



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 zagezegd 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 nucleotidenvolgorde 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 monogene 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). Individen 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 relativiseren (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 relativisering 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. familiale 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 genetika 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 counsellingsituatie 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 ongeborne 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/varianties 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 familiale hypercholesterolemie). Nieuwe technieken die worden ontwikkeld (bijvoorbeeld de DNA-chip) lijken het mogelijk te maken individuele patiënten te onderzoeken op een groot aantal genetische varianties/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. 16-18; 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.