



Vraagstukken in Menselijke Genetica

MODULE

4

European Initiative for Biotechnology Education

Aan de module hebben bijgedragen:

Wilbert Garvin (coördinator)

Catherine Adley, Bernard Dixon, Jan Frings, Dean Madden,
Lisbet Marcussen, Jill Turner, Paul E. O. Wymer



Het Europees Initiatief voor Biotechnologie Educatie (EIBE) stelt zich tot doel om vakkennis te verspreiden, inzicht en begrip te vergroten en door een verbeterd biotechnologie onderwijs in scholen van de Europese Unie (EU) de openbare discussie te bevorderen.

EIBE contactpersonen



BELGIË

| Vic Damen / Marleen Van Strydonck, R&D Groep VEO, Afdeling Didactiek en Kritiek, Universiteit Antwerpen, Universiteitsplein 1, B-2610 WILRIJK.



DENEMARKEN

| Dorte Hammelev, Biotechnology Education Group, Foreningen af Danske Biologer, Sønderengen 20, DK-2860 SØBORG.
| Lisbet Marcussen, Biotechnology Education Group, Foreningen af Danske Biologer, Lindevej 21, DK-5800 NYBORG.



DUITSLAND

| Horst Bayrhuber / Eckhard R. Lucius / Regina Rojek / Ute Harms / Angela Kroß, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften an der Universität Kiel, Olshausenstraße 62, D-24098 KIEL.
| Ognian Serafimov, UNESCO-INCS, c/o Jörg-Zürn-Gewerbeschule, Rauensteinstraße 17, D-88662 ÜBERLINGEN.
| Eberhard Todt, Fachbereich Psychologie, Universität Gießen, Otto-Behaghel-Straße 10, D-35394 GIEßEN.



FRANKRIJK

| Gérard Coutouly, LEGTP Jean Rostand, 18 Boulevard de la Victoire, F-67084 STRASBOURG Cedex.
| Laurence Simonneaux / Jean-Baptiste Puel, Ecole Nationale de Formation Agronomique, Toulouse-Auzeville, Boîte Postale 87, F-31326 CASTANET TOLOSAN Cedex.



GROOT-BRITTANIË

| Wilbert Garvin, Northern Ireland Centre for School Biosciences, NIESU, School of Education, The Queen's University of Belfast, BELFAST, BT7 1NN.
| John Grainger / John Schollar / Caroline Shearer, National Centre for Biotechnology Education, The University of Reading, PO Box 228, Whiteknights, READING, RG6 6AJ.
| Jill Turner, School of Nursing and Midwifery, 1-3 College Park East, The Queen's University of Belfast, Belfast, BT7 1LQ.
| Paul Wymer, Society for General Microbiology, Marlborough House, Basingstoke Road, READING RG7 1AE.



IERLAND

| Catherine Adley / Cecily Leonard, University of Limerick, LIMERICK.



ITALIË

| Antonio Bargellesi-Severi / Alessandra Corda Mannino / Stefania Uccelli, Centro di Biotecnologie Avanzate, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 GENOVA.



LUXEMBURG

| John Watson, Ecole Européenne de Luxembourg, Département de Biologie, 23 Boulevard Konrad Adenauer, L-1115 LUXEMBOURG.



NEDERLAND

| David Bennett, Cambridge Biomedical Consultants, Schuytstraat 12, NL-2517 XE DEN HAAG.
| Fred Brinkman, Hogeschool Holland, Academy for Communication, Postbus 261, NL-1110 AG DIEMEN.
| Liesbeth van de Grint / Jan Frings, Hogeschool van Utrecht, Educatie Centrum voor Biotechnologie, FEO, Afdeling Exacte Vakken, Biologie, Postbus 14007, NL-3508 SB UTRECHT.



OOSTENRIJK

| Rainhart Berner, Höhere Bundeslehr- und Versuchsanstalt für Chemische Industrie Wien, Abt. für Biochemie, Biotechnologie und Gentechnik, Rosensteingasse 79, A-1170 WIEN.



SPANJE

| María Sáez Brezmes / Angela Gómez-Niño / Rosa M. Villamañán, Facultad de Educación, Universidad de Valladolid, Geologo Hernández Pacheco 1, ES-47014 VALLADOLID.



ZWEDEN

| Margareta Johansson, Föreningen Gensyn, PO Box 37, S-26881 SVALÖV.
| Elisabeth Strömberg, Östrabo Gymnasiet, S-45181 UDDEVALLA.

EIBE Coördinator

Horst Bayrhuber, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften an der Universität Kiel, Olshausenstraße 62, D-24098 KIEL, Duitsland. Telefoon: + 49 (0) 431 880 3166 (EIBE Secretaris: Regina Rojek). Fax: + 49 (0) 431 880 3132.



Vraagstukken in Menselijke Genetica

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

MATERIAAL

Inhoudsopgave

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

I	Ontwikkelingsteam, copyright en dankwoord	4
I	Over deze Module	
	Inleiding	5
I	Achtergrondinformatie	7
	<i>Cellen, chromosomen, genen en eiwitten; Verschillende vormen van genen; Wat is een genetische afwijking?; Afwijkingen in recessieve allelen; Afwijkingen in dominante allelen; Geslachtsgebonden afwijkingen; Gecomplieerde afwijkingen; Opsporen van ziekteveroorzakende genen; Prenatale diagnostiek en advisering; Diagnostiek in de vroege zwangerschap; Opsporen van bloederziekte; De speurtocht naar het gen voor cystische fibrose/mucoviscidose; Pre-implantatie diagnostiek; Grondslagen van de gentherapie; De eerste resultaten met gentherapie; Celtherapie.</i>	
I	Gebruik van dit lessenspakket	18
I	Pagina's om te kopiëren	21-32
	Genetische kaarten	21-23
	Cystic fibrosis (<i>Cystische fibrose, taaislijmziekte, mucoviscidose</i>)	24
	Duchenne spierdystrofie	26
	Ziekte van Huntington	28
	Werkblad 1	30
	Werkblad 2	31-32
	Verstoring van het Genoom	33
I	Appendix 1	
	Eugenetica	34
I	Appendix 2	
	Culturele context	36
I	Appendix 3	
	Overige bronnen	38
	Patiëntenverenigingen	39
I	Appendix 4	
	Enquête over Menselijke Genetica	40-41

World Wide Web

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Er zijn maar weinig gebieden die zich zo snel ontwikkelen als de biotechnologie. De EIBE Modules worden elektronisch gepubliceerd om ze te kunnen actualiseren en ze dan zo goedkoop mogelijk te verspreiden.

Deze pagina's (en de andere EIBE Modules) zijn overal ter wereld beschikbaar via het World Wide Web. Ze zijn te vinden onder:

<http://www.eibe.reading.ac.uk:8001>

Alle EIBE Modules op het World Wide Web zijn Portable Document Format (PDF) Files. Dit betekent dat de kwaliteit van de illustraties, kleuren, lettertypen en lay-out van deze documenten gehandhaafd blijft, ongeacht welke computer wordt gebruikt (Macintosh -inclusief Power PC, Windows, DOS of Unix platforms).

Bovendien zijn PDF-files kleiner dan de oorspronkelijke files, zodat het minder tijd kost om de documenten te downloaden. Om deze EIBE Modules te kunnen bekijken, is wel een programma van *Adobe Acrobat*[®] (Reader) nodig.

Het Reader programma van *Adobe Acrobat*[®] is gratis verkrijgbaar in diverse talen (Nederlands, Engels, Frans, Duits en Italiaans). Het kan worden gedownload van de EIBE of Adobe WWW site:

<http://www.adobe.com/>

Met behulp van deze software kunnen de EIBE Modules bekeken en uitgeprint worden. Verder is het mogelijk om rond te neuzen en rustig de documenten te doorzoeken.

NOTA BENE: *Adobe* en *Acrobat* zijn handelsmerken van Adobe Systems Incorporated die in bepaalde rechtsgebieden kunnen zijn gedeponereerd. *Macintosh* is een gedeponereerd handelsmerk van Apple Computer Incorporated.

Ontwikkelingsteam



- **Catherine Adley**
Universiteit van Limerick, Ierland.
- **Jan Frings**
Hogeschool van Arnhem en Nijmegen,
Nederland.
- **Wilbert Garvin** (Coördinator van de
Module)
The Queen's University, Belfast, Groot-
Brittannië.
- **Lisbet Marcussen**
Nyborg Gymnasium, Nyborg,
Denemarken.
- **Jill Turner**
University College, Londen,
Groot-Brittannië.
- **Paul E.O. Wymer**
The Wellcome Trust for Medical Science,
Londen, Groot-Brittannië.

Ontwerp, illustraties, vormgeving, additionele teksten en editing: Dean Madden, Caroline Shearer NCBE, The University of Reading, The United Kingdom, Jan Frings, Nederland.

© Copyright

Deze EIBE Module valt onder het copyright. De medewerkers van deze Module benadrukken hun recht om erkend te worden als copyright houders als omschreven onder sectie 77 van de Designs, Patents and Copyright Act, UK (1988).

Voor onderwijskundige doeleinden. Elektronische of schriftelijke kopieën van deze EIBE Module of pagina's mogen worden gemaakt voor klassikaal gebruik, onder voorwaarde dat de kopieën zonder kosten, of tegen reproductiekosten worden uitgedeeld, en dat de medewerkers van de Module worden erkend en genoemd als copyright houders.

Gebruik door derden voor andere doeleinden. Deze Module mag worden doorgegeven aan individuen voor *niet-commerciële* doeleinden, maar niet met behulp van elektronische distributielijsten, mailing lists (listserv), nieuwsgroepen, bulletin boards of ongeautoriseerde World Wide Web plaatsingen. Het is evenmin toegestaan om met andere bulkdistributie, toegangs- of reproductiemechanismen die een abonnement, of geautoriseerde individuele toegang vervangen, te gebruiken, of deze beperkingen anderszins te omzeilen.

Commercieel gebruik. Het gebruik van materiaal van deze Module voor commerciële doeleinden, zonder vooraf verkregen toestemming van de copyright houders, is streng verboden. Indien u dit materiaal voor commerciële doeleinden wenst te gebruiken, in zijn geheel of een deel ervan, of indien u het in de een of andere vorm wenst te publiceren, dan dient u contact op te nemen met:

EIBE secretariaat (Ute Harms)
p/a Institut für die Pädagogik der
Naturwissenschaften
Universität Kiel
Olshausenstraße 62
D-24098 KIEL 1, Duitsland
telefoon: +49 (0)4318803166
fax: +49 (0)4318803132
Email adres: harms@ipn.uni-kiel.de

Verantwoording en dank

We zijn Dr. Bernard Dixon dankbaar voor zijn toestemming voor het gebruik van delen uit '*Genetics and the understanding of life*' voor achtergrondinformatie bij deze module. *The Daily Telegraph* te Londen gaf toestemming hun enquête naar de publieke opinie over menselijke erfelijkheid te gebruiken. Professor Norman Nevin van de Northern Ireland Genetics Service van het Belfast City Hospital gaf waardevol commentaar op de eerste versie.

Dorte Hammelev (Frederiksberg HF Kursus, Kopenhagen, Denemarken), Wilbert Garvin (Northern Ireland Centre for School Biosciences, The Queen's University of Belfast, Groot Brittannië) en John Schollar (National Centre for Biotechnology Education, The University of Reading, Groot-Brittannië) organiseerden en leidden een multinationale workshop waar materiaal van deze module werd getest. De EIBE wil hen bedanken evenals leraren uit Denemarken, Ierland en Duitsland, die aan deze workshop deelnamen en zinvol commentaar gaven op het toen gegeven materiaal. Deze deelnemers waren:

Uit Denemarken: Lisbet Leonard, Lene Tidemann, Mario Bro Hassenfeldt, Greta Grønqvist, Jytte Jørgensen, Tinge Bing, Per Vollmond, Anker Steffensen.

Uit Ierland: John Lucey, Michael O'Leary, Bruno Mulcahy, Tim O'Meara, Tom Moloney, Brendan Worsfold, Frank Killelea.

Uit Duitsland: Ulrike Schnack, Werner Bährs, Jürgen Samland, Cristel Ahlf-Christiani, Erhard Lipkow, Hubert Thoma. Vanuit de EIBE: Eckhard R. Lucius, Catherine Adley, Jan Frings, Wilbert Garvin, Jill Turner, Dean Madden, John Schollar, Dorte Hammelev.

Over deze Module



In dit lessenpakket vindt u een rollenspel over genetische aandoeningen, samen met specifieke didactische informatie en diverse informatiebronnen.

Het pakket werd ontwikkeld door leerkrachten en onderwijsdeskundigen van verschillende Europese landen, met ondersteuning van DGXII van de Europese Gemeenschap en onder de auspiciën van EIBE, *the European Initiative for Biotechnology Education*.

Het EIBE-materiaal werd grondig uitgetest door verschillende leerkrachten over heel Europa.

Dit lessenpakket werd ontworpen om discussie in de klas te bevorderen. De gevolgen van genetische testen en onderzoek zijn immers diepgaand, zowel op menselijk als op maatschappelijk vlak. Enkele veel voorkomende problemen worden bestudeerd. Hoever de leerkracht in discussie gaat, wordt bepaald door zijn kennis van, inzicht in en vertrouwdheid met de problemen.

In een inleidend deel wordt achtergrondinformatie over de basisbeginselen van de menselijke genetica en over recente ontwikkelingen op het vlak van moleculaire genetica en geneeskunde gegeven.

Het rollenspel gaat over drie overerfbare aandoeningen: Cystic fibrosis (ook bekend onder de namen cystische fibrose, mucoviscidose en taaislijmziekte), Duchenne spierdystrofie en de ziekte van Huntington.

Belangrijke morele en ethische vragen kunnen gesteld worden in verband met de toepassing van wetenschappelijke en technologische kennis en vaardigheden in de menselijke genetica.

Problemen/vragen die door dit lessenpakket aangekaart kunnen worden zijn:

- geheimhouding en vertrouwelijkheid van genetische informatie
- waar ligt de grens tussen gezond en ziek?
- wat is 'normaal' in de menselijke genetica?
- toepassen van prenatale diagnose
- beëindigen van een zwangerschap (abortus) en de alternatieven
- vruchtbaarheids- en voortplantingsgenetica in verschillende culturen
- medische genetica en de rechten van anders/minder-validen

Enkele vragen die kunnen rijzen bij de toepassing van gentherapie:

- wie moet men eerst behandelen? (bijv. mensen die bijna dood zijn, waarvoor geen enkele hoop meer is; jonge en vitale mensen, die nog kunnen herstellen wanneer het misloopt; patiënten waarvoor de bestaande therapieën geen uitkomst bieden)
- zouden medici, als het mogelijk zou zijn, kenmerken zoals intelligentie en uiterlijk mogen veranderen?
- mogen we ooit gentherapie op de geslachtskiemcellen toelaten, en zo volgende generaties beïnvloeden?
- wie of welke organisatie zou belast moeten worden met de controle en de regelgeving van gentherapie?
- welke straffen zou men moeten treffen indien de voorschriften overtreden worden?

Al deze vragen en problemen (en nog vele andere) zijn van direct belang voor de leerlingen als leden van de huidige en toekomstige samenleving en als mogelijke toekomstige ouders. Leerkrachten hebben hier een belangrijke taak om deze zaken volledig en eerlijk te behandelen.

Het wordt aanbevolen aanvullende gegevens en materiaal voor de leerlingen achter de hand te hebben. Men kan zeer nuttige informatie verkrijgen bij organisaties (hulpgroepen) die mensen ondersteunen die direct getroffen werden door ernstige, erfelijke aandoeningen. Een overzicht van bestaande patiëntenverenigingen in België en Nederland vindt u in Appendix 3.

De klasactiviteiten in dit lessenpakket werden ontwikkeld door Wilbert Garvin, Director of the Northern Ireland Centre for School Biosciences at the Queen's University of Belfast, met hulp van Dr. Lorraine Stefani.

Vragen of opmerkingen die bij het uitproberen van het lessenpakket rijzen, zijn welkom en kunnen gestuurd worden naar

Liesbeth van de Grint,
Educatiecentrum voor Biotechnologie,
FEO
Hogeschool van Utrecht,
Postbus 14007
3508 SB Utrecht
Telefoon (030) 2547210
E-mail: Liesbeth.vd.Grint@feo.hvu.nl
of
Prof. Dr. Vic Damen / Marleen Van
Strydonck
Universiteit Antwerpen - Dept. DIKR
Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk.
Telefoon: 03 / 820 29 74 Fax: 03 / 820 29 75
E-mail: vdamen@uia.ua.ac.be resp.
mvstryd@uia.ua.ac.be

Verdere informatie omtrent EIBE (doelstellingen, contacten, andere lessenspakketten) kan ingewonnen worden bij Liesbeth van de Grint, Vic Damen of Marleen Van Strydonck (adressen zie hierboven) of via het WWW-net: <http://www.eibe.reading.ac.uk:8001/>.

Erfelijke afwijkingen



Cellen, chromosomen, genen en eiwitten

Mensen bestaan uit ongeveer 100.000 miljard cellen. In de meeste cellen zitten 23 paren *chromosomen*. Van elk paar komt oorspronkelijk één exemplaar van de ene en één exemplaar van de andere ouder vandaan. De chromosomen bestaan uit DNA (desoxyribonucleïnezuur) en *eiwitten*.

Afzonderlijke reeksen informatie in het DNA worden *genen* genoemd. Genen bevatten de informatie die voor de productie van eiwitten nodig is. Volgens een recente schatting heeft de mens tussen de 50 en 100 duizend genen.

Alle erfelijke eigenschappen worden door de genen gereguleerd. Soms is één enkel gen betrokken bij een bepaalde eigenschap, zodat het mogelijk is om het over het gen 'voor' die en die eigenschap te hebben. Er is bijvoorbeeld een apart gen 'voor' elk van de verschillende enzymen die betrokken zijn bij de spijsvertering. Vaker zijn waarneembare eigenschappen het resultaat van de interactie tussen vele samenwerkende genen en hun omgeving.

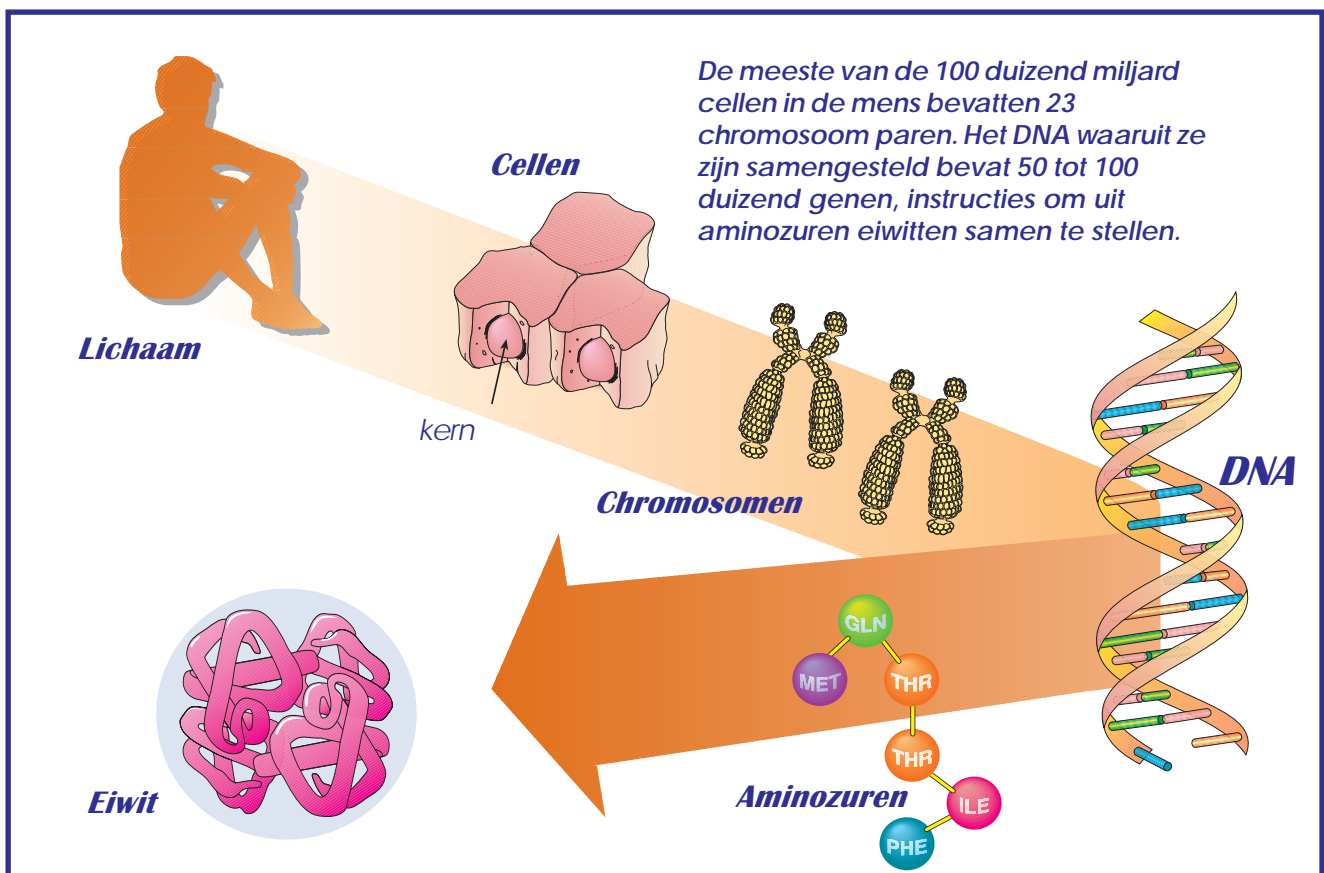
Intelligentie en lichaamslengte zijn voorbeelden van eigenschappen met zulke complexe interacties.

Verschillende vormen van genen

Elk gen kan in alternatieve vormen, *allelen*, voorkomen. Stel dat bijvoorbeeld de oogkleur door één gen zou worden bepaald. Dan zou er een vorm (of allel) zijn die zorgt voor blauwe ogen, een ander allel voor bruine ogen, een allel voor groene ogen, enzovoort. Voor alle genen erven we twee allelen, van iedere ouder één.

Sommige allelen zijn *dominant*; dan komt het effect van de eigenschap tot uiting ongeacht de aard van het andere allel op het bijbehorende chromosoom. Andere allelen zijn *recessief*; dan is het effect van de eigenschap alleen zichtbaar wanneer beide chromosomen het recessieve allel dragen.

Variaties in de genen ontstaan van nature door willekeurige mutaties. Sommige mutaties in het erfelijk materiaal kunnen schadelijk zijn, terwijl het effect van andere mutaties niet zo opvalt. Soms kunnen mutaties zelfs voordelig zijn. Er zijn bijvoorbeeld veel genen betrokken bij de productie van hemoglobine, het zuurstof dragende eiwit, in rode bloedlichaampjes. Een Finse winnaar van de gouden medaille voor het langlaufen op de Olympische Spelen had een allel waardoor hij een hoger gehalte aan hemoglobine in zijn bloed had dan de meeste mensen. Dit betekent dat duursporten hem (en zijn familieleden) gemakkelijker af gaan dan de gemiddelde mens.



Wat is een genetische afwijking?

Van ongeveer 4000 ziekten bij de mens wordt vermoed dat ze het gevolg zijn van veranderingen in een enkel gen. De meeste hiervan zijn zeldzaam, maar vele veroorzaken ernstig lijden en leiden vaak tot een vroege dood.

Hoewel de afzonderlijke genetische ziekten vrij zeldzaam zijn, is het totaal aantal betrokkenen aanzienlijk: ongeveer 2% van alle levend geboren per jaar. Vandaag de dag is er geen effectieve behandeling of genezing mogelijk. De meeste genetische ziekten blijven in de bevolking bestaan ten eerste doordat ouders genen aan hun kinderen doorgeven, ten tweede door het continu ontstaan van nieuwe mutaties. Niet alle genetische afwijkingen, die vaak erfelijke ziekten worden genoemd, zijn familie-gebonden. Soms veranderen het DNA of de chromosomen tijdens de vorming van de geslachtscellen (ei- en zaadcellen) of in de vroege ontwikkeling van het embryo. Een voorbeeld is het syndroom van Down, dat vertraging van geestelijke en lichamelijke ontwikkeling en andere veranderingen veroorzaakt. Het syndroom van Down ontstaat meestal door een fout tijdens de celdeling (meiose) waarna het kind

47 in plaats van 46 chromosomen heeft; chromosoom 21 is daarbij drie maal aanwezig (trisomie).

Aangezien genetische afwijkingen niet, zoals infectieziekten, kunnen worden 'opgelopen', geven sommige mensen er de voorkeur aan om dit verschil te benadrukken en te spreken van een syndroom of een functiestoornis. Er bestaat echter geen algemeen aanvaarde term voor veranderingen in het erfelijk materiaal.

Alle ziekten die veroorzaakt worden door veranderingen van één enkel gen hebben een duidelijk overervingspatroon, wat betekent dat het vaak mogelijk is om de kans te voorspellen dat iemand een bepaalde situatie zal erven. Er zijn drie overervingspatronen, één voor afwijkingen in recessieve allelen, één voor dominante allelen en één voor geslachtsgebonden allelen.

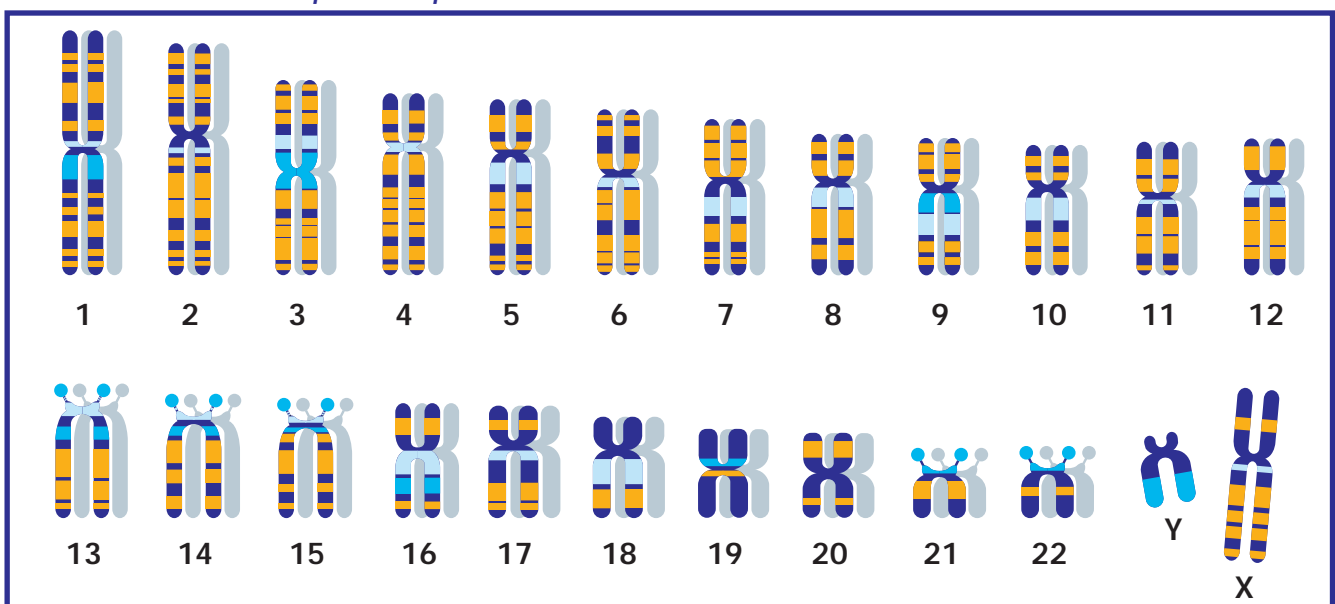
1. Afwijkingen in recessieve allelen

Sommige ziekteveroorzakende allelen zijn recessief; om ziek te worden moet de persoon twee van deze allelen dragen. Sikkelcelanemie treedt bijvoorbeeld pas op wanneer iemand twee kopieën van een bepaald allel van één van de hemoglobine genen ontvangt. Aangezien de veranderde vorm van het gen recessief is, is de persoon die slechts één kopie van dit allel heeft geërfd niet ziek - het mutante allel wordt gedomineerd door de partner op het andere chromosoom. In sommige situaties kunnen mensen met één sikkelcel-allel zelfs in het voordeel zijn. Ze zijn namelijk minder gevoelig voor malaria dan mensen met twee 'normale' allelen. Mensen met een kopie van een bepaald recessief allel worden soms 'dragers' genoemd. Ze hebben zelf geen last van de afwijking, maar kunnen het allel aan hun kinderen doorgeven. Deze kinderen zullen niet aan de ziekte lijden, tenzij ze eenzelfde allel van de andere ouder erven.

Hieronder: Onze genen zijn verpakt in 23 chromosoomparen.

In feite bezitten bijna alle cellen een complete set chromosomen. De twee grote uitzonderingen zijn volgroeide rode bloedlichaampjes (die geen chromosomen hebben) en de geslachtscellen (ei- en zaadcellen) die slechts een enkel set van 23 chromosomen dragen.

Mannen hebben een X en een Y chromosoom; vrouwen hebben twee X chromosomen. Kleuring met diverse kleurstoffen levert voor elk chromosoom een uniek bandenpatroon op.



Sikkelcelanemie

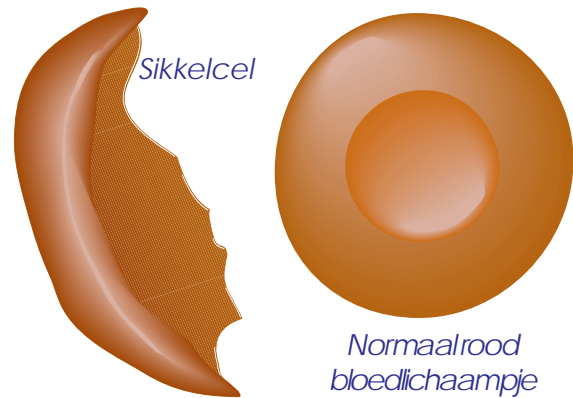
Eén van de meest voorkomende erfelijke ziekten is sikkelcelanemie. Mensen die lijden aan deze ziekte hebben rode bloedlichaampjes die van vorm veranderen als de zuurstofconcentratie laag wordt. Deze sikkelvormige cellen barsten vaak open of verstoppen de kleine bloedvaten, waardoor het weefsel zuurstofgebrek krijgt en de betrokken persoon lichte tot hevige pijnen lijdt. Er kunnen, vooral tijdens lichamelijke inspanning, extra complicaties optreden.

In 1949 traceerde de Amerikaanse scheikundige Linus Pauling deze sikkelcelziekte tot een specifieke verandering in de structuur van hemoglobine, het rode zuurstofdragende eiwit in het bloed.

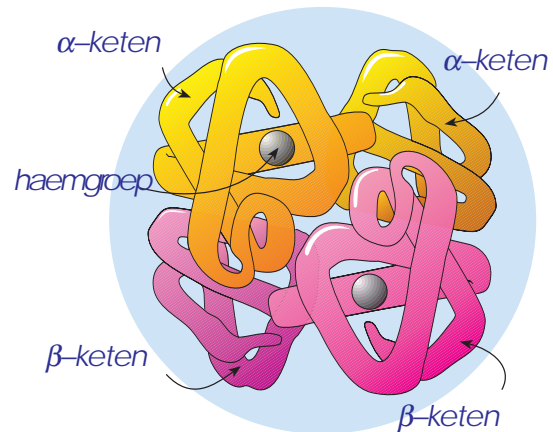
Hemoglobine A (A betekent adult, volwassen; er bestaat ook hemoglobine F, foetaal) bestaat uit twee α -ketens, elk 140 aminozuren lang, en twee β -ketens, elk met 146 aminozuren.

De enige verandering ten opzichte van de normale hemoglobine was de vervanging van een aminozuur, glutaminezuur (glu) door valine (val) op de zesde positie in de β -keten.

Rode bloedlichaampjes



Hemoglobine molecule



β -globine eiwitten

'Normale' aminozuurvolgorde

val-his-leu-thr-pro-glu-glu

Sikkelcel aminozuurvolgorde

val-his-leu-thr-pro-val-glu

2. Afwijkingen in dominante allelen

Als een ziekte door een dominant allel wordt veroorzaakt, wordt de persoon met één kopie al ziek. Als kinderen van deze persoon het betreffende allel ontvangen, zullen dezen ook de ziekte erven en 50% kans hebben om de ziekte aan hun nakomelingen door te geven.

Een speciaal probleem met ziektes die door een dominant allel worden veroorzaakt, is dat, als zij pas laat in het leven tot uiting komen, de ouders ongewild de ziekte aan hun kinderen doorgeven.

Dit is bijvoorbeeld het geval bij de ziekte van Huntington, die gekenmerkt wordt door een toename van onwillekeurige spierbewegingen en dementie vanaf dertigjarige leeftijd. De ziekte van Huntington wordt verderop in deze module in detail beschreven.

3. Geslachtsgebonden afwijkingen

Van de 23 chromosoomparen die de mensen hebben, is er één verbonden met het geslacht. Vrouwen hebben twee gelijkvormige X chromosomen, terwijl mannen een X en een kleiner Y chromosoom hebben. Recent onderzoek heeft aangetoond dat een enkel gen op het Y chromosoom het geslacht bepaalt; zonder dit gen ontstaat een vrouw. Ander genen die niets met het geslacht van doen hebben, bevinden zich ook op het X en Y chromosoom. Zulke genen worden soms beschreven als geslachtsgebonden. Erfelijke afwijkingen die veroorzaakt worden door veranderingen in het X chromosoom, zijn, hoewel zeldzaam, meer gebruikelijk bij mannen dan bij vrouwen. Ze worden vaak X-gebonden genoemd. Een voorbeeld: Een allel dat rood-groen kleurenblindheid kan veroorzaken, bevindt zich op het X chromosoom. Vrouwen worden maar heel zelden getroffen door de afwijking, aangezien het

kleurenblind-allel (als het aanwezig is) vaak wordt gemaskeerd door het gewone allel op het vergezellende X chromosoom. Mannen daarentegen hebben geen tweede X chromosoom, zodat ze een groter risico lopen om rood-groen kleurenblind te zijn.

4. Gecomplieerde afwijkingen

Incidentele afwijkingen die door veranderingen in afzonderlijke genen worden veroorzaakt, zijn betrekkelijk zeldzaam.

Afwijkingen als gevolg van interacties tussen meerdere genen en omgevingsfactoren komen vaker voor.

Het voorspellen van de overerving onder deze omstandigheden en het uiteen rafelen van de invloed van de genetische en de omgevingsfactoren (zoals roken, voedingspatroon, stress of blootstaan aan bepaalde chemicaliën) staat nog in de kinderschoenen. Het streven is om mensen die risico lopen te identificeren en ze te adviseren om de 'omgevingsfactoren' te vermijden die tot de ontwikkeling van de ziekte zouden kunnen leiden. De vrees bestaat dat werkgevers,

verzekeringsmaatschappijen en anderen die de betrekkelijke bijdrage van de genetische component niet begrijpen, overdreven zullen reageren en de betrokken individuen zullen discrimineren.

Opsporen van ziekteveroorzakende genen

Het analyseren van genetische verbanden (*linkage analysis*) is gebaseerd op de mate waarin bepaalde eigenschappen samen lijken over te erven. Het helpt bij het lokaliseren van de positie van mutante allelen op het menselijk genoom. Voor linkage analysis zijn grote aantallen individuen en diverse generaties nodig.

Daardoor is het veel moeilijker toepasbaar op de mens dan bijvoorbeeld op een fruitvlieg of erwtenplant. Niettemin zijn veel genen op deze manier gelokaliseerd en de volgorde van de DNA-basen bepaald. Dit maakt het mogelijk overeenkomstige DNA sondes (*probes*) te produceren die een daadwerkelijke identificatie mogelijk maken bij mensen die potentieel schadelijke genen dragen.

Veel ziekten, waarvan de genen nog niet zijn geïsoleerd, zijn globaal gelokaliseerd. Deze genen kunnen ook worden opgespoord met behulp van een DNA probe,



Enkele van de 4000 nu bekende genetische afwijkingen. Mendeliaanse overerving (bij recessieve, dominante en X-gebonden eigenschappen) gaat volgens een duidelijk overervingspatroon, terwijl het veel moeilijker is om het voorkomen van een incidentele of gecompliceerde afwijking te voorspellen.

Type van overerving	Afwijking/ziekte	Belangrijkste kenmerken	Moment waarop de symptomen zichtbaar worden
Incidenteel	Syndroom van Down	Mentale achterstand	Geboorte
	Syndroom van Klinefelter	Gebrekkige seksuele ontwikkeling	Geboorte
Autosomaal recessief	Taaitslijmziekte (NL)/ Mucoviscidose (B)/ Cystische fibrose/ Cystic fibrosis	Complicaties door een overdadig dikke slijmafscheiding, vooral in de longen en het darmkanaal	1 - 2 jaar
	Phenylketonurie Sikkelcelanemie	Geestelijke gebreken Chronische bloedarmoede, infecties, pijn of hemolyse	Geboorte Vanaf 6 maanden
	Tay-Sachs ziekte	Doofheid, blindheid, spasmen	3-6 maanden
	Thalassemie	Ernstige bloedarmoede, misvormingen aan het skelet	Vanaf 6 maanden
Autosomaal dominant	Familie-gebonden hypercholesterolemie	Hoog cholesterolgehalte leidt tot vroege hartinfarcten	20-30 jaar
	Ziekte van Huntington	Ongecoördineerde bewegingen, dementie	35-45 jaar
	Veelblazige nierziekte	Blaasjes in lever, alvleesklier, milt, nieren	40-60 jaar
X-gebonden	Hemofilie	Slecht stollend bloed. Blauwe plekken en overmatig bloeden na verwonding	Vanaf 1 jaar
	Duchenne spierdystrofie	Spierafbraak	1-3 jaar
	Syndroom van Lesch-Nyhan	Mentale vertraging, zelfverminking	Geboorte
Gecomplieerd (vaak met een grote genetische bijdrage)	Astma	Ademhalingsproblemen	Geboorte
	Hartinfarct	Aderen vernauwen zich wat kan leiden tot een hartstilstand	Middelbare leeftijd

maar met minder zekerheid. Een recent succes betreft de ziekte van Huntington, een verwoestende ziekte, die zich meestal openbaart tussen de 30 en 50 jaar en waarbij de patiënt lijdt aan onwillekeurige bewegingen van de ledematen, mentale achteruitgang en een vroege dood. In 1983 rapporteerden Jim Gusella en zijn collegae in het Massachusetts General Hospital in Boston dat zij een merkggen (goed traceerbaar gen) hadden gevonden dat dicht bij het allel voor de ziekte van Huntington op chromosoom 4 lag. Vervolgens konden zij, na 10 jaar minitieuus onderzoek samen met hun collegae aan de University of Wales College of Medicine in Engeland melden dat ze de precieze locatie van het Huntington allel hadden ontdekt.

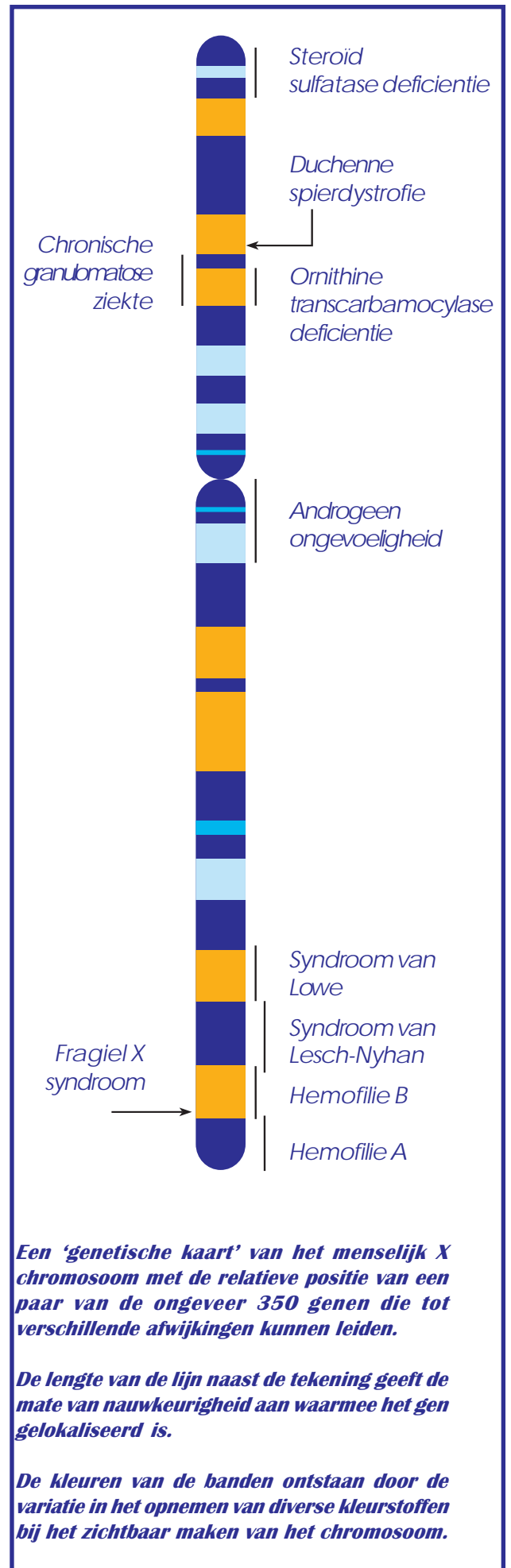
Hoewel dit een grote vooruitgang opleverde bij het opsporen van de ziekte, veroorzaakte het ook een dilemma. In het verleden moesten kinderen van een persoon met de ziekte, met zelf 50% kans om de ziekte te ontwikkelen, gewoon wachten tot ze op middelbare leeftijd kwamen om te zien of zij ook getroffen waren. Nu konden ze kiezen voor een test, maar zouden dan mogelijk verder moeten leven met de gedachte dat ze later in hun leven deze verschrikkelijke ziekte zouden krijgen.

Net zoals de ziekte van Huntington, zijn veel genetische afwijkingen ernstige en ellendige aangelegenheden, die niet kunnen worden genezen of behandeld. Met het opsporen van de betrokken genen kunnen wetenschappers proberen te achterhalen wat de ziekte precies veroorzaakt en welk effecten het door het gen geproduceerde eiwit heeft. Het opsporen helpt ook bij de ontwikkeling van diagnostische testen, zowel voor de ongeboren foetus, als voor reageerbuisbaby's of volwassenen.

Prenatale diagnostiek en advisering

Met prenatale diagnostiek spoort men die individuen op die een allel dragen dat tot een ziekte kan leiden. Genetische advisering (sinds 1991 in Nederland, Leiden) is het geven van informatie aan individuen en paren over genetische afwijkingen, de kans om kinderen met zo'n afwijking te krijgen, de ernst van de afwijking en de mogelijkheden. Dit stelt de toekomstige ouders in staat om goed geïnformeerde keuzes te maken; om wel of geen kinderen te krijgen, of om het risico te vermijden dat de kinderen getroffen zullen worden door te kiezen voor het gebruik van donor ei- of zaadcellen, of om op de gebruikelijke manier door te gaan, maar *eventueel* de zwangerschap te beëindigen als prenatale testen laten zien dat de foetus de ziekte zal ontwikkelen.

Vragen die samenhangen met de prenatale diagnostiek zijn: wie moeten getest worden, wanneer, en voor welke afwijkingen? Welke achtergrondkennis is nodig om ervoor te zorgen dat de betrokkenen de resultaten van de test volledig zullen begrijpen inclusief de consequenties? Een bijkomend probleem is dat er conflicten kunnen rijzen betreffende medische geheimhouding omdat genetische afwijkingen gevolgen kunnen hebben voor familieleden van de betrokkene.

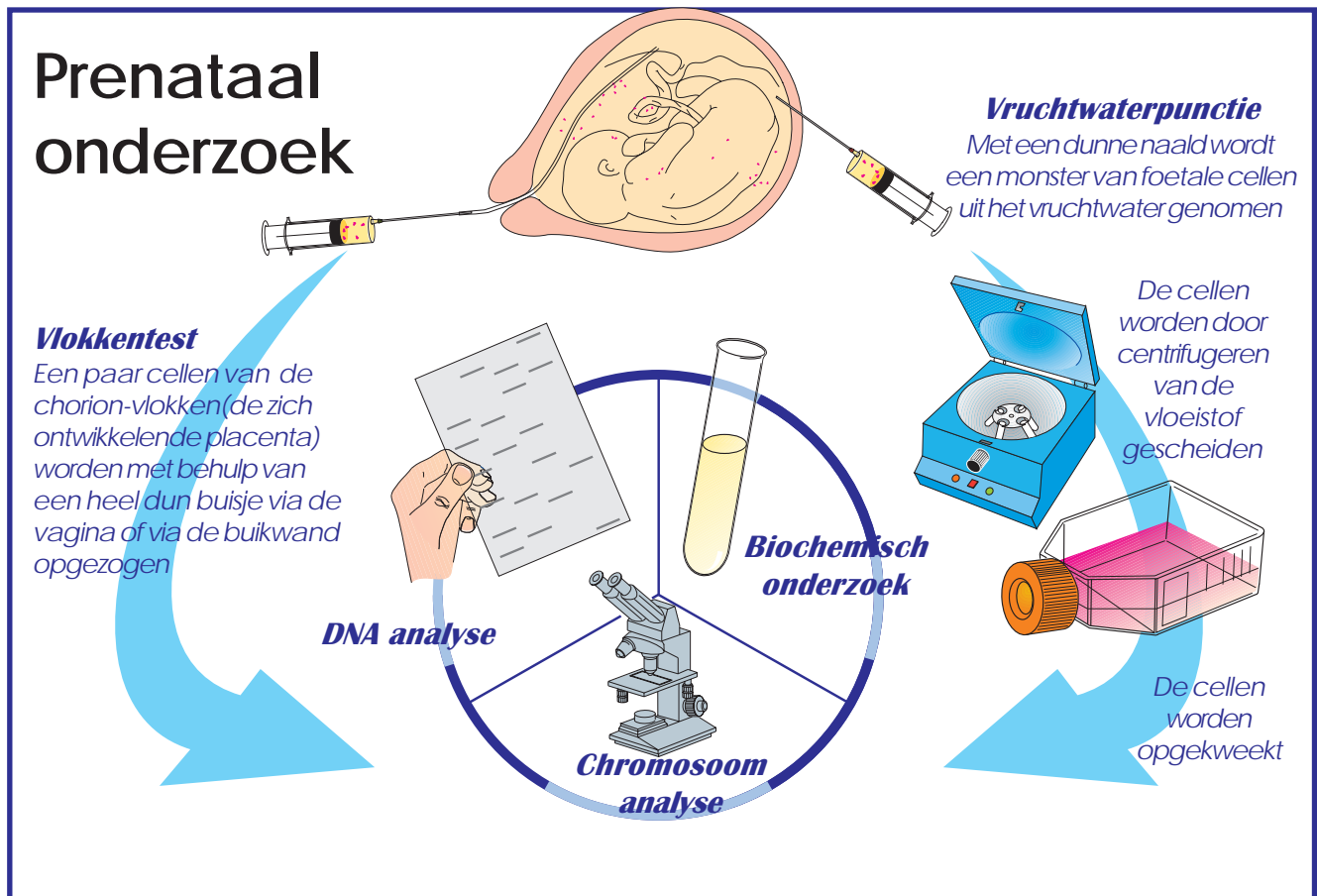


Een 'genetische kaart' van het menselijk X chromosoom met de relatieve positie van een paar van de ongeveer 350 genen die tot verschillende afwijkingen kunnen leiden.

De lengte van de lijn naast de tekening geeft de mate van nauwkeurigheid aan waarmee het gen gelokaliseerd is.

De kleuren van de banden ontstaan door de variatie in het opnemen van diverse kleurstoffen bij het zichtbaar maken van het chromosoom.

Prenataal onderzoek



Diagnostiek in de vroege zwangerschap

Er zijn momenteel twee manieren om bij vroege embryo's erfelijke ziekten op te sporen. Bij de eerste aanpak, die bij het opsporen van een ziekte als cystic fibrosis (taaislijmziekte of mucoviscidose) kan worden toegepast, wordt het gen dat voor de afwijking verantwoordelijk is opgespoord, of op zijn minst een merkgene dat er nauw mee is verbonden. Door de foetale cellen vroeg in de zwangerschap op dat gen of het merkgene te onderzoeken (screenen), kan de ziekte worden voorkomen door de zwangerschap te beëindigen. Bij de tweede aanpak worden vroege embryo's die buiten het lichaam zijn geproduceerd, gescreend voor het gen of het merkgene en wordt een embryo geïmplant dat het defecte gen niet bevat (pre-implantatie diagnostiek).

Prenatale diagnostiek wordt meestal aangeboden aan familieleden in een familie met een erfelijke ziekte, aan een paar dat al een kind met een aangeboren afwijking heeft, of aan ouders die relatief oud zijn (waardoor een grotere kans bestaat dat ze een kind met de ziekte van Down zullen krijgen). Prenatale diagnostiek kan resultaten opleveren die ofwel de ouders gerust stellen ofwel hen zekerheid biedt, op grond waarvan ze een beslissing kunnen nemen.

Een **vruchtwaterpunctie** wordt uitgevoerd vanaf tien weken na de bevruchting. Een beetje vruchtwater wordt met een naald uit de baarmoeder

gehaald en cellen die door de huid van de foetus zijn afgescheiden, worden opgekweekt. De chromosomen worden geanalyseerd om uitsluitend te geven over ziekten zoals het syndroom van Down.

Met hetzelfde doel is meer recent de **vlokkentest** (chorion biopsie) geïntroduceerd. Kleine stukjes weefsel van de zich ontwikkelende placenta (chorionvlokken) worden direct met een heel dun buisje weggehaald. De meeste onderzoekscentra nemen een vlokkentest na 10 weken af. Aangezien de cellen afkomstig zijn van de bevruchte eicel, levert het onderzoek bijna altijd betrouwbare genetische informatie over foetus op. Beide technieken hebben als nadeel dat ze de kans op een miskraam een klein beetje vergroten.

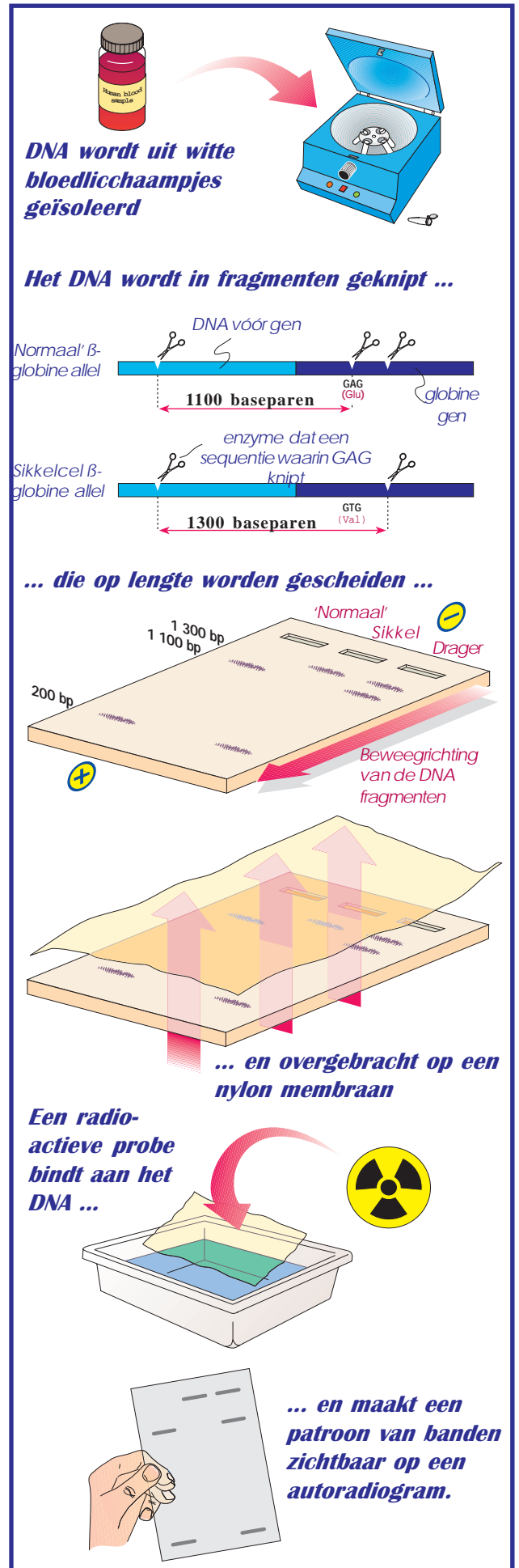
Met deze methoden kan ook het geslacht van de foetus worden bepaald. Het is natuurlijk mogelijk dat de ouders de resultaten gebruiken om op niet-medische gronden het geslacht van hun kind te bepalen. Het belangrijkste doel is echter om ze te helpen bij de beslissing als de moeder een grote kans heeft om een kind te baren met een X-gebonden afwijking. In bepaalde situaties is de kennis van het geslacht nuttig, bijvoorbeeld wanneer er geen specifiekere testen beschikbaar zijn voor bepaalde X-gebonden afwijkingen.

Opsporen van bloederziekte

De Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) heeft voorspeld dat rond het jaar 2000 ongeveer 7% van de wereldbevolking drager zal zijn van de belangrijkste vormen van bloedziekten. Dit zijn ernstige aandoeningen, die berusten op het onvermogen van het afwijkende hemoglobine om op een normale manier zuurstof naar de weefsels te transporteren. Het is de meest voorkomende genetische afwijking. Aangezien er vandaag de dag nog geen goede behandeling voorhanden is, blijven in de nabije toekomst prenatale diagnostiek en het opsporen van dragers belangrijke elementen in de strijd tegen deze ziekte. In sommige gevallen, zoals bij sikkelcel-hemoglobine, is een afwijking in de structuur van het hemoglobine molecule de boosdoener. Thalassemie daarentegen treedt op wanneer één of meer van de vier globine ketens, die samen het molecule vormen, in een verminderde hoeveelheid wordt geproduceerd, waardoor de verhouding tussen de ketens uit balans raakt. Er zijn meer dan 90 verschillende mutaties ontdekt die één zo'n situatie veroorzaken: β -thalassemie.

In de diagnose van hemoglobineziekten is recent enorme vooruitgang geboekt. Veel van het baanbrekende werk is uitgevoerd door Sir David Weatherall en collega's aan het John Radcliffe Hospital in Oxford. Deze vooruitgang in de genetische diagnostiek bouwt voort op oudere technieken waarmee abnormale vormen van hemoglobine in de rode bloedlichaampjes, die met een naald uit de placenta of navelstreng werden

Southern blotting (genoemd naar de uitvinder Ed Southern) is een eenvoudige test die bruikbaar is voor bijvoorbeeld het maken van een diagnose van een afwijking zoals sikkelcel-anemie. Eerst wordt DNA geïsoleerd uit de witte bloedlichaampjes van de patiënt. Dit wordt vervolgens blootgesteld aan een restrictie-enzym dat de codering voor glutaminezuur (glu) herkent, dat in normaal hemoglobine aanwezig is, maar door een valine (val) is vervangen in het sikkelcel hemoglobine molecule. De ontstane DNA fragmenten worden gescheiden op grootte en behandeld met een probe voor een stukje van het normale gen. Als het hemoglobine van de patiënt normaal is, splitst het in twee fragmenten, die elk een stuk van het gen bevatten. De DNA probe bindt aan beide en aangezien de probe licht radioactief is gemaakt, kunnen deze twee fragmenten als twee zwarte banden op een fotografische film worden gedetecteerd. Als het hemoglobine van een sikkelcel patiënt is, wordt het door het enzym niet in tweeën geknipt en verschijnt slechts één band.



gehaald, zijn geïdentificeerd. Hoewel deze oudere methoden effectief waren (met bijvoorbeeld als resultaat een opmerkelijke afname in het aantal nieuw geboren met b-thalassemie in Griekenland), konden ze niet eerder gebruikt worden dan vanaf de vierde maand van de zwangerschap.

Met de concentratie op de genen, in plaats van op het hemoglobine molecuul dat ze produceren, kunnen onderzoeken worden uitgevoerd voordat er bloedlichaampjes aanwezig zijn. De eerste keer dat van dit voordeel gebruik werd gemaakt, eind jaren 70, was bij een vruchtwaterpunctie omstreeks de derde maand. Later, begin jaren 80, is ook de eerste succesvolle diagnose met behulp van de vloktest, vanaf de tweede maand, gesteld. In sommige gevallen, als een specifieke DNA probe aanwezig is, is prenatale diagnostiek relatief simpel. In andere gevallen moeten complexere methoden worden gebruikt.

De speurtocht naar het gen voor cystic fibrosis (cystische fibrose, taaislijmziekte of mucoviscidose)

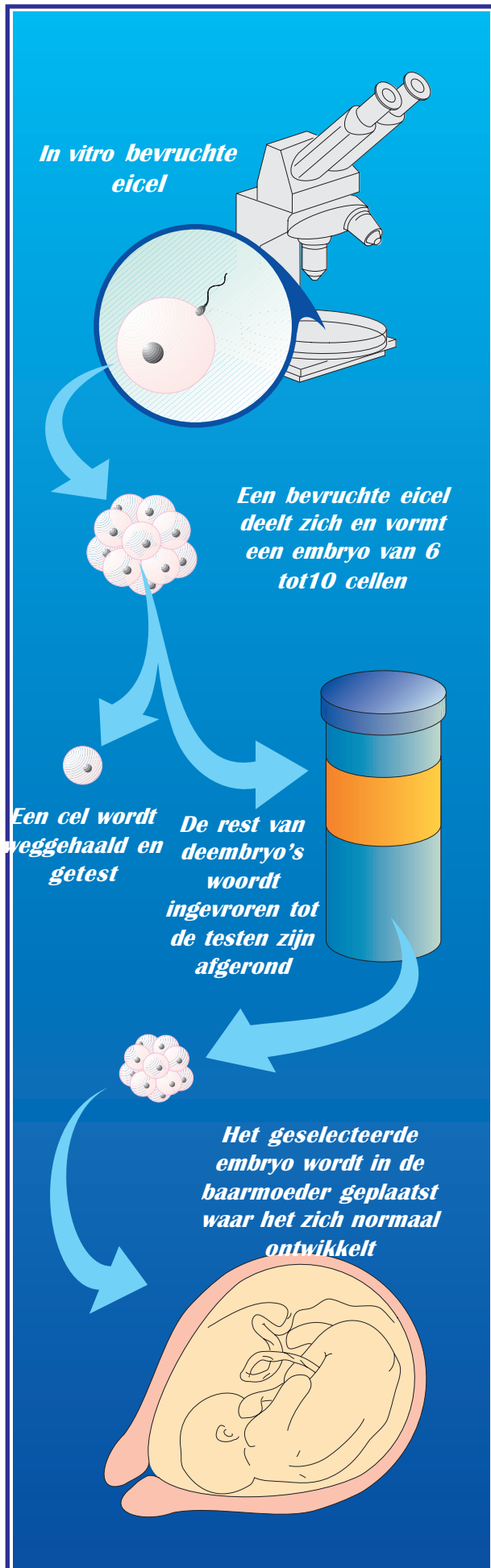
In 1989 berichtten onderzoekers van het Hospital for Sick Children in Toronto en van de universiteiten van Toronto en Michigan dat zij het mutante gen dat verantwoordelijk is voor de taaislijmziekte, in België bekend onder de naam mucoviscidose, (in het Engels; cystic fibrosis, afgekort CF) hadden gelokaliseerd. Dit was de kroon op het werk voor Lap-Chee Tsui en zijn collegae en hun elegante, maar zeer bewerkelijke, techniek. Zij gebruikten familieleden met de ziekte als uitgangsmateriaal om met behulp van linkage analysis het gen op chromosoom 7 te lokaliseren (in 1985) en om daarna met veel moeite de plaats van de ziekte zelf binnen het gen te bepalen.

De ontdekking in Toronto leidde snel tot de ontwikkeling van een genetische probe voor de CF mutatie. Naast het direct gebruik van de probe binnen de betrokken families leek deze ook snel te kunnen worden ingezet in grote screening programma's voor de hele bevolking. Deze hoop werd getemperd toen het net geïdentificeerde mutante gen in slechts ongeveer driekwart van de CF patiënten werd gevonden. Een daaropvolgende identificatie van andere mutanten (er zijn er nu meer dan 450 bekend) heeft het mogelijk gemaakt om 85-95% van de dragers te identificeren, afhankelijk van raciale en etnische achtergrond. Hiermee begint het screenen van de bevolking reële vormen aan te nemen.

Pre-implantatie diagnostiek

Ook embryo's die in vitro zijn bevrucht (IVF of in vitro fertilisatie, reageerbuisbevruchting) zijn sinds kort onderwerp van genetisch onderzoek. Deze methode om embryo's te verkrijgen was oorspronkelijk ontwikkeld om bepaalde onvruchtbare paren in staat te stellen een (reageerbuis)baby te krijgen. Met pre-implantatie diagnostiek kunnen gezonde embryo's worden opgespoord en in de moeder worden geplaatst, geïmplant. Zij is dan zeker van een zwangerschap zonder risico op bepaalde erfelijke ziekten en nog een aantal andere afwijkingen. Het begon er mee dat Robert Winston en collegae in London lieten weten dat ze in staat waren om één enkele cel af te nemen van zeer vroege (uit 6 tot 10 cellen bestaand) embryo's. Daaraan kon dan het geslacht bepaald worden door te screenen op een stukje DNA-sequentie die typisch is voor het Y chromosoom. Hun bedoeling was hulp te bieden aan paren die al een ervaring met een geslachtsgebonden ziekte hadden. Het verwijderen van die ene cel was niet schadelijk voor de rest van het embryo. Nadeel van deze techniek was dat een gezonde jongen niet gegarandeerd kon worden; de moeder kreeg alleen een meisjes-embryo geïmplant. Het alternatief was dat onderzoek naar geslachtsgebonden afwijkingen later, tijdens de zwangerschap, moest plaats vinden. Als dan na een geslachtsbepaling met behulp van een vruchtwaterpunctie of vloktest het kind een jongetje bleek zou abortus een consequentie kunnen zijn. Dat kon met deze techniek worden voorkomen. Later heeft Winston, samen met Bob Williamson en andere collegae, deze techniek toegepast bij het lokaliseren van CF en de Duchenne spierdystrofie. Oorspronkelijk zochten zij merker-genen dicht bij de mutaties die verantwoordelijk waren voor CF en bij een deel van de sequentie coderend voor dystrofie, die bij mutatie Duchenne spierdystrofie veroorzaakt. Daarmee werd het mogelijk te screenen op andere dan geslachtsgebonden afwijkingen (zoals CF). Maar ook werd het hiermee mogelijk embryo's te selecteren die wel mannelijk waren, maar die *niet* getroffen waren door geslachtsgebonden afwijkingen zoals Duchenne spierdystrofie.

Pre-implantatie diagnostiek. Van een vroeg embryo in het achtcellig stadium wordt een monster (biopsie) genomen. Tijdens het testen van het monster, wordt de rest van het embryo bewaard - om te worden geïmplant als de testen aantonen dat het embryo geen ernstige genetische afwijkingen heeft. Daar de cellen in zo'n vroeg stadium nog niet zijn gedifferentieerd, beschadigt het verwijderen van een cel de rest niet en kan de ontwikkeling vervolgens normaal doorgaan.



Grondslagen van de genterapie

Tot voor kort was het uitsluitend mogelijk om de symptomen van een erfelijke ziekte te onderdrukken. Hiermee kon slechts een fractie van de betrokkenen een normaal leven leiden.

Genterapie is het, in de levende cel, repareren of vervangen van de ziekte-veroorzakende genen of de introductie van actieve allelen naast de nadelige of inactieve allelen. Hiermee hopen artsen voor het eerst genetische afwijkingen effectief te kunnen behandelen. Genterapie is in verschillende landen door de regeringen toegestaan en hoewel het werk nog in de kinderschoenen staat, zijn de resultaten bemoedigend.

In alle testen tot nu toe zijn bij de betrokken individuen functionerende genen aan de niet functionerende toegevoegd (daarmee is het werk momenteel beperkt tot afwijkingen die door recessieve allelen worden veroorzaakt). Een alternatief zou zijn om het slecht functionerende gen te veranderen om de onjuiste boodschap te corrigeren. Hoewel dit minstens net zo moeilijk lijkt als het vervangen van een gebrekkig gen, is het gelukt om genetische sequenties in verschillende typen *in vitro* gekweekte zoogdiercellen te veranderen.

Welke techniek ook wordt gebruikt, het functionerende allel moet worden ingebracht in (of veranderd binnen) cellen in het aangetaste weefsel. Dit is eenvoudiger bij weefsels zoals bloed en beenmerg, welke kunnen worden verwijderd, in een laboratorium behandeld en terug ingespoten, dan voor weefsels zoals lever, long en hersenen. Tot nu toe is het genetisch materiaal in de lichaamscellen gebracht door speciaal gemodificeerde virussen of omsloten in kleine vetdruppels (liposomen).

Al deze handelingen hebben uitsluitend betrekking op de lichaamscellen van de betrokken personen (*somatische genterapie*). Er is nog geen poging gedaan, noch toestemming gegeven voor de genetische verandering van de geslachtscellen of het embryo (*germ-line therapie* of *kiembaan genterapie*). Zulke veranderingen zouden directe gevolgen kunnen hebben voor de toekomstige generaties. Op het moment wordt de kiembaan genterapie onacceptabel gevonden, aangezien er zo weinig bekend is over mogelijke consequenties en gevaren. Het zou bijvoorbeeld wel eens onplezierig kunnen uitpakken als alle mogelijke dragers uit de bevolking worden verwijderd, aangezien in sommige omstandigheden ogenschijnlijk schadelijke allelen in een ander opzicht voordelig kunnen blijken (zoals dragers van sikkelcelanemie minder vatbaar voor malaria zijn).

De eerste resultaten met gentherapie

De eerste resultaten binnen het genterapeutisch onderzoek, kwamen van onderzoeken naar vier verschillende genetische afwijkingen.

In 1993 deelden onderzoekers uit Oxford en Cambridge (Engeland) mee dat ze longcellen van muizen met een kunstmatig geïnduceerde CF hadden hersteld. Ze hadden dit gedaan door kopieën van het CFTR gen in liposomen in te pakken en in de longen te brengen. De liposomen fuseerden met de celmembranen, waarna het DNA in de cel het defect kon corrigeren. Kort hierna zijn proeven met mensen begonnen en is er enig succes in symptoombestrijding gerapporteerd. Met deze therapie is echter geen echte genezing mogelijk.

Het tweede succes kwam toen onderzoekers erin slaagden om een normaal gen te plaatsen in bepaalde witte bloedlichaampjes van een patiënt met Leucocyten Adhesie Deficiëntie (LAD). LAD is een zeldzame genetische afwijking waarbij de slachtoffers worden blootgesteld aan steeds

terugkerende, levensgevaarlijke infecties.

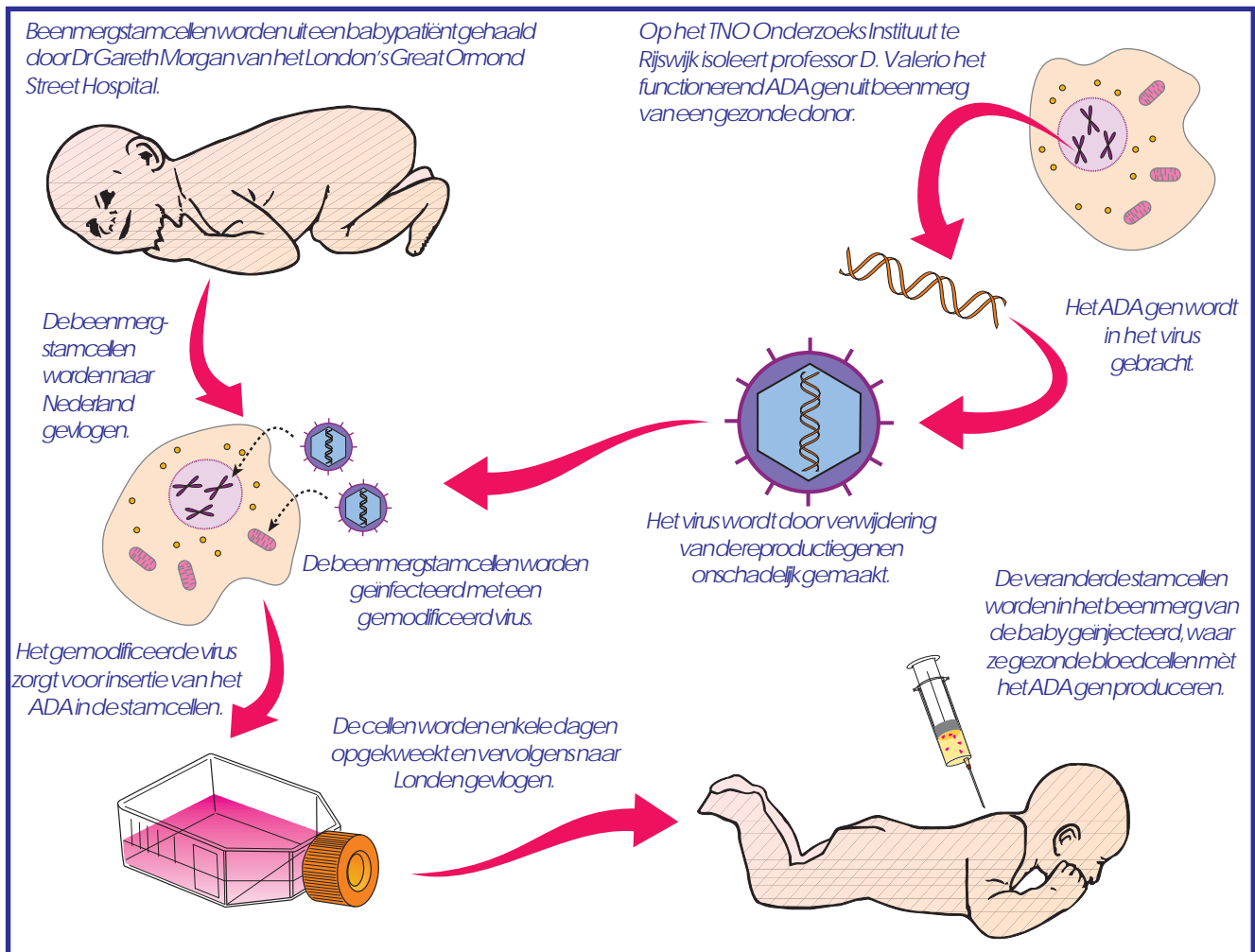
Met een virus als vector introduceerden de onderzoekers een normaal allel ter compensatie van het allel dat voor de ziekte verantwoordelijk was. Het allel kwam tot expressie en zorgde ervoor dat de cellen zich normaal gedroegen.

Er wordt nu geprobeerd om het gen over te brengen naar de stamcellen (daar worden alle witte bloedlichaampjes aangemaakt). Hieruit zouden dan nieuwe populaties normale witte bloedlichaampjes kunnen ontstaan.

De derde succesvolle aanpak komt van French Anderson en collegae van het National Cancer Institute en het National Heart, Lung and Blood Institute in Bethesda, USA. Hier is het doel om de behandeling van kanker patiënten op lange termijn te verbeteren met behulp van bepaalde witte bloedlichaampjes van de patiënt tezamen met Interleukine -2. Deze natuurlijke stof stimuleert de groei van witte bloedlichaampjes, en daarmee de aanval op lichaamsvreemde stoffen.

De onderzoekers namen witte bloedlichaampjes

Hieronder: In 1991 werd in Italië gentherapie toegepast voor de bestrijding van Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID). In het jaar daarna begonnen ook de artsen in London's Great Ormond Street Hospital met medewerking van het TNO instituut in Rijswijk met gentherapie voor SCID. De behandeling hield in dat een niet-functionerende gen voor het enzym (ADA) werd vervangen. Het gen werd geplaatst in beenmergstamcellen, zodat de hiervan afkomstige bloedlichaampjes ADA zouden produceren.



van patiënten die aan melanoom (een kwaadaardige donkere huidtumor) in een vergevorderd stadium leden. Vervolgens gebruikten ze een virus om een gen met resistentie tegen een bepaald antibioticum in de kern te brengen. Dit maakte het mogelijk de overleving en het gedrag van de cellen, na het terug inspuiten in de patiënt te bestuderen. Dit inleidende experiment wordt nu vervolgd met pogingen om de tumor-vernietigende capaciteit van de witte bloedlichaampjes te vergroten, door ze genen te geven zorgen voor een overmaat van een belangrijk eiwit, genaamd tumor necrose factor.

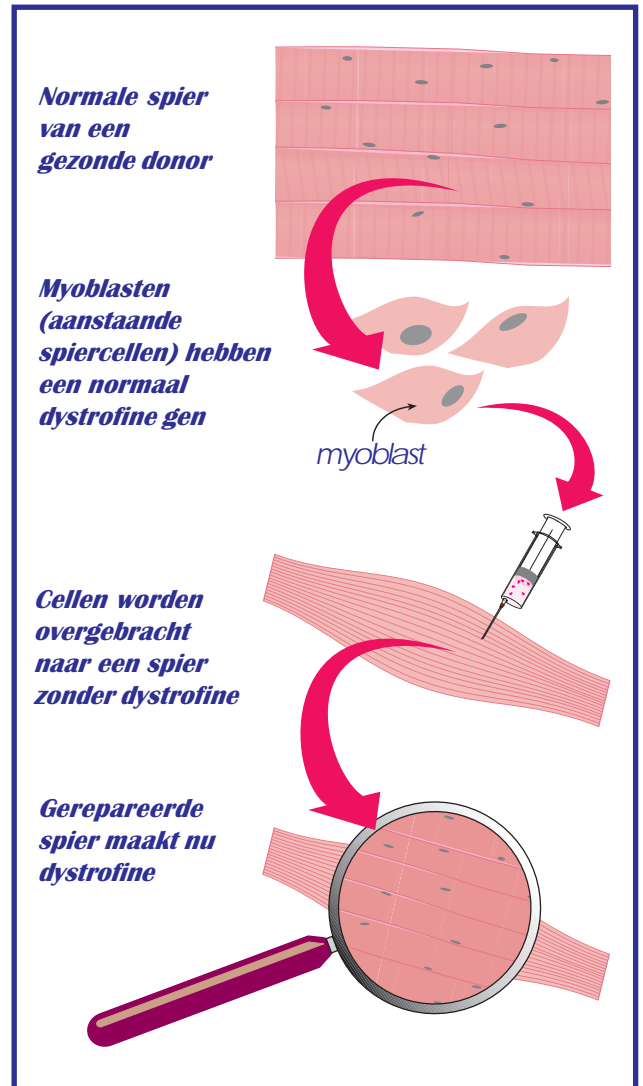
Het vierde doel is de zogeheten Severe Combined Immunodeficiency Disease (SCID) (letterlijk: Ernstige Gecombineerde Immunodeficiëntie Ziekte), een zeldzame afwijking die elk jaar bij ongeveer 40 kinderen wordt geconstateerd. Bij de helft van de patiënten is het gen voor het enzym adenosine deaminase (ADA) defect, waardoor het immuunsysteem niet in staat is het lichaam tegen aanvallende micro-organismen te beschermen. Pogingen om de afwijking te bestrijden begonnen in 1990 in de USA met het weghalen van witte bloedlichaampjes van de patiënt, het introduceren van het normale gen dat voor het enzym codeert en het terug inbrengen van de cellen. Een meer geavanceerde benadering, waarbij gemodificeerde stamcellen werden gebruikt- en zo de noodzaak voor herhaling van de transplantatie verdween- werd mogelijk toen in 1983 bij TNO in Rijswijk het ADA-gen werd geïsoleerd door een team onder leiding van D. Valerio.

Bij ziekten die worden teweeg gebracht door één enkel gen biedt genterapie perspectief zoals bij: andere immunodeficiëntie ziekten; hypercholesterolemie (vervanging van een receptor eiwit); hemofilie (factor IX en VIII); fenyktonurie (waar het enzym fenylalanine hydroxylase ontbreekt); syndroom van Hurler (waar bij het α - iduronisase enzym betrokken is); thalassemie en de sikkelcelziekte (waar het β -globine gen defect is).

Celtherapie

Celtherapie is het op de juiste plek in de patiënt injecteren van cellen van een niet aan de ziekte lijdende donor. Ook cellen van een aan de ziekte lijdende donor kunnen worden gebruikt, na een genetische modificatie in kweek.

In april 1995 werd door artsen van het Institut Pasteur in Parijs een plan gelanceerd om met behulp van celtherapie het syndroom van Hurler te bestrijden. Het idee is een kopie van een ontbrekend gen voor een enzym te transplanteren in weggehaalde huidcellen van zes babypatiënten. De veranderde cellen zullen met collageen aan elkaar gebonden worden en dan in het buikvlies worden teruggebracht. De verwachting is dat de geïmplanteerde cellen α - iduronisase zullen



Hierboven: Mogelijk gebruik van celtherapie om de symptomen van Duchenne spierziekte te verlichten.

uitscheiden. Zonder dit enzym zullen de organen, botten, zenuwen en hersenen ernstig worden beschadigd en zullen de baby's zeer jong overlijden.

Bij Duchenne spierdystrofie (DMD) produceren de cellen het eiwit dystrofine niet. Gezonde cellen zouden kunnen worden gekweekt en dan in de spieren van de patiënt worden ingespoten. Aangezien de geïnjecteerde cellen normale kopieën van het dystrofine gen zouden bevatten, zouden zij genoeg dystrofine moeten produceren om verdere afbraak van de spiervezels tegen te gaan. Dit type behandeling zou wel eens de enige manier kunnen blijken te zijn om in de nabije toekomst DMD te behandelen, aangezien het dystrofine gen te groot is om het met de huidige technieken te transplanteren. Celtherapie zou misschien ook wel gebruikt kunnen worden voor ziekten zoals kanker en AIDS, en chronische aandoeningen zoals diabetes.

Gebruik van dit lessenpakket



Het lessenpakket bevat een rollenspel en wil hiermee de leerlingen informeren over drie ernstige erfelijke aandoeningen: cystische fibrose of cystic fibrosis (in België bekend als mucoviscidose, in Nederland als taaislijmziekte), Duchenne spierdystrofie, de ziekte van Huntington. Deze drie ziekten volgen respectievelijk een autosomaal recessieve, X-gebonden en een autosomaal dominante overervingswijze.

De leerlingen ‘spelen’ de rol van potentiële ouder die drager is van de bewuste aandoening. Als ouder moeten zij dan belangrijke beslissingen nemen, samen met hun partner. Dit betekent dat zij goed op de hoogte moeten zijn om o.a. volgende beslissingen te kunnen nemen over: al of geen kinderen, prenatale diagnose, beëindigen van de zwangerschap en eventuele andere keuzen.

Deze oefening kan ook tot het inzicht leiden dat wetenschappelijke ontdekkingen in een bredere sociale, ethische en politieke context moeten bekeken worden. Het kan de leerlingen ook helpen om meer over de waarden en attitudes van zichzelf en anderen te leren; het kan hen ook helpen om communicatieve vaardigheden en vertrouwen te ontwikkelen.

Deze oefening is niet strikt afgebakend. Afhankelijk van het niveau van de leerlingen wordt meer of minder (wetenschappelijke) informatie verstrekt. De leerkracht kan ook andere genetische aandoeningen kiezen die dan eventueel meer geschikt zijn voor zijn leerlingen (bijv. sikkelcelanemie)

Omggaan met gevoelige materie

Leerkrachten moeten nagaan of een ernstige erfelijke aandoening voorkomt bij leerlingen, hun verwanten of goede vrienden voor met dit lessenpakket te starten. Dit kan gevoelig liggen.

Men zou de klas(sen) kunnen vragen of iemand bekend is met de te bespreken aandoeningen en dit dan verder, individueel, onderzoeken. Men kan ook de vragenlijst gebruiken (Appendix 4); uit de antwoorden

kan men dan eventueel afleiden of leerlingen persoonlijk betrokken zijn. Handel steeds met de nodige voorzichtigheid en indien nodig geheimhouding. De klas of groep moet een sfeer ontwikkelen van vertrouwen en niet-veroordelen.

Doelstellingen

Bij leerlingen en leerkrachten meer begrip/kennis opwekken

- over de eigenschappen en de effecten van sommige erfelijke aandoeningen;
- over nieuwe technologieën voor genlokalisatie, prenatale diagnose en drager-onderzoek;
- over sommige problemen die ontstaan door de (nieuwe) ontwikkelingen in menselijke genetica.

Voorbereidend werk

Leerlingen: lezen en begrijpen van de informatie over de drie erfelijke aandoeningen (zie informatiebladen)

Leerkrachten: moeten zelf over voldoende informatie beschikken en moeten over de nodige vaardigheden beschikken om eventuele problemen en vragen tijdens deze lessen op te lossen

Organisatie/tijd

Minimaal 60 minuten zouden voor dit rollenspel moeten worden uitgetrokken, naast het voorbereidende werk

Materiaal

Nodig voor elke klas/groep leerlingen

- voldoende *genetische kaarten* (in mannelijke en vrouwelijke paren) voor alle leerlingen (kopieer het moederblad uit dit lessenpakket)
- voldoende exemplaren van de *werkbladen* en *informatiebladen* voor elke leerling (kopieer de moederbladen uit dit lessenpakket, pag 21-23)

Eventueel

- achtergrondinformatie uit dit lessenpakket
- bijkomende informatie van (patiënten) verenigingen en hulpgroepen (Appendix 3)
- indien mogelijk, videomateriaal over cystic fibrosis (taaislijmziekte, mucoviscidose), Duchenne spierdystrofie en de ziekte van Huntington

Werkwijze (kort)

1. voer al het nodige voorbereidende werk uit.
2. deel de genetische kaarten uit aan alle leerlingen; laat de leerlingen zich in paren groeperen.
3. deel werkblad 1 uit
4. deel de informatiebladen uit; stel eventueel ander informatiemateriaal ter beschikking
5. deel werkblad 2 uit
6. toon video-opnamen indien beschikbaar en geschikt

Uitbreiding

Voor leerlingen met biologie in het lessenpakket kunnen de genetische begrippen en de DNA-technieken gerelateerd worden aan andere delen uit de leerstof.

Werkblad 1 benadert het probleem eerder wetenschappelijk. Werkblad 2 gaat dieper in op de ethische en morele kant van de problemen.

Het is dus best mogelijk in de lessen algemene of natuurwetenschappen alleen werkblad 1 te behandelen; indien men niet vertrouwd zou zijn met de meer ethische en/of morele benadering van werkblad 2 (of bij gebrek aan tijd) kan men dan eventueel een beroep doen op een collega in levensbeschouwelijke/maatschappelijke vakken. Het is echter wel te aan te raden de leerlingen bij vragen rond het probleem te begeleiden.

Werkwijze (uitgebreid)

De genetische kaarten worden gekopieerd op gekleurd papier zodat men een kleurcode kan gebruiken, bijv. kaart 1 op blauw papier, kaart 2 op roze en kaart 3 op groen papier. Op elke kaart wordt het geslacht (M/V) vermeld en de fenotype van het individu voor de betreffende aandoening.

Elke deelnemer trekt een kaart at random uit het (geschudde) stel (zorg ervoor dat het juist aantal kaarten in paren in het stel aanwezig is). Het is niet altijd mogelijk om het geslacht van de kaart te laten overeenstemmen met het geslacht van de leerling.

Daarna moeten zij hun 'partner' zoeken: iemand met een kaart in dezelfde kleur (en dus ook nummer) maar van het andere geslacht.

Werkblad 1 wordt vervolgens uitgedeeld aan de 'ouderparen'. Hiermee moeten de 'ouders' uitzoeken of zij kans lopen op een kind dat één van de drie erfelijke aandoeningen zal hebben.

Nota: de kaarten werden zo ontworpen dat elk paar de kans loopt op een kind met een erfelijke ziekte. Kaart 1 voor cystic fibrosis (taaislijmziekte of mucoviscidose), kaart 2 voor Duchenne spierdystrofie en kaart 3 voor de ziekte van Huntington.

De leerkracht deelt aan de leerlingen mee dat bijkomende gegevens, nuttig voor het invullen van het werkblad, op de informatiebladen te vinden zijn.

Kaarten

Er zijn evenveel mannelijke als vrouwelijke kaarten van elke kleur

Kaart 1: Cystic Fibrosis - CF - blauw

Kaart 2: Duchenne spierdystrofie - DSD - roze

Kaart 3: Ziekte(chorea) van Huntington - CH - groen

Werkblad 1

Het ouderpaar moet bepalen of hun kind een erfelijke aandoening zal hebben en met welke kans dit zal voorkomen.

Cystic fibrosis (taaislijmziekte of mucoviscidose):

Alleen als beide ouders drager zijn, kan het kind de ziekte hebben. Kans $1/4$

Duchenne spierdystrofie:

als de moeder draagster is, kunnen haar zonen de ziekte hebben. Kans $1/2$

Ziekte van Huntington:

als één van beide ouders de ziekte heeft, kunnen de kinderen de ziekte hebben.

Kans $1/2$ of $1/1$

In de informatiebladen over elk van de aandoeningen vinden de leerlingen de nodige informatie om dit te bepalen.

Werkblad 2

Wanneer de 'ouders' bepaald hebben dat zij een kind kunnen hebben dat aan één van de erfelijke aandoeningen zal lijden en wanneer zij ontdekt hebben dat deze aandoening ook door de volgende generaties kan worden overgeërfd, moeten zij een aantal beslissingen nemen.

Laat de leerlingen zelf hun keuze bepalen. De leerkracht moet hen stimuleren en eventueel bijkomende informatie verstrekken wanneer de leerlingen erom vragen.

De leerlingen moeten aangemoedigd worden goed na te denken over de problemen en op te schrijven hoe zij tot een bepaald besluit zijn gekomen.

Beslissing 1

De 'ouderparen' moeten nu samen alle mogelijkheden bespreken en ze rangschikken volgens voorkeur. Dit moedigt hen aan extra informatie te zoeken en zorgvuldig hun beslissingen te overwegen.

De leerlingen moeten hun beslissingen zorgvuldig overwegen; de leerkracht mag hier geen beslissingen nemen of waarde-oordelen vellen.

Beslissing 2 - 3 - 4

De tweede te nemen beslissing betreft het uitvoeren van een prenatale diagnose. Er wordt hier verondersteld dat de ouders tot een prenatale test besloten en dat de uitslag van deze test positief was. Zij moeten dan uitmaken welke beslissing zij zouden (kunnen) nemen, waarbij alle mogelijkheden overwogen moeten worden, en rangschikken volgens voorkeur.

Beslissing 5

Nu moeten de 'ouders' ook overwegen of zij dezelfde beslissing(-en) zouden nemen, indien het andere, minder zware, erfelijke aandoeningen (hartziekten, diabetes, schizofrenie, platvoeten) zou betreffen. Laat de leerlingen hun beslissing motiveren.

Beslissing 6

Dit is een belangrijke beslissing voor het paar. Het vertrouwelijk karakter van het contact tussen de 'ouders' moet altijd gerespecteerd worden.

Wanneer meer tijd beschikbaar is, of wanneer sommige leerlingen sneller klaar zijn met de oefening, kunnen ook de andere ziekten aan bod komen.

Zorg ervoor dat voldoende tijd beschikbaar is voor discussie met elke groep 'ouders'. Deze discussie kan dan als start dienen voor een uitgebreidere gedachtenwisseling omtrent verwante topics, zoals onderzoek op embryo's, een bredere waaier van diagnose-tests, en wat mag men als 'normaal' beschouwen?

Het is aan te raden een korte verslagronde te houden om alles af te ronden.

Kopieer deze genetische kaarten op gekleurd papier. Elke deelnemer heeft een kaart nodig.



KAART 1: MAN	
CF	DRAGER
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 1: VROUW	
CF	DRAAGSTER
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 1: MAN	
CF	DRAGER
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 1: VROUW	
CF	DRAAGSTER
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 1: MAN	
CF	DRAGER
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 1: VROUW	
CF	DRAAGSTER
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL

Kopieer deze genetische kaarten op gekleurd papier. Elke deelnemer heeft een kaart nodig.



KAART 2: MAN	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 2: VROUW	
CF	NORMAAL
DSD	DRAAGSTER
CH	NORMAAL



KAART 2: MAN	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 2: VROUW	
CF	NORMAAL
DSD	DRAAGSTER
CH	NORMAAL



KAART 2: MAN	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 2: VROUW	
CF	NORMAAL
DSD	DRAAGSTER
CH	NORMAAL

Kopieer deze genetische kaarten op gekleurd papier. Elke deelnemer heeft een kaart nodig.



KAART 3: MAN	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	ZIEK



KAART 3: VROUW	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 3: MAN	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



KAART 3: VROUW	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	ZIEK



KAART 3: MAN	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	ZIEK



KAART 3: VROUW	
CF	NORMAAL
DSD	NORMAAL
CH	NORMAAL



Cystic fibrosis,

Cystische Fibrose, Taaislijmziekte of Mucoviscidose

MODULE
4

European Initiative for Biotechnology Education

ACHTERGRONDEN

De meest voorkomende van alle dodelijke erfelijke ziekten onder de Noord-Europese bevolking heeft verschillende namen. Cystische fibrose of cystic fibrosis (CF) is er een van. In Nederland komt men ook vaak de benaming Taaislijmziekte tegen, in België gebruikt men als benaming Mucoviscidose. Er bestaat een patiëntenvereniging voor deze ziekte. Deze hanteert als naam voor de ziekte de Engelse benaming: Cystic fibrosis, vaak afgekort als CF. Daarom is in dit document ook deze naam voor de aandoening aangehouden. Bij deze ziekte is het gen defect dat de code bevat voor het eiwit dat het uitpompen van o.a. chloor uit de cellen verzorgt. Hierdoor wordt slijm met te weinig water gevormd; dat hoopt zich daardoor op, waardoor afvoerbuisjes verstopt en geïnfecteerd raken. Vooral in de longen ontstaan daardoor problemen.

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Voorkomen

CF is de meest voorkomende van alle dodelijke erfelijke ziektes onder de Noord-Europese bevolking. Eén op de ongeveer tweeduizend kinderen wordt met deze ziekte geboren en 1 op de 25 Europeanen is drager van het defecte gen.

Symptomen

Er bestaan verschillende gradaties van de ziekte: voor sommigen zijn de symptomen ernstiger dan voor anderen. CF veroorzaakt dik, taai slijm in de bronchiën. Dit slijm hoest men moeilijk op zodat herhaaldelijk longinfecties zoals longontsteking ontstaan. Bij elke infectie worden de longen iets meer beschadigd dan voorheen. Regelmatige fysiotherapie van borst en behandeling met antibiotica helpen de infecties beperken. De groei van de pancreas stagneert door het dikke slijm en produceert onvoldoende verterings-

sappen. Hierdoor komt het kind onvoldoende bij, heeft chronische diarree en een slechte gezondheid. Jongens zijn steriel wegens abnormale slijmsecretie in de zaadleider. Het verlies van zout in het zweet kan ernstig genoeg zijn om een zonnesteek te veroorzaken bij warm weer.

Erfelijkheid

De ziekte wordt veroorzaakt door één enkel gen; het werd gelokaliseerd op chromosoom 7. Het eiwit, gecodeerd door dit gen, regelt het transport van chloride ionen door de celmembraan. Een bepaalde vorm van het eiwit werkt niet goed zodat het gevormde slijm dikker en taaier is dan normaal. Wie een kopie heeft van een mutant ('defecte') allel en een normaal allel, blijft gezond, maar is wel drager.

Wanneer beide ouders dragers zijn en elk een kopie van dit defecte allel doorgeven aan hun kind, dan heeft dit kind de ziekte.

Als het kind slechts 1 aangetast allel van de ene ouder en een ander normaal allel van de andere ouder krijgt, dan is dit kind wel drager, maar krijgt de ziekte niet.

Krijgt het kind van elke ouder het normale allel, dan zal het de ziekte niet hebben, en ook geen drager zijn.

Wanneer elke ouder één defect en één normaal allel heeft, bedraagt de kans bij elke zwangerschap op de ziekte 25%.

De kans op een ziek kind is dus 1/4, de kans dat het kind drager is 1/2 en de kans dat het alleen normale allelen heeft is weer 1/4.

Het risico blijft bij elke zwangerschap dezelfde en verandert niet met toegenomen aantal zwangerschappen. Zowel jongens als meisjes vertonen hetzelfde risico.

De ziekte erft autosomaal recessief over.

Vroege symptomen

Ongeveer 1/10 van de baby's die geboren worden met cystic fibrosis zijn de eerste dagen van hun leven erg ziek door verstopping van de ingewanden. Wanneer men vermoedt dat de baby CF heeft, wordt een zweettest afgenomen. Reeds in 1950 ontdekte men dat baby's met CF meer zout in hun zweet hebben dan normaal. Een zeer hoog zoutgehalte is een goede indicatie dat de baby CF heeft. Andere symptomen zijn ernstige hoest,

herhaaldelijke borstinfecties, langdurige diarree en geringe gewichtstoename.

Oorzaak

Het gen voor CF werd geïdentificeerd in 1989. Een groot aantal mutaties (meer dan 450) werd ontdekt. Deze mutaties veranderen de structuur van een groot eiwit (CTFR Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Dit eiwit regelt het transport van chloride-ionen door de membranen van de epitheelcellen van longen en spijsverteringskanalen. Het veranderde eiwit faalt in deze taak, zodat teveel chloride-ionen worden afgescheiden.

Testen

Voor de meeste dragers is de oorzaak dezelfde: een mutatie: delta F508 genoemd. Men kan nu deze mutatie in families volgen. Er is een test ontwikkeld die dragers kan opsporen bij volwassenen. Een prenatale diagnosetest werd eveneens ontwikkeld. Deze test wordt uitgevoerd in de eerste drie maanden van de zwangerschap, tussen de tiende en de twaalfde week. Men doet een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest; dit wordt dan onderzocht in een laboratorium gespecialiseerd op menselijke genetica. Indien de baby alleen CF-allelen heeft, heeft hij de ziekte. De meeste testen worden uitgevoerd bij paren die reeds een kind met CF hebben.

Voorzorgsmaatregelen

Men tracht de longen zo gezond mogelijk te houden door fysiotherapie, waarbij het dik slijm door kloppen verwijderd wordt, ademhalingsoefeningen en fysieke activiteit.

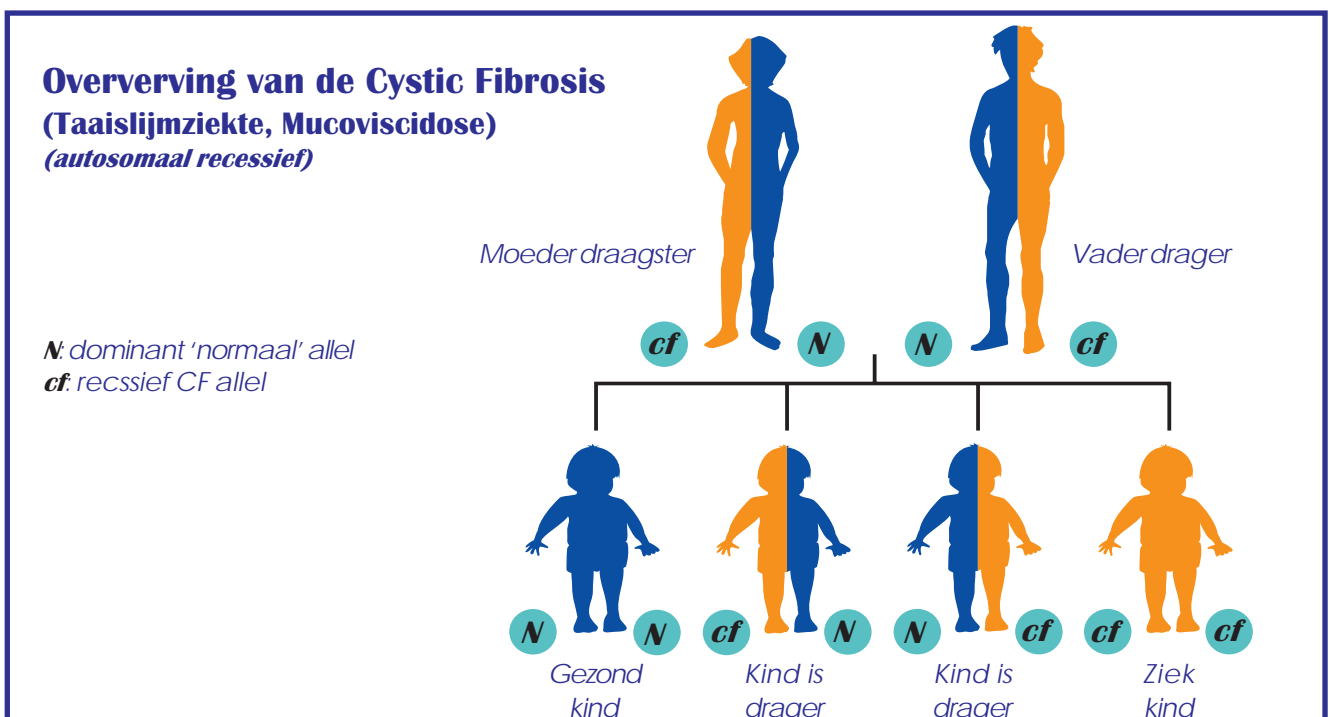
Fysiotherapie wordt tweemaal per dag toegepast. Infecties van de luchtwegen worden voorkomen of behandeld met antibiotica. Soms gaat men over tot hart-longtransplantatie.

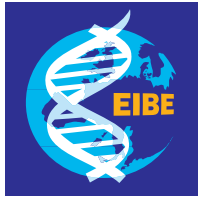
De toekomst

85% van de dragers van cystic fibrosis kan gemakkelijk opgespoord worden. Op sommige plaatsen worden alle zwangere vrouwen uitgenodigd een test te laten uitvoeren, als deel van een proefproject. Indien de moeder drager is, wordt de vader eveneens uitgenodigd tot de test. Op deze manier kan men de incidentie in de populatie verminderen.

Een recente ontwikkeling is de screening van embryo's in een zeer vroeg stadium van in vitro-fertilisatie. Nog verder gaat het opsporen in de eicel van het aangetaste gen.

Nieuwe genetische technieken worden gebruikt om betere medicijnen te maken, zoals pancreas enzymen, menselijk DNase, verkregen via biotechnologie, dat het slijm in de longen oplost. Gentherapie is een andere techniek waarbij een normale kopie van het CF-gen in de longepitheelcellen wordt ingebracht om een normale functie te herstellen.





Spierdystrofie van Duchenne

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

ACHTTEGRONDEN

Er zijn meer dan 20 vormen van spierdystrofie bekend. Bij deze aandoening worden spiercellen afgebroken. In Groot-Brittannië hebben enkele duizenden kinderen een of andere vorm van spierdystrofie. De helft daarvan zijn jongens met de spierdystrofie van Duchenne. Deze ziekte werd voor het eerst beschreven in 1858 door G.Duchenne in Frankrijk.



Voorkomen

Deze ziekte is de een van de meest voorkomende ziekte die door één enkel gen veroorzaakt wordt. Ongeveer 1 op 3000 jongens die geboren worden, leiden aan deze ziekte. Meisjes zijn zelden aangetast.

Symptomen

Gedurende de eerste jaren ontwikkelen deze kinderen normaal. Dan begint een geleidelijke verzwakking van de spieren. Baby's zijn soms laat met lopen en blijven daar ook problemen mee hebben. Tussen de leeftijd van 3 en 7 jaar worden ze meer en meer onhandig en hebben problemen met lopen, trappen opgaan en weer overeind komen na een val. Op deze leeftijd kunnen de artsen meestal de ziekte vaststellen door bloedtesten (creatine kinase) of een spierbiopsie.

De spierverswakking wordt steeds erger; dit heeft tot gevolg dat de spieren korter worden omdat ze niet (meer) gebruikt worden; de gewrichten worden eveneens stijf. Wanneer de leeftijd van 12 jaar bereikt wordt, zijn de meeste kinderen niet meer in staat tot lopen. Zij maken gebruik van een rolstoel, wat ook na een tijd onmogelijk is omdat ook de armspieren verzwakken. Zij worden afhankelijk van derden voor hun mobiliteit. Zitten en liggen worden moeilijker door de stijfheid van de gewrichten. Omdat alle skeletspieren aangetast worden, worden op

den duur ook de ademhalingsspieren aangetast. Door de problemen met de ademhaling hebben zij gemakkelijk infecties van de luchtwegen. Uiteindelijk sterven deze kinderen vrij jong aan de gevolgen van deze herhaalde infecties.

Alle onderzoeken om de oorzaak van deze spieraandoening te achterhalen leverden niets op. Er zijn meer dan 10000 eiwitten betrokken bij de ontwikkeling en de functie van de spieren. Biochemici konden aanvankelijk geen verschil vaststellen tussen normale spieren en spieren van Duchenne lijders.

Erfelijkheid

De ziekte wordt veroorzaakt door een recessief allel op het X-chromosoom. Op enkele uitzonderingen na, worden alleen jongens aangetast. Meisjes krijgen deze aandoening alleen als hun vader Duchenne heeft.

Dochters krijgen één X-chromosoom van hun moeder en een X-chromosoom van hun vader. Zonen daarentegen krijgen van hun moeder ook één X-chromosoom, maar van hun vader krijgen ze een Y-chromosoom. Bij vrouwen wordt het defecte gen op het ene X-chromosoom gemaskeerd door het goede gen op het andere X-chromosoom. Hierdoor krijgt deze vrouw de ziekte niet, maar zij is wel drager van de ziekte. Bij jongens is er geen equivalent op het andere chromosoom, waardoor het slechte gen op het X-chromosoom wel tot uiting kan komen.

Bij ouders waarvan de moeder drager is hebben dochters 50% kans om gezond te zijn en 50% om drager te zijn. Zonen hebben 50% kans dat ze gezond zijn en 50% kans op de ziekte.

Bij elke zwangerschap, heeft een koppel waarvan de vrouw drager is, een kans van 25% om een niet-aangetaste dochter te hebben, 25% kans om een dochter te hebben die drager is, 25% kans om een zoon te hebben die niet-aangetast is en 25% kans om een zoon te krijgen die de ziekte heeft. Indien er 1, 2 of meer zoons zijn, hebben zij allemaal dezelfde kans op de ziekte: d.w.z. zij kunnen

geen van allen ziek zijn, enkele of allemaal. Het is eveneens mogelijk dat de ziekte plotseling optreedt in een familie waar tot dan toe geen enkel lid de ziekte vertoonde. Dit is te wijten aan een mutatie; dit gebeurt in eenderde van de gevallen van spierdystrofie van Duchenne.

Oorzaak

Het gen verantwoordelijk voor spierdystrofie van Duchenne werd in 1987 geïsoleerd. Het is gelokaliseerd op de korte arm van het X-chromosoom en het is het tot nu toe langste van alle bekende genen. Bij ongeveer 60% van de jongens met Duchenne-spierdystrofie ontbreekt een stuk van het gen (deletie). Het normaal gevormde eiwit, wordt dystrophine genoemd en maakt deel uit van het weefsel rond een spier.

Testen

Het is op dit ogenblik mogelijk in een familie-stamboom die vrouwen te lokaliseren die mogelijk draagster zijn. Een combinatie van creatine kinase en DNA tests kan hierin uitsluitsel geven.

Tijdens de zwangerschap kan rond de tiende week een diagnose gesteld worden. Men gebruikt hierbij gegevens uit het DNA-onderzoek van alle leden van de familie waar nodig. Het DNA van de foetus wordt onderzocht (bijv. met een vlokentest) en vergeleken met de eerder verkregen familiegegevens. Op deze wijze kan men bepalen of de ongeboren baby al dan niet gezond, drager of ziek zal zijn. Indien dit niet mogelijk is kan op 16 weken via een

vruchtwateronderzoek het geslacht van het kind bepaald worden, maar dit zegt niets over of een mannelijk kind aangetast zal zijn of niet.

Primaire zorg

Door de familie: goede algemene gezondheid, regelmatig oefeningen en geen overgewicht, om spierkracht zo lang mogelijk te behouden.

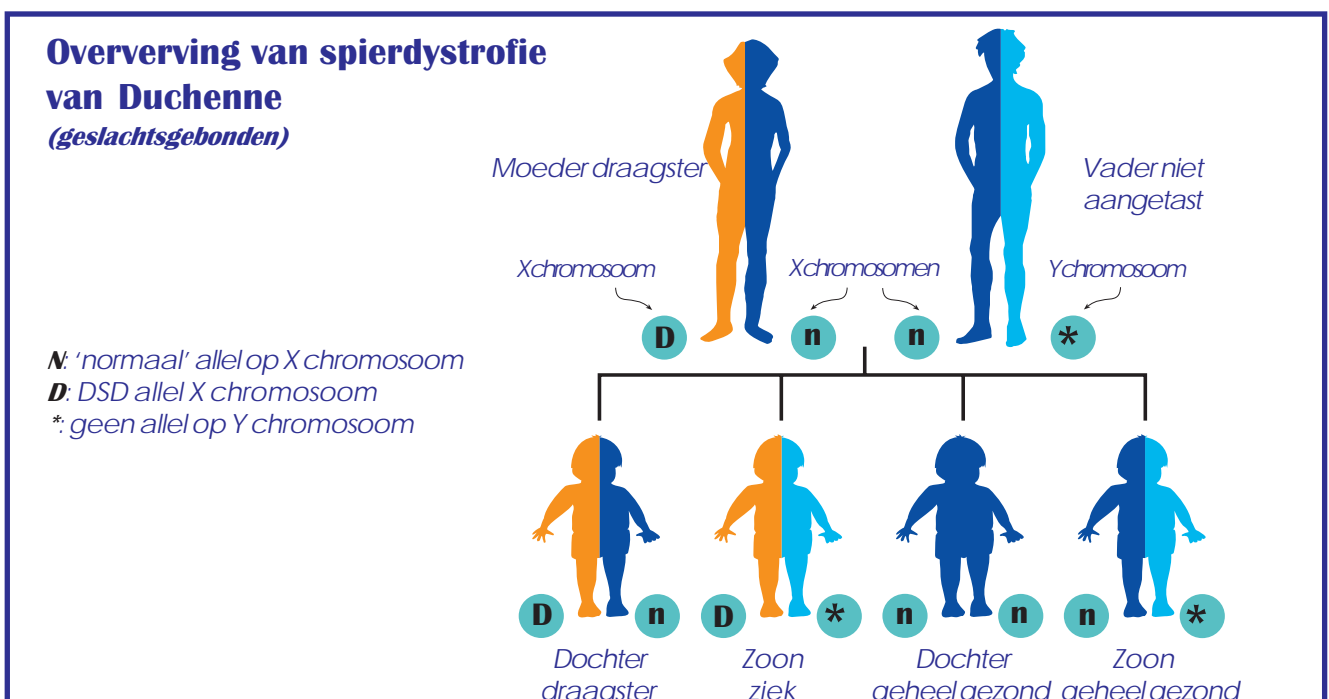
Door de fysiotherapeut: vroegtijdig opsporen van contracties en kromming van de wervelkolom zodat een preventieve therapie zinvol kan zijn.

Door de ergotherapeut: speciale uitrusting om zo lang mogelijk onafhankelijk te zijn.

Door de chirurg: chirurgische behandeling van ingekorte spieren en vervorming van de wervelkolom.

Toekomstmogelijkheden

In 1990 werd een begin gemaakt met celtherapie en kleinschalige experimenten bij jongens met Duchenne-spierdystrofie werden opgestart. In 1991 werden de eerste experimenten met genterapie gedaan. Een kopie van het gen dat codeert voor dystrophine werd in gekweekte cellen gebracht en deze maakten daarna het eiwit. Het onderzoek naar behandeling en herstel van de ziekte gaat dus nog verder.





De ziekte van Huntington

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

ACHTERGRONDEN

In 1872 presenteerde George Huntington, een 22-jarige dokter van Long Island in New York een wetenschappelijk werk “Over chorea”. Hierin beschreef hij zeer duidelijk de overerving van een ziekte over verschillende generaties bij een aantal families op Long Island. Later werd de ziekte naar hem genoemd: chorea van Huntington (chorea betekent bewegingen zonder betekenis, zonder doel).

Een belangrijke eigenschap van de ziekte is dat de symptomen pas verschijnen wanneer de persoon reeds de middelbare leeftijd bereikt heeft, dus meestal als hij of zij al kinderen heeft.

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Voorkomen

Ongeveer 1 op 2700 mensen dragen het allel dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Maar gezien het feit dat de ziekte zich pas laat zich manifesteren, heeft ongeveer 1 op 10000 personen deze ziekte. Zowel mannen als vrouwen hebben evenveel kans om de ziekte te krijgen.

Symptomen

De ziekte wordt veroorzaakt door een vernietiging van de hersencellen in het deel dat de basale ganglia wordt genoemd en in de hersenschors. Door bepaalde, tot nu toe onbekende mechanismen begint het gen dat tot dan toe inactief is geweest ineens te werken. Een hersencel die afsterft wordt nooit meer vervangen. De ziekte geeft symptomen die in eerste instantie doen denken aan het normale proces van veroudering. De eerste signalen komen op de leeftijd van 35-45 jaar en zijn mild, maar worden langzamerhand ernstiger en doen de persoonlijkheid veranderen. De patiënt wordt depressief,

krijgt onverklaarbare woede-aanvallen, vertoont rare bewegingen en neigt tot onhandigheid en vallen.

Na verloop van tijd worden de symptomen heviger: lopen wordt moeilijk, er treedt dementie op, de patiënt verliest controle over het lichaam. De ziekte duurt meestal 10 tot 20 jaar en de persoon sterft gewoonlijk aan secundaire infecties zoals longontsteking, hartfalen, verstikking, enz.

De ziekte van Huntington wordt de meest ‘demonische’ van alle ziekten genoemd omdat in het verleden dikwijls deze verklaring gegeven werd aan de vreemde gedragingen van personen met de ziekte: ze waren bezeten.

Erfelijkheid

In 1968 werd ontdekt dat de ziekte een patroon heeft van een dominante autosomale overerving. Wanneer één van de ouders de ziekte heeft, heeft elk kind een kans van $\frac{1}{2}$ om de ziekte ook te krijgen. Voor elk kind blijft deze kans gelijk, ongeacht of de ziekte al bij andere kinderen voorkomt of niet. In een gezin waarvan één van beide ouders de ziekte heeft kunnen alle kinderen aangetast zijn, enkele of geen enkel kind.

Huntington slaat nooit een generatie over. Wanneer een ouder met Huntington een kind heeft dat ontsnapt aan de ziekte, kan dat kind de ziekte ook niet verder doorgeven aan zijn kinderen. Alle mensen die niet aangetast zijn hebben het ziek makende allel niet!

Testen

In het verleden moest iemand uit een aangetast gezin wachten tot hij de middelbare leeftijd bereikt had. Dan pas kon hij weten of hij de ziekte had overgeërfd en waren ook zijn kinderen (en kleinkinderen) zeker dat zij de ziekte niet hadden overgeërfd.

In 1983 werden merker genen, dicht bij het CH-allel ontdekt op chromosoom 4. Mensen die deze merkers bezitten, hebben een zeer grote kans om ook het CH-allel overgeërfd te hebben. Diagnostische testen die gebruik maken van deze merkers kunnen gebruikt worden, hoewel deze test niet bruikbaar is voor elk individu dat een risico heeft op Huntington.

In de toekomst zullen testen mogelijk worden die gebruik maken van het allel voor Huntington zelf.

Problemen met de ziekte van Huntington

De manier van overerving maakt het voor mensen zeer moeilijk om te beslissen of zij nakomelingen willen of niet. Veel mensen met een risico hebben reeds kinderen voor zij iets vernemen over Huntington of de aard ervan begrijpen. Sommigen die het proces van de ziekte en de overerving van Huntington begrijpen, kiezen er voor geen natuurlijke kinderen te hebben om te voorkomen dat de ziekte doorgegeven wordt aan een volgende generatie. Een diepgaande discussie met bevoegde hulpverleners over mogelijke alternatieven is hier zeker noodzakelijk. Voor degenen die aangetast zijn door de ziekte zal de persoonlijkheid met de tijd veranderen en de zieke partner zal/kan steeds minder de vroegere vriend, compagnon en minnaar zijn. Andere belangrijke zorgen zijn verzekering, het vinden van werk, levensverzekeringen enz....

Primaire zorg

Door de ergotherapeut: inschatten welke hulp of aanpassingen thuis nodig en mogelijk zijn.

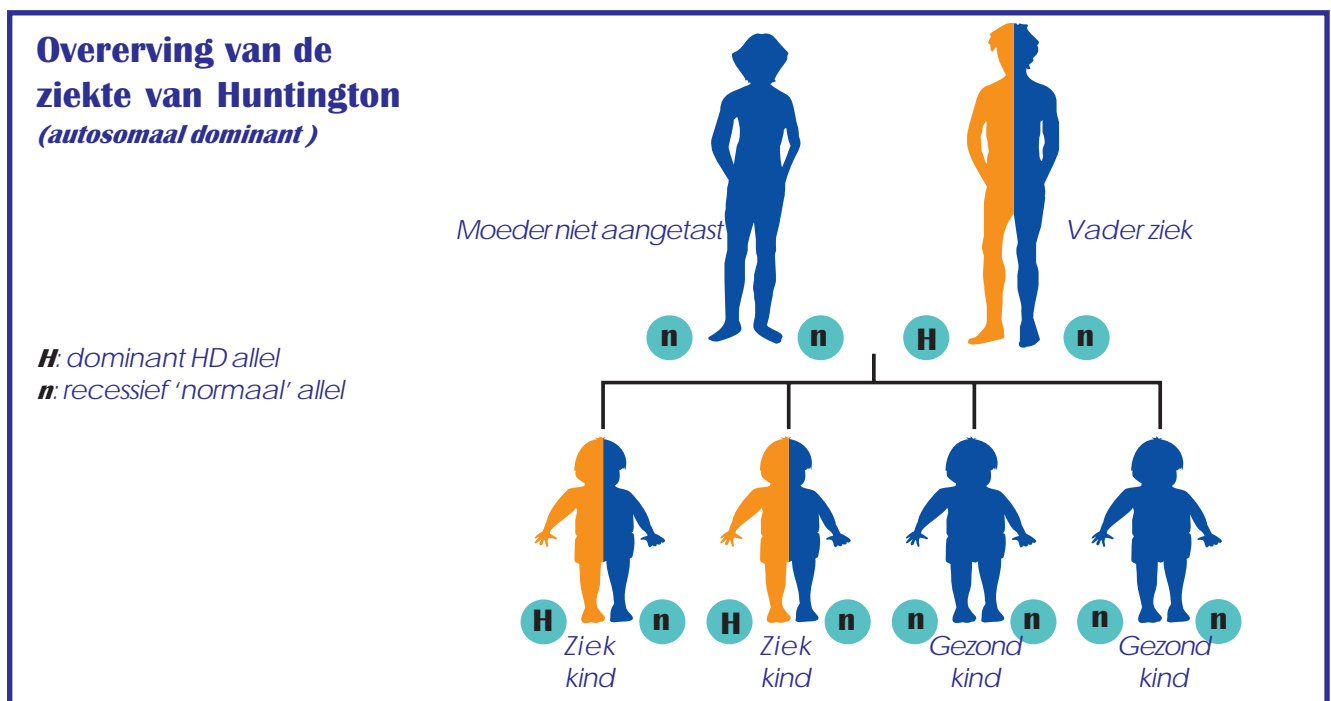
Door de fysiotherapeut: hulp bij het hanteren van problemen met evenwicht en coördinatie.

Door de spraaktherapeut: adviezen ter handhaving van communicatievaardigheden.

Door thuiszorg: hulp bij baden, kleden, persoonlijke verzorging.

Toekomstmogelijkheden

In 1993 werd de exacte plaats van het gen gelokaliseerd. Binnen korte tijd zal dus de volledige structuur van het gen bekend zijn. Daardoor kan men gaan bepalen welk eiwit in het proces betrokken is. Behandelen kan dan mogelijk zijn door dit eiwit toe te dienen. Celtherapie of genterapie kunnen hierbij mogelijk van belang zijn.



Vraagstukken in Menselijke Genetica



1. Je hebt een mannelijke of een vrouwelijke kaart met een specifieke kleur en nummer getrokken. Het is niet belangrijk dat het geslacht niet overeenstemt met je eigen sexe.
2. Zoek een partner, d.w.z. iemand die een kaart heeft met dezelfde kleur maar het andere geslacht (op de kaart). Zolang deze simulatie duurt, zijn jullie 'man en vrouw'!
3. Plaats jullie kaarten naast elkaar. Elke kaart bevat informatie over het fenotype van één van drie ernstige erfelijke aandoeningen. CF = cystic fibrosis, DSD = Duchenne spierdystrofie, en CH = ziekte (of chorea) van Huntington.

Kunnen jullie, als ouders, uit deze informatie afleiden of jullie kinderen CF, DSD of CH zullen hebben? Verklaar je nader.

4. Lees nu de informatie over de desbetreffende erfelijke aandoening in de informatiebladen.

Werk de volgende opdrachten uit:

- waarom zullen jouw kinderen deze ziekte hebben,
- welke kans hebben ze op deze ziekte,
- welke kans is er op een ziek kind bij elke zwangerschap.

Zoek zoveel mogelijk informatie over de ziekte, symptomen, behandeling, enz.

Vraag hulp indien nodig

Vraagstukken in Menselijke Genetica



1. Veronderstel dat jullie kinderen willen. Bekijk de tekst ‘VERSTORING VAN HET GENOOM: preventie en behandeling’; vraag hulp indien nodig. Beschouw de verschillende mogelijkheden die voor jullie open liggen bijv. kinderen hebben op de ‘normale’ wijze, kinderen adopteren, embryo-selectie, in vitro fertilisatie met donor/eigen sperma, abortus, enz.

Beslissing 1: Bespreek alle mogelijkheden en rangschik ze volgens voorkeur (de eerste keuze vooraan).

2. Wat de vorige beslissing ook was, stel je voor dat de vrouwelijke partner zojuist te weten is gekomen dat ze zwanger is.

Beslissing 2: Willen jullie een prenatale diagnose laten uitvoeren? Waarom wel - Waarom niet.

3. Er werd een prenatale diagnose uitgevoerd en het resultaat is positief: het kind zal CF, Duchenne spierdystrofie of de ziekte van Huntington hebben.

Beslissing 3: Bespreek de verschillende mogelijkheden die nú voor jullie openstaan en wat jullie kunnen doen. Verklaar weer je besluit.

4. Veronderstel dat de zwangerschap niet wordt onderbroken (zelfs al hadden jullie daartoe besloten in het voorafgaande).

Beslissing 4: Zoek in de aanwezige informatie naar de behandelingen die nu reeds beschikbaar zijn of eventueel beschikbaar worden in de nabije toekomst bijv. medicatie, celtherapie of gentherapie, orgaantransplantaties, enz. Probeer ze volgens eigen voorkeur te rangschikken.

5. Tot dusver behandelden we vrij ernstige (soms zelfs dodelijke) erfelijke aandoeningen. Er komt echter steeds meer informatie over het al dan niet erfelijk zijn van bepaalde aandoeningen zoals kanker, hartziekten, Discussies en besluiten zoals in het juist gespeelde voorbeeld zullen dan meer en meer gemeengoed worden (en moeilijker in sommige gevallen).

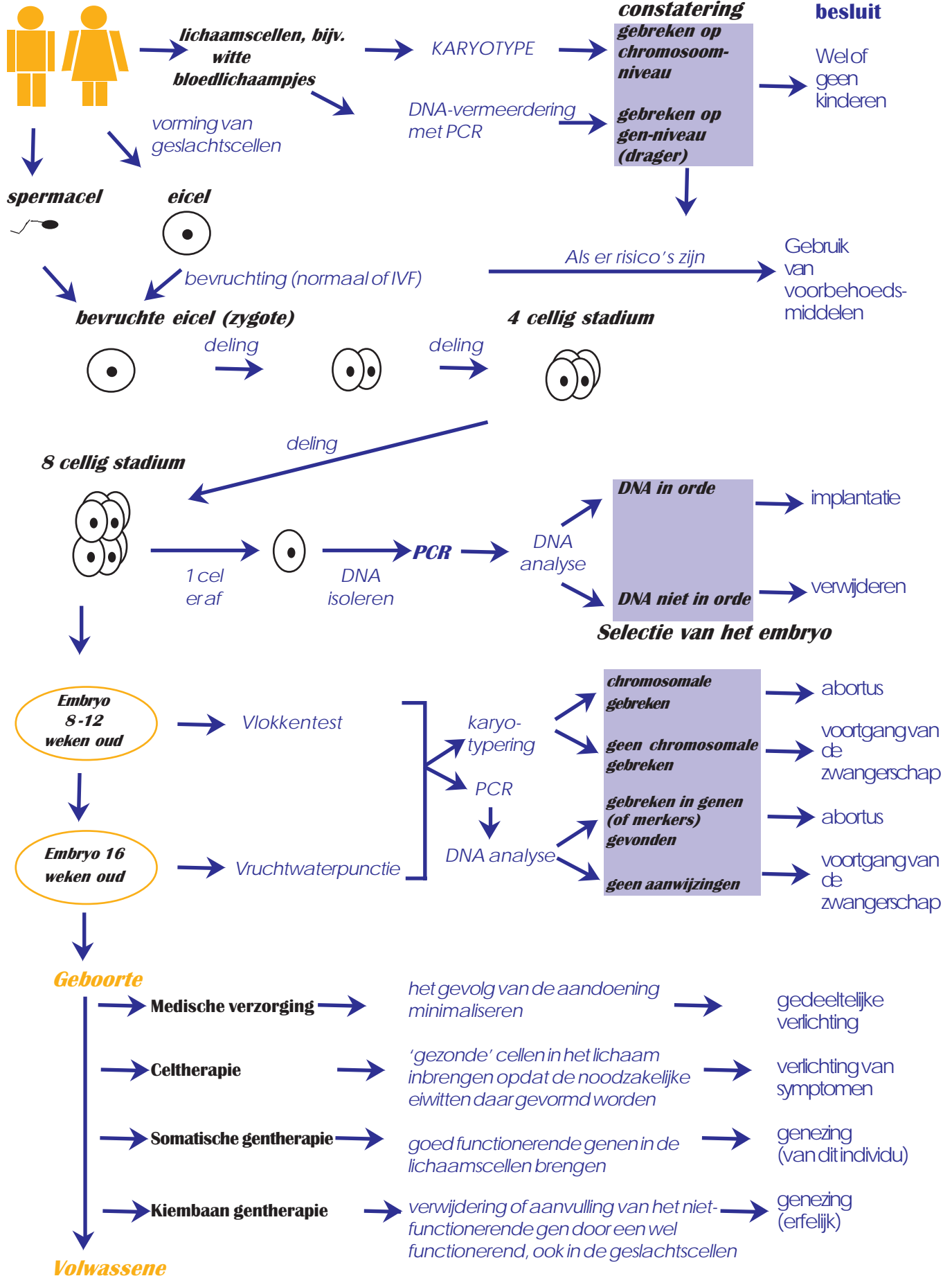
Beslissing 5: Zou het besluit dat jullie genomen hebben anders zijn indien het niet zulke ernstige ziekte betrof, maar bijvoorbeeld platvoeten, kleurenblindheid, veelvingerigheid, ...

6. Jullie hebben nu veel informatie over de erfelijke aandoening in je ‘gezin’ verzameld. Zet nu al het voorgaande op een rijtje en probeer een antwoord te vinden op de zeer belangrijke volgende vraag. Jullie moeten het wel eens zijn over de beslissing.

Beslissing 6: Willen we echt kinderen?
Verklaar waarom wel/niet

Verstoring van het genoom: preventie en behandeling

Toekomstige ouders





Appendix 1

Eugenetica

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

EUGENETICA

Heel wat mensen denken bij de huidige ontwikkeling van de menselijke genetica al gauw aan een bepaald soort *eugenetica* zoals dat bestond in Nazi-Duitsland. Deze bezorgdheid is waarschijnlijk niet terecht. Toch is aandacht voor de huidige ontwikkelingen hard nodig, ten eerste om deze ontwikkelingen in een perspectief te kunnen plaatsen en ten tweede om de kans te verkleinen dat kennis nog eens zo zal worden misbruikt. Daarom is hier wat plaats ingeruimd voor historische informatie over de eugenetische beweging en verwante onderwerpen. Deze korte behandeling kan niet anders dan oppervlakkig zijn; wie er meer van wil weten kan kennis nemen van de literatuuropgaven hierbij en in Appendix 3.

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Aan het eind van de 19e eeuw opperde Francis Galton, wiskundige en jongere neef van Charles Darwin, de gedachte dat menselijke wezens zouden kunnen worden 'verbeterd', ongeveer net zoals cultuurplanten of huisdieren. Hij bedacht hiervoor het woord *eugenetica*.

Galtons gedachten vonden snel ingang en over de hele wereld werden eugenetische onderzoeksgroepen gevestigd. De eerste eugenetici waren onder de indruk van het herontdekte werk van Mendel, dat was gebaseerd op eigenschappen bij planten en die het gevolg zijn van de werking van één enkel gen. De meeste van de eerste genetici werden beïnvloed door de ideeën van de eugenetici. Ze trachtten menselijke eigenschappen, ook temperament en intelligentie, te begrijpen alsof het eigenschappen waren die op slechts één gen zouden liggen. Op grond van statistieken van families beweerden onderzoekers genen te hebben vastgesteld die het gedrag zoals *afgunst* en *armoede* zouden bepalen. Een vooraanstaand Amerikaans eugeneticus ging zelfs op zoek naar een gen voor *liefde voor de zee* (waarvan hij verwachtte dat het algemeen zou voorkomen bij zeelieden!)

Gedrag bleek een moeilijk onderwerp, intelligentie blijktbaar niet. Testen van 1,75 miljoen rekruten van het Amerikaanse leger in de Eerste Wereldoorlog leken aan te tonen dat er opmerkelijke

verschillen waren in aangeboren talenten tussen mensen afkomstig van verschillende landen. Charles Davenport, directeur van het Eugenics Record Office te Cold Spring Harbor op Long Island, New York, vreesde dat een toevloed van Oost- en Zuid-Europeanen er toe zou leiden dat de bevolking van Amerika "*donkerder zou worden, kleiner van gestalte, wispelturiger ..., meer geneigd tot diefstal, kidnappen, aanranding, moord en immoraliteit met name op het gebied van seks.*"

Het 'bewijs' op grond van IQ-metingen hielp bij het overtuigen van het Amerikaanse Congres om een Immigratie Inperkingswet aan te nemen in 1924, waarbij de toegang voor mensen uit Zuid- en Oost-Europa werd ingeperkt. Tragisch genoeg leidde deze wet ook tot het niet toelaten van naar schatting zes miljoen mensen, waarvan velen vluchtten voor vervolging door de Nazi's. Momenteel is het culturele vooroordeel van IQ-testen (ten gunste van blanke, 'middle class' Noordealuropeanen) en de onbillijke manier waarop die vastgelegd werden wel duidelijk (zie bijvoorbeeld Gould, 1981).

In het begin van de twintigste eeuw werden de chirurgische technieken om mensen te steriliseren steeds meer verfijnd. Voordat er antibiotica waren, leidden veel operaties tot complicaties of zelfs de dood, maar toch werden de nieuwe chirurgische werkwijzen verwelkomd door de eugenetici. Omstreeks 1931 werden in 31 van de Amerikaanse staten wetten aangenomen waarmee sterilisatie kon worden afgedwongen. Deze wetten sloeg op *erfelijke afwijkingen*, waaronder *drugsverslaving*, *epilepsie*, *alcoholisme* en *ziekelijkheid en degeneratie*. Families van werkelozen, die steun trokken, werden ook aangemoedigd tot vrijwillige sterilisatie. Hoewel deze wetten nooit op grote schaal zijn uitgevoerd, bleken toch omstreeks januari 1935 circa 25.000 mensen onder dwang gesteriliseerd, bijna de helft ervan in Californië.

In de twintiger en dertiger jaren waren veel vooraanstaanden van zeer verschillende politieke overtuiging voorstander van gedwongen sterilisatie van bepaalde groepen. Tegen het eind van zijn leven schreef de socialistische toneelschrijver George Bernard Shaw (ironisch bedoeld, nemen we aan): "*Als we een bepaald soort beschaving wensen, dan moeten we het soort mensen dat daar niet in past uitroeien ... Als*

uitroeiing ooit plaats zal vinden op humane wijze, netjes en grondig, zal dat op wetenschappelijke basis moeten zijn”.

In 1910 merkte Winston Churchill, toen Minister van Binnenlandse Zaken, op: “*De onnatuurlijke en steeds snellere groei van de zwakzinnige en krankzinnige klassen vormt een probleem voor de natie en ons ras zonder weerga. Ik ben van mening dat de bron waaruit deze razernij wordt gevoed afgesloten en verzegeld moet worden voor we een jaar verder zijn.*” Deze opmerkingen van Churchill werden als zo opruiend gezien, zeker in het licht van wat later kwam, dat ze stil werden gehouden tot 1992.

Ondanks het enthousiasme van sommige mensen werden voorstellen tot sterilisatie resoluut afgewezen in Groot-Brittannië, Nederland en verschillende landen in Centraal Europa. Mary Stopes, lid van de Eugenetische Sociëteit in Groot-Brittannië, bepleitte veeleer gezinsplanning door gebruik van voorbehoedmiddelen. Maar in Noord-Europa, vooral in Scandinavië, werd sterilisatie alom toegepast. De Deense socialist K. K. Steincke rechtvaardigde dit als volgt: “*Als de vrijheid van het individu schadelijk is voor het algemeen, dan moet die wijken, zeker als zijn vrijheid onmetelijk lijden van toekomstige generaties met zich brengt.*”

De ergste uitwassen van de eugenetische beweging vonden in Nazi-Duitsland plaats. Er werd door de Nazi's geld beschikbaar gesteld voor eugenetische onderzoeksinstituten om een wetenschappelijke basis te creëren voor hun rassenpolitiek. Onder invloed van de Amerikaanse wetgeving namen de Nazi's hun eigen raszuiverheidswetten aan in 1933. In 1945 bleken ongeveer 2 miljoen jonge Duitsers gedwongen gesteriliseerd te zijn; de meesten waren tussen 15 en 17 jaar oud. Gedwongen sterilisatie werd al snel gevolgd door systematische massamoord op geestelijk en fysiek gehandicapten en, nog later, door de verschrikkingen van de concentratiekampen.

In de veertiger jaren keerden de ideeën in wetenschappelijke kring zich tegen de eugenetica. De wreedheden van de Nazi's hadden hier veel invloed op. Daarbij kwam dat vanuit de genetica van planten en dieren steeds duidelijker werd dat erfelijkheid erg complex was. De eugenetici hadden buiten beschouwing gelaten dat er ook polygene verschijnselen bestaan (zoals lichaamslengte) die worden bepaald door meer genen. Eugenetici, in de ban van begrippen als klasse en ras, hadden nooit serieus aandacht besteed aan culturele, economische invloeden op de ontwikkeling van mensen. Beckwith (1993) heeft ook de sleutelrol van de eugenetici ontdekt bij het bespelen van de publieke opinie (met name in Amerika), wat bijdroeg tot de politieke steun voor hun zaak. Toen de genetici begonnen te protesteren tegen het misbruik van hun vak, was het al te laat (Crew *e.a.*, 1939).

In zeker opzicht heeft men van de moderne

onderzoeker nog steeds het beeld van de onverantwoordelijke wetenschapper. Zoals Beckwith (1993) het formuleert: “*Het beeld van de wetenschapper als iemand die slecht doordachte experimenten uitvoert, dikwijls met een beroep op het heil de mensheid, is een van de meest gebruikelijke in films en boeken. Minder vaak komt het beeld voor van de wetenschapper die in actie komt om het onheil, veroorzaakt door wetenschappelijke ontdekkingen, af te wenden. ... Het waren wetenschappers die in de jaren '50 en '60 vroegen om inperking of het verbieden van atoomwapens. In de jaren '70 waren het moleculair biologen die met succes hebben gepleit voor een moratorium op recombinant-DNA onderzoek totdat behoorlijk inzicht was verworven in de mogelijke gevaren.*”

De laatste tijd, vooral nu de resultaten van het Humaan Genoom Project binnenkomen, is er een opleving van genetisch determinisme (zie voor een analyse bijv. Lewontin, 1993). Positief is dat een belangrijk deel van het geld, dat beschikbaar is voor het Humaan Genoom Project, is bestemd voor ethische, juridische en sociale consequenties van dit onderzoek. Als we willen dat de ontwikkelingen in de moderne genetica *ten gunste* van mensen komen, in plaats van ze te beschadigen, dan moeten we ons ook bewust zijn van de fouten die in het verleden gemaakt zijn.



Extra informatie (zie ook Appendix 3)

- Beckwith, J. (1993), A historical view of social responsibility in genetics, *BioScience* 43, 327-333.
- Burleigh, M. en W. Wiperman (1991), *The racial state. Germany 1933-1945*, Cambridge University Press, Cambridge. (ISBN 0-521-39802-9).
- Crew, F.A.E. e.a. (1993), Men and mice at Edinburgh, *Journal of Heredity* 20, 371-373.
- Gould, S.J. (1981), *The mismeasure of man*, Penguin, London. (ISBN 0-14-02-2501-3).
- Lewontin, R.C. (1993), *The doctrine of DNA. Biology as ideology*, Penguin Books, London. (ISBN 0-14-023219-2). In Nederland enige tijd verkrijgbaar geweest onder de titel *De DNA-doctrine. Biologie als ideologie*, Uitgeverij Bert Bakker, Amsterdam (1994). (ISBN 90-351-3396-9).
- Müller-Hill, B. (1988) *Murderous science. Elimination by scientific selection of Jews, gypsies and others, Germany 1933-1945*, Oxford University Press, Oxford. (ISBN 019-261555-60. (Niet meer verkrijgbaar)
- Müller-Hill, B. (1993), The shadow of genetic injustice, *Nature* 362, 491-492.
- Postgate, J. (1995), Eugenics returns, *Biologist* 42, 96.



Appendix 2

Culturele Context

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

CULTURELE CONTEXT

Genetisch onderzoek en erfelijkheidsvoorlichting

Het gebied van de klinische genetica neemt een enorme vlucht. Nieuwe onderzoeksmethoden die hebben geleid tot het ontdekken van afwijkingen brengen allerlei mogelijkheden. Eigenschappen die als ongewenst worden beschouwd kunnen worden gelokaliseerd en misschien veranderd.

Velen verwelkomen deze ontwikkelingen als onderdeel van de medische vooruitgang en willen deze mogelijkheden benutten. Maar anderen keuren deze ontwikkeling af, zij het vaak op heel verschillende, al of niet religieuze gronden.

Een fundamentele weerstand tot het benutten van gentechnologische technieken slaat op de bezorgdheid over het leven als een totaliteit en de aantasting van de natuur. Ongerstheid omtrent mogelijke bedreigingen van rechten van embryo, foetus, vrouw, gehandicapte staan dikwijls in de belangstelling.

Het is echter al te simpel en weinig productief om mensen te plaatsen in kampen 'voor' of 'tegen', bij het beschouwen van deze vraagstukken. Het gaat vaak om complexe factoren zoals de gebruikte techniek, het beeld en de ernst van de aandoening, het breder sociaal perspectief, en, niet in het minst, de personen en de gezinnen die bij de besluitvorming betrokken zijn. Dat vereist een zorgvuldige benadering.

Een aantal punten moet zeker aan de orde komen. Daarvan volgt hieronder een klein overzicht. In *Controversen* (Birkfelder, 1996) komt een en ander wat diepgaander aan bod.

Recht om te weten, om te weigeren, op privacy en vertrouwelijkheid.

Bij een genetisch onderzoek heeft de geneticus de bedoeling eventuele aandoeningen op te sporen of uit te sluiten. Een consequentie is dat hij zodanige informatie moet bieden dat het ook mogelijk is op grond daarvan keuzen te maken, zeker als het gaat om het zich voortplanten. Niettemin is de ervaring bij een aantal programma's dat deze hebben geleid tot discriminatie en stigmatisering van personen die drager bleken van bepaalde eigenschappen. (Markel, 1992).

Zo vond er in de jaren '70 een onderzoek plaats naar sikkelcelanemie in Amerika en naar thalassemie in Griekenland. Deze hadden een, zij het onbedoeld, negatief effect op de mensen die het aan ging. In Griekenland werden mensen die als drager waren geïdentificeerd sociaal geïsoleerd; ze werden als onwenselijke huwelijkspartners beschouwd. In de Verenigde Staten werden Afro-Amerikanen gestigmatiseerd, omdat ze drager zouden zijn, niet alleen door afwijzingen bij levens- en gezondheidsverzekeringen, maar ook bij het vinden van een betrekking en dat gebeurde zelfs door de US Air Force Academy.

Ondersteuningsnetwerken

Een erfelijkheidsvoorlichter in de VS (Walshvockley, 1991) heeft de noodzaak voor een passende voorlichting onder de aandacht gebracht. Zij onderzocht hoe het komt dat kennis over het drager zijn kan leiden tot negatieve psychologische consequenties en hoe die kennis kan leiden tot schadelijke resultaten. Gebruik makend van voorbeelden van pasgeboren baby's, kinderen die ter adoptie werden aangeboden en hen die waren geïdentificeerd als dragers van cystic fibrosis, toonde Walshvockley aan welke verstrekende gevolgen zulke programma's als nasleep kunnen hebben.

Deze problemen zijn terug te brengen op het recht om te weigeren, het recht om te weten, het recht op privacy en het recht op vertrouwelijkheid. De vraag wie deze beslissingen moet nemen, wordt een probleem nu duidelijk wordt dat veel vragen niet zonder meer door een deskundige beantwoord kunnen worden als er ook maatschappelijke aspecten bij aan te pas komen.

Passende voorlichting

Goede voorlichting als onderdeel van begeleiding bij genetisch onderzoek is een vereiste. In het ideale geval dient de voorlichter heldere en niet-sturende informatie te geven aan de persoon in kwestie. Diens of dier keus zal dan ondersteund moeten worden. Dit is in de praktijk echter heel moeilijk. (Birke, Himmleweit, Vines, 1990). Billings (1991) houdt een pleidooi voor een systeem met onder andere algemene toegang tot gezondheidszorg, recht op werk, vrijwillige veeleer dan verplichte screening en een discussie over het

verschijnsel van discriminatie en brandmerken. Vanuit zijn ervaring als klinisch geneticus moet hij concluderen dat erfelijkheidsvoorlichting niet altijd succes heeft.

Een terugkeer van de eugenetica?

Dit eeuwige onderwerp keert regelmatig terug in het debat. Holzman (1992) behandelt de eugenetische mogelijkheden die besloten zijn in de combinatie van nieuwe voortplantingstechnologieën en het veranderen van genen. Hij schrijft: “*Om een terugkeer van de eugenetica tegen te gaan ... (en) bemoeienis met de individuele keuze wat betreft het nageslacht ... moet alles gedaan worden wat in onze macht ligt om de autonomie van het individu te handhaven als het gaat om de beslissing al of niet te testen.*”

De British Medical Association (1992) constateerde eveneens de vrees dat de macht om onze erfelijke toestand te kunnen regelen tot een nieuwe eugenetica zou kunnen leiden. Het is nodig, werd gesteld, onderscheid te maken tussen diagnose en behandeling van een ziekte en selectie van wenselijke eigenschappen.

Dit is dan wel een loffelijk streven, er zitten ook problemen aan vast. Historische en culturele omschrijvingen, van wat een ‘wenselijke eigenschap’ is, veranderen voortdurend. Dit slaat op de toepassing van genterapie en al helemaal op die van kiembaan-genterapie.

Conclusie

Hoewel bovenstaand allerminst veelomvattend is, zal wel duidelijk zijn dat de technische mogelijkheden slechts één factor vormen bij erfelijkheidsvoorlichting. Menselijke gentechnologie is niet

alleen maar een medische zaak, het is ingebed in een sociale, politieke, economische en ethische context. Verschillende onderzoeksprogramma's zullen altijd bepaalde consequenties hebben voor individuen, misschien zelfs voor populaties, die niet altijd direct, voorspelbaar of bedoeld zijn.

Nieuwe mogelijkheden tot onderzoek en voorkomen van ziekten zijn daarom een uitdaging, tegemoet te treden met moed, beleid en adequate fondsen.

Literatuur

Billings, P.R. (1991), The context of genetic screening, *Yale Journal of Biology and Medicine*. 64 (1), 47-52.

Birfelder, E. J. (red) (1996), *Controversen, Bio-Wetenschappen en besluitvorming*, Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij 18(1,2). (ISBN 90-73196-17-5).

Birke, L., S. Himmelweit, G. Vines (1990), *Tomorrow's child. Reproductive Technologies in the 90s*, Virago Press, London. (ISBN 1-85381-145-9).

British Medical Association (1992), *Our genetic future. The science and ethics of genetic technology*. Oxford University Press, Oxford. (ISBN 0-19-286156-5).

Holzman, N. *The diffusion of new genetic tests for predicting disease*. *FASEB Journal*, 6(10), 2806-2812.

Markel, H., (1992), *The stigma of disease: Implications of genetic screening*. *American Journal of Medicine*, 93, 209-215.

Walshvockley, C., (1991), *Counselling issues in genetic screening*, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64(3), 255-257.



Appendix 3

Overige bronnen

MODULE 4

European Initiative for Biotechnology Education

Literatuur

Algemeen

- Aulbers, B.J.M., J.P. Frijns (1993), *Erfelijke aandoeningen*. Utrecht. (ISBN 90-6348-389-9).
- Buys, Ch.M. (red), *'t Zit in de familie*, Cursusboek bij de gelijknamige Teleac-TV-serie over erfelijkheid. Teleac/NOT/VSOP, Utrecht, 1997. (ISBN 90-6533-458-0).
- Delbaere, M.(1991), *Leven in evolutie, Biologie 6*, Standaard Educatieve Uitgeverij, Antwerpen, (ISBN 90 02 15540 9)
- De Schutter, Pe.a. (1994), *Bioskoop 6*, DNB, Kapellen. (ISBN 90 289 1801 9)
- Galjaard, H.(1994), *Alle mensen zijn ongelijk. De verschillen en overeenkomsten tussen mensen: hun erfelijke aanleg, gezondheid, gedrag en prestaties*. Uitgeverij Balans, Amsterdam. (ISBN 90-5018-241-0).
- Geuns, J., e.a.(1986), *Macro/Micro in de biologie 6*, Uitgeverij Plantijn, Antwerpen. (ISBN 90 301 6028 4)
- Garvin, W., (co-ordinator) (1995), *Issues in Human Genetics, Unit 4*, European Initiative for Biotechnology Education.
- Hoekstra, W. (1994), *Microbiologie*, Wetenschappelijke bibliotheek, Maastricht (ISBN 90 73035 28 7)
- Lewontin, R. (1985), *Menselijke verscheidenheid*, Wetenschappelijke bibliotheek, Maastricht. (ISBN 90-70157-52-7).
- Kamp, J.J.P. van de e.a. (red) (1997), *Vragen over erfelijkheid*, VSOP/Kosmos-Z&K Uitgevers, Utrecht., (ISBN 90-215-9288-6).
- Levine, J. en D. Suzuki, D. (1994), *De geheimen van het DNA. Over genen, identiteit en transformatie*, Teleac/Balans, Amsterdam. (ISBN 90-6533-359-2)
- Marynen, P. en S. Waelkens (1996), *Het ABC van het DNA, mens en erfelijkheid*, Davidsfonds, Leuven. (ISBN 90-6152-965-4).
- Micklos David A., Greg A. Freyer, (1990), *A First Course in Recombinant DNA Technology*, Cold Spring Harbour Press, Cold Spring Harbour. (ISBN 0 89278 441 3)
- Passarge, E. (1995), *Color Atlas of Genetics*, uitgeverij Thieme. (ISBN 0 86577 587 7)
- Schellekens, H. (1993), *De DNA-makers*, Wetenschappelijke bibliotheek, Maastricht. (ISBN 90 73035 20 1)

Diagnostiek, screening, therapie

- Kooij, L. en Tijmstra, Tj. (1996), 'Erfelijke ziekten zijn familieziekten'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*; 140, 473-475.
- Leschot, N.J. (1997), *Prenatale diagnostiek*. VSOP, Soestdijk.
- Terlouw, S. (1994), *DNA-diagnostiek en biotechnologie*. Stichting PWT, Utrecht.
- Valerio, D. e.a. (1996), *Gentherapie*. Cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij, 18(3). Rotterdam 1996. (ISBN 90-73196-18-3.)

Ethische aspecten, besluitvorming

- Beaufort, I.D. en H. Dupuis (red) (1998), *Handboek gezondheidsethiek*, Van Gorcum, Assen/Maastricht. (ISBN 90-232-2377-2).
- Birfelder, E. J. (red) (1996), *Controversen, Bio-Wetenschappen en besluitvorming*, Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij 18(1,2). (ISBN 90-73196-17-5).
- Broekgaarden, H.A. en Steenart, H.A.J.M (1997), *Ethiek in de praktijk*, Fontein/VSN, Baarn. (ISBN 90-261-1320-X).
- Ethiek en erfelijkheid* (1997), Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn.
- Ethisch Manifest*, (1997), VSOP, Soestdijk.
- Korteman, L. (red) (1995): *Voorspellend genetisch onderzoek, waar gaan we naar toe? - Bericht aan het parlement*. Rathenau Instituut, Den Haag.
- Wert, G. de, (1994), *Erfelijkheidsonderzoek bij de mens: ethische aspecten van diagnostiek, screening en behandeling*. Rathenau Instituut, Den Haag. (ISBN 90-346-3120-6)

Video's

In de familie, een lespakket over erfelijkheid. Een film (25 min.) met docentenhandleiding en leerlingenbrochure over erfelijkheid, ook van aandoeningen, over het er mee omgaan en beslissen, bestemd voor leerlingen vanaf 16 jaar. Te bestellen bij Zorn Uitgeverij B.V. Postbus 434, 2300 AK Leiden, tel (071) 5149141. Prijs fl. 30,- (excl. verzendkosten)

Audiovisuele dienst K.U. Leuven - Groenveldlaan 3 bus 3 - 3001 Heverlee, tel.: 016/32 92 50, fax: 016/32 92 98. Naast een reeks video's over specifieke aandoeningen (Prader-Willi-syndroom, Turner-syndroom, Down-syndroom, Angelman-syndroom) ook een video over genetica in het algemeen: "Aan genen zijde: overerving bij de mens" (32 minuten, Nederlands) prijs per video: 850 BEF + verzendkosten

Patiëntenverenigingen

VSOP

In Nederland bestaat een Vereniging van patiëntenverenigingen. Het is de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP). Het is een koepel van 46 ouder- en patiëntenorganisaties, betrokken bij erfelijke dan wel aangeboren aandoeningen. Hier zijn tal van informatiebladen (o.a. over de vlokcentest en vruchtwateronderzoek), brochures en boeken te verkrijgen. Omdat deze informatie geschikt moet zijn voor alle denkbare niveaus en omdat deze verenigingen beschikken over grote deskundigheid is veel van dit materiaal uitermate geschikt voor leerlingen. Het adres van de VSOP is: Vredehofstraat 31, 3761 HA Soestdijk, tel (035) 602 81 55, fax (035) 602 74 40, Email VSOP@knoware.nl, Internetadres <http://humgen.med.ruu.nl/vsop>.

Voor directe vragen over aangeboren aandoeningen, erfelijkheid en contact met lotgenoten is er de *ERFO-lijn*: (035) 602 85 55. Hieronder staan enkele van de aangesloten organisaties alsmede hun Belgische tegenhangers:

Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS).

Het centraal bureau van de NCFS is op werkdagen geopend van 9.00 - 14.00 uur. Adres: Lt. Gen. van Heutzlaan 6, 3743 JN Baarn. tel (035) 541 84 08, fax: 035-5421616. Bereikbaar op Internet op URL: <http://www.ikr.nl/ikr/cysticf.htm>

Belgische Vereniging voor Strijd tegen Mucoviscidose (BVSM)

Adres: J. Borlélaan 12, 1160 Brussel. tel (02) 675 57 69, fax (02) 675 58 99. Bereikbaar op Internet op URL: http://www.muco.be/illness/nl/index_3.html

Vereniging van Huntington (VvH).

Het bureau is bereikbaar van maandag t/m vrijdag van 9.00 - 16.00 uur. Daarbuiten functioneert een antwoordapparaat voor dringende gevallen. Adres: Postbus 30470, 2500 GL 's-Gravenhage, tel (070) 314 88 88. Bereikbaar op Internet op URL: <http://ruumzd.med.ruu.nl/vsop/lidorg/huntingt.htm/literatuur>

HUNTINGTON LIGA

André Willems, Krijkelberg 1, B 3360 Bierbeek, tel: (016) 452 759; fax: (016) 463 079

Vereniging Spierziekten Nederland (VSN)

Het adres is: Lt. Gen. van Heutzlaan 6, 3743 JN Baarn. tel:(035) 548 04 80, fax:(035) 548 04 99, Email: vsnl@vsnl.nl. Bereikbaar op Internet op URL: <http://www.vsn.nl/myo32.htm>

Vlaamse Vereniging Neuromusculaire Aandoeningen (NEMA)

Adres: L. & M. Vlerick, Hutsepotstraat 50, 9052 Zwijnaarde. tel. (09) 222 64 46, fax (09) 227 35 25. Bereikbaar op Internet op URL: <http://users.skynet.be/nema/>

Overige informatievoorziening

Informatieservice Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij. Postbus 289, 3000 AG Rotterdam, tel (010) 436 98 25.

Internet: National Center for Biotechnology Information, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Via OMIM krijgt men toegang tot databases. Daar kan men informatie over (o.a.) ziekten opvragen.



Appendix 4

Enquête over Menselijke Genetica

European Initiative for Biotechnology Education

MODULE
4

MENSELIJKE GENETICA

In Augustus 1993 liet *The Daily Telegraph* een onderzoek houden naar de houding ten opzichte van verschillende onderwerpen op het gebied van de menselijke erfelijkheid. 1024 mensen boven de 16 werden geïnterviewd. De vragen en resultaten van dit onderzoek staan hieronder.

Eveneens is een blanco vragenlijst verschaft die kan worden gefotokopieerd en gebruikt door de leerlingen. Merk op dat vraag 7 weliswaar abortus als mogelijkheid geeft, maar dat er steeds meer alternatieven zijn, zodat in de toekomst dit wellicht niet de enige keus zal zijn. (Zie ook *Achtergrondinformatie*)

Op de vragen en de statistiek rust copyright.
© *The Telegraph*, 1993.



Vraag 1

Hoe deskundig beschouwt u zichzelf op het gebied van erfelijkheidsleer? (Eén antwoord mogelijk)

Antwoord	% antwoorden
Zeer deskundig	5
Redelijk deskundig	42
Niet erg deskundig	34
Helemaal niet deskundig	20

Vraag 2

Sommige aandoeningen komen in families voor. Iemand, die zelf die aandoening niet heeft, kan die toch aan de kinderen doorgeven. Zou u (en uw partner) vóór het krijgen van een kind, bereid zijn u te laten testen om te weten te komen of u wellicht een gebrek of een fatale aandoening zou kunnen overdragen op uw kind?

Antwoord	% antwoorden
Ja, maar om er achter te komen of ik zelf misschien wel gauw symptomen zou krijgen	12
Ja, terwille van mijn kind	47
Ja, om te weten te komen waar we aan toe zijn	25
Nee	11
Weet niet	1

Vraag 3

Neem aan dat u veel kans loopt op een hartziekte als u 40 bent. Als artsen dit bij u zouden vaststellen toen u 21 was, zou u dan willen dat ze het u vertelden? (Meer dan een antwoord mogelijk)

Antwoord	% antwoorden
Ja, omdat ik het recht heb dat te weten	56
Ja, maar alleen als ik mijn leven zo zou kunnen inrichten dat ik het risico zou kunnen verkleinen	39
Nee	11
Weet niet	3

Vraag 4

Vindt u het een goede zaak als genen zouden worden geselecteerd of gewijzigd voor bepaalde erfelijke kenmerken in de volgende generatie kinderen? (Meer dan een antwoord mogelijk)

Antwoord	% antwoorden
Ja, om leed of handicaps te verzachten	51
Ja, om het leven te verlengen van iemand die anders vroeg dood zou gaan	29
Ja, om sociaal nuttig gedrag te verkrijgen	4
Ja, om sociaal onwenselijke eigenschappen te laten verdwijnen	7
Nee, alle bovenstaande overwegingen zijn verkeerd	5
Weet niet	7

Vraag 5

Medici zijn waarschijnlijk binnenkort in staat erfelijke ziekten, zoals cystic fibrosis ofwel taaislijmziekte, te behandelen door genen te transplanteren om de lichaamsprocessen te 'repareren'. In hoeverre bent u genegen deze behandeling te ondergaan als het uw leven zou redden? (Eén antwoord mogelijk)

Antwoord	% antwoorden
Zeer genegen	70
Redelijk genegen	17
Niet erg genegen	3
Helemaal niet genegen	4
Weet niet	6

Vraag 6

Verzekeringsmaatschappijen zouden genetische informatie uit een bloedtest kunnen gebruiken om hun beleid bij te stellen, zodat bijvoorbeeld alleen zij die later een ziekte zullen krijgen een hogere premie moeten betalen. Ondernemers zouden hun arbeidskrachten kunnen laten onderzoeken, zodat bijvoorbeeld mensen met een verhoogde kans op kanker geen werk met chemicaliën wordt opgegeven. Onder welke omstandigheden zou aan verzekeraars en werkgevers toegang tot erfelijke informatie moeten worden toegestaan?

Antwoord	% antwoorden
Als ze dat nodig vinden	8
Alleen als van de persoon in kwestie bekend is dat hij een gen van een ernstige ziekte heeft	10
Alleen als een overheidsdienst in de gaten houdt hoe de informatie wordt gebruikt	9
Onder geen enkele omstandigheid	68
Weet niet	8

Vraag 7

Defecte genen kunnen ziekten als musculaire dystrofie en kanker veroorzaken. Als genetische testen op uw ongeboren kind zouden aantonen dat het zou lijden aan een handicap vanaf zijn of haar 16e, wat zou u dan als ouder doen? (Eén antwoord mogelijk)

Antwoord	% antwoorden
Voor abortus kiezen	38
Niks doen en hopen dat er te zijner tijd een behandeling zal zijn	24
Niks doen omdat ik abortus onacceptabel vind	14
Weet niet	23

