

## Inleiding

### *Leidt kennis over het genoom tot beloftes of tot belasting?*

Dit boek is tot stand gekomen naar aanleiding van een symposium van de Medische afdeling van het Thijmgenootschap dat als titel 'De imperatief van het genoom' meekreeg. Deze titel is gebaseerd op de eronder liggende gedachte dat de mens in zijn leven dwingend wordt bepaald door zijn genoom, het erfelijke materiaal dat zich in al zijn cellen bevindt. Maar is dat inderdaad het geval? Gaandeweg is ons duidelijk geworden dat, zo er een imperatief mocht zijn, deze veel genuanceerder moet worden beoordeeld. Natuurlijk zijn er eigenschappen van het genoom die een imperatief in zich hebben. Anders zouden wij er niet zijn. Maar om analoog aan 'wij zijn ons brein' ook te zeggen dat 'wij ons genoom' zijn, is gelukkig te beperkt. Wij zijn ons genoom in relatie met onze omgeving. Als wij het over het dwingende hebben, dan gaat het om ziek worden, afwijkingen en gebreken hebben, dus omstandigheden die ons van oudsher gewoon overkomen. Dit 'ons overkomen', waar we door de eeuwen heen aan gewend zijn geraakt, wordt vaak de contingentie van het bestaan genoemd en werd vroeger vooral bovennatuurlijk verklaard. Wij zijn als postmoderne mens uiteraard zeer geïnteresseerd in een rationele verklaring voor deze contingentie omdat wij een bovennatuurlijke verklaring niet gemakkelijk meer accepteren. De volgende vraag is dan of de contingentie inderdaad verklaard kan worden. Nu zich die kans lijkt voor te doen, omdat het gevoel zich opdringt dat we heel dicht bij

de basis van het leven zijn gekomen, rijzen er vragen waarop wij antwoorden zoeken die ons heel lang verborgen zijn gebleven. Maar is het wel zo fijn om te weten dat één plus één ook twee is als het ons lot betreft? Of is ook hier de uitkomst niet een optelsom van gegevens? Kortom, vragen die heel menselijk zijn maar waarvan de antwoorden ons wel degelijk uit balans kunnen brengen.

Indien zich op wetenschappelijk gebied nieuwe ontwikkelingen voordoen, ontstaat er niet zelden roering in de maatschappij. In de *advancing border* van nieuwe ontwikkelingen vinden vrijwel altijd reacties plaats. Sommige mensen staan open voor nieuwe dingen, anderen zijn erop tegen, de meesten wachten af in welke richting de stroom zal gaan. Dit is ook het geval rondom de voortgang van het genomonderzoek het laatste decennium. Het Human Genome Project dateert van november 1989; ruim tien jaar later was het gehele menselijke genoom in kaart gebracht. Het vaststellen van de volgorde van het menselijk genoom werd in juni 2000 door de Amerikaanse president Bill Clinton omstandig aangekondigd en futurologen hielden niet op de mooiste voorstellingen te maken van de mogelijkheden die de nieuwe kennis zou kunnen opleveren.

Tegelijk rijst dan de vraag wat het zal betekenen indien we weten welke genen verantwoordelijk zijn voor ziekten of voor gedrag of voor de lengte van het leven. Kan de persoonlijke toekomst worden voorspeld uit het lezen van de genen? Kan er, indien de toekomst onfortuinlijk lijkt, ook wat aan worden gedaan? Want de eerste gedachte van de modern denkende mens is als het om ziekten en gebreken gaat: kunnen we er wat aan doen in de zin van manipuleren?

In de praktijk betekende de ontrafeling van het menselijke genoom dat de volgorde van de basen in de genen was bepaald. Dat betekende echter nog niet dat men ook precies weet wat die kennis nu voor de mens inhoudt. Het aanvankelijke optimisme is gaandeweg toch wel getemperd. In

de eerste plaats bleek al gauw dat het menselijke genoom wat betreft zijn omvang helemaal niet bijzonder was. De mens, de kroon der schepping, blijkt 20.000-25.000 genen te hebben, terwijl de rondworm *Caenorhabditis elegans* met een lengte van één millimeter er ongeveer evenveel heeft. Men was eerder ervan uitgegaan dat de mens er ongeveer 100.000 zou hebben wegens zijn complexiteit.<sup>1</sup> Het bleek bovendien helemaal niet zo te zijn dat één gen verantwoordelijk is voor één uitingvorm in een organisme dat het gen in zijn cellen heeft. Vaak gaat het om een combinatie van genen die een eigenschap zichtbaar maken of tot expressie brengen, en dan ook nog niet altijd maar bijvoorbeeld alleen door een bepaalde invloed vanuit de omgeving. Dat maakt het ook erg moeilijk de zogenaamde *personalised medicine* in de praktijk te brengen. Het bleek bijvoorbeeld dat voor een hartaandoening verantwoordelijk geachte genen helemaal niet hartziekten konden voorspellen. Een Amerikaans onderzoek bij vrouwelijke patiënten met hartafwijkingen was niet in staat de genetische afwijkingen aan te wijzen die er eerder voor verantwoordelijk werden geacht.<sup>2</sup>

We hebben in dit boek een aantal bijdrages gebundeld van auteurs die vanuit hun specifieke vakgebied hebben nagedacht over de mogelijkheden en de problemen die in het licht van de ontwikkelingen op het gebied van de humane genetica zijn ontstaan. Het is er ons vooral om te doen geweest te laten zien dat nieuwe ontwikkelingen vaak nieuwe en onverwachte vragen oproepen. De eerste helft van het boek gaat vooral over de dagelijkse praktijk, in de tweede helft wordt vanuit verschillend perspectief ingegaan op filosofische en ethische aspecten van de nieuwe op het menselijke genoom gerichte wetenschap. Wij hopen dat de lezer zich door dit boek bewust wordt van de vragen die deze wetenschappelijke ontwikkeling oproept. Of we hier meer van beloftes dan wel van belasting moeten spreken, zal ieder voor zich kunnen uitmaken.

Het eerste hoofdstuk behandelt ‘technische’ aspecten en voorbeelden van de recente ontwikkelingen in de humane genetica, gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek van de afdeling Humane genetica van het UMC St Radboud te Nijmegen. Het blijkt dat veel erfelijke stoornissen die op één enkele genafwijking berusten (monogene ziekten), zich niet zelden manifesteren als gevolg van een mutatie en zich dus zomaar in een familie kunnen voordoen zonder dat er sprake is van familiair voorkomen. Zo’n mutatie kan zich zomaar voordoen. Het genoom is onderhevig aan veranderingen door wat voor oorzaak dan ook en bevindt zich niet in een stabiele toestand. Toch is voor talloze ziektes kennis van het genoom de start, om van daaruit de volgende stappen naar het ontstaan van ziekte te kunnen begrijpen. Er is in dat opzicht nog een lange weg te gaan.

In de tweede bijdrage legt de internist-farmacoloog Bas Schouwenberg uit wat de nieuw verworven kennis betekent voor de werking van geneesmiddelen. Wij zien dat de interactie tussen een geneesmiddel en het lichaam van de patiënt, dus de werking of de bijwerking, ook door het genoom wordt bepaald en dat er personen zijn bij wie een middel niet werkzaam kan zijn. Maar we zien ook dat sommige middelen heel schadelijk kunnen uitpakken. Het lijkt dus zinvol te zijn om met een genoomanalyse vast te stellen of een middel werkzaam of schadelijk is of niet. Dat kan ongelukken voorkomen en tegelijkertijd sterk kostenbesparend werken indien het om dure geneesmiddelen gaat. Maar ook wordt duidelijk dat de *personalised medicine* op basis van farmacogenetica nog een lange weg te gaan heeft.

In de derde bijdrage laat de huisarts Maria van den Muijsenbergh zien welke consequenties de kennis over genetica heeft voor de dagelijkse praktijk. De kennis is helemaal niet waardenvrij, maar dwingt mensen tot het maken van keuzes, met name over de vraag of zij willen weten wat hun genoom voor hen in petto heeft. Mensen die vaak niet eens patiënten zijn, maar het kunnen worden.

Voor een volgende bijdrage vonden wij een patiënt bereid haar verhaal over de confrontatie met een familiale aandoening te verwoorden. Haar aandoening bleek te berusten op een genmutatie die achteraf gezien ook in de familie bleek voor te komen. We krijgen het idee wat het betekent om op jonge leeftijd geconfronteerd te worden met een erfelijke kwaadaardige ziekte. Manifestatie op een jonge leeftijd is een typisch kenmerk van het erfelijk zijn van een aandoening. We hebben het verhaal zonder commentaar weergegeven. Het maakt duidelijk welke reacties in de familie het vinden van een mutatie losmaakt. Sommigen willen niet weten of ze een verhoogde kans op kanker hebben omdat die kennis hun leven verstoort. Hun carrière kan er mogelijk door worden belemmerd, het kan om zakelijke of financiële redenen misschien niet verstandig zijn of men wil het leven liever nemen zoals het komt. Maar hoe ziet men dan zijn of haar verantwoordelijkheid ten aanzien van het nageslacht? Juiste antwoorden op deze vragen zijn niet te geven.

Vervolgens zet de chirurg Theo Wobbes uiteen hoe men tot op heden met erfelijke aandoeningen omging als het chirurgisch te corrigeren afwijkingen betrof. De mens heeft altijd naar een technologische oplossing voor gebreken gezocht. Chirurgische behandeling is daarvan een duidelijk voorbeeld. De hoop is dat door de kennis over het genoom de mogelijkheid zal ontstaan niet het fenotype, dus datgene wat er is te zien van een afwijkend genoom, te behandelen maar het genotype zelf. Voorlopig is het echter nog niet zover en bestaat nog slechts de mogelijkheid uit voorzorg organen te verwijderen, om onder het door het genoom bepaalde lot uit te komen. Het gaat hier om ingrijpend medisch handelen terwijl er nog geen sprake is van ziekte, maar slechts van een kans op ziekte. Hiermee verandert de klassieke arts-patiëntrelatie.

Daarna schetsen de ethici Guido de Wert en Wybo Dondorp de mogelijke ethische implicaties indien het genoom echt toegankelijk wordt voor analyse. Als het straks

mogelijk is iemands hele genoom te analyseren, wat doen we dan met niet-welgevallige bevindingen? Wat moet men met de wetenschap dat iemand een ziekte kan krijgen die niet te behandelen is? Moet die informatie worden meegegeeld of achtergehouden? Hoe maken we daar afspraken over? En wat te doen met plannen voor een genoombrede screening van pasgeborenen? Het zal veel kennis opleveren, maar is die wel gewenst?

In het zevende artikel zet Hub Zwart als filosoof de ontwikkelingen in de genetica in een filosofisch historisch perspectief. Hij laat duidelijk zien dat het Human Genome Project de val heeft ingeluid van het genetisch determinisme, de gedachte inhoudend dat het genoom ons doen en laten geheel bepaalt. We hebben geen verklaring voor de mens als we alleen naar zijn genoom kijken. Het eigene van de mens is het resultaat van zelfarbeid, zoals hij dat noemt. Maar dat wil niet zeggen dat het persoonlijke genoom uiteindelijk geen bron van informatie kan blijken voor het proces van zelfarbeid.

De juriste en arts Carla Sieburgh bespreekt vervolgens de juridische aspecten: kan een kind zijn ouders aanspreken op de schade ten gevolge van een keuze tijdens of na de zwangerschap? Is er dan sprake van aansprakelijkheid? Is de keuze van een ouder per definitie een juiste keuze? Ook hier worden geen pasklare antwoorden gegeven, maar duidelijk wordt dat aan keuzes verantwoordelijkheden kleven en mogelijke consequenties voor degene die de keuze maakt.

Tot slot gaat de filosoof en ethicus Tsjalling Swierstra in op de problemen die kunnen ontstaan als menselijk genetisch materiaal in data/biobanken wordt opgeslagen. Hij laat zien dat privacy een recent begrip is waarvoor we daarom ook nog geen Nederlands woord hebben. Dit begrip is in de loop der jaren steeds belangrijker geworden, zozeer zelfs dat de patiënt soms gezien wordt als potentieel slachtoffer van een medisch-wetenschappelijk-technocratisch-industrieel complex. Swierstra introduceert daar-

entegen het begrip *knowingly and deliberately uninformed consent* als manifestatie van echt altruïsme waarbij mensen hun lichaamsmateriaal afstaan voor de wetenschap zonder beperkingen. Een dergelijke bereidheid om het algemeen belang te dienen getuigt volgens hem van burgerschap.

Dit boek moge duidelijk maken dat nog veel onderzoek moet worden verricht om de eigenschappen van het genoom te doorgronden, en dat hoe dan ook kennis van het genoom tot veel juridische en ethische vragen leidt omtrent de wijze waarop mensen prudent met deze kennis om kunnen gaan. Zo blijkt deze ontwikkeling zowel een belofte als een belasting te kunnen betekenen.

#### NOTEN

- 1 Het was de Nobelprijswinnaar Walter Gilbert (1932) die op dit getal was uitgekomen. Hij won de prijs voor scheikunde in 1980. Zie ook in deze bundel de bijdrage van Hub Zwart.
- 2 N.P. Paynter, A.R. Sharrett, T.A. Louis, W. Rosamond, A.R. Folsom, J. Coresh, Paired comparison of observed and expected coronary heart disease rates over 12 years from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. In: *Annals of Epidemiology* 20(2010), p. 683-90.