

Genomica en gezondheidszorg - science fiction wordt science reality

In Nederland zijn analyses over het postgenomic era hard nodig

Jaap van der Stel
25 februari 2003

Op 25 april 2003 is het precies vijftig jaar geleden dat James D. Watson en Francis Crick in *Nature*, in iets meer dan één pagina, een model van de structuur van deoxyribonucleic acid (DNA) beschreven.¹ De ontdekking van de structuur van het DNA – de 'dubbele helix' – heeft een diepgaande invloed gehad op de wetenschap en onze cultuur. Toch staan we nog maar aan het begin van de gevolgen van deze ontdekking.

Het heeft vijftig jaar geduurd voordat wetenschappers in staat waren de code van het humane DNA te ontcijferen. Een *draft* daarvan is enkele jaren terug gereedgekomen. Naar verwachting wordt dit jaar de definitieve versie gepubliceerd. En daarna neemt het *postgenomic era* zijn intrede: de fase waarin heel systematisch wordt uitgezocht welke functies de tienduizenden genen hebben, voor welke eiwitten de genen coderen, wat de ruimtelijke structuur van al die eiwitten is, én hoe de vele moleculen zodanige op elkaar inwerken dat daar uiteindelijk een mens uit te voorschijn komt. Zonder de hulp van zeer krachtige computers en enorme databestanden zal dit werk nooit lukken – maar de vooruitzichten zijn gunstig.

Kennisbelang gaat hier hand in hand met praktische belangen. De biotechnologie maakt grote kans in de komende decennia de belangrijkste economische sector te worden. Haar producten zullen een steeds grotere invloed krijgen op het dagelijks leven van iedereen. De onderzoeksresultaten zullen de komende jaren bovendien steeds sneller hun toepassing vinden in nieuwe technieken voor de gezondheidszorg. De uitwerking daarvan zal vele malen groter zijn dan de revolutionaire ontwikkelingen die we de afgelopen vijftig jaar in de geneeskunde hebben gezien.

Voorspellende en preventieve geneeskunde

Allereerst kunnen we verwachten dat de geneeskunde haar voornamelijk 'curatieve' gezicht zal verliezen. Het accent zal meer komen te liggen op haar preventieve en voorspellende mogelijkheden. Het is natuurlijk nu al mogelijk voor bijvoorbeeld aanstaande ouders om zich te laten voorlichten en/of te laten onderzoeken wanneer er het vermoeden bestaat van verhoogde risico's voor een erfelijke aandoening bij hun kinderen. Het betreft nu nog voornamelijk ziekten waarbij één genvariant in het geding is, en waarbij de invloed van de omgeving niet aanwezig is of noemenswaardig klein. Veel complexer is het om op grond van het genoom van beide ouders een voorspelling te doen over de ontwikkeling van een neuropsychiatrische ziekte (zoals schizofrenie of verslaving). Daar zijn

¹ Watson, J.D. & Crick, F.H. (1953). A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171, 737-738.

meestal meerdere genvarianten in het spel, en bovendien spelen omgevingsfactoren een cruciale rol bij de vraag of een verhoogde kwetsbaarheid tot expressie komt of niet. Toch zal in de komende jaren ook op dit terrein vooruitgang geboekt worden.

Hier komt bij dat het genetisch onderzoek eenvoudiger zal worden. Er komen binnen afzienbare tijd diagnostische gereedschappen op de markt waarmee – bijvoorbeeld binnen de huisartspraktijk – DNA-scans kunnen worden gemaakt. Er bestaan nu al zogenaamde DNA-chips waarmee kan worden getest in hoeverre het profiel van een nader aangeduide groep tot expressie gebrachte genen afwijkt van normaalwaarden. Daarbij gaat het niet alleen gaan om screenen van eventuele erfelijke aandoeningen, maar ook om vast te stellen hoe iemand op een bepaald medicijn zal reageren. Het geneeskundig maar ook economisch belang daarvan is enorm. Er bestaan nauwelijks medicijnen of behandelmethoden zonder ongewenste bijwerkingen. Maar het is aannemelijk dat die bijwerkingen vaak samenhangen met het individuele genetische profiel. Soms zijn de ongewenste bijwerkingen dramatisch en navenant zijn de onbedoelde kosten voor de gezondheidszorg hoog.

Een interessant voorbeeld van DNA-diagnostiek is het resultaat van experimenteel onderzoek bij het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis. Aldaar wordt binnenkort een nieuwe DNA-onderzoeksmethode geïntroduceerd waarmee de kans op uitzaaiingen bij patiënten met borstkanker kan worden vastgesteld. De verwachting is dat er een reductie kan plaatsvinden van het aantal chemotherapieën.²

Personalisering van farmacotherapie

Het is de verwachting dat in de nabije toekomst voor bepaalde geneesmiddelen testen beschikbaar komen, waarmee vooraf kan worden bepaald of en hoe een patiënt op een bepaald middel zal reageren. Dit soort informatie kan beslissend zijn in de keuze tussen alternatieven. De 'personalisering' van de farmacotherapie is vooral belangrijk voor patiënten met chronische ziekten, die hun leven lang medicijnen moeten slikken, maar – vanwege de bijwerkingen – weinig trouw zijn aan de therapie. Clozapine (merknaam Leponex) is een heel effectief middel voor de behandeling van patiënten met schizofrenie. Het wordt echter – vanwege risico's op ernstige bijwerkingen – meestal pas voorgeschreven als andere middelen niet aanslaan. Inmiddels zijn er sterke aanwijzingen dat de therapeutische respons op clozapine, alsook de kans op bepaalde ernstige bijwerkingen, genetisch bepaald zijn.³ Als het farmacogenetisch onderzoek zich erop zou toeleggen om te achterhalen om welke genvarianten het hier gaat, zou dat kunnen bijdragen aan een op de persoon toegesneden medicatie. En daarmee zou het ook kunnen bijdragen aan de therapietrouw.

Nóg belangrijker dan DNA-diagnostiek in verband met bestaande geneesmiddelen en -methoden is het uiteraard om te zoeken naar *nieuwe* middelen. De farmaceutische industrie heeft zich tegenwoordig toegelegd op het

² Vijver, M.J. van de et al (2002). A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 347, 1999-2009.

³ Mancama, D. Arranz, M.J. & Kerwin, R.W. (2002). Genetic predictors of therapeutic response to clozapine: current status of research. *CNS Drugs*, 16, 317-324.

ontdekken, en zo mogelijk *ontwerpen*, van moleculen, die veel effectiever dan voorheen (en met minder bijwerkingen) juist *dí targets* weten te raken die – blijkens het moderne moleculaire onderzoek – betrokken zijn bij een ziekte of stoornis. De verwachtingen zijn hooggespannen, – waarschijnlijk te hoog. Een beperking is bovendien dat de productie van nieuwe geneesmiddelen niet alleen veel geld kost maar ook veel tijd vergt.⁴ Toch is het niet ondenkbeeldig dat we voor diverse ziekten nieuwe generaties geneesmiddelen tegemoet kunnen zien.

Toekomstkijken

De belangrijkste adviesinstellingen van de Nederlandse regering op het gebied van de gezondheidszorg, zoals bijvoorbeeld de Gezondheidsraad, houden niet zo van vergezichten waarin feiten en speculaties op een onnavolgbare wijze met elkaar zijn vermengd. De adviseurs staan liever op stevige grond en laten het toekomstkijken liever over aan ongebonden publicisten. Ook het recent gepubliceerde rapport over biotechnologie van de wetenschappelijke raad voor het regeringsbeleid (WRR)⁵ blinkt uit door gedegenheid en is heel terughoudend waar het aankondigen van aanstaande 'revolutionaire veranderingen' betreft. Het rapport moet dan ook vooral worden gezien als een poging de maatschappelijke onrust over dit thema weg te nemen. Nu heeft het in Nederland ook niet zoveel zin om met vol enthousiasme nieuwe kansen te signaleren. Vooraf is wel duidelijk dat de Nederlandse overheid onderwijs en kennisontwikkeling een zo lage prioriteit geeft, dat extra investeringen op dat gebied niet te verwachten zijn. Het primaat voor *research and development* ligt bij het bedrijfsleven.

De rijksoverheid is op het gebied van de genomica nauwelijks sturend, - ze stelt met wet- en regelgeving slechts de kaders vast, ofschoon ze ook in dát opzicht – gezien de eenwording van Europa – haar autonomie steeds meer verliest. Het WRR-rapport gaat dan ook vooral over de wijze waarop het beste beslissingen kunnen worden genomen. De landelijke overheid deelt ze vooral de rol toe van discussieleider. Uiteraard spelen ethische kwesties daarin een belangrijke rol. Het *proactieve* element van de adviseurs en van de Nederlandse overheid zit hem dus in het scheppen van kaders voor toekomstige besluitvorming. Aan een scan van *welke* gewenste en ongewenste, waarschijnlijke of minder waarschijnlijke ontwikkelingen in de komende 10 tot 15 jaar in het *postgenomic era* de discussie zullen bepalen, wagen de adviseurs zich liever niet.

Het kan anders. Recent publiceerde het blad *Foresight* een aantal interessante artikelen over de revolutionaire ontwikkelingen in de biologische wetenschappen en de biotechnologie die in het verschiet liggen.⁶ In deze publicaties durfden medewerkers van Britse en Amerikaanse onderzoeksinstituten het aan om tamelijk concrete voorspellingen te doen over de directe en indirecte effecten van de biologische revolutie die ons – op het terrein van de gezondheidszorg – de komende jaren te wachten staan. Verder gaven de auteurs een kijkje in het grote aantal risico's dat ermee gemoeid is, zoals voor het milieu, de gezondheid,

⁴ Knowles, J. & Gromo, G. A guide to drug discovery: Target selection in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2, 63-69.

⁵ WRR (2003). *Beslissen over biotechnologie*. Den Haag: Sdu uitgevers.

⁶ *Foresight*. *The journal of futures studies, strategic thinking and policy*. Zie de jaargangen 2000-2002.

sociale en economische verhoudingen, alsmede de morele en ethische implicaties. Het Britse Economic and Social Research Council (ESRC) heeft recent in samenwerking met het Amerikaanse Institute for alternative Futures scenario's opgesteld om meer zicht te krijgen op het grote aantal onzekerheden waar de samenleving mee kampt, voor wat betreft de implicaties van de toekomst van de genomica. Dit soort analyses blijft in Nederland goeddeels achterwege.

Herontwerpen van mensen?

Het is goed mogelijk dat de Nederlandse behoedzaamheid bij het in de toekomst kijken, te maken heeft met weerzin tegen de 'futuurologie' die enkele decennia terug zo'n furore maakte. Met hun talloze niet of nauwelijks onderbouwde hersenspinsels maakten de futurologen zichzelf onmogelijk en overbodig. Helaas, nu er grote behoefte is aan gedegen trendscans, en de methodieken om die zo verantwoord mogelijk uit te voeren sterk zijn verbeterd, zijn er in Nederland nauwelijks experts of instanties die daarmee overweg kunnen. Het Rathenau-instituut vormt hierop een kleine uitzondering.

Het is overigens zinvol niet alleen een discussie te voeren over technologische ontwikkelingen die zich vandaag of binnen enkele jaren aandienen. Oók de discussie over de verderweg liggende toepassingen van de biotechnologie en aanverwante disciplines is van groot belang. Uiteindelijk gaat het om de vraag of we over *zullen* of *willen* gaan tot het 'herontwerpen' van onszelf.⁷

De komende jaren zal allereerst alle aandacht uitgaan naar het vroegtijdig opsporen van ziekten, en het vinden van geneeswijzen die gebaseerd zijn op de kennis over ziekmakende afwijkingen in het humane genoom. Gentherapie is nu nog een zeer riskante methode, maar het is aannemelijk dat wetenschappers de risico's zullen beheersen. Genetische modificaties zullen niet alleen op nu levende mensen worden toegepast maar ook op geslachtscellen. De voordelen (maar ook eventuele risico's) worden daarmee aan volgende generaties overgedragen.

Onherroepelijk komt dan de vraag op of de technologie niet ook gebruikt kan worden om 'positieve' verbeteringen aan te brengen in het humane genoom – al was het maar bij de mensen die daar uitdrukkelijk zélf voor kiezen. Gezien de huidige wens van veel mensen om hun uiterlijk te 'verbeteren' (lippen, borsten e.d.), ook al is daar geen enkele 'medische noodzaak' voor, is het aannemelijk dat ze ook andere mogelijkheden zullen aangrijpen zodra ze de kans daartoe krijgen.

Hebben we het hier over *science fiction* of *science reality*? Al naar gelang de eigen morele positie is het verstandig 'te vrezen' óf 'te hopen' van niet. Zodra wetenschappers weten welke genvarianten betrokken zijn bij een verhoogd risico op zwakzinnigheid is er gauw consensus gevormd dat – omgeven door allerlei waarborgen en instemming van de direct betrokkenen – een medische interventie gerechtvaardigd is. Als ze straks óók weten welke genen betrokken zijn bij intelligente eigenschappen van mensen⁸, is het dan ook gerechtvaardigd als ouders - via een genetische ingreep – de intelligentie van hun kinderen willen

⁷ Stock, G. (2002). *Redesigning humans. Choosing our children's genes*. Londen: Profile Books.

⁸ Plomin, R. (2003). Genetics, genes, genomics and g. *Mol Psychiatry*, 8, 1-5.

verhogen, of een kind willen met een bijzonder gave voor muziek? En als over enkele tientallen jaren zulke ingrepen betaalbaar en veilig zijn – wie of wat houdt hen nog tegen?

Morele samenleving

In de vorige eeuw kenden we in de geneeskunde de 'eugenetische' beweging die ijverde voor 'rasverbetering'. Deze beweging schurkte in de jaren dertig dicht tegen het nationaal-socialisme aan, of werd daardoor ingekapseld. De verschrikkelijke experimenten die tot en met het einde van de Tweede Wereldoorlog in Duitsland *op* en *met* mensen zijn uitgevoerd, zitten diep in ons geheugen verankerd. Dat geldt ook voor onze weerzin daar tegen. Toch is het niet ondenkbaar dat we in deze eeuw wederom – maar nu effectief en op een veel grotere schaal – te maken zullen krijgen met genetische modificaties bij mensen. Om daarmee zo verstandig mogelijk om te gaan hebben we een hoog ontwikkelde, hecht geïntegreerde én sterk op ethiek georiënteerde samenleving nodig.

De socioloog Durkheim wees er begin twintigste eeuw al op dat moraliteit nauw gerelateerd is aan de rituelen die een samenleving voor haar besluitvorming hanteert. Rituelen organiseren sociale samenhang en betrokkenheid. De moraal en het gedrag die daaruit voortkomen, biedt de samenleving houvast om een positie te bepalen tegenover snelle veranderingen. Een manier om ervoor te zorgen dat ongewenste ontwikkelingen zich niet tóch doorzetten is om er – als gemeenschap - voor te zorgen dat de individuele betrokkenheid bij de sociale instituties zo hoog mogelijk is. En maatschappelijke betrokkenheid veronderstelt dat de burgers goed zijn geïnformeerd.