en de man een XY-paar.

We spreken nu wel over chromosomen als 'staafjes', maar in werkelijkheid zijn het dunne draadjes die, als een kluwen opgerold, in de celkern liggen. (2) Wij zien de chromosomen alleen als staafjes vlak voordat de cel zich gaat delen. Een celdeling begint altijd met een deling van de chromosomen. De kluwen wordt uiteengetrokken en de draadjes verdichten zich tot ze er (in de zogenaamde metafase) uitzien als staafjes. Bij de gewone celdeling, de *mitose*, splijt ieder chromosomenpaar overlangs in tweeën, zodat de beide dochtercellen ieder weer het normale aantal chromosomen bevatten, dus 46. Na de celdeling veranderen de staafjes geleidelijk weer in een kluwen dunne draadjes (telofase). (3) Maar, zult u wellicht opmerken, als alle lichaamscellen 46 chromosomen bevatten dan komt bij de bevruchting als zaad- en eicel samensmelten, één cel (de zygote) tot stand met 2×46 = 92 chromosomen.

Dit nu is niet het geval want de geslachtscellen of gameten – dat zijn de ei- en zaadcellen – bevatten slechts 23 chromosomen en geen 46 zoals alle andere lichaamscellen. Hoe komt dit? Dit komt omdat tijdens de ontwikkeling van ei- en zaadcellen een *meiose* (reductiedeling) plaatsvindt waardoor het aantal chromosomen wordt gehalveerd. Ook dit is een bevestiging van het vermoeden van Mendel dat de gameten slechts de helft van het aantal erffactoren bevatten.

Alle eicellen die een vrouw produceert bevatten dus één X-chromosoom, terwijl de zaadcellen van een man voor 50% een X- en voor 50% een Y-chromosoom bevatten. Na de bevruchting – de samensmelting van ei- en zaadcel – zullen dus voor de helft kinderen worden geboren met XX en voor de helft met XY. In werkelijkheid worden op elke 100 meisjes, 105 jongens geboren. Waarom, is onbekend.

In werkelijkheid vinden er twee reductiedelingen achterelkaar plaats waardoor er uit één onrijpe gameet niet 2 maar 4 geslachtscellen met het halve aantal chromosomen ontstaan. (4) Een cel met het halve aantal chromosomen noemt men een *haploïde cel* en de gewone lichaamscel met 46 chromosomen *diploïd*.

DNA

Ofschoon men al in 1869 wist dat de celkern DNA bevatte, bleek pas later dat de chromosomen uit DNA waren opgebouwd. DNA is de afkorting van deoxyribonucleic acid (deoxyribonucleïnezuur) en is opgebouwd uit *nucleotiden* zo genoemd omdat ze bestaan uit een nucleïnezuur dat, behalve de suiker deoxyribose, fosforzuur en een organische stikstofbase (N) bevat. Deze base kan zijn: adenine (A), thymine (T), guanine (G) of cytosine (C). Pas in 1943 werd DNA door Avery geïdentificeerd als drager van genetische informatie. In 1953 ontdekten Watson en Crick de ruimtelijke structuur van DNA, een ontdekking waarvoor zij in1963 de Nobelprijs ontvingen.

De nucleotiden waaruit DNA is samengesteld blijken te zijn gelegen op twee strengen die om elkaar heen zijn gedraaid en zo de beroemde dubbele helix vormen. Bekijken we deze helix wat nauwkeurig dan zien we dat deze een soort wenteltrap is waarvan de treden worden gevormd door de basen van de nucleotiden. Elke base is via een waterstofbruggetje met de base aan de overkant verbonden. Vervolgens valt op dat adenine (A) alleen combineert met thymine (T) en guanine (G) alleen met cytosine (C). We kunnen dit goed zien als we de wentrap weer in een plat vlak projecteren.

De letters P en D staan voor respectievelijk fosforzuur en deoxyribose en de letters A, T, G en C voor de vier stikstofbasen. Het is nu gebleken dat ieder groepje van 3 letters (een zogenaamd triplet) van beide DNA-strengen codeert, dat wil zeggen de gegevens bevat, voor één bepaald aminozuur. In het gegeven voorbeeld codeert GGC voor proline. Verder codeert in de bovenste streng AGA voor serine en CTT voor glutaminezuur. De onderste streng codeert voor andere aminozuren. Van alle 20 aminozuren is de codering nu bekend. Deze groepjes van telkens 3 letters vormen achterelkaar gezet de zogenaamde *genetische code*.

Genen en eiwitten
Aminozuren vormen de onderdelen van eiwitten: een reeks van soms wel honderden aminozuren achterelkaar. Dit betekent dat een stuk van het DNA, dus een serie nucleotiden achterelkaar, codeert voor één bepaald eiwit. Zo'n stuk DNA-streng noemen we een gen (gen of genesis is het Griekse woord voor 'oorsprong'). Genen zijn dus stukken van het DNA die voor één eiwit coderen. Dit vormde recent nog het centrale dogma in de genetica. Nu is echter gebleken dat één gen voor verschillende eiwitten kan coderen en dat genen ook kunnen (of moeten) samenwerken om één eiwit tot stand te brengen. De mens bezit ongeveer 35.000 genen. (5)

Genen zelf maken dus geen eiwitten; dat gebeurt elders. Ze leveren alleen de code voor de fabricage en zorgen dat deze informatie terechtkomt waar de eiwitten worden gemaakt. In totaal zijn er 20 verschillende aminozuren en dus zullen in één eiwit een aantal aminozuren meerdere malen voorkomen. (6) De structuur en het soort eiwit worden echter niet alleen bepaald door het specifieke gehalte aan diverse aminozuren maar ook door de *volgorde* waarin deze aan elkaar gekoppeld zijn.

Hoe verschaft nu een gen informatie over welke aminozuren moeten worden aangemaakt en de volgorde, de plaats, die deze aminozuren moeten aanhouden en met name hoe komt het door het gen geleverde recept voor een specifiek eiwit terecht in de fabriek waar het wordt gesynthetiseerd? De genen bevinden zich immers in de kern van de cel terwijl de plaats waar de eiwitten worden aangemaakt gelegen is in het cytoplasma aan de buitenzijde van de kernmembraan en wel in de *ribosomen*. Dit zijn kleine celinsluitsels waar de bouwstenen van de eiwitten, de aminozuren te vinden zijn.

Om hun boodschap af te leveren in de ribosomen maken de genen gebruik van een koerier, een boodschapper, om hun code naar de eiwitfabriek te brengen. Deze boodschapper is een RNA-molecuul. RNA is de afkorting van ribonucleïc acid (ribonucleïnezuur) dat ook in de celkern wordt geproduceerd en dat qua structuur veel lijkt op DNA maar in een aantal opzichten ervan verschilt. Zo bestaat RNA maar uit één streng (DNA uit twee), is de suiker deoxyribose vervangen door ribose (D wordt R) en is de base thymine (T) vervangen door de base uracil (U).

Het gen maakt nu van zo'n ribose-keten gebruik om zijn DNA-code als een boodschap (message) over te brengen naar de ribosomen. Vandaar noemt men dit RNA het *messenger-RNA*, afgekort mRNA. De overdracht van de code van DNA naar mRNA is de transcriptie: de DNA-boodschap wordt 'overgeschreven' in een RNA-boodschap.

Hoe gaat dit overschrijven in zíjn werk? De transcriptie wordt bewerkstelligd met behulp van het enzym RNA-polymerase. Dit enzym herkent een bepaalde volgorde van nucleotiden in het DNA waar een gen begint: de zogenaamde *promotor*. Hieraan hecht zich het enzym en begint de dubbele DNA-keten overlangs te splijten. Aldoende verplaatst het enzym zich zo over de lengte van het gen en projecteert tegelijkertijd de code van de DNA-streng op het RNA waarbij dan, zoals gezegd, in plaats van thymine, uracil wordt geschreven: A uit de DNA-code correspondeert dus niet met een T (van thymine) maar met de U van uracil in de RNA-code. Aan het einde van het gen komt het enzym een stop tegen, weer in de vorm van een bepaalde volgorde van nucleotiden: de zogenaamde *chain-terminating sequence*.

De RNA-code die nu is ontstaan heet ook wel een *codon*, vergelijkbaar met een triplet in het DNA, behalve dat de T van thymine nu vervangen is door de U van uracil. Zo is nu bijvoorbeeld het triplet AGA omgezet in het codon UCU dat eveneens voor het aminozuur serine codeert.

Bezien we nu de lijst van de codons voor alle 20 aminozuren, dan valt op dat van de 64 codons vaak meerdere codons voor één aminozuur kunnen coderen en verder dat er één apart codon is voor het begin van de transcriptie en 3 voor het beëindigen ervan. Het startcodon codeert tevens voor het aminozuur methionine.

Het mRNA begeeft zich nu met de code in de vorm van codons op zak, op weg via een porie in de kernmembraan naar een ribosoom voor de synthese, het in elkaar zetten, van een eiwit.

Daar aangekomen verschijnt een tweede soort RNA ten tonele: het *transport-RNA* of transfer RNA, afgekort als tRNA. Dit tRNA draagt op zijn rug een specifieke code van drie nucleotiden die complementair zijn met die van het mRNA maar nu een anticodon wordt genoemd.

Aan de andere zijde van het tRNA bevindt zich één van de 20 aminozuren naar gelang de samenstelling van het anticodon. Volgens de regels die we al zijn tegengekomen: A combineert met U en C met G, zoekt het mRNA naar een corresponderend anticodon op het tRNA. Als het dit heeft gevonden laat het tRNA zijn aminozuur los en voegt het op de juiste plaats in een keten, een proces dat *translatie* (vertaling) wordt genoemd. In de zo ontstane lange keten van aminozuren vormen twee aminozuren telkens een *peptide*, de zogenaamde peptide linkage. Deze peptiden worden weer aaneengekoppeld en zo ontstaan uiteindelijk dan de polypeptiden: de eiwitten. De formatie van een eiwit vangt aan als een anticodon een begincodon tegenkomt en eindigt als een stopcodon verschijnt.

De conclusie is nu dat de voornaamste taak van de genen bestaat uit het leveren van de code voor de aanmaak van specifieke eiwitten die nodig zijn voor de opbouw van de lichaamscellen en hun functioneren in het dagelijks leven. Zonder de genen zouden onze organen niet werken en zouden bijvoorbeeld ook de nodige enzymen en hormonen niet worden aangemaakt.

In een cel gaat niets vanzelf! Alles wordt geregeld en gebeurt door eiwitten die ook weer onderling samenwerken. Door deling vermenigvuldigen de genen zich ook en zorgen zelf voor nieuw DNA. Men zou ze kunnen vergelijken met eiwitrobotjes die zichzelf in elkaar zetten. Dit gebeurt bij de deling van de cel (de mitose) die, zoals we hebben gezien, begint met een deling van de chromosomen. Met de splitsing van de chromosomen, splijt ook het DNA overlangs en dupliceert zich. De twee strengen van de dubbele spiraal wijken uiteen en doen elk dienst als een matrijs (mal) voor een nieuwe streng DNA. Onder invloed van het enzym DNA-polymerase, hechten zich vervolgens in de cel aanwezige nucleotiden aan deze nieuwe strengen en wel zodanig dat weer een A tegenover een T en een C tegenover een G wordt geplaatst. De nieuw gevormde strengen draaien om elkaar en de oorspronkelijke spiraal is nu gedupliceerd (verdubbeld). De twee ontstane dochtercellen hebben dus dezelfde genetische samenstelling als de moedercel.

Dat de genen naast hun taak te zorgen voor de nodige eiwitten, ook voor de *overdracht* van menselijke eigenschappen verantwoordelijk zijn, zoals voor uiterlijke kenmerken, is te danken aan hun ligging op de chromosomen.

Deze chromosomen zijn voor de helft afkomstig van de vader en voor de helft van de moeder. Het *genoom*, dit is: de totale genetische informatie die aanwezig is in een lichaamscel, verschilt dus van het genoom van de ouders, al zullen gedeelten van hun beider genomen bij het kind worden aangetroffen.

Crossing over
Nu komt het vaak voor dat het kind niet precies de helft krijgt van de vaderlijke en moederlijke chromosomen omdat tijdens de meiose van de rijpende zaad- en eicel, de chromosomen een gedeelte uitwisselen, zo van: ik krijg een stukje van jou en jij van mij.

Nemen we twee paar *homologe* chromosomen (homoloog wil zeggen dat hun genen in dezelfde volgorde gelegen zijn). Het ene paar chromosomen heeft bijvoorbeeld de genen A en B, en het andere paar a en b. Liggen nu beide paren gedeeltelijk over elkaar dan komt bij de deling een heel gen of een stukje ervan op het andere chromosoom terecht en omgekeerd. Een uitwisseling dus. Men noemt dit verschijnsel *crossing over of recombinatie*. Daarna scheiden zich hun wegen definitief en ontstaan na de tweede meiose 4 verschillende soorten geslachtscellen: AB, Ab, aB en ab.

Wat is hiervan nu het nut? Door deze recombinatie, die dus toevallig optreedt, krijgt het kind een complete mix van de eigenschappen van de ouders. Stel dat de mens slechts één dubbel chromosoom had (de man bijvoorbeeld AA en de vrouw aa) en er dus geen recombinatie kon plaatsvinden, dan zouden er maar 4 verschillende kinderen kunnen komen: 2 mogelijkheden van de vader maal 2 van de moeder: AA, Aa, aA en aa. De mens heeft echter 23 chromosomenparen en dus zouden er zonder recombinatie 223 = 8.388.608 verschillende kinderen kunnen zijn. Maar dankzij het uitwisselingsproject zijn er oneindig veel meer combinaties mogelijk. Dit gegeven moet worden gevoegd bij het feit dat in het genoom van iedere mens *mutaties* voorkomen in de vorm van verdwijning, toevoeging of verandering van één of meerdere basen. Alles bij elkaar zijn dit zoveel mogelijkheden tot variatie dat iedere mens qua genetische samenstelling uniek is (behalve een-eiïge tweelingen die volkomen identiek zijn). Van deze uniciteit wordt onder meer gebruik gemaakt bij het opsporen van misdadigers die iets van hun DNA hebben achtergelaten en het vaststellen van het biologische vaderschap in voorkomende gevallen. Een andere reden voor deze uitwisseling van stukjes chromosoom is dat de recombinatie ervoor zorgt dat bepaalde eigenschappen niet voor eeuwig bij elkaar zullen blijven.

Uit de functie van de genen vloeit ook voort, dat, als een bepaald gen ontbreekt of defecten vertoont, dit consequenties heeft voor de aanmaak van specifieke eiwitten waardoor de functie van zo'n eiwit wegvalt of gebrekkig wordt uitgeoefend met als resultaat een bepaalde ziekte of handicap die op zijn beurt weer op het nageslacht kan worden overgedragen. We hebben dus geen gen voor een bepaalde ziekte zoals diabetes maar een gen dat niet of onvoldoende zorgt voor de productie van die eiwitten die nodig zijn voor het maken van insuline.

Mutaties
Mutaties zijn fouten in genen die kunnen ontstaan doordat er bijvoorbeeld ongelukjes gebeuren tijdens de duplicatie van het DNA waardoor een of meerdere baseparen onjuist worden gekopieerd hetgeen weer consequenties kan hebben voor de aanmaak van bepaalde eiwitten. Het lichaam beschikt weliswaar over controlefuncties die foute transcripties of translaties van DNA niet toelaten maar dit lukt niet altijd.

Niet alleen stoornissen in het DNA maar ook afwijkingen in de chromosomen kunnen ernstige aandoeningen veroorzaken. Beschadigingen van chromosomen ontstaan vooral door straling bijvoorbeeld door radioactiviteit zoals na de ramp met kerncentrale in Tsjernobyl. Ook aangeboren afwijkingen komen voor. Als bijvoorbeeld het chromosoom 21 driemaal aanwezig is in plaats van tweemaal spreekt men van trisomie van chromosoom 21 en dit leidt tot de geboorte van een mongooltje: een kind met het zogenaamde Down-syndroom. Vooral afwijkingen die gebonden zijn aan de geslachtschromosomen X en Y kunnen gemakkelijk worden overgedragen op het nageslacht.

De ontcijfering van de genetische code

Hoever is het onderzoek van het DNA inmiddels gevorderd? We kennen nu de codering van alle 20 aminozuren. Dit betekent dat als alle letters van de baseparen die in de genen voorkomen bekend zijn, ook de bijbehorende aminozuren bekend zijn en dat vervolgens gezocht kan worden naar de ruimtelijke samenstelling van de eiwitten en niet te vergeten hun functie.

Vaak coderen meerdere codons voor één aminozuur. Dit gebeurt meestal alleen voor de zogenaamde essentiële aminozuren.

Het zoeken naar alle 6 miljard letters van de 3 miljard baseparen is in volle gang in het kader van het Human Genome Project (HGP). Op 26 juni 2000 was 97% van het DNA in kaart gebracht, maar het eigenlijke werk moet nu nog beginnen: het bepalen van de juiste volgorde (sequence) van de letters, de vertaling van de letters in eiwitten en het achterhalen van hun functies. Dit wordt nog een hele klus omdat, zoals reeds gezegd, het centrale dogma van de moleculaire genetica: één gen = één eiwit, moest worden verlaten en genen – soms wel 50 stuks – vaak samenwerken in de uitoefening van hun taak. Ook is van een groot aantal genen de ligging op de chromosomen nog niet bekend. Sommigen – de zogenaamde transposonen – blijven bovendien niet op hun plaats, maar verspringen op het chromosoom.

Gebleken is verder dat slechts ongeveer 3-5% van ons DNA voor eiwitten codeert. Dit zijn de *exonen*. De rest is het zogenaamde junk- of afval-DNA dat zich tussen de coderende genen bevindt. Men noemt deze stukken DNA *intronen*. Het zijn herhalingen van bepaalde lettercombinaties waarvan de betekenis ons tot nu toe ontgaat, doch dit mag eigenlijk geen reden zijn om het dan maar te betitelen als afval-DNA. Bij de transcriptie worden deze intronen eruit gesplitst.

Het genoom betitelt men al als het ‘Boek des Levens’. “De taal waarin God het leven geschapen heeft, kennen we nu”, zei president Clinton op 26 juni 2000. Het leven is echter meer dan de genen, veel meer.

Noten

1. M.M.A.N. Mannens en P. de Boer Basisprincipes, in: Leerboek medische genetica (zesde druk), Maarssen (1999), Elsevier/Bunge, p. 31
2. J.D. Fast Materie en leven (jubileumuitgave), Heerlen (1972), Natuur en Techniek, p.126
3. De gezamelijke lengte van deze chromosomendraadjes in één cel bedraagt 2 meter! Als we bedenken dat ons lichaam 25×1012 (triljoenen) cellen telt, komt de totale lengte van ons DNA uit op 2x25x1012 m. en dit is 300x de afstand van de aarde tot de zon! (zie ook noot 1, pag. 55)
4. ibid. p. 131
5. Tot voor kort dacht men dat de mens ongeveer 100.000 genen bezat. Nu is gebleken dat het aantal ongeveer even groot is als dat van bepaalde soorten wormen.
6. Ook is in te zien waarom aminozuren niet met behulp van twee letters worden aangeduid, maar met drie. Met de tweeletterige code AT en GC zou het aantal combinaties dat hiermee te maken is, beperkt zijn tot 42 = 16, dus te weinig om 20 verschillende aminozuren aan te duiden. Een drieletterige code levert echter 43 = 64 mogelijke combinaties op, dus ruim voldoende. De 44 overblijvende verwijzen ook naar een of meerdere van deze aminozuren en wel zo dat mocht er per ongeluk een letter veranderen, in de meeste gevallen toch het juiste aminozuur wordt aangewezen. Zie ook: P.M. Scheele Degeneratie, het einde van de evolutietheorie (derde druk), Amsterdam (1997), Buijten & Schipperheijn , p. 38.

Hoofdstuk 4: Genomics en het humaan genoomproject

door mr.drs. F.Hamburg
Communio 2005, nr 3 mei-juni

Gregor Johann Mendel, de grondlegger van de genetica, werd geboren in Moravië in een boerenfamilie met bescheiden middelen. (1) Van meet af was het duidelijk dat hij een studiehoofd was en dromen droomde die niets van doen hadden met de boerderij. Hij had het gevoel dat voor hem een andere toekomst was weggelegd. Omdat zijn ouders geen schoolgeld konden betalen, moest hij via bijbaantjes de middelen bij elkaar krijgen om het gymnasium te kunnen bezoeken. Na de middelbare school volgde hij een tweejarig programma aan het Filosofisch Instituut, een opleiding die gymnasiasten toentertijd moesten voltooien om toegang te krijgen tot de universiteit. Mendel was financieel in staat dit colloquium te volgen omdat zijn jongste zusje hem daarvoor een deel van haar bruidsschat had gegeven. Na afloop ervan had hij evenwel weer niet genoeg geld om verder te kunnen studeren. Wellicht mede omdat zijn leraar natuurkunde en een priester hem dit hadden aanbevolen, besloot hij kloosterling te worden om een opleiding te ontvangen. De plaats bij uitstek hiervoor was toentertijd het wetenschappelijk georiënteerd St.Thomas klooster in Brünn dat geleid werd door de Augustijnen met het devies: per scientiam ad sapientiam. Ondanks het gunstige studieklimaat, zakte Mendel twee keer voor het examen ter verkrijging van de bevoegdheid om natuurkunde- en biologielessen te kunnen geven aan de Realschule. Omdat hij uiteindelijk, behalve zijn middelbare school, geen enkele opleiding met succes zou afmaken, is Mendel in zijn studieus leven in alles autodidact gebleven.

In de beschutting van het regelmatige kloosterleven bestudeerde Mendel zeven jaar de overerving van zeven eigenschappen van een erwt (Pisum sativum). Achteraf is het natuurlijk aantrekkelijk om Mendel te zien als een vooruitziend genius die de erwten had gekozen als sleutel tot het ontrafelen van de geheimen van de erfelijkheid. Pas een eeuw later zou blijken dat deze eigenschappen toevallig onafhankelijk van elkaar overgedragen werden omdat ze op verschillende chromosomen of anderszins ver van elkaar af lagen, een omstandigheid die van beslissend belang zou zijn voor het succes van zijn onderzoek. Men kan dus de vraag opwerpen of Mendel deze eigenschappen doelbewust heeft gekozen, op grond van zijn experimenten. En of Mendel bijvoorbeeld wel onderscheid heeft gemaakt tussen kenmerken die je kon observeren, en eenheden die de dragers zouden kunnen zijn van die kenmerken. Niemand weet wat Mendel heeft gedacht van de onderliggende dragers, zelfs niet of hij deze überhaupt wel als discrete eenheden beschouwde. Wellicht heeft Mendel het aan de eigenschappen onderliggende construct beschouwd als een amorf ding dat de vorm aannam van het vehiculum waarin het toevallig was beland. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat Mendels analogieën nog ver verwijderd waren van het hedendaagse genconcept. Wel staat vast dat Mendel als eerste op kwantitatieve wijze de overerving van ‘factoren’ bestudeerde. Hij deed dit door onder meer lage en hoge planten te kruisen waarbij hij hoge hybriden verkreeg. Vervolgens onderwierp hij de hybride generatie aan zelfbestuiving. Het resultaat was dat hij hoge en lage planten verkreeg en wel in de verhouding 3:1 (laag kwam dus terug). Mendel concludeerde hieruit dat de eigenschappen aan ‘factoren’ gebonden waren die onveranderlijk leken te zijn. Mendel postuleerde daarbij terecht dat twee kopieën van elke factor aanwezig zijn in elk van de ouders en slechts één kopie van iedere factor in de ‘voorplantingsproducten’, de latere gameten of geslachtscellen.

In 1865 schreef Mendel over zijn bevindingen een artikel van 44 pagina’s aan een lokale wetenschappelijke club. Het artikel verdween in de annalen van de vereniging en er werd geen aandacht meer aan geschonken. De geschiedenis zou later uitwijzen dat Mendel met zijn publicatie in 1865 een generatie te vroeg was geweest. Eerst na een periode van stormachtige ontwikkelingen op het gebied van wat we nu de biowetenschappen zouden noemen, vond, op de drempel naar de twintigste eeuw, de herontdekking van Mendel plaats. Drie

Europese wetenschappers (H. de Vries, K. Correns en K. von Tschermak) citeerden, onafhankelijk van elkaar, vrijwel simultaan Mendel. Aan de Engelsman W. Bateson komt echter de eer toe Mendel daadwerkelijk te hebben gelanceerd. Bateson zelf zou overigens niet alleen de geschiedenis ingaan als de promotor van Mendel, maar ook als de man die het woord 'genetica' als term heeft ingevoerd. 'Genetica' is afgeleid van het griekse woord genos dat behalve afstammeling, geslacht en soort ook het ontstaan betekent (het woord gen zou pas verscheidene jaren later worden bedacht). Ook termen als 'zygoot', 'homozygoot', 'heterozygoot' en 'allele', zijn door hem aan het biowetenschappelijke vocabulaire toegevoegd.

Met de herontdekking van Mendel kwam er een eind aan het concept van de mengerfelijkheid en aan de theoretisch-speculatieve benadering van overerving. Daarvoor in de plaats kwam het inzicht dat de erfelijke eigenschappen stabiel zijn en gebonden aan kleine materiedeeltjes en dat in de genetica het beschrijven van verschijningsvormen alléén voortaan onvoldoende zou zijn.

De ontwikkelingen van de genetica na Mendel
Het bekend worden van het werk van Mendel leidde tot een zoektocht naar status van de erffactoren. Daarmee werd de genetica een geloofwaardige en spannende tak van wetenschap. De historische ontwikkeling kan als volgt aan de hand van jaartallen worden samengevat:

1909: Wilhelm Johannson, een Deense hoogleraar in de plantenfysiologie, introduceert het woord 'gen' voor het gepostuleerde erfelijkheidsdeeltje om – zoals hij zei – aan te duiden "dat veel karakteristieken van het organisme zijn gespecificeerd in de gameten via speciale condities, grondslagen, en determinanten, die op unieke, separate, en aldoende onafhankelijke manieren aanwezig zijn – kortgezegd: precies dat wat wij genen wensen te noemen". (2) Hij introduceerde tevens de zo centrale begrippen 'fenotype' en 'genotype', de uiterlijke verschijningsvorm, respectievelijk de erfelijke aanleg.

1910: Thomas Morgan doet zijn kruisingsexperimenten met het fruitvliegje Drosophila melanogaster en concludeert daaruit dat de chromosomen de dragers zijn van de genen. Veel van wat we nu van genetica afweten is afkomstig uit zijn klassieke experimenten. Morgan toonde evenwel niet alleen experimenteel ondubbelzinnig aan dat chromosomen de dragers zijn van de erfelijke informatie, en dat op deze chromosomen erfelijkheidsfactoren (of: 'genen') gelegen zijn, maar hij kon daarbij ook de relatieve positie bepalen van de genen op de chromosomen en een definitie geven van wat we nu een 'genetische mutatie' noemen.

1915-1940: In deze fase is veel onderzoek geconcentreerd op vragen als 'wat is het gen precies?', en 'hoe werkt het?'. Dit onderzoek werd voornamelijk verricht door biochemici. De meesten van hen gingen er evenwel van uit dat deze factoren/genen eiwitten waren (ondanks de proeven van Miescher die in 1869 al had aangetoond dat de celkern kernzuur of 'nucleïne' bevatte). Niettegenstaande dit vele onderzoek werd er in wezen weinig vooruitgang geboekt en bleef de zaak hangen op de kwestie of genen nu reëel waren of niet. De werkelijke *take-off* van de moderne genetica zou pas in de veertiger jaren komen.

1944-1953: In dit tijdvak leveren Avery, MacLeod en McCarty het definitief bewijs dat de gepostuleerde factoren/genen werkelijk bestaan. Sinds de twintiger jaren van de twintigste eeuw was bekend dat virulente maar dode pneumococcen die tezamen met levende, niet-virulente pneumococcen in een muis gebracht werden, de dood bewerkstelligden. Achteraf konden er virulente pneumococcen aangetoond worden. In vitro proeven door Avery en anderen bewezen dat de transformatie van nonvirulent naar virulent tot stand gebracht kon worden door een extract van virulente pneumococcen. Na zuivering van het extract bleek het transformerende principe uit zuiver DNA te bestaan. De drager van de 'genetische informatie' bleek dus DNA. Het duurde evenwel nog jaren voordat deze fundamentele bijdrage in de standaardteksten van de biologie zou belanden. Twee zaken moesten daartoe nog worden opgelost. Allereerst moest het überhaupt mogelijk zijn

moleculaire structuren te onderzoeken. Want alleen met het beschikbaar komen van tools op dit gebied zou vervolgens de structuur van DNA opgehelderd kunnen worden. Wat het eerste probleem betreft kwam het goed uit dat juist in deze tijd de toepassing van röntgenstralen bij de analyse van allerlei moleculaire structuren tot ontwikkeling kwam. Door zulk onderzoek was duidelijk geworden dat het DNA weleens een drie-dimensionaal gespiraliseerd molecuul kon zijn. In deze setting kwamen Watson en Crick in 1953 tot hun 128 regels tellend artikel over “de moleculaire structuur van nucleïnezuur”, vijf weken later gevolgd door een artikel over de genetische implicaties ervan. Watsons besluit om uit te gaan van *de structuur van de dubbele helix* kan daarbij aangemerkt worden als het beslissende, creatieve moment. Daarnaast was er natuurlijk hun beider vinding van de *complementariteit* van adenine met thymine, en guanine met cytosine, dus een specifieke *pairing* van twee sets nucleïnezuren.

DNA kent geen specificiteit voor de soort, voor mens, dier of plant. De genetische code is universeel. In zowel de mens, als in dier en plant is deze relatie tussen het coderend DNA en de aminozuurvolgorde in het eiwit dezelfde. Dit betekent dat in mens, dier en plant een gegeven DNA-structuur de basis is voor de vorming van een en hetzelfde eiwit. Menselijk insuline, maar ook andere menselijke eiwitten, kunnen evenzogoed door gedomesticeerde dieren, bacteriën en gisten geproduceerd worden. Diezelfde universele informatieoverdracht is ook de reden waarom men tegenwoordig bijna alles kan manipuleren. Zo kan men voedingsmiddelen via genetische modificaties met van alles ‘verrijken’, bijvoorbeeld met antioxidantia en vitaminen, tot fyto-oestrogenen die zouden beschermen tegen prostaatkanker toe. Dat er nog vele onzekerheden bestaan zowel over de gezondheidsrisico’s als de gevolgen voor het milieu van genetisch gemodificeerde gewassen is evenwel ook een feit. (3) Maar wat er ook van dit alles zij, de universaliteit van de genetische code is de basis van de moleculaire biologie en in het bijzonder van de DNA technologie.

DNA technologie

In de DNA technologie staat, naast het determineren van de precieze volgorde van de basen, de *recombinant technologie* sterk in de belangstelling. Wat dit inhoudt, kan als volgt kort worden samengevat: bij het ‘recombineren’ van erfelijk materiaal wordt allereerst het DNA in stukjes ‘geknipt’. Dit knippen geschiedt met een enzym dat een speciale basenvolgorde in het DNA herkent waar het zijn knipaktie uitvoert. Vervolgens kan een ander ‘stukje’ in het opengeknipt DNA worden ingevoegd.

Wordt een volledig gen, los van zijn plaats op het chromosoom maar met nog voldoende naastbijgelegen *regulerende DNA-gebieden* in een gastheergenoom ingebouwd, bijvoorbeeld via injectie van het gen in een bevruchte eicel, dan ontstaat – als het lukt – een individu waarin het vreemde DNA in alle cellen aanwezig is, inclusief de geslachtscellen. (4) Dit laatste betekent dat de genetische modificatie aan het nageslacht doorgegeven kan worden. Zo zijn inmiddels door manipulatie met genen van het groeihormoon *transgene dieren* geschapen zoals reuzenmuizen, reuzenvarkens, of een stier (Herman) met een ingebouwd menselijk lactoferrinegen. Volgens velen vertonen deze dieren tal van gebreken en leven ze niet lang, maar volgens voorstanders van dergelijke praktijken is dat helemaal niet in bijzondere mate het geval. Wat hier ook van zij, zeker is dat de genetische manipulatie niet altijd oplevert wat men ervan verwacht omdat het ingebracht DNA invloed heeft op het gastheer-DNA, of gastheergenen inactiveert (*gene-silencing*), of omdat in het algemeen de technieken niet zodanig zijn dat we op individuele basis kunnen voorspellen wat er gebeurt.

Onderwijl is het onderzoek met transgene dieren, genetisch gemanipuleerde planten en bacteriën inmiddels immens belangrijk geworden in de geneesmiddelenindustrie en in sectoren van de voedselproductie. Via gemodificeerde bacteria, bijvoorbeeld, is grootschalige productie mogelijk van insuline, interferon en vele andere biomedische stoffen (van vaccins tot enzymen). (5) Ook is het mogelijk om genen in dieren in te brengen

zodat we modellen verkrijgen waarmee menselijke ziekten zoals Alzheimer, cystic fybrosis (’taaislijmziekte’), diabetes, borstkanker en Parkinson kunnen worden bestudeerd. En omgekeerd is het waarschijnlijk dat in de toekomst dieren zullen worden ‘ontwikkeld’ die nu juist resistent zijn tegen bepaalde ziekten.

Onlangs is in Amerika voor het eerst een genetisch gemanipuleerd transgeen aapje geboren. Het dier draagt in al zijn lichaamcellen een extra gen (afkomstig uit een kwal) voor een groen fluorescerend eiwit. (6) Om dit transgene aapje te maken moesten 244 bevruchte eicellen genetisch worden gemodificeerd. Uiteindelijk werden vijf aapjes geboren, één met het gewenste gen, twee dood en twee zonder het desbetreffende gen.

Op dit moment wordt de discussie over transgene dieren vooral met veel verve gevoerd wanneer genetische manipulatie gepaard gaat met *klonen* dat wil zeggen: met het produceren van dieren die zowel uiterlijk als in erfelijke aanleg identiek zijn. Men kan dit doen door een bevruchte eicel nog voor het acht-cellig stadium te splitsen. Dit gebeurt wel eens spontaan in de natuur (eeneiïge tweeling). Er bestaan echter ook nog twee andere methoden. Zoals bekend, werd op 5 juli 1996 het schaap ‘Dolly’ geboren, gekloond uit de uiercel van een ooi. Daarbij werd de kern uit de uiercel gehaald en ingebracht in een onbevruchte eicel waaruit de kern was verwijderd. De aldus ‘bevruchte’ eicel werd vervolgens in een draagmoeder geplaatst.

Naast deze ‘nucleaire transplantatie’ kan men ook klonen door de eicel op zichzelf, dat wil zeggen: zonder bevruchting door sperma, dus op ‘parthenogenetische’ wijze, tot deling te brengen. Dit laatste is mogelijk door de eicel nog voor de tweede rijpingsdeling (meiose) op speciale wijze te activeren door de cel aan bepaalde chemicaliën bloot te stellen die invloed hebben op de ioncencentraties binnenin de cel.

Onderscheid twee vormen van klonen: (1) *therapeutisch klonen*, en (2) *reproductief klonen*. Bij therapeutisch klonen wordt een embryo gekloond tot het blastocyststadium, waarna de stamcellen worden weggenomen voor therapeutische doeleinden. Men spreekt daarentegen van reproductief klonen wanneer men de bedoeling heeft een gekloond embryo in de uterus te plaatsen en zo de geboorte van een gekloonde baby te bewerkstelligen. (7)

Tot dusver blijkt uit niets dat gekloonde cellen ongezonder zouden zijn dan normale. Er zijn zelfs aanwijzingen dat het kloneringsproces de veroudering tegengaat zodat de gekloonde cellen er jonger uitzien dan de cellen waaruit ze werden gekloond. (8) Van de andere kant is ‘Dolly’ een voortijdige dood gestorven als gevolg van ouderdomskwalen. Er ligt bovendien een netelig probleem op tafel omdat beslist moet worden wat de morele status is van een embryo dat door nucleaire transplantatie of door parthenogenese is gecreëerd. Het gaat hier immers om een ‘biologische entiteit’ die in de natuur nog nooit is voorgekomen. (9)

In januari 2001 werd bekend werd dat Amerikaanse researchers erin geslaagd waren een aap te klonen (in 1998 was al een muis gekloond). Als echter een aap kan worden gekloond, is er geen *wezenlijke* biologische reden waarom ook niet mensen zouden kunnen worden gekloond. Want het staat vast dat deze techniek, die gecombineerd kan worden met een recombinatie van genen, universeel toepasbaar is. Dat laatste was in verband met het klonen trouwens al twee jaar eerder gebleken, toen in 1999 *Advanced Cell Technologies* (ACT), Worcester, Massachusetts, bekend maakte dat het een levensvatbaar mens/rund embryo had gemaakt via het implanteren van de nucleus van een menselijke cel in de eicel van een koe. Had men dit *transspecies* embryo willen implanteren in de uterus van een vrouw met het doel dit leven te voldragen, dan zou geen wet dit hebben kunnen verhinderen. Er zou een baby geboren zijn die een klein, maar significant aantal koe-genen in zich zou hebben gedragen. (10) Op deze wijze zouden *designer babies* op bestelling gekloond kunnen worden (met een patentenstrijd van dien). Voorstanders van zo’n scenario zien de opdoemende perspectieven als een ‘evolutionaire vooruitgang’. Zij zien wellicht uit naar een toekomst waarin bijvoorbeeld veroudering als ‘ziekte’ via kiembaanmanipulatie ‘genezen’ zou kunnen worden. Biotechnologie, aldus Francis Fukuyama, zal realiseren

waartoe de radicale ideologieën uit het verleden, met hun ongelooflijk grove technieken, niet in staat waren, namelijk het creëren van een 'nieuwe mens'. Binnen een paar generaties zullen we definitief de geschiedenis van de mens hebben afgesloten omdat men het menselijk wezen als zodanig heeft afgeschaft. "And then, a new posthuman history will begin." (11)

Alles bijelkaar lijkt deze *science fiction* werkelijkheid te kunnen worden. Zo zullen we ons binnenkort mogelijk kunnen voortplanten zonder seks, namelijk via een stukje huid of zelfs via een enkele haar. Veel ouders zullen deze gelegenheid te baat nemen om hun kind slimmer, fitter en mooier te maken. Ethische bezwaren zullen volgens Arthur Caplan eenvoudigweg het veld ruimen wanneer dankzij de genetische techniek werkelijk betere kinderen gemaakt kunnen worden. (12) "In een competitieve markteconomie zullen ouders verkiezen hun kind een beslissend voordeel te bezorgen. Ze zullen er langzaam aan wennen dat een genetisch voordeel niet erg veel verschilt van een omgevingsvoordeel". (13) En als 'kopen de hoogste vorm van vrijheid is', kinderen er zijn om ermee 'te scoren' en opvoeding een prestatie is 'waarop je wordt afgerekend', hoe aanvaarbaar is dan nog een gehandicapt kind? (14)

Bij de mens zijn experimenten met deze technieken in vele landen om morele reden niet toegestaan. Niettemin heeft BBC News Online inmiddels bekend gemaakt dat de eerste babies die in hun kiembaan genetisch waren gemodificeerd al geboren zijn. (15) Het betrof kinderen waarvan bij de moeder genen van mitochodriën van een gezonde (vrouwelijke) donor zijn gebruikt om vruchtbaarheidsproblemen te omzeilen.

Inmiddels zijn ook al kikkerembryo's zonder kop gekweekt, zijn biggen opgewerkt tot bron van organen (16), en is therapeutisch klonen (via nucleaire transplantatie dan wel via parthenogenese) in Zweden en Engeland toegestaan. (17) Ook zullen stamcellen uit parthenogenetisch gekloonde embryo's worden geïsoleerd zodat (bij vrouwen) mogelijk transplantaties met lichaamseigen weefsel verricht zouden kunnen worden. En volgens de Britse onderzoeker Jonathan Slack is het technisch niet uitgesloten dat – via kunstplacenta's – mensen zonder hoofd (dus 'orgaanzakken') te klonen zouden zijn zodat organen op bestelling geleverd kunnen worden. De tijd lijkt in iedere geval niet meer veraf dat organen gekweekt zullen worden uit embryo's die uit een IVF-procedure overgebleven zijn (in 1999 kwamen technieken beschikbaar om embryonen uit elkaar te halen en de embryocellen in culturen in leven te houden).

Uit het voorgaande is wel duidelijk geworden hoezeer een sensationele techniek de maatschappij in een bepaalde richting kan sturen. Omdat het tempo van de technologische evolutie *exponentieel* is (immers, in de laatste twintig jaar zijn meer tools beschikbaar gekomen dan in de hele negentiende eeuw), is het van belang ook op de *spin-off* van de DNA-technologie te wijzen. Het is dan vooral interessant na te gaan hoe de effecten hiervan invloed hebben op bijvoorbeeld de geneeskunde, maar in bredere zin op de hele maatschappij.

Met de *spin-off* van de DNA-technologie worden met name bedoeld:
– De PCR (polymerase chain reaction) techniek
– Het gebruik van DNA als element in de electronische nanotechnologie
– Het gebruik van microarrays van verzamelingen van 'stukjes' DNA in de diagnostiek van genetische aandoeningen (DNA-chips)
– De sequentie technologie (HUGO)

In de navolgende tekst zullen wij ons beperken tot een bespreking van HUGO.

HUGO
HUGO ('Human Gene Organisation') is een via ballotage zichzelf selecterend lichaam van genetici en moleculair

biologen. De organisatie, opgericht en gevestigd in 1988 in Zwitserland, legt zich toe op een internationaal interdisciplinair megaonderzoek van een Euro-Amerikaanse set chromosomen (die gemakshalve wordt aangeduid als 'het menselijk genoom'). In dit onderzoek participeren regeringen van en private ondernemingen uit met name de Verenigde Staten, Groot-Brittannië, Frankrijk, Duitsland, Australië, Canada, Japan en China. Het doel van HUGO is het menselijk genoom in kaart te brengen en op te helderen, althans minstens op het niveau van de bouwstenen waaruit het erfelijk materiaal is opgebouwd. Dit belangrijke, allereerste doel werd ondernomen met gebruikmaking van de techniek van het 'sequencen'. Daarmee bedoelt men het determineren van de precieze volgorde van iedere A, G, C, en T, dus de vier basen van het DNA. Nota bene: sequencen is iets anders dan 'mapping': het localiseren van genen op diverse chromosomen.

Op 26 juni 2000 werd een wetenschappelijke mijlpaal bereikt toen – na ruim tien jaar arbeid – het menselijk genoom grofweg (97%) in kaart was gebracht. (18) Dit heuglijke feit werd via een goed geregisseerd mediaspektakel bekend gemaakt door president Clinton vanuit het Witte Huis en prime-minister Blair vanuit London. Clinton sprak van "the most important, most wondrous map ever produced" en Blair had het over "the first great technological triumph of the 21st century." Velen hebben het humane genoom project inmiddels vergeleken met het Apollo project om op de maan te landen. *Aan het hele project hing overigens wel een prijskaartje: alleen al de VS pompte er tussen 1988 en 1999 in totaal 2.2 miljard dollar in.* (19)

Ondanks alle successen tot dusver is het humane genoom project, met name door alles wat het impliceert, nog lang niet af. In feite wachten de volgende taken nog op afronding:
– het invullen van de ontbrekende sequenties (circa 15%) met name in de zich herhalende stukken.
– het bepalen van de basenvolgorde van het heterochromatine (zeer dicht genoom 7%)
– het vinden van de genen die bij de verschillende eiwitten horen (pas 3800 gevonden van de 30 – 40 000)
– het identificeren van genen die geen structureel eiwit opleveren, maar belast zijn met regeltaken (methoden voor identificatie bestaan evenwel nog niet)
– het ophelderen van de interacties van genen onderling en met andere moleculen
– het verklaren van de wijze waarop fouten (mutaties) in de transcriptie en translatie van in het DNA ziekten veroorzaken (de sequenties van de basen onthullen in het algemeen weinig over de wijze waarop het desbetreffende gen werkt.20). Met andere woorden: wat betekenen die instructies, wat zijn de functies van de genen, kortom: hoe bepalen de genen de biologische mens, hoe wordt de erfelijke aanleg beïnvloed?
De voor deze taken (conservatief) geschatte noodzakelijke tijdsduur bedraagt meer dan vijftig jaar!

Belangrijkste opbrengst van HUGO in de medische sector: gene based medicine (zie hierna) en functional genomics (zie hierna).

Gene based medicine
De ontrafeling van het menselijk genoom voert onherroepelijk tot een geneeskunde die waar mogelijk gebaseerd zal zijn op DNA-diagnostiek (*diagnostic molecular profiling*). Deze ontwikkeling zal in de preventiesfeer leiden tot 'prognostische genotypering' en zo tot een *voorspellende geneeskunde*. Zo zal er niet alleen opheldering komen over de genetische bijdrage aan ziekten als diabetes, hartziekten, hoge bloeddruk, schizofrenie en MS, maar zullen ook op grond van DNA-onderzoek van het desbetreffende ziekteveroorzakende gen voorspellingen gedaan kunnen worden over bepaalde aspecten van het ziektebeloop. Bij patiënten die lijden aan een genetisch bepaalde ziekte, bijvoorbeeld *adenomateuze polyposis coli* (APC), een familiaire ziekte waarbij men vele (goedaardige) poliepen in de darm heeft die zich maligne kunnen ontwikkelen, zal een beter gefundeerd advies gegeven kunnen worden over de noodzakelijke behandeling (in dit geval een een partiële darmverwijdering) wanneer de ontwikkeling bij voorbaat bekend is door genetisch onderzoek. Een dergelijk advies is bij deze familiare ziekte thans mogelijk omdat in 1991 werd ontdekt dat bij deze patiënten mutaties

zijn opgetreden in het zogenaamde APC-gen. (21)

Parallel aan het diagnosticeren zal men ook steeds meer genomisch gaan interveniëren, niet alleen om genen in te brengen of te vervangen, maar ook om hun functie te beïnvloeden. Het is dan ook waarschijnlijk dat in de toekomst farmaca gemaakt zullen kunnen worden die bijvoorbeeld de functie van het beschadigde APC-eiwit zullen overnemen. In zo'n *gene based medicine* zal het namelijk mogelijk zijn via *antisense farmaca* slechte eiwitten te blokkeren en de goede te imiteren. Deze antisense geneesmiddelen zijn kleine stukjes complementaire RNA-strengen, dus 'antisense oligonucleotiden', die op het genetische niveau het proces onderbreken waarbij ziekte veroorzakende proteïnen (die bij bijna alle ziekten een rol spelen) worden geproduceerd. Antisense farmaca grijpen dus niet aan op eiwitniveau, zoals de traditionele geneesmiddelen, maar op RNA/DNA-niveau. Deze middelen zijn daardoor potentieel *selectiever, effectiever en minder toxisch* dan de huidige farmaca. Ze kunnen ontworpen worden voor uiteenlopende ziekten als infectieziekten, hartziekten en kanker.

Voor wat betreft de antisense-geneesmiddelen is het eerste succes waarschijnlijk al in de maak. Zo werd in december 2000 bekend dat Sti 571, een geneesmiddel tegen een bepaald type van acute leucemie bij volwassenen, inmiddels in de fase van het klinisch onderzoek is beland. (22) In deze ziekte zijn twee chromosomen zodanig herschikt dat twee genen die niet naast elkaar horen te liggen, naast elkaar zijn beland. Fuseren deze genen, dan produceren ze een abnormaal eiwit dat de acute leucemie veroorzaakt. Het effect van Sti 571 is de desactivering van dit abnormale eiwit.

Een ander concreet voorbeeld van *gene-based therapy* is *Keratinocyte Growth Factor-2* dat de positieve actie van een gen imiteert. Momenteel wordt klinisch onderzocht of dit farmacon werkzaam is bij de behandeling van chronische wonden en bij het reduceren van de bijwerkingen van chemotherapie. (23)

In Nederland experimenteert het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH) onder andere met Schwannse cellen waarin met behulp van een virale vector informatie voor een bepaalde groeifactor is ingebracht. Deze Schwannse cellen zijn betrokken in een proces van 'tubulisatie', een techniek waarbij een oplosbaar kokertje in een perifere zenuw wordt gebracht opdat deze de regeneratie van het axon zal 'geleiden'. (24)

Sinds kort is in het Universitair Medisch Centrum in Utrecht een speciaal laboratorium ingericht voor gen- en celtherapie, juist met het doel om wetenschappelijke vorderingen te vertalen naar toepassingen in de praktijk. In dit laboratorium zullen vooralsnog negen protocollen worden uitgevoerd. Eén zo'n protocol betreft de inbouw van een 'zelfmoordgen' in donor-beenmerg weefsel. Dit 'zelfmoordgen' kan geactiveerd worden met ganciclovir, een krachtige variant van een middel tegen koortslip. Zo kan, door de patiënt een ruime dosis van deze gemanipuleerde donor T-cellen te geven, de afstoting van getransplanteerd donorbeenmerg naar believen worden geblokkeerd wanneer daartoe aanleiding bestaat.

[font=Trebuchet MS]*Is gen-therapie realiteit?* In antwoord op deze vraag stellen wij het volgende. Gentherapie zou in de toekomst zeker realiteit kunnen worden. Nu al zijn succesvolle therapieën ondernomen bij melanomen en cystic fibrosis waarbij genetisch gemodificeerde adenovirussen als vectoren worden direct in de long worden ingebracht. Ook loopt er in de VS een door de FDA goedgekeurde protocol voor de insertie van het normale p53 gen in patiënten met bepaalde longtumoren.25 In 1997 werd gentherapie tegen ernstige claudicatio intermittens geïntroduceerd. Hierbij werd synthetisch DNA met informatie voor de aanmaak van de *Vasculaire Endotheel Groeifactor* dat de aanleg van nieuwe bloedvaten regelt, in beenspieren geïnjecteerd. In 2000 werden ook belangrijke genomische successen geboekt in de behandeling van hoofd-halskanker, hartfalen en hemofilie. (26) Genetische manipulatie is inmiddels ook ondernomen bij de beta-keten van het hemoglobine bij

thalassaemie. Daarbij bleek het een zeer groot probleem het gen precies op een bepaalde plaats in een stamcel krijgen. Belandt het gen namelijk elders, dan gaat de regulatie verloren. Dit is de reden waarom men bij voorkeur 'regelende gebieden' meeneemt in de manipulatie. Recentelijk zijn ook bij ovariumcarcinoom *clinical trials* begonnen. Ook wordt getracht via beenmergcellen een functioneel *ADA (Adenosine Deaminase)-gen* in te brengen in deficiënte T-lymfocyten (patiënten die ADA missen ontwikkelen een ziektebeeld dat – als gevolg van de ondermijning van de afweer – sterkt lijkt op AIDS). Tegenwoordig onderzoekt men vrijwel alle cellen op toepasbaarheid van gentherapie (spiercellen voor spierdystrofie, levercellen voor leverziekten etcetera). Als gentherapie slaagt zal ze ongetwijfeld een revolutie in de medische praktijk teweegbrengen.[/font]

Functional genomics (27)
Met het fabriceren van biofarmaca is men al langere tijd bezig. Onder de vroegste biofarmaca vinden we bijvoorbeeld succesnummers als insuline, interferon (alfa, beta, gamma), EPO, FSH, en GH. Mislukt zijn daarentegen INF, IL, centoxin, en TNFR-Ig omdat ze te toxisch waren of als een antigeen functioneerden. Men kan zich afvragen hoe het komt dat deze farmaca zijn mislukt hoewel de genetisch code toch universele geldigheid heeft. Het antwoord hierop luidt dat de informatie die in genetische manipulatie gebruikt wordt omtrent de structuur van genen tot dusver slechts twee dimensies omvat (we weten nog weinig omtrent de tertiaire structuur van de complexe moleculen en de betekenis daarvan). Eigenlijk is het een wonder dat er nog zoveel is gelukt!

In de loop van het laatste decennium heeft HUGO de weg geopend van de genetische kennis naar de productie van nieuwe medicijnen. *The most important, most wondrous map* (Clinton) is zo de basis van 'functional genomics', de studie van de functie van het genoom geworden. De grootste belofte van de functional genomics-technologie is de ontwikkeling van geneesmiddelen die niet meer uitgaan van een 'gemiddelde' patiënt, maar die uiteindelijk, omdat ze individueel-genetisch aangrijpen, *tailormade* zullen werken. H. Schellekens heeft zich in zijn voordrachten voor de Stichting Medische Ethiek in 2000 zeer sceptisch en conservatief uitgelaten over deze belofte van de genomics-technologie. Hij verwacht dat de medische biotechnologie eigenlijk alleen maar een grote verbetering zal brengen op het gebied van de ontwikkeling van klassieke geneesmiddelen en dat grote farmaceutische industrieën geen medicijnen op de markt zullen brengen aandoeningen die relatief weinig voorkomen. "Ik voorspel u", zei Schellekens, "dat de methoden die we hebben om de individuele reactie van individuen op medicijnen te analyseren voor het omgekeerde doel zullen worden gebruikt. Want dat maakt het de industrie mogelijk alleen die medicijnen op de markt te brengen die een brede toepassing hebben… Het idee dat (genomics) individuele medicijnen gaat opleveren…is een waanidee…".

Vele andere, evenzeer gekwalificeerde wetenschappers delen deze scepsis allerminst, waarschijnlijk omdat zij zich bewust zijn van het evolutionaire karakter van de techniek en zich rekenschap geven van de aankomende nieuwe computertechnologieën en de perspectieven van de nanotechnologie, vooral waar de laatste gekoppeld wordt aan de bouwprincipes van biologische systemen. Mogelijk hebben deze wetenschappers op basis van de binnenkomende informatie meer vertrouwen in de huidige ontwikkelingen en zijn ze kennelijk niet geneigd onnodig veel gewicht te hechten aan mislukkingen en contrariërend bewijs. Zij spreken in ieder geval al over 'een nieuwe biowetenschap' die omringd wordt door een 'geur van succes'. De genomische dimensie, immers, bevordert de integratie van biologie, chemie, natuurkunde en informatica (alleen al het verwerken van de totale informatie uit het humane genoom project is een titanenklus waarvoor bijvoorbeeld ook statistici onontbeerlijk zijn). Vooral de ontwikkelingen in de bio-informatica, met name in verband met het management van deze kennis, zijn daarom van eminent belang.

Waar het in de praktijk van het genomicsonderzoek op neerkomt is:

– het maken van analogieën met bekende genen van eigen of andere soort;
– het bestuderen van erfelijke aandoeningen;
– het bestuderen van de producten van genen;
– het bestuderen van interventies via knock out modelorganismen (een knock out model betreft een dier dat een bekend genetisch defect heeft zodat men de biologische rol van het ontbrekende gen kan bestuderen). (28)

Het eerste solide bewijs van de belofte van functional genomics kwam in januari 2001 toen Bayer en Millennium Pharmaceuticals berichtten dat ze als eersten erin geslaagd waren via genomics een potentieel geneesmiddel te ontdekken. Ze claimden succes met een kandidaat-middel dat ze *in minder dan achttien maanden* hadden getraceerd.

Intussen gaat in de biotechnologie wereldwijd al bijna 20 miljard dollar om. Dit suggereert dat de farmaceutische Research & Development genomics van harte heeft omarmd. (29) Maar waar veel geld circuleert, wordt het klimaat ook steeds competitiever, niet alleen wat betreft het werven van fondsen, of de afzet van producten, maar ook qua focus van onderzoek. Samenwerking om researchpotentieel te bundelen, met name tussen de universiteiten en de industrie, is dan ook aan de orde van de dag. Onlangs nog tekenden Spanje en Canada een ‘letter of intent’ om de samenwerking in de biotechnologie tussen beide landen te promoten. (30) Dit voorbeeld kan moeiteloos worden aangevuld met voorbeelden uit het bedrijfsleven. Zo hebben in verband met de hoge kosten, de steeds toenemende expertise en concurrentie, reeds diverse mega-mergers tussen farmaceutische industrieën plaats gevonden. De motor achter al deze activiteiten, aldus een recent rapport van de Boston Consulting Group, is het besef dat de toepassing van genomics de research een derde goedkoper maakt en de ontwikkelingstijd met twee jaar bekort. (31) Farmaceutische bedrijven die competitief willen blijven, aldus het rapport, moeten genomics technologieën toepassen.

Kort samengevat zullen HUGO en genomics de volgende impact hebben op de geneesmiddelenindustrie:
– grote invloed op de strategie bij het ontdekken en ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen omdat men door genomics in staat zal zijn om *targets* te ontwerpen die een hoge productie garanderen. Met de toenemende kennis van de sequenties bevinden zich in de databases van de grote farmaceuten al vele tienduizenden potentiële doelwitten voor aangrijpingspunten van bepaalde farmaca. (32) Hierbij zullen ook de ontwikkelingen op het terrein van de *intelligente systemen* die in de drugdesign worden toegepast (onder andere evolutionary computing) van grote invloed zijn; (33)
– bestaande ‘klassieke’ geneesmiddelen zullen effectiever worden gemaakt;
– er zullen geneesmiddelen komen die op genniveau aangrijpen (antisense medicijnen).

Niet alles in genomics is evenwel rozegeur en maneschijn. Bijvoorbeeld de vraag wat nu de *functie* is van een gen (= DNA sequentie) is feitelijk erg moeilijk. Één gen kan namelijk meerdere eiwitten pruduceren en functies hebben zodat er allerminst een eenduidige relatie bestaat tussen het DNA en desbetreffende ziekte. Niet alle erfelijke ziekten zijn zo eenvoudig gerelateerd aan het genoom als bijvoorbeeld sikkelcelanaemie. In het geval van de taaislijmziekte, bijvoorbeeld, blijken meer dan 120 verschillende gendefecten een relatie te hebben met het klinische fenomeen. Trouwens, waarom bestaat taaislijmziekte (= cystic fibrosis = CF) eigenlijk? Hoe kan een ziekte in de evolutie überhaupt zijn geselecteerd? Antwoord: een ziekte als CF (met een genfrequentie van 1: 16) heeft kennelijk een evolutionair voordeel. Pas nu weten we dat dragers van CF beschermd worden tegen de gevolgen van diarree, bijvoorbeeld als gevolg van cholera, een ziekte die tot het eind van de negentiende eeuw in Europa endemisch was. Zo weten we ook nu pas dat de dragers van de ziekte van Tay-Sachs beschermd worden tegen tuberculose. Hoe meer we van erfelijke aandoeningen afweten, hoe meer we er achter komen dat ze er niet zomaar zijn maar dat het dragerschap ervan een functie vervult. Het is dus mogelijk

dat de bestrijding van erfelijke ziekten op het niveau van de populatie ernstige gevolgen zou kunnen hebben, ernstiger dan het fenomeen dat we wilden bestrijden. (34)

Terugkomend op de relatie tussen het DNA en ziekten kan het volgende worden gezegd: het uitsluitend beschikken over genetische informatie is onvoldoende, immers, slechts wanneer de genetische variatie is *gekoppeld* aan het effect op het fenotype, is het mogelijk om te onderzoeken hoe bijvoorbeeld bepaalde mutaties een ziekte veroorzaken. Het gaat dus om het vinden van *aan ziekte gerelateerde genen* (men schat dit aantal op meer dan 1200). Daarbij komt dat slechts één procent van het DNA codeert voor eiwitten, en dat dus slechts een klein deel van de genetische variaties biologisch relevant kan zijn. (35) Het merendeel van de genetische variaties (en erfelijke ziekten) betreft daarbij plaatsen waar de code van twee personen slechts één enkele letter verschilt (*Single Nucleotide Polymorphism* (SNP). Het speuren naar interessante SNP's (via grootschalige *patiënt/controle studies* bijvoorbeeld), dus het speuren naar dragers van een genetische variatie met een significant verhoogd risico op een aandoening, is dan ook vergelijkbaar met het zoeken naar een speld in een hooiberg. (36) Hier staat tegenover dat onze computers steeds krachtiger worden zodat ze in de toekomst hierbij zullen kunnen helpen. Ook kan het benutten van linkage disequilibrium (LD) in geïsoleerde populaties (IJsland, Finland, Ashkenazi-Joden, Amish-populatie) de klus hanteerbaarder maken [LD duidt op het feit dat patiënten met een gemeenschappelijk voorouder die dezelfde ziektemutatie hebben tevens een deel van het chromosoom dat die mutatie bevat met elkaar delen; zodat men men dus op zoek kan gaan naar bepaalde *chromosoomsegmenten*.

Dit alles neemt niet weg dat er nog een paar hete hangijzers zijn. Zo bestaat er bijvoorbeeld fundamentele kritiek op het concept 'gen'. Sommigen brachten in verband met de definitie van het gen de vraag naar voren of het patentrecht *en daarmee de commerciële exploitatie*, zomaar uitgebreid kon worden naar genen (of ander biologisch materiaal), nog daargelaten dat het patentrecht op zichzelf ook discutabel is omdat het een middel is om kennis te monopoliseren. Het bestaan van uiteenlopende visies op het concept gen is er bovendien mede de oorzaak van dat er verschillende schattingen circuleren over het aantal genen. (37)

Over de definitie van een gen valt kort samengevat het volgende te zeggen (38): een gen is niet altijd zoiets eenvoudigs als een continu stukje DNA dat codeert voor een eiwit. Dit is het zo omdat het coderend DNA veelal wordt onderbroken door 'introns' (die, voorafgaand aan de translatie in eiwitten, uit het DNA worden verwijderd). Bovendien kan hetzelfde stukje DNA coderen voor verschillende eiwitten doordat de ene streng voor het ene, en de andere streng voor het andere eiwit codeert. Genen worden daarom vaak gedefinieerd als een stukje van één van de strengen van een continue stukje dubbelstrengs DNA, al of niet inclusief introns en/of regulerende sequenties. Genen kunnen op deze wijze in verschillende structuren voorkomen, en in verschillende fasen van de processering. *Er is dus geen gemeenschappelijke structuur die zonder meer geïdentificeerd kan worden als een gen.* Dit verandert niet wanneer men de zaak beziet in termen van functie omdat men een genproduct, bijvoorbeeld isomerase, wel exact biochemisch kan beschrijven, maar niet fysiologisch-functioneel. Isomerase, bijvoorbeeld, vervult bij de mens heel andere functies dan bij de fruitvlieg. Het is daardoor niet slechts een kwestie van de sequentie van een gen, maar het is ook de locatie in een specifieke chromosomale, cellulaire, fysiologische en evolutionaire context die mogelijk een rol speelt bij de functie van het gen in het organisme.

Met het oog op de kwestie van het patent op een gen, kan nu het volgende worden gezegd (39):
– elke definitie van een gen is een consensus uitspraak die specifieke bevindingen en belangen 'in- of uitsluit';
– een patent verlenen op genen als *fysische entiteiten* is niet mogelijk omdat niet alleen de sequentie maar ook de (genetische) omgeving een rol speelt bij het functioneren van het gen;

– genen kunnen alleen gepatenteerd worden als *deel van een uitvinding* die neerkomt op de specifieke combinatie van bestaande genetische componenten en gastheercellen; de nieuwheid ofwel het niet-evidente van een uitvinding ligt dus niet in de DNA-sequentie of in de biochemische eigenschappen van een proteïne, maar in de nieuwe orde waarin de genetische componenten en de gastheercellen zijn gecombineerd.

Het is noodzakelijk om in het tumult van de DNA-cultus scherp in het oog te houden dat genen de ontwikkeling van een organisme slechts ten dele verklaren. Bij veel ziekten zijn een groot aantal factoren in het spel en de situatie bij eigenschappen als intelligentie, muzikaliteit en gedrag (bijvoorbeeld rook- en drinkgedrag) is uiterst complex. Een koppeling met een gen lijkt in die gevallen voorlopig nog onmogelijk. Niet alleen persoonlijk gedrag, maar ook de werking van bijvoorbeeld het immuunsysteem komt op complexe wijze tot stand. Zo moet de herkenning van hetgeen tot 'eigen' behoort, door afweercellen in de embryonale fase worden *geleerd*. Hoe dit precies tot stand komt, is niet een kwestie van DNA alleen. Daarbij komt dat veel programma's die genetisch vastliggen, op onnaspeurbare wijze op elkaar inwerken. De specificiteit van antilichamen, bijvoorbeeld, ligt niet genetisch vast in het DNA van de bevruchte eicel. Pas tijdens de ontwikkeling van de antilichamen worden sets van minigenen gecombineerd tot een compleet gen dat codeert voor de (onderdelen van) antilichamen. Tot slot zitten niet alle oorzaken van ziekte in onze genen. Men hoedde zich in deze discussie dus voor het gevaar van monomanie.

Genen zijn niettemin, ondanks de relativering in het voorgaande, voor velen wel degelijk de basis voor hoe we omgaan met de buitenwereld en voor interventies van geneeskundige aard. En gezien de maakbaarheidsfilosofie in het westen is het niet vreemd dat beleidsmakers het plan hebben opgevat om aan deze principiële mogelijkheid van interventie handen en voeten te geven. Daartoe werd het *Human Genome Diversity Project [HGDP]* in het leven geroepen, een project dat breder is opgezet dan HUGO omdat het onder meer tot doel heeft de relatie op te helderen tussen genen en ziekten [HGDP kwam in 1995 slecht in het nieuws doordat het een US patent verkreeg op een cellijn die het ongemodificeerde DNA bevatte van een lid van de Hagahai-stam; dit werd door velen gezien als diefstal en een extensie van de kolonisatie; onder grote publieke druk heeft de HGDP haar claim laten vallen en sindsdien heeft de organisatie problemen met het vinden van fondsen]. In verband met het medische interveniëren op genetisch niveau is ook een lopend onderzoeksproject in IJsland bijzonder belangwekkend. Daar verkreeg in december 1998 de IJslandse onderneming deCODE genetics bij wet toestemming om gedurende twaalf jaar de genetische en genealogische data van de gehele IJslandse bevolking, inclusief hun medische dossiers, automatisch in een database onder te brengen, tenzij een individu daar bezwaar tegen maakt. (40) In verband met de grote verwachtingen van deze aanpak heeft Hoffman-LaRoche een contract met *deCODE genetics* gesloten waarbij overeengekomen werd dat de Zwitserse farmaceutische gigant tegen 200 miljoen US dollars gebruik mag maken van de informatie die *deCODE genetics* genereert ten aanzien van twaalf wijdverbreide ziekten zoals diabetes en Alzheimer. Geneesmiddelen die hieruit zullen worden geoogst zullen gratis aan de inwoners van IJsland ter beschikking worden gesteld. (41) Critici zien in dit alles een verborgen vorm van een medische *trial*.

Conclusie

Bijna een eeuw na het debat over Mendelisme is ons moderne begrip van de genetische relatie tussen ouders en kinderen, de fijnzinnige interplay tussen identiteit en individualiteit, en de grondprincipes van de levende natuur en het gemeenschappelijk biologisch grondplan, in grote lijnen herleidbaar tot de bijdragen van Mendel:
– erfelijke eigenschappen worden door materiële 'factoren' op de gameten (dus door deeltjes) bepaald;
– deze deeltjes komen *at random* in paren voor en worden tijdens de gameetvorming van elkaar gescheiden zodat ze onafhankelijk van elkaar op consistente, voorspelbare en mathematisch precieze wijze worden

overgeërfd; de ‘deeltjes’ worden onveranderd doorgegeven (zij het niet absoluut onveranderlijk);
– er is een verschil tussen de wijze waarop een plant zich manifesteert (fenotype) en de onderliggende genetische informatie (genotype);
– er bestaan dominante en recessieve eigenschappen; deze kenmerken zijn (binomiaal) te noteren door het gebruik van een hoofdletter versus de kleine letter;
– er is een verschil tussen een hetero- en een homogzygoot.

Deze Mendeliaanse wetten gelden voor alle organismen die seksueel reproduceren. De enige – maar belangrijke – relativering die op de wetten van Mendel moet worden aangebracht, is dat individuele en populatiekarakteristieken absoluut niet te berekenen zijn met behulp van simpele *single-gene* modellen.

Medisch gesproken is er sinds de herontdekking van de wetten van Mendel niets fundamenteel nieuws ontdekt.42 De DNA-cultus op zichzelf is geheel een uitvloeisel van de ontdekkingen van Mendel. Het is daarom geen overdrijving om te stellen *dat alle grote ideeën in de biologie afkomstig zijn uit de negentiende eeuw*, de tijd, immers, waarin ook de fundamenten werden gelegd van de immunologie, de cellulaire pathologie en de evolutieleer van Darwin. Met name Mendel en Darwin hebben bovendien een immense impact gehad op het tot dan toe vigerende mens- en wereldbeeld. Darwin, immers stootte de mens van zijn unieke plaats in de schepping en Mendel ontnam hem zijn individualiteit. En ook al vinden we ‘de mens’ niet terug in een filosofie die de mens slechts als een dier ziet en de resultaten van Darwin en Mendel dienovereenkomstig wenst te interpreteren, dankzij de evolutieleer en de genetica zal de geneeskunde voor het eerst echt verwetenschappelijken, ook al zal de totale mens nooit gereduceerd kunnen worden tot het *Boek van de mens* waarin men slechts zou hoeven op te zoeken welke genen aanstaan en welke niet.

Noten
1. Voor de beschrijving van het leven van Mendel is gebruik gemaakt van Henig, R.M. (2001), A Monk and Two Peas. London: Orion Publishing Group, ISBN 0753811227.
2. Ibid., p.231
3. Beheers de Transgene Risico’s, Volkskrant 24 februari 2001
4. In essentie gaat het om twee regelende regionen, namelijk een regio ter zake van de controle van de transcriptie en een regio ter zake van de controle (= specificering) van de aminozuurvolgorde van het corresponderende eiwit.
5. Bij gemodificeerde bacteriën is een stukje DNA in een – daartoe opengeknipt – plasmide-DNA gebracht. Een plasmide is circulair DNA dat zich in bacteriën bevindt en zelfstandig repliceert (het herbergt vaak genen die resistentie veroorzaken tegen antibiotica). Zo kan het ‘recombinant’ DNA in bacteriën en – met iedere deling van de bacterie – vermeerderd worden (‘klonen’) en afgeschreven worden. Zo is er ook een recombinanteiwit ontwikkeld dat het toxine van de bacterie die hersenvliesontsteking veroorzaakt bindt en neutraliseert.
6. Trouw, 12 januari 2001
7. Cibelli, J.B., Lanza, R.P en West, M.D. (2002), The First Human Cloned Embryo, Scientific American, pp.43-49
8. Ibid., p.49
9. Ibid., p.46, p.47
10. Hayes, R. The Politics of Genetically Engineered Humans, The LOKA Institute, http://www.gene.ch/
11. Fukuyama, F. (1999), Second Thoughts: The Last Man in a Bottle, The National Interest, Summer, pp.28-33
12. Arthur Caplan, http://abcnews.go.com/ABC2000/abc2000living/babies2000
13. Ibid.
14. BioBrief, 2002 (9). Wageningen: NoGen
15. BioBrief, 2002 (9). Wageningen: NoGen

16. Trouw, 1 april 2002, http://www.trouw.nl/artikelverdieping/1010039416022.html
17. http://www.nieuwsklik.nl.trouw/GEZOND/ANP-290102-189-anp.html en http://krant.telegraaf.nl/krant/archief/200220228/teksten/bui.klonen.embryo.embryonaal.html
18. Anno 2005 is een volledige, vrijwel correcte weergave van het genoom tot stand gebracht.
19. Lehmann, V. en Lorch, A. (1999), The Race for the Human Genome, Biotechnology and Development Monitor, 40, pp.6-9
20. Dit is het geval omdat we uit de DNA-sequentie nog niet de 3D-structuur van eiwitten halen, cf. Weinberg, R. (1998), One Renegade Cell. London: Weidenfeld & Nicolson, p.95
21. Leids universitair weekbland Mare (2002), 17 januari, p.6
22. Ibid.
23. Ibid.
24. Verhaagen, J., Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH), in een lezing voor het ISF (Interdisciplinair Studie Forum), 23 februari 2002 te Amsterdam
25. Hospers, G.A.P., en Mulder, N.H. (1995), Het Gebruik van Genen bij de Behandeling van Kanker", NTVG, 139(26), pp.1316-1319
26. CNN.com – Health – Genome the Crowning Achievement of Medicine in 2000 – 31 december, 2000
27. In dit artikel wordt niet ingegaan op proteomics, de laatste nieuwigheid uit de wereld van de biotechnologie. Proteomics houdt zich bezig met het catalogiseren van eitwitten en hoe ze onderling netwerken, dit alles met het doel om betere geneesmiddelen te kunnen maken.
28. Uit het bestuderen van dergelijke modellen weten we nu sinds 1996 dat zowel bakkersgist (waarvan de hele sequentie bekend is) als de nematode uit 6000 eiwitten bestaat; grofweg een derde van deze eiwitten lijkt op zoogdier eiwit. In 2000 werd bekend dat de fruitvlieg uit 14 000 eiwitten bestaat waarvan vijftig procent gelijkend op zoogdiereiwit. Van de muis is thans drie procent van het genoom bekend. Men verwacht in 2003 eerste schets van de muis gereed te hebben; waarschijnlijk zal meer dan negentig procent van de eiwitten lijken op eiwitten van de mens.
29. Lehmann, V. en Lorch, A. (1999), The Race for the Human Genome, Biotechnology and Development Monitor, 40, pp.6-9
30. SCRIP, 2001 (2652), p.16
31. SCRIP, 2001 (2652), p.12
32. Lehmann, V. en Lorch, A. (1999), The Race for the Human Genome, Biotechnology and Development Monitor, 40, pp.6-9
33. Schellekens, H. heeft in zijn voordrachten voor de Stichting Medische Ethiek op 1 en 2 september in 2000 het volgende gezegd: "de farmaceutische industrie is wanhopig op zoek naar nieuwe doelwitten om hun medijnen te produceren om tot die 3 tot 5 geneesmiddelen per jaar te komen" (grote farmaceuten hebben 3 tot 5 geneesmiddelen per jaar nodig om 20% te blijven groeien)
34. Ibid.
35. Natuur & Techniek (2001), juli/augustus, pp.38-39
36. Ibid.
37. Craig Venter, president van CELERA Genomics schat het aantal genen bij de mens op 30 – 35 000, maar anderen achten dit aantal te mager en wijzen er bovendien nog op dat deze schatting met de computer zijn gemaakt en dat er heel wel sprake kan zijn van een random error.
38. Kollek, R. (1995), Ambiguous Genes, Biotechnology and Develpment Monitor, 23
39. Ibid.
40. Lehmann, V. en Lorch, A. (1999), The Race for the Human Genome, Biotechnology and Development

Monitor, 40, pp.6-9: “Under these circumstances, it is more likely to generate valuable information for drug development than, for instance, by trying to prospect genes form remote indigenous communities in isolated expeditions.” (p.6)
41. Ibid.
42. Schellekens, H. in zijn voordrachten voor de Stichting Medische Ethiek op 1 en 2 september 2000

Hoofdstuk 5: Hoe humaan is het Humaan Genoom Project? Een analyse van ethische vragen. Deel I

door prof.dr. H. Jochemsen
Communio 30, nr. 3 mei-juni 2005

1. Inleiding
Op maandag 26 juni 2000 werd met veel publicitair vertoon door Clinton en Blair, samen met enkele wetenschappers, bekend gemaakt dat inmiddels een ‘kladversie’ klaar is van 97 percent van het humane genoom project. De superlatieven waren niet van de lucht. Het zal nog wel een paar jaar duren voor het project geheel is afgerond, maar dan is Clinton geen president meer van de Verenigde Staten. En bovendien is deze kladversie reeds van veel nut voor de onderzoekers en de industrie. Grootse verwachtingen werden uitgesproken voor de medische ontwikkelingen. Voor patiënten werden weidse panorama’s geschilderd van effectieve behandelingen en een langer leven in gezondheid. En dit alles ten gevolge van de nu behaalde resultaten van het onderzoek van het menselijke erfelijkheidsmateriaal. Na die bekendmaking mochten Nederlandse deskundigen, vooral onderzoekers en artsen, in de media nog eens uitleggen wat er nu eigenlijk aan de hand is en wat de betekenis daarvan is. Hun toon was veelal wat voorzichtiger, maar een zekere euforie was ook hen meestal niet vreemd. Het moet voor de argeloze kijker en luisteraar niet eenvoudig zijn geweest om vast te stellen in hoeverre het hier werkelijk om iets bijzonders ging en in hoeverre hier sprake was van politieke en wetenschappelijke PR.

In dit artikel wil ik proberen wat meer duidelijkheid te scheppen ten aanzien van het Humaan Genoom Project. Daarbij zal aan de orde komen wat de inhoud van het project is en wat de betekenis ervan kan zijn voor de geneeskunde en voor de samenleving, voorzover dat nu valt te overzien. Vervolgens zullen ook enkele ethische problemen worden besproken die met deze ontwikkelingen samenhangen.

2. Het Humaan Genoom Project (HGP)
2.1 Erfelijkheid en DNA
Het HGP is een internationale gecoördineerde onderzoeksinspanning van instanties en onderzoekers uit vooral de Verenigde Staten, Japan en West-Europa tot opheldering van de opbouw van het erfelijkheidsmateriaal van de mens, het DNA. Om uit te leggen wat dit inhoudt en waarom men dat wilde, is een korte les erfelijkheidsleer nodig.

Onze dagelijkse ervaring leert ons dat mensen, evenals andere levende organismen, door voortplanting nakomelingen krijgen die aan de ene kant overeenkomsten vertonen met de ouders, maar aan de andere kant allemaal unieke mensen zijn. Voor zover het doorgeven van kenmerken, waaronder bijvoorbeeld aandoeningen die typisch in de familie voorkomen, een materieel substraat heeft, moet dat gelegen zijn in de geslachtscellen.

Deze vormen immers de stoffelijke verbinding tussen de generaties.

Onderzoek heeft aangetoond dat de geslachtscellen structuren bevatten, de chromosomen, die qua aantal en vorm kenmerkend zijn voor de soort en samenhangen met het doorgeven van eigenschappen van de ene op de andere generatie. Een dergelijke kenmerkende set van het erfelijkheidsmateriaal van de mens wordt het menselijke genoom genoemd. Bij de samensmelting van de geslachtscellen, de bevruchting, komen hun chromosomen in de bevruchte eicel bij elkaar. De bevruchte eicel heeft dus tweemaal zoveel chromosomen (nl. 46) als de geslachtscellen (23). Van die dubbele set chromosomen lijken steeds twee chromosomen – een van de moeder en een van de vader – op elkaar, met uitzondering van de geslachtschromosomen. Bij de verdere ontwikkeling van het individu uit die zygote krijgt elke nieuwe cel een kopie van diens volledige chromosomenset.

Iedere cel van het menselijk lichaam bevat dus hetzelfde unieke erfelijkheidsmateriaal, verpakt in een voor de mens kenmerkende set van chromosomen. Opheldering van de volledige opbouw van het erfelijkheidsmateriaal van een mens betekent de opheldering van de structuur van het menselijke erfelijkheidsmateriaal in het algemeen, zoals dat bijvoorbeeld ook geldt voor kenmerken van de lichaamsopbouw van de mens, bijvoorbeeld voor het beendergestel. Tegelijkertijd bestaan tussen individuen kleine verschillen in de opbouw van het erfelijkheidsmateriaal. Verschillen die overigens ingrijpende effecten kunnen hebben.

2.2 Wat is DNA?
Op welke wijze bevatten de chromosomen nu het erfelijkheidsmateriaal en hoe heeft dat te maken met overdraagbare ‘eigenschappen’? In de chromosomen zit de stof die drager is van de erfelijke informatie, het DNA. DNA bestaat uit een heel lange keten van een kleiner soort moleculen, de nucleotiden. Hiervan bestaan vier verschillende soorten die worden aangeduid met de beginletter van hun chemische naam, dat zijn A(denine), C(ytosine), G(uanine) en T(hymine). Nu bevat de volgorde van deze vier soorten nucleotiden in de keten, erfelijke informatie, geordend in ‘genen’. Anders gezegd, erfelijke informatie is op het niveau van moleculen verbonden met DNA-segmenten met specifieke nucleotiden-volgorden (ook wel sequenties genoemd; omdat het onderscheidende onderdeel van nucleotiden ‘base’ heet, spreekt men ook wel over basenvolgorden).

Een vaak gehanteerde vergelijking is geschreven tekst. De volgorde van de letters in de woorden bevat informatie voor degene die de betreffende taal kan lezen. Een gen is een eenheid van erfelijke informatie zoals een recept een eenheid van informatie is in een kookboek. Dit voorbeeld bevat nog een andere analogie. Het is namelijk zo dat de volgorde van de nucleotiden in een bepaald gen de informatie bevat die nodig is voor de aanmaak van een bepaald eiwit. Zoals de volgorde van letters in een recept de informatie bevat voor het bereiden van een gerecht. De cel kan namelijk de nucleotidenvolgorde ‘vertalen’ in de aanmaak van een bepaald eiwit. Wanneer dit gebeurt, komt het gen zogezegd tot expressie. Een eiwit bestaat in principe ook uit een keten van kleinere moleculen, de aminozuren, waarvan er ongeveer 20 verschillende zijn. De eigenschappen en functie(s) van eiwitten zijn afhankelijk van de volgorde van hun aminozuren. We kunnen dus zeggen dat de nucleotidenvolgorden van bepaalde DNA-sequenties in belangrijke mate bepalend zijn voor de eigenschappen van eiwitten.

Eiwitten worden gebruikt als bouwstof van het lichaam, maar zijn ook noodzakelijk bij stofwisselingsprocessen die te maken hebben met onze eigenschappen. Of we blauwe of bruine ogen hebben hangt onder meer af van de afwezigheid of aanwezigheid van een eiwit dat nodig is voor de aanmaak van de bruine kleurstof. En om dat eiwit te kunnen maken is het DNA nodig dat de ‘code’ bevat voor de betreffende aminozuurvolgorde, dat wil zeggen: het gen voor dat eiwit. In deze indirecte zin kunnen we zeggen dat er een gen bestaat voor de eigenschap ‘bruine’ ogen. Maar het is niet zo dat bepaalde ‘eigenschappen’ als het ware liggen ‘opgeslagen’ in

het DNA. Een nucleotidenvolgorde bevat alleen bruikbare informatie omdat de cel in staat is die volgorde te gebruiken voor de aanmaak van het daardoor gecodeerde eiwit.

Het is dus niet zo dat de erfelijke informatie die in het DNA ligt besloten, geheel bepaalt hoe het individu eruit ziet. Deze informatie is wel nodig voor een normale ontwikkeling, maar is niet het enige dat die ontwikkeling bepaalt. Allerlei invloeden van buitenaf die op het individu inwerken zijn eveneens van essentiële betekenis en invloed.

2.3 Aandoeningen en het HGP

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat wanneer in de volgorde van de nucleotiden voor een bepaald eiwit een foutje zit of een stuk daarvan ontbreekt, er iets mis kan gaan met de aanmaak van dat eiwit. Een dergelijke afwijking in de genetische informatie noemt men een mutatie. Ook hier is de analogie met een recept in een kookboek illustratief. Als 100 in plaats van 10 gram van een bepaald ingrediënt wordt gebruikt, zal het gerecht niet goed lukken. Wanneer dat eiwit essentieel is voor het organisme als geheel dan zal het ontbreken daarvan een stoornis teweegbrengen. Bijvoorbeeld PKU (phenylketonurie), een aangeboren afwijking in de eiwitstofwisseling, treedt op doordat de activiteit van een bepaald eiwit ontbreekt. Dit gaat terug op een ‘spelfoutje’ van een nucleotide in het betreffende DNA. Als het vroegtijdig wordt ontdekt met behulp van de zogenaamde hielprik die acht dagen na de geboorte plaatsvindt, kan een dieet ervoor zorgen dat het foutje niet tot kwalijke gevolgen leidt. Dit voorbeeld illustreert tevens dat niet alleen het DNA bepalend is.

Tot voor kort hield de klinische genetica zich vooral bezig met de aandoeningen die verband houden met een ‘fout’ in een bepaald stukje DNA dat nodig is voor de aanmaak van een bepaald belangrijk eiwit. Dergelijke monogene aandoeningen erven over in bepaalde patronen. Erfelijkheidsvoorlichting betekent in dit verband dan ook onder meer het geven van informatie over kansen dat een bepaalde erfelijke aandoening zich (opnieuw) voordoet. Maar al langer was het duidelijk dat ook bij het ontstaan van (vormen van) veel voorkomende ziekten en aandoeningen als bepaalde vormen van kanker, hart- en vaatziekten, aantastingen van het zenuwstelsel et cetera, ook erfelijke invloeden een rol spelen. Maar welke en hoe bleef onduidelijk. Het zoeken naar bepaalde genen bleef een moeizaam proces.

In een wetenschappelijk klimaat waarin veel aandacht bestaat voor biologische en genetische invloeden op menselijke eigenschappen, heeft dit geleid tot het besluit om de volledige nucleotidenvolgorde van het menselijke DNA op te helderen. Daarnaast heeft men zich ook beziggehouden met het opstellen van een gedetailleerde genetische kaart waarop de genen, dat wil zeggen: de DNA-sequenties die nodig zijn voor de eiwitsynthese, zijn gelokaliseerd. Inmiddels is van ongeveer de helft van de naar schatting 30 tot 40.000 genen de plaats op de chromosomen bekend. Dit vergemakkelijkt het zoeken van het gen of de genen die verband houden met een bepaalde aandoening. De opheldering van de nucleotidenvolgorde van het DNA en van de plaats van de genen op de chromosomen vormen het Humaan Genoom Project.

Het besluit hiertoe werd in 1988 in de eerste plaats genomen door de Verenigde Staten die ervan uitgingen ongeveer 60 percent van de geraamde $3 miljard te zullen bijdragen. De belangrijkste bijdrage uit Europa is gekomen van de Wellcome trust, een Britse filantropische stichting met geld van het farmaceutische bedrijf Wellcome. Men schatte toen dat het project 15 jaar in beslag zou nemen. Gerekend vanaf 1 oktober 1990, toen het HGP officieel van start ging, zou de klus in 2005 geklaard moeten zijn. Omdat in de loop van de jaren snellere sequencing-technieken werden ontwikkeld, is het grootste deel nu al klaar en zal het project naar verwachting over enkele jaren geheel afgerond zijn (de laatste percenten kosten om technische redenen in verhouding veel tijd).

Voor een beter begrip van het HGP zijn twee kanttekeningen dienstig. In de eerste plaats dat het genoom van de mens bestaat uit ruim 3 miljard nucleotiden. De opheldering van die volgorde was dus een enorme klus. Zeker met de technieken die daarvoor beschikbaar waren toen men dat besluit nam (eind jaren ’80). In de tweede plaats dat men toen al wel wist dat slechts ongeveer 5 percent van al het DNA codeert voor eiwitten en dus in die zin te maken heeft met onze (erfelijke) eigenschappen. Daarnaast speelt nog een heel klein deel van het DNA een rol in de regulering van de eiwitsynthese. De rol van het andere DNA is nog niet duidelijk. Vermoedelijk is het (ondermeer) van belang voor de ruimtelijke organisatie van het DNA die weer van betekenis is voor de regulering van de eiwitsynthese. Wat dus de zin was van de opheldering van ongeveer 95 percent van die drie miljard nucleotiden was niet duidelijk toen men eraan begon. De belangrijkste betekenis daarvan tot nu toe lijkt te zijn het vergemakkelijken van het zoeken naar speciale DNA-sequenties die samen lijken te hangen met bepaalde aandoeningen.

Wat is nu de betekenis van het HGP? Het is mij niet mogelijk al de implicaties van dit project te overzien. Maar mijn inziens is de betekenis op zichzelf beperkt, maar zullen de uiteindelijke medische en maatschappelijke implicaties groot zijn.

2.4 Beperkte betekenis

De voltooiing van het HGP betekent dat nu de menselijke genetische informatie in kaart is gebracht. Dat levert tal van interessante gegevens omtrent de organisatie en structuur van die informatie. Wetenschappelijk en technisch ongetwijfeld een mijlpaal. Maar het DNA bevat niet de eigenschappen van de mens en al helemaal geen blauwdruk voor het leven. Een recept in een kookboek is nog niet het gerecht. Het DNA bevat de informatie die nodig is voor de eiwitsynthese en deze is weer noodzakelijk voor de ontwikkeling van het organisme. Maar de relatie tussen de structuur van eiwitten en de structuur van organen of van een geheel organisme is slechts indirect. De relatie tussen een bepaald eiwit en een eigenschap van de mens is zeer complex en onbekend. De in de cel aanwezige genetische informatie ‘stuurt’ niet actief de ontwikkeling van die cel. Reeds het feit dat verschillende cellen in het lichaam die dezelfde genetische informatie bevatten, zich geheel verschillend ontwikkelen, bijvoorbeeld als spiercel of als hersencel, bewijst het tegendeel. De aanwezige genetische informatie wordt door de cel selectief gebruikt onder invloed van allerlei omgevingsfactoren. Het spreken over de genetische informatie als ‘het boek des levens’ of als ‘de taal waarin God het leven schiep’ vestigen te eenzijdig de aandacht op het DNA als bepalend voor het biologische leven. Bovendien geven die uitdrukkingen het hele HGP een religieuze lading die een gevaarlijk utopisme kan bevorderen (1). Het DNA vormt niet de oorzaak van biologisch leven; het krijgt zijn betekenis pas in de context van een levend organisme in een bepaalde omgeving. Niet het DNA maar de levende cel is als het ware de fundamentele basiseenheid in de biologie. Het eigensoortelijke van een organisme ligt ook niet geheel vast in diens DNA, het DNA vormt de gestalte van die eigensoortelijkheid op het vlak van de materie als substraat van het biologische leven. Het gebruik van de term erfelijke informatie is ook alleen maar zinvol omdat levende organismen een mechanisme bevatten waardoor nucleotidenvolgorden gebruikt (kunnen) worden in de synthese van eiwitten.

Wel is het zo dat in een aantal gevallen een directe ‘negatieve’ relatie bestaat tussen DNA-structuur en eigenschappen in de zin dat een bepaald gendefect gepaard gaat met een bepaalde aandoening (zie hierboven). Dit is met name zo bij de monogeen bepaalde erfelijke aandoeningen. De monogene aandoeningen hebben betrekking op beperkingen in de erfelijke informatie, waarop echter verschillende individuen, ook biologisch gezien, verschillend reageren. Bij eenzelfde genmutatie verschilt in de meeste gevallen de ernst van de aandoening dan ook per individu. Een voorbeeld is sikkelcelanemie, een aandoening die samenhangt met een kleine mutatie in de genetische informatie voor hemoglobine (bloedeiwit dat zuurstof transporteert).

Individuen met identieke genen vertonen soms opmerkelijke verschillen in klinisch beloop, variërend van sterfte gedurende de kinderjaren tot vrijwel niet herkennen van een aandoening op vijftigjarige leeftijd. Bij verschillende mutaties in het 'gen voor cystische fibrose' kunnen patiënten sterk verschillende symptomen vertonen. (2) Deze onvoorspelbaarheid van afwijkingen en variaties in erfelijke informatie is bij polygene aandoeningen nog veel groter. Er is dan sprake van een ingewikkeld netwerk van invloeden van genen onderling en tussen genen en diverse omgevingsfactoren. Er wordt in de literatuur wel gesproken over genen voor zulke complexe zaken als vetzucht, Alzheimer dementie, manische depressiviteit, alcoholisme en homoseksualiteit. (3) Dergelijke claims houden meestal niet lang stand, althans niet zolang het gaat om een bepaald gen dat in hoge mate bepalend zou zijn. Maar ze duiken telkens weer op. Dit geeft aan hoezeer er momenteel een nadruk ligt op genetische oorzaken van ziekten. En ook al zouden wetenschappers dat kunnen relativeren (wat lang niet altijd het geval is) dan nog bewerkt het bij het publiek een overschatting van de betekenis van genetische informatie voor het menselijke bestaan.

De genoemde 'negatieve' relatie tussen genen en eigenschappen bewijst evenwel niet dat een bepaald gen een bepaalde eigenschap teweegbrengt. Een voorbeeld kan dit wellicht verduidelijken. Men kan zeggen dat de uitvoering van een bepaalde cellosonate vals klonk omdat de cello vals was. Maar dit betekent niet dat de al dan niet vals gestemde cello de oorzaak is van de valse muziek. Zonder cellist zou er helemaal geen geluid zijn. Zo bevat ook het DNA wel noodzakelijke erfelijke informatie voor een normale ontwikkeling van het organisme. Maar die informatie vormt geen voldoende voorwaarde voor zo'n ontwikkeling en is daarvan dus zeker niet de oorzaak. Daarbij spelen ook andere factoren een rol.

De strekking van deze paragraaf is dat gewaakt moet worden tegen een overschatting van de erfelijkheid van eigenschappen van mensen. Een dergelijke overschatting kan leiden tot voorbarig medisch ingrijpen en kan allerlei ongewenste maatschappelijke consequenties hebben. Hierop komen we in het vervolg terug.

2.5 Grote implicaties

De bovenstaande relativering moet ons niet uit het oog doen verliezen dat het HGP ook grote implicaties zal hebben. Het zou een groot deel van de geneeskunde wel eens behoorlijk kunnen veranderen.
Immers, het biologisch functioneren is ten nauwste verbonden met fysiologische processen waarin eiwitten een cruciale rol spelen. Naarmate meer bekend wordt over die eiwitten, over hun functioneren en hun rol in het menselijke lichamelijke bestaan (dat ook voor het psychische en geestelijke bestaan het substraat vormt), kan ook meer worden gezegd over aandoeningen en over biologische invloeden op gedrag. En kunnen aanknopingspunten worden gevonden voor beïnvloeding van die processen die met een aandoening gepaard gaan. Een genetisch determinisme is hierboven al afgewezen, maar het zou onterecht zijn de invloed van genetische informatie op het menselijke bestaan te ontkennen. Meer en meer is duidelijk geworden dat het onderscheid tussen aangeboren en opgelopen aandoeningen slechts graduele betekenis heeft. Alle aandoeningen hebben een genetische component en alle hebben ze ook een omgevingscomponent.

Meer en meer zal een statistisch verband kunnen worden vastgesteld tussen het ontstaan van bepaalde ziekten of aandoeningen en een bepaalde genetische aanleg. Dat kan aanleiding zijn tot preventief of therapeutisch optreden. We spreken dan over het zogenaamde presymptomatische onderzoek (PSO) dat de laatste jaren reeds sterk in opkomst is en dat door de resultaten van het HGP nog enorm in betekenis kan groeien. Onder presymptomatisch onderzoek versta ik: onderzoek naar erfelijke aanleg voor een bepaalde ziekte of aandoening geruime tijd voordat de symptomen van die ziekte zich manifesteren.4 Daarbij kan de kans dat die aanleg daadwerkelijk tot de betreffende aandoening zal leiden sterk verschillen, van (bijna) zekerheid, zoals bij de ziekte van Huntington tot een enigszins verhoogde kans, bijvoorbeeld op bloeddrukverhoging bij een mutatie in het ACE-gen.

In de volgende paragrafen wordt uitgebreider ingegaan op te verwachten gevolgen van het HGP en op de daarmee gepaard gaande ethische problemen. Deze ethische kwesties laten zich ordenen in een drietal niveaus. Dit zijn het niveau van de klinische praktijk, het niveau van de instituties die op landelijk niveau optreden en het niveau van het sociaal-culturele klimaat, dit is het niveau van sociaal-wetenschappelijke en geesteswetenschappelijke bezinning.

3. Ethische kwesties op klinisch niveau

3.1 Presymptomatisch onderzoek bij volwassenen

Het presymptomatische onderzoek wordt (voor het grootste deel) verricht door de klinisch genetische centra, gespecialiseerde instituten, verbonden aan de medische faculteiten. Veelal gaat het om mensen bij wie in de familie een bepaalde aandoening (relatief) veel voorkomt en die op een of andere manier hebben vernomen dat erfelijkheid in het spel kan zijn. Dat is al langere tijd heel duidelijk bij de ziekte van Huntington. Onder de hulpvragers van de klinisch genetische centra neemt de laatste jaren het aantal personen uit families waarin erfelijke vormen van kanker voorkomen snel toe. Een bekend voorbeeld is borstkanker bij vrouwen. Bij ongeveer 5-10 percent van de borstkankers bij vrouwen blijken genetische factoren een belangrijke rol te spelen. Mutaties in de genen BRCA-1 en -2 nemen hiervan een belangrijk deel voor hun rekening. Door preventieve amputatie van de borsten en eventueel verwijdering van de eierstokken omdat bij die mutaties ook een verhoogde kans bestaat op eierstokkanker, wordt de kans op kanker sterk verlaagd, al is nog niet duidelijk hoeveel (zeer recente resultaten suggereren dat die kans op borstkanker daardoor in elk geval heel laag wordt). Ook verhoogde kansen op enkele andere typen kanker, bijvoorbeeld vormen van darmkanker (HNPCC), schildklierkanker (MEN-syndromen), oogkanker (retinoblastoom) zijn met behulp van erfelijkheidsonderzoek vast te stellen. (5) Verder is presymptomatisch onderzoek mogelijk bij bloedziekten (bijv. erfelijke hemochromatose), hart- en vaatziekten (bijv. familiaire hypercholesterolemie, afgekort: FH). Naar de erfelijke component van een aantal andere psychische en chronische aandoeningen wordt onderzoek verricht. Zoals reeds gezegd zullen in de toekomst steeds meer risico’s van (gezonde) mensen op het krijgen ziekten worden vastgesteld.

3.2 Counseling en begeleiding

Bij PSO gaat het dus om risico’s op middellange en lange termijn. Hoe gaan mensen om met de kennis dat ze een verhoogde kans hebben, eventueel bijna 100%, later in hun leven een ernstige ziekte te krijgen? Op dit punt is de laatste jaren reeds het nodige onderzoek verricht. (6) Een belangrijke algemene conclusie is dat PSO alleen moet worden uitgevoerd als vooraf goede informatie over de test en de implicaties van de uitslag wordt gegeven en tevens de mogelijkheid wordt geboden van psychologische begeleiding na het vernemen van de uitslag. Dit aanbod geldt zeker ook de gezinsleden van de persoon die zich laten testen. Nader onderzoek op dit terrein is gewenst. Niet in het minst met het oog op de wijze waarop tests aangeboden zouden moeten worden en hoe mensen na de test adequaat begeleid kunnen worden. Waarom is dit zo belangrijk?

Centraal in het PSO staat het begrip risico. Nu is het werken met risico’s in de klinische genetica niet nieuw, maar het blijkt voor veel mensen problematisch te zijn. Naarmate de betekenis van PSO voor de geneeskunde toeneemt, zal het risicobegrip meer bepalend worden. Horstman en anderen hebben erop gewezen dat in het grootste deel van de huidige geneeskunde de klacht centraal staat. (7) Daarbij gaat het om een ervaring van de patiënt op dat moment en verwachtingen op relatief korte termijn. Door PSO zal het geneeskundig handelen vermoedelijk meer en meer worden bepaald door risico’s op langere termijn. Het gaat dan om voorspellingen over mogelijke aantasting van de gezondheid in de toekomst, met alle gevolgen die daaraan verbonden kunnen zijn. Bestaat niet het gevaar dat de bedreigde toekomst te zeer het leven gaat bepalen? Maar is er tegelijkertijd

niet het gevaar dat een duidelijk aanbod van een test, juist vanwege de angst voor ziekte, leidt tot een emotionele druk tot het ondergaan van de test? Wanneer goede therapeutische mogelijkheden bestaan, is dat begrijpelijk en in het algemeen ook zinvol. Maar wanneer de waarde van de beschikbare therapie nog onduidelijk is of er helemaal geen therapie is, ligt dat anders. Hoe actief en assertief moeten vanuit de gezondheidszorg tests worden aangeboden en hulpvragers worden gecounseld?

Leidend principe in de genetische counseling is respect voor de autonomie dat zich manifesteert in het non-directief counselen. Globaal wordt hieronder verstaan dat de counselor aan de hulpvrager zo neutraal mogelijk informatie verschaft en voorkomt dat die zijn opvattingen over wat wenselijk gedrag zou zijn aan de hulpvrager opdringt. Over de vraag in hoeverre de counselor met de adviesvrager in discussie mag gaan over een voorgenomen beslissing en eventueel een bepaalde gedragslijn mag aanbevelen, bestaat verschil van mening. Het motief achter de non-directiviteit is in eerste instantie lovenswaardig. Bij genetische counseling gaat het om informatie die zeer ingrijpend kan zijn en de vrager voor uiterst moeilijke levensbepalende keuzes kan plaatsen. Die keuzes moeten mensen zelf maken. Hoe zou de counselor kunnen bepalen wat voor de hulpvrager het beste is? Er is immers geen gedeelde ethiek meer in onze pluralistische samenleving. Non-directiviteit is dus bedoeld als uiting van respect voor de hulpvrager. Praktijkonderzoek geeft echter aan dat de counseling niet altijd non-directief verloopt. (8) Betekent dit dat het ideaal wel goed is, maar niet altijd gerealiseerd wordt of moet het ideaal worden herzien? Ik meen het laatste. Nog afgezien van psychologische factoren die het een counselor vrijwel onmogelijk maken zijn of haar opvatting niet te laten blijken in het gesprek, is er ook een meer structureel probleem. Het ideaal van een moreel neutrale counselor die objectieve informatie verschaft waarmee de hulpvrager subjectieve ethische keuzes maakt, gaat uit van de scheiding tussen norm en feit. De counselingrelatie wordt voorgesteld als een strikt feitelijk treffen tussen twee individuen die in moreel opzicht zijn aangewezen op hun eigen subjectieve opvattingen. Dit is een onjuiste voorstelling van zaken. De counselingsituatie zelf is drager van morele waarden. De praktijk zelf bestaat met het oog op een moreel doel. En dat is niet zuiver en alleen het verstrekken van informatie waarmee dan de hulpvrager kan doen wat hij wil. Daarachter zit de opvatting dat daardoor keuzes mogelijk worden gemaakt die op zich goed en wenselijk (kunnen) zijn. De gangbare praktijk belichaamt dan ook een opvatting over de waarde van het leven en de betekenis van ziekten en handicaps daarvoor. De informatie is dan ook niet objectief en moreel neutraal, maar staat in die context.

De counselor beïnvloedt dus altijd de keuzen van de hulpvrager en wil dat ook; daarom bestaat de counselingpraktijk. Hij wil en doet dat misschien niet als individu, maar hij doet het onvermijdelijk als counselor. Daarom is het ook van belang dat die counselingpraktijk gestuurd wordt door waarden en normen die de subjectiviteit te boven gaan en die counselor en hulpvrager in bepaalde gevallen gezamenlijk trachten te concretiseren. Presymptomatisch onderzoek en genetische counseling vinden bij steeds meer ziekten en aandoeningen plaats en de invloed van de genetica op het leven en de samenleving neemt toe. Daarom is voortgaande bezinning op de daarin belichaamde moraal en op de invulling van respect voor de hulpvrager gewenst. Dit geldt wel heel sterk wanneer PSO plaatsvindt bij de ongeboren menselijke vrucht.

3.3 Prenataal presymptomatisch onderzoek

De toenemende kennis van genetische aanleg voor aandoeningen en eigenschappen kan ook leiden tot grotere mogelijkheden van prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Dit laatste behelst onderzoek van het menselijke embryo dat via in vitro fertilisatie (IVF) tot stand is gekomen; embryo’s met de gevreesde aanleg worden niet overgebracht naar de baarmoeder maar worden vernietigd. Toekomstige ontwikkelingen ten aanzien van klonering van embryo’s en het kweken van embryonale stamcellen kunnen een

aanzet geven tot zeer uitgebreid genetisch onderzoek. (9) Dan zou de mogelijkheid kunnen ontstaan dat men uit een groot aantal (verscheidene tientallen) embryo's, na uitvoerig genetisch onderzoek, dié embryo's uitselecteert voor implantatie die de meest gewenste genetische informatie bevatten (althans ten aanzien van de onderzochte genen). De Amerikaanse moleculair bioloog Lee Silver verwacht zelfs dat door een combinatie van genetische kennis en de moderne informatie- en communicatietechnologie het mogelijk zal worden op grond van een uitvoerige PGD een (virtuele) foto en een beschrijving te geven van de persoon die een bepaald embryo later zou kunnen worden. Op die manier zouden de meest gewenste embryo's geselecteerd kunnen worden. (10) Hieruit spreekt een sterk genetisch determinisme dat niet met de werkelijkheid strookt. Maar screening op een aantal relatief veel voorkomende aandoeningen moet wel denkbaar worden geacht. In vergelijking met de huidige praktijk van prenatale diagnostiek zou daarbij een verschuiving op te merken zijn. In plaats dat de aangedane en daardoor ongewenst geworden vrucht wordt geaborteerd, zouden de 'goede' embryo's uitgeselecteerd worden uit een groter aantal. Dus in plaats van een 'negatieve' zou dan sprake zijn van een 'positieve' selectie.

Hoe waarschijnlijk het is dat zich in Nederland een dergelijke ontwikkeling voordoet, is moeilijk te zeggen. De PGD is afhankelijk van de IVF met een vooralsnog niet erg hoge slaagkans. De vraag is hoeveel paren langs die weg kinderen willen krijgen ten behoeve van geselecteerd nageslacht als het langs de natuurlijke weg ook kan. Anderzijds, in een meer liberale, competitieve samenleving zijn uiterlijk en gezondheid factoren die een gunstige maatschappelijke loopbaan kunnen bevorderen. De recente regeringsvoorstellen inzake legalisering van late abortus en van euthanasie, ook bij minderjarigen op hun eigen verzoek, kunnen bijdragen aan een moreel en geestelijk klimaat waarin voor een dergelijke verdergaande ontwikkeling van prenatale selectie een plaats is.
Een meer principiële vraag dan de vraag naar de kans op een dergelijke ontwikkeling is hoe de samenleving en de politiek zich dienen op te stellen tegenover dergelijke mogelijkheden. Deze vraag speelt echter op het maatschappelijke en beleidsniveau (zie paragraaf 4).

3.4 Geneesmiddelen en voorschrijfbeleid

Een geheel andere ontwikkeling die zich op het klinische niveau, en niet alleen in de klinisch genetische centra zal voordoen, ligt op het vlak van de therapieën. Daarbij kan worden gedacht aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en een meer op de individuele patiënt toegespitst voorschrijfbeleid van geneesmiddelen. (11) Daarnaast een voortgaande ontwikkeling en groeiende toepassingsmogelijkheden van de gentherapie. Bij dit laatste gaat het vooral om de zogenaamde somatische gentherapie, waarbij in bepaalde cellen of weefsels van het lichaam een bepaald stuk DNA wordt ingebracht, dat voor een bekend eiwit codeert. Vrij recent beginnen de lange jaren van onderzoek in enkele gevallen reële mogelijkheden voor behandeling op te leveren. (12)

Op tenminste twee manieren lijkt de behandeling van ziekten met geneesmiddelen te kunnen profiteren van de groeiende kennis van de erfelijke informatie. De opheldering van de betekenis van bepaalde erfelijke mutaties/variaties voor bepaalde aandoeningen kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die op een of andere manier voor het genetische probleem compenseren. Duidelijke voorbeelden zijn de toediening van de ontbrekende enzymen aan patiënten met de ziekte van Gaucher en patiënten met de ziekte van Pompe. Voor wat betreft laatstgenoemde ziekte zijn enige tijd geleden in Nederland klinische proeven van start gegaan. Maar men hoopt ook geneesmiddelen te kunnen ontwikkelen ten behoeve van patiënten die op grond van een bepaald genetisch patroon een verhoogde kans hebben op bepaalde aandoeningen (denk bijvoorbeeld aan cholesterolverlagende middelen bij mensen met familiaire hypercholesterolemie). Nieuwe technieken die worden ontwikkeld (bijvoorbeeld de DNA-chip) lijken het mogelijk te maken individuele patiënten te onderzoeken op een groot aantal genetische variaties/mutaties in bepaalde genen. Tussen bepaalde patronen

in erfelijke informatie en aanleg voor aandoeningen zullen statistische verbanden gelegd worden, evenals tussen zulke patronen en de effectiviteit van bepaalde geneesmiddelen.

Daarmee komen we op de tweede manier waarop de genetische kennis de medicinale behandeling van ziekten van dienst zal zijn. Sommige patiënten reageren wel goed op bepaalde geneesmiddelen en anderen niet. Sommigen vertonen sterke neveneffecten en anderen nauwelijks. Nader onderzoek naar genetische factoren die hier een rol spelen, kan ertoe bijdragen dat het voorschrijven van geneesmiddelen meer op de individuele patiënt kan worden toegespitst. De kennis van de genetische variatie tussen mensen zal naar verwachting dus leiden tot een individualisering van het voorschrijfbeleid en meer algemeen ook van het behandelbeleid van patiënten. Daardoor zal meer gezondheidswinst te behalen zijn tegen, naar verhouding, lagere kosten. Niet dat de uitgaven voor geneesmiddelen zullen dalen. Er zullen nieuwe en dure geneesmiddelen worden ontwikkeld voor bepaalde groepen patiënten. Maar behandelingsmogelijkheden zullen verbeteren en de effectiviteit in de zin van te behalen gezondheidswinst in verhouding tot de kosten zal kunnen toenemen. Dit zal overigens vrij langzaam gaan en hoe effectief de nieuwe geneesmiddelen zullen zijn, zal veelal nog moeten worden afgewacht.

Een nadeel van die individualisering zou kunnen zijn dat soms uit het gebruik van bepaalde geneesmiddelen afgeleid kan worden wat iemand mankeert en wat daarbij, ondanks behandelingen, de gezondheidsrisico’s zijn van die patiënt en eventueel van diens verwanten. Ook zonder te hoeven vragen om genetische gegevens (hetgeen in bepaalde situaties verboden is) kunnen derden (verzekeraars, werkgevers) soms uit het medicijngebruik genetische risico’s afleiden. In maatschappelijke verbanden kan dit tot ongewenste verschijnselen leiden (zie paragraaf 4.3). Hoe dit ook zij, de farmaceutische industrie ziet hier enorme commerciële belangen die een sterke drijfveer zullen vormen voor deze ontwikkeling.

In dit verband moet nog op een belangrijke controverse worden gewezen en dat is de vraag naar de octrooieerbaarheid van DNA-sequenties. Een belangrijk element in de HGP-presentatie van Clinton and Blair was dat werd meegedeeld dat de twee concurrerende kampen in het sequencing proces hadden afgesproken te gaan samenwerken. Het gaat hier om het publiek gefinancierde onderzoek dat wordt geleid door Francis Collins en om het onderzoek door een particulier bedrijf, Celera Genomics, onder leiding van Craig Venter. Laatstgenoemde is enkele jaren geleden begonnen in hoog tempo bepaalde potentieel belangrijke stukken DNA te sequencen. Op bepaalde DNA-sequenties vroeg Venter vervolgens octrooi aan. Daarbij was over het eiwit waarvoor dat DNA de code bevatte, nog niets bekend, laat staan over de functie van dat eiwit. Maar met een octrooi op het DNA zou de octrooihouder bescherming krijgen op alle mogelijke commerciële toepassingen, zoals tests en iedere methode van productie van dat eiwit, bijvoorbeeld als geneesmiddel. Bovendien wilde Venter een database maken van door hem vastgestelde DNA-sequenties die tegen betaling door anderen geraadpleegd zou kunnen worden. Vanuit het publieke onderzoek is hiertegen ernstig bezwaar gemaakt. De kennis van genetische informatie dient publiek bezit te zijn en daar behoren geen particuliere eigendomsrechten op te rusten, meent men. Zij kregen steun van Clinton en Blair en andere regeringsleiders, mijns inziens terecht. Maar het is nu in de Verenigde Staten mogelijk om een bekende DNA-sequentie te octrooieren. The US Patent and Trademark Office heeft tot nu toe reeds omstreeks 2000 octrooien toegekend en er liggen meer dan 25000 aanvragen op erkenning te wachten.13 Dit is aanvechtbaar want het ophelderen van een nucleotidenvolgorde in een stuk DNA van een organisme kan moeilijk een uitvinding worden genoemd. Het gaat om het vaststellen van een natuurlijke stand van zaken. Pas een bepaalde nieuwe toepassing van die kennis zou voor octrooiering in aanmerking kunnen komen Er bestaat dan ook nog discussie over de vereisten waaraan een octrooiaanvraag op een ‘gen’ zou moeten voldoen en daarover zullen nog hevige juridische gevechten worden geleverd. In Europa is door de EU een Richtlijn aangenomen die ruimte lijkt te laten voor

octrooien op DNA. De Nederlandse regering heeft op aandringen van de Tweede Kamer tegen deze Richtlijn beroep aangetekend bij het Hof van Justitie van de EG. De Nederlandse regering is weliswaar in het ongelijk gesteld, maar de discussie over die richtlijn woedt voort. Men kan zich afvragen of het octrooirecht, dat is ontwikkeld voor technische vindingen, wel voldoet voor deze nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde en de biotechnologie waarin met levende wezens wordt gewerkt.

Noten

1. F.S. Collins. Shattuck lecture – Medical and societal consequences of the human genome project. New Eng. J. Med. 341(1), 1999; 28-37; zie ook G.J. van Ommen Het humane genoom project als moderne missie, in: M. van Zwieten en A. Kalden Ons gescreende lichaam – kansen en risico's van de genetica. Balans 1999, p.89-106. Dit is een bundel interviews waarin diverse aspecten van het HGP en het daardoor mogelijk gemaakte onderzoek op een toegankelijke wijze worden besproken.
2. Publicaties die een andere visie op erfelijkheid verwoorden zijn: J. van der Wal, E. Lammerts van Bueren (red.) Zit er toekomst in ons DNA? Driebergen: L. Bolk Instituut en: C. Holdredge Genetics and the manipulation of life: the forgotten factor of context Lindisfarne Press 1996. Het eerstgenoemde boek is geschreven door antroposofen, maar specifiek antroposofische gezichtspunten worden niet behandeld
3. Vgl. D.F. Nobel The religion of technology. The divinity of man and the spirit of invention New York: A.A. Knopf 1998, p.172 -208; zie ook: H. Jochemsen Gevaarlijke genen? Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar vanwege de Stichting Prof. dr. G.A. Lindeboom Instituut op de bij de faculteit der geneeskunde van de Vrije Universiteit gevestigde bijzondere Lindeboom-leerstoel voor medische ethiek op 3 juni 1998. Amsterdam: VU-uitgeverij 1998, p.18-21
4. J. Wirz, DNA at the edge of contextual biology, in: J. Wirz , E. Lammerts van Bueren (red.) The future of DNA. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1997, p.96; Holdredge p. 84, 85.
5. Zie: GenEthics News (July/Aug 1995), p.9.; R. Hubbard, E. Wald Exploding the gene myth. Boston: Beacon Press 1993, pp.37, 66, 94-103 resp.
6. Soms spreekt men in dit verband ook wel over 'voorspellend genetisch onderzoek'.
7. Gezondheidsraad: Commissie DNA-diagnostiek. DNA-diagnostiek. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/11, p.52, 91.
8. A. Tibben Psychologische gevolgen van pre-symptomatisch DNA-onderzoek voor erfelijke neuro-degeneratieve ziekten. CNS Review 2, nr.3 (1997), p. l6-18; A.C. Dudok de Wit To know or not to know. The psychological implications of presymptomatic DNA testing for autosomal dominant inheritable late onset disorders. Thesis, Erasmus University Rotterdam 1997.
9. K. Horstman, G.H. de Vries, O. Haveman Gezondheidspolitiek in een risicocultuur. Den Haag: Rathenau Instituut 1999, studie 38.
10. F.J.van Zuuren. Neutraliteit in de praktijk van genetische counseling. Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek 6, nr.3 (1996), p.77-81; S. Michie, F. Bron, M. Bobrow, T.M. Marteau Non-directiveness in genetic counseling: an empirical study. Am. Jnl. Hum. Genetics 60 (1997), p.40-47.
11. H. Jochemsen. Embryo-onderzoek ten gunste van IVF en preïmplantatie genetische diagnostiek? Pro Vita Humana 5, nr. 6 (1998), p.159-163.
12. L. Silver. Sleutelen aan de schepping. Het ontwerpen van menselijk leven in het nieuwe millennium. Ten Have 1997, p.173-206.
13. M.H. Richmond The implications of genetics and genomics for healthcare and the pharmaceutical industry. University College London, 1999.

Hoofdstuk 6: Hoe humaan is het Humaan Genoom Project? Een analyse van ethische vragen. Deel II

door prof.dr H. Jochemsen
Communio 30, nr. 3 mei-juni 2005

4. Kwesties op maatschappelijk en beleidsniveau
Hierbij gaat het om processen en kwesties die zich kunnen voordoen op het vlak van de instituties en maatschappelijke verhoudingen. (1) Door de toenemende mogelijkheden van (presymptomatisch) genetisch onderzoek, zijn op dit niveau onder meer de volgende kwesties aan de orde.

4.1 Testbeleid
Is het wenselijk de presymptomatische genetische tests alleen te laten uitvoeren door daartoe gespecialiseerde instellingen en personen (op dit moment de klinisch genetische centra) of kunnen bepaalde tests vrij op de markt worden gebracht? In het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten kunnen mensen op bepaalde plaatsen geheel uit eigen initiatief bepaalde genetische tests laten uitvoeren, soms via een aanbod op Internet. Het beleid in Nederland tot nu toe is dat alleen klinisch genetische centra dergelijke tests mogen uitvoeren. Het voordeel daarvan is dat de kwaliteit goed kan worden bewaakt en dat in principe adequate counseling en begeleiding kan worden geboden. Dit is van belang omdat, zoals het psychologisch onderzoek aantoonde, de uitslag van genetisch onderzoek diepingrijpend kan zijn voor mensen en hun relaties. Mensen met zeer belastende kennis opzadelen, ook al is het formeel op hun verzoek, zonder goede begeleiding te bieden, moet als slechte praktijkvoering worden aangemerkt. Tegelijkertijd is het de vraag of met de groeiende mogelijkheden dit onderzoek wel kan worden beperkt tot de klinisch genetische centra. Reeds nu vindt er, buiten de regelingen om, soms DNA-onderzoek plaats in andere gezondheidszorginstellingen. (2) Is in onze moderne ‘grenzenloze’ samenleving een verdergaande liberalisering van tests wel tegen te houden? Het aantal zelftests neemt toe. Op dit vlak lijkt mij een nauwgezette bewaking van de ontwikkelingen nodig, in samenhang met voortgaand onderzoek naar de reacties van mensen en samenlevingsverhoudingen op genetische kennis. Het hoeft geen wet van Meden en Perzen te zijn dat genetische tests alleen door klinisch genetische centra moeten worden uitgevoerd. Waar het op aankomt, is dat patiënten niet met belastende kennis in de steek worden gelaten. Een aanbod van tests zal dus altijd gepaard moeten gaan met een aanbod van goede counseling.

Belangrijker nog dan de vraag wie tests gaan aanbieden is de vraag of er behalve op medisch-technische criteria ook niet een beoordeling moet komen van tests op ethische en maatschappelijke criteria, in ieder geval voordat ze door het gezondheidszorgcircuit worden aangeboden. Moet de ontwikkeling op haar beloop worden gelaten of dienen maatschappelijke organisaties, bijvoorbeeld beroeps- en/of patiëntenorganisaties of de overheid hier sturend op te treden? In het eerste geval zullen het aanbod van technische mogelijkheden en de vraag van een eventueel kleine groep gebruikers een beslissende invloed hebben op de onderhavige ontwikkelingen en daarmee op de ontwikkelingen in de samenleving als geheel. Ruimte geven aan bepaalde ‘autonome’ keuzen kan zo een beïnvloeding of zelfs beperking betekenen van keuzen van anderen. Het lijkt mij wenselijk dat er ten aanzien van het beschikbaar komen van tests een beleid wordt ontwikkeld en geïmplementeerd, waarbij voor het publiek inzichtelijke normen en procedures worden gehanteerd. Misschien kan in dit verband de door de VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties) en anderen

bepleite Nationale Commissie Erfelijkheid en Gezondheidszorg een rol vervullen. (3)

4.2 Prenatale diagnostiek en maatschappelijke verhoudingen
De kwestie van het testbeleid speelt vooral ook op het terrein van de prenatale en pre-implantatie diagnostiek. Naast het ethische probleem van het doden van de menselijke vrucht zijn hier sociaal-ethische vragen aan de orde als: Wat betekent een steeds verdergaande prenatale selectie voor de positie van mensen met die aandoeningen/handicaps in de samenleving? Wat betekent dit aanbod van 'selectiemogelijkheden' (op termijn) voor de vrijheid van de vrouw/echtparen om geen prenataal onderzoek te laten verrichten? Het is onmiskenbaar dat het aanbod van tests op allerlei, eventueel later in het leven optredende aandoeningen het krijgen van een kind met de betreffende aandoening of het betreffende risico, tot op zekere hoogte tot een optie maakt. Ook hier valt te vrezen dat honorering van de 'autonomie' van bepaalde groepen van mensen die allerlei tests willen, zal leiden tot een beperking van de autonomie van anderen die dergelijke tests niet willen en eigenlijk niet voor die keuzen geplaatst willen worden. (4)

Een meer algemene vraag is wat een eventueel groeiende toepassing van prenatale selectie betekent voor de beleving van de ouder-kind relatie, van het ouderschap (vooral van het moederschap), voor de aanvaarding van kinderen en voor hechtingsprocessen die van invloed zijn op later gedrag. (5)

Ook wanneer men – anders dan ik – de beschermwaardigheid van de menselijke vrucht onvoldoende grond vindt om hier grenzen te formuleren en te handhaven, zal dit toch nodig zijn ter voorkoming van een samenleving waarin menselijke relaties en posities in toenemende mate zullen afhangen van vermogens en prestaties.

4.3 Ongewenst maatschappelijk gebruik
Resultaten van (presymptomatisch) genetisch onderzoek betreffen risico's op bepaalde aandoeningen. Dergelijke risico's kunnen medisch gezien interessant zijn met het oog op preventieve maatregelen. Maar ook in allerlei maatschappelijke verbanden spelen gezondheidsrisico's een belangrijke rol. Hier valt vooral te denken aan levensverzekeringen, arbeidscontracten en verzekeringen tegen arbeidsongeschiktheid. Uitsluiting van relatief hoge risico's kan verzekeraars en werkgevers financieel voordeel opleveren. Momenteel is het wettelijk verboden om in maatschappelijke verbanden te vragen naar genetische tests of naar kennis over bestaande genetische risico's. Voor levensverzekeringen geldt dit tot een verzekerd bedrag van € 160.000. Maar de uitvoeringsregeling van deze wet heeft nog een voorlopig karakter en een definitieve regeling lijkt moeilijk te realiseren.

Een belangrijke vraag die zich hier voordoet is of op termijn een groeiende kennis over genetische risico's onder de bevolking wel verenigbaar is met bepaalde vormen van vrijwillige verzekeringen (zoals levensverzekeringen). Verzekeraars zijn niet geïnteresseerd in individuele genetische risico's op zichzelf. Die worden altijd nog meegenomen. Waar de verzekeraars vooral bang voor zijn, is de zogenaamde zelfselectie, dat wil zeggen dat juist mensen die weten dat ze een hoog risico hebben, verzekeringen afsluiten, waardoor premie en uitkeringen uit balans kunnen raken. Verzekeraars zouden kunnen proberen bij kandidaat-verzekerden toch genetische risico's te achterhalen, bijvoorbeeld via uitgebreide medische verklaringen waarin wordt gevraagd naar in de familie voorkomende aandoeningen. Maar ook het gedrag van kandidaat-verzekerden zou voor sommige groepen nadelig kunnen gaan uitvallen. Naarmate mensen die een aantoonbaar (volgens de stand van de kennis van dat moment) laag risico hebben, een lage premie gaan bedingen voor levensverzekeringen, dreigen premies voor degenen die dat niet kunnen, te zullen stijgen. Voor bepaalde groepen van mensen kunnen bepaalde maatschappelijke voorzieningen (levensverzekering, hypotheek, eigen huis of bedrijf) dan onbereikbaar worden. Zullen mensen, misschien zonder het zelf te weten, niet steeds meer in 'risico-groepen'

worden ingedeeld die in het maatschappelijke verkeer een steeds grotere rol gaan spelen?

Ook op dit punt lijkt het moeilijk te voorspellen hoe de maatschappelijke ontwikkeling zal zijn. Een zorgvuldige bewaking hiervan lijkt noodzakelijk en wel te meer naarmate de liberalisering van de samenleving en de privatisering van de sociale voorzieningen voortschrijdt.

4.4 Nieuwe praktijken?
Gespecialiseerde geneeskundige praktijken ontstaan vaak rond bepaalde nieuwe technieken. De mogelijkheid om bepaalde stofwisselingsziekten te diagnostiseren leidde tot het systematisch aanbieden van de hielprik bij pasgeborenen. De mogelijkheid van vruchtwaterpunctie leidde tot de praktijk van prenatale diagnostiek, et cetera. Zo hebben de kennis van de humane genetica en van erfelijke achtergronden van bepaalde ziekten, evenals de ontwikkeling van diagnostische mogelijkheden geleid tot de praktijk van de klinische genetica. (6) Het valt te verwachten dat de ontwikkeling van het presymptomatisch genetisch onderzoek ook nieuwe praktijken zal oproepen. We zagen dat momenteel het DNA-onderzoek ook al buiten de klinisch genetische centra voorkomt. De individualisering van risico's en van mogelijkheden van diagnostiek en behandeling die zich vermoedelijk zal voordoen, kan een verschuiving teweegbrengen binnen de gezondheidszorg. Namelijk een verschuiving van behandeling en verzorging van zieken, naar een facilitering van individueel gezondheidsmanagement, dat inhoudt: tijdige diagnostiek, individueel preventie- en therapiebeleid en leefstijladviezen. Mogelijk ontstaan hiervoor gespecialiseerde instellingen.

Een vraag die in dit verband opkomt, is wat de implicaties zullen zijn voor de wijze waarop ziekte zal worden gezien en wat dat betekent voor zieken. Zal het opkomen van individueel gezondheidsmanagement ertoe leiden dat gezondheid, evenals 'normaal' gedrag steeds meer een individuele verantwoordelijkheid worden? Wordt 'vermijdbaar' dan ook 'verwijtbaar', eventueel ook ten aanzien van de geboorte van een kind met een aangeboren aandoening? Anders gezegd, zal de onderhavige ontwikkeling leiden tot een culpabilisering of zelfs 'criminalisering' van ziekte, handicap en 'afwijkend' gedrag?

5. Ethische kwesties op cultureel niveau
5.1 Theorie en praktijk
Op dit niveau spelen opvattingen over wat ons leven waarde geeft en hoe we dat kunnen veilig stellen. In onze samenleving vormen gezondheid en welzijn hoge waarden; daarbij krijgt gezondheid een brede betekenis, namelijk ook van zelfredzaamheid, onafhankelijkheid, autonomie. Deze waarden willen we realiseren en veilig stellen. Hoe? Vooral door middel van wetenschap en techniek (in brede zin).

Wetenschap en techniek herformuleren evenwel bepaalde problemen. In wetenschappelijke benaderingen worden de mens en zijn gedrag geobjectiveerd, geanalyseerd en met behulp van theorieën en modellen verklaard. Bijvoorbeeld problemen van criminaliteit, die in eerste instantie als morele problemen worden ervaren, worden vooral door de biologische psychologie en de sociobiologie geherformuleerd tot vragen naar sociale en biologische determinanten van gedrag en mogelijkheden van gedragsbeïnvloeding. (7) Zolang men zich de beperkingen van het wetenschappelijke kader bewust is, kan deze werkwijze prima dienen voor het verkrijgen van inzicht in bepaalde functionele samenhangen. Op basis hiervan kan men dan gaan zoeken naar bepaalde interventies. Maar bij verzelfstandiging en reïficatie van de modellen en de 'determinanten' van gedrag, dreigen mensen behandeld te worden overeenkomstig de abstracte modellen. Dit houdt altijd een miskenning in van de volle werkelijkheid van het menselijke bestaan. In het bovenstaande voorbeeld bestaat dan een risico van (te) vergaande biologisering en op basis hiervan 'therapeutisering' van menselijk gedrag en verantwoordelijkheid. De geschiedenis van de eugenetica vormt op dit punt een leerzame illustratie.

In de hedendaagse klinische praktijk en in de politiek wordt eugenetica als van boven opgelegd beleid inzake voortplanting en genetische verbetering van populaties, ondubbelzinnig afgewezen. In de klinische praktijk krijgt die afwijzing gestalte door het zogenaamde non-directief counselen. Maar we zagen reeds dat in de praktijk het counselen niet in alle opzichten non-directief is: er is een procedurele directiviteit, namelijk naar voortgaand gebruik van medisch-technische tests en mogelijkheden. Dit kan een nieuwe moraal creëren met bijbehorende sociale druk tot het gebruiken van genetische tests (zie hierboven). Het lijkt mij allerminst ondenkbaar dat dit leidt tot een ontwikkeling waarin de (klinische) genetica een instrument wordt van de realisering van een ideaal van gezondheid en 'gezonde voortplanting'.

5.2 Genen en omgeving

Mede in samenhang met het Humaan Genoom Project bestaat momenteel veel aandacht voor een moleculair-biologische benadering van genen en hun effecten op het fenotype (waartoe aandoeningen en ook gedrag behoren). Dit leidt met name in de media op zijn minst tot de suggestie dat niet alleen bij aandoeningen, maar ook in gedrag een sterke genetische component aanwezig is. Kortweg gezegd: het gezondheidsideaal en het (wetenschappelijk-technische) beheersingsideaal manifesteren zich momenteel in het medische denken en in het culturele klimaat vooral in een proces dat wel geneticalisering wordt genoemd. Hiermee wordt bedoeld het proces dat steeds meer verschijnselen in het menselijke bestaan onder de invloedssfeer van de genetica worden gebracht. (8) Hier speelt de aloude kwestie van de verhouding tussen 'nature' en 'nurture', tussen de bijdrage van erfelijkheid en van milieu aan het fenotype. In dit verband wil ik er slechts enkele opmerkingen over maken.

a. Het probleem zelf komt voort uit een bepaalde benadering van levende organismen en van erfelijkheid. Een benadering waarin de verschijningsvorm van organismen (hun fenotype) gedacht wordt als het gevolg van 'interne' genetische invloeden en externe milieu-invloeden. Deze twee typen invloeden worden daarbij in eerste instantie gezien als onafhankelijk van elkaar. (9)

b. Genetici realiseren zich meer en meer dat erfelijkheid en omgeving als verklarende factoren voor eigenschappen van organismen als het ware elkaars keerzijde zijn. Hun genetische informatie stelt organismen in staat op een bepaalde manier te reageren op hun omgeving, om die mede vorm te geven. Anderzijds roepen bepaalde milieu-invloeden de expressie op van bepaalde genetische informatie. Beide typen factoren bieden het organisme groei- en ontplooiingsmogelijkheden en leggen tegelijkertijd beperkingen op.

c. Niet alleen genetische kennis op zichzelf maar juist groeiend inzicht in die samenhang tussen erfelijkheid en omgeving kan ook voor de gezondheidszorg en de samenleving verstrekkende gevolgen hebben. Naarmate meer bekend wordt over genetische risico's zal ook meer bekend worden over omgevingsfactoren die van invloed zijn op de verwerkelijking van die risico's. Zulke risico's zijn namelijk statistische gegevens die gelden voor groepen van mensen. In individuele gevallen kunnen door speciale omstandigheden die risico's heel andere waarden aannemen. Omgevingsinvloeden die de risico's beïnvloeden, zijn bijvoorbeeld medische behandelingen en leefstijl. Bekendheid met genetische risico's kan zo een sterke druk tot beheersing en beïnvloeding van de leefomgeving en levensomstandigheden meebrengen. Ter verdediging van het genonderzoek wordt soms aangevoerd dat de genen een gemakkelijker aanknopingspunt bieden voor het oplossen van gezondheids- en eventueel gedragsproblemen dan een 'gewone' medische, sociale of psychologische aanpak. In een aantal gevallen is het zeker denkbaar dat een vorm van gentechnologie een belangrijke bijdrage kan leveren aan de oplossing van een bepaald probleem. In veel gevallen zal genetische kennis echter juist om bepaalde vormen van omgevingsbeheersing vragen. Groeiende genetische kennis zou zo juist tot groeiende sociale controle en disciplinering kunnen leiden.

d. Op basis van een elders gepresenteerd model wil ik over de verhouding tussen genen en eigenschappen het volgende naar voren brengen. (10)

In levende organismen zijn twee (bij micro-organismen en planten), drie (bij dieren) of vier (bij mensen) kwalitatief verschillende substructuren te onderscheiden, te weten een fysisch-chemische, een biotische, een psychische substructuur en een normatieve handelingsstructuur. Deze substructuren zijn kwalitatief verschillend en dus niet tot elkaar te herleiden. Eigenschappen en gedragskenmerken zijn dan ook niet eenduidig causaal uit DNA-sequenties te verklaren. Wel is het zo dat een lagere substructuur aan de daarboven liggende (sub)structuur bepaalde mogelijkheden biedt en beperkingen oplegt.

Een directe en eenduidige herleiding van gedrag en bijvoorbeeld psychische stoornissen tot DNA-sequenties kan ook niet omdat die twee zaken twee verschillende soorten van kennis vertegenwoordigen. Aan de ene kant is er de moleculair- wetenschappelijke kennis die verkregen is door toepassing van een aantal abstracties waardoor van het ene unieke geval in diens unieke omstandigheden werd afgezien. Aan de andere kant is er de klinische diagnose van een individuele patiënt. Bij het stellen van een individuele diagnose wordt wetenschappelijke kennis niet maar zonder meer toegepast, maar opgenomen in een cognitief proces dat zich niet kenmerkt door reductie en objectivering, maar door herkenning en oordeelsvermogen waardoor wetenschappelijke kennis wordt opgenomen in een breder kader van gegevens, inzichten en betekenissen. (11)

Bijvoorbeeld, in hoeverre schizofrenie genetisch is bepaald, is afhankelijk van de klinische definitie van schizofrenie. Hiermee wordt niet ontkend dat op het niveau van populaties een statistisch verband kan bestaan tussen bepaalde DNA-sequenties en het voorkomen van (een bepaalde klinische definitie van) schizofrenie. Maar een statistisch verband op populatieniveau betekent nog geen oorzakelijke verklaring in het individuele geval. Het voorkomen van een vrij nauwe relatie tussen bepaalde mutaties en een bepaalde aandoening doet dit epistemologische bezwaar niet teniet. Het betekent slechts dat in sommige gevallen het aantal variabelen zo klein is dat er tussen mutatie en aandoening feitelijk een nauwe correlatie bestaat.

Een verdere doordenking van dit model in het kader van studie naar biologische determinanten van gedrag (voorspellende geneeskunde) lijkt zinvol, zeker ook om te voorkomen dat op grond van statistische gegevens voortijdig tot klinische interventies wordt overgegaan.

5.3 Spanning

We spraken over de mogelijkheid van een verschuiving in de richting van een individueel gezondheidsmanagement op basis van genetische kennis. Een dergelijke verschuiving zou aansluiten bij de reeds in gang zijnde vermaatschappelijking van de gezondheidszorg en bij het postmoderne ‘lifestyle’ concept. Dit is, enigszins extreem gesteld, de opvatting van de mens als een zich verwerkelijkend subject dat de gehele omringende werkelijkheid, inclusief het eigen lichaam en uiterlijk, behandelt als materiaal bij de constructie van de eigen levensstijl. Kennis van genetisch ‘zwakke’ en ‘sterke’ punten, medische behandelmogelijkheden en aanpassingen van de levensstijl, kunnen hierin alle worden opgenomen. Deze opvatting vooronderstelt echter wel een autonoom subject dat op die manier de zelfrealisatie ter hand kan nemen. Maar bestaat dat ‘autonome subject’ wel? Gaat het hier niet om een ideologie die gevaarlijke kanten kan krijgen voor de klaarblijkelijk niet meer zo autonome mens? En trouwens ook voor de zich als autonoom ervarende mens die vanuit deze ideologie het lichaam, inclusief genetische aanleg, organen en voortplantingsfuncties, volledig dreigt te instrumentaliseren en daarmee ook zijn eigen bestaan geweld aan te doen.

Overigens bevat die mensopvatting zelf al een spanning. Want het autonome subject is wel afhankelijk van medische (genetische) tests en de interpretatie daarvan door deskundigen. Hoe meer waarde hij aan de uitslag van genetische tests toekent, hoe sterker zijn bestaan erdoor wordt bepaald, hetgeen een zekere beperking inhoudt van zijn autonomie. Anders gezegd, de medische en genetische kennis en de technische interventiemogelijkheden worden in die visie middelen tot zelfrealisatie, maar ze hebben tegelijkertijd een

determinerend karakter.

Een voortgaande bezinning op een model van de rol van genen in het leven waarin zowel de menselijke vrijheid en verantwoordelijkheid, als ook de menselijke conditie van kwetsbaarheid, sterfelijkheid en onderlinge verbondenheid zijn verdisconteerd, lijkt van belang. Een bezinning op een ethiek waarin behalve voor rechten en plichten en (gezondheids)nut ook aandacht is voor een deugden- en zorgethiek waarin de bescherming van de mens in al zijn levensfasen en omstandigheden centraal staat. Alleen dan zal het HGP vooral een humane uitwerking hebben. Maar hoe waarschijnlijk is dit onder huidige omstandigheden? Hier ligt voor de christen, persoonlijk en in allerlei maatschappelijke verbanden (en in de politiek), maar ook als lid van de gemeenschap, een grote verantwoordelijkheid.

Samenvatting

Het HGP is een internationale gecoördineerde onderzoeksinspanning van instanties en onderzoekers uit vooral de Verenigde Staten, Japan en West-Europa tot opheldering van de opbouw van het erfelijkheidsmateriaal van de mens, het DNA. Dit project nadert zijn afronding. Dit is een mijlpaal in het medisch-biologische onderzoek. Tegelijkertijd moet die kennis op zichzelf gerelativeerd worden: kennis van de structuur van het menselijke erfelijkheidsmateriaal zegt op zichzelf nog niets over de mens. Wel zullen de implicaties ingrijpend zijn. De verkregen kennis biedt mogelijkheden om voor steeds meer aandoeningen een eventueel bestaande erfelijke aanleg vast te stellen en om statistische verbanden op te sporen tussen erfelijke informatie en aanleg voor (later in het leven optredende) aandoeningen presymptomatisch testen). De verkregen en nog te verkrijgen kennis biedt positieve en negatieve toepassingsmogelijkheden:
a. Vroegtijdige diagnostiek met in een toenemend aantal gevallen mogelijkheden van vroegtijdig preventief of therapeutisch ingrijpen. Wel is het zo dat de groeiende mogelijkheden van presymptomatisch testen mensen voor soms zeer moeilijke keuzen plaatsen. Goede informatie en een aanbod van psychologische begeleiding dient dan ook voorwaarde te zijn voor testen.
b. Naar verwachting goede aanknopingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en geneeswijzen (vormen van gentherapie) en voor een beter geneesmiddelengebruik. De verwachtingen op dit punt lijken voor de korte termijn overspannen te zijn.
c. Toenemende mogelijkheden van prenatale en pre-implantatie genetische diagnostiek en daarmee verbonden de mogelijkheid van doding van de menselijke vrucht met een (ernstige) aandoening. Wanneer van deze mogelijkheden steeds meer gebruik zou worden gemaakt, kan daardoor de keuzevrijheid van ouders om niet van die diagnostiek gebruik te maken, en de zorg voor mensen met een aangeboren aandoening of handicap onder druk komen te staan.
d. Misbruik in maatschappelijke verbanden, met name bij (ziektekosten)-verzekeringen en arbeidsovereenkomsten met daaraan verbonden achterstelling van mensen met een verhoogd genetisch risico.

Op een aantal punten bestaat beschermende wet- of regelgeving (a en d), op andere niet of nauwelijks (c). Bewaking van de ontwikkelingen, ook door de overheid, en waar nodig extra maatregelen, zijn wenselijk. Maar in het huidige sociaal-culturele en politieke klimaat ligt dit niet op alle punten voor de hand. Er is sprake van individualisering en liberalisering van de sociale zekerheid en een vermaatschappelijking van de gezondheidszorg waarbinnen calculerende burgers voor zichzelf moeten opkomen. In de geneeskunde en de samenleving bestaat, mede tengevolge van het HGP, een sterke concentratie op genetische ‘oorzaken’ van aandoeningen als aangrijpingspunt voor behandeling en beheersing. Dit alles behelst de dreiging van een marginalisering van hen die niet (meer) zo calculerend kunnen zijn in maatschappelijke verbanden en het gebruik van medische mogelijkheden. Dit wil zeggen, van hen die juist de meeste bescherming en zorg

behoeven. Voor christenen in allerlei verbanden ligt hier een grote verantwoordelijkheid.

Noten

1. Zie bijvoorbeeld: Gentherapie. Pharmaceutisch Weekblad Special 134, nr. 26 (1999), p.886-911; J.D. Banga Ned. Tijdschr. Geneesk. 144, nr.3 (2000), p.113-116. Daarnaast is er de zogenaamde kiembaangentherapie waarbij de genetische modificatie wordt uitgevoerd bij geslachtscellen of het vroege menselijke embryo, met alle problemen van dien. Een uitvoerige bespreking ligt buiten het bestek van dit artikel; zie verder: H. Jochemsen (red.) Toetsen en begrenzen. Lindeboomreeks dl. 12. Amsterdam, Buijten en Schipperheijn, 2000; p.192-187 en 194-200.
2. Vgl.: Carol Clark. On the threshold of a brave new world. CNN Specials -blueprint of the body: overview. Internet: www.cnn.com/specials/2000/genome/story/overview
3. Zie over deze thematiek ook: noot 3.
4. Gezondheidsraad: Commissie DNA-diagnostiek. DNA-diagnostiek. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/11, p. 119, 120.
5. Y. Poortman in: M. van Zwieten en A. Kalden Ons gescreende lichaam – kansen en risico’s van de genetica. Balans 1999, p.54.
6. Zie hierover: F.J. van Zuuren, K.C.F. Folmer The option of prenatal diagnosis and the social image of individuals with a disability. in: E.A.B. de Graaf et al. (red.) Down Syndrome behind the dykes. Amsterdam: Free University Press 1998: 29-34; J.S. Reinders Moeten wij gehandicapt leven voorkomen? Ethische implicaties van beslissingen over kinderen met een aangeboren of erfelijke aandoening. Pre-advies Nederlandse Vereniging voor Bioethiek, 1996; H. Jochemsen Prenatale diagnostiek en de maatschappelijke positie van mensen met een aangeboren aandoening. Pro Vita Humana 4, nr. 4 (1997), p.87-90.
7. Vgl. K. Schmidt Programmed at birth. New Scientist 163, nr. 2195 (1999), p.26-31
8. Voor een beschrijving van de opkomst van die praktijk zie: A. Nelis DNA-diagnostiek in Nederland. Een regimeanalyse van de ontwikkeling van de klinische genetica en DNA-diagnostische tests, 1970 tot 1997. Twente University Press 1998.
9. Een recente publikatie die de toegenomen belangstelling op dit gebied illustreert: K. Neuvel Wee de genen. Over de biologische fundamenten van het menselijk gedrag. Zoetermeer: Meinema 2000.
10. M. van Zwieten, H. ten Have Geneticalisering: een nieuw concept. Medisch Contact 53, nr. l2 (1998), p.398-400.
11. Zie H. Jochemsen , G. Glas Verantwoord medisch handelen. Lindeboomreeks deel 10, Amsterdam: Buytenen Schipperheijn 1997, hoofdstuk 4; zie ook ten H. Have Ziekte als wijsgerig probleem. Wijsgerig Perspectief 25, nr. 1 (1984), p. 5-12.