

Hoe humaan is het Humaan Genoom Project?

H. Jochemsen

1. Inleiding

Op maandag 26 juni 2000 werd met veel publicitair vertoon door Clinton en Blair, tezamen met enkele wetenschappers, bekend gemaakt dat inmiddels een 'kladversie' klaar is van 97% van het humaan 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

2.1 Erfelijkheid en DNA

Het HGP is een internationale gecoördineerde onderzoeksinspanning van instanties en onderzoekers uit vooral de VS, 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 - één van de moeder en één 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 één 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.

Chromosomale afwijkingen

Soms gaat er bij de vorming van de geslachtscellen iets fout en krijgt een geslachtscel een extra chromosoom. Bij bevruchting ontstaat dan een individu met een chromosoom teveel. Men spreekt dan van trisomie. Vaak is dan het embryo niet levensvatbaar en treedt een miskraam op. Veel miskramen zijn, biologisch gezien, het gevolg van een afwijkend aantal chromosomen. Soms is het wel levensvatbaar en leidt tot de geboorte van een kind dat in al zijn cellen een chromosoom te veel heeft en als gevolg daarvan een bepaald syndroom zal hebben. De bekendste voorbeelden zijn trisomie 21, dat gepaard gaat met Downsyndroom, en trisomieën van geslachtschromosomen.

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 hele 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, C, G en T. Nu bevat de volgorde van de 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 bijvoorbeeld een recept een eenheid 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 nucleotiden-volgorde '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 zo'n 20 verschillende zijn. De eigenschappen en functie(s) van eiwitten zijn afhankelijk van de volgorde van hun aminozuren. We kunnen dus zeggen dat de nucleotiden-volgorden van bepaalde DNA-sequenties in belangrijke mate bepalend zijn voor de *eigenschappen van eiwitten* (zie figuur 1). Maar dat is dus niet hetzelfde als voor de *eigenschappen van het individu*. Die samenhang tussen de DNA-nucleotidenvolgorde en de aminozuurvolgorde is reeds in de jaren '60 opgehelderd.

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, d.w.z. 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.

2.2 Aandoeningen en het HGP

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat wanneer in de nucleotidenvolgorde voor een bepaald eiwit een foutje zit of een stuk daarvan ontbreekt, er iets mis kan gaan met de aanmaak van dat eiwit. Zo'n 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 (een aangeboren afwijking in de eiwitstofwisseling) treedt op doordat de activiteit van een bepaald eiwit ontbreekt. Dit gaat terug op een 'spelfoutje' van één 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 bepaalde 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, etc. 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 te gaan ophelderen. Daarnaast heeft men zich ook beziggehouden met het opstellen van een gedetailleerde genetische kaart waarop de genen, d.w.z. de DNA-sequenties die nodig zijn voor de eiwitsynthese, zijn gelokaliseerd. Inmiddels is van ongeveer de helft van de naar schatting 80.000 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.¹

Het besluit hiertoe werd in 1988 in de eerste plaats genomen door de VS die ervan uitgingen ongeveer 60% 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 farmaceutisch 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

¹ Zie hierover Collins FS. Shattuck lecture - medical and societal consequences of the human genome project. *New Eng J Med* 341, nr.1 (1999), p.28-37; zie ook Ommen GJ van. Het humane genoom project als moderne missie, in: Zwieten M van, Kalden A. *Ons gescreeene lichaam - kansen en risico's van de genetica*. Balans 1999, p.89-106. Dit is een bundel interviews waarin diverse aspecten van HGP en het daardoor mogelijk gemaakte onderzoek op een toegankelijke wijze wordt besproken.

geheel afgerond zijn (de laatste paar procenten kosten om technische reden in verhouding weer 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% 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 (onder meer) 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% 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 mijns inziens is de *betekenis op zichzelf beperkt*, maar zullen de uiteindelijke *medische en maatschappelijke implicaties groot* zijn.

2.3 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.² Bovendien geven die uitdrukkingen het hele HGP een religieuze lading die een gevaarlijk utopisme kan bevorderen.³ 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

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 Holdredge C. *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. Nobel DF. *The religion of technology. The divinity of man and the spirit of invention*. New York: A.A. Knopf 1998, p.172-208; zie ook: Jochimsen H. *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.

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 'negatieve' relatie bestaat tussen DNA-structuur en eigenschappen in de zin dat een bepaald gendefect gepaard gaat met een bepaalde aandoening (zie hierboven). Dit is met name zo bij de monogeen bepaalde erfelijke aandoeningen. De monogene aandoeningen hebben betrekking op *beperkingen* in de erfelijke informatie, waarop echter verschillende individuen ook biologisch gezien verschillend reageren. Bij eenzelfde genmutatie verschilt in de meeste gevallen de *ernst* van de aandoening dan ook per individu. Een voorbeeld is sikkelcelanemie, een aandoening die samenhangt met een kleine mutatie in de genetische informatie voor hemoglobine (bloedeiwit dat zuurstof transporteert). 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 diverse verschillende mutaties in het 'gen voor cystische fibrose' kunnen verschillende patiënten sterk verschillende symptomen vertonen.⁴ 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.⁵ 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 ook lang niet altijd het geval is) dan nog bewerkt het bij het publiek een overschatting van de betekenis van genetische informatie voor het menselijk 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 cellosone vals klonk doordat 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 voor de 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

2.4 Grote implicaties

De bovenstaande relativering moet ons niet uit het oog doen verliezen dat het HGP ook grote implicaties zal hebben. Het zou een groot deel van de geneeskunde wel eens behoorlijk kunnen veranderen.

Immers, het biologisch functioneren is ten nauwste verbonden met fysiologische processen waarin eiwitten een cruciale rol spelen. Naarmate meer bekend wordt over die eiwitten en 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 gezegd worden over aandoeningen en

⁴ Wirz, J. 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.; Hubbard R, Wald E. *Exploding the gene myth*. Boston: Beacon Press 1993, pp. 37, 66, 94-103 resp.

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*.⁶ 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-cultureel klimaat, d.i. het niveau van sociaalwetenschappelijke 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% 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. Ook verhoogde kansen op enkele andere typen kanker, bijvoorbeeld vormen van darmkanker (HNPCC), schildklierkanker (MEN-syndromen), oogkanker (retinoblastoom) zijn d.m.v. erfelijkheidsonderzoek vast te stellen.⁷ Verder is presymptomatisch onderzoek mogelijk bij bloedziekten (bijv. erfelijke hemochromatose), hart- en vaatziekten (bijv. familiale hypercholesterolemie, FH). Naar de erfelijke component van een aantal andere psychische en chronische aandoeningen wordt onderzoek verricht. Zoals reeds gezegd zullen in de toekomst meer en meer van (gezonde) mensen risico's worden vastgesteld op aandoeningen.

Counseling en begeleiding

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.

Bij PSO gaat het dus om risico's op middellange en langer 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.⁸ Een belangrijke algemene conclusie is dat PSO alleen uitgevoerd moet worden 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 laat testen. Nader onderzoek op dit terrein is gewenst. Niet in het minst met het oog op de wijze waarop tests aangeboden zouden moeten worden en hoe mensen na de test adequaat begeleid kunnen worden. Waarom is dit zo belangrijk?

Centraal in het PSO staat het begrip risico. Nu is het werken met risico's in de klinische genetica niet nieuw, maar het blijkt voor veel mensen problematisch te zijn. Naarmate de betekenis van PSO voor de geneeskunde toeneemt, zal het risico-begrip bepalender worden. Horstman e.a. hebben erop gewezen dat in het grootste deel van de huidige geneeskunde de klacht centraal staat.⁹ 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 gestructureerd gaan worden 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. Is er 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 van autonomie die zich manifesteert in het non-directief counselen. Globaal wordt hieronder verstaan dat de counselor aan de hulpvragers zo neutraal mogelijk informatie verschaft en voorkomt dat die zijn opvattingen over wat wenselijk gedrag zou zijn aan de hulpvragers opdringt. Over de vraag in hoeverre de counselor met de adviesvragers in discussie mag gaan over een voorgenomen beslissing en eventueel een bepaalde gedragslijn mag aanbevelen, bestaat verschil van mening. Het motief achter de nondirectiviteit is in eerste instantie lovenswaardig. Bij genetische counseling gaat het om informatie die zeer ingrijpend kan zijn en voor uiterst moeilijke levensbepalende keuzes kan plaatsen. Die keuzes moeten mensen zelf maken. Hoe zou de counselor kunnen bepalen wat voor de hulpvragers het beste zou zijn? Er is immers geen gedeelde ethiek meer in onze pluralistische samenleving? Nondirectiviteit is dus bedoeld als uiting van respect voor de hulpvragers. Praktijkonderzoek geeft echter aan dat de counseling niet altijd nondirectief verloopt.¹⁰ 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 doorkomen in het optreden, is er ook een meer structureel probleem. Het ideaal van een moreel neutrale counselor die objectieve informatie verschaft waarmee de hulpvragers subjectieve ethische keuzes maakt, gaat uit van de scheiding tussen norm en feit. De counsellingsrelatie wordt voorgesteld als een strikt feitelijk

⁸ Tibben A. Psychologische gevolgen van presymptomatisch DNA-onderzoek voor erfelijke neurodegeneratieve ziekten. *CNS Review* 2, nr.3 (1997), p.16-18. Dudok de Wit AC. *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 Horstman K, Vries GH de, Haveman O. *Gezondheidspolitiek in een risicocultuur*. Den Haag: Rathenau Instituut 1999, studie 38.

¹⁰ Zuuren FJ van. Neutraliteit in de praktijk van genetische counseling. *Tijdschrift voor Geneeskunde en Ethiek* 6, nr.3 (1996), p.77-81. Michie S, Bron F, Bobrow M, Marteau TM. Non-directiveness in genetic counseling: an empirical study. *Am J Hum Genet* 60 (1997), p.40-47.

treffen tussen twee individuen die in moreel opzicht zijn aangewezen op hun eigen subjectieve opvattingen. Dit is een onjuiste voorstelling van zaken. De counselingsituatie zelf is drager van morele waarden. De praktijk zelf bestaat met het oog op een moreel doel. En dat is niet zuiver en alleen informatieverschaffing 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 counselingspraktijk. Hij wil en doet dat misschien niet als individu, maar hij doet het onvermijdelijk als counselor. Daarom is het ook van belang dat die counselingspraktijk gestuurd wordt door *bovensubjectieve* waarden en normen, die counselor en hulpvrager gezamenlijk in concrete gevallen trachten te concretiseren. Temeer nu door het presymptomatisch onderzoek steeds meer ziekten en aandoeningen met genetische counseling te maken krijgen en de invloed van de genetica op het leven en de samenleving toeneemt, is voortgaande bezinning op de daarin belichaamde moraal en op de invulling van respect voor de hulpvrager, gewenst. Dit geldt wel heel sterk wanneer PSO plaatsvindt bij de ongeboren menselijke vrucht.

3.2 Prenataal presymptomatisch onderzoek

De toenemende kennis van genetische aanleg voor aandoeningen en eigenschappen kan ook leiden tot uitvoeriger mogelijkheden van prenatale diagnostiek en preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). (Dit laatste behelst onderzoek van het menselijke embryo dat via in vitrofertilisatie 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 zeer uitgebreid genetisch onderzoek mogelijk gaan maken.¹¹ Dan zou de mogelijkheid kunnen ontstaan dat men uit een groot aantal (verscheidene tientallen) embryo's, na uitvoerig genetisch onderzoek, die embryo's uitselcteeert voor implantatie die de meest gewenste genetische informatie bevatten (althans ten aanzien van de onderzochte genen). De Amerikaanse molecuair 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 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.¹² 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 meer 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. En de recente regeringsvoorstellen inzake legalisering van late abortus en van euthanasie, ook bij minderjarigen op hun eigen verzoek, kunnen bijdragen aan een

¹¹ Jochemsen H. Embryo-onderzoek ten gunste van IVF en pre-implantatie genetische diagnostiek? *Pro Vita Humana* 5, nr. 6 (1998), p.159-163.

¹² Silver L. *Sleutelen aan de schepping. Het ontwerpen van menselijk leven in het nieuwe millennium*. Ten Have 1997, p.173-206.

moreel en geestelijk klimaat waarin voor een dergelijke verdergaande ontwikkeling van prenatale selectie.

Een meer principiële vraag dan de vraag naar de kans op zo'n 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).

3.3 Geneesmiddelen en voorschrijfbeleid

Een geheel andere ontwikkeling die zich op het klinische niveau, en niet alleen in de KGC, 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.¹³ En 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.¹⁴

Op ten minste 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 één 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 FH). Nieuwe technieken die worden ontwikkeld (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 gaan 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.

¹³ Richmond MH. *The implications of genetics and genomics for healthcare and the pharmaceutical industry*. University College London, 1999.

¹⁴ Zie bijvoorbeeld: Gentherapie. *Pharmaceutisch Weekblad Special* 134, nr.26 (1999), p.886-911; en: Banga JD. *Ned Tijdschr Geneesk* 144, nr.3 (2000), p.113-116. Daarnaast is er de zgn kiembaangentherapie waarbij de genetische modificatie wordt uitgevoerd bij geslachtscellen of het vroege menselijke embryo, met alle problemen van dien. Een uitvoeriger bespreking ligt buiten het bestek van dit artikel; zie verder: Jochemsen H (red.) *Toetsen en begrenzen*. Lindeboomreeks dl. 12. Amsterdam: Buijten en Schipperheijn 2000, p.192-187 en 194-200.

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. Dat is de vraag naar de octrooieerbaarheid van DNA-sequenties. Een belangrijk element in de HGP-presentatie van Clinton and Blair was dat meegedeeld kon worden dat twee concurrerende kampen in het sequencen proces hadden afgesproken samen te gaan werken. 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 begonnen in hoog tempo bepaalde potentieel belangrijke stukken DNA te sequencen. Op bepaalde DNA-sequenties vroeg Venter vervolgens octrooi (patent, in het Engels) 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 dienen geen particuliere eigendomsrechten op te rusten, meent men. Zij kregen steun van Clinton en Blair en andere regeringsleiders, mijns inziens terecht. Nu is het in de VS mogelijk om een bekende DNA-sequentie te octrooieren. The US Patent and Trademark Office heeft tot nu toe reeds omstreeks 2000 gen octrooien toegekend en is liggen meer dan 25000 aanvragen op erkenning te wachten.¹⁵ 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. Deze procedure is (per eind juli 2000) nog niet afgerond, maar inmiddels is het Kabinet wel bezig met de uitwerking van die Richtlijn in nationale wetgeving. Ook in Europa is op dit punt de strijd nog niet gestreden. Men kan zich afvragen of het octrooirecht, dat is ontwikkeld voor technische vindingen, wel voldoet voor deze nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde en biotechnologie waarin met levende wezens wordt gewerkt.

4. Kwesties op maatschappelijk en beleidsniveau.

Hierbij gaat het om processen en kwesties die zich kunnen voordoen op het vlak van de instituties en maatschappelijke verhoudingen.¹⁶ Door de toenemende mogelijkheden van (presymptomatisch) genetisch onderzoek, zijn op dit niveau onder meer de volgende kwesties aan de orde.

¹⁵ Volgens: Carol Clark. *On the threshold of a brave new world*. CNN Specials -blueprint of the body: overview. Internet: www.cnn.com/specials/2000/genome/story/overview

¹⁶ Zie over deze thematiek ook: Jochemsen H, 1998, zie noot 3.

4.1 Testbeleid

Is het wenselijk de presymptomatische genetische tests alleen te laten uitvoeren door daartoe gespecialiseerde instellingen en personen, (op dit moment de klinisch genetische centra) of kunnen bepaalde tests vrij op de markt worden gebracht? In het Verenigd Koninkrijk en de VS kunnen mensen op bepaalde plaatsen geheel uit eigen initiatief bepaalde genetische tests laten uitvoeren, soms via een aanbod op Internet. Het beleid in Nederland tot nu toe is dat alleen de KGC dergelijke tests mogen uitvoeren. Het voordeel daarvan is dat de kwaliteit goed bewaakt kan worden en dat in principe adequate counseling en begeleiding geboden kan worden. Dit is van belang omdat, zoals het psychologisch onderzoek aantoonde, de uitslag van genetisch onderzoek diepingrijpend kan zijn voor mensen en voor hun relaties. Mensen met zeer belastende kennis opzadelen, ook al is het formeel op hun verzoek, zonder goede begeleiding te bieden, moet als slechte praktijkvoering aangemerkt worden. Tegelijkertijd is het de vraag of met de groeiende mogelijkheden dit onderzoek wel beperkt kan worden tot de KGC. Reeds nu vindt er buiten de regelingen om soms DNA-onderzoek plaats in andere gezondheidszorg- instellingen.¹⁷ En is in onze moderne 'grenzeloze' samenleving een verdergaande liberalisering van tests wel tegen te houden? Het aantal zelftests neemt toe. Op dit vlak lijkt mij een nauwgezette bewaking van de ontwikkelingen nodig, in samenhang met voortgaand onderzoek naar de reacties van mensen en samenlevingsverhoudingen op genetische kennis. Het hoeft geen wet van Meden en Perzen te zijn dat genetische tests alleen door KGC uitgevoerd moeten worden. Waar het op aankomt, is dat patiënten niet met belastende kennis in de kou gelaten worden. Een aanbod van tests zal dus altijd gepaard moeten gaan met een aanbod van goede counseling.

Belangrijker nog dan de vraag wie tests gaan aanbieden is de vraag of er behalve op medisch-technische criteria ook niet een beoordeling moet zijn van tests op ethische en maatschappelijke criteria. In elk geval voordat ze door het gezondheidszorgcircuit worden aangeboden. Moet de ontwikkeling op haar beloop worden gelaten of dienen maatschappelijke organisaties, bijvoorbeeld beroeps- en/of patiëntenorganisaties of de overheid hier sturend op te treden? In het eerste geval zullen het aanbod van technische mogelijkheden en de vraag van een eventueel kleine groep gebruikers een beslissende invloed hebben op de onderhavige ontwikkelingen en daarmee op de ontwikkelingen in de samenleving als geheel. Ruimte geven aan bepaalde 'autonome' keuzen kan zo een beïnvloeding of zelfs beperking betekenen van keuzen van anderen. Het lijkt mij wenselijk dat er t.a.v. het beschikbaar komen van tests een beleid wordt ontwikkeld en geïmplementeerd, waarbij voor het publiek inzichtelijke normen en procedures worden gehanteerd. Misschien kan in dit verband de door de VSOP en anderen bepleite Nationale Commissie Erfelijkheid en Gezondheidszorg een rol vervullen.¹⁸

4.2 Prenatale diagnostiek en maatschappelijke verhoudingen

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

¹⁷ Zie Gezondheidsraad 1998, zie noot 7, p.119, 120.

¹⁸ Zie Poortman Y. Omgaan met risico's. In: Zwieten en Kalden, zie noot 1, p.54.

leiden tot een beperking van de autonomie van anderen die dergelijke tests niet willen en eigenlijk niet voor die keuzen geplaast willen worden.¹⁹

Een algemenere vraag is wat een eventueel groeiende toepassing van prenatale selectie betekent voor de beleving van de ouder-kind relatie en van het ouderschap en vooral het moederschap, en voor de aanvaarding van kinderen en voor hechtingsprocessen die van invloed zijn op later gedrag.²⁰

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

4.3 Ongewenst maatschappelijk gebruik

Resultaten van (presymptomatisch) genetisch onderzoek betreffen risico's op bepaalde aandoeningen. Dergelijke risico's kunnen medisch gezien interessant zijn met het oog op preventieve maatregelen. Maar ook in allerlei maatschappelijke verbanden spelen gezondheidsrisico's een belangrijke rol. Hier valt vooral te denken aan levens- en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen en aan arbeidscontracten. Uitsluiting van relatief hoge risico's kan verzekeraars en werkgevers financieel voordeel opleveren. Momenteel is het wettelijk verboden om in maatschappelijke verbanden te vragen naar genetische tests of naar kennis over bestaande genetische risico's; voor levensverzekeringen geldt dit tot een verzekerd bedrag van f 300.000. Maar de uitvoeringsregeling van deze wet heeft nog een voorlopig karakter en een definitieve regeling lijkt moeilijk te realiseren.

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

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

4.4 Nieuwe praktijken?

¹⁹ Zie hierover: Zuuren FJ van, Folmer KCF. The option of prenatal diagnosis and the social image of individuals with a disability. In: EAB de Graaf et al. (red.) *Down Syndrome behind the dykes*. Amsterdam: Free University Press 1998:29-34; Reinders JS. *Moeten wij gehandicapt leven voorkomen? Ethische implicaties van beslissingen over kinderen met een aangeboren of erfelijke aandoening*. Pre-advies Nederlandse Vereniging voor Bio-ethiek, 1996. Jochimsen H. Prenatale diagnostiek en de maatschappelijke positie van mensen met een aangeboren aandoening. *Pro Vita Humana* 4, nr. 4 (1997), p.87-90.

²⁰ Vgl. Schmidt K. Programmed at birth. *NewScientist* 163, nr. 2195 (1999), p.26-31.

Gespecialiseerde geneeskundige praktijken ontstaan vaak rond bepaalde nieuwe technieken. De mogelijkheid om enkele stofwisselingsziekten te diagnosticeren leidde tot het systematisch aanbieden van de hielprik aan pasgeborenen. De mogelijkheid van vruchtwaterpunctie leidde tot de praktijk van prenatale diagnostiek, etc. Zo hebben de kennis van de humane genetica en van erfelijke achtergronden van bepaalde ziekten, alsmede de ontwikkeling van diagnostische mogelijkheden geleid tot de praktijk van de klinische genetica.²¹ Het valt te verwachten dat de ontwikkeling van het presymptomatisch genetisch onderzoek ook nieuwe praktijken zal oproepen. We zagen dat momenteel het DNA-onderzoek ook al buiten de KGC voorkomt. De individualisering van risico's en mogelijkheden van diagnostiek en behandeling die zich vermoedelijk zal voordoen, kan een verschuiving teweegbrengen binnen de gezondheidszorg. Namelijk een verschuiving van behandeling en verzorging van zieken, naar een facilitering van individueel gezondheidsmanagement, dat inhoudt tijdige diagnostiek, individueel preventie- en therapiebeleid en leefstijladviezen. Mogelijk ontstaan hiervoor gespecialiseerde instellingen.

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

5. Ethische kwesties op cultureel niveau

5.1 Theorie en praktijk

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

Wetenschap en techniek geven evenwel een bepaalde *herformulering* van problemen. In wetenschappelijke benaderingen worden de mens en zijn gedrag geobjectiveerd, geanalyseerd en met behulp van theorieën en modellen verklaard. Bijvoorbeeld problemen van criminaliteit, die in eerste instantie als morele problemen worden ervaren, worden geherformuleerd tot vragen naar sociale en biologische determinanten van gedrag en mogelijkheden van gedragsbeïnvloeding. (Dit geldt in sterke mate voor de biologische psychologie en de sociobiologie).²² Zolang men zich de beperkingen van het wetenschappelijke kader bewust is, kan deze werkwijze prima dienen voor het verkrijgen van inzicht in bepaalde functionele samenhangen. Op basis hiervan kan men dan gaan zoeken naar bepaalde interventies. Maar bij verzelfstandiging en reïficatie van de modellen en de 'determinanten' van gedrag dreigen mensen behandeld te worden overeenkomstig de abstracte modellen. Dit houdt altijd een miskennis in van de volle werkelijkheid van het menselijke bestaan. In het bovenstaande voorbeeld bestaat dan een risico van (te) vergaande biologisering en op basis hiervan 'therapeutisering' van menselijk gedrag en verantwoordelijkheid. De geschiedenis van de eugenetica vormt op dit punt een leerzame illustratie.

In de hedendaagse klinische praktijk en in de politiek wordt eugenetica als van boven opgelegd beleid inzake voortplanting en genetische verbetering van populaties, ondubbelzinnig

²¹ Voor een beschrijving van de opkomst van die praktijk zie: Nelis A. *DNA-diagnostiek in Nederland. Een regime-analyse van de ontwikkeling van de klinische genetica en DNA-diagnostische tests, 1970 tot 1997*. Twente University Press 1998.

²² En recente publicatie die de toegenomen belangstelling op dit gebied illustreert is: Neuvel K. *Wee de genen. Over de biologische fundamente van het menselijk gedrag*. Zoetermeer: Meinema 2000.

afgewezen. In de klinische praktijk krijgt die afwijzing gestalte door het zgn. non-directief counselen. Maar we zagen reeds dat in de praktijk het counselen niet in alle opzichten non-directief is: er is m.n. een procedurele directiviteit, namelijk naar voortgaand gebruik van medische-technische tests/mogelijkheden. Dit kan een nieuwe moraal creëren met bijbehorende sociale druk tot het gebruiken van genetische tests (zie hierboven). Het lijkt mij allerminst ondenkbaar dat dit leidt tot een ontwikkeling waarin de (klinische) genetica een instrument wordt van de realisering van een ideaal van gezondheid en 'voortplantingsgezondheid'?

5.2 Genen en omgeving

Mede in samenhang met het Humaan Genoom Project bestaat momenteel veel aandacht voor moleculair-biologische benadering van genen en hun effecten op het fenotype (waartoe aandoeningen en ook gedrag behoren). Dit leidt met name in de media op zijn minst tot de suggestie dat niet alleen bij aandoeningen, maar ook in gedrag een sterke genetische component aanwezig is. Kortweg gezegd: het gezondheidsideaal en het (wetenschappelijk-technische) beheersingsideaal manifesteren zich momenteel in het medische denken en het culturele klimaat vooral in een proces dat wel geneticalisering is genoemd. Hiermee wordt bedoeld het proces dat steeds meer verschijnselen in het menselijk bestaan onder de invloedssfeer van de genetica worden gebracht.²³ Hier speelt de aloude kwestie van de verhouding tussen 'nature' en 'nurture', tussen de bijdrage van erfelijkheid en van milieu op het fenotype. In dit verband wil ik er slechts enkele opmerkingen over maken.

a) Het probleem zelf komt voort uit een bepaalde benadering van levende organismen en van erfelijkheid. Een benadering waarin de verschijningsvorm van organismen (hun fenotype) gedacht wordt als het gevolg van 'interne' genetische invloeden en externe milieu-invloeden. Deze twee typen invloeden worden daarbij in eerste instantie gezien als onafhankelijk van elkaar.²⁴

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

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

²³ Zwieten M van, Have H ten. Geneticalisering: een nieuw concept. *Medisch Contact* 53, nr.12 (1998), p.398-400.

²⁴ Een kritiek op de kwantitatieve genetica die eigenschappen herleidt tot erfelijke en omgevingsinvloeden is dan ook dat de gebruikte methoden ongevoelig zijn voor interacties tussen die twee typen factoren; uitgebreider hierover zie: Jochimsen, 1998, zie noot 3, p.24.

van omgevingsbeheersing vragen. Groeiende genetische kennis zou zo juist tot groeiende sociale controle en disciplineren kunnen leiden.

d) Op basis van een elders gepresenteerd model wil ik over de verhouding tussen genen en eigenschappen het volgende naar voren brengen.²⁵

- i) In levende organismen zijn twee (bij micro-organismen en planten), drie (bij dieren) of vier (bij mensen) kwalitatief verschillende substructuren te onderscheiden, te weten een fysisch-chemische, een biotische en een psychische substructuur en een normatieve handelingsstructuur. Deze substructuren zijn kwalitatief verschillend en dus niet tot elkaar te herleiden. Eigenschappen en gedragskenmerken zijn dan ook niet eenduidig causaal uit DNA-sequenties te verklaren. Wel is het zo dat een lagere substructuur aan de daarboven liggende (sub)structuur bepaalde mogelijkheden biedt en beperkingen oplegt.
- ii) Een directe en eenduidige herleiding van gedrag en bijvoorbeeld psychische stoornissen tot DNA-sequenties kan *ook* niet omdat die twee zaken twee verschillende soorten van kennis vertegenwoordigen. Aan de ene kant is er de moleculair-wetenschappelijke kennis die is verkregen door toepassing van een aantal abstracties waardoor van het ene unieke geval in diens unieke omstandigheden werd afgezien. Aan de andere kant is er de klinische diagnose van een individuele patiënt. Bij het stellen van een individuele diagnose wordt wetenschappelijke kennis niet maar zonder meer toegepast, maar opgenomen in een cognitief proces dat zich niet kenmerkt door reductie en objectivering, maar door herkenning en oordeelsvermogen waardoor wetenschappelijke kennis wordt opgenomen in een breder kader van gegevens, inzichten en betekenissen.²⁶ Bijvoorbeeld, in hoeverre schizofrenie genetisch is bepaald, is afhankelijk van de klinische definitie van schizofrenie. Hiermee wordt niet ontkend dat op het niveau van populaties een statistisch verband kan bestaan tussen bepaalde DNA-sequenties en het voorkomen van (een bepaalde klinische definitie van) schizofrenie. Maar een statistisch verband op populatie niveau betekent nog geen oorzakelijke verklaring in het individuele geval. Het voorkomen van een vrij nauwe relatie tussen bepaalde mutaties en een bepaalde aandoening doet dit epistemologische bezwaar niet teniet. Het betekent slechts dat in sommige gevallen het aantal variabelen zo klein is dat er tussen mutatie en aandoening feitelijk een nauwe correlatie bestaat..

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

5.3 *Spanning*

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

²⁵ Zie Jochimsen 1998, noot 3, p. 24-29. Dit is een toespitsing van het antropologische model van H. Dooyeweerd.

²⁶ Zie: Jochimsen H, Glas G. *Verantwoord medisch handelen*. Lindeboomreeks deel 10, Amsterdam: Buijten en Schipperheijn 1997, hoofdstuk 4; zie ook Have H ten. *Ziekte als wijsgerig probleem*. *Wijsgerig Perspectief* 25, nr.1 (1984), p.5-12.

ervarende mens die vanuit deze ideologie het lichaam, inclusief genetische aanleg, organen en voortplantingsfuncties, volledig dreigt te instrumentaliseren en daarmee ook zijn eigen bestaan geweld aan te doen.

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

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

Samenvatting

Het HGP is een internationale gecoördineerde onderzoeksinspanning van instanties en onderzoekers uit vooral de VS, Japan en West-Europa tot opheldering van de opbouw van het erfelijkheidsmateriaal van de mens, het DNA. Dit project nadert zijn afronding. Dit is een mijlpaal in het medisch-biologische onderzoek. Tegelijkertijd moet die kennis op zichzelf gerelativeerd worden: kennis van de structuur van het menselijk erfelijkheidsmateriaal zegt op zichzelf nog niets over de mens. Wel zullen de implicaties ingrijpend zijn. De verkregen kennis biedt mogelijkheden om voor steeds meer aandoeningen eventueel bestaande erfelijke aanleg vast te stellen en om statistische verbanden op te sporen tussen erfelijke informatie en aanleg voor (later in het leven optredende) aandoeningen (presymptomatisch testen). De verkregen en nog te verkrijgen kennis biedt positieve en negatieve toepassingsmogelijkheden:

- a) vroegtijdige diagnostiek met in een toenemend aantal gevallen mogelijkheden van vroegtijdig preventief of therapeutisch ingrijpen. Wel is het zo dat de groeiende mogelijkheden van presymptomatisch testen mensen voor soms zeer moeilijke keuzen plaatsen. Goede informatie en een aanbod van psychologische begeleiding dient dan ook voorwaarde te zijn voor testen.
- b) naar verwachting goede aanknopingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en geneeswijzen (vormen van gentherapie) en voor een beter geneesmiddelengebruik. De verwachtingen op dit punt lijken voor de korte termijn overspannen te zijn.
- c) toenemende mogelijkheden van prenatale en preïmplantatie genetische diagnostiek en daarmee verbonden de mogelijkheid van doding van de menselijke vrucht met een (ernstige) aandoening. Wanneer van deze mogelijkheden steeds meer gebruik zou worden gemaakt kan daardoor de keuzevrijheid van ouders om niet van die diagnostiek gebruik te maken, en de zorg voor mensen met een aangeboren aandoening of handicap onderdruk komen te staan.
- d) misbruik in maatschappelijke verbanden, met name bij bepaalde verzekeringen, arbeidsovereenkomsten, eventueel zelfs ziektekostenverzekeringen, met daaraan verbonden achterstelling van mensen met een verhoogd genetisch risico.

Op een aantal punten bestaat beschermende wet- of regelgeving (a en d), op andere niet of nauwelijks (c) Bewaking van de ontwikkelingen ook door de overheid, en waar nodig extra maatregelen, is wenselijk.

Maar in het huidige sociaal-culturele en politieke klimaat ligt dit niet op alle punten voor de hand. Er is sprake van individualisering en liberalisering van de sociale zekerheid en een vermaatschappelijking van de gezondheidszorg waarbinnen calculerend burgers voor zichzelf moeten opkomen. In de geneeskunde en de samenleving bestaat, mede t.g.v. het HGP, een sterke concentratie op genetische 'oorzaken' van aandoeningen als aangrijpingspunt voor behandeling en beheersing. Dit alles behelst de dreiging van een marginalisering van hen die niet (meer) zo calculerend kunnen zijn in maatschappelijke verbanden en het gebruik van medische mogelijkheden. Dit wil zeggen, van hen die juist het meeste bescherming en zorg behoeven. Voor christenen in allerlei verbanden ligt hier een grote verantwoordelijkheid.

De auteur is directeur van het Prof.dr. G.A. Lindeboom Instituut en bijzonder hoogleraar medische ethiek.

website: www/lindeboominstituut.nl

Dit artikel is verschenen als:

H Jochimsen. Hoe humaan is het humaan genoom project? *Radix* 26 (2000) nr. 3, p.137-158.