

SIDDHARTHA MUKHERJEE: 'HET IS ALSOF JE DOOR DE MIST KIJKT'

Het mysterie van de genen

Oncoloog Siddhartha Mukherjee onderzoekt in zijn nieuwste boek de menselijke erfelijkheid aan de hand van zijn eigen familiegeschiedenis. 'Genen zijn belangrijke voorspellers, maar toeval en omgeving spelen een sterke rol.'

SOPHIE BROERSEN
BEELD: GETTY IMAGES



‘Ik denk dat het sterven van een ouder voor een kind een oefening is voor het eigen sterven’, zegt Siddhartha Mukherjee ogenschijnlijk onbewogen. De oncoloog, onderzoeker en schrijver zit begin oktober in een hotel in Londen, voor een dag interviews. De volgende dag vliegt hij naar India, waar zijn vader op de intensive care ligt, in coma. Zijn vrouw en kinderen komen later die week, net als andere familie. Nog geen twee weken later overlijdt zijn vader. Zijn vader leed aan *normal-pressure hydrocephalus* (NPH), zo beschrijft Mukherjee in zijn laatste boek *Het gen*. De diagnose komt pas aan het licht na een lelijke valpartij, die in eerste instantie aan een niet deugdelijk gebouwde schommelstoel wordt geweten. Er blijkt meer aan de hand: vader Mukherjee is al langer incontinent en in toenemende mate verward. De klassieke trias bij NPH. Mukherjee beschrijft het met enige humor, met enige distantie ook. De klinische blik van de ervaren arts schemert erin door. Tot hij schrijft hoe hij zijn vader op een nacht aantreft: ‘(...) hij had in zijn bed geplast. Ik trof hem aan in de badkamer, ontdaan en beschaamd, met zijn onderbroek in zijn hand. (...) Op een avond kom je je vader tegen, radeloos en naakt, in de badkamer – en zie je de vloek van je eigen toekomst, glashelder belicht.’

De ondertitel van het boek is niet voor niets ‘een intieme geschiedenis’. De lotgevallen van de familie van Mukherjee vormen een rode draad in het boek. Nog voordat we lezen over de vermoedelijk genetisch bepaalde ziekte van zijn vader, weten we al dat twee ooms en een neef van de schrijver ten prooi vielen aan ernstige, psychiatrische stoornissen. Zijn oom Rajesh had een bipolaire stoornis, zijn oom Jagu was schizofreen, en zijn neef Moni is tot op de dag van vandaag met schizofrenie opgenomen in een instelling. Niet meer dan logisch dat Mukherjee zichzelf de vraag stelde: ben ik ook aangedaan? En wat betekent dit voor mijn kinderen? Zijn zoektocht naar antwoorden mondde uit in een veelomvattende studie naar erfelijkheid, die langs Mendel en Darwin, via Watson en Crick uiteindelijk bij de hype van het moment uitkomt: genetische manipulatie met CRISPR-Cas. In zijn boek vertelt hij de geschiedenis van het gen, inclusief de donkere kanten.

Welke vraag heeft u over u eigen familie kunnen beantwoorden?

‘Dat er een sterke genetische invloed is, die niet door één gen, maar waarschijnlijk door vele genen, verspreid over het hele genoom, bepaald wordt. Dat diezelfde genen bij één iemand tot uiting komen in schizofrenie, en bij een ander in een bipolaire stoornis. Hoe deze ogenschijnlijk zeer verschillende aandoeningen door hetzelfde genenpakket optreden, is een van de mysteries van de genen. Dit idee dat genen belangrijke voorspellers van je lot en gedrag zijn, maar dat het toeval en omgeving een sterke rol spelen, was het antwoord dat ik vond.’

Maar aan het antwoord wat dat voor uzelf, en voor uw kinderen betekent, maakt u eigenlijk weinig woorden vuil. Waarom?

‘Er zijn twee manieren om dit boek te schrijven: het kan een familieboek zijn, maar dan blijft het beperkt. Ik probeer dat zeer intieme verhaal, dat diep wordt gevoeld in mijn familie, tegen de achtergrond van dat veel grotere verhaal te vertellen. Daarvoor moet je de geschiedenis, de complexiteit en de betekenis van genen kennen, om te begrijpen wat genen zijn en wat ze betekenen. Het menselijk genoom heeft iets ondoorgrondelijks. Er zit zoveel geschiedenis in begraven. DNA afkomstig van de neanderthalers, en van de denisovamens, een soort die verdwenen is (vernoemd naar de Denisovagrot in Siberië, waar overblijfselen gevonden zijn, *red.*). Het is vernuftig: uit een rij van maar 3 miljard letters kan het jou en mij maken. De veerkracht is ongelooflijk: in de honderd-duizenden jaren dat mensen bestaan, heeft het zich aangepast aan veranderende omstandigheden. Het lijkt niet op jou en mij, het *is* jou en mij. Het is de definitie van waar we vandaan komen. Natuurlijk spelen toeval en omstandigheden een rol, maar we kunnen mensen, hun gedrag, hoe we met elkaar omgaan, hoe we culturen vormgeven, niet begrijpen zonder op zijn minst het genoom te begrijpen. Die fundamentele code *that makes us tick* kun je niet veronachtzamen.’

Op een avond kom je je vader tegen, radeloos en naakt, in de badkamer – en zie je de vloek van je eigen toekomst

Terwijl het voorbeeld van uw familie al laat zien dat het genoom niets en alles tegelijk zegt.

‘Als je het genoom van mijn familieleden zou sequencen, zou je niet met 100 procent, zelfs niet met 50 procent zekerheid kunnen zeggen wie er aangedaan is, en wie niet, of hoe ernstig. Het is alsof je door de mist kijkt. In sommige families waar de genetische drivers risico sterk voorspellen, zie je meer; bij hen kun je met grotere zekerheid iets zeggen. Maar in de meeste families is de relatie tussen de genen en de ziektes die bij hen voorkomen niet een-op-een. De uitkomst is een optelsom van die mutatie, andere genen en omgeving. En per kenmerk is de weging van die factoren anders. Voor de ziekte van Huntington maakt het niet uit of je in Saudi-Arabië of in Noorwegen bent. Voor je genderidentiteit wel. In sommige culturen is dat strikt dimorfisch; aan de hand van je chromosomen XX of XY: vrouw of man. In andere culturen is een groter spectrum toegestaan. Waarmee ik maar wil zeggen dat we de nature-nurturediscussie niet in een vacuüm kunnen voeren.’

Wat u zegt is toch bekend, is er dan nog discussie over nature versus nurture?

‘Jazeker, en dat is ook de moeite waard, als we willen begrijpen wat ons verbindt, en wat ons verschillend maakt. Praten over genen is geen puur theoretische exercitie. Kijk wat er nu door Europa raast: immigratie. Hoe we daarnaar kijken wordt bepaald door geografische en historische verschillen, maar het gaat ook over: in hoeverre lijken we op elkaar en hoezeer verschillen we? Hoe oud zijn die scheidslijnen? Kunnen we iets essentieels zeggen over een zogenaamd ras? En waar baseren we dat op? Genetisch zijn de verschillen tussen zogenaamde rassen niet zo groot. Maar als je naar de algemene conversatie luistert, lijkt het alsof het voor iedereen duidelijk is: ‘ja, er zijn verschillende rassen, die historisch, geografisch en biologisch echt zijn, en daar kun je onderscheid op maken’. Maar als je daarover leest, weet je dat dat grotendeels onzin is.’

Gek genoeg neemt de segregatie eigenlijk alleen maar toe in de wereld

Heeft u het idee dat ras nog zo'n belangrijk onderwerp is bij immigratie? Het gaat meer over culturele en religieuze verschillen.

‘Verborgen onder al die lagen van culturele en taalassimilatie ligt heel duidelijk de herinnering aan die oude conversatie over: ze zien er anders uit dan wij, omdat ze biologisch anders zijn dan wij. Het is naïef om te denken dat in 2016 dat racisme uit ons culturele geweten is verdwenen. Is intelligentie raciaal bepaald, of ligt het aan de manier waarop we testen? Is seksuele oriëntatie genetisch of is het een keuze? We moeten ons begrip van de genen gebruiken om antwoorden te vinden op de meest centrale vragen die door onze cultuur razen. Ik vind dat we kennis die we uit genen kunnen halen, niet moeten negeren. Die vertelt ons dat de mens een vrij jonge soort is, en dat de verschillen tussen mensen onderling daardoor ook relatief klein zijn. In de geschiedenis van de soorten zijn we er nog maar net, en nu al richten we zoveel schade aan.’

U bent zelf als jonge man vanuit India naar de VS geëmigreerd, u schrijft over afkomst, racisme, genen. Toch schrijft u nooit vanuit het immigrantenperspectief.

‘Omdat ik het niet zo voel. Misschien omdat ik als dokter werk, of door wie ik ben, dat weet ik niet. Ik voelde me toen ik hier kwam wonen niet persoonlijk betrokken bij het rassendebat. Ik voelde juist vrijheid in bepaalde kringen, als wetenschapper en arts, waar de dialoog al dit gedoe kon ontstijgen. Een geïdealiseerd universum waar ik dacht dat het niet meer uitmaakte waar informatie vandaan kwam. Pas toen ik uit mijn jeugd groeide, kwam ik erachter dat er diepe en permanente scheuren zaten in de maatschappij. Gek genoeg neemt de segregatie eigenlijk alleen maar toe in de wereld. Als ik naar de balie van een vliegtuigmaatschappij loop met mijn vrouw, die half Chinees, half Kaukasisch is – en ik haat deze termen omdat ze genetisch zo absurd zijn – terwijl ik weer andere Aziatische kenmerken heb, wordt mij vaak gevraagd even te wachten, omdat men aanneemt dat we niet bij elkaar horen. Voor mijn schoonouders – zij is Kaukasisch, hij is Chinees – was dat nog erger, aan hen werd echt gevraagd waarom ze samen reisden. Die ervaringen vormden mijn vrouw, die in de VS is opgegroeid. Bij mij kwam het besef van dat onderscheid veel later.’



Twee vrouwen

Mukherjee draagt zijn boek op aan twee vrouwen: zijn grootmoeder Priyabala Mukherjee 'die de gevaren kende'. De gevaren van de familiegenen, die bij haar nazaten zoveel ellende veroorzaakten. En aan ene Carrie Buck 'die ze aan den lijve heeft ondervonden'. In zijn boek beschrijft hij het schrijnende verhaal van de Amerikaanse familie Buck. Een verhaal dat begint in 1920 met Emma Buck, een vrouw die alleen komt te staan met een dochter, en in grote armoede leeft. Ze belandt wegens een snel vastgestelde zwakzinnigheid, in de Virginia State Colony for Epileptics and Feeble-minded. Haar dochter Carrie komt daar na treurige omzwervingen – en het baren van een dochter die uit een verkrachting voortkwam – ook terecht. Een uitgelezen kans voor dokter Albert Priddy, die de scepter zwaait in de kolonie. Hij vindt opsluiten van zwakzinnigen niet voldoende, hij streeft naar 'eugenetische sterilisatie'. Het idee van verbeteren van de menselijke soort door selectie op erfelijkheid, was begin twintigste eeuw in Engeland geboren, maar kwam pas tot volle wasdom in de VS. Carrie Buck, zelf zogenaamd zwakzinnig, net als haar moeder, en volgens onnavolgbare redenerie ook haar acht maanden oude dochter, zou als eerste gesteriliseerd worden. Het was 1927, zo'n zestig jaar na de experimenten van Mendel. 'Maar in deze korte tijds- spanne was het gen van een abstract idee bij een botanisch experiment veranderd in een machtig wapen voor de uitoefening van sociale controle'. Na Buck zouden ook in veel andere staten 'genetisch inferieure' mannen en vrouwen opgesloten en gesteriliseerd worden. Tien jaar later zullen in het kader van de eugenetica onvoorstelbare wreedheden worden gepleegd in Europa.

Waarom is het verhaal van Carrie Buck zo belangrijk, volgens u?

'Of het nu gaat om het uitroeien van mensen die *unfit to live* zijn, wat gebeurde in nazitijden, of om een privébeslissing over wat voor kind je wil; zodra je die weg inslaat, moet je erkennen dat jij, met een bepaald genetische predispositie begiftigd, bepaalt wat normaal en normatief voor anderen is. Als je naar het verleden kijkt, bijvoorbeeld naar het verhaal van Carrie Buck, is er genoeg reden om daar sceptisch over te zijn. We moeten over de grenzen van menselijke genetica nadenken. Welke kracht hebben we gekregen, nu wij onze eigen gebruiksaanwijzing kunnen lezen? Wat betekent het als ik de volgende generatie kan controleren? Wat zijn de richtlijnen? Wie zal ons leiden? In mijn boek doe ik een aanzet, in een manifest. Je moet ergens beginnen. Het is een oproep om erover na te denken.'

Siddhartha Mukherjee is in 1970 geboren in New Delhi. Als 18-jarige vertrok hij naar de VS, om aan de Stanford universiteit biologie te gaan studeren. Met een prestigieuze Rhodesbeurs studeerde hij daarna immunologie aan de University of Oxford. Zijn opleiding tot arts en vervolgens hematoloog-oncoloog volgde hij aan Harvard. Hij werkt momenteel als oncoloog en onderzoeker aan Columbia University Medical Center, in New York. In 2010 publiceerde hij *De keizer aller ziektes - een biografie van kanker*. Daarvoor won hij in 2011 onder meer een Pulitzerprijs. Eerder dit jaar kwam zijn laatste boek uit: *Het gen - een intieme geschiedenis*. Hij is getrouwd met kunstenaress Sarah Sze, met wie hij twee dochters heeft.

In sommige delen van India en China kun je redeneren dat vrouw-zijn ook ernstig lijden is

U bent daar niet de eerste in. In 1975 kwamen wetenschappers in Asilomar samen, om te praten over de toen opkomende technologie van recombinant DNA. Dat herhaalde zich recentelijk, in Napa Valley, naar aanleiding van de opkomst van CRISPR-Cas.

‘Dat waren zeer pragmatische conferenties, waar wetenschappers bepaalden wat de grens is aan technologie. Voor je daaraan toekomt moet je bedenken wat de principes zijn die onder de technologie liggen. Hoe bepalen we wat er wel en niet mag? Eén antwoord daarop is kijken naar de geschiedenis. We hebben geen andere gids dan de geschiedenis.’

Dan is het antwoord, kijkend naar de familie van Carrie Buck, en naar de gruwelijkheden van de Tweede Wereldoorlog: grijp niet in genen in.

‘Dat is niet het enige antwoord. De mogelijkheid om verwoestende ziektes te behandelen, genezen en voorkómen met de kennis die we uit ons genoom halen, is geweldig. Dat moeten we niet uitvegen. Ik denk ook niet dat we een soort nazi-eugenetische weg opgaan. Er zijn mensen die dat denken, ik geloof dat niet. Ik denk dat we een veel diffusere, meer geprivatiseerde vorm van eugenetica op bewegen. Er zijn wel parallellen, maar ook verschillen. Als wetenschapper wil ik niet nihilistisch zijn over technologie. De mogelijkheid om ervoor te kiezen om niet een kind te krijgen met een vreselijke genetisch ziekte, kan een zeer redelijke keuze zijn, die ligt binnen de grenzen van wat we moreel te verantwoorden vinden. Omdat we vinden dat dat kind ernstig zal lijden, omdat we vrij zeker weten dat het kind die ziekte zal hebben, en omdat niemand de ouders dwingt. Binnen die driehoek van grenzen vinden we dat redelijk.

Maar in sommige delen van India en China kun je redeneren dat het – en het is grotesk voor onze oren – vrouw-zijn ook ernstig lijden is. Als het zeker is dat het ongeboren kind een vrouw zal worden, en je wordt er niet toe gedwongen door de overheid – en dat gebeurt ook niet, de overheid zegt juist dat je dit niet moet doen – kun je zelf beslissen om een abortus te ondergaan, vanwege deze genetica.

Dat zijn twee voorbeelden, en in het eerste zijn veel mensen het ermee eens dat je hier de keuze zou moeten hebben om dit kind niet te krijgen. En bij het tweede is dat niet zo: het is onzinnig om te stellen dat genetisch vrouw-zijn gelijkstaat aan onmenselijk lijden. Maar als je het in dezelfde taal stelt, zie je de parallellen. Door dat proces moeten we heen. Voor we praten over de pragmatische aspecten, moeten we eerst praten over wat lijden is. Daar kan genetica ons weinig over leren, dat leren we uit cultuur, uit geschiedenis.’ ■

web

Onder dit artikel op medischcontact.nl vindt u een eerder interview met Siddhartha Mukherjee dat in Medisch Contact verscheen naar aanleiding van zijn eerste boek, *De keizer aller ziektes - een biografie van kanker*.