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