



Afsluitende les

Leerlingenhandleiding



***DNA-onderzoek
en gentherapie***

Inleiding

In de afsluitende les 'DNA-onderzoek en gentherapie' zul je aan de hand van een aantal vragen een persoonlijke en kritische blik ontwikkelen over diverse aspecten van modern DNA onderzoek en in het bijzonder gentherapie. Wat is het en wat kun je er mee?

Behalve enkele technische aspecten word je ook geconfronteerd met de ethische en maatschappelijke aspecten van de mogelijkheden, die de moderne genetica in de loop der jaren heeft ontwikkeld en in de nabije toekomst zal ontwikkelen. Wat mag wel en wat niet? Welke prijs hangt aan jouw beslissing?

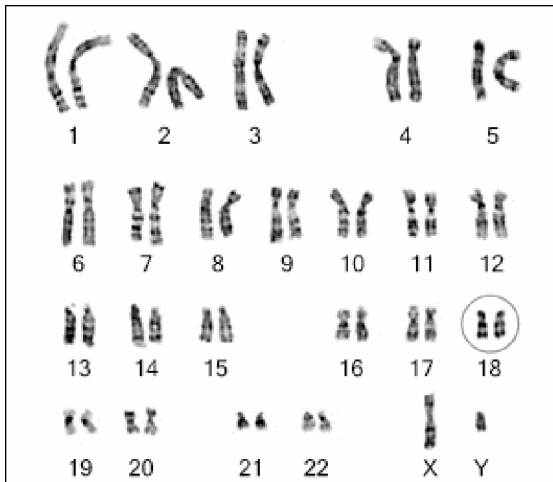
De nadruk van deze afsluitende les is dat je met elkaar de diverse onderwerpen bespreekt en tot gemeenschappelijke inzichten probeert te komen. Als je van mening verschilt, wees dan helder en fair bij het geven van argumenten.

Erfelijkheid

Alle erfelijke kenmerken worden door ouders aan hun kinderen doorgegeven via het DNA, dat in elke cel opgeborgen is in *chromosomen*.

Opdracht 1

Wat zijn chromosomen? Gebruik bij je omschrijving onderstaande afbeelding.



Elke lichaamscel bevat 46 chromosomen die informatie bevatten over allerlei kenmerkende eigenschappen, zoals bijvoorbeeld de haarkleur van een persoon. Tijdens de bevruchting smelten een eicel van de moeder en een zaadcel van de vader samen. In tegenstelling tot andere lichaamscellen bevatten deze voortplantingscellen maar 23 chromosomen. Na de bevruchting is er dan weer een cel ontstaan met 46 chromosomen. Hierin is de ene helft van de erfelijke kenmerken afkomstig van de moeder en de andere helft van de vader. Deze combinatie van ouderlijke kenmerken bepaalt de uiteindelijke erfelijke kenmerken van het kind.

Net als alle andere erfelijke eigenschappen kunnen ook erfelijke aandoeningen van ouders op kinderen overgeërfd worden. Dit kan op verschillende manieren, waaronder *autosomaal dominante overerving* en *autosomaal recessieve overerving*.

Opdracht 2

Beschrijf hieronder de twee genoemde manieren van overerving.

Autosomaal dominante overerving:

Autosomaal recessieve overerving:

Cystische fibrose (CF) is een autosomaal recessief overerfbare afwijking. Draggers van een verkeerd CFTR-gen merken daar doorgaans zelf niets van, want zij kunnen op het bijbehorende chromosoom immers nog een gezond dominant CFTR-gen hebben. Dit gezonde gen is dominant doordat het een hoeveelheid van het CFTR eiwit produceert die al voldoende is om de slijmproductie en -samenstelling in de longen goed te houden. Het maakt dan niet uit dat het CFTR-gen op het andere chromosoom afwijkend is, want er is genoeg eiwit om dat gemis op te vangen.

Iemand kan dus gezond zijn, maar wel drager zijn van de verandering in het CFTR-gen die tot cystische fibrose kan leiden. Als beide ouders van een kind drager van deze genetische verandering zijn, dan kunnen ze dit allebei doorgeven aan hun kind. Het geslacht van de kinderen heeft geen invloed op de kans dat de aandoening wordt overgedragen.

Opdracht 3

Bepaal hoeveel kans een kind heeft om wel of geen cystische fibrose te krijgen wanneer beide ouders drager zijn van het veranderde CFTR-gen. Vul onderstaande tabel volledig in.

Genetische samenstelling	Kans (%)	Berekening	Ziekte?
2 veranderde CFTR genen			
1 gezond en 1 veranderd CFTR gen			
2 gezonde CFTR genen			

Veel ouders weten niet of ze drager zijn van het veranderde CFTR-gen, waardoor er totaal onverwacht een kind geboren kan worden met cystische fibrose. In Nederland is ongeveer één op de dertig mensen drager van het veranderde CFTR-gen. Het gebeurt ongeveer in 1 op de 3500 geboorten dat een kind CF ontwikkelt.

DNA-onderzoek

Doordat cystische fibrose een erfelijke aandoening is, is het mogelijk om met DNA-onderzoek de erfelijke aanleg voor deze ziekte te bepalen. Als men weet of het DNA van beide ouders wel of geen veranderde vorm van het CFTR-gen bij zich dragen, kunnen uitspraken gedaan worden over de kans dat een kind cystische fibrose zal ontwikkelen. In het geval van CF levert het testen van het DNA van de ouders informatie op die ze kunnen gebruiken bij hun beslissing over een kinderwens.

Opdracht 4

Kun je redenen bedenken waarom mensen met een kinderwens zich vooraf wel of niet willen laten testen op het veranderde CFTR-gen? Probeer voor beide keuzes twee argumenten te bedenken.

Mensen laten zich *wel* testen, omdat

Mensen laten zich *niet* testen, omdat

Gentherapie

Voor een aandoening zoals cystische fibrose bestaat nog geen genezende therapie. De huidige behandeling verlicht slechts de symptomen. Door veel onderzoek naar betere behandelmethoden is in de afgelopen jaren de levensverwachting van patiënten met CF wel toegenomen, maar de noodzaak voor een genezende therapie blijft bestaan. Sinds in 1989 is ontdekt dat een recessieve mutatie in het CFTR-gen verantwoordelijk is voor cystische fibrose, lijkt deze ziekte een goede kandidaat te zijn voor toepassing van gentherapie.

Opdracht 5

Wat houdt gentherapie volgens jou in?

Gentherapie is een veelbelovende nieuwe techniek die voor toepassing in CF momenteel onderzocht wordt. Gentherapie in CF betreft de toevoeging van een goed functionerend CFTR-gen aan het DNA van een patiënt met een slecht of niet functionerend CFTR-gen. De nieuwe kopie van het gen wordt door de cellen vertaald naar een goed functionerend CFTR eiwit. Het is hierbij belangrijk dat dit kleine stukje CFTR-DNA in de juiste cellen van de patiënt terecht komt.

Opdracht 6

In welke cellen van CF patiënten moet het CFTR-gen terechtkomen?

Opdracht 7

Waarom is juist een autosomaal recessieve aandoening als cystische fibrose geschikt voor genezing door gentherapie?

De toepassing van gentherapie in cystische fibrose is al bij patiënten onderzocht. Hieruit zijn veelbelovende resultaten voortgekomen, maar de therapie is nog niet perfect. Om gentherapie een succesvolle behandeling te laten worden, moet de therapie aan een aantal belangrijke eisen voldoen.

De twee grootste uitdagingen zijn:

Het efficiënt in de juiste cellen krijgen van het CFTR-DNA

Het CFTR-gen moet in voldoende mate in het DNA van de cellen van de patiënt gebracht worden. Echter, menselijke cellen laten niet zomaar vreemd DNA binnen. Hiervoor zijn 'slimme' technieken nodig die het menselijk immuunsysteem omzeilen, maar die niet gevaarlijk zijn voor de patiënt. Het DNA moet dus op de goede manier verpakt worden zodat de cellen het vreemde DNA accepteren zonder dat er een gevaarlijke reactie van het afweersysteem uitgelokt wordt.

De expressie van het CFTR-eiwit lang genoeg laten duren

Men is er weliswaar in geslaagd om het CFTR-gen in de longcellen van CF patiënten te krijgen, maar het goed functionerende eiwit kan tot op heden maar maximaal een dag geproduceerd worden. Dit betekent dat de gentherapie een dagelijkse therapie wordt, wat niet ideaal is. Om ervoor te zorgen dat patiënten minder vaak behandeld hoeven te worden (liefst slechts één keer), zal de therapie aanzienlijk verbeterd moeten worden.

Momenteel zijn de bovenstaande problemen nog niet zover opgelost dat een vlekkeloze toepassing in CF patiënten al werkelijkheid is. Maar het vakgebied van de gentherapie ontwikkelt zich snel en de kans dat deze problemen binnen afzienbare tijd worden opgelost is zeker aanwezig.

Opdracht 8

Bij gentherapie wordt een stukje vreemd DNA aan het DNA van de patiënt toegevoegd. Hoewel dit een reële mogelijkheid kan zijn om een ernstige ziekte te bestrijden, vinden sommige mensen deze aanpassing van het menselijk DNA onacceptabel.

Waarom denk je dat mensen gentherapie onacceptabel vinden?

Opdracht 9

Hoe denk jij zelf over gentherapie? Probeer je mening met goede argumenten te onderbouwen.

Gentherapie is nu nog in ontwikkeling en richt zich voornamelijk op genezing van erfelijke aandoeningen zoals CF. Wanneer de techniek zich echter verder ontwikkelt en gemakkelijker wordt om toe te passen, kunnen de toepassingen zich uitbreiden. Een belangrijk deel van het huidige klinische onderzoek naar gentherapie richt zich op de behandeling van kanker. Bij kanker is sprake van ongecontroleerde groei van lichaamscellen, waardoor een tumor kan ontstaan. Het ontstaan en de verdere ontwikkeling van kanker zijn zeer ingewikkelde processen, waarbij meerdere genen en ook omgevingsfactoren betrokken zijn. Door via gentherapie specifieke genen in te brengen, kan de ongecontroleerde celgroei mogelijk weer gereguleerd worden en probeert men de tumorcellen selectief uit de weg te ruimen.

Echter, waar ernstige erfelijke afwijkingen genezen kunnen worden, ontstaat er wellicht ook behoefte om andere erfelijke eigenschappen zoals bijvoorbeeld iemands lengte te veranderen. Om ervoor te zorgen dat de maatschappij hierin niet te ver doorschiet, moet de toepassing van gentherapie in goede regels vastgelegd worden.

Opdracht 10

Van welke erfelijke eigenschappen vind jij dat ze met gentherapie veranderd mogen worden en van welke niet?

Eigenschappen die *wel* met gentherapie veranderd mogen worden:

Eigenschappen die *niet* met gentherapie veranderd mogen worden:

Opdracht 11

Wie moet in de maatschappij volgens jou beslissen welke eigenschappen wel en niet met gentherapie veranderd mogen worden? Waarom?