



POD Wetenschapsbeleid

Studiedag
30 oktober 2003
ITUH - Brussel

Inzet van genetische susceptibiliteit in het werksmilieu

Menselijke genetica, mogelijkheden en beperkingen
Genetische testen: diagnose

Jean Jacques CASSIMAN
Menselijke Erfelijkheid - KULeuven

Het onderzoek dat reeds geruime tijd voor de ontrafeling van het menselijk genoom was gestart en dat nu in versneld tempo kan plaatsvinden heeft reeds honderden genen geïdentificeerd, die defecten kunnen dragen verantwoordelijk voor erfelijke aandoeningen. Dit biedt de mogelijkheid om met zekerheid te bepalen of iemand drager is van deze defecten en welke de oorzaak is van zijn erfelijke ziekte.

Aan de hand van steeds snellere en efficiëntere moleculaire methoden kan een defect in het licht gesteld worden zodra het aanwezig is. Dit betekent dat men na de bevruchting, zowel voor als na de geboorte, op een weefselstaal (bloed, vruchtwater, speeksel etc) kan nagaan of de persoon één of meerdere defecten in een bepaald stuk DNA draagt.

Voorlopig beperkt men zich tot het zeer gericht opsporen van defecten. Immers er moet een goede reden zijn om iemand te onderwerpen aan dergelijke tests. Bovendien is het testen soms vrij ingewikkeld en duur waardoor veralgemeende screening van meer dan één gen niet verantwoord is. Binnen afzienbare tijd zullen er wellicht automatische systemen ter beschikking komen. DNA-chips, die ongeveer alle genen dragen, zullen dan toelaten om bij een persoon een ganse batterij genen te testen. De vraag is dan wel wat men met die informatie precies gaat doen, vooral als men de betekenis van het feit dat men een bepaald defect draagt niet begrijpt.

Het lijkt weinig twijfel dat deze kennis en technologie metertijd een groot impact op de geneeskunde zal hebben.

Screenen van de bevolking?

Eens de technische mogelijkheid bestaat om tegen betaalbare prijzen een groot deel van het genoom te onderzoeken op defecten of varianten zal de verleiding zeer groot worden om deze technologie in de praktijk te vertalen en grote groepen uit de bevolking te screenen voor defecten die bij hun nakomelingen een ernstige aandoening veroorzaken.

We denken o.m. aan mucoviscidose, aan erfelijke spierziekten, aan metabole stoornissen, aan bepaalde vormen van mentale retardatie e.a. De economische en emotionele argumenten zijn er klaar voor. Een zekere vorm van eugenetica, zij het op beperkte schaal, loert reeds om de hoek. Zullen wij en onze verlieslatende ziekteverzekering het nog langer kunnen dulden dat onze bijdragen worden opgebruikt voor chronische, langdurige problemen, die konden voorkomen worden? Heeft dit soort lijden nog zin in deze maatschappij? Nu is de tijd gekomen om standpunten in te nemen op basis van wel doordachte argumenten en te zoeken naar waardevolle alternatieven voor prenatale uitroeiing.

Predictieve of presymptomatische testen.

Naast het vaststellen van defecten in bepaalde genen, die de aanwezigheid van een erfelijke ziekte verklaren, of die aangeven dat een persoon gezonde drager is van een defect, kan men ook defecten opsporen die slechts later in het leven problemen zullen veroorzaken, zoals de ziekte van Huntington, de zeldzame erfelijke vormen van de ziekte van Alzheimer, bepaalde erfelijke spierziekten, familiale hypercholesterolemie, familiale polyposis coli (darmkanker), familiaal schildklier kanker, e.a. Al deze aandoeningen worden autosomaal dominant overgeërfd en zullen op volwassen leeftijd, uitzonderlijk bij kinderen, in 100% van de gevallen leiden tot ernstige ziekten of

kankers met dodelijke afloop. Voor de meeste onder hen is er geen afdoende behandeling. Voor sommigen, zoals hypercholesterolemie, polyposis coli of schildklier 30-10-2003 - Inzet van genetische susceptibiliteit in het werksmilieu - p. 2 kanker, kan preventie wel een belangrijke wijziging in het verloop van de ziekte veroorzaken of levensreddend zijn. Voor geen enkele van deze aandoeningen kan men echter voorspellen op welke leeftijd precies de eerste tekenen van de ziekte zullen verschijnen. Het is duidelijk dat in de meeste gevallen waarin 'at risk' personen vragen om voor een dergelijke aandoening getest te worden dat zij dit doen hetzij om een behandeling te kunnen instellen indien die bestaat, hetzij om zekerheid te krijgen over hun toekomst, hetzij om hun nakomelingen te kunnen informeren over hun risico, hetzij om aan de hand van prenatale diagnose hun nageslacht te behoeden voor dergelijke ernstige ziekte. Het defect is immers aanwezig vanaf de bevruchting. Deze laatste motivatie blijft eerder uitzonderlijk.

Bepaling van voorbeschiktheid, predispositie of susceptibiliteit voor ziekten. Er zijn een reeks genen gekend, die als ze defecten dragen de persoon met wisselend risico voorbestemmen om een bepaalde ziekte te ontwikkelen. Dit is o.m. het geval voor de erfelijke vormen van borst-, eierstok- of darmkanker. De betrokken genen, want meestal is er meer dan één dat de oorzaak kan zijn van deze kwaadaardige aandoeningen, verhogen het risico van kanker echter niet tot 100%, maar van 50 tot 80% v`r de leeftijd van 80 jaar. Het testen op defecten in deze genen is niet enkel belangrijk om de volgende generatie te kunnen behoeden of informeren. Er bestaat hier soms een mogelijkheid om preventief op te treden, eventueel door zeer zware heelkundige ingrepen uit te voeren die zeer mutilerend zijn -bvb borsten en eierstokken laten verwijderen- maar met als gevolg een duidelijke vermindering van de kans op kwaadaardige ontaarding van het weefsel.

Wanneer we aan de frequente aandoeningen denken die onze bevolking teisteren, zoals suikerziekte, reuma, osteoporose, astma, allergieën, hart en vaatziekten of kankers dan wordt de situatie nog complexer. Immers, in deze aandoeningen zijn een ganse reeks genen betrokken, die elk een beperkte en meestal additieve bijdrage leveren aan het ontstaan van de ziekten. Bovendien zijn het meestal niet defecten in die genen, die een bijdrage leveren tot het ziekerisico, maar wel varianten in hun samenstelling. Het zijn als kleine wijzigingen, die als variaties op het normale thema kunnen beschouwd worden, maar die toch de hoeveelheid of de functie van een eiwit kunnen beïnvloeden. Vermits elk van die genen maar een beperkte invloed heeft op het ziekteproces, is het zoeken naar die bepaalde genen zeer moeilijk.

Bovendien spelen er naast deze genen nog een ganse reeks, meestal nog niet gekende, omgevingsfactoren een rol in het ontstaan van die ziekten. Ze worden dan ook multifactoriële aandoeningen genoemd, waarin zowel duidelijke erfelijke componenten een rol spelen als milieufactoren. Uit onderzoek blijkt dat de erfelijke componenten voor 20 tot 80% verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van deze ziekten.

Het zal nog een tijdje duren vooraleer we genen kunnen testen voor al die ziekten, wat niet betekent dat er geen actief onderzoek gebeurt en dat dit onderzoek op termijn geen belangrijke resultaten zal opleveren die wel nuttig zullen zijn voor de behandeling of de preventie van bepaalde ziekten.

Net zoals bepaalde genvarianten een rol kunnen spelen in het voorbeschikken tot het ontwikkelen van multifactoriële ziekten, kunnen andere varianten een rol spelen in onze gevoeligheid of weerstand aan infecties door bacteriën of virussen. Het best gekende voorbeeld is wellicht de weerstandigheid aan besmetting met het HIV of AIDS virus. Wat de meesten onder ons al vermoedden, namelijk dat sommige personen een grotere of kleinere weerstand aan bepaalde infecties vertonen, wordt stilaan bewaarheid.

Erfelijke factoren spelen hierin een rol. Welke genen in welke ziekten tussenkomen wordt onderzocht en zal op termijn resultaat opleveren dat voor de behandeling wel eens belangrijk zou kunnen worden. 30-10-2003 - Inzet van genetische susceptibiliteit in het werksmilieu - p. 3

De farmaceutische industrie en de genetica, de farmacogenetica.

Over gans de wereld worden er door de farmaceutische industrie miljarden geïnvesteerd in het onderzoek van het menselijk genoom, maar ook in dat van dieren, van parasieten, bacteriën en virussen. Er zijn heel wat redenen om een dergelijke investering verantwoord te vinden.

Vooreerst is er het onderzoek naar de genen die een rol spelen in het ontstaan van de hoger vermelde multifactoriële aandoeningen. Daarnaast is er het feit dat de individuele variaties in de samenstelling van het DNA een rol spelen in de wijze waarop we reageren op geneesmiddelen. Genen zijn verantwoordelijk voor het feit dat sommigen zeer gevoelig, anderen dan weer ongevoelig, zijn aan de nevenwerkingen van bepaalde geneesmiddelen. Vandaar ook de vermelding van mogelijke verwickelingen op de bijsluiter van heel wat geneesmiddelen. De reële hoop bestaat dan ook dat men op basis van DNA-onderzoek zou kunnen bepalen wie riskeert slecht te reageren op een geneesmiddel, welke dosis het best aangepast zou zijn voor een bepaalde persoon, of welk geneesmiddel het best aangepast is om een individueel probleem op te lossen. God spelen?

Door een al te optimistisch en irreëel beeld op te hangen van wat de wetenschap al kan wordt de overtuiging versterkt dat er een dag zal komen waarop alle ziekten en kwalen zullen kunnen worden voorkomen of genezen. Het voorstellen van een paradijselijke toekomst zonder defecten, ziekten of ernstige psychische stoornissen lijkt onvermijdelijk tot een zekere afgunst bij de nu levende bevolking, die ook al een beetje zou willen genieten van dit paradijselijke leven zonder ziekten of defecten. De vraag is uiteraard wie die beslissing zal nemen en wie zal bepalen op welke basis de genetische achtergrond van de volgende generaties kinderen zal vastgelegd worden.

We mogen ons ook geen illusies maken over wat een 'betere' mens is en welke kenmerken hij moet vertonen. Genen zijn trouwens niet verantwoordelijk voor alle kenmerken, er is ook nog de omgeving. We maken ook deel uit van een wereld waarin nog andere levende wezens zijn, die meestal veel sneller veranderen dan wij. Denken we aan bacteriën of virussen, die zich razendsnel kunnen aanpassen aan nieuwe situaties. Men kan natuurlijk niet uitsluiten dat er dan uit een beperkte groep een nieuwe homo sapiens zou ontstaan die wel aangepast is aan de nieuwe wereldorde.

Anderzijds betekent dit niet dat we al de mogelijkheden die de wetenschap progressief ter beschikking stelt moeten verwerpen uit vrees dat dit onvermijdelijk zal lijden tot misbruiken of de vernietiging van de soort. Vrijwillige toestemming van de betrokkenen, wetenschappelijk verantwoorde argumenten en democratisch genomen beslissingen over de toepassingen kunnen ons behoeden voor overhaast en onverantwoord gebruik van deze nieuwe kennis. Onze intelligentie en onze door de evolutie sterk ontwikkelde sociale zin geven ons een unieke kans om al die kennis ten goede van iedereen te gebruiken. Als we God willen spelen met die kennis zullen onze beperkingen snel duidelijk worden.

* *
*