

Biotechnologie: enige overwegingen

Door Marcellus Ubbink

Wat is biotechnologie? Reeds vanaf het moment dat de mens wilde dieren ging temmen om ze tot huisdieren te maken zou men kunnen spreken van biotechnologie. De definitie is dan heel ruim, namelijk 'de kennis om de natuur ten eigen bate te beïnvloeden'.

Sindsdien is de mens blijven proberen het leven om hem heen naar zijn hand te zetten. Het creëren van akkers voor landbouw is een evident voorbeeld. Maar ook het maken van brood, bier, wijn, kaas en yoghurt is biotechnologie, omdat gebruik wordt gemaakt van micro-organismen. Bij al deze voorbeelden worden bestaande organismen aangewend. Lang geleden besepte men echter dat het mogelijk moest zijn nageslacht van planten en dieren te verkrijgen dat over specifieke, en door de mens gewenste eigenschappen, beschikt, namelijk door de juiste ouders bij elkaar te brengen. Dit besef heeft veel vruchten afgeworpen: door kruisingen is het mogelijk de opbrengst van een gewas of een dier aanzienlijk te vergroten. Kruisen heeft echter één grote beperking. Het is niet mogelijk eigenschappen van één soort naar een andere soort over te brengen. Dit is per definitie zo: twee typen organismen behoren tot twee verschillende soorten wanneer ze via kruising geen vruchtbare nakomelingen kunnen leveren. Uitwisseling van eigenschappen via kruising is derhalve alleen mogelijk binnen één soort, dus tussen rassen of variëteiten.

Deze beperking is met de komst van de genetische manipulatie opgeheven. Met deze nieuwe technieken is het mogelijk eigenschappen van de ene naar de andere soort over te brengen. Ter onderscheid wordt dit wel moderne biotechnologie genoemd tegenover de klassieke vormen waarvan al voorbeelden zijn gegeven. Om duidelijk te maken dat de komst van de genetische manipulatie nog niet betekent dat nu alle kruisingen mogelijk zijn (bijvoorbeeld halfmens-halfkoe), wordt kort ingegaan op de essentie van de betrokken technieken.

DNA en eiwit

Voor eigenschappen die een organisme via overerving heeft verkregen, ligt de informatie vast in het DNA (desoxyribonucleic acid). DNA is een stof waarvan de chemische bouw bij alle organismen gelijk is. Het overbrengen van eigenschappen van bijvoorbeeld een plant naar een bacterie is mogelijk door een DNA-fragment van de plant in bacterie-

Genetische manipulatie staat in de belangstelling. Er doen zich echter misverstanden voor over de mogelijkheden ervan. In dit artikel wordt getracht enig inzicht te geven, opdat de beperkingen duidelijk worden omtrent de ethiek van de nieuwe kennis.

DNA in te bouwen. Omdat alle DNA van gelijke chemische bouw is maakt de bacterie geen onderscheid tussen eigen en vreemd DNA. Met genetische manipulatie kunnen dus eigenschappen overgebracht worden in de vorm van DNA.

In dit verband kan een DNA-molecuul vergeleken worden met een zeer lange kralenketting, van enige miljoenen kralen (de basen). Toch is de structuur simpel: er bestaan slechts vier verschillende kleuren kralen. De informatie voor één eigenschap ligt gecodeerd in bijvoorbeeld 1800 kralen en is karakteristiek door de specifieke opeenvolging van kleuren van de kralen. Zo liggen in het DNA

duizenden eigenschappen achter elkaar op een DNA-molecuul. De aanwezigheid van een DNA-code (het gen) wil echter niet zeggen dat de eigenschap ook zichtbaar aanwezig is. Hiertoe moet de code eerst vertaald worden in een eiwit: 'het gen wordt tot expressie gebracht'. Eiwitten zijn stoffen met zeer verscheidene functies: ze zijn verantwoordelijk voor stevigheid van bijvoorbeeld de huid, ze zorgen voor beweging van spieren en maken allerlei chemische reacties mogelijk, bijvoorbeeld vertering van voedsel in de darm. (Eiwitten betrokken bij chemische reacties noemt men enzymen.) Ook een eiwit is op te vatten als een kralenketting, maar in dit geval met 20 verschillende kralen; deze bouwstenen van eiwitten heten aminozuren. Eén eiwitkraal wordt gecodeerd door drie DNA-kralen (een zogenaamd codon); het genoemde gen van 1800 basen codeert dus een eiwit van $1800/3 = 600$ aminozuren. De code is universeel, dus in alle organismen gelijk. Het is simpel in te zien dat sommige codons coderen voor hetzelfde aminozuur. Immers, een codon bestaat uit drie 'DNA-kralen' met ieder één van de vier kleuren; er zijn dus $4 \times 4 \times 4 = 64$ verschillende codons mogelijk, terwijl er maar 20 soorten aminozuren zijn.

Dit feit speelt een rol in de discussie over menselijke versus mensdientieke genen welke recent de Tweede Kamer heeft beziggehouden in verband met de experimenten van het bedrijf Gene Pharming. Figuur 1 (pagina hiernaast) geeft het bovenstaande schematisch weer. Men moet beseffen dat in (bijna) elke cel van een organisme alle genen aanwezig zijn. Natuurlijk mogen niet alle eigenschappen in alle cellen tot expressie komen; een levercel verschilt van een spiercel juist omdat een zeer specifieke set van eiwitten wordt aangeemaakt. In de cel bestaan daarom tal van -vaak zeer complexe- regelsystemen om de juiste genen op de juiste tijd in de juiste cel te vertalen in een eiwit.

Het is nu duidelijk te maken welke beperkingen gelden voor de genetische manipulatie. Ten eerste is het veel gemakkelijker werken met kleine fragmenten DNA (duizenden

Marcellus Ubbink is bio-chemicus en bezig met een proefschrift aan de faculteit scheikunde van de Rijks Universiteit Leiden.

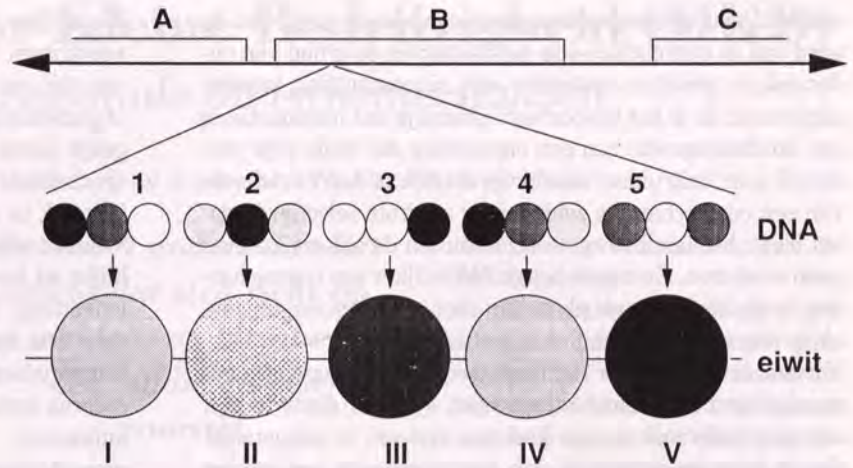
basen) dan met grote (miljoenen basen). Ten tweede is het zeer moeilijk te voorspellen of vreemd DNA tot expressie zal komen gezien de ingewikkelde regelsystemen; de complexiteit van de regelsystemen neemt uiteraard snel toe naarmate met meer genen tegelijkertijd wordt gemanipuleerd. Derhalve wordt in de praktijk altijd slechts één gen (of hooguit enkele genen) overgebracht. Creatie van een halfmens-halfkoe is derhalve irreal; het inbrengen van één menselijk gen in een koe, maar ook in een plant of bacterie is wél mogelijk.

Ethiek

Moderne biotechnologie is niet meer dan een nieuwe stap in het menselijk streven de natuur ten eigen bate te beïnvloeden. Wil men criteria formuleren voor de toelaatbaarheid van verschillende toepassingen van genetische manipulatie dan kan een ethische beschouwing van genoemd streven vruchtbaar zijn. Twee uitgangspunten voor deze beschouwing worden geponeerd. Ten eerste, de mens dient te handelen in harmonie met de natuur. De grondslag hiervoor ligt in het feit dat de mens nog altijd deel uitmaakt van de natuur; voor zijn voortbestaan kan hij niet buiten ander leven. Bijna al ons voedsel is van natuurlijke oorsprong, evenals tal van grondstoffen. Bovendien heeft de (levende) natuur een belangrijke invloed op het (levenloze) milieu. (Men denke aan erosie als gevolg van ontbossing, zuurstofproductie door planten, enzovoort.) Verstoring van natuurlijke evenwichten heeft uiteindelijk altijd negatieve effecten op de mens. Onze beïnvloeding van de natuur moet daarom altijd reversibel zijn: stopt de beïnvloeding dan moet de natuur zich weer kunnen herstellen. Een consequentie hiervan is dat een kringloop voorwaarde dient te zijn voor elk proces dat ontwikkeld wordt; elk door de mens gemaakt produkt moet uiteindelijk weer vergaan. Dit besef dringt langzaam door in de vorm van 'duurzame ontwikkeling', maar vele irreversibele processen vinden nog plaats (verbranding van fossiele brandstoffen en regenwouden, productie van niet-afbreekbare verbindingen).

Ten tweede, de natuur heeft intrinsieke waarde. Deze stelling is niet bewijsbaar, maar toch beschrijft ze een algemeen voorkomend gevoel jegens de natuur: men beschouwt bijvoorbeeld bepaalde behandelingen van dieren als immoreel. Dit gevoel is gebaseerd op paralleliteit tussen het andere leven en de mens. Het doden van bijvoorbeeld een aap, hond of kat wordt kwalijker geacht dan het doden van een insect, plant of micro-organisme. Deze laatste groep staat verder weg van de mens. Dit gevoel is zelfs de basis voor het onderscheid tussen proeven op gewervelde en ongewervelde dieren in de wet op de dierproeven.

Hoewel deze stelling dus een irrationele basis heeft is er geen reden om deze niet toe te passen bij het opstellen van criteria voor genetische manipulatie. Immers, ook bij eerdere beoordeling van menselijk handelen jegens de natuur is hiermee rekening gehouden (dierenbescherming, dierproefregels).



Figuur 1: DNA codeert de aminozuurketen van een eiwit. A, B en C zijn drie genen. 1 - 5 zijn codons (elk opgebouwd uit drie basen) die elk coderen voor een aminozuur (I - V). NB Codon 1 en 4 zijn verschillend, maar coderen hetzelfde aminozuur

Natuurlijk evenwicht

Het introduceren in een ecosysteem van nieuwe organismen is gevaarlijk. Het aantal voorbeelden van verstoringen van natuurlijk evenwicht door introductie van een nieuw organisme is groot. Introducties zijn nauwelijks reversibel in het geval van planten en dieren en in het geheel niet in het geval van micro-organismen. Voorts is het nooit volledig voorspelbaar wat de gevolgen voor het betreffende ecosysteem zullen zijn. Zo'n analyse van de risico's is moeilijk om de eenvoudige reden dat ecosystemen zelden volledig begrepen worden. Hetzelfde geldt in principe voor het in de natuur brengen van organismen, ontstaan na genetische manipulatie. Hierbij is in zekere zin ook sprake van een nieuw organisme. Weliswaar beperkt het nieuwe zich tot een enkele eigenschap, maar dat betekent niet dat het organisme geen selectievoordeel gekregen kan hebben en dus het evenwicht verstoord raakt. Bovendien bestaat het gevaar dat het DNA dat is ingebracht via onvermoede wegen (bijvoorbeeld onbekende virussen) in een andere dan de gemanipuleerde soort terecht komt. Derhalve is het noodzakelijk onderscheid te maken tussen toepassingen waarbij genetisch gemanipuleerde organismen in de vrije natuur terecht (kunnen) komen, zoals op een akker (open systemen) en toepassingen waarbij gestreefd wordt het organisme in een beheersbaar systeem te houden, zoals een laboratorium of fabriek (gesloten systemen).

Open systemen

Wil men in harmonie handelen met de natuur en absolute zekerheid hebben het natuurlijk evenwicht niet te verstoren dan kunnen genetisch gemanipuleerde organismen niet in open systemen worden toegepast: verstoring is nimmer volledig uit te sluiten. Dit standpunt is betreurenswaardig: juist in open systemen liggen potenties voor de moderne biotechnologie (verbetering van landbouwgewassen bijvoorbeeld). Het is echter ook weinig pragmatisch. Van bepaalde

manipulaties met bepaalde organismen kan op grond van de aard van de geïntroduceerde eigenschap en op grond van onderzoek in gesloten systemen een risicoschatting worden uitgevoerd. Zo is het bijvoorbeeld duidelijk dat introductie in een landbouwgewas van een eigenschap die reeds wijd verspreid is in 'onkruiden' minder gevaarlijk is dan introductie van een eigenschap die zeldzaam is en grote selectievoordelen biedt: het landbouwgewas zou buiten de akkers kunnen gaan woekeren. Evenzo is het gemakkelijker een risicoschatting te maken voor een plant dan voor een micro-organisme als gevolg van de verschillen in leefwijze.

Kortom: criterium voor het toepassen van een genetisch gemanipuleerd organisme in een open systeem dient te zijn dat met onderzoek in een gesloten systeem is aangetoond dat de kans op verstoring van het betreffende ecosysteem verwaarloosbaar klein is. Daarnaast kan uit het eerste uitgangspunt worden afgeleid dat bij manipulatie eigenschappen moeten worden ingebouwd die het organisme minder afhankelijk maken van chemische toevoegingen (kunstmest, verdelgingsmiddelen). Het maken van landbouwgewassen die resistent zijn tegen pesticiden kan leiden tot toenemend gebruik van het gif; de plant is immers toch resistent. Dit is natuurlijk onwenselijk.

Gesloten systemen

Op grond van het eerste uitgangspunt is toepassing van genetische gemanipuleerde organismen in gesloten systemen niet bezwaarlijk, mits het systeem voldoet aan twee eisen. De kans op ontsnapping dient aantoonbaar klein te zijn en de verwachte risico's als gevolg van ontsnapping moeten eveneens gering zijn. Zo kunnen bepaalde, gemanipuleerde, bacteriën, die in de natuur niet levensvatbaar zijn, een relatief onschadelijk eiwit als insuline maken in een goed afgesloten tank. Dit levert geen gevaar op voor de natuur.

Dierenleed

Recent bracht genetische manipulatie beroering in de politiek. De vraag was of het manipuleren van een koe met een menselijk gen al dan niet toegestaan mag worden. Aan deze discussie ligt vermoedelijk de parallelliteit tussen mens en koe ten grondslag. Menselijke genen worden voor onderzoeksdoeleinden al geregeld ingebracht in bacteriën. Dit leidt niet tot protest omdat die veel verder weg staan van de mens dan de koe. Men vreest voor 'koeien met menselijke trekjes'. Zoals gezegd is deze angst irrealistisch omdat slechts één gen in de koe wordt ingebracht. Het overbrengen van menselijke genen naar een ander organisme is in feite gelijk aan iedere andere manipulatie⁽¹⁾ en stuit niet op specifieke ethische bezwaren. Een reden om te trachten menselijke genen in een koe te brengen is om op deze wijze op grote schaal bepaalde eiwitten te verkrijgen die als medicijn kunnen dienen. Bacteriën zijn voor dit doel niet altijd geschikt. Overigens speelde tijdens de discussie de academische vraag of sprake was van een menselijk of mensidentiek gen.

(1) Een uitzondering geldt manipulatie van de mens; ethische overwegingen hiervan vallen buiten het bestek van dit artikel.

Menselijke genen zijn genen zoals ze in menselijk DNA voorkomen (en dus worden geïsoleerd); mensidentieke genen zijn via een omweg verkregen, bijvoorbeeld door gehele of gedeeltelijke synthese van het DNA. Het is namelijk mogelijk korte fragmenten DNA met de gewenste sequentie synthetisch te maken. Mensidentieke genen hoeven niet identiek te zijn aan hun menselijke equivalent op DNA-niveau; ze coderen wel voor hetzelfde eiwit. Dat dit mogelijk is blijkt uit bovengenoemde beschrijving van het DNA als kralenketting. Eén aminozuur ('eiwitkraal') wordt gecodeerd door drie basen ('DNA-kralen'). Omdat meer typen codons (combinaties van drie basen) dan typen aminozuren bestaan coderen verschillende codons in sommige gevallen hetzelfde aminozuur. Door deze codonvariatie is het mogelijk dat mensidentieke genen qua DNA-sequentie verschillen van het menselijke gen maar toch coderen voor dezelfde aminozuurketen. Effectief maakt het dus geen verschil welke van de twee gebruikt wordt. Veel relevanter is de vraag in hoeverre organismen en vooral zoogdieren en andere gewervelde dieren door genetische manipulatie leed mag worden toegebracht. Daarbij moet men zowel denken aan het leed dat ontstaat tijdens ontwikkeling van het gemanipuleerde organisme als aan het leed dat voort kan komen uit de aanwezigheid van het vreemde DNA. Algemeen uitgangspunt kan zijn dat dierenleed voorkomen dient te worden (vanwege de intrinsieke waarde). Dit principe wordt vrijwel algemeen aanvaard, maar wordt in een aantal gevallen ondergeschikt geacht aan het menselijk belang. Dierenleed wordt bijvoorbeeld door de meeste mensen geaccepteerd bij ontwikkeling van medicijnen en ter verkrijging van voedsel (bioindustrie en slacht). Aangezien deze belangenafweging per mens verschillend uitvalt, is het moeilijk algemene criteria te geven voor het al dan niet toestaan van dierenleed als gevolg van genetische manipulatie. Toch is het wellicht redelijk de volgende afwegingen te maken.

Ten eerste, genetische manipulatie van gewervelde dieren dient slechts uitgevoerd te worden wanneer die noodzakelijk is voor de voortgang van medisch onderzoek. Men kan nog de beperking opleggen dat het onderzoek gericht moet zijn op genezing van ernstige, levensbedreigende ziekten of afwijkingen. Aan de andere kant zou men ook voor ander wetenschappelijk onderzoek genetische manipulatie van gewervelden kunnen toestaan. Algemeen moet gelden, zoals voor alle dierproeven, dat andere experimenten die dezelfde informatie kunnen geven, niet bestaan.

Ten tweede lijkt het redelijk genetische manipulatie van gewervelden niet toe te staan wanneer de manipulatie tot doel heeft voedselproductie of -kwaliteit te verhogen. Zo de mensheid al gediend is bij meer of hoogwaardiger voedsel, dan nog is genetische manipulatie van gewervelde dieren hiervoor niet het geëigende middel. Verbetering van de productie of kwaliteit van plantaardig voedsel verdient de voorkeur. Genetische manipulatie van gewassen kan hieraan een bijdrage leveren mits -zoals gezegd- uitgevoerd onder strikte voorwaarden. Deze overwegingen schetsen slechts enige punten welke bij afwegingen van dierenleed versus menselijk belang een rol zouden kunnen spelen. Dergelijke afwegingen zullen zorgvuldig en per geval gemaakt moeten worden. ♦