

Biowetenschap en beleid

achtergrondstudie

Achtergrondstudie uitgebracht door de Raad voor de
Volksgezondheid en Zorg bij het advies Biowetenschap en
beleid

Zoetermeer, 2002

Inhoudsopgave

	Samenvatting	5
1	Inleiding	9
2	Erfelijkheid	11
2.1	Inleiding	11
2.2	Historische schets	11
2.3	Erfelijkheidsmechanismen	14
2.4	Genetische component	19
2.5	Biowetenschappen	21
3	Omwenteling in de biowetenschappen	29
3.1	Inleiding	29
3.2	Moleculaire technieken	29
3.3	Informatie- en communicatietechnologie	37
3.4	Genoomprojecten	39
3.5	Nieuwe onderzoeksgebieden	41
4	Biotechnologie	45
4.1	Inleiding	45
4.2	Biofarmaceutica en biodiagnostica	45
4.3	Kweken van weefsels en organen	47
4.4	Xenotransplantatie	48
4.5	Gene therapie	49
5	Genen en ziekte	51
5.1	Inleiding	51
5.2	Monogene en polygene aandoeningen	51
5.3	Lichamelijke aandoeningen	52
5.4	Neurologische en psychische aandoeningen	61
6	Genen en gedrag	69
6.1	Inleiding	69
6.2	Aansturing van gedrag	69
6.3	Impulsief gedrag	71
6.4	Intelligentie	72
6.5	Persoonlijkheid	76
6.6	Agressie	77
6.7	Seksuele geaardheid en genderidentiteit	82
6.8	Drugsverslaving	84
6.9	Religie	88
6.10	Moreel gedrag	88
6.11	In de toekomst	90
7	Ethische en maatschappelijke aspecten	91
7.1	Inleiding	91
7.2	Ethische aspecten van erfelijkheidsonderzoek	91

7.3	Embryo-onderzoek	99
7.4	Welzijn van dieren	101
7.5	Gedrag	104
7.6	Codificering van maatschappelijke opvattingen: het overheidsbeleid	106
8	Conclusies	110

Bijlagen

1	Lijst van afkortingen	113
2	Literatuur	115
3	Overzicht publicaties RVZ	131

Samenvatting

De ontwikkelingen in de biowetenschappen gaan enorm snel. In deze achtergrondstudie, welke gelijktijdig met het advies Biowetenschap en beleid is uitgebracht, wordt een globaal overzicht gegeven van deze ontwikkelingen.

Centraal in de biowetenschappen staan levende organismen. Dit in tegenstelling tot andere natuurwetenschappen, zoals de natuurkunde en de chemie. Het belangrijkste kenmerk van levende organismen is dat zij zichzelf kunnen vermeerderen of doen laten vermeerderen (in het geval van virussen). De erfelijkheid vormt de rode draad binnen de biowetenschappen.

De levende organismen worden vanuit verschillende invalshoeken bestudeerd. Er zijn dan ook uiteenlopende biowetenschappen, bijvoorbeeld de moleculaire genetica, de ontwikkelingsbiologie, de populatiegenetica, de evolutiebiologie, de evolutionaire psychologie, de gedragsgenetica en de sociobiologie.

Met name de moleculaire genetica is in een grote versnelling geraakt door de automatisering en robotisering van enkele moleculaire basistechnieken waarmee de drager van de erfelijke eigenschappen, het DNA, bestudeerd en bewerkt kan worden. Het humane genoomproject die het menselijke DNA, het menselijk genoom, in kaart heeft gebracht, geldt als mijlpaal. Een volgende stap is te ontrafelen hoe het allemaal precies werkt: welke genen er zijn, welke eiwitten ze maken en wat deze voor functie hebben. Nieuwe onderzoeksgebieden, zoals functional genomics, proteomics zijn ontstaan.

De nieuwe biowetenschappelijke kennis en technieken bieden nieuwe mogelijkheden voor de preventie, diagnostiek en behandeling van ziekten. Met de moderne biotechnologie kunnen nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld worden, die bestaan uit complexe moleculen. De klassieke geneesmiddelen bestaan voornamelijk uit relatief kleinmoleculaire verbindingen. Door het wijzigen van de erfelijke eigenschappen, genetische modificatie, van organismen, bijvoorbeeld gistcellen, kan men ze de gewenste stoffen laten maken.

De nieuwe kennis maakt het ook mogelijk om menselijke cellen, zoals kraakbeencellen, buiten het lichaam te kweken en ze daarna te implanteren ter vervanging van verloren gegaan

weefsel. Deze vorm van biotechnologie wordt aangeduid met de term tissue engineering.

Op dit moment zijn menselijke donoren de enige bron van organen voor transplantatie. Dieren kunnen alternatieve bron vormen (xenotransplantatie), maar ze moeten dan wel genetisch gemodificeerd worden. De dierlijke organen zijn anders te lichaamsvreemd waardoor ze, ondanks medicijnen die de afweer onderdrukken, door het menselijk lichaam afgestoten.

Xenotransplantatie staat evenwel sterk ter discussie. Allereerst hebben sommigen ethische bezwaren. Ten tweede is er de vrees dat dierlijke virussen en/of prionen, dit zijn infectieuze eiwitten die bijvoorbeeld de ziekte van Creutzfeldt-Jakob kunnen veroorzaken, van het dier op de mens overgaan. Deze vrees is gebaseerd op de veronderstelling dat het HIV-virus van aap op mens is overgegaan.

Een andere vorm van biotechnologie is genterapie. Hierbij tracht men door het inbrengen van werkzame genen in cellen ziekten te behandelen. De verwachtingen van genterapie waren tien tot twintig jaar geleden hooggespannen. Omdat successen uitbleven sloeg dit optimisme om in pessimisme. Thans boekt genterapie duidelijk vooruitgang en begint uit de vroegexperimentele fase te komen.

De kennis van de erfelijke component van ziekten neemt sterk toe. In het verleden kon de erfelijke component alleen 'van buitenaf' bestudeert worden, bijvoorbeeld in de vorm van tweelingonderzoek. De moleculaire biologie maakt het mogelijk de veranderingen in de genen die gerelateerd zijn aan ziekten op te sporen.

Bij de 'klassieke' erfelijke aandoeningen, zoals hemofilie of de ziekte van Huntington, is er één bepaald gen defect. Bij veel voorkomende ziekten, zoals hart- en vaatziekten, dementie en kanker, spelen meerdere, soms wel honderd, genen een rol in wisselwerking met de omgeving.

In de achtergrondstudie wordt een beknopt overzicht gegeven van de huidige kennis over de oorzaken en de mogelijke behandeling van een aantal ziekten, zoals hart- en vaatziekten, kanker, diabetes mellitus, Alzheimer, schizofrenie en stemmingstoornissen.

De algemene conclusie die getrokken kan worden is dat er een grote hoeveelheid kennis is over deze ziekten, maar dat de exacte ziektemechanismen nog niet bekend zijn. Echte genezing van deze ziekten is de komende tijd dan ook nog niet mogelijk. Wel verbetert de behandeling door het beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen e.d., die op basis van de nieuwe kennis worden ontwikkeld.

Een ander onderzoeksterrein van de biowetenschappen is menselijk gedrag. Genetische factoren blijken een rol te spelen bij bijvoorbeeld impulsief gedrag, intelligentie, agressie en seksuele geaardheid en drugsverslaving. Deze aspecten zijn sterk verbonden met het 'menschzijn' en daarmee ethisch en emotioneel sterk beladen.

Van de invloed van omgevingsfactoren, in complexe wisselwerking met genetische aanleg, wordt ook steeds meer bekend. Veel ziekten, zoals een aantal vormen van kanker, diabetes en hart- en vaatziekten, hebben een duidelijke levensstijlcomponent.

Niet alleen genen en gedrag, maar ook andere terreinen van de biowetenschappen en biotechnologie geven aanleiding tot ethische dilemma's, zoals prenatale diagnostiek. Ook presymptomatische diagnostiek, bijvoorbeeld het opsporen van genmutaties, die een risicofactor voor bepaalde ziekten later in het leven vormen, kan tot ethische dilemma's leiden. Dit is met name het geval indien de ziekte onbehandelbaar is.

Een ander ethisch sterk beladen onderwerp is het gebruik van embryonale stamcellen, omdat ze afkomstig zijn van menselijke embryo's. Embryonale stamcellen zijn pluripotent, dat wil zeggen dat ze, onder invloed van de juiste prikkels, zich tot allerlei typen gedifferentieerde cellen, bijvoorbeeld een hart-, spier- of levercel, kunnen ontwikkelen. Op de lange termijn, als duidelijk is hoe dit proces in zijn werk gaat, kunnen wellicht gehele organen, zoals lever, hart, nier of kies, gekweekt worden voor transplantatie.

Een belangrijke rol van de politiek is het aangeven wat wel en niet maatschappelijk en ethisch aanvaardbaar is, onder andere in de vorm van wet- en regelgeving. De meningen zowel in Nederland als in Europa en de rest van de wereld zijn sterk verdeeld. De algemene houding van de Nederlandse politiek op het terrein van de biowetenschappen lijkt te zijn: 'nee, tenzij ..'. In een aantal andere landen, zoals het Verenigd Konink-

rijk, de Verenigde Staten, Australië, Israël en Singapore, is deze houding meer een 'ja, mits ..'.

Naar verwachting zal het kabinet Balkenende de voorzichtige beleidslijn van 'nee, tenzij..' blijven volgen. Het strategisch akkoord bevat een vrij gedetailleerde ethische paragraaf. Zo worden verboden genoemd op het gebied van reproductief kloneren, kiembaangetherapie en het creëren van menselijke embryo's voor onderzoek en experimenten.

1 Inleiding

De ontwikkelingen in de biowetenschappen - life sciences - gaan razendsnel. Sommigen spreken zelfs over een revolutie. Er gaat vrijwel geen dag voorbij dat er in de media geen melding wordt gemaakt van de ontdekking van een nieuw gen in relatie tot een ziekte die nieuwe perspectieven biedt voor een betere behandeling van die ziekte.

Bij het grote publiek kan hierdoor het beeld ontstaan dat binnenkort ernstige ziekten als kanker en hart- en vaatziekten genezen kunnen worden. Helaas is de wetenschap nog lang niet zover. We weten weliswaar steeds meer, maar er is nog veel meer wat we niet weten. De natuur blijkt toch steeds weer complexer te zijn dan men in eerste instantie dacht.

In deze achtergrondstudie wordt een overzicht gegeven van de stand van zaken in de biowetenschappen. Met nadruk wordt er op gewezen dat het om een globaal overzicht gaat, dat niet de pretentie heeft om volledig te zijn. Dit is een schier onmogelijke opgave gezien de omvang van het terrein en de snelle ontwikkelingen. Doel van de achtergrondstudie is om de niet ingewijde lezer enigszins een idee te geven wat de biowetenschappen omvat.

Centraal in de biowetenschappen staan 'levende organismen'. Dit in tegenstelling tot andere natuurwetenschappen, zoals de natuurkunde en de chemie, waar het object van studie in beginsel de 'dode materie', zoals atomen en moleculen, is. Levende organismen zijn evenwel opgebouwd uit deze 'dode materie'. Met name de biochemie is dan ook van immens belang voor het terrein van de moleculaire biologie.

Onderwerpen die aan de orde komen

Het belangrijkste kenmerk van levende organismen is dat zij zichzelf kunnen vermeerderen of doen laten vermeerderen (in het geval van virussen). Erfelijkheid vormt de rode draad binnen de biowetenschappen. De geschiedenis van de ontdekking en werkingsmechanismen hiervan zullen besproken worden in hoofdstuk 2, evenals de betekenis van het genetische deel van een eigenschap, de zogenaamde genetische component.

Aan de hand van deze rode draad wordt tot slot in dit hoofdstuk een kort overzicht gegeven van de verschillende biowetenschappelijke disciplines.

Snelle ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire biologie en de ICT hebben geleid tot een ware omwenteling in de biowetenschappen: nieuwe onderzoeksgebieden, zoals functional genomics en farmacogenomics, zijn ontstaan. In hoofdstuk 3 zal aandacht besteed worden aan enkele moleculaire technieken, het belang van ICT voor de biowetenschappen, het paradepaardje van genomics: het humane genoom project, en de nieuwe onderzoeksgebieden die uit de ontwikkelingen zijn voortgekomen.

De nieuwe technieken en de nieuwe kennis vinden hun toepassing op tal van gebieden. Binnen de gezondheidszorg zijn nieuwe biotechnologische toepassingen ontstaan voor preventie, diagnostiek en behandeling van aandoeningen. De biotechnologie zal besproken worden in hoofdstuk 4.

Alle eigenschappen van mensen, zowel aandoeningen als gedrag, zijn deels erfelijk, deels door de omgeving bepaald. In hoofdstuk 5 zullen enkele belangrijke ziekten aan de orde komen. In hoofdstuk 6 zullen verschillende facetten van gedrag behandeld worden. Het accent zal hierbij steeds liggen op de genen en de wisselwerking tussen genen en omgeving.

Nieuwe kennis en technologie kunnen nieuwe ethische dilemma's met zich meebrengen. Door de toename in behandelingsmogelijkheden stijgt het aantal beslismomenten. Steeds vaker dienen afwegingen gemaakt te worden die lang niet altijd eenvoudig zijn. In hoofdstuk 7 worden enkele ethische dilemma's aangeroerd die nu spelen of in de toekomst te verwachten zijn. Ethische dilemma's zijn veelal aanleiding tot wetten en regelgeving. Het overheidsbeleid op dit terrein komt in dit hoofdstuk eveneens aan de orde.

2 Erfelijkheid

2.1 Inleiding

In de loop der jaren zijn er allerlei ontdekkingen gedaan die hebben geleid tot begrip van de mechanismen van erfelijkheid. Met deze kennis werd de basis gelegd voor de biowetenschappen. Dit hoofdstuk vertelt de geschiedenis van de biowetenschappen, waarna in kort bestek de basisprincipes van de genetica uiteengezet zullen worden. Vervolgens wordt uitgelegd wat met het genetische deel van een eigenschap, de zogenaamde genetische component, bedoeld wordt en hoe die component geïnterpreteerd dient te worden. Dit is een belangrijk en lastig onderwerp, aangezien nogal eens de verkeerde conclusies verbonden worden aan genetische componenten. Tot slot wordt het onderzoeksterrein van de verschillende biowetenschappen besproken.

2.2 Historische schets

Reeds duizenden jaren geleden ontdekte de mens dat veel eigenschappen familiegebonden zijn. Zij maakte hier ook gebruik van: door dieren met gewenste eigenschappen kwaliteiten met elkaar te laten paren kregen zij nakomelingen met diezelfde eigenschappen. De mechanismen achter deze familiegebonden eigenschappen bleven tot voor kort onopgehelderd.

De evolutietheorie

Charles Darwin zette zo'n honderdvijftig jaar geleden de eerste schreden op het pad dat leidde naar begrip van erfelijkheid. Op zijn reizen bestudeerde Darwin levende organismen en fossielen. Op basis van zijn observaties veronderstelde hij dat, in plaats van discrete soorten die allemaal onafhankelijk van elkaar gecreëerd zijn, het leven van dezelfde voorouders geëvolueerd is (Darwin, 1859). Volgens Darwin ontstaan nieuwe eigenschappen in organismen spontaan en willekeurig. Individuen met gunstige eigenschappen hebben meer kans om te overleven en zich voort te planten dan individuen die de betreffende eigenschappen niet bezitten. Op deze manier worden eigenschappen doorgegeven aan volgende generaties en evolueren nieuwe soorten. Individuen met minder nuttige eigenschappen sterven uiteindelijk uit, omdat ze minder kans hebben zich voort te planten. Dit proces van natuurlijke selectie

wordt vaak 'survival of the fittest' genoemd. De theorie van Darwin lokte veel debat uit, niet alleen binnen de wetenschappelijke wereld, maar ook in religieuze en politieke kringen, omdat zij het bijbelse scheppingsverhaal in twijfel trok. Op eens bleek het leven zich te evolueren zonder vooropgesteld doel. Deze theorie maakte dat wetenschappers zich gingen bezighouden met erfelijkheid en de mechanismen hierachter. Met Darwin kwam een revolutie in het denken van de mens op gang.

Erfelijkheid

Terwijl het debat over Darwins evolutietheorie woedde, voerde de monnik Gregor Mendel een groot aantal kruisingsexperimenten met erwtenplanten uit. Hij bestudeerde eigenschappen zoals stengellengte en bloemkleur. Hij ontdekte dat de overerving van eigenschappen plaatsvindt in 'eenheden', later genen genoemd. In 1866 stelde hij basiswetten voor erfelijkheid op (zie kader). Deze wetten verklaarden bijvoorbeeld waarom twee erwtenplanten met paarse bloemen toch nakomelingen met witte bloemen kunnen krijgen.

De wetten van Mendel

- *Segregatie.* Erfelijke eigenschappen worden gecontroleerd door genen, die in paren voorkomen. Voortplantingscellen bevatten slechts één gen van elk paar. Als twee voortplantingscellen met elkaar versmelten tijdens de bevruchting, heeft de nakomeling twee kopieën van elk gen, één van elke ouder.
- *Onafhankelijke sortering.* De genen voor verschillende eigenschappen worden onafhankelijk van elkaar verdeeld over de voortplantingscellen. De ene erfelijke eigenschap opereert daarom onafhankelijk van de andere.
- *Dominantie.* Als er twee verschillende vormen van een gen aanwezig zijn in een organisme, zal het gen dat dominant is tot expressie komen en het uiterlijk bepalen. Het andere gen wordt recessief genoemd.

Als grondlegger van de biometrie, de toepassing van statistische methodes op biologische problemen, liet Francis Galton in 1876 zien dat vele eigenschappen een erfelijke component hebben. Galton was ervan overtuigd dat voor de vorming van eigenschappen erfelijkheid veel belangrijker was dan omgeving. Helaas werd deze creatieve en vernieuwende wetenschapper de

grondlegger van de eugenetica, de leer die 'verbetering' van de menselijke soort voorstaat door middel van selectieve voortplanting. De populatie zou verbeterd worden door sommigen uit te sluiten van voortplanting en anderen juist daartoe aan te moedigen. Galtons interesse in de biometrie leidde overigens ook tot het eerste systeem van identificatie via de vingerafdruk.

In 1882 ontdekte Walther Flemming een substantie in cellen die hij chromatine noemde. Tijdens de celdeling zag hij dat deze chromatine zich scheidde in afzonderlijke draadjes, die later chromosomen zouden gaan heten. Deze ontdekking was mogelijk dankzij ontwikkelingen op het gebied van de microscopie en chemie. In 1902 werden chromosomen door Theodor Boveri en Walter Sutton gezien als de dragers van erfelijke eigenschappen (Baltzer, 1964).

Na wat kleinere ontwikkelingen in de tussenliggende jaren toonden George Beadle en Edward Tatum in 1941 experimenteel aan dat genen de productie van eiwitten aansturen. Eiwitten zijn de werktuigen van de cel. Zij laten chemische reacties verlopen door atomen of moleculen bij elkaar te brengen of blokkeren dit juist. Eiwitten worden niet in de celkern gemaakt, maar daarbuiten in het cytoplasma van de cel. Hier liggen speciale 'fabriekjes', ribosomen, die de genetische code vertalen naar een eiwit. De hypothese van Beadle en Tatum dat één gen codeert voor de productie van één eiwit is later echter te simpel gebleken.

DNA en RNA

Halverwege de vorige eeuw (1953) hielden James Watson en Francis Crick de chemische structuur van het DNA-molecuul op (Figuur 2.1). DNA is de afkorting voor deoxyribonucleic acid en vormt het belangrijkste onderdeel van een chromosoom. Het DNA-molecuul bleek de vorm te hebben van een dubbele spiraal, die is opgebouwd uit twee ketens (een soort wenteltrap). Een keten kan gezien worden als de leuning van de trap en is een aaneenschakeling van afwisselend suiker- en fosfaatgroepen. De 'treden' van de trap worden gevormd door de paring van stikstofbasen, en wel in een vast patroon. De base adenine (A) paart altijd met thymine (T) en cytosine (C) paart altijd met guanine (G). Watson en Crick merkten direct op dat deze specifieke paring duidt op het bestaan van een kopieermechanisme voor het DNA.



Figuur 2.1 Structuur van DNA.

De ontdekking van de structuur van DNA was een cruciale ontwikkeling in de geschiedenis van de genetica, omdat het leidde tot begrip van hoe DNA, en daarmee het leven, reliceert.

De vraag hoe de informatie van het DNA buiten de celkern terecht kwam werd belangrijk. Omdat het DNA zich in de celkern bevindt, maar de productie van eiwitten daarbuiten plaatsvindt, moet de genetische code op één of ander wijze buiten de celkern gebracht worden. Het samenwerkingsverband tussen de vier onderzoekers Sydney Brenner, Francis Crick, François Jacob en Jacques Monod leidde in 1960 tot de ontdekking van mRNA (messenger ribonucleic acid). De informatie van het DNA wordt gekopieerd op een RNA-molecuul dat de kern verlaat. Buiten de kern wordt het RNA door ribosomen vertaald naar een eiwit.

Een jaar later kraakte Marshall Nirenberg de genetische code die is vastgelegd in het DNA (Nirenberg en Matthaei, 1961). Hij ontdekte dat de volgorde van steeds drie basen van DNA (en dus RNA) codeert voor één van de twintig bouwstenen van eiwitten. De combinatie ATG codeert bijvoorbeeld voor de eiwitbouwsteen methionine.

Met deze kennis van de mechanismen van erfelijkheid was de basis gelegd voor de biowetenschappen.

2.3 Erfelijkheidsmechanismen

Om de beschreven technieken en processen te kunnen begrijpen, is het van belang om op enkele aspecten van de cel nader in te gaan. Verschillende begrippen die reeds kort voorbij gekomen zijn, zullen hier wat meer toegelicht worden.

Instructies

Alle organismen zijn gemaakt van cellen. Een cel is de kleinste eenheid die zelfstandig kan groeien en vermenigvuldigen. De levende cel is een zeer complex systeem. De instructies voor het functioneren van de cel zijn vastgelegd in het DNA-molecuul dat zich in de celkern bevindt. Het DNA regelt de productie van eiwitten en controleert daarmee alle activiteiten, want het zijn de eiwitten die de taken van de cel uitvoeren (Gardner et al., 1991).

Genen

Een gen is een stuk van de DNA-wenteltrap en bevat de code voor de aanmaak van een eiwit. Het idee dat één gen codeert voor slechts één eiwit is niet juist gebleken. Een gen kan voor meerdere eiwitten coderen als er meer of minder stukjes van dat gen afgelezen worden. Een menselijke cel bevat ongeveer 30.000 tot 50.000 genen. Geschat wordt dat deze genen coderen voor 300.000 tot een paar miljoen eiwitten. Het totaal aan genen in een cel wordt het genoom genoemd. Het totaal aan eiwitten, waarvoor het genoom codeert, wordt het proteoom genoemd. Het grootste gedeelte van het DNA, zo'n 98%, bevat echter helemaal geen genen en codeert daarom niet voor eiwitten (Venter et al., 2001). Van de functie van dit zogenaamde junk-DNA is tot op heden weinig bekend.

Eiwitten

Alle processen in de cel worden uitgevoerd door eiwitten. Eiwitten zijn grote moleculen, die opgebouwd zijn uit ketens van aminozuren. Er bestaan twintig verschillende aminozuren, bijvoorbeeld leucine en phenylalanine. De volgorde en het soort aminozuren bepalen de eigenschappen van een eiwit. De karakteristieke wijze waarop de aminozuurketen gevouwen is, geeft het eiwit zijn driedimensionale structuur. Deze structuur is onmisbaar voor het functioneren van het eiwit. Eiwitten zijn vaak zeer specifiek en gericht op het laten verlopen van één bepaald soort reactie. Wel kunnen eiwitten als ze eenmaal gemaakt zijn allerlei veranderingen ondergaan (posttranslatie-nele modificatie genoemd), waardoor ze verschillende functies kunnen uitoefenen.

Daarnaast kunnen eiwitten ook als bouw materiaal dienst doen. Een voorbeeld daarvan is collageen, een eiwit dat stevigheid geeft aan weefsels, zoals de huid. Eiwitten kunnen zowel binnen als buiten de cel werkzaam zijn. In het laatste geval worden de eiwitten door de cel aangemaakt en uitgescheiden, zoals bij spijsverteringseiwitten en collageen gebeurt.

Van gen naar eiwit

Hoewel elke cel al het DNA bevat dat nodig is voor het hele organisme, wordt niet elk eiwit steeds door alle cellen gemaakt. Alleen bepaalde eiwitten zijn op bepaalde tijden nodig, en alleen in bepaalde cellen. Als een eiwit gemaakt moet worden, gaan de twee complementaire strengen van het DNA uiteen onder invloed van het enzym RNA-polymerase. Een streng fungeert als mal voor de productie van een kopie. Deze kopie is niet gemaakt van DNA, maar van mRNA. De belangrijkste verschillen met DNA zijn dat RNA bestaat uit een enkele streng en dat bij RNA de base thymine vervangen is voor de base uracil (U). Het proces waarbij mRNA gemaakt wordt van DNA, wordt transcriptie genoemd. Wanneer de transcriptie voltooid is, verlaat het mRNA de celkern.

Buiten de celkern, in het cytoplasma van de cel, hechten ribosomen zich aan het mRNA. De ribosomen vertalen de informatie van het mRNA naar een eiwit. Dit proces wordt translatie genoemd. De sequentie van de basen van het mRNA bepaalt welke aminozuren achter elkaar geplaatst worden. Drie opeenvolgende basen coderen steeds voor één bepaald aminozuur.

Het proces komt schematisch hier op neer:

DNA → mRNA → eiwit

Celdeling

Voorafgaand aan de celdeling wordt ook DNA gekopieerd. In dit geval wordt al het DNA dat zich in de cel bevindt verdubbeld, zodat er straks twee dochtercellen ontstaan die beide beschikken over alle genetische informatie. Deze DNA-replicatie geschiedt volgens hetzelfde principe als de transcriptie ten behoeve van de eiwitproductie. De twee complementaire strengen van het DNA gaan uiteen zodat er twee nieuwe strengen langs gevormd kunnen worden. Nadat al het DNA is gekopieerd, worden de meeste overige celonderdelen ruwweg verdubbeld en deelt de cel zich. Celdeling en DNA-replicatie worden overigens zelf ook weer gestuurd door het DNA, zoals alle processen in de cel.

Eigenschappen

Genen beïnvloeden via eiwitten een scala aan eigenschappen. Er zijn genen die het uiterlijk van organismen beïnvloeden, maar ze reguleren ook gedrag, persoonlijkheid, ontvankelijk-

heid voor ziekten (zowel erfelijke ziekten als infectieziekten), verouderingsprocessen en levensduur.

Afkomst van genen

Alle cellen van een organisme bezitten een even aantal chromosomen. Bij de mens zijn dit er 46, ofwel 23 paar. De ene helft van de chromosomen is afkomstig van de moeder en de andere helft van de vader. Er wordt gesproken van paren, omdat op beide chromosomen van één paar dezelfde genen liggen. Deze genen coderen dus voor dezelfde eigenschappen, bijvoorbeeld oogkleur. Natuurlijk zijn er verschillende vormen van dit gen, die coderen voor alternatieve verschijningsvormen van de eigenschap. Er is bijvoorbeeld een gen voor blauwe ogen en een gen voor bruine ogen. Een persoon met twee genen voor blauwe ogen is homozygoot voor die eigenschap. Een persoon met een gen voor blauwe ogen en een gen voor bruine ogen is heterozygoot en heeft bruine ogen, want bruin overheerst (bruin is dominant en blauw is recessief).

Genvariaties

De genvariaties berusten op verschillen in de nucleotidevolgorde van genen. De variaties kunnen in de vorm van mutaties of polymorfismen voorkomen (Celera, 2001). Een mutatie is een schadelijke DNA-variantie die geassocieerd is met een aandoening. Het begrip polymorfisme wordt gebruikt voor een variantie die noch schadelijk noch voordelig is. Sinds kort echter blijken veel polymorfismen iemands eigenschappen toch te beïnvloeden, maar op een meer complexe manier.

Variaties die betrekking hebben op slechts één nucleotide worden single nucleotide polymorfismen of SNPs (uitgesproken als snips) genoemd. In het DNA is één nucleotide vervangen voor een andere; een T in plaats van een C bijvoorbeeld. Het humaan genoom bevat meer dan 2 miljoen SNPs.

Wetenschappers bestuderen genvariaties om meer te leren over met name complexe eigenschappen en aandoeningen. Vooral van de SNPs verwachten ze dat deze de grote verscheidenheid in gevoeligheid voor ziektes, zoals kanker en Alzheimer, kunnen helpen verklaren.

Geen twee genoomsequenties zijn exact hetzelfde (Celera, 2001). Van twee willekeurige mensen verschillen gemiddeld 1 op elke 1.200 tot 1.500 nucleotiden van elkaar. Aangezien de mens 3,5 biljoen nucleotideparen heeft, komt dit neer op meer dan 3 miljoen verschillen tussen het ene genoom en het ande-

re. Tegelijk betekent dit dat het DNA van twee mensen nog voor 99,9% gelijk is.

Invloeden

De verzameling genen van een individu wordt het genotype van dat individu genoemd. Eigenschappen worden echter mede beïnvloed door de omgeving. Als bijvoorbeeld een kind niet gezond eet, zou het wel eens niet de genetisch bepaalde lengte kunnen bereiken als met gezonde voeding mogelijk was geweest. Het fenotype van een individu, de verzameling uiterlijke eigenschappen, wordt bepaald door het genotype en de omgeving samen.

De invloed van de genen op een eigenschap wordt ook wel nature genoemd en de invloed van de omgeving nurture (opvoeding). Als omgevingsfactoren zijn niet alleen de sociale interacties met ouders, broers, zussen, vrienden, leraren etc. van belang, maar ook de fysisch-chemische factoren. Voorbeelden van fysisch-chemische invloeden zijn vervuilende stoffen, drugs, voeding en de hormonale omgeving in de baarmoeder. De relatieve bijdrage van beide componenten kan met tweeling- en adoptieonderzoek vastgesteld worden.

Tweelingonderzoek

Beide leden van een één-eiige tweeling zijn genetisch identiek, terwijl leden van een twee-eiige tweeling (gemiddeld) de helft van hun genen met elkaar delen. Wat betreft overeenkomst in genotype is een twee-eiige tweeling vergelijkbaar met een gewone broer en zus. Verschillen tussen twee personen kunnen veroorzaakt worden door variatie in genen, maar ook door variatie in omgevingsfactoren. Bij tweelingen gaat men er echter van uit dat de variatie in omgeving voor beide tweelingtypen even groot is. De kinderen groeien tegelijk op in dezelfde omgeving. Eén-eiige en twee-eiige tweelingen verschillen daarom alleen in genetisch opzicht van elkaar. In het tweelingonderzoek vergelijkt men één-eiige met twee-eiige tweelingen. Vertonen de eerstgenoemden meer onderlinge gelijkenis dan de laatstgenoemden, dan pleit dat voor erfelijke invloed op het bestudeerde kenmerk. Het verschil kan immers alleen verklaard worden door het genetische verschil tussen één-eiige en twee-eiige tweelingen.

Er zitten echter wat haken en ogen aan deze onderzoeksopzet. Het is mogelijk dat de aanname, dat de variatie in omgeving voor beide tweelingtypen even groot is, niet opgaat. Kinderen van één-eiige tweelingen zouden bijvoorbeeld meer gelijk op-

gevoed worden dan kinderen van twee-eiige tweelingen, omdat ze nu eenmaal meer op elkaar lijken. Als de aanname inderdaad niet blijkt te kloppen is de erfelijke component in werkelijkheid groter dan wat gemeten wordt. Dit probleem van het onderzoeksdesign is te ondervangen door tweelingen te kiezen die juist gescheiden van elkaar opgegroeid zijn.

2.4 Genetische component

De genetische component van een eigenschap wordt dikwijls verkeerd geïnterpreteerd. Men denkt dat het gevonden percentage ook voor het individu opgaat of dat een grote component voorspellende waarde heeft. In deze paragraaf wordt uitgelegd hoe de genetische component uitgelegd moet worden.

Verschillen

De genetische component moet opgevat worden als dat deel van de variatie in een eigenschap binnen een populatie dat veroorzaakt wordt door genetische verschillen tussen de individuen. De overige variatie wordt veroorzaakt door verschillen in de omgeving. De genetische component is altijd relatief ten opzichte van de omgevingscomponent. Beide zijn percentages die samen 100% van de variatie verklaren. De genetische component van de eigenschap lengte is ongeveer 90%. Dit betekent niet dat iemand tot 90% van zijn lengte gegroeid is om erfelijke redenen en dat de overige centimeters door de omgeving toegevoegd zijn. Het betekent dat de meeste lengteverschillen tussen individuen het gevolg zijn van genetische verschillen tussen hen (Plomin et al., 1997).

Momentopname

De genetische component beschrijft het aandeel van de genen voor een bepaalde populatie in een bepaalde omgeving. In verschillende populaties en in verschillende milieus zouden genetische en omgevingsinvloeden kunnen verschillen. Stel dat de ene onderzoeksgroep een goed dieet krijgt en de andere onderzoeksgroep niet, waardoor er grote lengteverschillen zouden ontstaan tussen beide groepen. In dit onderzoek zou een veel groter percentage voor omgevingsinvloed gevonden worden dan als iedereen behoorlijk te eten zou krijgen, zoals in de meeste westerse landen het geval is. De genetische component zou in dit onderzoek relatief gezien kleiner zijn.

Gemiddelde

Verder is het belangrijk op te merken dat de genetische component en de omgevingscomponent gemiddelden zijn, berekend over een hele populatie. Voor een individu kan de verhouding tussen genen en omgeving net weer anders liggen.

Niet voorspellend

De genetische component beschrijft wat nu is, niet wat zal zijn. Zij is beschrijvend van aard en heeft weinig voorspellende waarde. Als genetische factoren veranderen (bijvoorbeeld door migratie) of als omgevingsfactoren veranderen (bijvoorbeeld veranderingen in educatiemogelijkheden), zal het relatieve aandeel van de genen en van de omgeving veranderen. Zelfs voor een sterk genetische eigenschap zoals lengte, zouden veranderingen in de omgeving een groot verschil kunnen maken, bijvoorbeeld als er een epidemie zou uitbreken of het dieet van de kinderen zou veranderen.

Dit kan geïllustreerd worden aan de hand van de ziekte phenylketonurie (PKU). PKU wordt veroorzaakt door een defect, waardoor een enzym dat fenylalanine helpt omzetten, niet wordt gemaakt. Fenylalanine is een aminozuur dat in het voedsel voorkomt. Als fenylalanine niet verwerkt wordt, accumuleert het in de bloedbaan en bereikt het giftige concentraties. Dit leidt uiteindelijk tot mentale retardatie. De ziekte komt niet tot uiting als het individu een aangepast dieet met heel weinig fenylalanine krijgt (Steen, 1996). Dus hoewel de ziekte 100% genetisch bepaald is, is het zeker zinvol in de omgeving in te grijpen. Erfelijkheid is niet deterministisch.

Schattingmarge

Zoals alle schattingen hebben meetwaarden van genetische componenten, bepaald uit experimenten, een marge in zich, het betrouwbaarheidsinterval. Deze marge hangt af van de grootte van de genetische component en het aantal proefpersonen. Met de gegevens van 203 paar apart geadopteerde broers en zussen wordt de genetische component van IQ geschat op 48%. Op grond van de grootte van de onderzoeksgroep kan met 95% zekerheid vastgesteld worden, dat de werkelijke genetische component van IQ ergens tussen de 20 en 76% ligt; een ruwe schatting. Als de groep honderd maal zo groot was geweest, dus 20.300 paar kinderen, dan kon met 95% zekerheid aangenomen worden dat de werkelijke genetische component tussen de 46 en 50% ligt. Erfelijkheidscijfers die gebaseerd zijn op één studie moeten dus gezien worden als ruwe cijfers met een grote marge, tenzij de studie is gebaseerd

op zeer veel proefpersonen. Helaas wordt er nauwelijks aandacht aan de grootte van deze marge geschonken als erfelijkheidspercentages genoemd worden. Ook voor veel cijfers in dit rapport zijn de betrouwbaarheidsintervallen helaas niet bekend. Het is heel belangrijk dit in het achterhoofd te houden.

Invloeden definiëren

Adoptie- en tweelingonderzoek leidt slechts tot het ophelderen van het relatieve aandeel van de genen en de omgeving, maar zegt niets over welke genen en omgevingsfactoren precies verantwoordelijk zijn voor de bestudeerde eigenschap en hoe er eventueel ingegrepen kan worden. Pas als de genen met behulp van moleculaire technieken opgespoord zijn, kunnen echt goede uitspraken worden gedaan over de manier waarop en in welke mate een eigenschap veranderd kan worden.

2.5 Biowetenschappen

Hier zullen de verschillende biowetenschappen besproken worden, beginnend bij de wetenschappen die op het kleinste moleculaire niveau opereren tot de wetenschappen die individuen en soorten bestuderen. Tenslotte zal het belang van de ethiek in de biologie toegelicht worden.

Rode draad

Evolutie is het hoofdthema van de biologie. Het verbindt alle verschillende organisatieniveaus van molecuul, cel, organisme tot en met ecosysteem en daarmee van moleculaire genetica tot evolutiebiologie. Evolutie is alleen mogelijk dankzij de mechanismen van erfelijkheid. Doordat eigenschappen een erfelijke basis hebben, kunnen ze doorgegeven worden aan volgende generaties in de vorm van genen. Mutaties in dit erfelijke materiaal zorgen ervoor dat nieuwe eigenschappen ontstaan. Vormt de eigenschap een goede aanpassing aan het milieu van dat moment, dan krijgt het organisme (en dus het gen voor die eigenschap) de kans zich uit te breiden in de populatie. Door deze wisselwerking tussen organismen en hun milieus wordt evolutie gedreven. Evolutie is echter geen doelgericht proces. Steeds veranderen de omstandigheden en worden er andere eisen aan organismen gesteld. Een eigenschap die op het ene moment een voordeel vormt, kan op een ander moment nadelig zijn voor het organisme.

Moleculair niveau

Op het kleinste niveau worden de mechanismen van erfelijkheid bestudeerd door de moleculaire genetica. De genetische code is immers vastgelegd in het DNA-molecuul. Deze code blijkt universeel voor alle levende organismen. De code wordt altijd op exact dezelfde manier gelezen. Dezelfde drie opeenvolgende basen coderen steeds voor hetzelfde aminozuur. Dit betekent dat door bestudering van andere organismen, wetenschappers meer te weten kunnen komen over menselijke genen. Dit is heel nuttig gebleken voor bijvoorbeeld onderzoek naar ziekten die ontstaan door gendefecten. Ook in het Humaan Genoom Project maken wetenschappers gebruik van fruitvliegen om aan de hand van de gevonden analogieën tussen DNA van de mens en DNA van de vlieg de functies van menselijke genen te achterhalen. De universaliteit van de genetische code brengt verder met zich mee dat DNA van het ene organisme in het andere organisme gebracht kan worden en dat het DNA daarna op dezelfde manier gelezen wordt. Dit is de basis van genetische modificatie (Gene CRC, 2001).

De erfelijke geschiedenis van een organisme is gedocumenteerd in zijn DNA. Twee broers hebben meer overeenkomst in de basenvolgorde van hun DNA dan twee mensen van verschillende families. Ook voor verschillende soorten organismen kunnen moleculaire wetenschappers vaststellen hoe verwant ze zijn door hun DNA te vergelijken. Het DNA van bijvoorbeeld mensen en chimpansees komt voor 99% overeen (King en Wilson, 1975), terwijl het percentage voor mensen en bacteriën veel lager is.

Ontwikkeling

Ontwikkelingsbiologie

Het feit dat er op moleculair niveau overeenkomsten bestaan tussen mens en bacterie duidt op een gemeenschappelijke voorouder, hoe ver terug ook. Lange tijd heeft men zich verbaasd over hoe zo'n ongericht proces als evolutie kan leiden tot zoiets ingewikkelds als een mens. De ontwikkelingsbiologie bood een antwoord op deze vraag. De evolutionaire ontwikkeling schrijdt in kleine stappen voort. Is een nieuw stapje gunstig gebleken, dan blijft het en wordt erop voortgeborduurd. Dit is te zien aan de embryonale stadia van soorten. In een vroeg stadium zijn een snoek, een koolmees en een mens zelfs nauwelijks van elkaar te onderscheiden. Haeckel stelde al in 1966 dat de embryonale ontwikkeling van een individu (ontogenese) een herhaling is van de evolutionaire geschiedenis van de soort (fylogenese). Hoewel deze visie een sterk vereenvou-

digde weergave van de werkelijkheid is, is de kern ervan juist. Door bestudering van embryonale stadia kunnen evolutionaire processen gereconstrueerd worden (Raff, 1996).

Sommige eigenschappen blijken direct al zo waardevol dat ze nauwelijks verandering ondergaan. Het pantoffeldiertje is bedekt met een soort trilharen die voor de voortbeweging van het organisme zorgen. Vergelijkbare trilharen bevinden zich in de neus en luchtpijp van de mens. Deze trilharen zijn maar weinig veranderd, sinds ze biljoenen jaren geleden verschenen zijn bij eencellige organismen zoals het pantoffeldiertje.

Populatiegenetica

Hoewel natuurlijke selectie plaatsvindt op het niveau van individuele organismen, zijn het de populaties die daadwerkelijk evolueren. Een populatie is een groep organismen van dezelfde soort die op eenzelfde plaats leeft. De evolutie van een populatie kan gezien worden als de verandering in de overheersing van bepaalde erfelijke eigenschappen over een aantal generaties heen. De populatiegenetica bestudeert de frequenties van genen in populaties en de krachten die deze frequenties veranderen. Een voorbeeld van zo'n kracht is natuurlijke selectie, maar er zijn ook andere krachten in het spel zoals mutatie van genen en migratie van organismen. Als veel paarden met een korte staart de populatie verlaten, zal de genfrequentie voor staartlengte in de populatie veranderen. In verhouding zullen er meer paarden met het gen voor een lange staart overblijven dan met het gen voor een korte staart. Deze krachten werken geregeld tegen elkaar in, waardoor genetische variatie altijd zal blijven bestaan.

Natuurlijke selectie tegen een schadelijk gen kan langzaam gaan als het gen recessief is. Schadelijke recessieve genen verdwijnen ook zelden helemaal, omdat ze in heterozygote toestand niet tot expressie komen. De drager wordt zelf niet ziek, maar kan het gen wel doorgeven aan zijn nakomelingen. Een voorbeeld van een recessieve ziekte is cystic fibrosis (taaislijmziekte), een ziekte die ernstige problemen oplevert met de ademhaling, spijsvertering en voortplanting. Hoewel de ziekte uiteindelijk leidt tot de dood van de patiënt, blijft de ziekte toch voorkomen in de populatie. In Nederland is één op de dertig mensen drager van het gen (NCFs, 2001). Een ander voorbeeld is het gen voor sikkelcelanemie. Dit gen is ook recessief, maar hier speelt nog iets anders mee. Sikkelcelanemie is een misvorming van de rode bloedcellen waardoor bloedvaten kunnen verstopten. Ondanks de ernstige gevolgen komt

het gen in sommige Afrikaanse populaties in zeer grote frequentie voor. De reden hiervoor is dat heterozygote dragers een voordeel hebben boven mensen die geen sikkelcelgen hebben. Heterozygoten zijn meer resistent tegen een vorm van malaria dan normale homozygote mensen (Plomin et al., 1997). Ook schadelijke genen die dominant overerven kunnen soms blijven bestaan. De ziekte van Huntington tast de hersenen aan en is dodelijk, maar manifesteert zich vaak pas na de reproductieve jaren. Voordat de patiënt sterft kan dit gen reeds aan de kinderen zijn doorgegeven (Plomin et al., 1997). Meer erfelijke aandoeningen zullen in hoofdstuk 5 besproken worden.

De populatiegenetica verklaart verder waarom voortplanting binnen familieverband vaker leidt tot kinderen met aandoeningen (inteelt). Als binnen de familie een ziekmakend recessief gen voortkomt, is de kans dat twee recessieve genen bij elkaar komen door de verbintenis van twee familieleden veel groter, dan bij normaal ouderschap. Het kind met twee recessieve schadelijke genen zal ziek zijn of op termijn ziek worden. Uiteraard onderzoekt de populatiegenetica genfrequenties van allerlei erfelijke eigenschappen en niet alleen ziekten.

Evolutiebiologie

Evolutiebiologie beschrijft het ontstaan van nieuwe soorten. Ook in dit vakgebied wordt steeds meer samengewerkt door de verschillende disciplines. Met behulp van moleculaire technieken kan het DNA van verschillende soorten organismen vergeleken worden om de ouderdom van soorten vast te stellen. Een alternatieve manier voor ouderdomsbepaling is het vergelijken van eiwitten, het eindproduct van DNA. Dankzij de overeenkomsten tussen organismen kunnen dieren als model voor de mens gebruikt worden. Hoe nauwer de verwantschap, hoe beter het dier model staat voor de mens.

Gedrag

Evolutionaire psychologie

Hoewel Darwin al opmerkte dat natuurlijke selectie niet alleen lichamelijke kenmerken beïnvloedt, maar ook gedrag, heeft het evolutionaire denken pas de laatste jaren haar intrede in de psychologie gemaakt. De evolutionaire psychologie bestudeert de overeenkomsten en verschillen in gedrag tussen de mens en andere diersoorten. Het feit dat de mens een zoogdier is, betekent bijvoorbeeld dat er een systeem is geëvolueerd waarin moeders na de geboorte van hun kind voor het kind zorgen. En net als alle primaten ontwikkelt de mens zich na de geboor-

te extreem langzaam. Sommige gedragspatronen, zoals de vermijdingsrespons, zijn terug te vinden bij alle diersoorten, omdat ze een goede aanpassing bleken te zijn. Van het pantoffeldiertje tot de mens, allemaal bewegen ze zich van het obstakel af als ze er tegenop gebotst zijn (Gardner et al., 1991).

Sociobiologie

De evolutionaire benadering binnen de psychologie is gedeeltelijk gevoed door de sociobiologie. De sociobiologie kijkt vanuit het perspectief van het gen. Het individu kan op twee manieren succesvol zijn. Het kan proberen zelf zoveel mogelijk nakomelingen te krijgen, maar het kan ook zijn genetische verwanten helpen om zich voort te planten. Ook op deze manier verspreiden zijn genen zich, want de helper deelt in elk geval een gedeelte van zijn genen met zijn verwanten. De sociobiologie verklaart daarmee het altruïstische gedrag van sommige diersoorten, zoals mieren en bijen. De meeste individuen hiervan werken hard, maar planten zich niet voort. Dat doet alleen de koningin met wie ze allemaal verwant zijn. Door haar te voeden en haar nakomelingen te verzorgen helpen ze de genen, die ze zelf ook hebben, te overleven. De theorie voorspelt dat hoe groter de verwantschap is, dus hoe groter de overeenkomst in genotype, hoe meer altruïstisch gedrag vertoond wordt.

Een ander voorbeeld is dat bij de meeste zoogdieren, inclusief de mens, moeders een groter deel van de zorg voor nakomelingen op zich nemen dan vaders. Vrouwelijke dieren maken reeds een grote energie-investering in de zwangerschap en hebben dus veel te verliezen als het jong sterft. Zij stellen hun fitness het beste veilig door ook na de geboorte zorg te bieden (fitness kan omschreven worden als het aantal nakomelingen dat iemand krijgt). Voor mannelijke dieren is de investering vaak niet meer dan de copulatie. Zij kunnen hun fitness maximaliseren door meer jongen te krijgen bij verschillende vrouwtjes. Daarnaast is er nog de mate waarin de ouder zeker kan zijn dat de nakomeling inderdaad van hem- of haarzelf is. Vrouwen hebben altijd volledige zekerheid, terwijl mannen nooit helemaal zeker zijn van hun vaderschap (De Waal, 1996) of zoals de Engelsen zeggen 'mothers baby, fathers maybe'.

Naast egoïstisch gedrag waarvan het voordeel voor de uitvoerder direct duidelijk is, kan natuurlijke selectie dus ook leiden tot de evolutie van meer sociale gedragingen. Genen die de samenwerking tussen individuen bevorderen kunnen evolutio-

nair voordeel opleveren en zich zo door een populatie verspreiden.

Gedragsgenetica

Net als de evolutionaire psychologie bestudeert de gedragsgenetica gedragsverschillen, maar dan tussen individuen binnen één soort in plaats van tussen soorten. Bij koolmezen is aangetoond dat er twee verschillende gedragsstrategieën voorkomen die vooral onder stress zichtbaar worden: een actieve en een passieve 'coping'-strategie (Verbeek et al., 1994). De koolmees met de actieve strategie heeft vooral baat bij een statisch milieu. Dankzij routinematig gedrag is hij in staat snel zijn eten bij elkaar te pikken. In een meer variabele omgeving is hij met dit routinegedrag echter in het nadeel. Deze koolmees let niet op veranderingen in zijn omgeving en heeft daardoor grote moeite om nieuwe foerageerplaatsen te vinden. Een koolmees met een passieve strategie is in deze variabele omgeving juist in het voordeel. Hij is wat trager en let op details. Doordat hij veranderingen in zijn omgeving opmerkt, kan deze koolmees zich makkelijk aanpassen. Het gevolg is een hoger reproductief succes voor deze koolmees en een bredere verspreiding van genen die coderen voor dit soort flexibel gedrag. Ook bij mensen zijn er aanwijzingen dat er verschillende gedragsstrategieën bestaan (Smith, 1996).

De gedragsgenetica probeert inzicht te krijgen in het aandeel dat genen en omgeving elk van beide leveren aan het gedrag dat een organisme uiteindelijk laat zien. Sommige gedragspatronen zitten eenvoudig in elkaar. De grijpreflex van baby's is aangeboren c.q. erfelijk. Aanraking van de hand is de stimulus uit de omgeving die de baby aanzet tot dit gedrag. De meeste gedragingen berusten echter op een meer ingewikkelde wisselwerking tussen genen en omgeving. Genen bepalen de gedragspotenties van een organisme, maar de omgeving creëert een setting waarbinnen het organisme zijn potenties kan realiseren. De bandbreedte waarbinnen variatie mogelijk is, is erfelijk bepaald. Bovendien zijn er vaak veel verschillende genen bij het proces betrokken. Dit maakt het onderzoek naar de oorsprong van gedrag zeer lastig.

Met tweeling- en adoptieonderzoek kan het relatieve aandeel van genen en van de omgeving voor een bepaalde eigenschap worden geschat. In de Minnesota tweelingstudie zijn verschillende dimensies van persoonlijkheid onderzocht aan tweelingen die apart zijn opgegroeid (Clark en Grunstein, 2000). De waarschijnlijkheid dat één-eiige tweelingen dezelfde persoon-

lijkheidskenmerken deelden was groter dan de waarschijnlijkheid dat twee-eiige tweelingen die deelden voor haast elke eigenschap. Deze correlaties voor beide tweelingtypen werden gebruikt om de contributie van erfelijkheid aan persoonlijkheid uit te rekenen. Ongeveer 50% van de variatie tussen mensen kon verklaard worden door genetische verschillen. Dit betekent tevens dat persoonlijkheid voor de andere helft bepaald wordt door de omgeving.

Uiteraard zijn deze methoden van onderzoek niet alleen toepasbaar op gedrag, maar op allerlei medische en psychologische kenmerken, zoals kanker, hart- en vaatziekten, schizofrenie, IQ en karaktereigenschappen. Dit soort onderzoek heeft de laatste jaren een impuls gekregen door ontwikkelingen op het gebied van de statistiek en de informatica. Familie-, tweeling- en adoptieonderzoek kunnen nu gecombineerd worden, wat de analyses sterker maakt.

Inmiddels maken gedragsgenetici ook gebruik van moleculaire technieken om betrokken genen op te sporen. Genetische modificatie van proefdieren wordt ingezet om te zien welk gedrag optreedt bij introductie van een bepaald gen in een organisme. De complexe gedragingen blijven hiermee echter lastig te onderzoeken. In hoofdstuk 6 zal de erfelijke kant van gedrag verder uitgediept worden.

Ethiek

De ethiek wordt binnen de biologie een steeds belangrijker onderwerp. Nieuwe kennis doet het onderscheid tussen mens en dier vervagen. Men was verbaasd toen bleek dat de mens slechts twee tot drie maal zoveel genen heeft als de worm. Vroeger dacht men dat alleen mensen over bijvoorbeeld een zelfbewustzijn beschikten en daarmee de mens uniek maakte. Maar ook dieren lijken over een vorm van zelfbewustzijn te beschikken. Dolfijnen die een vlek op hun buik geschilderd krijgen blijven langer voor een spiegel draaien om de vlek te bekijken dan niet gemarkeerde dolfijnen (Reiss en Marino, 2001). Bij chimpansees en orang-utans is dit onderzoek met spiegels ook uitgevoerd. Deze dieren raakten de vlek op hun eigen voorhoofd aan, een overtuigender bewijs voor zelfherkenning.

Verder lijken chimpansees, naast het gebruik van werktuigen, complexe sociale relaties, empathie en hoogontwikkelde communicatie, ook cultuur te hebben (De Waal, 2001). Als cultuur gedefinieerd kan worden als gedrag dat sociaal overgedragen

wordt (dus niet genetisch), hebben wetenschappers al 39 gedragingen geteld die de apen elkaar aanleren. Mede hierdoor verandert de kijk op het gebruik van proefdieren als mede de kijk op de eigen identiteit van de mens.

Momenteel wordt onderzoek verricht naar de genetische component van agressie en gedragsstoornissen. Het feit dat bij zoveel verschillende zoogdiersoorten de mannetjes agressiever zijn dan de vrouwtjes, doet een genetische basis van agressie vermoeden. Zal onderzoek straks antwoord kunnen geven op de vraag tot op welke hoogte mensen verantwoordelijk zijn voor hun daden? Zal er nog ruimte zijn voor een vrije wil? In een studie van het Vietnam tweelingregister werden een aantal agressieve gedragingen gemeten. De erfelijkheidcomponent voor fysiek geweld werd geschat op 47% en die voor verbaal geweld 28% (Clark en Grunstein, 2000). De omgeving heeft dus meer invloed op het uiten van verbaal geweld dan op het uiten van fysiek geweld.

Ethische dilemma's

Nieuwe behandelingsmethoden en nieuwe diagnostische mogelijkheden brengen ook ethische dilemma's met zich mee. Als voorbeeld kan de ziekte van Huntington genomen worden, waar wel een diagnostische test, doch geen behandeling voor beschikbaar is. Een zoon binnen een familie waarin de ziekte voorkomt heeft het recht te weten of hij het gen voor de ziekte van Huntington heeft, terwijl zijn ouders het recht hebben dit niet te willen weten. Zodra de zoon echter een positieve uitslag krijgt, zijn de ouders er zeker van dat één van hen (of allebei) de ziekte bij zich draagt en hieraan zal overlijden. In hoofdstuk 7 wordt nader op de ethische vraagstukken ingegaan.

Kruisbestuiving

De verschillende biowetenschappelijke disciplines bestuderen het leven elk op een ander niveau van organisatie. Biologische processen zijn echter niveauoverstijgend, want op verschillende niveaus zijn er oorzaken en gevolgen te vinden. De vruchtbaarste onderzoeken zijn daarom die onderzoeken waarin met een interdisciplinaire blik gekeken wordt. Deze ontwikkeling in de wetenschap is de laatste jaren steeds meer in opkomst. Dankzij ontwikkelingen op het ene onderzoeksgebied wordt er op andere gebieden ook vooruitgang geboekt.

3 Omwenteling in de biowetenschappen

3.1 Inleiding

De laatste twee decennia zijn de ontwikkelingen in de biowetenschappen in een grote versnelling geraakt door de ontdekking van enkele moleculaire basistechnieken waarmee DNA bestudeerd en bewerkt kan worden. Daarnaast heeft de opkomst van de informatie- en communicatietechnologie (ICT) in dit vakgebied een belangrijke bijdrage geleverd. Dankzij de ICT kan informatie steeds sneller verzameld, geanalyseerd en verspreid worden. Al deze ontwikkelingen hebben geleid tot geheel nieuwe onderzoeksgebieden, zoals functional genomics, farmacogenomics en farmacogenetics, proteomics en bio-informatica.

Dit is het tijdperk waarin ambitieuze genoomprojecten een aanvang vonden, waaronder het humaan genoom project. Het doel van dit project was om alle genen van de mens te lokaliseren en te 'sequencen'. Aanvankelijk schatten de onderzoekers dat deze klus tot 2005 zou duren, maar reeds in 2000 slaagden zij erin een eerste ruwe versie van het menselijk genoom te presenteren.

In dit hoofdstuk zal eerst een aantal moleculaire technieken uitgelegd worden. Vervolgens zal beschreven worden hoe de ICT de biowetenschappen van dienst is, gevolgd door een bespreking van de genoomprojecten. Tot slot komen de nieuwe onderzoeksgebieden, die uit alle ontwikkelingen zijn voortgevloeid, aan bod.

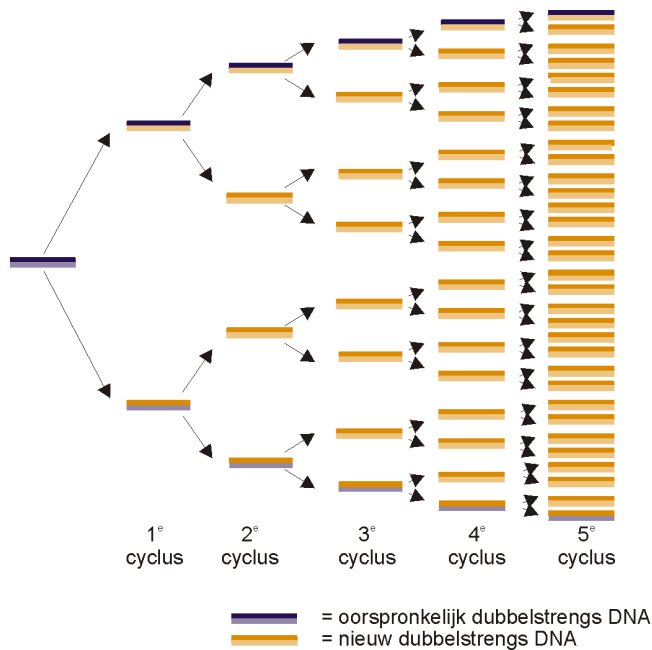
3.2 Moleculaire technieken

Inmiddels hebben de biowetenschappen de beschikking over een keur aan moleculaire technieken, maar tot het begin van de jaren zeventig was het vrijwel onmogelijk om genen op DNA-niveau te bestuderen, omdat DNA-moleculen zo extreem lang zijn. De ontdekking van restrictie-enzymen, die in staat zijn het DNA op specifieke plaatsen te knippen, is bij de ontwikkeling van deze technieken van essentieel belang geweest (Pronk et al., 1999).

Een van de belangrijkste technieken is de polymerasekettingreactie, die in 1988 is ontwikkeld (Saiki et al., 1988). Met deze techniek kunnen DNA-fragmenten vermenigvuldigd worden, waardoor de analyse ervan makkelijker is. Daarnaast zijn er nog een aantal recenter ontwikkelde technieken om kennis over DNA te vergaren, zoals de DNA-chip en de recombinantentechnieken. Deze technieken vinden tevens meer praktische toepassing in bijvoorbeeld de diagnostiek en de geneesmiddelenontwikkeling. Enkele technieken zullen kort besproken worden.

Polymerasekettingreactie

Omdat een (DNA-)molecuul zo klein is, is het moeilijk te bestuderen. De analyse wordt vergemakkelijkt door het DNA te vermenigvuldigen. Een techniek om vele kopieën te maken van een kleine hoeveelheid DNA is de polymerasekettingreactie (PCR). Het principe van de PCR-techniek is gebaseerd op de manier waarop DNA in de natuur wordt vermenigvuldigd als de cel zich deelt. Bij de PCR-techniek wordt het DNA verwarmd, waardoor de twee strengen uit elkaar gaan. Deze strengen fungeren elk als mal voor een nieuw te vormen streng DNA (Figuur 3.1).



Figuur 3.1 De polymerasekettingreactie

Het enzym DNA-polymerase zorgt ervoor dat de toegevoegde vrije DNA-nucleotiden aan elkaar worden geregen, waardoor er een stukje nieuw DNA ontstaat dat identiek is aan het origineel. Dit proces wordt een aantal malen herhaald door afwisselend te verwarmen en te koelen, zodat een grote hoeveelheid kopieën ontstaat (RVZ, 1999). Na 30 cycli zijn er al meer dan één miljard kopieën van een DNA-molecuul gemaakt.

De gevoeligheid van de PCR-techniek is zo groot dat DNA-diagnostiek uitgaande van een enkel DNA-molecuul mogelijk is. Toepassingen liggen op verschillende gebieden, zoals de genetica, microbiologie, virologie en het kankeronderzoek. Nog steeds worden nieuwe mogelijkheden en vindingen bedacht.

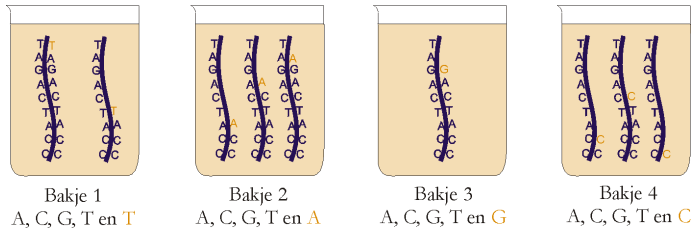
Elektroforese

Om verschillende DNA-moleculen of fragmenten daarvan, van elkaar te scheiden, wordt het DNA aan één kant van een plaat gelegd waarop een gel is gesmeerd. De plaat wordt vervolgens in een elektrisch veld gebracht. Aangezien DNA een negatief geladen molecuul is, zullen de moleculen zich in het elektrisch veld van de negatief geladen zijde naar de positief geladen zijde begeven. In de gel zullen langere en dus zwaardere DNA-fragmenten zich langzamer verplaatsen dan kortere. Op die manier kunnen DNA-moleculen naar lengte worden gescheiden en dit vormt het basisprincipe van de elektroforese (Pronk et al., 1999).

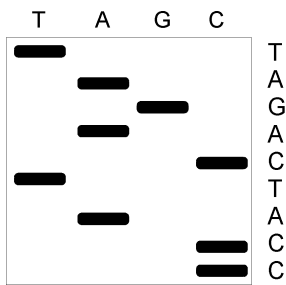
Sequencing

Om de volgorde van de nucleotiden van een stuk DNA te bepalen (sequencing) wordt gebruik gemaakt van de PCR-techniek en elektroforese (Sanger et al., 1992). Nadat het te onderzoeken DNA vele malen is gekopieerd wordt het enkelstrengs gemaakt. Het DNA wordt vervolgens verdeeld over vier bakjes. Hiervan zal weer dubbelstrengs DNA worden gesynthetiseerd door toevoeging van losse nucleotiden. Hier-tussen bevinden zich echter kleine hoeveelheden speciale nucleotiden, dideoxynucleotiden genoemd. Aan elk bakje wordt één bepaald type dideoxynucleotide toegevoegd (er zijn er vier; A, C, G en T). Het speciale van dideoxynucleotiden berust hierop dat, als ze ingebouwd worden bij de synthese van een complementaire streng, de synthese stopt. Figuur 3.2 laat zien welke fragmenten er in de verschillende bakjes gemaakt worden, uitgaande van een onbekend stuk DNA. Per bakje worden de stukjes DNA met behulp van elektroforese gescheiden op lengte. Aangezien in elk bakje de laatste nucleotide bekend

is, kan de sequentie nu eenvoudig afgelezen worden (Figuur 3.3).

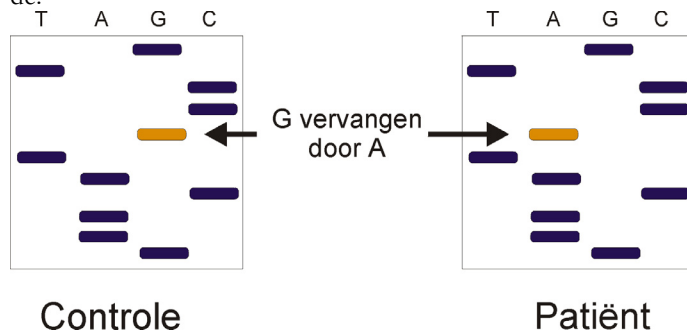


Figuur 3.2 Synthese van DNA met behulp van dideoxynucleotiden ten behoeve van sequencing



Figuur 3.3 Resultaat van de DNA-sequentiegel

Met sequentieanalyse kunnen ook eenvoudige mutaties opgespoord worden door het DNA van een patiënt te vergelijken met dat van een controlepersoon. In Figuur 3.4 is te zien dat een guaninenucleotide vervangen is door een adeninenucleotide.

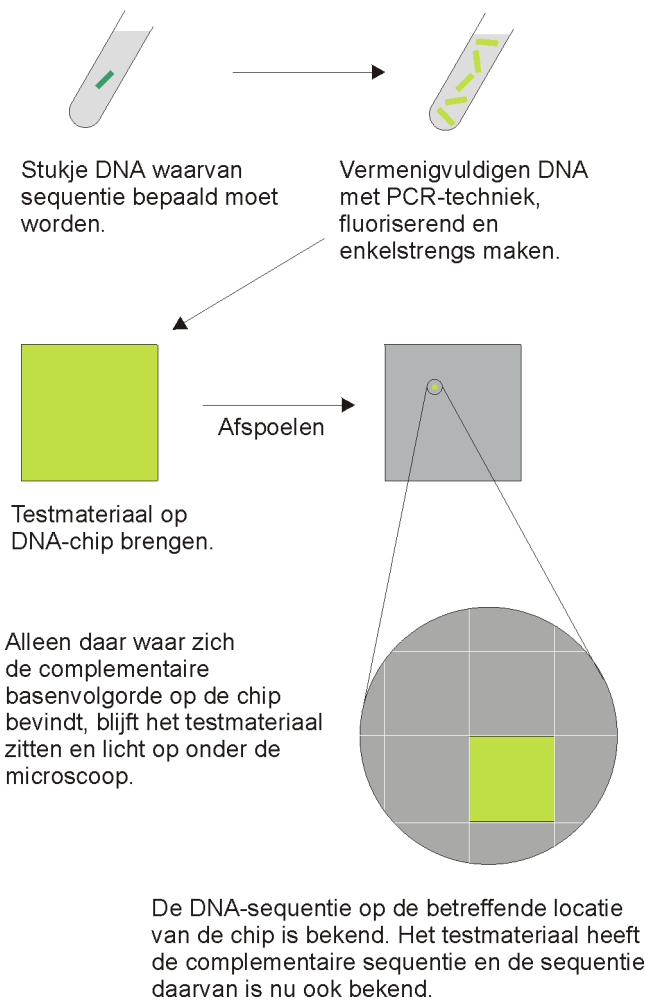


Figuur 3.4 Aantonen van een puntmutatie

DNA-chips

De DNA-chip, ook wel genenchip, micro-array of DNA-array genoemd, kan gebruikt worden om specifieke DNA-fragmenten te detecteren tussen honderdduizenden andere. De techniek is het resultaat van een kruisbestuiving tussen de elektronische chipstechnologie en de biotechnologie en wordt volop gebruikt voor het diagnosticeren van erfelijke ziekten. De aanwezigheid van bijvoorbeeld het BRCA1-gen, dat het risico op erfelijke borstkanker sterk verhoogt, kan met deze techniek snel vastgesteld worden. Hoewel de DNA-chip pas enkele jaren geleden ontwikkeld is, worden ze nu reeds door elk academisch ziekenhuis gebruikt.

Een DNA-chip bestaat uit een glasplaatje, ter grootte van een vingernagel, waarop ruim honderdduizend verschillende stukjes enkelstrengs DNA, de zogenaamde probes, in vakjes zijn aangebracht (Figuur 3.5). In elk vakje ligt een veelvoud van identieke probes. De nucleotide-volgorde van de probes in elk vakje is bekend. Het te onderzoeken DNA wordt enkelstrengs gemaakt en aangebracht op de chip. Complementaire strengen zullen aan elkaar binden. Daarna wordt een fluorescerende (of radioactieve) stof toegevoegd, die alleen aan dubbelstrengs DNA hecht. Nadat het niet-gebonden DNA is weggewassen, zullen de vakjes met dubbelstrengs DNA oplichten onder de microscoop. Uit het oplichten van de vakjes kan opgemaakt worden welke stukjes DNA in het onderzochte monster aanwezig waren. Omdat men precies de sequentie van de probes in de verschillende vakjes kent, betekent het oplichten van een vakje dat het onderzochte DNA de bijbehorende complementaire sequentie bezit (RVZ, 1999).



Figuur 3.5 Het principe van de DNA-chip

Recombinanttechnieken

Met behulp van recombinanttechnieken is het mogelijk DNA op bepaalde plaatsen te knippen en er stukken 'vreemd' DNA tussen te zetten (recombineren). Op deze manier kunnen organismen zo gemodificeerd worden dat ze stoffen kunnen maken of taken kunnen uitvoeren, waartoe ze van nature niet in staat zijn. Zo is bijvoorbeeld het gen voor het eiwit α_1 -antitrypsine in schapen ingebouwd, zodat zij deze stof in hun melk produceren. Na zuivering kan dit eiwit toegediend wor-

den aan patiënten met een α_1 -antitrypsine-deficiëntie (Pronk et al., 1999). Ook kunnen genen in een organisme ingebouwd worden, om te onderzoeken voor welk eiwit ze coderen en wat de functie van dit eiwit is. Bij de knock-outmuis is juist een gen geïnactiveerd om aan de hand van dit diermodel een bij de mens voorkomende erfelijke ziekte te kunnen bestuderen. Een dier of plant waarbij een gen in het DNA ingebouwd wordt, dat afkomstig is van een ander dier of andere plant, noemt men een genetisch gemodificeerd organisme (GGO).

Vectoren

Er zijn verschillende technieken ontwikkeld om DNA in een cel te krijgen: gebruik van vectoren en kerntransplantatie. Omdat DNA zelfstandig slechts in beperkte mate in de cel kan komen, wordt er gebruik gemaakt van vervoermiddelen, vectoren genaamd. Dit zijn vaak virussen vanwege hun vermogen om erfelijk virusmateriaal in een cel te brengen en tot expressie te laten komen. De ziekteverwekkende virale genen moeten dan uiteraard vervangen worden door de gewenste genen. Op dit moment worden als vector voornamelijk adenovirussen (gemodificeerd verkoudheidsvirus) en retrovirussen gebruikt (Walther en Stein, 2000). De retrovirussen hebben een blijvende werking, omdat zij het gen niet los in de gastheercel achterlaten zoals adenovirussen doen, maar het gen inbouwen in het DNA van de gastheer. Met retrovirussen moet echter omzichtigter worden omgesprongen. Hun vermogen om zich te delen moet uitgeschakeld worden, omdat anders bijvoorbeeld tumoren kunnen ontstaan. Het HIV lijkt zeer geschikt als vector, omdat het makkelijk kan binnendringen in niet-delende cellen (Fuller en Anson, 2001). Het ziekmakend vermogen moet dan uiteraard uitgeschakeld zijn. Belangrijk discussiepunt bij het gebruik van vectoren blijft de veiligheid. Het virus mag de gastheer (en anderen) immers niet ziek maken.

Een ander nadeel van virussen is dat ze een afweerreactie bij de patiënt opwekken. Bij een tweede behandeling wordt het virus door het lichaam onschadelijk gemaakt voordat het de lichaamcellen kan binnendringen. Er wordt dan ook naar alternatieven, zoals polymeerkapsels, die geen immunreactie opwekken, maar wel door de cel worden opgenomen en daar hun 'pay load' kunnen afleveren.

Kerntransplantatie

Bij kerntransplantatie wordt niet het DNA van een cel zelf gewijzigd, maar wordt het hele genoom vervangen door een ander genoom (RVZ, 1999). Van een eicel wordt de kern met behulp van micro-injectie weggehaald, waarna de kern van een andere bevruchte eicel of van een gedifferentieerde cel geïm-plant wordt. Het schaap Dolly is bijvoorbeeld ontstaan door kerntransplantatie. De kern van een uiercel is getrans-plant in een schapeneicel, die vervolgens is uitgegroeid tot een compleet individu. Dolly is daarmee genetisch identiek aan haar 'moeder'. Zo hoopt men van een kwalitatief sterk dier meerdere nakomelingen te verwekken, die allemaal de gunstige eigenschappen van de moeder meekrijgen.

Er is echter nog veel onzekerheid omtrent de duurzaamheid van een gekloond organisme, omdat het DNA in het lichaam van de donor al veroudering heeft ondergaan. In de loop der tijd treden er allerlei mutaties in het DNA op. Dolly's 'moeder' was bijvoorbeeld al zes jaar oud toen het DNA uit haar uiercel werd gehaald. Genetisch gezien is Dolly dus zes jaar ouder dan in werkelijkheid. Dolly kampt inmiddels met gewrichtsontsteking (Dyer, 2002), een veelvoorkomend ouderdomsverschijnsel bij schapen. Wetenschappers zijn het er niet over eens of dit voortgekomen is uit de kerntransplantatie of dat het er los van staat.

Functional genomics

Wanneer een nieuw gen is geïsoleerd, is het vaak niet direct duidelijk welke functie het gecodeerde eiwit heeft. Functional genomics onderzoekt de functie van genen en hun producten. Hiervoor is een aantal technieken beschikbaar, zoals transgene-ese en knock-out.

Transgenese

Men kan de aminozuurvolgorde vergelijken met andere eiwit-ten waarvan de functie wel bekend is om alvast een idee te krijgen in welke richting gezocht moet worden. De verkregen aanwijzingen zullen echter getest moeten worden in een mo- del. Hiervoor worden cellijnen en proefdiermodellen, zoals de muis, rat, zebra-vis, worm en fruitvlieg, gebruikt. Met behulp van vectoren of micro-injectie kan het te onderzoeken gen in een bevruchte eicel gebracht worden, waarna het tot (over)expressie komt in het organisme dat zich uit de eicel ontwikkelt. Dit wordt transgenese genoemd. Op deze wijze kan men meer te weten komen over de functie van het gen.

Knock-out

Een andere methode om de functie van een gen te achterhalen is om te zien wat er gebeurt als dit gen juist niet werkt. Het gen wordt uitgeschakeld door er een extra stukje DNA in te zetten, waardoor de werking verstoord wordt. Muizen met zo'n gendefect worden knock-outmuizen genoemd (Pronk et al., 1999). Inmiddels is men zelfs in staat om genen later in de ontwikkeling uit te schakelen in slechts één of meer specifieke celtypen of weefsels (Metzger en Chambon, 2001). Het kunnen maken van knock-outmuizen was een belangrijke doorbraak op het gebied van de functional genomics. Knock-outmuizen worden gebruikt in bijvoorbeeld onderzoek naar erfelijke ziekten en drugsverslaving.

Massaspectrometrie

De massaspectrometrie is een techniek om onder andere eiwitten te analyseren (Caprioli en Sutter, 2002; Jefferies, 2002). Recente ontwikkelingen hebben het mogelijk gemaakt dat zeer kleine hoeveelheden eiwit snel en eenduidig geïdentificeerd kunnen worden. In een vacuumruimte worden de te analyseren eiwitten elektrisch geladen (ioniseren). Daarna wordt een elektrisch veld opgewekt, waardoor de eiwitten in beweging komen, vergelijkbaar met electroforese. Lichte eiwitten bewegen sneller dan zware eiwitten, waardoor ze eerder aankomen bij een detector. Van elk eiwit wordt de aankomsttijd geregistreerd, waarmee het gewicht (massa) van het eiwit berekend kan worden. Vervolgens worden deze massa's vergeleken met de massa's van reeds bekende eiwitten. Op deze wijze kunnen de onbekende eiwitten geïdentificeerd worden. De massaspectrometer speelt een steeds grotere rol op het gebied van eiwitonderzoek, maar ook op andere gebieden zijn de toepassingen. Door nauwkeurige massameting van eiwitfragmenten kan de aminozuurvolgorde bepaald worden. Naast eiwitten, kunnen ook DNA, virussen en farmaceutische stoffen geanalyseerd worden.

3.3 Informatie- en communicatietechnologie

De ICT heeft een heel belangrijke bijdrage geleverd aan de vooruitgang in de biowetenschappen. Dankzij de ontwikkelingen binnen de ICT kan informatie steeds sneller gegenereerd, geanalyseerd en verspreid worden. Het begon natuurlijk reeds met komst van de computer die de mens veel werk uit handen nam. Inmiddels worden statistische methoden uit de informatica toegepast op genetische en andere biologische informatie.

Technieken worden geautomatiseerd en de microelektronica-technieken maken de fabricage van DNA-chips mogelijk. De stroom van gegevens is inmiddels zo groot dat een geïntegreerde benadering met behulp van de informatietechnologie onmisbaar is geworden.

Bio-informatica

De gigantische hoeveelheid gegevens, die bijvoorbeeld de genoomprojecten genereren, moet verwerkt worden. Dit is het terrein van de bio-informatica, een relatief nieuw onderzoeksgebied (Vriend, 2001). De bio-informatica houdt zich bezig met de ontwikkeling en toepassing van methoden uit de informatica voor de verzameling en opslag van biologische gegevens, en vervolgens de analyse, interpretatie, het beschikbaar maken en toepassen. De bio-informatica maakt gebruik van computers, specifieke software, databanken, het internet en zoekmachines.

Databanken

Veel biologische informatie wordt opgeslagen in databanken die via internet beschikbaar zijn. Deze banken kunnen informatie bevatten over bijvoorbeeld DNA-sequenties, aminozuursequenties van eiwitten en eiwitstructuren, metabolische routes, genexpressie en genregulatiefactoren (Siezen, 2001). Momenteel tracht men de databanken aan elkaar te koppelen, om de uitwisseling van informatie te verbeteren.

Software

Speciale software maakt het mogelijk dat twee- en driedimensionale structuren van eiwitten op basis van sequentiegegevens voorspeld kunnen worden (Altshul et al., 1997). Dit is het terrein van de structural genomics. Toepassingen liggen bijvoorbeeld op het gebied van de ontwikkeling van medicijnen. Men kan visualiseren hoe een eiwit interacteert met een bepaald medicijn. Ook wordt het steeds interessanter om te analyseren hoe eiwitten op elkaar inwerken, in plaats van slechts de verschillende eiwitten van een genoom te karakteriseren. De bio-informatica kan hierbij grote diensten bewijzen.

Onderzoekers proberen de levende cel wiskundig te simuleren middels een computermodel. Omdat de werking van de levende cel nagebootst wordt in computerchips die uit silicium bestaan, wordt hiervoor wel de term siliconcell gebruikt. De onderzoekers verwachten evenwel niet dat dit doel de komende 25 jaar bereikt wordt, maar ze zijn er wel reeds in geslaagd bijvoorbeeld het transport van glucose bij een worm na te

bootsen (Rohwer et al., 2000). Zo hopen ze dat met meer onderdelen van de levende cel te doen die redelijk zelfstandig opereren.

Automatisering

Veel technieken zijn de afgelopen jaren geautomatiseerd, te beginnen met de PCR-techniek. Ook het gebruik van DNA-chips kan inmiddels volautomatisch verlopen. Verder is apparatuur ontwikkeld waarmee de analyse van DNA-sequenties geautomatiseerd kan worden uitgevoerd. Het humaan genoom project heeft hier in hoge mate van geprofiteerd. Het is de combinatie van moleculaire technieken en ICT die het onderzoek en de kennisgeneratie in een stroomversnelling hebben gebracht.

3.4 Genoomprojecten

Nadat er automatische DNA-sequencers op de markt kwamen, werd het mogelijk om de volledige sequentie van een genoom te bepalen. Het ontrafelen van de hele sequentie van een genoom is om verschillende redenen interessant (Celera, 2001). Genoomsequenties kunnen behulpzaam zijn bij het ontdekken van genen, omdat ze aanwijzingen herbergen over waar genen zich bevinden. Men is met name geïnteresseerd in genen die betrokken zijn bij ziekten. Verder hopen wetenschappers dat zij, door de hele genoomsequentie te bestuderen, uiteindelijk zullen begrijpen hoe het genoom als geheel werkt. Zij hopen ooit de wisselwerking tussen genen te kennen die samen de groei, ontwikkeling en het onderhoud van een heel organisme bewerkstelligen. Daarnaast vergemakkelijkt een volledig bekende genoomsequentie het onderzoek naar de DNA-fragmenten die niet voor genen coderen. Deze delen bevatten schakelaars die genen aan en uit kunnen zetten en stukken DNA waarvan de functie nog niet bekend is. Het meest sprekende voorbeeld van genoomprojecten is het humaan genoom project.

Het humaan genoom project

Boven verwachting leidde het humaan genoom project reeds in 2001 tot de bekendmaking van de ruwe versie van de genoomsequentie van de mens. Twee verschillende onderzoeksgroepen publiceerden vlak na elkaar deze sequentie in respectievelijk Science en Nature (Venter et al., 2001; Lander et al., 2001).

Hoewel de positie op de chromosomen en de primaire structuur van genen nu bekend is, ligt de grootste uitdaging er nog: de opheldering van de functies van al die genen. Van de meeste genen is nog niet bekend voor welke eiwitten ze coderen, wat de functies van die eiwitten zijn en hoe de genexpressie gereguleerd wordt. De genoomprojecten van andere organismen zijn hierbij van groot belang, omdat ze bijvoorbeeld mogelijkheden geven om via genetische modificatie genfuncties te bestuderen. Vervolgens kunnen die genen vergeleken worden met verwante genen van de mens om daarvan de functie vast te stellen. Ook tussen eiwitten van andere organismen en die van de mens kunnen parallellen getrokken worden. Inmiddels werken wetenschappers over de hele wereld aan het humaan genoom project, dat wordt gecoördineerd door de Human Genome Organisation (HUGO). Na het sequencen van DNA richten ze zich nu op de genproducten. Een compleet overzicht van alle menselijke eiwitten, wordt door sommigen al in 2004 verwacht.

Andere genoomprojecten

Het eerste genoom werd in 1995 ontrafeld en was van de influenza-bacterie (Fleischman et al.). Dit genoom bleek iets minder dan 2 miljoen nucleotideparen lang te zijn. Vanuit de hele wereld kwamen daar in de afgelopen vijf jaar meer dan 50 genoomsequenties bij, voornamelijk van bacteriën die aandoeningen veroorzaken zoals tuberculose, cholera, syfilis, longontsteking en maagzweren. Verschillende andere genoomsequenties zijn bijna klaar voor publicatie. Veel meer genomen zijn al klaar, maar blijven geheim in de databanken van grote farmaceutische bedrijven (Siezen, 2001).

Genomen van hogere organismen zijn veel groter dan die van bacteriën, waardoor het langer duurt om hun genenkaart te construeren. De ruwe genoomversies van bijvoorbeeld bakkersgist, de rondworm, fruitvlieg en zandraket (plant) zijn reeds verschenen (Tabel 3.1).

Tabel 3.1 Genoomsequencing-projecten van enkele organismen

Organisme	Aantal chromosomen	Genoomgrootte (miljoen nucleotide-paren)	Aantal genen	Publicatiejaar
influenzabacterie	1	2	1.850	1995
bakkersgist	16	12	6.300	1997
rondworm	6	97	19.000	1998
fruitvlieg	6	137	14.000	2000
zandraket (plant)	5	120	25.000	2000
mens	23	3.500	ca. 30.000-50.000	2001

Het was een grote verrassing dat de grootte van het genoom niet evenredig blijkt te zijn met het aantal genen. Hoe groter het genoom, hoe geringer de dekking met genen. In bacteriën codeert circa 90% van het DNA voor genen, bij de mens is dat nog geen 2%.

Proteoom

Een proteoom omvat alle eiwitten van een organisme. Het onderzoek naar proteomen is pas zeer recentelijk van de grond gekomen (zie ook paragraaf 3.5). In januari van dit jaar legden twee onderzoeksteams een groot gedeelte van het netwerk van eiwitinteracties in bakkersgist bloot (Gavin et al., 2002). Het lukte de onderzoekers om 232 verschillende eiwitcomplexen te isoleren. Deze complexen bleken uit 2 tot 83 eiwitten te bestaan. Veel eiwitten kwamen in meerdere complexen voor. Het onderzoek is indrukwekkend, omdat men tot nu toe voornamelijk in staat was slechts naar één-op-één reacties te kijken, tussen twee eiwitten. Veel gisteiwitten hebben tegenhangers in menselijke cellen. Hoe de gistcellen samenwerken, kan uiteindelijk iets zeggen over de manier waarop eiwitten met dezelfde functie in mensen samenwerken.

3.5 Nieuwe onderzoeksgebieden

De opkomst van de moleculaire technieken in combinatie met de ICT heeft geleid tot nieuwe onderzoeksgebieden. Daarmee is er een hele batterij Engelse termen bijgekomen, die helaas niet altijd op dezelfde manier uitgelegd worden. Hier volgt nu de meest gangbare omschrijving van verschillende begrippen.

Genomics

Met genomics wordt de omvangrijke studie van hele sets van genen en hun interacties bedoeld en niet slechts enkele individuele genen of eiwitten. Het begrip genomics is ontstaan in de context van het humaan genoom project. Genomics bestaat uit verschillende deel terreinen, waaronder functional genomics en farmacogenomics, die hieronder besproken zullen worden.

Functional genomics

Dit onderzoeksgebied is reeds in paragraaf 3.2 toegelicht. Kort samengevat komt functional genomics neer op het bestuderen van de functies van genen en hun producten, de eiwitten. Tot dit onderzoeksterrein behoren ook proteomics en structural genomics.

Proteomics

Proteomics is de studie naar eiwitten en eiwitfuncties. Het is een zeer lastig onderzoeksterrein, omdat de hoeveelheid en soort eiwitten geen statisch gegeven is. Het verschilt per celtype welke genen afgelezen worden en zelfs in eenzelfde cel kan dit van moment tot moment sterk verschillen. Daarnaast ondergaan eiwitten allerlei veranderingen nadat ze eenmaal geproduceerd zijn. Ook opereren eiwitten gezamenlijk in complexen van meerdere eiwitten. Door deze chemische veranderingen en de wisselende complexen kunnen eiwitten verschillende taken uitoefenen, wat het functieonderzoek bemoeilijkt. Bovendien zijn de eiwitcomplexen lastig uit cellen te isoleren. Bij dit onderzoek komt tevens structural genomics kijken.

Structural genomics

In structural genomics wordt getracht de driedimensionale structuur van eiwitten te achterhalen met behulp van experimentele technieken en computersimulaties. Deze structuur is vaak belangrijk voor het functioneren van een eiwit.

Farmacogenomics

Farmacogenomics onderzoekt de effecten van geneesmiddelen op de expressie van genen met behulp van diermodellen. In zo'n experiment wordt het proefdier behandeld met de stof, waarna men RNA isoleert uit verschillende weefsels. Dit RNA kan vervolgens gebruikt worden om de expressie van genen te bestuderen. Hierbij kan het gaan om de expressie van individuele genen, maar ook om grote aantallen tegelijk indien van DNA-chips gebruik gemaakt wordt. Op deze manier wordt een gedetailleerd beeld verkregen van de effectiviteit van een medicijn en de mogelijke bijwerkingen.

Pharmacogenetics

De termen farmacogenomics en farmacogenetics worden ten onrechte nogal eens door elkaar gebruikt. Waar farmacogenomics zich richt op de invloed van stoffen op de expressie van genen, richt farmacogenetics zich op de invloed van genen op de effecten van stoffen. De afbraaksnelheid van een medicijn kan bijvoorbeeld per persoon verschillen. Deze verschillen kunnen veroorzaakt worden door SNP's of andere polymorfismen. Er wordt gewerkt aan medicijnen op maat; de juiste pil voor iedere patiënt.

Epigenetics

Epigenetics is het vakgebied dat de sturing van genexpressie door niet-genetische, maar wel overerfbare factoren bestudeert. Bijzonder RNA kan zorgen dat genen niet tot expressie komen. Dit RNA is dubbelstrengs en ontstaat soms per ongeluk in de cel. Het RNA kan bijvoorbeeld mRNA afbreken, zodat het traject van genexpressie onderbroken wordt. Ook kan het RNA extra methylgroepen aan DNA hangen, waardoor het DNA niet meer afgelezen kan worden. Deze methylering speelt bovendien een rol bij imprinting. Imprinting is het verschijnsel dat genen, afkomstig van de vader en moeder, niet even belangrijk zijn. In het nageslacht komen de genen afhankelijk van hun oorsprong tot expressie.

Bio-informatica

De bio-informatica is al uitvoeriger beschreven in paragraaf 3.3 van dit hoofdstuk. Kort samengevat komt de bio-informatica neer op het bestuderen van genetische en andere biologische informatie met computer- en statistische technieken.

Holistische visie

Hoewel er de afgelopen paar jaar heel veel verschillende onderzoeksgebieden zijn bijgekomen die vooral gericht zijn op het bestuderen van genen, moleculen en cellen, zal de wetenschapper tenslotte toe moeten naar een holistische visie op de natuur. Want uiteindelijk wil men weten hoe de cellen in het lichaam functioneren en hoe het organisme als geheel zich handhaaft en gedraagt in de omgeving als onderdeel van een ecosysteem. Men wil de wisselwerking leren kennen tussen organismen en omgeving; de wisselwerking die gezondheid, ziekte en welbevinden bepaalt. Daarvoor is het nodig het organisme als één geheel te zien dat onlosmakelijk met zijn omgeving verbonden is. Hiervoor is nog een lange weg te gaan,

zoals ook in de hoofdstukken 5 genen en ziekten en 6 genen en gedrag zal blijken.

4 Biotechnologie

4.1 Inleiding

Biotechnologie kan gedefinieerd worden als die technologie die gebruik maakt van levende organismen. Dit gebeurt reeds vele eeuwen bij bijvoorbeeld de productie van bier, wijn en azijn. Ook de productie van penicilline door bepaalde schimmels kan hiertoe gerekend worden.

Deze biotechnologie wordt vaak aangeduid als 'klassieke' biotechnologie. Het gaat om de productie van stoffen die een organisme van nature zelf aanmaakt, zoals alcohol of (een grondstof voor) antibiotica.

Door het inbrengen van genen die niet van nature in een organisme voorkomen, kan men het organisme stoffen laten produceren, die ze normaliter niet (kunnen) maken. Een voorbeeld hiervan zijn micro-organismen die een vaccin maken tegen het hepatitis B-virus, dat een ernstige leverontsteking kan veroorzaken.

Deze 'moderne' biotechnologie kan omschreven worden als een verzameling van technieken, gebaseerd op moleculair biologische kennis, eventueel in combinatie met andere technologieën, waarmee delen of kenmerken van levende organismen kunnen worden gebruikt voor industriële toepassingen. In het vervolg wordt, indien gesproken wordt van biotechnologie, de moderne biotechnologie bedoeld worden.

De basisprincipes van de moleculaire biologische kennis en de gebruikte technieken zijn reeds in het vorige hoofdstuk beschreven. In dit hoofdstuk komt een aantal biotechnologieën kort aan de orde: biodiagnostica en biofarmaceutica, kweken van weefsel en organen, xenotransplantatie en gentherapie.

4.2 Biofarmaceutica en biodiagnostica

De klassieke geneesmiddelen betreffen in de meeste gevallen moleculen met een relatief eenvoudige structuur. Ze worden veelal via klassieke chemische synthese verkregen. Complexe moleculen worden veelal geïsoleerd uit planten of via klassieke biotechnologie door micro-organismen geproduceerd (een

aantal antibiotica bijvoorbeeld) of uit (menselijk) bloed, urine of weefsels geïsoleerd.

Deze klassieke technieken brengen echter gezondheidsrisico's met zich mee vanwege de bereiding uit 'menselijke grondstoffen'. Voorbeelden hiervan zijn de vervaardiging van groeihormoon uit menselijke hypofyse waarbij risico bestaat op overdracht van ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Bij uit bloed bereide vaccins, zoals het vaccin tegen hepatitis B, bestaat het gevaar van besmetting met gevaarlijke virussen, zoals het HIV-virus.

Klassieke vaccinbereiding kan ook tot andere problemen leiden. Zo worden voor de productie van veel vaccins kippeneieren gebruikt. Het nadeel hiervan is dat sommige mensen overgevoelig zijn voor kippeneiwit, dat niet geheel uit het vaccin gezuiverd kan worden.

Met moderne biotechnologische methoden vervaardigde geneesmiddelen (biofarmaceutica) hebben deze risico's van besmetting met gevaarlijke virussen of prionen niet in zich. Door genetische modificatie kan men complexe eiwitten laten vervaardigen. Hiertoe wordt het gen dat codeert voor het betreffende eiwit ingebracht in bijvoorbeeld een gistcel en tot expressie gebracht. De gistcel gaat nu het betreffende eiwit produceren. Het is afhankelijk van het soort eiwit welk organisme hiervoor geschikt is. Zo kunnen sommige eiwitten alleen in hogere organismen, bijvoorbeeld konijnen, vervaardigd worden.

De eerste biofarmaceutica waren exacte kopieën van natuurlijke moleculen. Een voorbeeld hiervan is recombinant humaan insuline. Veel van deze natuurlijke stoffen hebben eigenschappen die ze voor therapeutische toepassing minder geschikt maken, zoals een korte halfwaardetijd en/of andere ongunstige farmacokinetische eigenschappen, waardoor het geneesmiddel bijvoorbeeld zeer frequent toegediend moet worden. Ook kan het middel doordat het in onfysiologisch hoge doseringen wordt toegepast, allerlei ongewenste bijwerkingen hebben.

Daarom tracht men de natuurlijke stoffen zodanig te veranderen dat deze problemen kleiner worden. Men spreekt hierbij dan over gemodificeerde of tweede generatie biofarmaceutica (Schellekens, 2001).

Bij stoffen die in het laboratorium als reagens gebruikt worden voor het vaststellen van ziekten spelen bovenstaande proble-

men niet. Ze worden immers niet aan de patiënt toegediend, zodat toxiciteit en bijwerkingen niet van belang zijn. Indien het complexe eiwitten betreft, kunnen deze via biotechnologische methoden vervaardigd worden. Hierbij kan dan gesproken worden van biodiagnostica.

Ook de in het vorige hoofdstuk besproken DNA-chip kan gebruikt worden voor diagnostische doelen. Het gaat dan met name om het identificeren van (varianten van) genen die betrokken zijn bij (erfelijke) ziekten.

4.3 Kweken van weefsels en organen

De voortgeschreden kennis over het kweken van cellen heeft het mogelijk gemaakt om weefsel, zoals kraakbeen, buiten het lichaam te kweken uit kraakbeencellen van de patiënt zelf en deze daarna te implanteren. Dit terrein van onderzoek, ontwikkeling en productie wordt vaak aangeduid met de term *tissue engineering*.

In het voorgaande gaat men uit van gedifferentieerde cellen, dus cellen die zich 'in een bepaalde taak' gespecialiseerd hebben, zoals kraakbeen, lever of botcellen. Een andere optie is om uit te gaan van ongedifferentieerde cellen, zoals embryonale stamcellen. Dit zijn cellen, die, zoals de naam reeds aangeeft, afkomstig zijn van embryo's, die zich tot allerlei typen cellen kunnen ontwikkelen, zoals bloedcellen, levercellen, botcellen. Deze cellen zijn pluripotent. Door deze cellen te isoleren en de juiste prikkels te geven, kunnen de gewenste typen cellen gekweekt worden. Uiteindelijk hoopt men gehele organen te kunnen kweken ten behoeve van transplantatie.

Het gebruik van menselijke embryonale stamcellen is omstreden omdat deze afkomstig zijn van menselijke embryo's. Er wordt dan ook gezocht naar andere bronnen van pluripotente cellen, bijvoorbeeld in het beenmerg. Voordeel van dergelijke stamcellen is, dat ze, net zoals bij *tissue engineering*, lichaamseigen zijn en dus geen afstotingsreacties veroorzaken.

Een andere mogelijke optie die onderzocht wordt, is het 'de-programmeren' van reeds gedifferentieerde cellen. Elke lichaamscel bevat immers hetzelfde DNA en daarmee dezelfde genetische informatie. In gedifferentieerde cellen is een deel van dit DNA 'buiten werking' gesteld. Men is op zoek naar

wegen om dit weer actief te krijgen, waardoor er weer een pluripotente stamcel ontstaat.

4.4 Xenotransplantatie

Het is (nog) niet mogelijk om menselijke organen door middel van tissue engineering of uit stamcellen te kweken. Menselijke donoren zijn op dit moment de enige bron van transplantatieorganen, zoals nier en hart. Er is een groot tekort aan donororganen. Bovendien zijn deze donororganen lichaamsvreemd en het immuunsysteem van de ontvanger moet dan ook onderdrukt worden. Het is helaas nog niet mogelijk immuuntolerantie voor de lichaamsvreemde eiwitten van het donororgaan op te wekken.

De huidige immunosuppressiva zijn niet selectief en onderdrukken het gehele immuunsysteem. De afweer tegen ziekteverwekkers neemt daardoor af. Ook kunnen micro-organismen die normalitair niet tot ziekte leiden bij deze patiënten soms tot ernstige infecties leiden. Daarnaast wordt in een aantal gevallen het donororgaan uiteindelijk toch afgestoten. Verder kan er een zgn. 'graft versus host'-reactie optreden, waarbij afweercellen die zich in het donororgaan bevinden de ontvanger aan kunnen vallen die geen verweer heeft omdat zijn of haar immuunsysteem onderdrukt is.

Met name het tekort aan donororganen heeft geleid tot het zoeken naar een andere bron van organen, namelijk het dier. Hierbij spreekt men van xenotransplantatie. Aangezien dierlijke organen lichaamsvreemd zijn, nog lichaamsvreemder dan menselijke donororganen, zijn zij niet zonder meer bruikbaar. Via genetische modificatie van deze dieren tracht men de oppervlakte-eiwitten van de dierlijke cellen, die de immunreactie veroorzaken, meer op die van een menselijke donor te laten lijken. Immunosuppressie van de ontvanger blijft evenwel noodzakelijk.

Xenotransplantatie staat sterk ter discussie. Er is in 2001 een uitgebreide publieksdiscussie over geweest. Allereerst is er de ethische vraag in hoeverre dieren als donor gebruikt mogen worden. Ten tweede vreest men dat in de dierlijke donororganen mogelijk dierlijke virussen, met name retrovirussen, en/of prionen, aanwezig kunnen zijn. Deze zouden wellicht over kunnen gaan op de mens. Deze vrees is gebaseerd op de theorie dat het HIV-virus van aap op mens is overgegaan. De des-

kundigen zijn het er niet over eens hoe groot de kans is. Sommigen stellen dat de kans nihil is en onderbouwen dit door te stellen dat bijvoorbeeld slagers de afgelopen eeuwen regelmatig via wondjes met dierlijk weefsel in contact zijn geweest, maar dat dit voor zover bekend nooit tot overdracht heeft geleid. Anderen achten de kans wel reëel. Doordat het immuunsysteem van de ontvanger onderdrukt is, zou de kans dat dit gebeurt groter zijn dan bij gezonde mensen (RVZ, 2001).

Dit alles heeft ertoe geleid dat de politiek in Nederland gekozen heeft voor een moratorium op xenotransplantatie. Aangezien er geen sprake is van een wereldwijd moratorium, kan de vraag gesteld worden in hoeverre een dergelijke maatregel effectief is. Indien de overdracht van een dierlijk virus of prion via xenotransplantatie ergens anders op de wereld plaats vindt en een epidemie veroorzaakt, zal het virus niet bij de landsgrenzen tegengehouden kunnen worden. Voorstanders van xenotransplantatie pleiten dan ook voor het toestaan ervan in Nederland onder strikte veiligheidseisen en goede follow up van patiënten. Dit levert minder risico op dan dat wetenschappers naar elders vertrekken en de experimenten daar onder minder stringente eisen plaatsvinden, stellen zij.

4.5 Gentherapie

Bij erfelijke aandoeningen, zoals spierdystrofie van Duchenne, de ziekte van Pompe of de ziekte van Gaucher, is sprake van een duidelijk defect in het erfelijk materiaal. Idealiter zou men dit defecte gen repareren c.q. vervangen door een goed werkend gen. Biotechnologie biedt in beginsel de mogelijkheden hiervoor. Hierbij kan men de technieken gebruiken die in paragraaf 3.2 zijn beschreven. Zo kan met behulp van bijvoorbeeld een 'kreupel virus' een werkzaam gen in de cel gebracht worden.

Bij deze gentherapie moet een onderscheid gemaakt worden in de doelcellen: somatische cellen of kiembaancellen. Kiembaancellen zijn die cellen in het lichaam die uiteindelijk zaad- of eicellen worden. Het zijn de cellen die uiteindelijk zorgen voor de overdracht van het erfelijk materiaal naar de volgende generatie. Deze cellen zijn in beginsel onsterfelijk. Somatische cellen zijn alle overige cellen.

Kiembaangentherapie heeft een permanent karakter: de verandering in het genetische materiaal wordt doorgegeven aan

volgende generaties. Dit betekent dat als het fout gaat de gevolgen ernstig kunnen zijn. Daarnaast is het wijzigen van het genetische profiel van de mens ethisch omstreden. In veel landen, waaronder Nederland, is kiembaangetherapie verboden (zie ook paragraaf 7.6).

Somatische genterapie is wel toegestaan. De verwachtingen ten aanzien van genterapie hooggespannen waren 10 tot 20 jaar geleden hooggespannen. Successen bleven echter zeer beperkt en het optimisme sloeg om in pessimisme en bereikte een dieptepunt in 1999 toen een patiënt ten gevolge van genterapie overleed.

Momenteel wordt, zij het moeizaam en in kleine stapjes, vooruitgang geboekt. In 2002 is een 18 maanden oud patiëntje die behandeld is met genterapie, in Engeland genezen verklaard. Het betrof een ernstige erfelijke immuunziekte, X-linked Severe Combined Immunodeficiency Disease (X-SCID) (Jones, 2002).

Genterapie biedt niet alleen perspectieven voor de behandeling van 'klassieke' erfelijke aandoeningen, maar ook voor ziekten zoals kanker en hart- en vaatziekten zoals in paragraaf 5.3 wordt beschreven.

Dat genterapie uit de vroegexperimentele fase begint te komen illustreert het feit dat op dit moment zo'n 15 bedrijven bezig zijn met het ontwikkelen van genterapie voor een groot aantal aandoeningen, zoals kanker, aids, macula degeneratie, diabetische retinopathie, hemofilie, fenyketonurie, cystic fibrose, Alzheimer, Parkinson (Jones, 2002).

5 Genen en ziekte

5.1 Inleiding

In dit hoofdstuk zullen enkele erfelijke aandoeningen besproken worden, waarbij de nadruk ligt op de erfelijke kant en de wisselwerking met de omgeving. Eerst zal het verschil aangegeven worden tussen ziekten die door één gen veroorzaakt worden en ziekten die door meerdere genen en omgevingsfactoren beïnvloed worden. Daarna zullen achtereenvolgend lichamelijke en psychische aandoeningen behandeld worden. Het hoofdstuk wordt afgesloten met enkele samenvattende opmerkingen.

5.2 Monogene en polygene aandoeningen

Erfelijke afwijkingen worden in drie groepen onderverdeeld, te weten chromosomale aandoeningen, monogene aandoeningen en polygene aandoeningen (Pronk et al., 1999). De groep van chromosomale aandoeningen werd het eerst ontdekt, omdat de afwijkingen met de microscoop te zien zijn. Deze aandoeningen worden niet veroorzaakt door mutaties van genen, maar doordat hele chromosomen of delen ervan ontbreken of juist te vaak voorkomen. Chromosomale aandoeningen leiden vaak tot sterfte voor de geboorte. Er zijn evenwel een aantal aandoeningen die wel levensvatbaar zijn. Het syndroom van Down, waarbij drie kopieën van chromosoom 21 aanwezig zijn in plaats van twee, komt het meest voor. Een ander voorbeeld is het syndroom van Turner, waarbij in plaats van twee geslachtschromosomen slechts één X-chromosoom aanwezig is.

Tot de groep van monogene aandoeningen behoren duizenden ziekten die volgens de wetten van Mendel overerven. Deze berusten op enkelvoudige mutaties van het DNA. Gelukkig komen deze monogene aandoeningen zelden voor in de bevolking, op enkele uitzonderingen na. Voor families met zo'n ziekte is de belasting echter zeer groot door de grote kans op het optreden en doorgeven van de ziekte. Voorbeelden van deze aandoeningen zijn de ziekte van Huntington (dominant), cystic fibrosis (recessief) en hemofilie (X-chromosomaal).

Voor de polygene aandoeningen is het erfelijkheidspatroon onduidelijk, omdat ze door meerdere genen samen worden veroorzaakt. Daarbij komt nog de complexe interactie tussen

genen en omgeving. Het is daarom lastig om te voorspellen of een persoon met een genetische aanleg ziek wordt. Een enkele genetische factor zal het risico op de chronische ziekte vaak slechts matig verhogen. Bovendien kan de ziekte ook ontstaan zonder dat de betreffende genetische factor aanwezig is. Aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, dementie en kanker, zijn bijna altijd polygeen en multifactorieel. Omdat juist deze aandoeningen het meest voorkomen zal de aandacht in deze achtergrondstudie daarnaar uitgaan.

5.3 Lichamelijke aandoeningen

In deze paragraaf zullen de ziekten, die in Nederland de meeste slachtoffers maken, besproken worden. Dit zijn de hart- en vaatziekten en kanker. Daarnaast zullen twee veelvoorkomende aandoeningen, migraine en diabetes mellitus, aan bod komen. Tot slot zal aandacht besteed worden aan enkele facetten van veroudering.

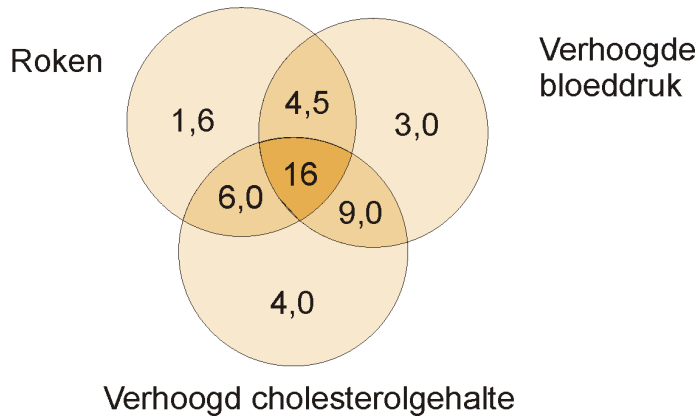
Hart- en vaatziekten

Aandoeningen aan hart en bloedvaten vormen met 49.000 gevallen in 2000 de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland (CBS, 2001). Elk jaar komen er bijvoorbeeld 45.000 gevallen van hartziekten en 50.000 gevallen van vaataandoeningen in de hersenen bij.

Invloeden

Risicofactoren voor hart- en vaatziekten zijn onder andere een verhoogd cholesterolgehalte, verhoogde bloeddruk, diabetes, overgewicht, roken en leefwijze. Ook infecties lijken een bijdrage te kunnen leveren aan hart- en vaatziekten. Mensen met een hartinfarct blijken vaker besmet te zijn met de bacterie *Chlamidia pneumoniae* (Ashkenazi et al., 2001). Veel factoren hebben een genetische component. Het samenspel tussen alle factoren zit ingewikkeld in elkaar en de meeste interacties worden nog niet goed begrepen. Een hoog cholesterolgehalte in het bloed verhoogt het risico op hart- en vaatziekten, maar slechts een gedeelte van deze cholesterolverhoging heeft een genetische basis. Veel cholesterol in het bloed kan ook door omgevingsfactoren tot stand komen (vet eten). Daarnaast hebben lang niet alle patiënten met hart- en vaatziekten een verhoogd cholesterolgehalte; men kan de ziekte ook ontwikkelen door een verhoogde bloeddruk en roken. In figuur 5.1 wordt de interactie tussen deze drie de factoren weergegeven. Elk op zichzelf zullen deze risicofactoren meestal niet vol-

doende zijn voor het krijgen van een hartinfarct, maar samen verhogen ze de kans aanzienlijk met een factor 16 (Pronk et al., 1999).



Figuur 5.1 Het risico op hart- en vaatziekten bij aanwezigheid van één of meer risicofactoren.

Genen

Om meer inzicht te krijgen in hart- en vaatziekten is men op zoek naar genen die betrokken zijn bij de ziekte. ApoE is een eiwit dat bij de verwijdering van vetten, waaronder cholesterol, uit het bloed betrokken is. Van het gen, dat codeert voor dit eiwit, blijken drie varianten te bestaan, die niet allemaal een even functioneel eiwit opleveren. Mensen met de minder effectieve genvarianten hebben een verhoogde cholesterolconcentratie in hun bloed (Heijmans, 2000). Positief is wel dat deze mensen met een dieet van minder verzadigde vetten hun cholesterolgehalte kunnen verlagen. Het cholesterolgehalte van mensen met de goed werkende genvarianten zal niet beïnvloed worden door een dieet. Verrassend is dat ApoE tegelijkertijd het risico op dementie verhoogt (en zie paragraaf 5.4).

Behandeling

De gangbare methode om de bloedtoevoer te verbeteren berust op operatieve ingrepen waarbij het bloed omgeleid wordt via bijvoorbeeld een bypass. Hiervoor gebruikt men veelal een ader uit het been. Met behulp van biotechnologie tracht men bloedvaten in het laboratorium te kweken, zodat men de ader niet meer nodig heeft. Daarnaast worden bloedverdunners voorgeschreven. Het nieuwste wapen in de strijd tegen hart- en vaatziekten is genterapie. Onderzoekers konden bij een

groep hartpatiënten het aantal aanvallen van pijn in de borst terugbrengen van vijftig naar drie keer per week, door hun hartspier te injecteren met een gen dat codeert voor een groeifactor (Losordo et al., 1998). Deze groeifactor stimuleert de groei van bloedvaten, zodat het hartspierweefsel beter doorbloed wordt. Indien de groeifactor geen bloedvatgroei op ongewenste plaatsen geeft, bijvoorbeeld in het oog, dan maakt deze therapie wellicht een groot aantal van de bypassoperaties in de toekomst overbodig.

Kanker

Kanker is een verzamelnaam voor ongecontroleerd delende cellen die in vrijwel elk weefsel van het lichaam kunnen voorkomen. De mate waarin deze cellen zich kunnen onttrekken aan de controle op hun groei en het vermogen om zich uit te zaaien, bepalen hoe kwaadaardig de kanker is.

In ons land wordt jaarlijks bij maar liefst 60.000 mensen kanker vastgesteld; één op de drie mensen krijgt kanker (Tabel 5.1; Van Leer et al., 1999). Met ongeveer 38.000 gevallen van overlijden in 2000 is kanker de tweede doodsoorzaak, oftewel één op de vier Nederlanders overlijdt aan kanker (CBS, 2001).

Tabel 5.1 Top 3 van nieuwe gevallen van kanker voor mannen en vrouwen in 1998

Mannen	Vrouwen
1. longkanker	1. borstkanker
2. prostaatkanker	2. dikke darmkanker
3. dikke darmkanker	3. longkanker

Mutaties

Kankercellen kunnen ontstaan door een reeks van mutaties in genen (Pronk et al., 1999). Hierin worden twee hoofdgroepen onderscheiden, te weten mutaties in oncogenen en mutaties in tumorsuppressorgenen. Oncogenen coderen voor eiwitten die normaal gesproken de celgroei stimuleren. Deze eiwitten bezitten een soort schakelaar die aan en uit gezet kan worden. Mutaties in een oncogen kunnen dit schakelvermogen ontregelen, waardoor het eiwit de cel blijft aanzetten tot groei. Tumorsuppressorgenen remmen in normale toestand de celgroei. Deze genen vormen een natuurlijke barrière die het lichaam heeft ontwikkeld om het ontstaan van kanker te voorkomen. Door een mutatie kan die functie echter uitgeschakeld worden. Geschat wordt dat mutaties in vijf tot zeven verschillende genen

nodig zijn om een normale cel te veranderen in een zich uitzaaiende kankercel. De kans dat een gen muteert, wordt geschat op 10^{-5} (Gardner et al., 1991). De kans dat vijf genen muteren en in een uitzaaiende kankercel resulteren, zou daarmee op 10^{-25} komen. Dit zou betekenen dat de kans op kanker zeer klein is, maar de praktijk bewijst het tegendeel. De oorzaak ligt waarschijnlijk in het DNA-herstelsysteem.

Alle organismen beschikken over een DNA-herstelsysteem dat beschadigingen in het DNA repareert (Wood et al., 2001). Dit herstelmechanisme lijkt daarmee een belangrijke rol te spelen in het voorkomen van kanker. Indien de genen voor het herstelmechanisme gemuteerd zijn, kan dit juist leiden tot een verhoogde kans op kanker. Schade aan het DNA-herstelsysteem is de oorzaak van het ontstaan van bijvoorbeeld xeroderma pigmentosum, waarbij de patiënt zeer gevoelig is voor zonlicht en daardoor snel huidkanker ontwikkelt. Ook ataxia telangiectasia is het gevolg van schade aan het herstelsysteem. Deze patiënten zijn extra gevoelig voor ioniserende straling en hebben een verhoogde kans op leukemie.

Invloeden

DNA-beschadigingen in kankercellen worden vaak veroorzaakt door omgevingsfactoren, zoals UV-straling en kanker-
verwekkende stoffen (Tabel 5.2), maar ook door bijvoorbeeld virussen. Aan sommige stoffen staat de mens dagelijks bloot, omdat ze bijvoorbeeld in voedingsmiddelen voorkomen. Ze zijn onder andere aanwezig in geroosterd vlees en koffie.

Tabel 5.2 Omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan van kanker.

Omgevingsfactor	Organen waarin tumoren ontstaan
aflatoxine (schimmel)	lever
alcohol	mondholte, lever
asbest	longvliezen
röntgenstraling	beenmerg (leukemie)
UV-straling (zonlicht)	huid
verfstoffen op anilinebasis	blaas
sigarettenrook	long
pruimtabak	mondholte

Kankerverwekkende stoffen bevinden zich verder in bepaalde geneesmiddelen (cytostatica), industriële stoffen en sigarettenrook.

Van alle mensen met longkanker heeft 90% gerookt. Longkanker heeft dus een sterke omgevingscomponent. Toch zijn omgevingsfactoren niet de enige oorzaak van longkanker, want niet alle rokers krijgen daadwerkelijk longkanker. Slechts 10 tot 15% van alle mensen die roken ontwikkelt de ziekte. Erfelijke factoren spelen zeker mee.

Mensen kunnen erfelijk belast zijn voor kanker. Zij zijn vanaf het begin van hun leven drager van een mutatie in een gen in alle lichaamscellen. Dit betreft vrijwel altijd een tumorsuppressorgen. Een erfelijke aanleg op zijn beurt blijkt niet voldoende om de ziekte te ontwikkelen. Want hoewel het gendefect zich in alle lichaamscellen bevindt, groeien meestal slechts één of twee cellen uit tot een tumor, terwijl het omringende weefsel normaal blijft. Bovendien kan het nog tientallen jaren duren tot de tumor zich openbaart. Zo zullen de meeste erfelijke gevallen van borstkanker zich pas na het dertigste levensjaar voordoen. Voor veel vormen van kanker is inmiddels een erfelijke variant ontdekt, maar meestal betreft het een klein percentage van alle patiënten. Voor bijvoorbeeld borst- en darmkanker is dit percentage 5 tot 10%.

Genen

Inmiddels zijn van een groot aantal erfelijke vormen van kanker (één of meer van) de onderliggende gendefecten opgehelderd (Pronk et al., 1999). Er zijn nu twee genen bekend die het

grootste gedeelte van erfelijke borstkanker verklaren, BRCA1 en BRCA2 genoemd (breast cancer 1 en 2). Een vrouw die draagster is van een mutatie in BRCA1 heeft een kans van ongeveer 80% om voor haar 70^e jaar borstkanker te krijgen. Daarnaast heeft zij een risico van 60% om eierstokkanker te krijgen. In Nederland zijn er ongeveer 9000 draagsters van een BRCA1-mutatie. Bij BRCA2 is de kans op borstkanker vergelijkbaar met die van BRCA1, maar de kans op eierstokkanker is aanzienlijk kleiner (20%).

Hoewel de functies van verschillende genen opgehelderd is, is vaak nog onbegrepen waarom juist in een bepaald weefsel tumoren ontstaan.

Wisselwerking

Dat risicofactoren elkaar kunnen versterken blijkt ook bij kanker weer. Een goed voorbeeld betreft de effecten van roken en alcoholgebruik op het ontstaan van keelkanker (Van Leeuwen, 1999). Mensen die twee tot drie glazen alcohol per dag drinken, lopen een tweemaal zo groot risico op deze vorm van kanker, mensen die roken een driemaal zo groot risico. Maar zij die beide gebruiken hebben maar liefst zestien keer zo veel kans op keelkanker. Interactie tussen twee risicofactoren past bij het huidige inzicht dat het ontstaan van kanker een meerstapsproces is.

Preventie

Veel omgevingsfactoren zijn te beïnvloeden en daar kunnen mensen hun voordeel mee doen. Veel en gevarieerd groente en fruit eten beschermt tegen dikke darm- en longkanker (Jansen et al., 2001; Jansen et al., 1999). Geschat wordt dat een gezond voedingspatroon 20% minder kankergevallen oplevert (Van 't Veer et al., 2000). Welke stoffen in voeding daarvoor verantwoordelijk zijn, blijft vooralsnog onduidelijk. De belangrijkste oorzaak van longkanker is roken. Borst (2000) schat dat het aantal patiënten met 30% gereduceerd kan worden door te stoppen met roken.

Behandeling

De conventionele behandelmethoden van opereren, bestralen en chemotherapie hebben een groot nadeel. Ze zijn weinig specifiek en pakken ook gezonde cellen aan. Indien er reeds uitzaaiingen zijn, zijn deze alleen te behandelen met chemotherapie. Er zal nooit één pil komen tegen kanker, juist vanwege het vermogen van genen om te muteren. Bovendien werken bestraling en chemotherapie als een selectiedruk, waarbij alleen

die cellen overblijven waarvan de gemuteerde genen bepaalde eigenschappen hebben om deze behandelingen te doorstaan. Genterapie biedt echter nieuwe en grote mogelijkheden op het gebied van de kankerbestrijding. De toepassingen van genterapie zijn in hoofdstuk 4. besproken.

Het is nu mogelijk om na te gaan welke genen actief zijn in kankercellen in vergelijking met gewone cellen. Door te kijken welke genproducten (eiwitten) er in de tumor voorkomen kan het gedrag van de tumor beter voorspeld worden. De aanwezigheid van enkele duizenden eiwitten kan in één keer gecheckt worden via het mRNA met behulp van DNA-chips. Met deze techniek konden tevens vier ernstige typen kanker bij kinderen herkend worden, die onder de microscoop lastig van elkaar te onderscheiden zijn (Khan et al., 2001). De techniek kan daarmee bijdragen aan de beslissing welke therapie te kiezen.

Migraine

Migraine is een veelvoorkomende vorm van veelal eenzijdige hoofdpijn, die gepaard gaat met overgevoeligheid voor licht en geluid en vrij frequent visuele symptomen (aura).

Invloeden

Over de oorzaken van migraine is nog maar weinig bekend, maar er zijn wel duidelijke triggers. Vooral alcohol, chocolade, kaas, weersveranderingen en stress zijn berucht (Martin en Behbehani, 2001). Bij menstruele migraine speelt waarschijnlijk eerder de concentratiestijging in vrouwelijke geslachtshormonen een rol (Li et al., 2001). Een sterk genetische component wordt vooral gevonden bij migraine met aura.

Genen

Een zeldzame vorm van migraine met aura in de vorm van eenzijdige verlamming blijkt in 50% van de gevallen te maken te hebben met chromosoom 19 (Terwindt et al., 2001). Hierop ligt een gen dat codeert voor een calciumkanaal in de hersenen, dat een rol speelt bij de afgifte van neurotransmitters. Vermoed wordt dat dit gen ook bij andere vormen van migraine een rol speelt. Andersoortige mutaties in dit calciumkanaalgen houden bovendien verband met bepaalde coördinatiestoornissen en epilepsie. Dit onderzoek laat zien hoe men door uit te gaan van zeldzame, monogene aandoeningen, genen kan ontdekken die bijdragen aan multifactoriële ziekten.

Behandeling

De behandeling is voornamelijk medicamenteus. Hiermee wordt getracht de frequentie, ernst en duur van de migraine-aanvallen te verminderen.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus is de naam voor een heterogene verzameling van ziekten, die een verhoogd gehalte van glucose in het bloed gemeen hebben. Diabetes kan als zelfstandige ziekte voorkomen of onderdeel zijn van een andere aandoening. De twee meest voorkomende vormen van diabetes mellitus die worden onderscheiden zijn diabetes type I en diabetes type II. Ze worden ook wel juveniele respectievelijk adult-onset diabetes genoemd op basis van de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart. In de medische praktijk wordt vaak het onderscheid gemaakt wel of niet insuline afhankelijke diabetes. Deze indeling is gebaseerd op de wijze van behandeling. In deze achtergrondstudie wordt de indeling in type I en type II gehanteerd omdat deze beter aansluit bij de etiologie.

Invloeden

Met name bij diabetes type II spelen omgevingsfactoren een belangrijke rol. Overgewicht is een belangrijke risicofactor (Nadler en Attie, 2001). Bij diabetes type I lijkt onder andere een virusinfectie in het spel te zijn (Couper, 2001).

Genen

Diabetes type I begint vooral op jeugdige leeftijd. Uit tweelingonderzoek blijkt dat er een genetische component is (Pronk et al., 1999). Verschillende genen zijn inmiddels gevonden, waaronder het insulinegen zelf. Type II treedt op latere leeftijd op. Een eerstegraads verwant van iemand met dit type diabetes heeft 40% kans om op tachtigjarige leeftijd de ziekte ook te hebben. Voor diabetes type I is deze kans evenwel veel kleiner (2-5%).

Behandeling

De behandeling van diabetes is op dit moment medicamenteus. Dit kan de vorm van geneesmiddelen die de afgifte van insuline door de cellen in de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier te stimuleren. Als dit onvoldoende effect sorteert, wat vooral bij diabetes type I het geval is, doordat er te veel insulineproducerende cellen vernietigd zijn, is behandeling met insuline noodzakelijk. Vroeger werd hiervoor varkensinsuline gebruikt. Tegenwoordig wordt het overgrote deel van de insu-

line via biotechnologie vervaardigd en is daardoor identiek aan humaan insuline.

Het nadeel van de huidige insuline is dat zij dagelijks via een injectie toegediend moet worden. Getracht wordt vormen van insuline te ontwikkelen die als tablet of als spray toegediend kunnen worden. Ook wordt er gewerkt aan implanteerbare pompjes, waarbij door middel van biosensoren het glucose gehalte in het bloed wordt gemeten en automatisch de hoeveelheid insuline wordt gedoseerd.

Een andere mogelijkheid is xenotransplantatie. Er zijn reeds experimenten uitgevoerd met varkensinsulineproducerende cellen, die voorzien van een kapsel waardoor ze geen immunoreactie opwekken, bij de mens zijn geïmplanteerd. Deze cellen produceerden daadwerkelijk insuline. Een nadeel is dat de cellen naverloop van tijd afsterven. De patiënt moet dus periodiek nieuwe cellen geïmplanteerd krijgen.

Veroudering

Levensduur

Veroudering is weliswaar geen ziekte, maar gezond ouder worden is zowel voor het individu als voor de maatschappij van groot belang. Het verouderingsproces verhoogt immers de kans op ziekten en sterfte. Dankzij de sterk verbeterde leefomstandigheden en de medische technologie, is de gemiddelde leeftijd al flink gestegen. Hierdoor komt de genetische component van ouderdom steeds duidelijker naar voren. Tweelingonderzoek laat momenteel een matige genetische component voor levensduur zien (Bergeman en Plomin, in druk).

Onderzoek aan het menselijk genoom moet uitwijzen welke genen betrokken zijn bij de onderhoud- en herstelmechanismen van het lichaam. Van vlinders en fruitvliegen is bekend dat genen van het insulinesignaalstelsel betrokken zijn bij het verouderingsproces. Bij de mens is dit stelsel gerelateerd aan het optreden van hart- en vaatziekten. Het pas opgestarte genoomproject moet leiden tot specifieke informatie over hoe het insulinesignaalstelsel en het verouderingsproces bij de mens zijn gerelateerd en over de mogelijkheden hoe in dit proces kan worden ingegrepen (Westendorp, 2001). Het onderzoek zal aanknopingspunten opleveren voor preventie en therapie van ziekten.

Niet alleen het onderzoek naar genen die het risico op ziekten vergroten, biedt inzicht in ziekte-beschermende mechanismen.

Een snellere route is mogelijk de studie van extreem langlevende mensen en andere organismen. Uit een studie onder ouderen van tenminste 98 jaar oud met een broer van minimaal 91 of een zus van minimaal 95, bleek dat veel van hen een bepaalde combinatie van genen hadden op chromosoom 4 (Puca et al., 2001). Welke genen precies verantwoordelijk zijn voor hun hoge leeftijd, is nog niet bekend, maar op dit stukje DNA komen ongeveer 500 genen in aanmerking. Hun functie zou gelegen kunnen zijn in het herstellen van schade aan DNA (Heijmans, 2000).

Het gunstige effect van bepaalde genen op de levensduur, lijkt bovendien nog door de omgeving vergroot te kunnen worden. Wormen met het mutante *age-1* gen leefden gemiddeld 5 weken in vergelijking met normale wormen. Wormen met meerdere kopieën van dit gen die bovendien bloot stonden aan een temperatuursverhoging, bleken nog een week langer te leven. Zij leefden maar liefst 6 weken (Walker et al., 2001). Door de hitte wordt het herstelsysteem extra gestimuleerd om beschadigde eiwitten te repareren.

Menopauze

Een ander aspect dat plaatsvindt met het verstrijken der jaren en waar recentelijk resultaten over verschenen zijn, is de menopauze. Uit onderzoek van de Bruin et al. (2001) blijkt dat de menopauze voor 85% genetisch bepaald is. De Bruin is nu bezig de betrokken genen te identificeren. Indien de genen inderdaad geïsoleerd worden, zou het mogelijk moeten zijn om met een DNA-test de leeftijd te voorspellen waarop de menopauze begint. Absolute zekerheid zal de test niet kunnen bieden, omdat er meerdere genen en omgevingsfactoren meespelen. Als de genen bekend zijn wordt het in de verre toekomst misschien mogelijk een behandeling te ontwikkelen om het moment waarop de menopauze haar intrede doet uit te stellen. Aangezien de menopauze veelal gepaard gaat met onder andere botontkalking met het gevaar van botbreuken, met name heupfracturen, en allerlei psychische klachten, zou dit een grote winst voor de volksgezondheid betekenen.

5.4 Neurologische en psychische aandoeningen

Een aantal neurologische en psychische aandoeningen zal hier besproken worden. Aan bod komen de ernstig invaliderende ziekten Alzheimer, schizofrenie en stemmingsstoornissen, gevolgd door veelvoorkomende ziekten, zoals angststoornis-

sen. Als laatste zal een ziekte van deze tijd, eetstoornissen, kort behandeld worden. De manier waarop processen in de hersenen geregeld worden zal in het volgende hoofdstuk besproken worden.

Alzheimer

Dementie is een ernstige cognitieve aandoening waar 15% van de ouderen boven de 80 jaar mee te maken heeft (Skoog et al., 1993). Boven de 65 jaar is dit minder dan 6% (Gezondheidsraad, 2002). Minstens de helft van de gevallen van dementie betreft de ziekte van Alzheimer. Dit is een sluipende vorm van dementie die begint met het vergeten van recente gebeurtenissen. Door ophoping van misvormde eiwitten, zogeheten amyloïdplaques, sterven de zenuwcellen af. De oorzaak van deze plaquevorming is nog onbekend, maar de hypothesen variëren van neuronale plasticiteit (Poirier, 1994) tot prionziekte (Schroder et al., 2001). Mogelijk leiden deze verschillende factoren weer tot veranderingen in de helixstructuur van DNA, waardoor het DNA gevoeliger wordt voor schade en ook de genexpressie beïnvloed wordt (Latha et al., 2001). Andere vormen van dementie worden niet besproken, omdat er nog weinig genetisch onderzoek naar verricht is.

Genen

Van Alzheimer worden twee vormen onderscheiden op grond van de leeftijd waarop de ziekte zich openbaart. Ongeveer 95% van de gevallen begint na het zestigste levensjaar, 5% ruim ervoor. De vroege vorm wordt veroorzaakt door mutaties in verschillende genen. Eén defect gen is soms al voldoende om de ziekte te krijgen. Het gen dat het eerst ontdekt werd, ligt op chromosoom 21 en codeert voor een amyloïdeiwit. Dit eiwit wordt gevonden in de hersengebieden waarvan het weefsel vernietigd is. Op nog onbekende wijze leidt dit eiwit tot de dood van zenuwcellen. De meeste gevallen van vroege Alzheimer worden echter veroorzaakt door de genen presenilin 1 en 2 op chromosoom 14 (Sherrington et al., 1995).

Voor het gen ApoE op chromosoom 19 bestaan sterke aanwijzingen dat het betrokken is bij de late vorm van Alzheimer (Corder et al., 1993). ApoE is een risicofactor, wat betekent dat het noch voldoende, noch noodzakelijk is om de ziekte te ontwikkelen. Het gen kent drie varianten, waarvan er één juist een beschermende functie lijkt te hebben (Corder et al., 1994). Het idee bestaat dat één van de varianten van ApoE in de hersenen makkelijker met amyloïdeiwitten bindt en die laat neerslaan, waardoor zenuwcellen afsterven (Zhou et al., 1996).

De werking van de beschermende variant lijkt er daarentegen uit te bestaan dat het de neerslag van amyloïd blokkeert. Deze hypothese is evenwel nog niet bewezen.

Recentelijk is er nog een gen ontdekt, gelegen op chromosoom 10, dat te samen met de risicovariant van ApoE de kans op Alzheimer met een factor zestien laat toenemen (Zubenko et al., 2001). Met de ontdekking van betrokken genen hopen wetenschappers nieuwe aangrijpingspunten te vinden voor medicijnen.

Omgeving

Naast genen speelt ook de omgeving mee in het optreden van de ziekte. Het lijkt erop dat bijvoorbeeld een ontsteking een rol kan spelen. Uit Rotterdams onderzoek bleek dat het slikken van ontstekingsremmers, het risico op Alzheimer aanmerkelijk vermindert (In 't Veld et al., 1998). De dosis bleek niet van belang, maar wel de duur van de inname.

Behandeling

In het onderzoek naar Alzheimer worden transgene muizen gebruikt die zo gemodificeerd zijn dat ze Alzheimer ontwikkelen. Op deze muizen is een nieuw vaccin getest dat de hoeveelheid amyloïdplaques in de hersenen met bijna 90% verminderde. Ook bleken deze muizen beter te kunnen onthouden dan controle muizen (Morgan et al., 2000). Klinische studies bij mensen met een eiwitfragment van amyloid plaques, met de 'codenaam' AN-1792, waren gestart maar zijn inmiddels opgeschort, omdat een aantal patiënten symptomen van ontsteking van de hersenen en het ruggenmerg vertoonden (Alzheimer's Association, 2002).

In april 2001 is de eerste genterapeutische behandeling bij een Alzheimerpatiënt uitgevoerd. Hiertoe werden enkele zenuwcellen bij de patiënt verwijderd, waarna een gen in de cellen gebracht werd dat codeert voor een hormoon dat de groei van zenuwcellen stimuleert. Later werden de zenuwcellen terug getransplanteerd in de hersenen van de patiënt. Helaas had ook deze behandeling niet het gewenste resultaat. De artsen verwachtten overigens niet dat deze behandeling Alzheimer kan genezen, maar wel dat bepaalde symptomen, zoals geheugenverlies, vertraagd worden.

Schizofrenie

Schizofrenie is een ernstige psychiatrische aandoening, die zich meestal voor het eerst manifesteert tussen de vijftien en dertig

jaar. De ziekte berust op een stoornis in het functioneren van de hersenen. De diagnose schizofrenie stelt men op grond van het optreden van psychosen. Dit zijn periodes waarin wanen, hallucinaties en verwardheid optreden, waardoor de patiënt het contact met de werkelijkheid verliest. Daarnaast treedt een verlies aan initiatief op, waardoor mensen uit de omgeving van schizofrene mensen denken dat zij ongeïnteresseerd en lui zijn. Gemiddeld krijgt één op de honderd mensen schizofrenie.

Hersenen

Als de hersenen niet goed functioneren, kan dat op zeer verschillende manieren tot uiting komen, afhankelijk van welke zenuwcellen getroffen worden. Het onderzoek naar de hersenen staat echter nog in de kinderschoenen. Sinds kort kan men dankzij beeldvormende technieken de hersenen van mensen met en zonder schizofrenie met elkaar vergelijken. Bepaalde delen van de hersenen van patiënten bleken inderdaad minder actief en van een kleiner volume te zijn dan de hersenen van gezonde mensen (Wright et al., 2000; Hoff et al., 1994). Andere delen bleken juist weer extra actief. In het geval dat de patiënt stemmen hoort, is het gehoorscentrum voor spraak geactiveerd (Shergill et al., 2001).

Invloeden

Hoe de afwijkingen in de hersenen ontstaan, is niet duidelijk. Uit familieonderzoek is wel gebleken dat de kwetsbaarheid om schizofrenie te ontwikkelen binnen families wordt doorgegeven (Tabel 5.3; Gottesman, 1991). De percentages van de tweelingen suggereren een genetische component van 60% (Plomin et al., 1997). De kans dat van een één-eiige tweeling beide helften schizofreen zijn, is nog geen vijftig procent. Dat houdt in dat ook omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Huttunen en Niskanen vonden in de jaren zeventig al aanwijzingen dat stress bij de moeder tijdens de zwangerschap een risicofactor is. Schizofrenie blijkt twee keer zo vaak voor te komen bij mensen van wie de moeder tijdens de zwangerschap haar partner verloor (Huttunen en Niskanen, 1973). Ook stress ten gevolge van de Duitse invasie in mei 1940 bleek de kans iets te verhogen (Van Os en Selten, 1998). Het beeld moet nog heel wat completer worden om voorspellende uitspraken te kunnen doen over wie de ziekte ontwikkelt en wie niet.

Tabel 5.3 De kans op schizofrenie als een familielid is aangedaan

Relatie	Kans in procenten
Oom of tante	2
Neef of nicht	4
Een van de ouders	6
Broer of zus	9
Twee-eiige tweeling	17
Beide ouders	46
Eén-eiige tweeling	48

Genen

Weinberger et al. (2001) ontdekten een variant van het gen COMT dat het risico op schizofrenie anderhalf maal vergroot. Het gen is betrokken bij de functies van de frontale hersenen; te weten herinnering, onderdrukken van gevoelens en probleemoplossing. Met de genvariant werken de hersenen minder goed. In de hippocampus hadden onderzoekers al een gen gevonden dat het risico verdrievoudigt.

Behandeling

Hoewel schizofrenie niet te voorkomen is, kan men wel proberen verergering van de ziekte tegen te gaan. Sinds de jaren vijftig zijn er antipsychotische middelen beschikbaar. Ondanks de vele bijwerkingen zijn de middelen voor de behandeling van psychosen onmisbaar, want met elke volgende psychose verergerd de ziekte. Nu enkele betrokken genen opgehelderd zijn, wordt geprobeerd om effectievere middelen te vinden.

Stemmingsstoornissen

Deze stoornissen hebben betrekking op ernstige veranderingen in stemming en niet op de 'dipjes' die iedereen wel eens heeft. Het verschil tussen 'echte' depressie en 'gewone' neerslachtigheid kan men evenwel nog niet goed vaststellen. Er zijn twee hoofdvormen van depressie: unipolair en bipolair. Bij een unipolaire depressie voelt de persoon zich alleen depressief. Bij een bipolaire depressie worden de depressies afgewisseld met periodes van intense activiteit of manie. De schatting voor een serieuze depressie die behandeling verdient ligt op 330.000 Nederlanders (RIVM, 2001). Depressies komen bij vrouwen zeker twee keer zo vaak voor als bij mannen. Een vijfde van de mensen met een majeure depressie pleegt zelfmoord. Bipolaire

depressie komt veel minder voor (1%) en is niet seksespecifiek (Clark en Grunstein, 2000; Blazer et al., 1994; Kessler et al., 1994).

Invloeden en genetische component

Depressie heeft een duidelijke organische basis in de hersenen en kan succesvol behandeld worden. Er is zeker een genetische basis. Tweelingstudies leveren een schatting op van 39% (Kendler en Prescott, 1999). Net als bij veel multifactoriële aandoeningen geldt dat de gevoeligheid voor depressie erfelijk is en niet de depressie zelf. De start van de ziekte kan veroorzaakt worden door factoren uit de omgeving, met name stress. De genetische invloed voor bipolaire depressie is groter dan voor unipolaire depressie. Gesuggereerd wordt dat bipolaire depressie een meer ernstige vorm van depressie is (McGuffin en Katz, 1989).

Behandeling

Bij depressie spelen meerdere signaalstoffen in de hersenen een rol (Clark en Grunstein, 2000). Mensen met een depressie hebben lage niveaus van de signaalstof serotonine. Men veronderstelt dat daardoor de cortex te weinig gestimuleerd wordt om te evalueren wat er is gebeurd. Dit zou een meer redelijke inschatting van de eigen situatie opleveren en een gevoel van hulpeloosheid en hopeloosheid verminderen. Behandelingen met medicijnen die de heropname van serotonine blokkeren, waardoor de concentratie serotonine tussen zenuwcellen toeneemt, blijken effectief (Lauerma, 1996). Deze stoffen worden SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors, genoemd.

Ingrijpen in het dopaminesysteem kan ook zinvol zijn, want een deel van de depressieve mensen heeft een verlaagd dopamineniveau. Zij beleven geen plezier meer aan dingen die ze eerst wel leuk vonden om te doen. Dit kan behandeld worden door receptoren voor het transport van dopamine te blokkeren.

De stof norepinefrine speelt ook een rol bij depressie. Het maakt de hersenen attent op nieuwe en potentieel gevaarlijke zaken in de omgeving. Niet alleen de hersenen, maar het hele lichaam, komen in een staat van paraatheid, omdat norepinefrine de sleutel is waarmee de hersenen met de rest van het lichaam communiceert. Een algemeen kenmerk van depressie is dat de persoon zijn interesse in de omgeving verliest. Inderdaad zijn de zenuwcellen minder actief in het afgeven van norepinefrine. Er kunnen medicijnen gebruikt worden die de

afgifte van norepinefrine stimuleren of de heropname blokkeren. Bijwerking van deze middelen zijn evenwel dat men angstiger is alsof er constant gevaar dreigt uit de omgeving. Behandelingen van depressies zijn vaak effectiever als SSRI's gecombineerd worden met middelen die aangrijpen op norepinefrine.

Genen

Decennia lang dacht men dat een dominant gen op het X-chromosoom betrokken zou zijn, omdat depressie vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomt. Studies met DNA-markers op het X-chromosoom hebben tot nu toe het verband met depressie niet bevestigd (Baron et al., 1993). Wel zijn er de laatste jaren allerlei andere genen ontdekt die verband houden met depressie, zoals het gen dat codeert voor een bepaalde serotonine-receptor (Lerer et al., 2001). Momenteel loopt een grootschalig screeningsonderzoek in de Verenigde Staten en Europa. Complete genomen worden onderzocht om genen te vinden die betrokken zijn bij de gevoeligheid voor bipolaire depressie (Cichon et al., 2001).

Angststoornissen

Een grote verscheidenheid aan stoornissen heeft met angst te maken (Plomin et al., 1997). Er zijn de paniekstoornissen (bijvoorbeeld pleinvrees), de algemene angststoornissen, de fobieën (waaronder claustrofobie en sociale fobie) en de obsessie-compulsieve stoornis (bijvoorbeeld obsessie met hygiëne, waarbij de patiënt voortdurend handen wast). Angststoornissen zijn niet zo invaliderend als schizofrenie of depressie, maar komen veel meer voor (Kessler et al., 1994) en kunnen op hun beurt weer leiden tot depressie of alcoholisme. De kans dat iemand tijdens zijn leven een angststoornis ontwikkelt varieert van 3% (paniekstoornis) tot 13% (sociale fobie).

Naar angststoornissen is niet zo veel genetisch onderzoek verricht als naar schizofrenie of stemmingsstoornissen. Een recente studie vindt een component van 43% voor paniekstoornissen en 32% voor algemene angststoornissen (Hettinga et al., 2001).

Genoomscreeningen op mogelijke betrokken genen leveren de eerste resultaten op. Zo worden bepaalde regio's op chromosoom 1 en 11 in verband gebracht met paniekstoornissen, chromosoom 15 tevens met fobieën en chromosoom 3 met pleinvrees (Gelernter et al., 2001; Gratacos et al., 2001). Toch zijn er nog geen genen gevonden die consistent bijdragen aan

de kwetsbaarheid voor angststoornissen. Het lijkt erop dat er vele genen betrokken zijn die slechts een klein effect hebben (Plomin et al., 1997).

Eetstoornissen

Anorexia nervosa en bulimia nervosa komen vooral bij meisjes en vrouwen voor. Familie- en tweelingstudies suggereren een grote genetische invloed van 50 tot 80% op anorexia nervosa (Rybakowski et al., 2001). Wetenschappers zijn ook in dit onderzoeksveld op zoek naar genen. Tot nu toe bleek dat een aantal kandidaatgenen op chromosoom 1 tot 5, 13 en het X-chromosoom juist geen correlatie vertoont met anorexia. Wel werd een relatie gevonden tussen een receptorgen en gevoeligheid voor anorexia. Ook voor bulimia nervosa worden genen ontdekt waarvan de betrokkenheid door later onderzoek niet altijd bekrachtigd wordt, zoals bij het 5-HT_{2C}-receptorgen het geval was (Burnet et al., 1999).

6 Genen en gedrag

6.1 Inleiding

Bij dieren is iedereen er wel van overtuigd dat de genen een rol spelen in de ontwikkeling van gedrag, maar bij mensen vindt men dat maar moeilijk te accepteren. Door de excessen van de eugenetica is onderzoek naar de genetische kant van gedrag decennia lang van de baan geweest. Verder heeft de angst voor de rol van de genen in gedrag te maken met bezorgdheid om de vrije wil. Valt er nog wat te kiezen als blijkt dat ons gedrag genetisch vastgelegd is?

Allereerst zal besproken worden hoe gedrag gereguleerd wordt en wat de taak van de genen hierin is. Vervolgens zullen een aantal gedragingen besproken worden, waar reeds wat meer onderzoek naar verricht is.

6.2 Aansturing van gedrag

Er is eigenlijk nog maar weinig bekend over hoe genen ons gedrag precies beïnvloeden (Clark en Grunstein, 2001). De meeste gedragingen zijn complex; ze worden beïnvloed door meerdere genen en omgevingsfactoren. Onderzoekers zijn veelal pas in het stadium waarin ze individuele genen identificeren. Ze hebben vaak nog geen idee hoe de genen als groep functioneren en hoe de wisselwerking met de omgeving verloopt. Als onderzoekers en media enthousiast spreken over de ontdekking van 'het gen voor' intelligentie, roken, homofilie etc., moet men zich realiseren dat het meestal gaat over één van de vele genen die in samenspraak met de omgeving het gedrag beïnvloeden. In het navolgende wordt kort aangegeven wat men op dit moment weet van die complexe systemen.

Neurotransmitters

De zenuwcellen, waar de hersenen uit opgebouwd zijn, regelen hoe we reageren; dus hoe we ons gedragen. Om te achterhalen welke genen betrokken zijn bij gedrag is het verstandig om de hersenen te bestuderen. De stoffen waarmee zenuwcellen met elkaar en met andere cellen van het lichaam communiceren zijn de neurotransmitters. Via neurotransmitters wordt informatie uit de omgeving geanalyseerd en wordt een gepaste reactie in gang gezet, bijvoorbeeld een spiercel die samentrekt voor een beweging of een klier die een hormoon afgeeft. Belangrijke

neurotransmitters die bij gedrag betrokken zijn, zijn serotonine, dopamine en norepinefrine. Neurotransmitters werken tussen cellen, niet binnen in een cel. Een neurotransmitter wordt in een zenuwcel gemaakt en kan vrijgegeven worden. Bij een aangrenzende zenuwcel kan de neurotransmitter vervolgens aan een receptor binden, waardoor een signaal kan worden doorgegeven.

Receptoren

Receptoren zijn eiwitten die in het membraan van de zenuwcellen liggen en ze zijn neurotransmitterspecifiek. Wel zijn er verschillende receptoren voor dezelfde neurotransmitter waardoor één type neurotransmitter verschillende reacties kan bewerkstelligen, afhankelijk van de receptor waaraan hij bindt. Receptoren zijn ook het doelwit van geneesmiddelen en drugs die het gedrag beïnvloeden. De werking van drugs zal in paragraaf 6.8 nader uitgewerkt worden. Genen die verantwoordelijk zijn voor de productie, regulatie en functioneren van neurotransmitters en hun receptoren zijn interessante onderwerpen voor studie.

Genen

Er zijn twee manieren waarop genen neurotransmitters kunnen beïnvloeden; via de neurotransmitters zelf of via hun receptoren. Zo zijn er genen die de productie van neurotransmitters regelen. Hiervan bestaan vaak meerdere varianten, waardoor de hoeveelheid van een neurotransmitter per persoon kan verschillen. Bij impulsief agressieve mannen is bijvoorbeeld een genvariant voor de productie van serotonine ontdekt, die de zenuwcellen slechts weinig serotonine laat produceren. Andere genen beïnvloeden de gevoeligheid van receptoren, zodat mensen verschillend reageren op dezelfde hoeveelheid neurotransmitter. Een gen voor een serotoninereceptor wordt geassocieerd met angstigheid, een ander met depressie (Clark en Grunstein, 2001).

Hindernissen

Onderzoek aan hersenen in relatie tot gedrag is zeer lastig. Een zenuwcel is met vele, soms wel honderden, andere zenuwcellen verbonden. Wat er precies tussen twee individuele zenuwcellen gebeurt, is moeilijk te onderzoeken. Bij mensen kunnen de concentraties van neurotransmitter alleen in het ruggenmergvocht, het bloed en de urine worden gemeten.

Wat het bestuderen van gedrag bovendien gecompliceerd maakt, is dat de zenuwcellen een input uit het externe milieu

ontvangen. Mensen leren van ervaringen en onthouden ze. Dit betekent dat de zenuwcellen veranderen onder invloed van die impressies, waardoor mensen de volgende keer weer anders reageren op dezelfde informatie. Bij dieren is aangetoond dat externe ervaringen de hersenen beïnvloeden. Visuele en motorische stimuli en geuren kunnen de corresponderende gebieden in de hersenen met zeker 20% laten toenemen (Pascual en Figuro, 1996). Er worden meer zenuwcellen gevormd, meer uitlopers en meer verbindingen tussen zenuwcellen. Ook lopen er meer bloedvaatjes die de hersenen van zuurstof en voeding voorzien. Het is echter moeilijk om deze veranderingen in de hersenen kwalitatief te duiden en te ontdekken hoe ze resulteren in gedragsveranderingen. Tegenwoordig kan het onderzoek wel gebruik maken van nieuwe beeldvormende technieken, PET- en CT-scans, om de hersenactiviteit te meten aan de hand van bijvoorbeeld het zuurstofverbruik, de doorbloeding en het glucosegebruik.

6.3 Impulsief gedrag

Impulsiviteit is een belangrijke onderliggende factor van gedrag. Neurotransmitters spelen hier uiteraard een rol bij. Impulsiviteit ligt aan de basis van uiteenlopende stoornissen zoals eetstoornissen, agressie, druggebruik, gokken, zelfmoordpogingen en ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Impulsief gedrag zal daarom als eerste in detail besproken worden. Overigens heeft impulsiviteit ook meer positieve uitkomsten zoals creativiteit op artistiek en wetenschappelijk vlak.

Serotonine

Bij impulsieve mensen wordt de hersenschors onvoldoende gestimuleerd. In de hersenschors liggen herinneringen opgeslagen die gebaseerd zijn op ervaringen en leren. Een gedragsrespons begint in een meer primitief hersengedeelte, de middenhersenen, die een rol speelt bij emoties. Veel gedragingen kunnen prima zonder tussenkomst van de hersenschors uitgevoerd worden. Als iemand zijn hand in het vuur steekt, zou het niet handig zijn als je eerst nog eens zou moeten nadenken over een gepaste reactie. Maar bij veel andere gedragingen is het wel goed om er van tevoren over na te denken; de hersenschors moet erbij betrokken worden. Deze wordt gewaarschuwd door de neurotransmitter serotonine. Indien er te weinig serotonine is, wordt de hersenschors te weinig gestimu-

leerd. De persoon denkt te weinig na en handelt te snel vanuit emoties.

Behandeling

Blokkering van de receptoren voor serotonine leidt tot ophoping van serotonine tussen de zenuwcellen. Dit is een belangrijk gegeven om serotoninegebrekstoornissen, zoals boven genoemd, te behandelen. Wellicht zijn er ook via dieet mogelijkheden om deze stoornissen te behandelen. Kinderen met ADHD kregen een dieet zonder kleur- en smaakstoffen, sinaasappels, noten, melk en eieren. Zij bleken zich beter te kunnen concentreren en de hyperactiviteit nam af (Pelsser, 2002).

Dopamine

Bij impulsief gedrag is ook dopamine betrokken. Dopamine bewerkstelligt een gevoel van voldoening en tevredenheid. Doordat met het uitvoeren van een actie dopamine vrijkomt, wordt de persoon voor dit gedrag beloond met een goed gevoel. Dit vooruitzicht is een stimulans om tot handelen over te gaan. Op zich is het functioneel dat gedrag dat leidt tot het verminderen van de stress een goed gevoel geeft.

Verslavende drugs zoals alcohol, heroïne en cocaïne, maar ook meer gangbare stoffen zoals cafeïne en nicotine, blijken hun euforische effect te bereiken voor de dopamineniveaus in de hersenen te verhogen. Dit systeem werkt natuurlijk veelvuldig gebruik van de middelen in de hand. De drugs werken ofwel door de afgifte van dopamine te stimuleren, ofwel door de heropname te blokkeren.

Invloeden

Uit tweelingonderzoek blijkt dat er zeker een genetische basis voor impulsief gedrag is die minstens even groot is als de invloed van de omgeving (Sherman et al., 1997). De opvoeding blijkt daarentegen een minimale invloed te hebben of een kind wel of niet impulsief is.

6.4 Intelligentie

Intelligentie wordt meestal gemeten aan de hand van IQ-tests. IQ-scores zijn gebaseerd op hoe een individu presteert ten opzichte van zijn leeftijdsgroep in de hele populatie. Bewijzen dat de variatie in intelligentie erfelijk is, stapelen zich op.

Invloeden

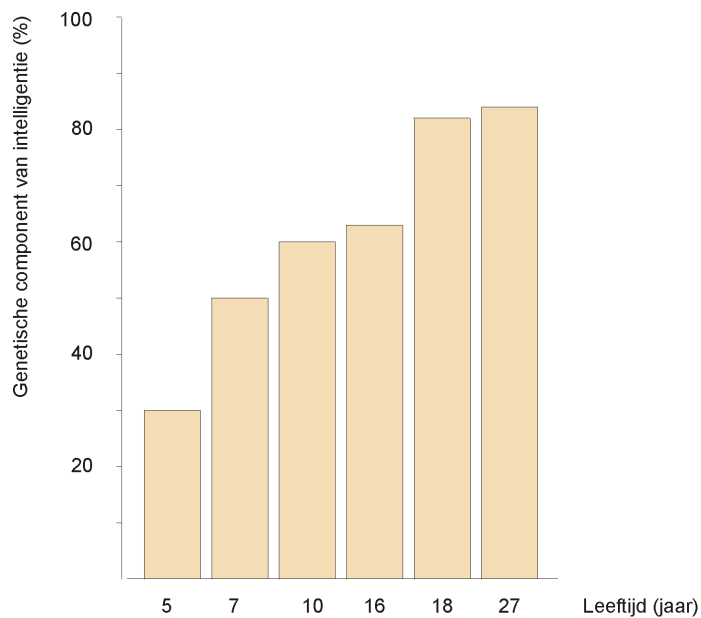
Bouchard (1998) vat de resultaten van vijf verschillende, goed uitgevoerde tweelingstudies samen. Eén-eiige tweelingen die apart waren opgegroeid vertoonden een veel grotere correlatie op de IQ-tests, dan twee-eiige tweelingen. Dit betekent dat de verschillen tussen de individuen voor zeker 70% genetisch zijn.

De onderzoeker (Bouchard, 1998) keek ook naar de correlatie tussen geadopteerde kinderen en de eigen kinderen, twee groepen die helemaal geen genetische overeenkomst hebben. Interessant is dat deze kinderen een correlatie van 0,28 hadden, maar dat deze correlatie vrijwel geheel verdween als de kinderen het huis verlieten. Gedeelde omgevingsinvloed (waartoe de opvoeding wordt gerekend) speelt in eerste instantie een rol, maar wordt steeds minder belangrijk. Dit betekent niet dat het geen zin heeft voor ouders om hun kind dingen te leren. Het vergemakkelijkt het proces door interessante informatie actief aan kinderen aan te bieden. Ouders kunnen een rijke stimulerende warme omgeving bieden zodat het kind zijn genetische mogelijkheden kan ontplooien, maar ze zullen daarmee nooit boven die mogelijkheden uitstijgen. Aan de andere kant kunnen invloeden uit de sociale omgeving het mentale functioneren wel beschadigen. Extreme voorbeelden van sociale deprivatie tijdens kritieke fasen van de neurologische ontwikkeling kunnen leiden tot ernstige emotionele schade en zelfs mentale retardatie, zoals bij het kind Genie gebeurde, dat twaalf jaar opgesloten zat in een kast (Rymer, 1993).

Naast sociale factoren zijn er chemische omgevingsfactoren die de intelligentie kunnen beïnvloeden, zoals prenatale blootstelling aan alcohol en andere drugs of ziekte en voeding (Clark en Grunstein, 2000). Ook blootstelling aan hoge doses lood in het milieu blijkt te leiden tot een lagere intelligentie. Naast een lagere intelligentie, hadden deze kinderen ook gedragsproblemen, zoals snel afgeleid zijn, impulsiviteit en hyperactiviteit (Needleman et al., 1979). Bij veel mensen spelen deze omgevingsfactoren weinig of geen rol. De genen zullen dan ook stevast het leeuwendeel van de intelligentieverschillen verklaren. Een recentelijk onderzoek geeft aan dat 80 tot 90% van de verschillen in IQ tussen familieleden te verklaren is door verschillen in erfelijke aanleg (Posthuma, 2002).

Toename van de genetische invloed

Interessant is een onderzoek waarin op zes verschillende leeftijden IQ-tests werden afgenomen (Figuur 6.1). Hieruit blijkt dat het aandeel van de genen steeds groter wordt naarmate mensen ouder worden (Geraedts et al., 2001). De relatieve invloed van genetische factoren is dus niet constant. Er zijn verschillende verklaringen mogelijk voor dit patroon. Het is denkbaar dat naarmate de kinderen ouder worden nieuwe genen tot expressie komen die een extra invloed uitoefenen op het IQ. Het is ook mogelijk dat steeds dezelfde genen geactiveerd worden, maar dat hun effecten steeds belangrijker worden als het zenuwstelsel in de overgang van kleuter naar tiener uitrijpt. Deze laatste verklaring lijkt de meest aannemelijke. Men denkt dat de omgevingen van mensen meer op elkaar gaan lijken naarmate mensen ouder worden. De gevonden verschillen bij volwassenen moeten dan wel genetisch van oorsprong zijn.



Figuur 6.1 Schatting van de erfelijke component van intelligentie op verschillende leeftijden.

Werking van leren en geheugen

Leren en onthouden zijn noodzakelijk voor intelligentie. Hoewel het verleidelijk is om van hogere functies te spreken in vergelijking met agressie of impulsief gedrag, liggen er toch dezelfde cellulaire mechanismen aan te grondslag. Alle gedrag vindt plaats door tussenkomst van de neurotransmitters (Clark en Grunstein, 2000). Voor leer- en geheugenprocessen moet een cel kort na elkaar twee neurotransmitters ontvangen. Eerst bindt de neurotransmitter glutamaat aan z'n receptor, vervolgens een andere neurotransmitter. Dit proces moet een aantal keer herhaald worden en dan zal de cel voortaan permanent anders reageren op dit dubbele signaal. Dit is de basis van leren en onthouden.

Er zijn verschillende glutamaatreceptoren. Muizen zonder een bepaalde glutamaatreceptor kunnen slechter leren en onthouden (Tsien et al., 1996). Ook het verouderingsproces speelt een rol. Bij muizen met glutamaatreceptoren die al wat ouder zijn, moet de tijd tussen de aankomst van de beide neurotransmitters nog korter zijn, wil de cel geactiveerd worden (Bliss, 1999). Dit is een mogelijke verklaring waarom oudere mensen moeizamer leren en onthouden dan jongere mensen. Glutamaatreceptoren lijken ook betrokken te zijn bij de ziekte van Huntington en bij schizofrenie (Krystal et al., 1999). Misschien wordt het ooit mogelijk om de manier waarop oudere receptoren functioneren met behulp van medicijnen te veranderen (de geheugenpil).

Genen

Intelligentie berust waarschijnlijk op grote aantallen genen die samenwerken. Over de manier waarop ze dat doen is nog nauwelijks iets bekend. Tegen de verwachting in werden er bijna geen verbanden gevonden tussen intelligentie en neurotransmitters (Clark en Grunstein, 2000). Globale deficiënties van neurotransmitters zijn vaak wel gecorreleerd met verminderd mentaal functioneren, maar het is zelden duidelijk dat dit een directe oorzaak is in plaats van een bijkomstigheid. De genen die betrokken zijn bij intelligentie, richten zich mogelijk meer op het leggen van verbindingen tussen zenuwcellen dan op neurotransmitters.

Om te achterhalen welke genen bij intelligentie een rol spelen wordt bijvoorbeeld gekeken naar de genen, waarvan bekend is dat ze defecten in mentaal functioneren veroorzaken. Hiermee moet wel voorzichtig worden omgesprongen, omdat genen die een afwijkend gedrag veroorzaken niet noodzakelijkerwijs

betrokken hoeven zijn bij het gedrag op zich. Met Alzheimer-genen zaten onderzoekers bijvoorbeeld op dood spoor. Het gen *fmr-2* dat gevonden wordt bij een bepaalde vorm van mentale retardatie (fragile X-syndroom) is wel een geschikte kandidaat voor onderzoek naar intelligentie (Mazzocco et al., 1997). Het eiwit waar dit gen voor codeert, reguleert de expressie van andere genen. Het ontrafelen van de precieze functie van dit soort genen zal belangrijke inzichten opleveren over hoe mentale processen uitgevoerd worden in de hersenen.

Een ander benadering om betrokken genen op te sporen is het vergelijken van kandidaatgenen (Plomin et al., 1994). Van drie groepen individuen die respectievelijk hoog, gemiddeld of laag scoorden op IQ-tests, is het DNA verzameld. Deze drie groepen werden vervolgens geanalyseerd op de aanwezigheid van (combinaties van) bepaalde varianten van 90 kandidaatgenen of markers, waarvan vermoed werd dat ze betrokken zijn bij intelligentie. Eerlijkheidshalve moet gezegd worden dat dit onderzoek vooralsnog geen genen heeft opgeleverd.

6.5 Persoonlijkheid

Het onderzoek naar persoonlijkheid is complex, met name omdat persoonlijkheid een moeilijk te definiëren begrip is. Allerlei verschillende gedragingen dragen bij aan de vorming van de persoonlijkheid, zoals agressie en seksuele geaardheid. Tegenwoordig onderscheidt men vaak vijf aspecten aan persoonlijkheid, te weten inschikkelijkheid, zorgvuldigheid, extravertie, neuroticisme en openheid. Persoonlijkheid wordt meestal gemeten via vragenlijsten, waardoor er een belangrijke subjectieve component is.

Invloeden

De genetische component van persoonlijkheid wordt ook wel temperament genoemd. Het beste inzicht in deze component komt van tweelingen die apart zijn opgegroeid. Zoals al in hoofdstuk 2 is vermeld, zijn de verschillende persoonlijkheidskenmerken voor ongeveer de helft genetisch bepaald (Clark en Gunstein, 2000). En daarmee wordt de andere helft van de variatie in persoonlijkheid verklaard door omgevingsfactoren. Nu is het verleidelijk om te veronderstellen, dat de mate waarin gescheiden één-eiige tweelingen in persoonlijkheid verschillen, te wijten is aan het feit dat ze in verschillende omgevingen zijn opgegroeid. Maar één-eiige tweelingen die samen opgroeiden bleken niet méér gelijk dan één-eiige tweelingen die ge-

scheiden opgroeiden (beide correlaties ongeveer 45%). Blijkbaar voegt een gedeelde omgeving niets toe aan de mate van overeenkomst in persoonlijkheid. De resterende variatie moet worden toegeschreven aan unieke omgevingsfactoren. Onderzoekers denken dat één-eiige tweelingen geneigd zijn dezelfde soort omgeving uit te kiezen, ongeacht of ze samen opgroeien of niet. Twee-eiige tweelingen kiezen mogelijk zelfs in dezelfde omgeving voor verschillende invloeden (b.v. vrienden). Genetische factoren interacteren dus met unieke omgevingsfactoren; ze bepalen hoe een individu zijn omgeving structureert en ervaart. Deze genetische selectie is gevonden bij verschillende omgevingsfactoren die een rol spelen bij de vorming van persoonlijkheid, zoals familieomgeving, vrienden en sociale steun (Plomin et al., 1997).

Onderzoek aan dieren heeft aangetoond dat omgevingsfactoren zeker invloed kunnen hebben op aspecten van de persoonlijkheid. Simpele stimuli zoals het vasthouden van de dieren of vreemde geluiden of geuren aanbieden op jonge leeftijd, leidt tot minder angstigheid en een grotere drang om nieuwe ervaringen op te doen op latere leeftijd (Clausing et al., 1997).

Genen

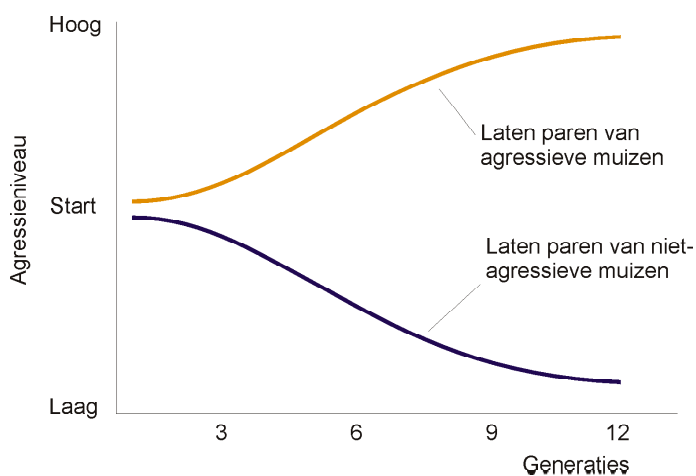
Aangezien persoonlijkheid bestaat uit een aantal deelgebieden, wordt op dat niveau naar betrokken genen gezocht. Het gen D4DR codeert voor een dopaminereceptor en leek geassocieerd te zijn met het zoeken van nieuwe ervaringen (Staner et al., 1998), maar andere studies hebben deze bevinding tot op heden niet kunnen repliceren (Herbst et al., 2000). Het is overigens twijfelachtig of alle facetten van persoonlijkheid ooit volledig verklaard kunnen worden. Genen op de deelterreinen agressie, seksuele geaardheid en religie zullen bij de desbetreffende paragrafen aan de orde komen.

6.6 Agressie

Agressie is één van de meest wijdverspreide en fundamentele gedragingen. Agressie is niet perse slecht. Sterker nog, het is noodzakelijk een bepaalde hoeveelheid agressie te hebben. Wie een doel wil bereiken, heeft altijd een zekere mate van agressie nodig (Neuvel, 2000). Bij zoogdieren wordt agressie vooral vertoont door mannen. Hun voortplantingssucces is direct gecorreleerd met agressief gedrag.

Genetische component

Het feit dat de verschillen in agressie tussen mannen en vrouwen zo substantieel zijn, pleit voor een genetische basis, aangezien het geslacht genetisch bepaald is. De erfelijke component van agressie is zichtbaar in experimenten met muizen, want het is mogelijk gebleken om selectief hoog of laagagressieve dieren te fokken (Clark en Grunstein, 2000). Tijdens paarsgewijze confrontaties werden steeds de meest (respectievelijk minst) agressieve dieren uitgekozen die weer met elkaar gekruist werden. Na slechts enkele generaties leverde dit een duidelijke scheiding in beide selectielijnen op (Figuur 6.2). De graduele veranderingen in de figuur suggereren verder dat er meer dan één gen betrokken is bij agressief gedrag.



Figuur 6.2 Het selectief kruisen van hoog- en laagagressieve muizen

Het volgende experiment toonde aan dat agressief gedrag wordt geërfd, niet geleerd van soortgenoten. Als hoogagressieve jongen direct na de geboorte bij een laagagressieve moeder werden geplaatst en bovendien opgroeiden met laagagressieve soortgenoten, had dit geen effect op hun agressieve gedrag. Als volwassenen vertoonden ze stevast hoogagressief gedrag (Sluyter et al., 1996).

Hormonen

Het mannelijk geslachtshormoon testosteron is de meest bekende chemische oorzaak van agressie. Testosteron wordt in mindere mate ook bij vrouwen aangemaakt. De werking van testosteron berust op de binding van het molecuul aan een

specifieke receptor waarna het hele complex van testosteron en receptor de celkern binnengaat en genen activeert. Hoewel testosteron elke lichaamscel binnen kan komen, kan het alleen genen activeren in cellen die beschikken over de juiste receptoren. De hersenen en dan met name de cellen van de hypothalamus beschikken over testosteronreceptoren. De hypothalamus is een klier waar veel andere hormonen geproduceerd worden.

De relatie tussen testosteronniveau en agressie is niet eenduidig. Mannen reageren verschillend op dezelfde hoeveelheid testosteron (Clark en Grunstein, 2000). Dit zou te maken kunnen hebben met het gen dat codeert voor de testosteronreceptor of met de receptoren zelf (Simon et al., 1996). Er bestaan verschillende varianten van deze receptor die allemaal net iets anders reageren op dezelfde hoeveelheid testosteron. Ook kan het aantal receptoren per persoon verschillen. Al deze zaken hebben een genetische basis en variaties in de betrokken genen beïnvloeden de variatie in agressie bij mensen.

Kinderen van relatief jonge moeders (jonger dan 26 jaar) blijken op driejarige leeftijd agressiever, tegendraadser en overactiever te zijn dan kinderen van oudere moeders (Orlebeke, 2001). De onderzoeker denkt dat dit komt doordat jongere moeders hun foetus aan hogere niveaus testosteron blootgesteld hebben dan oudere moeders. Dit kan betekenen dat de zonen van jonge moeders zelf meer testosteron produceren.

Neurotransmitters

Een andere categorie moleculen die geassocieerd worden met agressief gedrag is die van de neurotransmitters. Bij mensen is de rol van serotonine in gedragsstoornissen die met agressie te maken hebben uitvoerig onderzocht. Er werden lagere concentraties serotonine gevonden bij agressieve individuen, uiteenlopend van schoolkinderen tot criminelen. De voornaamste functie van serotonine bij mensen lijkt om impulsief gedrag te reguleren (zie paragraaf 6.3). Mensen met lagere serotonineniveaus beseffen de negatieve consequenties van hun gedrag meestal zeer goed, maar ze hebben moeite om deze gedragingen onder controle te houden.

Knock-outmuizen hebben bewezen dat serotonine daadwerkelijk een oorzaak van agressie is en geen bijeffect (Brunner en Hen, 1997). Deze muizen zijn zo gemodificeerd dat ze geen functioneel gen meer hebben voor de productie van de 5HT_{1β} serotoninereceptor. Hierdoor geven de zenuwcellen geen serotonine af, waardoor het serotonineniveau in de hersenen zeer

laag is. Deze knockout mannetjes waren veel agressiever en vielen andere muizen vaker en feller aan dan de controlemuizen.

Dat psychosociale factoren onze biologie kunnen veranderen, blijkt uit onderzoek bij ratten. Vlak na de geboorte werden jonge ratten weggehaald bij hun moeder om op die manier blootgesteld te worden aan kunstmatige verwaarlozing. Na een vergelijking met ratjes die bij hun moeder waren gebleven, bleek er een groot verschil te bestaan op het niveau van de neurotransmitters (Lapiz et al., 2001).

Behandeling

Inmiddels zijn er verschillende medicijnen beschikbaar die het serotoninetransport blokkeren, waardoor de concentratie in de hersenen stijgt. Hiertoe behoren de SSRIs, zoals fluoxetine, paroxetine en sertraline. De behandeling van 40 agressieve personen met fluoxetine leverde na tien weken een substantiële vermindering van impulsief agressief gedrag op (Coccaro en Kavoussi, 1997).

Een andere interessante weg om agressie te behandelen zou die van de voeding kunnen zijn. Bij dieren en mensen is aangetoond dat een dieet zonder tryptofaan kan leiden tot méér agressieve reacties op provocaties uit de omgeving. Dit impliceert dat het omgekeerde misschien ook mogelijk is. Van het aminozuur tryptofaan wordt serotonine gemaakt en hogere serotonineconcentraties in de hersenen leiden tot minder agressief gedrag (New et al., 1998).

Genen

In 1993 werd in de media gesuggereerd dat men een 'criminaliteitsgen' ontdekt had. Dat was een tikje voorbarig. Brunner et al. (1993) ontdekten bij een Nederlandse familie een mutatie in een gen dat op het X-chromosoom ligt en leidt tot extreme gewelddadigheid bij mannen. Dit MAOA-gen codeert voor een defect enzym, dat niet meer in staat is een aantal neurotransmitters (dopamine, epinefrine, norepinefrine en serotonine) te helpen afbreken. Dit laat zien dat, hoewel agressief gedrag zeer complex is, de mutatie van slechts één gen grote gedragsveranderingen tot gevolg kan hebben.

Wisselwerking

Zoals bij elk gedrag is de neiging tot agressie erfelijk; niet het gedrag zelf. De erfelijke component van agressie suggereert een grote gevoeligheid voor bijna alles in de omgeving. Er is

dus een sterke wisselwerking tussen genen en omgeving. Gebeurtenissen in de omgeving kunnen agressie uitlokken, maar omgevingsfactoren zoals opvoeding en onderwijs kunnen ook belangrijk zijn om met de neiging tot agressief gedrag om te leren gaan.

Delinquentie

Taylor et al. (2000) hebben een onderzoek uitgevoerd aan kinderen die respectievelijk op elfjarige leeftijd al delinquent bevonden waren of pas later, rond hun veertiende. De studie laat slechts een trend zien voor een genetische component van delinquentie op jonge leeftijd. Het verschil in overeenkomst tussen één-eiige en twee-eiige tweelingen was niet significant. Voor de later startende delinquenten werd geen genetische basis gevonden. De onderzoekers gaan ervan uit dat dit type delinquentie vooral door de omgeving bepaald wordt. Er zal echter nog heel wat meer onderzoek verricht moeten worden voordat daadwerkelijk bewezen is dat er twee typen delinquenten zouden bestaan en wat de genetische componenten van beide zouden zijn. Het is waarschijnlijker dat een stoornis intermediair werkt.

Uit onderzoek van Doreleijers et al. (2000) bleek dat tweederde van het aantal jongeren dat voorgeleid wordt voor de kinderrechter aan een stoornis lijdt (let wel, wie voor een kinderrechter wordt voorgeleid heeft zich herhaaldelijk schuldig gemaakt aan een misdrijf). Vaak is dit depressie, antisociale persoonlijkheidsstoornis of ADHD, een stoornis die hyperactiviteit, impulsief gedrag en ongecontroleerdheid met zich meebrengt. Niet iedere psychiatrische stoornis heeft een duidelijke biologische component, maar van zoiets als ADHD is nu vrijwel zeker dat die voor minstens 75% biologisch bepaald is (Levy et al., 1997; Gjone et al., 1996). Gelukkig zijn er talloze ADHD'ers, zo'n vier tot vijf maal zoveel, die niet tot misdaad komen. Dat heeft iets te maken met de manier waarop ze opgroeien. Wie niet in een agressieve omgeving leeft, heeft een veel kleinere kans om delinquent te worden. Helaas kan de stoornis de manier waarop kinderen worden opgevoed negatief beïnvloeden. Wanneer een moeder onvoldoende kennis heeft van een stoornis, kan zij haar kind veel te agressief of represief bejegenen.

Medicatie zou een bijdrage kunnen leveren aan de bestrijding van misdaad. Sommigen vinden dat het mogelijk zou moeten zijn om een jongen die een delict heeft begaan medicijnen voor te schrijven, om zo de kans op recidive te verkleinen.

6.7 Seksuele geaardheid en genderidentiteit

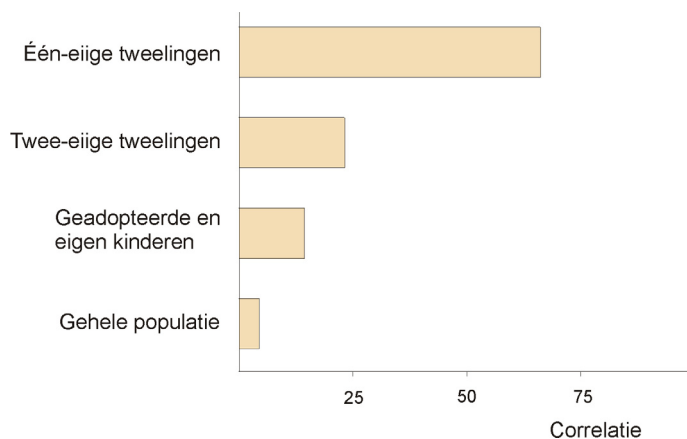
De hypothalamus is een onderdeel van de hersenen waarin belangrijke functies zoals voortplanting, de genderidentiteit (het gevoel man of vrouw te zijn) en seksuele voorkeur hun beslag lijken te krijgen. Swaab en Hofman (1984) waren twee van de eerste onderzoekers die de wereld kenbaar maakten dat er geslachtsverschillen zichtbaar zijn in de menselijke hypothalamus. In 1990 publiceerden zij een artikel waarin ze aantoonde dat er tussen de hersenen van heteroseksuele en die van homoseksuele mannen verschillen zijn (Swaab en Hofman, 1990). De reacties waren ongekend fel en emotioneel. Er bleken ook verschillen te bestaan tussen de hersenen van transseksuelen en die van mensen die het gevoel hebben wél in het juiste lichaam te zitten (Emory et al., 1991). Deze groep was wel gelukkig met de gevonden resultaten, omdat de objectief meetbare verschillen de operatieve ingreep voor de buitenwereld acceptabeler maakten.

Testosteron

Het mannelijk hormoon testosteron bepaalt de seksuele differentiatie van de hersenen. Er zijn twee pieken van testosteron gedurende de ontwikkeling van een jongetje: halverwege de zwangerschap en in de eerste maanden na de geboorte. Het mannelijk hormoon werkt voor een belangrijk deel in op de hersenen. Meisjes hebben geen testosteronpieken. Er zijn bij de rat veel experimenten gedaan met het wegnemen van de geslachtsklieren of het inspuiten van testosteron (Neuvel, 2000). De structuren in de hersenen verschuiven daardoor in vrouwelijke dan wel mannelijke richting.

Invloeden

Onderzoek bij tweelingen laat zien dat seksuele geaardheid een genetische component heeft. Eén-eiige tweelingen vertonen een grote overeenkomst allebei homoseksueel te zijn, veel groter dan twee-eiige tweelingen (Figuur 6.3; Clark en Grunstein, 2000). Uit de data van tweelingonderzoek werd een genetische component van ongeveer 50% berekend (Kirk et al., 2000; Pillard en Bailey, 1998).



Figuur 6.3 Correlaties voor seksuele geaardheid tussen tweelingen (één-eiig en twee-eiig), tussen geadopteerde en eigen kinderen en in de gehele populatie

Tegelijkertijd bleek de correlatie in homoseksualiteit bij geadopteerde kinderen beduidend hoger te liggen (11%) dan die van de populatie (5%) (Figuur 6.3). Deze bevinding suggereert dat invloeden uit de omgeving zeker ook een rol spelen bij de bepaling van geaardheid. Mogelijk openbaart zich hier een wisselwerking tussen genen en omgeving. Een individu met een matige aanleg om homoseksueel te worden zou die neiging versterkt kunnen vinden in een huis waarin iemand anders duidelijk homoseksueel is. Ook stress tijdens de zwangerschap lijkt een factor die de seksuele oriëntatie kan beïnvloeden. De stress van de moeder verlaagt namelijk het testosterongehalte van het jongetje in de baarmoeder. Bij proeven met ratten blijken zulke mannetjes zich aangetrokken te voelen tot andere mannetjes (Ehrhardt en Meyer-Bahlburg, 1981; Neuvel, 2000).

Onderzoeken naar psychosociale omgevingsfactoren geven echter geen eenduidig beeld. Uit Engels onderzoek is gebleken dat er geen enkel gevolg is voor de seksuele voorkeur van een kind als het opgroeit in een lesbisch gezin (Brewaeyts et al., 1997; Green, 1978). Hetzelfde geldt voor een opgroeiend kind in een gezin waarvan één van de ouders transseksueel is. Het kind blijkt geen enkele moeite te hebben met de eigen genderidentiteit (Green, 1978). Zo is er de geschiedenis van een jongetje dat op de leeftijd van negen maanden door omstandigheden tijdens een operatie in een meisje was veranderd (Bradley et al., 1998). Het kind werd als meisje opgevoed, maar jaren

later heeft hij weer laten veranderen in een man. Ondanks de enorme druk vanuit de omgeving, blijkt de genderidentiteit vrijwel niet te veranderen.

Genen

In 1993 werd een verband gevonden tussen DNA-markers op het X-chromosoom en seksuele geaardheid bij mannen (Hammer et al., 1993). Hoewel meer onderzoeken een genetische component suggereren voor homoseksualiteit, is een echt 'homogen' niet ontdekt. De markers op het X-chromosoom wijzen op een aanleg. De aanwezigheid van de marker lijkt niet noodzakelijk of voldoende te zijn voor het ontwikkelen van homoseksualiteit. Niet alle homoseksuelen hebben de markers en niet alle mannen met de markers zijn homoseksueel. Bovendien zijn deze markers bij vrouwen niet gecorreleerd met geaardheid (Hu et al., 1995). Dit gen zou dus alleen bij mannen voor homoseksualiteit kunnen zorgen en niet bij vrouwen, hoewel zij het gen zeker ook kunnen hebben op hun X-chromosoom.

Evolutie

Homoseksuele mensen krijgen vijfmaal zo weinig kinderen als heteroseksuele mensen. Berekeningen leiden tot de vraag hoe het kan dat homoseksualiteit blijft bestaan. Wetenschappers suggereren dat de betrokken genen in heterozygote toestand een, nog onontdekt, evolutionair voordeel in zich dragen (Clark en Grunstein, 2000).

6.8 Drugsverslaving

Verslaving is een vorm van repeterend gedrag waar het individu niet mee kan of wil stoppen, ondanks de schadelijke gevolgen. Drugmisbruik lijkt te correleren met persoonlijkheidskenmerken zoals impulsief gedrag (aandachtsstoornissen, spanningzoeken, agressiviteit en gokken) en negatieve emoties (neuroticisme, angstigheid en vervreemding) (Clark en Grunstein, 2000).

Mechanisme

Sommige drugs, zoals de hallucinogenen, zijn primair psychisch verslavend. Andere drugs, waaronder alcohol en heroïne zijn daarnaast ook lichamelijk verslavend. Van lichamelijke verslaving is sprake als, wanneer met de drugs gestopt wordt, het lichaam reageert met koorts, misselijkheid, pijn, diarree en gebrek aan eetlust. Hoewel bij beide typen de genen een rol

spelen, kan het onderliggende mechanisme heel verschillend zijn. Bij lichamelijke verslaving is de stofwisseling op het niveau van de cel veranderd. Er zijn alternatieve routes aangelegd, waarvan de drug een onderdeel vormt. Indien de drug niet meer ingenomen wordt, blijft de stofwisseling nog enige tijd via de alternatieve route lopen. Omdat er nu een onderdeel ontbreekt, verloopt de stofwisseling moeizamer. Dit zorgt voor de pijnlijke symptomen. Verslaving heeft nog een ander aspect: gewenning. Dit betekent dat het verslaafde individu steeds meer van de drug nodig heeft om hetzelfde effect te bereiken. Een universeel mechanisme bij alle typen drugs is dat ze ingrijpen op het primaire beloningssysteem van het lichaam: dopamine.

Invloeden

Er is een contributie van de genen in de neiging tot drugmisbruik, wat aangetoond is in veel familie-, adoptie- en tweelingonderzoek. Geschat wordt dat de genetische component van verslavingsgedrag 30 tot 50% is. De erfelijke neiging tot drugmisbruik is niet drugspecifiek; de tendens strekt zich uit over drugs in het algemeen (Tsuang et al., 1998).

De grootte van de genetische component laat ruimte voor een aanzienlijke omgevingsinvloed. Voor de hand liggende factoren zijn de beschikbaarheid van drugs en de sociale druk van leeftijdgenoten. Daarnaast kunnen stressvolle gebeurtenissen een rol spelen. Stress is een goed voorbeeld van de wisselwerking tussen genen en omgeving, aangezien sommige mensen een genetische gevoeligheid hebben voor stress. Onderzoek bij dieren toont verder aan dat een saaie omgeving zonder soortgenoten en speeltjes op jonge leeftijd, later leidt tot een grotere gevoeligheid voor drugsverslaving (Smith et al., 1998; Fowler et al., 1993).

De opiaten morfine en heroïne

Heroïne en morfine zijn pijnstillend en geven de gebruiker een euforisch gevoel, waardoor de drugs naast lichamelijk verslavend ook psychisch verslavend zijn. Tevens treedt bij beide snel gewenning op.

Natuurlijke pijnstilling wordt geregeld door een aantal neurotransmitters. Enkefalines, β -endorfine en dynorfine kunnen de intensiteit van een pijn prikkel veranderen en grijpen daarnaast aan op het dopaminesysteem. Dopamine veroorzaakt niet alleen het gevoel van tevredenheid, maar verandert waarschijnlijk ook de perceptie van pijn. Indien de neurotransmitters β -

endorfine en enkefalines aan dopaminereceptoren binden, geven deze receptoren meer dopamine af, waardoor de pijn anders wordt geïnterpreteerd. De werking van opiaten berust op hun vermogen om ook aan dopaminereceptoren te binden, waardoor dopamine vrijkomt.

Muizen kunnen ook verslaafd raken aan opiaten. Maar bij een knock-outmuis waar het gen, dat voor de productie van een bepaalde dopaminereceptor codeert, niet functioneert of niet aanwezig is, geven de zenuwcellen minder dopamine af. De muizen worden ongevoelig voor morfine en raken ook niet meer zo gemakkelijk verslaafd. Uiteraard is het systeem ingewikkelder dan hier beschreven is, met meer neurotransmitters en meer typen receptoren.

Cocaïne

De drug brengt een gevoel van euforie teweeg en daarnaast een verhoogde staat van bewustzijn en een toename in fysieke activiteit. Gewenning treedt zeer snel op en daarnaast wordt cocaïne snel uit het lichaam verwijderd wat binnen korte tijd leidt tot verslaving aan grote doses.

Cocaïne blokkeert niet de receptoren die dopamine vrijgeven, maar blokkeert ander receptoren waardoor de heropname van dopamine wordt verhinderd. Hierdoor blijft de dopamine in de hersenen aanwezig en blijft het zijn werk doen. Naast het dopaminesysteem lijken ook het serotonine- en norepinefrinesysteem betrokken te zijn en daarmee vele genen. Experimenten met muizen die de genen voor bepaalde dopamine- en serotoninereceptoren missen, zijn daarmee ook de bindingsplaatsen voor cocaïne kwijt. Zij vertonen geen voorkeur voor plaatsen waar ze voorheen cocaïne kregen (Sora et al., 1998). Onderzoekers zijn bezig met QTL-studies om verbanden te kunnen leggen tussen specifieke genen en gedragsveranderingen bij druggebruik en om meer betrokken genen te kunnen identificeren.

Alcohol

Alcoholisme kan gezien worden als een ziekte met een duidelijke genetische component en is niet alleen een aangeleerd gedragspatroon of een manier om met stress om te gaan. Dit inzicht heeft men pas de laatste jaren verkregen. Kinderen van alcoholisten die worden geadopteerd door gezinnen waarin alcoholmisbruik niet voorkomt, hebben toch een veel grotere kans om later alcoholist te worden dan geadopteerde kinderen van niet-alcoholisten (Sigvardsson et al., 1996). Hier kan dus

geen sprake zijn van een van de ouders overgenomen gedragspatroon.

Een tweelingstudie laat zelfs een volledige afwezigheid zien van ouderlijke invloed als het gaat om drinkgedrag in het algemeen (Geraedts et al., 2001). Bij jongens van 17 tot 25 jaar, die een risicogroep vormen omdat ze plotseling veel en vaak gaan drinken, werd de genetische component van drinkgedrag geschat op 48%. Gemeenschappelijke omgevingsfactoren verklaarden 32% van de verschillen, maar opvallend was dat drinkgedrag van de ouders geen rol speelde. Uit het onderzoek bleek dat kinderen het gedrag van hun ouders niet als voorbeeld nemen. De omgevingsfactoren die wel een rol spelen zouden bijvoorbeeld vrienden, popgroepen en TV-series kunnen zijn. Deze uitkomsten steunen het idee dat interventie van alcoholmisbruik vooral gericht moet zijn op het geven van tegenwicht aan invloeden uit de eigen leeftijdsgroep.

Kinderen van alcoholisten kennen een gestoorde werking van het G-eiwit, een signaalstof die een rol speelt bij de vatbaarheid voor alcoholverslaving (Ratsma et al., 1999). Deze kinderen lopen en groter risico zelf ook aan de drank te raken. Hoe meer voorgaande generaties alcoholverslaafd waren, des te sterker blijkt de afwijking van het G-eiwit.

Een Zweedse studie heeft twee typen van alcoholisme ontdekt (Sigvardsson et al., 1996; Clark en Grunstein, 2000). Type I alcoholisten krijgen vaak pas op volwassen leeftijd problemen met alcohol en raken snel verslaafd. Type II alcoholisten beginnen als puber met drinken, maar raken minder snel verslaafd. Type I alcoholisme heeft een relatief kleine genetische component van niet meer dan 30%. Er is een gebeurtenis in de omgeving nodig (vaak gerelateerd aan stress) om dit type alcoholisme te veroorzaken. De genetische component van type II wordt daarentegen geschat op 90%, met nauwelijks een bijdrage van de omgeving. Type II alcoholisten zijn bijna uitsluitend mannen.

Het gen alcoholdehydrogenase, dat codeert voor een enzym dat alcohol help afbreken in de lever, is al langer bekend. Veel Aziaten hebben een genvariant voor een minder effectief enzym, waardoor ze gevoeliger zijn voor alcohol. Ze krijgen een rode blos en worden snel misselijk. Het gen beschermt ze tegen verslaving. Alcoholisme is gecorreleerd met lage niveaus van serotonine (en dus ook met agressief gedrag). Verschillende genen die een rol spelen in het serotoninesysteem, zoals het

5HT₁β receptorgen, zijn geïdentificeerd als betrokken bij alcoholisme (Lappalainen et al., 1998).

6.9 Religie

De overdracht van religiositeit werd altijd verondersteld puur cultureel te zijn. Verschillende studies laten nu zien dat genetische factoren ook een rol kunnen spelen in sommige religieuze eigenschappen. De studie van D'Onofrio et al. (1999) waaraan 14.781 tweelingen en hun familieleden in de VS deelnamen, laat zien dat godsdienstig gezindte voornamelijk door de omgeving bepaald wordt, maar dat religieuze attitude en het praktiseren gematigd door genetische factoren beïnvloed wordt (een genetische component van rond de 30%). Bouchard (1999) komt op grond van tweelingonderzoek tot een vergelijkbaar percentage van 40% voor intrinsieke religiositeit. In hoeverre dit begrip overeenkomst met religiositeit staat ter discussie. Ander onderzoek laat heel andere cijfers zien (Geraedts et al., 2001). Religiositeit (al of niet gelovig) wordt vrijwel geheel door gemeenschappelijke omgevingsfactoren bepaald; de genetische component is nagenoeg 0%. Religie blijkt een moeilijk te onderzoeken begrip, wat versterkt wordt doordat onderzoekers verschillende definities van religiositeit hanteren.

6.10 Moreel gedrag

Sommigen veronderstellen dat cultuur niets met genen van doen heeft. Het beeld is: de natuur is egoïstisch, maar gelukkig is de mens in staat zich boven de natuur te verheffen. De mens beschikt over universele normen en waarden. Maar alle menselijk gedrag, zelfs gedrag in reactie op cultuur, worden bemiddeld door de hersenen. Dezelfde neurologische wegen die de reactie op voedsel, het weer en potentiële partners regelen, regelen ook de betekenis van liedjes en verhalen, van politieke argumenten en religieuze overtuigingen.

Dieren

Het wederkerige gedrag en de gemeenschapszin die sommige diersoorten vertonen zouden opgevat kunnen worden als de voorlopers van moreel gedrag. Het altruïstische gedrag dat sociale diersoorten vertonen kan (naast verwantschap) ook berusten op voordeel voor de helper zelf bij leven. Bij onze naaste verwanten de mensapen, maar ook bij andere sociale dieren, zoals olifanten, dolfijnen en honden, zijn staaltjes te

vinden van medeleven en zorg voor anderen. In de jaren 80 deden onderzoekers de volgende ontdekking aan vampier-vleermuizen. Deze vleermuizen gaan 's avonds op jacht naar bloed van zoogdieren. Voor jonge, onervaren vleermuizen is de kans groot dat het ze niet lukt voedsel te bemachtigen. Gelukkig heeft een vleermuis die wel succesvol is, meestal meer bloed opgezogen dan voor hemzelf noodzakelijk is. Na terugkeer braakt de vleermuis het overtollige bloed uit, om aan minder succesvolle vleermuizen te kunnen geven. Hierbij houden vleermuizen goed in de gaten wie eveneens genereus is en wie niet. Een soortgenoot die altijd alles voor zichzelf houdt, hoeft in tijden van nood niet op mededogen te rekenen. Asociaal gedrag wordt bestraft, sociaal gedrag beloond (Neuvel, 2000).

Voorwaarden

De neiging om elkaar te helpen, in de verwachting iets terug te krijgen kan overigens alleen maar blijven voortbestaan binnen een groep dieren die kunnen onthouden en elkaar kunnen herkennen. Als een individu met anderen wil samenwerken, moet hij in staat zijn zich te herinneren wie wat gedaan heeft en van wie een tegenprestatie gevraagd mag worden. Een individu dient een balans te kunnen opmaken van kosten en baten. Alleen door een goed geheugen valt te voorkomen dat sommige individuen uitsluitend profiteren van de samenwerking en nooit iets terugdoen (Neuvel, 2000).

Moraal houdt ook in dat een individu een concept van goed en kwaad heeft. Pas als hij regels, en de waarden en idealen die daarachter schuilen, internaliseert en beargumenteert, komt hij bij een concept van goed en kwaad. De Waal (1996) denkt dat mensen veel dieper internaliseren dan dieren, tot een punt waarop we geen straf uit de groep meer nodig hebben, maar zichzelf bestraffen door slechte gevoelens te hebben over bepaalde acties. Hij stelt dat bij mensen het aanleren van moreel gedrag ook gewoon begint met conditioneren en dat er geen fundamenteel verschil is tussen geconditioneerd zijn en echte schuldgevoelens hebben.

Het morele besef van mensen met autisme of aanverwante contactstoornis wordt sterk gekleurd door de psychiatrische stoornis (Neuvel, 2000). Het kenmerk van autisme is een onvermogen zich in te leven in de gevoelens van een ander. Iets als straf kunnen ze moeilijk negeren, maar de meer subtiele uitingen van boosheid ontgaan hen. Onder deze jongeren komen ook veel zedendelicten voor. Als ze in de pubertijd

komen, bezitten ze niet de sociale vaardigheden om relaties met leeftijdgenoten aan te gaan.

Genetische invloed

Waarschijnlijk wordt de mens niet geboren met specifieke sociale normen en waarden, maar wel met een leerprogramma dat mensen vertelt welke informatie ze moeten opnemen. De mogelijkheid om van elkaar te leren en zodoende moreel gedrag af te kijken, heeft een genetische basis (Plomin, 2001). Moraliteit is evolutionair verklaarbaar, maar de inhoud van de moraal vult de mens zelf in.

6.11 In de toekomst

Wetenschappers die speuren naar de genetische invloeden op gedrag staat pas aan het begin van een omvangrijk onderzoeks-terrein. Uiteindelijk zal het humaan genoom project een aantal genen opleveren, die betrokken zijn bij de ontwikkeling van gedrag. Er zullen steeds meer onderzoeken komen naar de mogelijkheden genen te veranderen. Het vinden van genen zal daarnaast leiden tot verbetering van het onderzoek naar relevante omgevingsfactoren. Onderzoek in een groep mensen waarvan de genetische gevoeligheid bekend is, zal veel beter laten zien welke omgevingsinvloeden van belang zijn. Met die kennis kan bekeken worden in welke mate gedrag veranderd kan worden door externe interventies.

7 Ethische en maatschappelijke aspecten

7.1 Inleiding

Door de toename van de mogelijkheden in toepassingen van bijvoorbeeld erfelijkheidsonderzoek kan tegenwoordig veel leed worden voorkomen. Tegelijk betekenen nieuwe biotechnologische toepassingen en nieuwe genetische kennis niet louter en alleen winst. Nieuwe mogelijkheden brengen (nieuwe) ethische dilemma's met zich mee, zowel voor patiënten/cliënten en hulpverleners als voor de samenleving c.q. overheid.

Niet alleen binnen het erfelijkheidsonderzoek ontstaan ethische dilemma's. Nieuwe biotechnologische toepassingen genereren ook dilemma's ten aanzien van het gebruik van menselijk materiaal, bijvoorbeeld embryonale stamcellen. En wat betekent de introductie van xenotransplantatie voor het welzijn van dieren? De techniek brengt immers een heel nieuw gebruik van dieren met zich mee. Ook de kennis over genen en gedrag levert allerlei ethische dilemma's op.

7.2 Ethische aspecten van erfelijkheidsonderzoek

Hier zullen in vogelvlucht verschillende vormen van erfelijkheidsadviesing- en onderzoek belicht worden vanuit een ethisch perspectief. Daarnaast zijn er enkele ontwikkelingen die binnen afzienbare tijd tot de mogelijkheden zullen behoren. Tot slot wordt ingegaan op de gevaren van het gebruik van genetische gegevens buiten de gezondheidszorg.

Erfelijkheidsadviesing in verband met de voortplanting

Hulpverleners benadrukken altijd dat het doel van de erfelijkheidsadviesing is om de hulpvrager adequate informatie te geven die hem in staat stelt een keuze te maken die past bij diens eigen situatie en overtuigingen. Met klem stellen zij dat het verlagen van het aantal kinderen dat gehandicapt geboren wordt niet het doel is. In de samenleving lijkt er evenwel een verschuiving in opvatting op te treden. Deze ontwikkeling wordt bij de prenatale diagnostiek uitvoeriger besproken.

De erfelijkheidsadvisering is gebonden aan een aantal normen, met als belangrijkste niet-directiviteit en geheimhoudingsplicht. De hulpverlener dient de autonomie van de adviesvrager te respecteren door op een niet sturende manier informatie te geven. Daarnaast is de arts verplicht tot geheimhouding van medische informatie. Het kan echter voorkomen dat de belangen van twee personen met elkaar conflicteren, waardoor deze normen in het gedrang kunnen komen (zie kader).

Casus

Een vrouw heeft een kind gekregen dat ernstig gehandicapt is ten gevolge van een chromosomale afwijking, waarvoor zij draagster is. Uit onderzoek bij haar ouders blijkt dat haar vader eveneens drager is van de chromosomale afwijking. Dit betekent dat ook zijn zoon drager kan zijn van deze afwijking. De vrouw van de zoon is bijna vijf maanden zwanger. De moeder van het gehandicapte kind en haar vader geven de arts geen toestemming het paar te informeren over het risico dat zij lopen.

Als blijkt dat verwanten van een cliënt bloot staan aan ernstige gezondheidsrisico's zal de arts hem of haar vragen deze verwanten in te lichten, zodat schade en daarmee leed kan worden voorkomen. Maar wat moet de arts doen als de cliënt geen gehoor wil geven aan het verzoek? Als er sprake is van conflict van plichten mag de arts inderdaad die verwanten inlichten. Hiervoor bestaan enkele richtlijnen (Tabel 7.1), maar harde afspraken ontbreken. Uiteraard dient bij elk nieuw geval een delicate afweging gemaakt te worden.

Tabel 7.1 Richtlijnen voor het doorbreken van de zwijgplicht.

- Alle pogingen om toestemming te verkrijgen hebben gefaald.
- De arts verkeert in gewetensnood door handhaving van de zwijgplicht.
- Zwijgen betekent waarschijnlijk ernstige schade en/of leed.

De privacy wordt zo min mogelijk aangetast.

Prenatale diagnostiek

Vooropgesteld moet worden dat prenatale diagnostiek voor mensen met bepaalde (geloofs-)overtuigingen in het geheel geen optie is. Prenataal onderzoek wordt in de overgrote meerderheid van de gevallen verricht om in het geval van een ernstige afwijking de zwangerschap af te breken. Voor hen die abortus afwijzen is dit geen optie.

Andere redenen kunnen zijn dat sommige paren vooraf willen weten wat hen te wachten staat en of ze speciale maatregelen moeten treffen, bijvoorbeeld als er sprake is van een kind met een hazelip.

Een alternatief voor preanataal onderzoek gevolgd door een eventuele abortus vormt pre-implantatiediagnostiek. Een belangrijk punt hierbij is dat de bevruchting buiten het lichaam van de vrouw plaatsvinden. Prenatale diagnostiek kan bij een langs normale weg tot stand gekomen zwangerschap plaatsvinden.

In de ethische discussie over prenatale diagnostiek komen verschillende vraagstukken naar voren: de morele status van de foetus, de aanvaardbaarheid van selectieve abortus, de scheidslijn tussen aandoeningen en de houding ten opzichte van gehandicapten. De selectieve abortus verschilt in psychologisch en moreel opzicht van een traditionele (niet-selectieve) abortus, omdat de conditie van de vrucht bepalend is voor het al dan niet uitdragen van de zwangerschap. Selectieve abortus wordt veelal gerechtvaardigd door te wijzen op de ervaring dat een handicap of aandoening de draagkracht van het kind en/of de ouders te boven kunnen gaan.

Het ontbreken van een duidelijke scheidslijn tussen in welke gevallen wel en in welke gevallen niet overgegaan wordt tot prenatale diagnostiek, maakt het debat er niet makkelijker op (Pronk et al., 1999). Zo'n grens in overigens ook niet te trekken, omdat het aantal gendefecten dat door prenatale diagnostiek aantoonbaar is zeer groot is en nog groeit en de uiteindelijke consequenties zeer divers zijn. Bovendien worden polygene aandoeningen soms door honderden mutaties samen veroorzaakt, die een ziektebeeld kunnen veroorzaken dat varieert van zeer mild tot zeer ernstig. Een van de uitgangspunten bij het uiteindelijke besluit is dat de ervaring met de betrokken afwijking van de adviesvragers zelf zwaar weegt. Zij hebben veelal eerder een kind gekregen of hebben een ander lid in de familie met de aandoening. Bovendien gaat het vaak om zeld-

zame aandoeningen waarmee de betrokken medici geen grote ervaring hebben voor wat betreft de daadwerkelijke belasting in het dagelijks leven.

Sommigen vrezen dat de ontwikkelingen een negatieve invloed heeft op de houding van de samenleving ten opzichte van gehandicapten die wel geboren zijn en hun ouders (Van Wijnen, 2001; Geraedts, 1998). Impliceert selectieve abortus dat hun leven eigenlijk niet waard is om geleefd te worden? Medici benadrukken dat erfelijkheidsadvisering niet gaat om het efficiënt gebruik van methoden ter preventie van de geboorte van mensen met erfelijke aandoeningen, maar om individuele hulpverlening aan aanstaande ouders die zich zorgen maken in verband met ernstige ziekten en afwijkingen bij hun nageslacht. Maar hoe integer de bedoelingen van de klinisch genetici ook mogen zijn, feit is dat mensen met een handicap en hun ouders in toenemende mate maatschappelijke druk voelen (Schellekens et al., 2001).

Nieuw binnen de prenatale diagnostiek is de pre-implantatie genetische diagnostiek (Pronk et al., 1999). Dit is genetisch onderzoek bij de eicel of het embryo, met de bedoeling alleen embryo's zonder bepaalde afwijkingen in de baarmoeder te plaatsen. Het voordeel is dat zo een selectieve abortus kan worden voorkomen. Maar er zitten ook duidelijke nadelen aan pre-implantatie diagnostiek. De techniek brengt immers in vitro fertilisatie (IVF) met zich mee, een behandeling die geen garantie biedt voor succes.

Presymptomatische diagnostiek

In opkomst is de voorspellende diagnostiek die toegepast wordt op gezonde mensen. Hierbij wordt getest op de aanwezigheid van mutaties om (het risico op) het optreden van ziekten later in het leven te voorspellen. Dit kan echter leiden tot het dilemma van de tegengestelde belangen, zoals dat bij prenatale diagnostiek in het algemeen kan optreden. Omstreden aspecten van presymptomatische diagnostiek zijn verder de ziekten die zich laat in het leven openbaren ('late onset') en waarvoor geen preventieve behandeling bestaat, de hoogte van de risico's op erfelijke aandoeningen en de rechten van het kind.

Het testen op late onset-ziekten, die toch niet te voorkomen of genezen zijn zoals de ziekte van Huntington en vroege vormen van de ziekte van Alzheimer, lijkt onverantwoord vanwege het risico op psychosociale schade bij de aanvrager. Mensen kunnen echter ook andere goede redenen hebben om zich te laten testen als er voor henzelf geen gezondheidswinst te behalen is.

De praktijk wijst echter uit dat er aanzienlijk minder vraag naar zo'n test is dan aanvankelijk werd verwacht op basis van enquêtes (Decruyenaere et al., 1994). Minder dan 15% van de mensen, die risico liepen drager te zijn van het gen voor de ziekte van Huntington, liet zich testen.

Reacties op een ongunstige testuitslag bij late onset-ziekten

Indien overgegaan wordt tot predictief testen en de aanvrager blijkt drager te zijn, reageert deze over het algemeen geschokt, maar herstelt zich ook weer snel. Velen zeggen toch ook bevrijd te zijn van de onzekerheid. Zij willen er liever niet al te veel over praten en vermijden het denken over de toekomst. De echte schok lijkt pas te komen wanneer de ziekte zich daadwerkelijk openbaart. Voor veel personen blijkt het toch een verschil of zij gendrager of patiënt zijn. De partners van gendragers hebben het vaak zelfs nog moeilijker dan de gendragers. Zij hebben het idee dat zij de sterkste moeten zijn, omdat zij niet degenen zijn die de ziekte zullen krijgen (Schellekens et al., 2001).

Bij de ziekte van Huntington en bij adenomateuze polyposis coli, een bepaalde vorm van darmkanker, is de kans dat de aandoening zich openbaart bijna 100%. Bij erfelijke borst- en eierstokkanker is de situatie veel minder duidelijk (Pronk et al., 1999). Dragerschap van een BRCA1 of BRCA2 mutatie geeft een risico op borstkanker van ca. 80% en op eierstokkanker van 60 respectievelijk 20%. Er is dus een gerede kans dat men de ziekten niet zal krijgen, terwijl de aanleg wel aanwezig is. De vrouw zal een afweging moeten maken tussen niet opereren, verwijdering van borsten en/of verwijdering van eierstokken. Als zij besluit tot een preventieve operatie, is onduidelijk op welke leeftijd daar het best toe besloten kan worden, welke risico daarna overblijft om toch nog kanker te krijgen en wat op de lange termijn de psychologische gevolgen zullen zijn (Schellekens et al., 2001).

Reacties op een gunstige testuitslag bij late onsetsiekten

Het was opzienbarend dat de meeste mensen met een gunstige testuitslag zich niet opgelucht voelden (Schellekens et al., 2001). Waarschijnlijk heeft dit te maken met het feit dat de erfelijke ziekte reeds in de familie voorkomt. Veel niet-gedragers vinden het moeilijk die opluchting te tonen tegenover familieleden die de ziekte wel hebben, of tegenover diegenen die de ziekte gaan krijgen of nog in onzekerheid verkeren. Een andere verklaring is dat veel risicodragers vaak jaren geleefd hebben met de angst de ziekte te krijgen en daar hun leven naar hebben ingericht. Bij een goede uitslag blijkt die voorbereiding op de ziekte niet nodig geweest te zijn. Die angst en onzekerheid en het daarbijbehorende levensperspectief kunnen niet eenvoudig ongedaan gemaakt worden en worden ingewisseld voor een ander toekomstbeeld (Tibben, 1993). Familie en hulpverleners hebben hier bovendien vaak weinig begrip voor.

Sommige genen blijken geassocieerd te zijn met meer dan één aandoening. In de STG-toekomstverkenning 'Schetsen en etsen' (februari, 2002) worden als voorbeeld erfelijke melanomen (kwaadaardige moedervlekken) genoemd. Dragerschap van het p16-gen wijst op een verhoogd risico op melanomen die bij vroege detectie goed te behandelen zijn. Uit onderzoek is echter gebleken dat 17% van de dragers van het gen pancreascarcinoom, alveesklierkanker, ontwikkelen (Vasen et al., 2000). Deze kanker heeft een slechte prognose. Door regelmatig een MRI-scan te maken, kan getracht worden de kanker vroegtijdig te ontdekken, maar de techniek is zeker niet onfeilbaar. Het is een dilemma of men mensen moet informeren over een verhoogd risico op een behandelbare aandoening, als dit onlosmakelijk verbonden is met de wetenschap van een verhoogd risico op een slecht behandelbare, fatale aandoening.

De groep die het zeker verdient om even bij stil te staan, is de groep van kinderen waarvan de ouders willen dat ze getest wordt. Hoewel voor kinderen jonger dan twaalf jaar in de gezondheidszorg geldt dat de ouders beslissen, moet niet voorbijgegaan worden aan het recht op niet-weten en de psychosociale risico's (stigmatiseren, discrimineren, doemdenken etc.) voor het kind. De leeftijd waarop de ziekte begint en de behandelopties zullen bij de afweging wel of niet te testen een

belangrijke rol spelen. Het mag duidelijk zijn dat deze afweging vaak niet eenvoudig is.

Zelfdiagnostiek

In het buitenland zijn reeds DNA-kits verkrijgbaar voor zelfdiagnostiek. Via internet weten deze kits ook ons land te bereiken. Voordelen van zelfdiagnostiek zijn meer keuzevrijheid en minder bevoogding door hulpverleners. Er zitten echter ook serieuze nadelen aan deze vorm van diagnostiek. Er gaat geen counseling vooraf aan de test om tot een weloverwogen beslissing te komen en het is twijfelachtig of leken de testuitslagen juist kunnen interpreteren. Zelfdiagnostiek maakt het bovendien nog eens extra makkelijk om de eigen kinderen te onderwerpen aan allerlei tests.

Multiplex testing

De ontwikkeling van de DNA-chips maakt het in de toekomst waarschijnlijk mogelijk om DNA-tests te combineren. Dit wordt multiplex testing genoemd. Op deze wijze kan tegelijkertijd getest worden op dragerschap van verschillende monogene ziekten en/of aanleg van verschillende polygene ziekten. Sommigen pleiten hierbij voor het geven van algemene informatie, niet meer toegespitst op iedere test afzonderlijk, om informatie-overload tegen te gaan en kosten te besparen. Het gevaar bestaat echter dat mensen onvoldoende geïnformeerd worden over de consequenties van alle mogelijke testuitslagen om een weloverwogen beslissing te nemen. Hierdoor kunnen ze met uitslagen geconfronteerd worden, die ze liever niet hadden willen weten. Het is zinvol eerst een stap terug te doen en van de aanbieders van deze tests te vragen tests te ontwikkelen die hanteerbaar zijn voor mensen. De techniek moet in dienst gesteld worden van menselijke behoeften met als doel het bevorderen van een weloverwogen keuze, in plaats van het ontwikkelen van zo uitgebreid en goedkoop mogelijke tests.

Het gebruik van gegevens buiten de gezondheidszorg

Een groot punt van zorg zijn de gevolgen van erfelijkheidsonderzoek in het maatschappelijk verkeer. Hierbij gaat het om de toegang tot particuliere levensverzekeringen en individuele arbeidsongeschiktheids- en pensioenverzekeringen, alsmede om de toegang tot arbeid. Werkgevers kunnen er belang bij hebben informatie over erfelijke ziekte in de familie van de sollicitant te gebruiken voor het voorspellen van voortijdige uitval door ziekte. Ook voor verzekeraars is genetische informatie interessant.

Hier staan echter een aantal zeer nadelige consequenties voor de sollicitant en aspirant-verzekerde tegenover. Hun privacy, waartoe ook het recht op niet-weten en het recht op vertrouwelijkheid behoren, kan ondermijnd worden. Mensen zien mogelijk af van erfelijkheidsonderzoek, omdat ze bang zijn voor de maatschappelijke gevolgen. Daarnaast is er de vrees voor een genetische tweedeling in de samenleving. Onduidelijk is hoe reëel deze angst is. Sommige wetenschappers stellen dat ieder mens wel ergens een sterk verhoogd risico op heeft, zodat het voor verzekeraars ondoenlijk wordt mensen uit te sluiten. Ze houden domweg geen verzekerde meer over.

Via wet-en regelgeving wordt getracht sollicitanten en aspirant-verzekerden te beschermen. Zo mogen werkgevers sollicitanten niet naar dergelijk informatie vragen, tenzij het specifieke zaken betreft die voor de uitvoering van de functie essentieel zijn, bijvoorbeeld bij een functie als piloot. Ook mogen verzekeraars niet naar genetische informatie vragen en er ook geen gebruik van maken.

Omgekeerd kunnen verzekerden erfelijkheidsinformatie gebruiken om verzekeraars te misleiden. Mensen die op de hoogte zijn van specifieke risico's kunnen bijvoorbeeld zich via levensverzekeringen indekken. Verzekeraars menen dat het verzekeringsstelsel door deze zelfselectie bedreigd wordt (Schellekens et al., 2001).

Eugenetica

Sommigen vrezen dat het ooit mogelijk zal zijn mensen met gewenste eigenschappen te creëren. Anderen menen dat de onderzoeksresultaten misbruikt zullen worden door niet-democratische regeringen om de samenstelling van de bevolking te beïnvloeden. Genetisch 'wetenschappelijk' onderzoek leverde in nazi-Duitsland een intellectuele legitimatie voor het steriliseren en elimineren van psychiatrische patiënten en gehandicapten en het uitroeien van al die rassen die niet konden 'tippen' aan het Arische.

Maar net als de erfelijkheidsaanhangers hebben sommige aanhangers van de omgevingstheorie hun theorie misbruikt (Neuvel, 2000). In China dacht Mao de menselijke geest zo te kunnen veranderen, dat zij zijn bevelen uit eigen vrije wil zouden opvolgen. Hiertoe achtte hij zeer veel geoorloofd, tot heropvoedingskampen toe. Lysenko, het brein achter de Russische landbouwpolitiek van de jaren 1927-1964, was zo overtuigd van de maakbaarheid van het milieu dat hij in 1955 massaal

bomen en andere landbouwgewassen liet planten op de schrale steppegronden. Het project liep uit op een fiasco.

Helaas zijn rampzalige gevolgen niet altijd van tevoren te voorspellen. Pas achteraf blijkt of alle zorgen om het misbruik van genetische kennis gegrond waren en dan is het te laat om eventuele ongewenste ontwikkelingen nog terug te draaien. Maar als helemaal afgezien wordt van erfelijkheidsonderzoek, kan het verwijt komen van de gemiste kansen.

7.3 Embryo-onderzoek

Het gebruik van embryo's en embryonale stamcellen voor wetenschappelijk onderzoek is de laatste twee jaar volop onderwerp van discussie geweest. Onderzoekers wilden graag op dit terrein aan de slag, want ze zagen grote mogelijkheden. Dit soort onderzoek draagt echter vele dilemma's in zich en bij de afweging het onderzoek wel of niet toe te staan, spelen verschillende aspecten een rol.

Doelen

Met embryo-onderzoek worden uiteenlopende doelen nagestreefd. De prenatale diagnostiek, die in de vorige paragraaf is besproken, is daar één van. Verder verwacht men bijvoorbeeld resultaten op het gebied van IVF. Door verbetering van bevruchtungs- en implantatietechnieken tracht men de kans op zwangerschap te vergroten. Op deze gebieden gaat het dus om vergroting van het welzijn van mensen. Daarnaast zou men kunnen denken aan veranderingen in het erfelijk materiaal van een embryo om afwijkingen te verhelpen..

Voor onderzoekers kan het vergroten van kennis en kunde ook een doel op zichzelf zijn (Hustin et al., 1993). Een zelfstandige, vindingrijke wetenschap kan worden gezien als een cultuurgoed. Bij embryo-onderzoek mag dit nooit uitsluitend het doel zijn. Een in brede kring onderschreven voorwaarde is dat het onderzoek een belangrijk doel moet dienen (De Wert, 2001). De positieve gevolgen, zoals het verhelpen van kinderloosheid en het voorkomen van aangeboren afwijkingen, zijn voor velen bepalend voor het antwoord op de vraag naar de toelaatbaarheid van embryo-onderzoek. Voor anderen is een doel zoals het genezen van ziekten een rechtvaardigingsgrond.

Morele status van het embryo

Naast het beoogde doel, speelt de morele status van het embryo een rol in de afweging embryo-onderzoek al dan niet toe te laten. Hieraan gekoppeld is de vraag vanaf welk stadium de bevruchte eicel c.q. het embryo beschermd dient te worden. Sommigen menen dat vanaf de bevruchting volledige bescherming zou moeten gelden. Dit betekent ook dat onderzoek vanaf dat moment niet meer is toegestaan. Anderen pleiten voor een toenemende beschermwaardigheid van het embryo. Voor onderzoek leggen zij de grens bij 14 dagen, omdat dit het moment van innesteling is. Bovendien is de vorming van één-eiige tweelingen en daarmee de vorming van een nieuw persoon niet meer mogelijk. Met deze visie is echter nog geen antwoord gegeven op de vraag tot op welke hoogte dan wel experimenten met embryo's uitgevoerd zouden mogen worden.

Herkomst van de embryo's

Een apart probleem is de vraag of het uitmaakt op welke wijze en met welk doel de embryo's tot stand zijn gebracht. Om de slagingskans bij IVF te vergroten en het ongemak voor de vrouw te beperken, worden doorgaans tussen de tien en twintig eicellen bevrucht en ten behoeve van een eventuele implantatie bewaard. Blijkt de zwangerschap al snel tot stand te komen, dan zijn er embryo's over, de zogenaamde restembryo's. De vraag is wat hiermee aan te vangen. Worden ze gebruikt voor onderzoek of worden ze vernietigd? Afgezien van de vraag of experimenten geoorloofd zijn, vinden velen het gebruik van restembryo's meer aanvaardbaar dan het gebruik van speciaal voor deze doelen gekweekte embryo's (therapeutisch kloneren).

De maatschappelijke acceptatie van wetenschappelijk embryo-onderzoek is eens onderzocht met een schriftelijke enquête onder vrouwelijke bloeddonoren (Hustin et al., 1993). De zinvolheid van wetenschappelijk onderzoek met restembryo's werd door 77,2% van de respondenten onderstreept, terwijl dit onderzoek voor 81,6% aanvaardbaar werd geacht. Wetenschappelijk onderzoek met speciaal voor dit doel gekweekte embryo's was volgens 58,5% zinvol en voor 58,8% aanvaardbaar.

Overigens schuilt er een discrepantie tussen de maatschappelijke houding ten opzichte van voortplanting en die ten opzichte van (ander) onderzoek. Als de vruchtbaarheid in het geding is, is veel geoorloofd. Het weggooien van restembryo's na een

geslaagde IVF behandeling wordt nauwelijks meer ter discussie gesteld.

Stamcellen

Men heeft hoge verwachtingen van het onderzoek aan stamcellen, omdat stamcellen kunnen uitgroeien tot specifieke weefsels (Gezondheidsraad, 2002). Er moet echter nog veel onderzoek verricht worden, voordat stamcellen werkelijk een alternatief kunnen vormen voor bestaande weefseltransplantaties en mogelijk voor xenotransplantatie en orgaandonatie.

Het gebruik van stamcellen is controversieel, omdat ze vooralsnog worden verkregen uit embryo's. De Wert stelt dat therapeutisch kloneren alleen toegestaan zou mogen worden als onderzoek met restembryo's aanwijzingen oplevert dat bruikbare transplantaten met humane embryonale stamcellen verkregen kunnen worden en er geen echte alternatieven zijn (De Wert, 2001).

In Nederland is het reproductief kloneren van mensen verboden en stamcellen mogen alleen nog maar gewonnen worden uit embryo's die overgebleven zijn na IVF-behandelingen. Inmiddels lijkt men erin geslaagd stamcellen te winnen uit beenmerg van volwassen mensen (Westphal, 2002). Sommigen stellen dat aangezien deze volwassen stamcellen een volwaardig alternatief zouden vormen voor embryonale stamcellen, het gebruik van embryonale stamcellen verboden zou moeten worden. Het is evenwel nog onduidelijk of volwassen stamcellen bruikbaar zullen blijken. De Wert stelt dat tegen deze achtergrond onderzoek met zowel embryonale stamcellen als volwassen stamcellen vooralsnog wenselijk is (De Wert, 2001).

7.4 Welzijn van dieren

De discussies over diergebruik, recentelijk nog in het kader van het publiek debat over xenotransplantatie (Stichting Consument & Biotechnologie, 2001) en over eten en genen (Tijdelijke commissie biotechnologie en voedsel, 2002), maken duidelijk dat diergebruik niet zonder meer wordt geaccepteerd. Er dient rekening gehouden te worden met welzijn, gezondheid en integriteit van de dieren. En uiteraard moet aandacht geschonken worden aan het zoeken van alternatieven voor dierproeven.

Vergunningplicht

Nederland is het enige land ter wereld met een 'nee-tenzij-beleid' met betrekking tot biotechnologische handelingen bij dieren. Dat betekent onder meer dat dieren pas genetisch mogen worden gemodificeerd, nadat een vergunning is verleend door het ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij. De Minister laat zich bij die vergunningverlening adviseren door de Commissie Biotechnologie bij Dieren (CBD).

Enkele vergunningsplichtige biotechnologische handelingen bij dieren

- Het wijzigen van het genetisch materiaal van levende dieren door middel van het toepassen van DNA-recombinanttechnieken, waarbij gebruik wordt gemaakt van gastheer/vectorsystemen.
- Het rechtstreeks in een dier, in een bevruchte eicel of in een dierlijk embryo brengen van genetisch materiaal dat buiten het dier is geprepareerd, bijvoorbeeld door micro-injectie.
- Het toepassen van celfusie- of hybridisatietechnieken waarbij levende dierlijke cellen met nieuwe combinaties van genetisch materiaal worden gevormd door de fusie van twee of meer cellen met gebruikmaking van methoden die van nature niet voorkomen, voorzover dit kan leiden tot een dier met gewijzigde genetische eigenschappen.
- Het kloneren van dieren met behulp van kerntransplantatie.
- Het tot stand brengen van chimaera (in de kiembaan), ongeacht de wijze waarop dit gebeurt.

Alternatieven

Uit publieke debatten (Stichting Consument & Biotechnologie, 2001; Tijdelijke commissie biotechnologie en voedsel, 2002) blijkt telkens weer hoe belangrijk mensen het zoeken naar alternatieven voor dierproeven vinden. De CBD kijkt bij de beoordeling van de vergunningaanvraag naar verschillende aspecten. De onderzoeker dient al op het aanvraagformulier informatie te geven over de doelstellingen van het onderzoek en de mogelijke alternatieven om die doelstellingen te bereiken. In veel gevallen blijkt dat er al ander onderzoek voorafgegaan is en dat de onderzoeksvraag niet anders beantwoord kan worden dan door middel van proeven bij levende dieren. De CBD stelt vaak wel als voorwaarde dat als de benodigde gene-

tisch gemodificeerde dieren elders al bestaan, de onderzoekers die dieren moeten gebruiken.

Gezondheid en welzijn

De CBD kijkt verder naar de gevolgen van de biotechnologische handelingen voor de gezondheid en het welzijn van de te gebruiken dieren. Een probleem is echter dat de gevolgen van genetische modificatie voor het dier moeilijk te voorspellen zijn. Als de dieren ten gevolge van de biotechnologische handelingen ernstig lijden, stelt de CBD de eis dat ze zo spoedig mogelijk worden gedood. Daarop kan een uitzondering gemaakt worden als het in het belang van het onderzoek nodig is dat de dieren langer blijven leven, maar dat moet dan ter beoordeling worden voorgelegd aan een Dierexperimentencommissie. Wanneer negatieve effecten voor gezondheid en welzijn worden verwacht, adviseert de CBS vaak een 'welzijnsdagboek' bij te houden. Daarin dienen de belangrijkste gegevens over welzijn en gezondheid te worden geregistreerd, zodat de naleving van de vergunning beter getoetst kan worden. Het bijhouden van het dagboek is echter niet verplicht. Gezondheid en welzijn worden verder nog door de Dierexperimentencommissie getoetst. Deze toetst onafhankelijk van de CBD of het belang van een bepaalde dierproef opweegt tegen de mate van ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.

Integriteit

Naast welzijn en gezondheid kijkt de CBD naar de gevolgen van biotechnologisch handelen voor de integriteit van de dieren. Indien de genetische constitutie van een dier veranderd is, is het dier door direct menselijk ingrijpen in zijn genetische integriteit aangetast. Overigens, bij het fokken van dieren met gewenste eigenschappen gebeurt dit al eeuwen. Genetische modificatie wordt door velen in de samenleving opgevat als een zoveelste stap op de weg naar (verdere) instrumentalisering van dieren. De CBD beoordeelt de gevolgen niet alleen op genotypisch niveau, maar zeker ook op fenotypisch niveau. In het bijzonder wordt gelet op veranderingen bij het dier in gedrag, uiterlijk of in afhankelijkheid van de mens. Naarmate deze veranderingen groter zijn, kan de aantasting van de integriteit als ernstiger worden beschouwd.

Xenotransplantatie

De houding van het publiek ten aanzien van het gebruik van dieren voor xenotransplantatie blijkt tweeslachtig (Stichting Consument & Biotechnologie, 2001). Mensen maken bezwaar tegen de gevolgen voor dieren vanwege het dierenwelzijn,

genetische modificatie en het feit dat xenotransplantatie een nieuw gebruik van dieren inhoudt. Voor tegenstanders van zijn dit belangrijke redenen om tegen xenotransplantatie te zijn. Anderen vinden deze gevolgen weliswaar bezwaarlijk, maar zij vinden het doel van het gebruik (mensenlevens redden) belangrijker. Verder zien zij geen principieel verschil ten opzichte van het gebruik van dieren voor andere doeleinden, zoals consumptie.

Integriteit hoeft niet hetzelfde te zijn als welzijn. Dit kan geïllustreerd worden aan de hand van de 'blinde kip'. Uit de Verenigde Staten is onderzoek bekend bij genetisch blinde kippen in legbatterijen (Ali en Cheng, 1985). Naast het feit dat deze kippen meer eieren leggen dan ziende soortgenoten, zijn ze minder gestresst en zijn gezonder. In dit geval is de integriteit van de kip aangetast, zonder dat gezondheid en welzijn zijn beschadigd.

7.5 Gedrag

Er blijken zich twee geheel tegengestelde (toekomst)visies op gedrag ontwikkeld te hebben. Enerzijds draagt farmacogenomics de belofte in zich van psychofarmaca die de persoonlijkheid van de mens naar wens kunnen beïnvloeden. Met andere woorden; gedrag is maakbaar. Anderzijds denken veel mensen dat alles genetisch is en dat gedrag daarom toch niet te veranderen is.

Cosmetische psychofarmacologie

Moderne antidepressiva werken niet alleen bij psychisch zieken, maar ook bij gezonde mensen die niet in alle opzichten tevreden zijn over hun sociale functioneren (Neuvel, 2000). De 'cosmetische psychofarmacologie' maakt het mogelijk een mens desgewenst assertiever en socialer van karakter te laten zijn. Een mens kan als het ware de eigen persoonlijkheid samenstellen en reguleren. Gelet op de populariteit van partydrugs zou hier best eens een markt voor kunnen zijn. Afgezien van de haalbaarheid van deze medicijngestuurde droom van de menselijke maakbaarheid, kan de vraag gesteld worden of deze ontwikkeling wenselijk is. Het Rathenau Instituut heeft recentelijk een werkdocument getiteld 'Pillen & psyche: culturele eb- en vloedbewegingen' gepubliceerd, waarin met name de manier waarop antidepressiva en amfetaminen (voor behandeling van het ADHD-syndroom bij kinderen) worden gebruikt (Rathenau, 2002).

DNA is destiny

Van veel gedragingen blijkt een aanzienlijk deel van de variatie te kunnen worden toegeschreven aan de genen. In familie- en tweelingonderzoeken vallen genetische componenten vaak hoger uit dan van tevoren verwacht werd. De onjuiste conclusie die veel mensen hieruit trekken is dat gedrag dus niet te beïnvloeden is (Clark en Grunstein, 2000; Steen, 1996). In de genen ligt het lot van eenieder al besloten, is de gedachte; de genen bepalen al voor de geboorte of iemand hoogintelligent zal blijken of wellicht een drugsverslaving zal ontwikkelen. Dit idee is onjuist. Metingen van genetische componenten zijn momentopnamen en zeggen niets over hoe de situatie zal zijn als de omstandigheden anders zijn.

Deze misvatting brengt een aantal gevaarlijke veronderstellingen met zich mee. Sommige mensen denken dat het geen zin heeft om in te grijpen in omgevingsfactoren om te trachten daardoor gedrag te veranderen. Als de genen bepalen dat iemand crimineel wordt, halen een goede opvoeding of gedragstherapie bij de psychiater weinig uit, menen zij. Anderen zien het zoeken naar genetische oorzaken van misdaad als het zoeken naar een verontschuldiging (Neuvel, 2000). Zullen advocaten de genen aangrijpen om de dader vrij te pleiten? Wordt afwijkend gedrag een ziekte, waar iemand niets aan kan doen? Alcoholverslaving wordt door sommigen al gezien als een ziekte, maar voor de beantwoording van de vraag in hoeverre iemand daar zelf verantwoordelijk voor is, dient goed onderscheid gemaakt te worden tussen het eerste moment waarop naar de fles gegrepen wordt en de biologische afhankelijkheid die naar verloop van tijd ontstaat. De eerste fase ligt zeker wel binnen het bereik van de eigen wil en verantwoordelijkheid en ook is de eigen wil beïnvloedbaar door omgevingsfactoren.

Sommige wetenschappers twijfelen er niet aan dat er, net als in de presymptomatische diagnostiek van aandoeningen, genetische tests zullen komen om het risico voor probleemgedrag vast te stellen (Steen, 1996). Het voordeel is dat dan preventief behandeld kan worden, vooropgesteld dat er goede begeleidingsprogramma's zijn natuurlijk. Tegenstanders van zulke tests vrezen stigmatisering van mensen (kinderen) die gevoelig blijken voor bepaalde gedragsproblemen. Echter, de tegenovergestelde veronderstelling dat probleemgedrag geheel terug te voeren is op de opvoeding, is ook stigmatiserend, maar dan voor de ouders.

7.6 Codificering van maatschappelijke opvattingen: het overheidsbeleid

Een belangrijke rol van de overheid is het aangeven van wat wel en niet maatschappelijk aanvaardbaar is. Dit speelt met name bij biowetenschappelijke onderzoek en biotechnologie een grote rol, zoals in de voorgaande paragrafen is gebleken. Het instrument hierbij is wet- en regelgeving. Hierbij kan een onderscheid gemaakt worden tussen nationaal en Europees beleid.

Nationaal beleid

Basis van het recente overheidsbeleid zijn de Integrale Nota Biotechnologie (2000) en de Nota toepassing van genetica in de gezondheidszorg. Deze beide nota's waren naast het kabinetsstandpunt Genomics de basis voor een debat met de Tijdelijke Commissie Biotechnologie van de Tweede Kamer in januari 2002 (Tweede Kamer, no. 27866-1).

Er is een groot aantal departementen betrokken bij dit beleid: naast VWS in elk geval ook LNV (medische producten voor humaan en dierlijk gebruik, zaaizaad en plantgoed, bestrijdingsmiddelen, diervoeders, waren, voedsel en nieuwe voedingsmiddelen, welzijns- en ethische aspecten van genetische modificatie van dieren), VROM (bescherming van mens en milieu), EZ (stimuleringsbeleid), OC&W (wetenschap) en Ontwikkelingssamenwerking.

Daarnaast zijn de biowetenschappen een terrein waar Europese richtlijnen een belangrijke rol spelen. Hierbij is er vaak een groot verschil in benadering tussen de lidstaten, zoals bijvoorbeeld te zien was bij de discussie rondom de embryowet (Eerste Kamer, no. 27423-47c).

Belangrijke beleidsinstrumenten voor de overheid zijn wet- en regelgeving. Het probleem is echter dat biowetenschappelijke mogelijkheden en de consequenties er van niet allemaal te voorspellen zijn. Het gevolg is dat de wetgeving nooit helemaal compleet is, nog afgezien van veranderingen in de publieke opinie (De Sitter en Peters, 2002).

Algemene tendens van het overheidsbeleid op dit gebied is een houding van 'nee, tenzij..', dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld beleid gericht op maatregelen die de vruchtbaarheid bevorderen, waar sprake is van een houding van 'ja, mits...'. De con-

sequentie van deze houding is dat het remmend kan werken op (de implementatie van) ontwikkelingen.

Aan de ene kant stimuleert de overheid financieel verschillende soorten onderzoek op het gebied van biowetenschappen. Bovendien heeft de overheid geld beschikbaar gesteld voor onderzoek op specifieke thema's, zoals bijvoorbeeld genomics. In het kabinetsstandpunt Genomics heeft het tweede kabinet Kok aangekondigd de komende jaren een bedrag van EUR 189 mln. te zullen investeren in de genomics-kennis-infrastructuur (lit: kab.standpunt). Het geld wordt via het regieorgaan genomics geïnvesteerd. Het regieorgaan genomics is ondergebracht bij de NWO. Met dit bedrag zal wetenschappelijk, toegepast, technisch en maatschappelijk onderzoek op het gebied van genomics gestimuleerd worden. Hiermee beoogt de overheid dat Nederland zich op het gebied van genomics zal ontwikkelen tot een belangrijke (internationale) speler (www.minlnv.nl/thema/biotech/overheid/inftbo01.htm). Ook is er door LNV en EZ een actieplan Life Sciences opgesteld om het aantal startende biotechnologie bedrijven te stimuleren met behulp van Biopartner.

Aan de andere kant vaardigt de overheid een aantal beperkende maatregelen uit. Hierbij valt te denken aan het moratorium op xenotransplantatie, het verbod op reproductief kloneren, beperkingen aan het gebruik van embryonale stamcellen (embryowet, wet lichaamsmaterialen).

Naar verwachting zal ook het kabinet Balkenende deze voorzichtige beleidslijn ('nee, tenzij...') blijven volgen, blijkens het strategisch akkoord. Dit bevat een vrij gedetailleerde ethische paragraaf, die hierop wijst. Zo worden verboden genoemd op het gebied van reproductief kloneren, kiembaangetherapie en het creëren van extra embryo's voor onderzoek en experimenten. Ook is aangekondigd dat dit kabinet geen gebruik zal maken van mogelijkheid voor het laatste zoals vastgelegd in de Embryowet.

Europees beleid

Ook op Europees niveau ziet men biowetenschappen en biotechnologie als veelbelovend als bijdrage aan de kenniseconomie. In het kaderprogramma voor 2002-2006 is er ook veel ruimte voor ingebouwd. Twee groepen van de Europese Commissie houden zich met dit onderwerp bezig: the European Group on Life Sciences en the European Group on Ethics in Science and New Technologies (EG, 2002).

Er vindt binnen de EU een discussie plaats over de keuze tussen passief blijven en achter de feiten aanlopen (en accepteren dat deze technologieën elders worden ontwikkeld) ofwel pro-actief een beleid te ontwikkelen om op verantwoorde wijze overeenkomstig Europese normen en waarden van deze technologieën gebruik te maken (Commissie van de Europese Gemeenschappen, 2002). Overigens leiden die normen en waarden al geruime tijd tot verhitte discussies tussen de lidstaten over ethische aspecten, bijvoorbeeld over het gebruik van embryo's (EGE, 1998, no. 12).

Basis van de huidige discussie is het 'Verdrag inzake de rechten van de mens en de biogeneeskunde' (vastgesteld in de Raad van Europa), dat ook in de discussie in de Eerste Kamer over de embryowet in Nederland aan de orde kwam. Uitgangspunt van dit Verdrag is dat belangen van individuele mensen over het algemeen komen voor de belangen van de wetenschap of de samenleving. Alleen als de volksgezondheid en algemene veiligheid in het geding zijn, of als bestrijding van misdaad dan wel de rechten en vrijheden van anderen in het gevaar zijn, kan hier een uitzondering op gemaakt worden.

Belangrijke punten uit het verdrag zijn:

- discriminatie op grond van het genetisch profiel is verboden; voorspellende genetische tests zijn alleen toegestaan voor medische doeleinden;
- genetische modificatie is alleen toegestaan voor preventieve, diagnostische en therapeutische doeleinden en mag niet gericht zijn op het veranderen van het genetisch profiel van nakomelingen;
- IVF mag niet gebruikt worden om het geslacht van een kind zeker te stellen, tenzij een ernstige erfelijke aandoening hiermee voorkomen wordt;
- het medisch onderzoek is gereguleerd volgens strakke richtlijnen, vooral voor wilsonbekwamen;
- verbod op het creëren van menselijke embryo's voor onderzoek en bescherming van embryo's in landen waar in-vitro onderzoek is toegestaan;
- verbod op financieel gewin uit het gebruik van lichaamsmaterialen;
- beschrijving van de rechten van patiënten, inclusief het recht op (niet) weten;
- oproep voor publieksdebat en consultatie.

Met name het laatste punt heeft ook geleid tot de instelling van de Tijdelijke Commissie menselijke genetica en andere nieuwe

technologieën in de moderne geneeskunde van het Europe-
parlement (Europarlement, 2002).

8 Conclusies

De ontwikkelingen in de biowetenschappen zijn in een stroomversnelling geraakt, met name door de automatisering en robotisering van bestaande fysische en chemische analysetechnieken voor de bestudering van onder andere DNA en eiwitten.

De oorzaken van ziekten worden meer en meer ontrafeld. Steeds duidelijker wordt dat er een complexe wisselwerking is tussen de erfelijke aanleg, de genen, en de omgeving.

Bij het ontstaan van frequent voorkomende ziekten, zoals hart- en vaatziekten en kanker, zijn vele genen en omgevingsfactoren betrokken. Elke factor op zich is slechts een schakel in het proces, een risicofactor. Het zijn alle factoren bij elkaar die al dan niet tot ziekte leiden.

Deze complexiteit maakt dat echte genezing van deze ziekten zeer moeilijk is en de komende jaren nog buiten bereik ligt. Wel verbetert de behandeling van deze ziekten. Op basis van verworven kennis worden bijvoorbeeld nieuwe effectievere geneesmiddelen ontwikkeld. Ook technologieën als tissue engineering en genterapie bieden nieuwe mogelijkheden.

De kennis neemt ook toe op ethisch en emotioneel beladen gebieden, zoals menselijke eigenschappen en gedrag. Het gaat hierbij met name om de genetische component bij zaken als intelligentie, agressie, seksuele geaardheid en verslaving. Het roept allerlei vragen op, bijvoorbeeld over de mate waarin de mens over een vrije wil beschikt, en in relatie hiermee in hoeverre iemand verantwoordelijk kan worden gesteld voor bepaalde gedragingen.

De biowetenschappelijke ontwikkelingen geven aanleiding tot allerlei ethische dilemma's. Het is belangrijk dat de politiek, na brede maatschappelijke discussie over de specifieke dilemma's, duidelijk aangeeft wat wel en wat niet acceptabel is.

Bijlagen

Bijlage 1

Lijst van afkortingen

A	adenine
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ApoE	Apolipoproteïne E
BRCA1	breastcancer gene 1
BRCA2	breastcancer gene 2
C	cytosine
CBD	Commissie Biotechnologie bij Dieren
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CT	Computertomografie
DNA	desoxyribo nucleic acid
EU	Europese Unie
EZ	Ministerie van Economische Zaken
G	guanine
GGO	genetisch gemodificeerd organisme
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HUGO	Human Genome Organisation
ICT	Informatie- en Communicatietechnologie
IQ	intelligentiequotiënt
IVF	in vitro fertilisatie
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij
MRI	Magnetic resonance imaging
mRNA	messenger ribonucleic acid
NCFS	Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
OC&W	Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen
PCR	polymerasekettingreactie
PET	positron emissie tomografie
PKU	phenylketonurie
QTL	Quantitative Trait Loci
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RNA	ribonucleic acid
RVZ	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
SNP	single nucleotid polymorphism
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor

STG	Stichting Toekomstscenario's Gezondheidszorg
T	thymine
VROM	Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
UV	ultra violet
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
X-SCID	X-linked Severe Combined Immunodeficiency Disease

Bijlage 2

Literatuur

- Ali, A. en K.M. Cheng. Early egg production in genetically blind (rc/rc) chickens in comparison with sighted (Rc+/rc) controls. *Poult Sci* 64, 1985, no. 5, p. 789-794.
- Allaerts, W. De bio-informaticus als professional gambler. *Mediator* 12, 2001, no. 8, p. 30-31.
- Altshul, S.F., et al. Gapped BLAST and PSI-PLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Research* 25, 1997, no. 17, p. 3389-3402.
- Alzheimer's Association, Facts: About AN-1792, the "Alzheimer vaccine", www.alz.org, March 2002.
- Ashkenazi, H. et al., Incidence of immunoglobulin G antibodies to Chlamydia pneumoniae in acute myocardial infarction patients. *Isr Med Assoc J* 3, 2001, no. 11, p. 818-821.
- Baltzer, F. Theodor Boveri. *Science* 144, 1964, p. 809-815.
- Baron M., et al. Diminished support for linkage between manic depressive illness and X-chromosome markers in three Israeli pedigrees. *Nat Genet* 3, 1993, no. 1, p. 49-55.
- Beadle, G. en E. Tatum. Genetic control of biochemical reactions in Neurospora. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 27, 1941, p. 499-506. In: W.K. Joklik (red.). *Microbiology: a centenary perspective*. S.l.: ASM, 1999.
- Bergeman, C.S. en R. Plomin. Behavioral genetics. In: J. Birren (red.). *Encyclopedia of aging* 1. Orlando, FL: Academic Press, in druk.
- Blazer, D.G., et al. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the national comorbidity survey. *American Journal of Psychiatry* 151, 1994, no. 7, p. 979-986.
- Bliss, T. Young receptors make smart mice. *Nature* 401, 1999, no. 6748, p. 25-27.

Borst, J.G. Knappe koppen, koppige cellen. Amsterdam: Vos-siuspers UvA, 2001. Inaugurale rede Universiteit van Amster-dam, 2000.

Bouchard, T.J. jr., et al. Intrinsic and extrinsic religiousness: genetic and environmental influences and personality corre-lates. *Twin Res* 2, 1999, no. 2, p. 88-98.

Bouchard, T.J jr. Genetic and environmental influences on adult intelligence and spatial mental ability. *Human Biology* 70, 1998, no. 2, p. 257-279.

Bradley, S.J., et al. Experiment of nurture: ablatio penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics* 102, 1998, no. 1, p. 9.

Brewaeys, A., et al. Donor insemination: child development and family functioning in lesbian mother families. *Hum Re-prod* 12, 1997, no. 6, p. 1349-1359.

Bruin, J.P. de, et al. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 16, 2001, no. 9, p. 2014-2018.

Brunner, D en R. Hen. Insights into the neurobiology of im-pulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *An-nals of the New York Academy of Sciences* 836, 1997, p. 81-105.

Brunner, H.G, et al. Abnormal Behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 262, 1993, no. 5133, p. 578-580.

Burnet, P.W., et al. Allelic variation of the 5-HT_{2C} receptor (HTR_{2C}) in bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psy-chiatr Genet* 9, 1999, no. 2, p. 101-104.

Campbell, N.A., J.B. Reece en L.G. Mitchell. *Biology*. 5^e dr. Menlo Park, CA : Addison-Wesley, 1999.

Caprioli, R. en M. Sutter. Mass spectrometry. ms.mc.vanderbilt.edu/tutorials/ms/ms.htm, January 2002.

Celera. www.celera.com, October 2001.

Centraal Bureau voor de Statistiek.. www.cbs.nl, december 2001.

Cichon, S., et al. A genome screen for genes predisposing to bipolar affective disorder detects a new susceptibility locus on 8q. *Hum Mol Genet* 10, 2001, no. 25, p. 2933-2944.

Clark, W.R. en M. Grunstein. *Are we hardwired? The role of genes in human behavior.* Oxford: Oxford University Press, 2000.

Clausing, P., et al. Differential effects of communal rearing and preweaning handling on open-field behavior and hot-plate latencies in mice. *Behavioural Brain Research* 82, 1997, no. 2, p. 179-184.

Coccaro, E.F., R.J.Kavoussi. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 54, 1997, no. 12, p. 1081-1088.

Commissie van de Europese Gemeenschappen. *Biowetenschappen en biotechnologie - een strategie voor Europa COM (2002) 27.* Brussel: 2002.

Cooperative Research Centre for Discovery of Genes for Common Human Diseases. www.genecrc.org, September 2001.

Corder, E.H., et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261, 1993, no. 5123, p. 921-923.

Corder, E.H., et al. Protective effects of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics* 7, 1994, no. 2, p. 180-184.

Couper, J.J. Environmental triggers of type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 37, 2001, no. 3, p. 218-220.

Darwin, C. *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life.* Londen: John Murray, 1859.

D'Onofrio, B.M., et al. Understanding biological and social influences on religious affiliation, attitudes, and behaviors: a

behavior genetic perspective. *Journal of Personality* 67, 1999, no. 6, p. 953-984.

Decruyenaere, M., et al. De predictieve test voor de ziekte van Huntington in Vlaanderen: psychologische kenmerken van personen die de test lieten uitvoeren. *Gedrag en gezondheid* 22, 1994, p. 238-247.

Doreleijers, T.A., et al. Forensic assessment of juvenile delinquents: prevalence of psychopathology and decision-making at court in the Netherlands. *J Adolesc* 23, 2000, no. 3, p. 263-275.

Dyer, O. Dolly's arthritis dents faith in cloning. *BMJ* 324, 2002, no. 7329, p. 67.

Eerste Kamer der Staten-Generaal. Behandeling wetsvoorstel houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (Embryowet). Den Haag: Sdu Uitgevers, vergaderjaar 2001-2002, no. 27423-47c.

Emory, L.E., et al. Anatomic variation of the corpus callosum in persons with gender dysphoria. *Arch Sex Behav* 20, 1991, no. 4, p. 409-417.

Ehrhardt, A. en H. Meyer-Bahlburg. Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. *Science* 211, 1981, no. 4488, p. 1312-1318.

Fleischman, R.D., et al. Whole genome sequencing and assembly of the *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 269, 1995, p. 496-512.

Fowler, S.C., et al. In a drug discrimination procedure isolation-reared rats generalize to lower doses of cocaine and amphetamine than rats reared in an enriched environment. *Psychopharmacology (Berl)* 110, 1993, no. 1-2, p. 115-118.

Fox, D. Keep your hair on. *New Scientist* 172, 2001, p. 28-35.

Fuller, M. en D.S. Anson. Helper plasmids for production of HIV-1-derived vectors. *Hum Gene Ther* 12, 2001, no. 17, p. 2081-2093.

Gardner, E.J., M.J. Simmons en D.P. Snustad. Principles of genetics. 8^e dr. New York: John Wiley & Son, 1991.

- Gavin, A.C., et al. Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. *Nature* 415, 2002, no. 6868, p. 141-147.
- Gelernter, J., et al. Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet* 105, 2001, no. 6, p. 548-557.
- Geraedts, J.P.M., et al. *Gezondheid gen & omgeving*. Leiden: Drukkerij Groen BV, 2001 (Cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij).
- Gezondheidsraad. *Rapport Onderzoek met embryonale stamcellen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1997.
- Gezondheidsraad, Commissie screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. *Rapport Genetische screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
- Gjone, H, J. Stevenson en J.M. Sundet. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35, 1996, no. 5, p. 588-596, discussion 596-598.
- Gottesman, I. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: W.H. Freedman, 1991.
- Gratacos, M., et al. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell* 106, 2001, no.3, p. 367-379.
- Green, R. Sexual identity of 37 children raised by homosexual or transsexual parents. *Am J Psychiatry* 135, 1978, no. 6, p. 692-697.
- Hamer, D., et al. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261, 1993, no. 5119, p. 321-327.
- Heijmans, B. *Common gene variants and mortality in the population at large*. Wageningen: Ponsen & Looijen B.V., 2000. Proefschrift Wageningen.
- Herbst, J.H., et al. Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetic architecture? *Evi-*

dence from molecular genetics and factor analysis. *Am J Psychiatry* 157, 2000, no. 8, p. 1285-1290.

Hettema, J.M., M.C. Neale en K.S. Kendler. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158, 2001, no. 10, p. 1568-1578.

Hoff, A.L., et al. Gender differences in corpus callosum size in first-episode schizophrenics. *Biol Psychiatry* 35, 1994, no. 12, p. 913-919.

Hu, S., et al. Linkage between sexual orientation and chromosome Xq28 in males but not females. *Nature Genetics* 11, 1995, no. 3, p. 248-256.

Hustin, J., et al. *Pre-embryo: het prille begin*. Leiden: Drukkerij Groen bv, 1993 (Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij).

Huttunen, M.O. en P. Niskanen. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 1973, no. 4, p. 429-431.

Jansen, M.C., et al. Dietary fiber and plant foods in relation to colorectal cancer mortality: the Seven Countries Study. *Int J Cancer* 81, 1999, no. 2, p. 174-179.

Jansen, M.C., et al. Cohort analysis of fruit and vegetable consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J Cancer* 92, 2001, no. 6, p. 913-918.

Jefferies, J.R. Protein identification by peptide mass fingerprinting, tutorial.
www.aber.ac.uk/parasitology/proteome/ms_tut.html, januari 2002.

Jones, F. Has gene therapy finally delivered? *Biotech International*, vol. 14, 2002, p. 8-10.

Kendler, K.S. en C.A. Prescott. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 56, 1999, no.1, p. 39-44.

Kessler, R., et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-II-R psychiatric disorders in the United States: results from the

national comorbidity study. *Archives of General Psychiatry* 51, 1994, no.1, p. 8-19.

Khan, J., et al. Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks. *Nat Med* 7, 2001, no.6, p. 673-679.

King, M.C. en A.C. Wilson. Evolution at two levels in humans and chimpansees. *Science* 188, 1975, no.4184, p. 107-116.

Kirk, K.M., et al. Measurement models for sexual orientation in a community twin sample. *Behav Genet* 30, 2000, no. 4, p. 345-356.

Krystal, J.H., et al. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 7, 1999, no. 3, p. 125-143.

Lander, E.S., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 2001, no. 6822, p. 860-921.

Lapiz, M.D., et al. Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behaviour and neurotransmission. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 87, 2001, no. 6, p. 730-751.

Lappalainen, J., et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5HT1B receptor gene in two populations. *Archives of General Psychiatry* 55, 1998, no.11, p. 989-994.

Latha, K.S., et al. The relevance of DNA structural dynamics to neurological disorders: a new thought. *Biotech International* 13, 2001, p. 20-24.

Lauerma, H. Successful treatment of citalopram-induced anorgasmia by cyproheptadine. *Acta Psychiatr Scand* 93, 1996, no.1, p. 69-70.

Leer, E.M. van, J.W. Coebergh en F.E. van Leeuwen. Trends in cancer incidence and cancer mortality in the Netherlands: good and bad news. *Ned. Tijdschrift Geneeskunde* 143, 1999, no. 29, p. 1502-1506.

Leeuwen, F.E. van. Epidemiologie van kanker: inzichten en vooruitzichten. Amsterdam: s.n., 1999. Rede Amsterdam Vrije Universiteit.

Lerer, B., et al. Variability of 5-HT_{2C} receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry* 6, 2001, no. 5, p.579-585.

Levy, F., et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 1997, no. 6, p. 737-744.

Li, W., et al. Sex steroid hormones exert biphasic effects on cytosolic magnesium ions in cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationships to migraine frequency in premenstrual syndromes and stroke incidence. *Brain Res Bull* 54, 2001, no.1, p. 83-89.

Losordo, D.W., et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 98, 1998, no.4, p. 2800-2804.

Martin, V.T. en M.M. Behbehani. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am* 85, 2001, no.4, p. 911-941.

Mazzocco, M.M., et al. The FMR1 and FMR2 mutations are not common etiologies of academic difficulty among school-age children. *J Dev Behav Pediatr* 18, 1997, no. 6, p. 392-398.

McGuffin, P. en R. Katz. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* 155, 1989, p. 294-304.

Mendel, G. Versuche über Pflanzen-Hybriden. In: Den Verhandlungen des naturforschenden Vereins in Brünn. IV. Band. Abhandlungen. Brünn, 1866. Im Verlage des Verein. S. 3-47.

Metzger, D. en P. Chambon. Site- and time-specific gene targeting in the mouse. *Methods* 24, 2001, no. 1, p. 71-80.

Morgan, D., et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408, 2000, no. 6815, p. 982-985.

Nadler, S.T. en A.D. Attie. Please pass the chips: genomic insights into obesity and diabetes. *J Nutr* 131, 2001, no. 8, p. 2078-2081.

Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. www.ncfs.nl, oktober 2001.

Needleman, H.L., et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 300, 1979, no. 13, p. 689-695.

Neuvel, K. *Wee de genen: over de biologische fundamente van menselijk gedrag*. Zoetermeer: Meidema, 2000.

New, A.S., et al. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet* 81, 1998, no. 1, p. 13-17.

Nirenberg, M.W. en H.J. Matthaei. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 47, 1961, p. 1589.

Orlebeke, J. Kinderen van jonge moeder: grotere kans op crimineel gedrag. *Tijdschrift voor Criminologie* 43, 2001, p. 296-302.

Os, J. van en J. Selten. Prenatal exposure to maternal stress and later schizofrenia: the May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry* 172, 1998, p. 324-326.

Pascual, R. en H. Figueroa. Effects of preweaning sensorimotor stimulation on behavioral and neuronal development in motor and visual cortex of the rat. *Biology of the Neonate* 69, 1996, no. 6, p. 399-404.

Pelsser, L.M.J. Middelburg: Onderzoeks Centrum voor Hyperactiviteit en ADHD. Mondelinge mededeling, januari 2002.

Pillard R.C. en J.M. Bailey. Human sexual orientation has a heritable component. *Hum Biol* 70, 1998, no. 2, p. 347-365.

Plomin, R., et al. DNA Markers associated with high versus low IQ: the IQ Quantitative Trait Loci (QTL) Project. *Behavior Genetics* 24, 1994, no. 2, p. 107-118.

Plomin, R., et al. Behavioral genetics. 3^e dr. New York: W.H. Freeman and Company, 1997.

Plomin R. Genetic factors contributing to learning and language delays and disabilities. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 10, 2001, no. 2, p. 259-277.

Poirier, J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. Trends Neurosci 17, 1994, no. 12, p. 525-530.

Pronk, J.C., et al. Leerboek medische genetica. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.

Puca, A.A., et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. Proc Natl Acad Sci USA 98, 2001, no. 18, p. 10505-10508.

Raad van Europa. Verdrag voor de rechten van de mens en biogeneeskunde. S.l. Raad van Europa, 1997.

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Technologische, juridische en ethische aspecten van biotechnologie. Achtergrondnota bij het advies Octrooiering biotechnologie. Zoetermeer: RVZ, 1999.

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren. Zoetermeer: RVZ, 2001.

Raff, R.A. The shape of life: genes, development, and the evolution of animal form. Chicago: The University of Chicago Press, 1996.

Ratsma, J.E. et al. Platelet adenylyl cyclase activity as a biochemical trait marker for predisposition to alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 23, 1999, no. 4, p. 600-604.

Reiss, D. en L. Marino. Mirror self-recognition in the bottlenose dolphin: a case of cognitive convergence. Proc Natl Acad Sci USA 98, 2001, no. 10, p. 5937-5942.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
www.rivm.nl/nationaalkompas, december 2001.

Rohwer, J.M., et al. Understanding glucose transport by the bacterial phosphoenolpyruvate: glycose phosphotransferase

system on the basis of kinetic measurements in vitro. *J Biol Chem* 275, 2000, no. 45, p. 34909-34921.

Rybakowski, F., et al. Genetic factors in the etiology of anorexia nervosa. *Psychiatr Pol* 35, 2001, no. 1, p. 71-80.

Rymer, R. *Genie: a scientific tragedy*. New York: Harper Perennial, 1993.

Saiki, R.K., et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239, 1988, no. 4839, p. 487-491.

Sanger, F., S. Nicklen en A.R. Coulson. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. 1977. *Biotechnology* 24, 1992, p. 104-108.

Sato, N., P.L. Leopold en R.G. Crystal. Induction of the hair growth phase in postnatal mice by localized transient expression of Sonic hedgehog. *J Clin Invest* 104, 1999, no. 7, p. 855-864.

Schellekens, H., et al. *Medische biotechnologie*. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2001.

Sherrington, R., et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375, 1995, no. 6534, p. 754-760.

Schroder, B., et al. Polymorphisms within the prion-like protein gene (*Prnd*) and their implications in human prion diseases, Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Hum Genet* 109, 2001, no. 3, p. 319-325.

Shergill, S.S., et al. Modality specific neural correlates of auditory and somatic hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 2001, no. 5, p. 688-690.

Sherman, D.K., W.G. Iacono en M.K. McGue. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 1997, no. 6, p. 745-753.

Siezen, R.J. *Over eiwitten, kaartlezen en genomen melken*. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 2001. Inaugurale rede Katholieke Universiteit Nijmegen.

Sigvardsson, S., M. Bohman en C.R. Cloninger. Replication of the Stockholm adoption study of alcoholism: confirmatory cross-fostering analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53, 1996, no. 8, p. 681-687.

Simon, N.G., et al. Development and expression of hormonal systems regulating aggression. *Ann N Y Acad Sci* 794, 1996, p. 8-17.

Sitter, H. de en P.W.J. Peters. Moderne biotechnologie: zegen of zorg?: biotechnologie, met name genetische modificatie en wetgeving. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, vol. 202, no. 127, p. 322-330.

Skoog, I., et al. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 328, 1993, no. 3, p. 153-158.

Sluyter, F., et al. Aggression in wild house mice: current state of affairs. *Behav Genet* 26, 1996, no. 5, p. 489-496.

Smith, J.K., J.C. Neill en B. Costall, The influence of post-weaning housing conditions on drug-induced conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav* 59, 1998, no. 2, p. 379-386.

Sora, I., et al. Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 1998, no. 13, p. 7699-7704.

Staner, L., et al. Association between novelty-seeking and the dopamine D3 receptor gene in bipolar patients: a preliminary report. *Am J Med Genet* 81, 1998, no. 2, p. 192-194.

Steen, R.G. *DNA and destiny: nature and nurture in human behavior*. New York: Plenum Press, 1996.

Stichting Consument & Biotechnologie. *Xenotransplantatie kan dat? Eindrapport van het publiek debat xenotransplantatie*. Den Haag: Stichting Consument & Biotechnologie, 2001.

Swaab, D.F. en M.A. Hofman. Sexual differentiation of the human brain: a historical perspective. *Prog Brain Res* 61, 1984, p. 361-374.

Swaab, D.F. en M.A. Hofman. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* 537, 1990, no. 1-2, p. 141-148.

Taylor, J., W.G. Iacono en M. McGue. Evidence for a genetic etiology of early-onset delinquency. *J Abnorm Psychol* 109, 2000, no. 4, p. 634-643.

Terwindt, G.M., et al. Dutch Migraine Genetics Research Group, Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 56, 2001, no. 8, p. 1028-1032.

The European Group on Ethics in Science and New Technologies. Ethical aspects of research involving the use of human embryo in the context of the 5th framework programma. S.l. EGE, 1998, no. 12.

Tibben, A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease. S.l.: s.n., 1993. Proefschrift Rotterdam.

Tijdelijke commissie biotechnologie en voedsel. Eten en genen: een publiek debat over biotechnologie en voedsel. Den Haag: s.n., 2002.

Tsien, J.Z., P.T. Huerta en S. Tonegawa. The role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87, 1996, no. 7, p. 1327-1338.

Tsuang, M.T., et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men. *Arch Gen Psychiatry* 55, 1998, no. 11, p. 967-972.

Tweede Kamer der Staten-Generaal. Beleidsnota Biotechnologie. Den Haag: Sdu Uitgevers, vergaderjaar 2001-2002. No. 27428.

Tweede Kamer der Staten-Generaal. Kennisinfrastructuur Genomics. Den Haag: Sdu Uitgevers, vergaderjaar 2000-2001. No. 27866-1.

Tweede Kamer der Staten-Generaal. Toepassing van genetica in de gezondheidszorg. Den Haag: Sdu Uitgevers, vergaderjaar 2001-2002. No. 27543.

- Vasen, H.F., et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 87, 2000, no. 6, p. 809-811.
- Veer, P. van 't, et al. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 3, 2000, no. 1, p.103-107.
- Veld, B.A. in 't, et al. NSAIDs and incident Alzheimer's disease: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 19, 1998, no.6, p. 607-611.
- Venter, J.C., et al. The sequence of the human genome. *Science* 291, 2001, no. 5567, p. 1304-1351.
- Verbeek, M.E.M., P.J. Drent en P.R. Wiepkema. Consistent individual differences in early exploratory behaviour of male Great Tits. *Animal Behaviour* 48, 1994, p. 1113-1121.
- Vriend, G. Bioinformatica met vallen en opstaan. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 2001. Inaugurale rede Katholieke Universiteit Nijmegen.
- Waal, F. de. The ape and the sushi master: cultural reflections of a primatologist. New York: Basic Books, 2001.
- Waal, F. de. Good natured: the origins of right and wrong in humans and other animals. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
- Walker, G.A., et al. Heat shock protein accumulation is upregulated in a long-lived mutant of *Caenorhabditis elegans*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, 2001, no. 7, p. 281-287.
- Walther, W. en U. Stein. Viral vectors for gene transfer: a review of their use in the treatment of human diseases. *Drugs* 60, 2000, no. 2, p. 249-271.
- Watson, J.D. en F.H.C. Crick. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171, 1953, p. 737-738.
- Weinberger, D.R., et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia: prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50, 2001, no. 11, p. 825-844.

Westendorp, R.G.J. De tweede epidemiologische transitie. Leiden: Universiteit Leiden, 2001. Inaugurale rede Universiteit Leiden.

Westphal, S.P. Is this the one? *New Scientist* 26, 2002, no. 2327.

Wijnen, A. van. Maatschappelijke risico's van de biologische revolutie: het gevaarlijke streven naar genetisch welzijn. *Versie* 2001, p. 8-15.

Wood, R.D., et al. Human DNA repair genes. *Science* 291, 2001, no. 5507, p. 1284-1289.

Wright, I.C., et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157, 2000, no. 1, p. 16-25.

Zhou, Z., et al. Alzheimer amyloid-beta peptide forms denaturation-resistant complex with type epsilon 3 but not type epsilon 4 isoform of native apolipoprotein. *E. Mol Med* 2, 1996, no. 2, p. 175-180.

Zubenko, G.S., H.B. Hughes 3^e en J.S. Stiffler. D10S1423 identifies a susceptibility locus for Alzheimer's disease in a prospective, longitudinal, double-blind study of asymptomatic individuals. *Molecular Psychiatry* 6, 2001, no. 4, p. 413-419.

Bijlage 3

Overzicht publicaties RVZ

De publicaties t/m 02/08 zijn te bestellen door overmaking van het verschuldigde bedrag op bankrekeningnummer 19.23.24.322 t.n.v. VWS te Den Haag, o.v.v. RVZ en het desbetreffende publicatienummer. M.i.v. publicatienummer 02/09 zijn de publicaties te bestellen via de website van de RVZ (www.rvz.net) of telefonisch via de RVZ (079 368 7311).

Adviezen en achtergrondstudies

02/13	De biofarmaceutische industrie ontwikkelingen en gevolgen voor de gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Biowetenschap en beleid)	EUR	15,00
02/12	Achtergrondstudie Biowetenschap en beleid	EUR	15,00
02/11	Biowetenschap en beleid	EUR	15,00
02/10	Want ik wil nog lang leven (achtergrondstudie bij Samenleven in de samenleving)	EUR	15,00
02/09	Samenleven in de samenleving (incl. achtergrondstudies NIZW, Bureau HHM op CD-ROM)	EUR	15,00
02/07	Internetgebruiker, arts en gezondheidszorg (resultaten onderzoek bij E-health in zicht)	EUR	15,00
02/06	Inzicht in e-health (achtergrondstudie bij E-health in zicht)	EUR	15,00
02/05	E-health in zicht	EUR	15,00
02/04	Professie, profijt en solidariteit (achtergrondstudie bij Winst en gezondheidszorg)	EUR	15,00
02/03	Meer markt in de gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Winst en gezondheidszorg)	EUR	15,00
02/02	'Nieuwe aanbieders' onder de loep: een onderzoek naar private initiatieven in de gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Winst en gezondheidszorg)	EUR	15,00
02/01	Winst en gezondheidszorg	EUR	15,00
01/11	Kwaliteit Resultaatanalyse Systeem (achtergrondstudie bij Volksgezondheid en zorg)	EUR	13,61
01/10	Volksgezondheid en zorg	EUR	13,61
01/09	Nieuwe gezondheidsrisico's bij voeding (achtergrondstudie bij Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren)	EUR	13,61

01/08	Verzekerbaarheid van nieuwe gezondheidsrisico's (achtergrondstudie bij Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren)	EUR	13,61
01/07	Gezondheidsrisico's voorzien, voorkomen en verzekeren	EUR	13,61
01/05	Technologische innovatie in zorgsector (verkennende studie)	EUR	11,34
01/04E	Healthy without care	EUR	9,08
00/06	Medisch specialistische zorg in de toekomst (advies en dossier)	EUR	19,29
00/05	Himmelhoch jauchzend, zum Tode betrübt (essay)	EUR	6,81
00/04	De rollen verdeeld: achtergrondstudies (achtergrondstudie bij De rollen verdeeld)	EUR	13,61
00/03	De rollen verdeeld	EUR	13,61
99/26	Care en cure	EUR	11,34
99/25	Over Schotten in care en cure: opvattingen en werkwijzen (achtergrondstudie bij Care en cure)	EUR	11,34
99/23	Gezond zonder zorg: achtergrondstudies (achtergrondstudie bij Gezond zonder zorg)	EUR	9,08
99/22	Allochtone cliënten en geestelijke gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Interculturalisatie van de gezondheidszorg)	EUR	9,08
99/21	Interculturalisatie van de gezondheidszorg	EUR	11,34
99/20	Gezondheid in al haar facetten (TNO achtergrondstudie bij Gezond zonder zorg)	EUR	9,08
99/19	Gezond zonder zorg	EUR	9,08
99/18	Over e-health en cybermedicine (achtergrondstudie bij Patiënt en Internet)	EUR	15,88
99/17E	The Patiënt and the Internet	EUR	11,34
99/17	Patiënt en Internet	EUR	9,08
99/16	Gender en professionals in de gezondheidszorg: resultaten van een expertmeeting (achtergrondstudie bij Professionals in de gezondheidszorg)	EUR	9,08
99/15	Professionals in de gezondheidszorg	EUR	18,15
99/14	De Nederlandse zorgverzekering in het licht van het recht van de EG (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	EUR	11,34
99/13	Het Nederlandse gezondheidszorgstelsel in Europa: een economische verkenning (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	EUR	11,34
99/12	The role of the European Union in Healthcare (achtergrondstudie bij Europa en de gezondheidszorg)	EUR	11,34
99/11	Een nieuw drugsbeleid? Voor- en nadelen van de legalisering van drugs	EUR	13,61
99/10	Europa en de gezondheidszorg	EUR	11,34

99/10E	Europe and health care	EUR	13,61
99/09	Ethiek met beleid	EUR	11,34
99/06	Technologische, juridische en ethische aspecten van biotechnologie (achtergrondnota bij Octrooiering biotechnologie)	EUR	11,34
99/05	Octrooiering biotechnologie	EUR	13,61
99/04	Koppelings- en sturingsmechanisme: vergelijkende sectorstudie (achtergrondstudie bij Verslavingszorg herijkt)	EUR	11,34
99/03	Dossier verslaving en verslavingszorg (achtergrondstudie bij Verslavingszorg herijkt)	EUR	11,34
99/02	Verslavingszorg herijkt	EUR	11,34
98/10	Lokale zorgnetwerken in de openbare gezondheidszorg (achtergrondstudie bij Samenwerken aan openbare gezondheidszorg)	EUR	11,34
98/09	Samenwerken aan openbare gezondheidszorg	EUR	11,34
98/08	Zelftests	EUR	11,34
98/07	Maatschappelijk ondernemen in de zorg (achtergrondnota bij Tussen markt en overheid)	EUR	11,34
98/06	Tussen markt en overheid	EUR	9,08
98/05	Transmurale zorg: redesign van het zorgproces (achtergrondstudie bij Redesign van de eerste lijn in transmuraal perspectief)	EUR	9,08
98/04	Redesign van de eerste lijn in transmuraal perspectief	EUR	11,34
98/01	Naar een meer vraaggerichte zorg	EUR	13,61
97/20	Besturen in overleg	EUR	13,61
97/19	Verzekeraars op de zorgmarkt	EUR	9,08
97/18	Stimulering doelmatig gedrag (achtergrondnota bij Prikkels tot doelmatigheid)	EUR	9,08
97/17	Prikkels tot doelmatigheid	EUR	9,08
97/16	De ggz als vuilharmonisch orkest (essay)	EUR	4,54
97/15	Betaalbare kwaliteit in de geneesmiddelenvoorziening (achtergrondstudie bij Farmaceutische zorg)	EUR	11,34
97/14	Farmaceutische zorg (door arts en apotheker)	EUR	11,34
97/13	Geestelijke gezondheidszorg in de 21e eeuw (achtergrondstudies)	EUR	18,15
97/12	Met zorg wonen, deel 2: Naar een nieuwe samenhang tussen gezondheidszorg, dienstverlening en huisvesting	EUR	18,15
97/11	Geestelijke gezondheidszorg in de 21e eeuw	EUR	9,08
97/10	Medische hulpmiddelen	EUR	13,61
97/09	De toekomst van de AWBZ	EUR	13,61
97/07	Beter (z)onder dwang (achtergrondstudie)	EUR	9,08
97/06	Beter (z)onder dwang	EUR	11,34

97/05	Met zorg wonen, deel 1: De relatie tussen gezondheidszorg, dienstverlening en huisvesting	EUR	11,34
97/04	Internationale dimensie volksgezondheidsbeleid	EUR	11,34
97/03	Waardebepaling geneesmiddelen als beleidsinstrument	EUR	11,34
96/13	Thuis in de ggz (achtergrondstudie)	EUR	11,34
96/12	Thuis in de ggz	EUR	13,61
96/11	Het ziekenhuis als maatschappelijke onderneming	EUR	11,34
96/10	Strategische beleidsvragen zorgsector	EUR	6,81
96/09	Informatietechnologie in de zorg	EUR	13,61
96/08	Stand van zaken: preventie en ouderen (achtergrondstudie)	EUR	11,34
96/07	Preventie en ouderen	EUR	11,34
96/06	Fysiotherapie en oefentherapie	EUR	9,08
96/05	Herverdeling onbetaalde zorgarbeid	EUR	6,81
96/04	Sociale zekerheid en zorg	EUR	9,08
96/03	Persoonlijke levenssfeer: privacy in verpleeghuizen	EUR	9,08
96/02	Planning en bouw in België en Duitsland	EUR	6,81
96/01	Programmatische jeugdzorg	EUR	9,08

Bijzondere publicaties

01M/01E	E-health in the United States	EUR	11,34
01M/01	E-health in de Verenigde Staten	EUR	9,08
01/03	Publieksversie Verzekerd van zorg	EUR	6,81
01/02	De RVZ over het zorgstelsel	EUR	9,08
01/01	Management van beleidsadvies	EUR	11,34
99/24	Evaluatie en actie		gratis
99/08	De trend, de traditie en de turbulentie		gratis
99M/01	Van Biotech Bay en Biotech Beach tot Genetown	EUR	13,61
95/WZV	Een nieuw accommodatiebeleid voor de zorgsector: advies over de herziening van de Wet ziekenhuisvoorzieningen	EUR	6,81
- -	Volksgezondheid met beleid		gratis
	Advies Zorgarbeid in de toekomst (ISBN 90-399-1535-0)	EUR	17,92
	Achtergrondstudie Zorgarbeid in de toekomst (ISBN 90-399-1536-9)	EUR	17,92

De publicaties *Zorgarbeid in de toekomst* zijn te bestellen bij:
SDU-uitgevers, Servicecentrum/Verkoop
Postbus 200014, 2500 EA Den Haag
Telefoonnummer: 070 378 98 80, fax: 070 378 97 83

Werkprogramma's

00/02	Werkprogramma RVZ 2001 – 2002	gratis
99/07	Werkprogramma RVZ 2000	gratis
98/03	Werkprogramma RVZ 1999	gratis
97/08	Adviesprogramma RVZ 1998	gratis
97/01	Adviesprogramma RVZ 1997	gratis

Jaarverslagen

02/08	Jaarverslag 2001 RVZ	gratis
01/06	Jaarverslag 2000 RVZ	gratis
00/01	Jaarverslag 1999 RVZ	gratis
99/01	Jaarverslag 1998 RVZ	gratis
98/02	Jaarverslag 1997 RVZ	gratis
97/02	Jaarverslag 1996 RVZ	gratis

Magazines

98M/01	Magazine bij het advies Met Zorg wonen, deel 2	EUR	1,59
98M/02	Magazine bij het advies Geestelijke Gezondheidszorg	EUR	1,59

Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

Postbus 7100
2701 AC Zoetermeer
Tel 079 368 73 11
Fax 079 362 14 87
E-mail mail@rvz.net
URL www.rvz.net

Colofon

Ontwerp: 2D3D, Den Haag
Fotografie: Eric de Vries
Druk: Quantas, Rijswijk
Uitgave: 2002
ISBN: 90-5732-102-5

U kunt deze publicatie onder vermelding van publicatienummer 02/12 bestellen via de website van de RVZ (www.rvz.net) of telefonisch via de RVZ (079 3 68 73 11). De prijs van de publicatie is EUR 15,00.

© Raad voor de Volksgezondheid en Zorg