

Regie over onze genen

Naar maatschappelijk verantwoord beleid voor
epigenetisch bewerken



Auteurs

Thomas Verra, Sophie van Baalen, Michelle Habets

Redactie

Afdeling Communicatie

Illustraties en foto's

Afdeling Communicatie

Foto omslag

Wavebreakmedia/Shutterstock

Bij voorkeur citeren als:

Rathenau Instituut (2025). Regie over onze genen. Den Haag. (Auteurs: Verra, T.P., S. van Baalen & M. Habets)

Dankbetuiging

We danken Pernette Verschure, Marianne Rots, Bart Karstens, Rosanne Edelenbosch voor hun commentaar op eerdere versies van dit rapport. Dit onderzoek werd ondersteund door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) onder projectnummer KICH1.ST01.20.045 **Reprogramming by Epigenetic Editing: A non-invasive, CRISPR approach to guide cell behavior (Epi-Guide-Edit)**

Voorwoord

Een vlinder is eerst een rups. Net als iedereen leerde ik dat als kind. Ik heb er verder nooit bij stilgestaan hoe dit precies werkt: hoe 'weet' het diertje dat de vleugels pas later in zijn leven tot ontwikkeling moeten komen? Het fascinerende onderzoeksveld van de epigenetica werpt hier steeds meer licht op. De kennis groeit over het zogeheten epigenoom, het besturingssysteem van ons DNA. Dat bepaalt welke genen, wanneer en in welke mate actief worden. Planten, bacteriën, dieren en mensen hebben zo'n besturingssysteem. Het zorgt dat een spiercel andere eigenschappen heeft dan een zenuwcel, hoewel ze hetzelfde DNA hebben.

Met de groeiende kennis over dat besturingssysteem nemen ook de ideeën toe over hoe je dit een gewenste kant op kan sturen. De ontdekking van CRISPR-Cas, waarmee je DNA kunt knippen, bracht dit onderzoeksveld in een stroomversnelling. Wetenschappers zien kansen voor onder meer behandeling van erfelijke aandoeningen en kanker, en voor het tegengaan van veroudering en het voorkomen van ziekten. De eerste klinische trial is inmiddels al afgerond.

Genoeg reden voor ons om een grondige analyse te maken van deze opkomende technologie. Over welke technologische ontwikkelingen gaat het nu precies? Wat zijn de verwachtingen en beloften, onzekerheden en maatschappelijke en ethische vraagstukken? Is er extra aandacht nodig van beleidsmakers voor deze technologie?

Ja, concluderen wij in dit rapport. Het feit dat de DNA-code zelf niet wordt veranderd met epigenetische technologie kan een vals gevoel van veiligheid geven. Terwijl de maatschappelijke kwesties die samenhangen met deze technologie evenzogoed urgent zijn. De technologie roept vragen op over onder meer verschuivende grenzen tussen ziekte en gezondheid, en medicalisering en individualisering van gezondheidsproblemen.

Met dit rapport willen we bijdragen aan een evenwichtige discussie over de verdere ontwikkeling van technologie voor bewerken van het epigenoom. Het maakt deel uit van het thema Gezondheid in ons Werkprogramma. In dat thema wil het Rathenau Instituut door onderzoek en dialoog bijdragen aan de tijdige en democratische beleidsvorming over de inzet van wetenschap, technologie en innovatie binnen het gezondheidsdomein.

Prof. dr. ir. Eefje Cuppen
Directeur Rathenau Instituut

Samenvatting

Eeneiige tweelingen lijken als ze jong zijn als twee druppels water op elkaar. Maar naarmate ze ouder worden, wordt het gemakkelijker ze uit elkaar te houden, ondanks dat ze nog steeds identiek DNA hebben. Deze verschillen ontstaan met de jaren doordat ze een andere levensstijl aannemen en aan verschillende omgevingsfactoren worden blootgesteld, zoals voeding, stress en luchtkwaliteit. Deze bepalen gedeeltelijk welke genen wel, en welke genen niet tot expressie komen via het besturingssysteem van ons DNA, ook wel het epigenoom genoemd.

Het effect van omgevingsfactoren kan langdurig impact hebben op individuen. Extreme ondervoeding van vrouwen die net zwanger waren tijdens de Hongerwinter zorgde voor een epigenetische aanpassing in de embryo's, om te kunnen overleven. Wetenschappers ontdekten dat deze epigenetische aanpassing zestig jaar later nog steeds terug te vinden is in het epigenoom van Hongerwinterkinderen. De aanpassing die destijds gunstig was voor het embryo, lijkt op latere leeftijd nadelige effecten te hebben, zoals een verhoogde kans op overgewicht, diabetes en een hogere cholesterolspiegel in het bloed.

Wat als we met een technologie het DNA-besturingssysteem kunnen aanpassen, en zo gezondheidsproblemen veroorzaakt door bijvoorbeeld de Hongerwinter kunnen terugdraaien? Over deze technologie, epigenetisch bewerken, gaat dit rapport.

Omdat de eerste klinische studies plaatsvinden, is het hoog tijd om de beloften en uitdagingen van epigenetisch bewerken in kaart te brengen. Ook is het van belang om op de mogelijke impact op de maatschappij te anticiperen. Met dit rapport, waarin we ons baseren op literatuuronderzoek en interviews met wetenschappers, willen we beleidsmakers kennis laten maken met deze nieuwe, opkomende technologie. Tevens doen we aanbevelingen om deze ontwikkeling in goede banen te leiden.

Wat is epigenetisch bewerken?

Met het bewerken van het epigenoom – ofwel epigenetisch bewerken – kan ingegrepen worden op de activiteit van genen zonder het DNA zelf te veranderen. Er wordt momenteel veel geïnvesteerd in onderzoek naar de CRISPR-dCas-technologie voor het aanpassen van het epigenoom. Dit belooft in de eerste plaats een waardevol instrument te zijn voor onderzoek naar de functie van genen en epigenetische processen. De technologie voor het bewerken van het epigenoom staat nu nog in de kinderschoenen, maar de verdere ontwikkeling kan leiden tot een

grote diversiteit aan nieuwe behandelmogelijkheden in de medische sector, nieuwe manieren voor het aanpassen van gewassen in de landbouw, en optimalisatie van processen in de industriële biotechnologie.

Wat staat er bij de opkomst van epigenetisch bewerken op het spel? De ontwikkeling van epigenetisch bewerken gaat gepaard met risico's en maatschappelijke implicaties. Ten eerste zijn er risico's voor volksgezondheid en veiligheid. Het gaat hier om onvoorziene en onbedoelde bijwerkingen van behandelingen en uitdagingen omtrent geïnformeerde toestemming en privacy van proefpersonen. Ten tweede zijn er uitdagingen gerelateerd aan rechtvaardigheid. Zo zijn er vragen over wie profiteert van deze ontwikkeling en wie erdoor geraakt kan worden. Ten derde zijn er verreikende maatschappelijke implicaties die gaan over de manier waarop we als maatschappij kijken naar en omgaan met ziekte en gezondheid. Hierbij gaat het om een toenemende maakbaarheid, verschuivende grenzen tussen ziekte en gezondheid, en een gevaar dat een toenemende verantwoordelijkheid komt te liggen bij het individu wat ten koste kan gaan van aandacht voor maatschappelijke, structurele oorzaken van gezondheidsverschillen.

Wat kunnen beleidsmakers doen voor een verantwoorde ontwikkeling van epigenetisch bewerken?

Voor maatschappelijk verantwoord onderzoek- en innovatiebeleid is het van belang dat de overheid de regie neemt om de ontwikkelingen rond epigenetisch bewerken bij te sturen. Publieke waarden, zoals veiligheid, menselijke waardigheid, duurzaamheid en rechtvaardigheid zouden daarbij centraal moeten staan. Het Rathenau Instituut adviseert om breder te kijken dan techno-solutionisme, oftewel het idee dat ingewikkelde problemen, zoals gezondheidsverschillen als gevolg van leefstijl en socio-economische positie, eenvoudig op te lossen zijn met behulp van technologische innovaties als epigenetisch bewerken. Daarbij is het gevaar dat biotechnologische ontwikkelingen zoals epigenetisch bewerken bijdragen aan een reductionistische blik op gezondheid en ziekte en zorgen voor medicalisering en individualisering van maatschappelijke oorzaken van ongezondheid. Dit kan leiden tot een verschuiving van de verantwoordelijkheid van de samenleving en de overheid naar de burger zelf.

Inhoud

Voorwoord.....	3
Samenvatting	4
Inhoud.....	6
1 Inleiding.....	8
1.1 Aanleiding.....	9
1.2 Doel van dit rapport	10
1.3 Methoden	11
1.4 Leeswijzer	12
2 Wat is epigenetisch bewerken?	13
2.1 Epigenetica	13
2.2 Epigenetische enzymen.....	15
2.3 Zijn epigenetische veranderingen erfelijk?	16
2.4 Epigenetisch bewerken.....	16
2.5 Farmacologische en (epi)genetische behandelingen	19
2.6 Technische uitdagingen	21
2.7 Huidig speelveld.....	22
3 Verwachtingen en beloften.....	24
3.1 Landbouw, biotechnologie en natuurbescherming	24
3.2 Medische toepassingen	25
3.2.1 Behandeling van erfelijke afwijkingen	26
3.2.2 Behandeling van andere aandoeningen	26
3.2.3 Epigenetisch bewerken bij bacteriën.....	27
3.3 Preventie en mensverbetering	27
3.3.1 Veroudering vertragen	28
3.3.2 Preventief behandelen	28
3.3.3 Oorlogsvoering en doping.....	29
4 Maatschappelijke en ethische implicaties van epigenetisch bewerken	30
4.1 Gezondheid en veiligheid	31
4.1.1 Risico's voor mens en milieu	31
4.1.2 Mogelijk misbruik	32
4.1.3 Uitdagingen bij klinisch onderzoek.....	33
4.1.4 Geïnformeerde toestemming.....	33

4.1.5	Privacy	34
4.2	Rechtvaardigheid	34
4.2.1	Hoge prijzen.....	35
4.2.2	Onder-representatie van bepaalde groepen.....	36
4.3	Mogelijke impact op cultuur en denken.....	37
4.3.1	De impact van reductionistisch denken	37
4.3.2	Individualisering van maatschappelijke problemen	38
4.3.3	Verschuivende grenzen tussen ziekte en gezondheid	38
4.3.4	Mensverbetering.....	39
4.3.5	Maakbaarheidsdenken	40
5	Aanbevelingen voor beleid.....	42
5.1	Aanbevelingen voor risicobeleid.....	42
5.2	Aanbevelingen voor een rechtvaardige ontwikkeling.....	45
5.3	Maatschappelijk verantwoord innoveren.....	47
5.4	Conclusie	49
6	Literatuur	51
	Bijlage 1: Lijst van de geïnterviewden.....	58
	Bijlage 2: Bedrijven die zich richten op het ontwikkelen van epigenetisch bewerken	59

1 Inleiding

De bijenkoningin is groter en vruchtbaarder dan haar zussen en leeft wel twintig keer zo lang. Toch is ze bij geboorte genetisch identiek aan de werkbij. De bijenkoningin krijgt een langdurig dieet van *koninginnengelei*, terwijl gewone werkbijen dit maar heel kort krijgen. Dit verschil in voeding zorgt voor een verandering in de expressie, de activiteit, van bepaalde genen (Chittka & Chittka, 2010) waardoor een koningin zich anders ontwikkelt dan werkbijen.

Genexpressie wordt aangestuurd door het epigenoom. Het epigenoom speelt daarmee ook een belangrijke rol in de menselijke ontwikkeling. Zonder deze aansturing zouden cellen zich niet kunnen differentiëren en specialiseren in verschillende celtypen. Dit is belangrijk aangezien alle verschillende soorten cellen in ons lichaam hetzelfde DNA bevatten. Door de specifieke wijze waarop zij aangestuurd worden door het epigenoom, verkrijgen zij hun kenmerkende functie. Zo staat het gen voor myosine bijvoorbeeld ‘aan’ in spiercellen. Hierdoor produceert deze cel het eiwit myosine. Myosine helpt bij het samentrekken van spiervezels. Een zenuwcel hoeft niet samen te trekken, dus staat hier het gen voor myosine niet aan. Het epigenoom is verantwoordelijk voor het aan- en uitzetten van genen in een cel, en wordt dan ook het besturingssysteem van ons DNA genoemd.

Het ingrijpen op een specifieke plek van het epigenoom om gericht genexpressie te veranderen – ofwel *epigenetic editing of epigenome editing* – is een opkomende technologie die, in tegenstelling tot gene editing of genetische modificatie, niet het DNA zelf, maar het epigenoom verandert. Door het epigenoom te veranderen, kan ingegrepen worden op de activiteit van genen.

De technologie voor het bewerken van het epigenoom staat nu nog in de kinderschoenen, maar de verdere ontwikkeling kan leiden tot een grote diversiteit aan nieuwe behandelmogelijkheden in de medische sector, nieuwe manieren voor het aanpassen van gewassen in de landbouw, en optimalisatie van processen in de industriële biotechnologie.

De toekomstige inzet van deze epigenoom bewerkingstechnologie brengt mogelijk niet alleen grote veranderingen in verschillende sectoren, toekomstige toepassingen kunnen ook verreikende culturele implicaties met zich meebrengen, zoals bijvoorbeeld hoe we als maatschappij naar gezondheid en ziekte kijken en hoe we daarmee omgaan. De technologie brengt dus vragen met zich mee. Wie bepaalt welke veranderingen wenselijk zijn? Zijn er consequenties voor ons nageslacht? Hoe waarborgen we dat deze technologie ongelijkheden in de maatschappij niet

vergroot? Is er een grens aan de maakbaarheid van de mens? En welke risico's zijn we bereid te nemen voor verbeteringen in de medische, industriële of agrarische sector?

Het is van belang om al vroeg in de ontwikkeling van een technologie na te denken over dit soort vragen. Voor een democratische besluitvorming over deze ontwikkeling is het bovendien noodzakelijk dat er naast wetenschappers ook andere partijen betrokken worden bij discussies hierover. Hoe willen we als samenleving gebruik maken van, en grenzen stellen aan, het bewerken van het epigenoom? Dit rapport probeert bij te dragen aan een evenwichtige discussie over de verdere ontwikkeling van het bewerken van het epigenoom en een verantwoorde politiek-maatschappelijke sturing hiervan.

1.1 Aanleiding

Een aantal ontwikkelingen vormt aanleiding voor het Rathenau Instituut om onderzoek te doen naar de mogelijke maatschappelijke implicaties van de opkomst van epigenetisch bewerken, en om aanbevelingen aan te reiken aan beleidsmakers voor het vormgeven van beleid voor maatschappelijk verantwoorde ontwikkeling van epigenetisch bewerken.

Een eerste ontwikkeling is de enorme impuls die het veld van epigenetisch bewerken de laatste jaren heeft gekregen, voornamelijk door de ontdekking van CRISPR-Cas9 in 2012. Hoewel deze techniek genetische veranderingen aanbrengt, kan een aangepaste versie hiervan, met een gedeactiveerd Cas-eiwit (CRISPR-dCas), juist het epigenoom veranderen, zonder hierbij in het DNA te knippen. In 2012 gebruikten Nederlandse onderzoekers als eerste de term *epigenetic editing* in een wetenschappelijk artikel (de Groote et al 2023). Een zoektocht in 2024 in één van de meestgebruikte wetenschappelijke databases, levert 2.769 wetenschappelijke artikelen op die deze term (en/of *epigenome editing*) gebruiken (Rots en Jeltsch, 2024).

Een tweede ontwikkeling is de recente toename aan financiële investeringen in biotechnologische startups, die de technologie om het epigenoom te bewerken verder willen ontwikkelen voor het behandelen van verschillende ziekten. Ook is de eerste klinische studie op mensen een feit. Het farmaceutische bedrijf Omega Therapeutics presenteerde eind 2024 resultaten van een studie waaraan 24 patiënten met voornamelijk levertumoren meededen.¹ Het bedrijf Tune

1 <https://ir.omegatherapeutics.com/news-releases/news-release-details/omega-therapeutics-announces-successful-completion-phase-1-trial>

Therapeutics kreeg eind 2024 toestemming om klinische trials uit te voeren in Hong Kong en Nieuw Zeeland voor de behandeling van hepatitis B.²

Een derde ontwikkeling is het hervormingsproces van de EU-regelgeving omtrent genetisch gemodificeerde organismen (GGO's). In de EU worden GGO's strikt gereguleerd door middel van verschillende richtlijnen, die op dit moment onder de loep liggen.³ Vooralsnog lijkt het onduidelijk wat de juridische status is van organismen gemodificeerd met epigenetische veranderingen, omdat niet de sequentie van het DNA verandert, maar enkel de genexpressie van het DNA. Zo bekeken vallen de epigenetisch bewerkte organismen dus niet onder deze richtlijnen. Toch is het mogelijk dat de regelgevende instanties het toevoegen van het CRISPR-dCas systeem, als een vorm van GGO beschouwen, omdat gebruik wordt gemaakt van genetische gemodificeerde componenten tijdens het ontwerp- en productieproces. Er is dus onduidelijkheid over de regelgeving.

Dit onderzoek van het Rathenau Instituut maakt deel uit van een door NWO gefinancierd onderzoeksproject: Epi-Guide-Edit. Hierin werken verschillende universiteiten, hogescholen, bedrijven en het Rathenau Instituut samen om te onderzoeken hoe epigenetisch bewerken op een maatschappelijk verantwoorde manier ontwikkeld kan worden (zie kader 1).

1.2 Doel van dit rapport

Met dit rapport willen we epigenetisch bewerken onder de aandacht brengen van beleidsmakers, het maatschappelijk debat hierover aanjagen, en aanbevelingen meegeven aan beleidsmakers. Centraal staat de vraag hoe wetenschappers, beleidsmakers en andere stakeholders er samen voor kunnen zorgen dat epigenetisch bewerken op een maatschappelijk verantwoorde manier wordt ontwikkeld. Om deze vraag te kunnen beantwoorden geeft dit rapport een overzicht van de technologische ontwikkelingen, de verwachtingen en beloften, uitdagingen en onzekerheden, en opkomende maatschappelijke en ethische vraagstukken. Wat is de bredere impact van epigenetisch bewerken op de samenleving? Wat staat er op het spel bij het opkomen van deze technologie, en waarover moeten we als samenleving in gesprek gaan? Om maatschappelijk verantwoord te innoveren is het cruciaal om vroeg in de technologische ontwikkelingsfase na te denken over deze vragen.

2 <https://www.businesswire.com/news/home/20250107154954/en/Tune-Therapeutics-Receives-Approval-to-Initiate-Clinical-Trial-in-Hong-Kong-for-HepB-Epigenetic-Silencer>

3 Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad; Richtlijn (EU) 2015/412 van het Europees Parlement en de Raad; Verordening (EG) nr. 1830/2003; Verordening (EG) nr. 1829/2003.

Kader 1 Epi-Guide-Edit-consortium

Onder leiding van Pernette Verschure, hoogleraar Functionele Dynamiek van het Epigenoom (Universiteit van Amsterdam), willen onderzoekers van diverse universiteiten en hogescholen betrouwbare methodes ontwikkelen waarmee het epigenoom kan worden bewerkt. Hiervoor hebben zij een subsidie van 2,5 miljoen euro ontvangen van NWO uit het Sleuteltechnologieprogramma. De vraag die in dit programma centraal staat is: hoe te zorgen voor een maatschappelijk verantwoorde ontwikkeling van epigenetisch bewerken?

De onderzoekers van dit Epi-Guide-Edit-consortium gaan op zoek naar een betrouwbare methode om langdurig (maar regelbaar) veranderingen aan te brengen in het epigenoom. Dit doen de onderzoekers met behulp van het CRISPR-Cas-systeem.

Het consortium wil begrijpen welke factoren bepalen waarom sommige genen wél de aangebrachte verandering in het epigenoom onthouden en andere niet. Hiermee willen ze duidelijkheid verkrijgen over algemene *instructies* voor het bewerken van het epigenoom. Door deze instructies vervolgens in zowel zoogdiercellen als plantcellen te testen, kunnen de onderzoekers toetsen of die instructies algemeen geldig zijn. Deze informatie is een belangrijke stap om de technologie toe te passen in de praktijk.

Het Rathenau Instituut is een van de samenwerkende partners, en doet onderzoek naar de maatschappelijke en ethische aspecten van epigenetisch bewerken. Ook zal het Rathenau Instituut onderzoeken hoe burgers denken over epigenetisch bewerken en mogelijke toepassingen ervan. Daarnaast faciliteren we de uitwisseling van kennis en meningen tussen burgers en wetenschappers. Zo kunnen onderzoekers waarden die burgers belangrijk vinden, meenemen in de ontwikkeling van deze nieuwe biotechnologie.

1.3 Methoden

Dit rapport is het resultaat van literatuuronderzoek en van negentien semi-gestructureerde interviews met academische wetenschappers uit het epigenetische veld en onderzoekers uit het bedrijfsleven (zie bijlage 1). We vroegen respondenten naar de ontwikkelingen in het veld, naar de verwachtingen van epigenetisch bewerken en naar ethische en maatschappelijke aspecten ervan. De gesprekken duurden ongeveer 45-60 minuten en werden gehouden op basis van een topic-lijst.

Voor het onderzoek werd geïnformeerde toestemming gevraagd van de geïnterviewden met gegarandeerde anonimiteit. De gesprekken zijn met toestemming opgenomen en getranscribeerd. De transcripten zijn geanalyseerd en gecodeerd in Atlas.ti. en beveiligd opgeslagen.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 beschrijven we de technologische ontwikkeling. Wat is het epigenoom? Wat is epigenetisch bewerken? Welke bedrijven werken er in het veld van epigenetica en epigenetisch bewerken? In hoofdstuk 3 gaan we in op de beloften en verwachtingen van de technologie in het medische domein. Hoofdstuk 4 biedt een overzicht van maatschappelijke en ethische kwesties die mogelijk een maatschappelijk verantwoorde ontwikkeling van epigenetisch bewerken in de weg staan. In het laatste hoofdstuk, hoofdstuk 5, bespreken we onze bevindingen en doen we aanbevelingen aan beleidsmakers om zo bij te dragen aan een maatschappelijk verantwoordelijke ontwikkeling van epigenetisch bewerken.

2 Wat is epigenetisch bewerken?

In dit hoofdstuk bespreken we eerst de technologie in meer detail: wat is het epigenoom en hoe werkt het bewerken hiervan? Daarna bespreken we hoe deze ontwikkeling zich verhoudt ten opzichte van andere verwante biomedische technieken. We bespreken de huidige technische uitdagingen en onzekerheden die implementatie nog in de weg staan. Tenslotte eindigen we met een overzicht van het veld: wie ontwikkelt en wie investeert in de technologie?

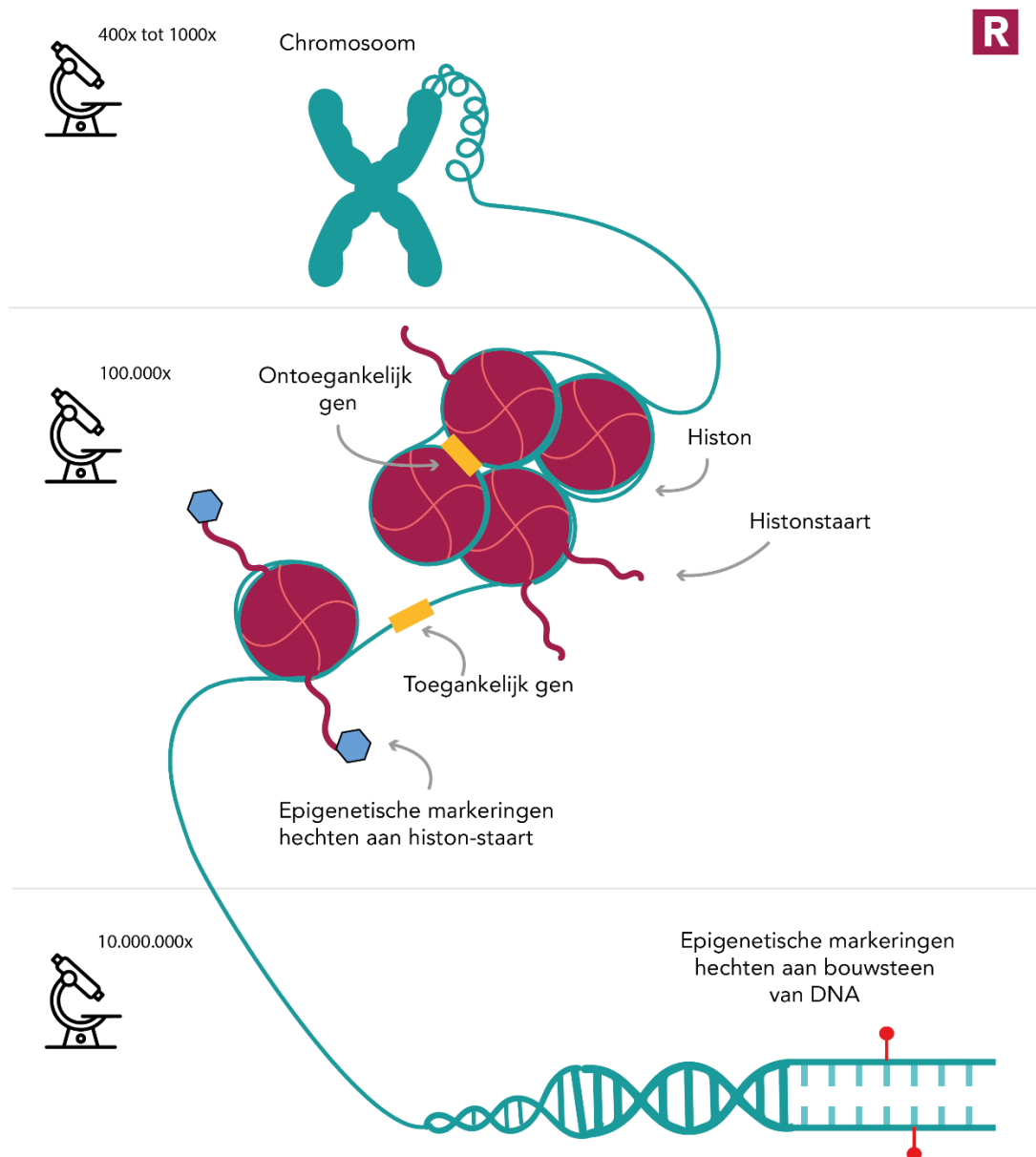
2.1 Epigenetica

De vlinder die ontstaat uit een ontpopte rups, heeft een totaal ander voorkomen dan de oorspronkelijke rups, maar heeft nog steeds hetzelfde DNA als de rups. Genen die een rol spelen bij de ontwikkeling van de vleugels van de vlinder komen pas later in het leven tot expressie; bij de rups staan deze genen uit omdat de eiwitten voor vleugels niet nodig zijn. Het is slechts één voorbeeld van de vele fenomenen die door de klassieke genetica niet goed verklaard kunnen worden. Deze fenomenen behoren tot het domein van de epigenetica: het vakgebied dat zich bezighoudt met de besturing van het DNA, ofwel het reguleren van genen.

Het activeren van bepaalde genen van de rups, waardoor deze zich ontpopt tot vlinder, is een voorbeeld waarin interne epigenetische processen zorgen voor normale ontwikkeling en functioneren van organismen. Maar ook externe factoren kunnen via epigenetische processen genen besturen. Denk maar aan de bijenkoningin die door specifieke voeding zich anders ontwikkelt dan haar genetisch identieke zussen. Ook bij mensen hebben omgevingsfactoren, zoals stress, trauma, emoties, voeding en chemische stoffen invloed op het epigenoom. Mogelijk kunnen sommige epigenetische effecten zelfs verder reiken dan alleen het leven van het organisme zelf, en worden ook diens nakomelingen erdoor beïnvloed.

Het begrip *epigenoom* verwijst naar een laag informatie op of rondom (epi) ons DNA (genoom) die de genexpressie van een cel reguleert: het bepaalt welke genen in welke cellen, wanneer en in welke mate tot expressie komen. Een belangrijk mechanisme dat hierbij een rol speelt is de manier waarop het DNA in de celkern verpakt is. Het DNA is opgerold rondom speciale eiwitten die histonen worden genoemd (figuur 1). Genen die zich bevinden op DNA-segmenten die strak om deze histonen gewikkeld zijn, zijn compact verpakt en worden doorgaans niet tot expressie gebracht. Pas wanneer een DNA-fragment zich ontwindt, kunnen de

genen op dat specifieke stuk actief worden. Epigenetische markeringen (chemische groepen) die aan histonen hechten, spelen een cruciale rol bij het bepalen van hoe strak of los het DNA is opgerold. Een open DNA-structuur leidt tot een verhoogde genactiviteit, terwijl een gesloten structuur juist zorgt voor een verminderde genexpressie.



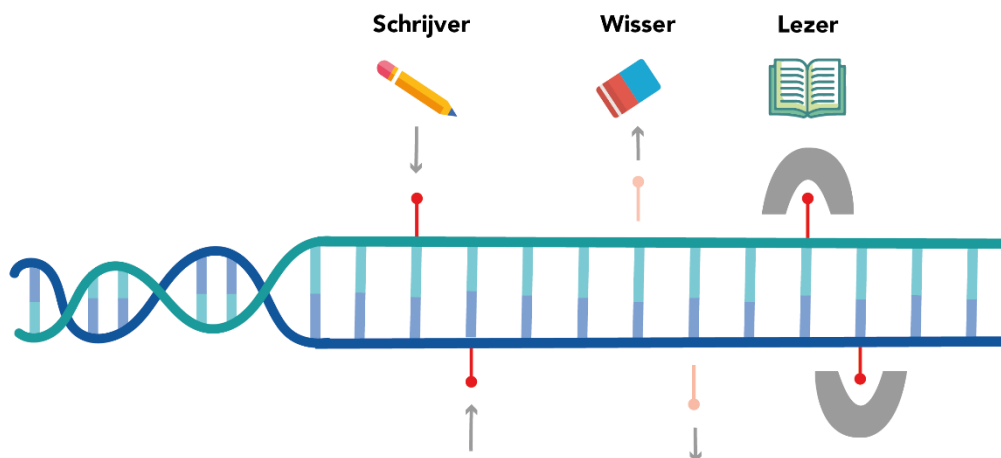
Figuur 1: Binding van epigenetische markeringen aan histonen en aan bouwstenen DNA. In de celkern zit het DNA opgerold om histonen. Acht histonen vormen samen een eiwitbolletje, dat een kern vormt waar omheen het lange DNA-molecuul is gewonden. Door de binding van de epigenetische markering, verandert de DNA-verpakking, waardoor genen toegankelijk of juist ontoegankelijk worden voor expressie. Ook de binding van epigenetische markeringen aan het DNA zorgen voor een verandering in genexpressie. Illustratie: Laura Marienus/Rathenau Instituut

Daarnaast wordt genexpressie ook gereguleerd door het binden van epigenetisch markeringen aan de bouwstenen van het DNA zelf (figuur 1). Methyl-groepen zijn een voorbeeld van epigenetische markeringen. Wanneer een methylgroep, een eenvoudige chemische groep bestaande uit koolstof- en waterstofatomen, aan het DNA bindt, noemen wetenschappers dit DNA- methylering. In de meeste gevallen zorgt DNA-methylering ervoor dat genexpressie geblokkeerd wordt. Het verwijderen van deze methylgroepen zorgt in de meeste gevallen juist voor een activering van een gen.

Epigenetische veranderingen aan het DNA zijn omkeerbaar waardoor de activiteit van een gen kan veranderen zonder dat de genetische code verandert.

2.2 Epigenetische enzymen

Er zijn enkele honderden genen die coderen voor enzymen die de epigenetische programmering uitvoeren: de epi-enzymen. In de epigenetica spelen deze epigenetische enzymen een centrale rol. Er zijn drie soorten epigenetische enzymen (figuur 2). De eerste groep bestaat uit *schrijvers*: deze plaatsen epigenetische markeringen op het DNA (of histon). De tweede groep bestaat uit *wissers*: deze halen de markeringen weg. De derde groep bestaat uit *lezers*: deze interpreteren de markeringen en zetten vervolgacties in gang.



Figuur 2: Er zijn drie soorten epigenetische enzymen. Schrijvers plaatsen epigenetische markeringen op het DNA. Wissers halen de markeringen weg. Lezers interpreteren de markeringen en zetten vervolgacties in gang. Illustratie: Laura Marienus/Rathenau Instituut

Meestal blokkeert DNA-methylering de genexpressie. De schrijvers die epigenetische markeringen aanbrengen op het DNA, zorgen eigenlijk dus voor het stopzetten van genexpressie. En de wissers zorgen ervoor dat markeringen worden weggehaald, wat meestal leidt tot het aanzetten van genen.

2.3 Zijn epigenetische veranderingen erfelijk?

Er is onder wetenschappers (nog) geen overeenstemming over de vraag of epigenetische informatie overdraagbaar is op volgende generaties (Biowetenschappen en Maatschappij, 2022). Veel wetenschappers wijzen op twee grote epigenetische herprogrammeringen die plaatsvinden in de vroege menselijke ontwikkeling. De eerste vindt plaats tijdens de eerste week van de embryonale ontwikkeling en beïnvloedt alle cellen van het embryo. De tweede is vanaf de tweede week van de embryonale ontwikkeling, waarbij het epigenoom van de voorlopers van de geslachtscellen nagenoeg volledig geherprogrammeerd wordt. Bij beide golven van herprogrammering worden epigenetische markeringen weggehaald en een nieuw patroon aangebracht. Tijdens het gehele leven gaat de epigenetische afstelling van DNA continu door, maar dan wel minder drastisch.

Toch zijn er ook aanwijzingen dat er in sommige gevallen wel epigenetische informatie kan worden doorgegeven aan nakomelingen. Zo laten epidemiologische studies bijvoorbeeld zien dat er een verband is tussen het roken van vaders tijdens hun adolescentie en een verminderde luchtweggezondheid bij hun kinderen. Zowel het starten met roken vóór de leeftijd van 15 jaar als de lengte van de periode dat de vader rookt, zijn geassocieerd met een toename van astma en een lagere longfunctie bij nakomelingen (Accordini et al, 2021; Svanes et al, 2017). Daarnaast is roken vóór conceptie ook geassocieerd aan een hogere vetmassa bij zonen (Knudsen et al, 2020; Lønnebotn et al, 2022). Een mogelijke verklaring voor de correlatie tussen het rookgedrag van vaders, en de verhoogde gezondheidsrisico's bij hun zonen, is een veranderd epigenoom. Een studie uit 2023 stelt in ieder geval epigenetische markeringen vast bij zonen, die verband houden met het rookgedrag van hun vaders. Wellicht dragen deze markeringen bij aan verhoogde gezondheidsrisico's bij zonen (Kitaba et al 2023). Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat epigenetische veranderingen, veroorzaakt door levensstijl, mogelijk een overerfbaar effect hebben.

2.4 Epigenetisch bewerken

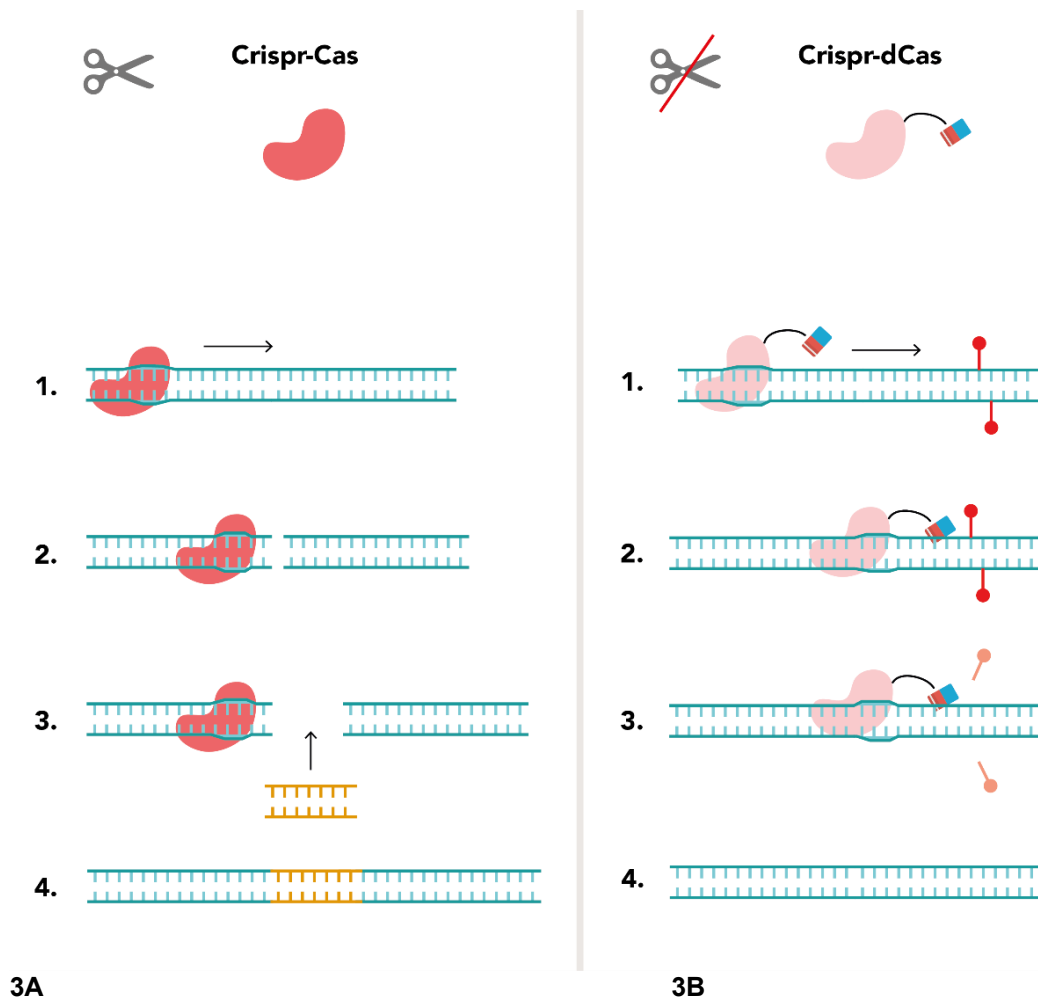
Met behulp van in het lab ontwikkelde methoden om epigenetische schrijvers en wissers te brengen naar een specifiek gen in het DNA van een bepaald type cellen, trachten onderzoekers controle te krijgen op de genexpressie van dat gen in die cellen. Dit staat in de literatuur bekend als *epigenetic editing*, in het Nederlands vertaald naar epigenetisch bewerken of het aanpassen, dan wel herprogrammeren, van het epigenoom. Hierbij proberen onderzoekers bewust bepaalde genen uit- of aan te zetten of de genexpressie op te voeren of te dimmen. In het lab is epigenetisch bewerken een methode om genexpressie te beïnvloeden, om zo inzicht te

verkrijgen in de functie van genen en in epigenetische processen. Het bewerken van het epigenoom is in eerste instantie dan ook een waardevol instrument voor onderzoek. Maar er is ook hoop dat er in de toekomst verscheidene toepassingen op de markt zullen komen die gebruik maken van epigenetisch bewerken, zoals medische behandelingen.

Er wordt momenteel veel geïnvesteerd in onderzoek naar de CRISPR-dCas-technologie voor het aanpassen van het epigenoom. CRISPR-dCas is een aangepaste versie van CRISPR-Cas, een bekende technologie voor het aanpassen van DNA. CRISPR-Cas bestaat uit een schaarthe (een knippend Cas-enzym) en een gids-stukje, dat een specifieke DNA-code opzoekt en herkent, waarna het schaarthe knipt in het DNA (zie figuur 3). Deze technologie wordt onder andere gebruikt om genterapieën te ontwikkelen. Dit zijn medische behandelingen waarbij het genetisch materiaal in lichaamcellen van patiënten wordt aangepast. In 2023 kwam de eerste CRISPR-Cas9-genterapie op de markt voor sikkelcelziekte en bèta-thalassemie, beide erfelijke ziekten.

Bij CRISPR-dCas is het Cas-enzym zodanig veranderd dat het niet meer kan knippen. In plaats daarvan zijn er schrijvers of wissers aangebracht op het dCas-enzym (zie figuur 3). Als het gids-stukje de bijpassende volgorde van DNA bouwstenen tegenkomt, kunnen de schrijvers of wissers het epigenoom van deze genen specifiek veranderen. Op deze manier kan CRISPR-dCas genexpressie aanpassen.

De CRISPR-dCas-technologie is veelbelovend aangezien deze methode relatief goedkoop is en vrij gemakkelijk geïntegreerd kan worden met de apparatuur, vaardigheden, praktijken en routines van een breed scala aan onderzoeksgroepen. Bovendien is de technologie eenvoudig aan te passen zodat het verschillende functies uit kan voeren. Het gids-stukje kan immers zo worden aangepast dat het verschillende DNA-codes kan herkennen, en aan het dCas kunnen verschillende typen schrijvers en wissers worden toegevoegd. Hiermee ontwikkelen onderzoekers een veelvoud aan verschillende typen CRISPR-dCas-systemen, waarmee in theorie de expressie van alle genen via markeringen van histonen of van DNA, kunnen worden veranderd. Daarom wordt deze technologie ook wel een platformtechnologie genoemd (Martin et al, 2020). De aangebrachte epigenetische verandering kan vervolgens leiden tot het stopzetten, dimmen, aanzetten, of ophogen van de expressie van één of meerdere genen. De technologie kan worden toegepast op verschillende soorten organismen, zoals bacteriën, planten, dieren en mensen, en daardoor kunnen in verschillende sectoren meerdere toepassingen ontwikkeld worden.



Figuur 3: verschil tussen CRISPR-Cas en CRISPR-dCas. 3a: Het CRISPR-Cas-systeem is een techniek die bestaat uit een schaar (een knippend Cas-enzym) en een gids-stukje, dat een specifieke DNA-code opzoekt en herkent. Als het CRISPR-Cas-systeem het DNA herkent, knipt het schaar het DNA door. Na het knippen kan de DNA-code in het gen worden aangepast door bijvoorbeeld een nieuwe stukje DNA erin te passen. Op deze manier kunnen genen hersteld worden. 3b: Door het Cas-enzym uit te schakelen, zodat het niet meer kan knippen, kunnen onderzoekers het CRISPR-Cas-systeem ook gebruiken om de DNA-code van een specifiek gen op te sporen met behulp van het gids-stukje. Als aan het *dead-Cas-enzym* een schrijver of wisser van epigenetische modificaties (een epigenetisch enzym) wordt geplakt, kunnen onderzoekers veranderingen aanbrengen aan het epigenoom. Wetenschappers zien epigenetisch bewerken (CRISPR-dCAS) als milder dan genetische modificatie (CRISPR-Cas), omdat de DNA-basepaar-volgorde intact wordt gelaten. Illustratie: Laura Marienus/Rathenau Instituut

In het medisch domein maakt een platformtechnologie het mogelijk om voor verschillende medische behoeften met een gestandaardiseerd proces versneld medische behandelingen te ontwikkelen. Om ook het pad naar marktgoedkeuring te optimaliseren, werkt de Amerikaanse voedsel- en medicijneautoriteit FDA aan een nieuw programma, gericht op platformtechnologieën, dat bedoeld is om beoordelingsprocessen van geneesmiddelen efficiënter te maken. Door de aanduiding 'platformtechnologie' zouden fabrikanten in de toekomst kunnen profiteren van voordelen zoals het tijdig ontvangen van advies en het aangaan van extra samenwerkingsverbanden met de FDA tijdens de productontwikkeling.

Wetenschappers en bedrijven beogen het CRISPR-dCas-systeem te optimaliseren zodat één specifiek systeem via een gestandaardiseerd productieproces op de markt kan komen, welke gemakkelijk is aan te passen en bovendien efficiënt het epigenoom kan bewerken.⁴

2.5 Farmacologische en (epi)genetische behandelingen

Epigenetisch bewerken is een toevoeging aan het bredere arsenaal van biotechnologieën dat in opkomst is in het medische domein. Sommige wetenschappers zien in epigenetisch bewerken verder reikende mogelijkheden om gezondheidsproblemen op te lossen dan verwante biotechnologieën zoals het genetisch bewerken van DNA (Namakura et al, 2021; Sgro & Blancafort, 2020). Hieronder lichten we toe welke voordelen gezien worden in epigenetisch bewerken ten opzichte van deze andere soorten behandelingen.

Epigenetisch bewerken belooft om genexpressie op een meer specifieke en gerichte manier te beïnvloeden dan epigenetische medicijnen die nu al op de markt zijn. Epigenetische medicijnen zijn kleine moleculen die een epigenetische wissel, schrijver of lezer blokkeren om de epigenetische samenstelling van het genoom te veranderen. Dergelijke epigenetische blokkers kunnen gebruikt worden om epigenetische afwijkingen te corrigeren. Begin 2025 zijn er tenminste tien epigenetische medicijnen goedgekeurd voor de Amerikaanse markt (Griazeva et al, 2023; Dai et al, 2024; Tao et al, 2024). De meeste epigenetische medicijnen zijn gericht op de behandeling van verschillende vormen van kanker, vaak in combinatie met andere behandelingen, zoals chemotherapie.

Naast het beperkte succes, laten deze geneesmiddelen meer toxiciteit (giftige bijwerkingen) zien dan verwacht werd. Ze veroorzaken veranderingen in het gehele epigenoom, waardoor niet alleen de expressie van het ontregelde gen, maar ook van vele andere genen verandert. Bovendien kunnen ze aangrijpen op eiwitten die geen directe rol spelen in de epigenetische DNA-verpakking. Dit kan leiden tot ongewenste bijwerkingen die losstaan van het beoogde epigenetische effect. Het lijkt erop dat vooral het gebrek aan specificiteit ervoor zorgt dat epigenetische medicijnen hun belofte (nog) niet waarmaken (Feehley et al, 2023). Epigenetische bewerking daarentegen biedt een gericht, gen-specifiek effect. De verwachting is

4 Het CRISPR-dCas is een platformtechnologie, die bovendien ook gezien kan worden als onderdeel van de bredere platformtechnologie CRISPR-Cas (Martin et al, 2020). Immers, CRISPR-dCas is niets anders dan een aangepast CRISPR-Cas voor specifieke doeleinden.

daarom dat zulke bijwerkingen een minder groot probleem zullen zijn bij epigenetisch bewerken.

Daarnaast stellen sommige wetenschappers dat het gericht aanpassen van het epigenoom een minder ingrijpende, mildere, en mogelijk veiligere methode is om de werking van genen te beïnvloeden dan het aanpassen van het genoom (genetische modificatie), waarbij het DNA wordt geknipt en veranderd. Bij deze genterapieën met bijvoorbeeld CRISPR-Cas9 wordt de onderliggende genetische oorzaak van een aangeboren ziekte rechtstreeks aangepakt door het afwijkend genetisch materiaal in lichaamscellen aan te passen om zo lichaamsfuncties te repareren. Hiervoor is het nodig om in het DNA te knippen om de genetische code te veranderen. Omdat DNA-breuken kunnen leiden tot instabiel DNA, is dit een nadeel van het aanpassen van DNA (genetische modificatie). Een ander nadeel is dat veranderingen in het DNA zeer moeilijk zijn terug te draaien. Off-target-effecten (onbedoelde veranderingen in het DNA die een neveneffect zijn bij het aanpassen van DNA) zijn eveneens zeer moeilijk terug te draaien.

Van epigenetisch bewerken wordt verondersteld (of verwacht) dat het een behandeling is die gemakkelijk is terug te draaien; veel epigenetische bewerkingen zijn slechts tijdelijk effectief gezien de natuurlijke veranderlijkheid van het epigenoom (Cano-Rodriguez & Rots, 2016; Falahi et al, 2015; Namakura et al, 2021; Sgro & Blancafort, 2020). Toch wil dat nog niet zeggen dat alle gevolgen van een behandeling zijn terug te draaien. Een gerichte (en gewenste) aanpassing kan bijwerkingen veroorzaken: het veranderen van de genexpressie van één enkel gen kan namelijk de expressie van honderden andere genen beïnvloeden. Deze kunnen voor ongewenste veranderingen in functies van de cel zorgen.

Ten slotte kan met epigenetische bewerking de genexpressie subtiel worden aangepast, terwijl het aanpassen van DNA genen uitschakelt of genen verandert. Epigenetisch bewerken wordt daarom ook wel voorgesteld als een volumeknop. Door het subtiel bijstellen van genexpressie zouden onderzoekers meer controle krijgen over de werking van genen.

Of epigenetisch bewerken op lange termijn echt veilig(er), specifiek(er) en mild(er) is dan epigenetische medicijnen en genterapie is nog maar de vraag. De argumenten hiervoor berusten voornamelijk op verwachtingen en (nog) niet op empirisch bewijs van medisch-wetenschappelijk onderzoek bij mensen. Het veld staat immers nog in de kinderschoenen.

2.6 Technische uitdagingen

Bij elke medische innovatie is kennis over risico's nog beperkt en is veiligheid een belangrijke zorg. Het huidige onderzoek naar epigenetisch bewerken bevindt zich vooral in het preklinische onderzoeksstadium, waar CRISPR-dCas uitgebreid getest wordt op cellijnen en proefdieren in het lab. De technologie is relatief nieuw, en wetenschappers hebben nog veel obstakels te overwinnen in het lab. Toch is de eerste klinische studie met proefpersonen al een feit. Er zijn nog verschillende technische uitdagingen voordat epigenetisch bewerken als medische behandeling verder naar de kliniek kan worden gebracht.

Een van de zorgen van onderzoekers is de specificiteit van CRISPR-dCas (en ook van andere technologieën om het epigenoom te bewerken). Het CRISPR-dCas-gids-stukje maakt af en toe foutjes en hecht dan op een verkeerde plek in het genoom. Dit betekent dat het CRISPR-dCas-systeem op andere plekken in het genoom epigenetische veranderingen aanbrengt, met mogelijk negatieve gevolgen voor de cel of het individu. In 2.3. schreven we al over deze zogenaamde off-target-effecten. Hierbij is de angst vooral dat een oncogen (een gen dat kanker kan veroorzaken), een tumor onderdrukkend gen, of juist een essentieel gen, epigenetisch wordt bewerkt, en een cel kan gaan woekeren of juist afsterven.

Een andere technologische uitdaging is het inbrengen van de technologie in de cel. Omdat het dCas9-eiwit erg groot is, is opname door de cel lastig, wat het afleveren van het molecuul op de juiste plek in de cel bemoeilijkt. Wetenschappers onderzoeken manieren om het dCas9-molecuul kleiner te maken, en specifiek, zodat de kans dat off-target-effecten optreden kleiner wordt.

Op dit moment is kennis over het gebruik van de techniek zowel in vitro als in vivo beperkt. Studies met cellen en dieren laten in ieder geval zien dat het mogelijk is om het epigenoom op specifieke plaatsen effectief te bewerken en hiermee de besturing van lichaamsprocessen te veranderen (Cappelluti et al, 2024; Gemberling et al. 2021). Er is echter onzekerheid of een epigenetische bewerking langdurig kan worden behouden of dat de cel het effect ongedaan maakt doordat deze omzeild kan worden via een ander mechanisme (Zeps et al, 2021). Een recente studie laat zien dat een epigenetische bewerking de levercellen van muizen bijna elf maanden in stand bleef (Cappelluti et al, 2024). Toch is er nog niet voldoende bekend over het mechanisme waarmee de *epigenetische staat* van een cel onderhouden wordt. En juist dít is belangrijk om een succesvolle en betrouwbare behandeling te ontwikkelen. Ook is niet bekend welke factoren bepalen waarom sommige genen wél de aangebrachte verandering in het epigenoom onthouden en andere niet en of de aanpassingen omkeerbaar zijn, al is omkeerbaarheid door een aantal studies aangetoond (Amabile et al, 2016; Nuñez et al, 2021). Wetenschappers in het Epi-

Guide-Edit-consortium proberen deze vragen te beantwoorden (zie kader 1 bij hoofdstuk 1).

Tot slot is het lastig om te onderzoeken of (en zo ja welke) veranderingen in het epigenoom overerfbaar zijn. Het is op dit moment namelijk niet duidelijk of epigenetische markeringen worden doorgegeven aan volgende generaties (Zeps et al, 2021; Goell & Hilton, 2021), terwijl dit cruciale informatie is om epigenetische bewerking als behandeling op de markt te brengen. Huidige wetenschappelijke studies richten zich vaak op momentopnamen van het epigenoom. Het langdurig volgen van epigenetische veranderingen is technologisch complex. Hoewel de eerste tools om het epigenoom in de tijd te visualiseren, zijn ontwikkeld, is het volgen van het epigenoom met hoge resolutie op het moleculair niveau echter nog niet haalbaar.

2.7 Huidig speelveld

Wereldwijd investeerden durfkapitalisten tussen 2019 en 2022 meer dan \$52 miljard in biotechbedrijven die zich richten op het ontwikkelen van medische therapieën (LeClerc et al, 2022). Het overgrote deel hiervan ging naar biotech-startups die een innovatieve platformtechnologie ontwikkelen. Er werd onder andere geïnvesteerd in vector-ontwikkeling, celtherapie, gentherapie, machine-learning als ondersteuning van geneesmiddelontdekking en biomarkers. De voorspelling is dat de omvang van de wereldwijde markt enorm zal zijn voor deze geavanceerde therapieën. Market Data Forecast (MDF), een bedrijf dat gespecialiseerd is in het leveren van marktonderzoeksrapporten, verwacht dat alleen al voor gentherapie de markt in 2032 ongeveer 74 miljard dollar zal zijn.⁵

Ook voor epigenetisch bewerken hebben enthousiaste investeerders meerdere startups gefinancierd met als doel zo'n platformtechnologie te ontwikkelen om het epigenoom te bewerken en verschillende ziekten te behandelen. In 2022 kregen bijvoorbeeld Chroma Medicine, Tune Therapeutics en Navega Therapeutics, drie biotech-startups, samen \$167 miljoen aan financiering.⁶ Deze startups bouwen platformsystemen om genexpressie te moduleren. Epic Bio, een spin-offbedrijf van Stanford University kreeg \$55 miljoen. Dit bedrijf heeft een exclusieve licentie op het kleinste Cas-eiwit dat in menselijke cellen werkt: CasMINI. Er zijn op dit moment twaalf bedrijven die onderzoek doen naar medische toepassingen voor epigenetisch bewerken (zie bijlage 2). Onlangs fuseerde de leider op het gebied, Chroma Medicine, met Nvelop Therapeutics, dat gespecialiseerd is in in-vivo-

5 <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/gene-therapy-market> (18-11-2024)

6 <https://www.nature.com/articles/s41587-022-01530-9#citeas>

toedieningstechnologieën. Hierbij werd \$75 miljoen extra geïnvesteerd door diverse durfkapitalisten en fondsen.⁷

De komende jaren zal de vraag naar epigenetische behandelingen (waaronder epigenetische medicijnen en epigenetisch bewerken) in de zorgpraktijk toenemen. De wereldwijde markt voor epigenetische therapeutische toepassingen in de gezondheidszorg groeit naar verwachting van ongeveer €5,8 miljard naar €9,0 miljard in 2028.⁸ Factoren die bijdragen aan deze groei zijn de vergrijzing van de bevolking, een verhoogd risico op kanker naarmate mensen ouder worden, en de toename van bepaalde kankersoorten zoals bijvoorbeeld longkanker en borstkanker. Epigenetische medicijnen worden op dit moment vooral ingezet voor sommige vormen van kanker, wanneer patiënten niet reageren op conventionele therapieën zoals chemotherapie.

In november 2024 meldde het biotechnologiebedrijf Omega Therapeutics de resultaten van een eerste klinische studie naar epigenetische bewerken.⁹ Bij 24 proefpersonen werd gekeken naar de veiligheid en verdraagzaamheid van epigenetisch bewerken, en werd gekeken naar hoe de behandeling door het lichaam gaat, en hoe het lichaam reageert. In verschillende vormen van kanker komt het MYC-gen tot overexpressie, waardoor de celgroei niet meer onder controle is. In het lab vonden wetenschappers dat als de expressie van MYC omlaag gaat door epigenetisch bewerken, dit leidde tot verlies van levensvatbaarheid van deze tumorcellen. Deze klinische studie test of dit ook in de kliniek zo werkt. De resultaten van de studie zijn voorzichtig positief.

Ontwikkelingen in Nederland

In Nederland doen verschillende universiteiten en onderzoeksinstituten onderzoek naar het bewerken van het epigenoom als toepassing. In 2023 ging het Epi-Guide-Edit-project van start, waarin onderzoekers van diverse universiteiten en hogescholen ernaar streven voorspelbare methodes te ontwikkelen om het epigenoom langdurig te veranderen (zie kader 1 bij hoofdstuk 1). Op dit moment is het namelijk lastig te voorspellen welke genen langdurig bewerkt kunnen worden, en welke niet. Voor de plantenwetenschappers in dit consortium is dit het eerste Nederlandse project waarin ze zich helemaal richten op epigenetisch bewerken. In het Nederlands plantenonderzoek lijkt epigenetisch bewerken nog geen prominente rol in te nemen.

7 <https://www.businesswire.com/news/home/20241211660902/en/Chroma-Medicine-and-Nvelop-Therapeutics-Unite-to-Form-nChroma-Bio-Securing-75-Million-to-Accelerate-Genetic-Medicines>

8 <https://www.businesswire.com/news/home/20240102381432/en/Epigenetic-Therapeutics-Global-Markets-Research-2023-2028-Featuring-Major-Players---AstraZeneca-Bristol-Myers-Squibb-GSK-Ipsen-Seagen-and-Incyte---ResearchAndMarkets.com>

9 <https://ir.omegatherapeutics.com/news-releases/news-release-details/omega-therapeutics-announces-promising-preliminary-clinical-data>

3 Verwachtingen en beloften

Epigenetisch bewerken kan gezien worden als een platformtechnologie. Het is toepasbaar op verschillende soorten organismen en mogelijke toepassingen liggen dan ook in verschillende sectoren, zoals de landbouw, de industriële sector en de medische sector (zie figuur 4).

Hoewel veel van deze toepassingen met de huidige kennis en middelen nog niet uitvoerbaar zijn, vormen de eerste klinische bevindingen en verwachtingen wél de drijvende kracht achter veel van het onderzoek en de investeringen die gedaan worden.

In dit rapport richten we ons vooral op de verwachtingen binnen de medische sector aangezien deze het meest veelbelovend zijn en daarnaast de meest prangende vragen oproepen. In paragraaf 3.1, geven we een kort overzicht van mogelijke toepassingen in andere sectoren. De maatschappelijke en ethische uitdagingen van medische toepassingen bespreken we vervolgens in hoofdstuk vier.

3.1 Landbouw, biotechnologie en natuurbescherming

In de landbouw kan epigenetisch bewerken gebruikt worden als onderzoekstool om kennis te verkrijgen over de functie van genen, maar er is in potentie ook een grote rol weggelegd voor epigenetisch bewerken om belangrijke eigenschappen van planten en dieren te beïnvloeden. Bij planten wordt gedacht aan het verbeteren van resistentie tegen ziekten, het bevorderen van de groei of bescherming tegen blootstelling door omgevingsfactoren zoals hitte (Qin et al, 2023).

Hoewel zaadveredelingsbedrijven belangstelling hebben in de technologie, betwijfelen ze of de techniek een voordeel oplevert ten opzichte van genetische modificatie. Voor commerciële toepassingen dienen zaden berekenbaar uit te groeien tot planten met de gewenste eigenschap. En dit kan tegenwoordig al met het aanpassen van DNA. Wel zou epigenetisch bewerken gebruikt kunnen worden om de bloeitijd van planten, of het moment van fruitrijping, te beïnvloeden. Dit zou de ontwikkeling van nieuwe rassen enorm kunnen versnellen, en een boost zijn voor de sector.

Bij toepassingen in de veehouderij gaat het bijvoorbeeld om het aanpassen van dieren zodat zij resistent worden tegen ziekten, of dat zij meer biomassa krijgen (zogenaamde *superkoeien*). Voor natuurbescherming, kunnen dieren en planten in de toekomst wellicht worden aangepast om te zorgen dat de soort niet uitsterft. Of

om ecosystemen te herstellen die op het punt van instorten staan (Balard et al, 2024).

Als laatste is er potentie voor epigenetische bewerken in de industriële biotechnologie om de productie van bepaalde gewenste verbindingen te verhogen. Ook kunnen micro-organismen worden aangepast om effectiever specifieke verontreinigende stoffen af te breken om zo de grond te saneren, al is dit onderzoek nog in een fundamentele fase omdat epigenetische mechanismen bij micro-organismen nog niet goed begrepen worden.



Figuur 4. Verschillende sectoren waarin toepassingen van epigenetisch bewerken in de toekomst mogelijk zijn. Illustratie: Laura Marienus/Rathenau Instituut.

3.2 Medische toepassingen

Tal van aandoeningen zijn gelinkt aan (afwijkende) epigenetische processen. Niet alleen aangeboren (erfelijke) aandoeningen, maar ook verworven ziekten, die bijvoorbeeld veroorzaakt worden door levensstijl, milieu invloeden, of andere factoren die zich later in het leven voordoen. Vaak is het een wisselwerking tussen geboorte, levensstijl en omgeving. Epigenetisch bewerken kan in deze gevallen worden ingezet als behandeling. Daarnaast kan epigenetisch bewerken ook gebruikt worden om vatbaarheid voor aandoeningen te beïnvloeden om ziekten te voorkomen of om gezondheid te verbeteren. Daarmee brengt epigenetisch bewerken in theorie een grote diversiteit aan medische toepassingen. In dit hoofdstuk bespreken we een aantal van deze toepassingen.

3.2.1 Behandeling van erfelijke afwijkingen

Bij diverse aangeboren aandoeningen zijn er afwijkingen gevonden in het epigenoom. Dit zijn aandoeningen die maar zeer zelden voorkomen, maar wél een grote impact kunnen hebben op de levens van patiënten, familieleden en mantelzorgers. Veel voorkomende ziekteverschijnselen bij deze typen aandoeningen zijn het hebben van afwijkende ledematen, een afwijkende groei (snel of juist langzaam), een minder goed werkend afweersysteem of een verstandelijke of motorische beperking (Biowetenschappen en maatschappij, 2022).

Bij sommige van deze aandoeningen ligt de oorzaak bij mutaties van genen die coderen voor epigenetische enzymen die genexpressie (de)blokkeren (Bjornsson, 2015, voor een uitgebreid overzicht zie aldaar) (zie paragraaf 2.2). Als deze enzymen slecht functioneren heeft dit invloed op de expressie van honderden genen op verschillende plekken in het genoom. Van ruim 25 procent van de genen die voor epigenetische enzymen coderen, is bekend dat veranderingen in het gen veelal gepaard gaan met een ontwikkelingsachterstand (Biowetenschappen en maatschappij, 2022).

Een tweede groep aangeboren aandoeningen waarbij afwijkingen van het epigenoom een rol spelen, zijn inprentingsstoornissen. Bij dit type aandoeningen is er sprake van een verstoorde expressie van ingeprinte genen. Het DNA van mensen bevat een kopie van het gen (allel) van zowel de vader als de moeder die beide tot expressie kunnen komen. Bij ingeprinte genen daarentegen komt alleen de kopie van één van de ouders tot expressie en wordt de andere geïnactiverd door DNA-methylering. Deze genen spelen vaak een belangrijke rol bij de groei van de foetus en de placenta. Een verstoorde expressie van de ingeprinte genen (als bijvoorbeeld beide genen aanstaan) kan leiden tot een aangeboren aandoening en kan bijdragen aan het ontstaan van kanker bij met name kinderen (Biowetenschappen en maatschappij, 2022; Ferguson-Smith, 2011).

3.2.2 Behandeling van andere aandoeningen

Naast erfelijke ziekten van het epigenoom, worden er tal van andere, meer voorkomende ziekten in verband gebracht met het epigenoom. Veel voorkomende ziekten die aan epigenetica gelinkt worden zijn neurodegeneratieve aandoeningen zoals multiple sclerose (MS), alzheimer en parkinson, maar ook andere typen aandoeningen zoals diabetes, longziekte COPD en obesitas. Een van de belangrijkste ziekten op dit moment, in termen van interesse vanuit onderzoek, is kanker.

In huidige gentherapieën voor kankerpatiënten modificeren wetenschappers bepaalde immuuncellen: de witte bloedlichamen van de patiënt. Om dit te bewerkstelligen worden de immuuncellen eerst geïsoleerd uit het lichaam, en in het lab door middel van genetische modificatie omgevormd tot *Chimere Antigen Receptor T cells* (CAR-T-cellen). Terug in het lichaam van de patiënt, kunnen de miljoenen CAR-T-cellen kwaadaardige cellen herkennen en opruimen. Deze therapie wordt dan ook vaak gen-gebaseerde celtherapie genoemd, en is voornamelijk effectief bij kwaadaardige aandoeningen van bloedcellen, beenmergcellen of lymfeklieren. De werkzaamheid tegen de meeste andere tumoren is echter nog onvoldoende. Er is steeds meer bewijs dat die werkzaamheid van CAR-T-cellen kan worden verbeterd door ze epigenetisch te bewerken.

Daarnaast kan de medische sector in de toekomst wellicht patiënten behandelen door veranderingen in het epigenoom, veroorzaakt door levensstijl en/of omgeving, via epigenetisch bewerken terug brengen naar de oorspronkelijke epigenetische staat. Hierbij kun je denken aan de epigenetische veranderingen door blootstelling aan giftige stoffen in het milieu (Chung & Herceg, 2020), extreme weersomstandigheden door klimaatverandering (Cardenas et al, 2023), alcohol en tabakgebruik van de ouders voor of tijdens de zwangerschap of door het individu zelf (Ladd-Acosta & Fallin, 2019), en psychisch lijden door trauma in de eerste levensjaren (Cuncliffe, 2016).

3.3.3 Epigenetisch bewerken bij bacteriën

Een andere mogelijke toepassing is het gebruik van epigenetisch bewerken om ziekteverwekkende bacteriën bij een infectie te bestrijden. Door bepaalde genen uit te schakelen in een bacterie kan deze niet goed overleven of reproducen in het menselijk lichaam. Met epigenetisch bewerken zou in één soort bacterie een concreet aantal eiwitten tegelijkertijd gemodificeerd kunnen worden. Deze aanpak werkt dus specifieker dan antibiotica die vaak op een breed spectrum aan bacteriën werkt. Op dit moment is er echter nog niet veel bekend over het epigenetische mechanisme van bacteriën. Bovendien zitten aan zo'n toepassing vele haken en ogen vanwege de complexiteit van interacties tussen bacteriën onderling, maar ook tussen bacteriën en lichaamscellen. Maar in theorie kan dit een oplossing zijn voor de toenemende problematische antibioticaresistentie.

3.3 Preventie en mensverbetering

Ook wordt er onderzoek gedaan naar toepassingen van epigenetisch bewerken die we onder de noemer *preventie en mensverbetering* kunnen scharen. Hiermee bedoelen we mogelijke toepassingen om ziekten te voorkomen ofwel de

(aangeboren) kwaliteiten of eigenschappen van de mens te verbeteren door veranderingen aan te brengen in het epigenoom. We zullen hier een aantal voorbeelden geven van mogelijke toepassingen van epigenetisch bewerken voor mensverbetering.

3.3.1 Veroudering vertragen

Onderzoek laat zien dat sommige mensen sneller verouderen dan anderen, en dat dit gepaard gaat met veranderingen van epigenetische markeringsen. Zo is er *epigenetische veroudering* vastgesteld in de cellen van het bloed en hersenweefsel van mensen die lijden aan een depressie (Han et al, 2018). Met behulp van epigenetisch bewerken proberen wetenschappers het biologische proces van veroudering beter te begrijpen. Daarnaast suggereren sommige wetenschappers dat ingrijpen op de epigenetica een mogelijke manier is (naast levensstijlverandering zoals gezonde voeding en beweging) om veroudering te vertragen. Vanwege de *omkeerbaarheid* van epigenetische processen, kan wellicht epigenetische veroudering worden bijgesteld of teruggedraaid (Wang et al, 2022).

Wetenschappers zijn momenteel epigenetische medicijnen aan het ontwikkelen tegen veroudering (Wang, 2022). Sommige onderzoekers en bedrijven zijn ook al bezig met het ontwikkelen van technieken die cellen in weefsels epigenetisch bewerken om veroudering tegen te gaan. Daarnaast wordt geïnvesteerd in middelen die de hele cel epigenetisch kunnen herprogrammeren, en verjongen.¹⁰ Gezien de miljarden die omgaan in de cosmetische industrie, is dit een commercieel interessante richting voor bedrijven. In de toekomst zou dit kunnen leiden tot behandelingen om ouderdom-gerelateerde ziekten tegen te gaan, of om de gezonde levensduur van de mens te verlengen.

3.3.2 Preventief behandelen

Met meer kennis over welke epigenetische factoren een rol spelen bij het ontstaan van ziekten, kunnen deze ziekten wellicht in een vroeg stadium gesignaleerd en preventief behandeld worden. Een epigenetische ontregeling zou (in theorie) indicatief kunnen zijn voor het ontstaan van of het risico op de ontwikkeling van een aandoening, en kan daarom dienen als biomarker: een meetbare indicator van (het risico op/vatbaarheid voor) de aandoening. Mensen zouden zich op deze manier preventief kunnen laten behandelen om zo te vermijden dat zij de ziekte krijgen.

10 <https://www.altoslabs.com/>

3.3.3 Oorlogsvoering en doping

Andere voorbeelden van epigenetische toepassing zijn behandelingen waarbij de mens *verbeterd* wordt in bepaalde eigenschappen. Epigenetisch bewerken toegepast op soldaten, zou gebruikt kunnen worden om te zorgen voor extra bescherming tegen mogelijk schadelijke blootstellingen, of voor lichamelijke *verbeteringen* waardoor soldaten bijvoorbeeld fysiek fitter zijn en minder slaap nodig hebben (Dalpé et al, 2023).

Ook valt te denken aan doping in sport. Net als bij traditionele doping, zou met epigenetisch bewerken kracht of uithoudingsvermogen vergroot kunnen worden door genexpressie van genen die betrokken zijn bij bijvoorbeeld spiergroei of zuurstofgebruik te beïnvloeden. In hoofdstuk 4 gaan we in op de vervaging van de grens tussen voorkomen van lijden en gezondheidsverbetering. Bovenstaande toepassingen van epigenetisch bewerken zijn in de toekomst mogelijk onderdeel van deze ontwikkeling.

4 Maatschappelijke en ethische implicaties van epigenetisch bewerken

De voorgaande hoofdstukken hebben de opkomst van epigenetisch bewerken en mogelijke toepassingen in het medisch domein beschreven. In het afgelopen decennium is onderzoek naar epigenetisch bewerken toegenomen, is er geld geïnvesteerd in startups en heeft er een klinische studie plaatsgevonden. De ontwikkeling en inzet van epigenetisch bewerken gaat echter ook gepaard met zorgen, uitdagingen en onzekerheden.

In onze gesprekken deelden wetenschappers naast de huidige technische uitdagingen, met name hun zorgen over de snelheid van de ontwikkeling van de technologie, alsook over de manier waarop burgers hieraan betekenis zullen geven. Hun zorgen over mogelijke maatschappelijke implicaties van de technologie gingen met name over veiligheid en gelijkheid, in de vorm van toegang voor de gebruiker. Echter, de bredere maatschappelijke implicaties van epigenetisch bewerken voor de gezondheidszorg én de samenleving zijn nog weinig in het vizier. Ook in de wetenschappelijke en medisch-ethische literatuur is hier minder aandacht voor, terwijl de geschiedenis ons laat zien dat de invoering van biotechnologieën een enorme, onvoorspelbare impact op de samenleving kan hebben. Deze impact is niet alleen beperkt tot de meer directe gevolgen voor gezondheid en gelijkheid.

Zo had de introductie van de anticonceptiepil in 1964 grote gevolgen op sociaal, cultureel en gezondheidsgebied. Het droeg bij aan de emancipatie van vrouwen en homoseksualiteit, aan de seksuele revolutie, aan een verandering in relaties en gezinsgrootte, maar ook geslachtsziekten namen toe (Ketting, 2000; Mol, 2005; Kudina en Verbeek, 2018). En de invoering van biotechnologie in de landbouw en voedselproductie heeft geleid tot de industrialisatie van de landbouwproductie, waarbij een verschuiving van macht en controle plaatsvond van boeren naar andere actoren in de agro-industriële productieketen, zoals zaadveredelingsbedrijven (Ruivenkamp and Jongerden 2013).

Het is daarom belangrijk om vroegtijdig te anticiperen op de maatschappelijke impact van een opkomende technologie, zodat wetenschappers in het ontwerp van de technologie rekening hiermee kunnen houden en wellicht bepaalde maatschappelijke risico's kunnen verminderen of afwenden. Daarnaast is vroegtijdige anticipatie nodig om ervoor te zorgen dat de invoering van epigenetisch bewerken in goede banen kan worden geleid door tijdige en adequate regulering.

Aangezien de eerste klinische studies al lopen en private investeringen in epigenetisch bewerken toenemen, is het van belang om nu te anticiperen en reflecteren op de maatschappelijke implicaties, waaronder mogelijke veranderende normen, waarden en praktijken, zodat een zorgvuldige afweging kan worden gemaakt.

Om het voorstellingsvermogen over mogelijke maatschappelijke implicaties te verruimen, bespreken we hier een aantal overwegingen. Veel van de beschreven uitdagingen of kwesties zijn ook van toepassing op andere biomedische innovaties. We hebben de kwesties onderverdeeld in drie overkoepelende thema's: gezondheid en veiligheid, rechtvaardigheid, en de impact op cultuur en denken.

4.1 Gezondheid en veiligheid

Bij elke medische innovatie is veiligheid een belangrijke kwestie en kennis over risico's is initieel altijd gering. In de klinische fase onderzoeken wetenschappers de werkzaamheid en de bijwerkingen van nieuwe behandelingen in relatief kortlopend onderzoek bij een beperkte groep proefpersonen. Weinig voorkomende bijwerkingen komen vaak pas later aan het licht wanneer de behandeling al even op de markt is en er al veel patiënten behandeld zijn.

Hoewel de eerste klinische studie al plaatsvindt, bevindt het onderzoek naar epigenetisch bewerken zich vooral in het preklinisch onderzoekstadium, waar de nieuwe technologie uitgebreid wordt getest in het laboratorium, meestal met behulp van cellijnen en proefdieren.

We beschrijven hier eerst de zorgen over risico's voor mens en milieu, en behandelen vervolgens uitdagingen bij klinische studies. Als laatste geven we kort mogelijke uitdagingen met privacy weer.

4.1.1 Risico's voor mens en milieu

De CRISPR-dCas-technologie is relatief nieuw, en wetenschappers hebben nog veel obstakels te overwinnen in het lab (zie 2.6). Zo beschreven we off-target-effecten die optreden doordat de CRISPR-dCas-technologie foutjes maakt en ook op andere plekken in het genoom epigenetische veranderingen aanbrengt. Maar er kunnen ook bijwerkingen optreden als enkel de gewenste epigenetische markerings zijn aangepast. Dit zijn on-target-effecten. Een verandering in het epigenoom kan namelijk een cascade aan veranderingen van genexpressie teweegbrengen in honderden genen en dus op vele verschillende eigenschappen invloed hebben. Wetenschappers stellen dat er nog weinig kennis is over de

feedback loops en wisselwerkingen tussen verschillende regelgevende paden, genetische netwerken, en de omgeving, waardoor het lastig te voorspellen is wat het effect is van een geslaagde verandering in het epigenoom. De functie van de meeste genen is immers niet eenvoudig en eenduidig te bepalen en hangt af van de context waarin het betreffende gen een rol speelt. Bovendien lijkt er veel epigenetische variatie te zijn in de bevolking waardoor een behandeling op individueel niveau beoordeeld zou moeten worden. En we zagen in 2.3. dat er nog geen overeenstemming is onder wetenschappers of de epigenetische markeringen overerfbaar zijn. Risico's voor toekomstige generaties zijn dus ook nog niet bekend. Als laatste, de huidige vectoren die gebruikt worden om CRISPR-dCas in het lichaam te brengen, kunnen een heftige immunoreactie van het lichaam uitlokken.

Epigenetisch bewerken wordt in de literatuur en door wetenschappers veelal gezien als een mogelijk veiligere en omkeerbare (en dus controleerbaardere) manier om genexpressie te beïnvloeden in vergelijking met het aanpassen van DNA. Deze dominante optimistische verwachtingen rondom epigenetisch bewerken kunnen bijdragen aan een onterecht gevoel van veiligheid, waardoor beleidsmedewerkers van regelgevende instanties wellicht geen urgentie voelen om zich te buigen over de risico's van epigenetisch bewerken (Alex & Winkler 2023).

Op dit moment zijn er geen aanwijzingen dat er risico's voor het milieu zijn voor medische epigenetische behandelingen. Echter, het onderzoek vindt tot nu toe plaats in het lab (op twee klinische studies na). In 2018 rapporteerde het RIVM dat meer informatie nodig is om de risico's voor mens en milieu in te schatten als epigenetisch bewerken niet beperkt blijft tot het lab (Hogervorst et al, 2018). Zoals bij elke opkomende technologie is het essentieel om uitgebreide evaluaties uit te voeren om ervoor te zorgen dat wijdverspreide toepassing geen negatieve gevolgen heeft voor het milieu.

4.1.2 Mogelijk misbruik

Andere negatieve consequenties kunnen voortkomen uit onwenselijk gebruik of opzettelijk misbruik. Hoe kan worden voorkomen dat bij personen door epigenetisch bewerken bijvoorbeeld het immuunsysteem wordt uitgeschakeld? De controle over genexpressie kan gebruikt worden om mensen ziek te maken of hun gedrag te manipuleren.

In hoofdstuk 3 gaven we het voorbeeld van epigenetisch bewerken bij militairen. Kunnen de hormoonniveaus, van bijvoorbeeld oxytocine, testosteron, cortisol, serotonine en dopamine in de toekomst (heimelijk) bewerkt worden zodat militairen minder empathisch en wellicht meer agressief worden? Of andersom, kan de vijand militairen lichamelijk beperken? Of dit in de toekomst misbruik is, of geoorloofd

gebruik, hangt af van internationale afspraken. Op dit moment verbiedt de Conventie voor biologische wapens wel het produceren en gebruiken van biologische wapens, maar het genetisch en epigenetisch aanpassen van soldaten wordt niet geadresseerd. In de conventie inzake Mensenrechten en Biogeneeskunde van de Raad van Europa (Oviedo Conventie 1997) staat daarentegen dat een ingreep in het menselijk genoom alleen mag worden verricht voor preventieve, diagnostische of therapeutische doeleinden (en zonder in te grijpen in het genoom van nakomelingen). Maar epigenetisch bewerken grijpt niet in op het genoom, maar op het epigenoom.

Ook zouden dieren of micro-organismen epigenetisch bewerkt kunnen worden om zo kwaad te doen. Zo zouden bacteriën wellicht meer virulent kunnen worden gemaakt. Wellicht komt het nooit zo ver, toch is het goed om nu al te anticiperen op deze mogelijke ontwikkelingen.

4.1.3 Uitdagingen bij klinisch onderzoek

Gezien de huidige technische uitdagingen, risico's en onzekerheden is deelname aan klinische onderzoeken risicovol. Ook is het voorspellen van bijwerkingen complex vanwege de beperkte toepasbaarheid van diermodellen. Mensen zijn nou eenmaal 'geen ratten van 70 kilo' (Hartung 2008). En gezien de mogelijk langdurige effecten die door epigenetisch bewerken teweeg worden gebracht – zeker vergeleken met traditionele medicijnen – zijn deze risico's van een andere aard. Net als bij andere geavanceerde therapieën, zoals ook genterapieën, is de dosis-responsrelatie niet-lineair zoals bij traditionele medicijnen, waardoor het een uitdaging is om veilige doses te bepalen.

4.1.4 Geïnformeerde toestemming

Het verkrijgen van geïnformeerde toestemming voor vroege klinische onderzoeken kan een uitdaging zijn. Mogelijke proefpersonen dienen goed geïnformeerd te worden over de risico's voor hen als individu, om een goede afweging te maken. In het geval van epigenetisch bewerken kan het zijn dat de risico's verschillen per individu vanwege verschillende genetische achtergrond of levensstijl.¹¹ Volledige informatie over de risico's leveren, zal daarom lastig zijn.

11 Hoewel dit ook het geval is bij traditionele medicijnen, werden vele hiervan ontwikkeld voordat er kennis en technologie was om verschillen te onderzoeken. Op dit moment wordt er een inhaalslag gemaakt. De farmacogenomica onderzoekt de invloed van DNA op hoe mensen reageren op medicijnen.

Tegelijkertijd zijn er ook twijfels over de waarde van de toestemming. Gezien de risico's van vroege klinische studies naar epigenetisch bewerken, is de kans groot dat in eerste instantie onbehandelbare patiënten als proefpersonen zullen deelnemen. Deze zijn kwetsbaar, en zullen een klinische studie eerder als een laatste redmiddel zien, en dus als persoonlijke medische zorg in plaats van een bijdrage aan wetenschappelijk onderzoek. Voor geïnformeerde toestemming is het juist essentieel dat proefpersonen goed op de hoogte zijn dat niet *hun* gezondheid, maar die van toekomstige patiënten centraal staat. (Appelbaum et al, 1987; Zeps et al, 2021; Rathenau Instituut, 2023).

4.1.5 Privacy

Er bestaan ook zorgen over het waarborgen van de privacy van proefpersonen. Informatie over iemands epigenoom is net als DNA-data gevoelige informatie (Dupras & Bunnik, 2021). Mogelijk kan deze informatie bieden over iemands vatbaarheid voor een bepaalde ziekte, of de waarschijnlijkheid van een aandoening bij nakomelingen. Daarnaast kan het inzicht geven in iemands levensstijl, wat tot nu toe tot het privé-domein behoorde. Ook kan het inzicht geven in de levensstijl van iemands ouders. Het lekken van epigenetische informatie is dus niet alleen een schending van de privacy van het individu, maar misschien ook (de keuze van levensstijl) van hele families of zelfs populatiegroepen. De bescherming van privacy van proefpersonen is daarom extra belangrijk in klinische trials met epigenetisch bewerken.

Deze uitdagingen zijn niet specifiek van toepassing op klinische studies. Epigenetische gegevens kunnen een meer prominente rol gaan spelen in het medische (en niet-medische) domein. Eerder waarschuwde het Rathenau Instituut dat wettelijke kaders moeten worden aangepast om te zorgen dat mensen voldoende beschermd zijn tegen de risico's van het groeiende gebruik van DNA-data (Rathenau Instituut, 2021). Beleidsmakers kunnen wettelijke kaders voor consumententesten aanscherpen en voor bijvoorbeeld het gebruik van DNA-data door werkgevers. Niet alleen privacy is in het geding, maar ook autonomie (recht op niet-weten van familieleden), rechtvaardigheid en machtsverhoudingen.

4.2 Rechtvaardigheid

Biotechnologieën ontwikkelen zich in een divers en groot krachtenveld waarbij actoren verschillende belangen hebben. Hierbij zijn de belangen van voornamelijk wetenschappers, bedrijven en durfkapitalistverstrekkers sterk vertegenwoordigd. Zij bepalen de vragen die onderzocht worden en welk soort onderzoek prioriteit krijgt. Hiermee bepalen ze voor een groot deel de richting van wetenschappelijke en

technologische ontwikkeling. Bovendien hebben ze vaak een grote invloed in het politieke en maatschappelijke debat. Bij de afwegingen die hierbij worden gemaakt, staan vaak risico's, economische kansen, en kosten centraal. Maar hoewel biotechnologieën het welzijn van mensen kunnen verbeteren, kunnen zij ook ongelijkheden in de maatschappij ook dramatisch vergroten (Faden & Powers, 2013). Daarom is het van belang dat sturing van wetenschappelijke ontwikkelingen in de biotechnologie maatschappelijk verantwoord is. Rechtvaardigheid is hierbij een belangrijke waarde. We bespreken hier enkele voorbeelden van hoe rechtvaardigheid in het geding kan komen.

4.2.1 Hoge prijzen

Ten eerste is er een kans dat niet iedereen toegang zal hebben tot deze behandelingen. Farmaceutische bedrijven vragen een hoge prijs voor innovatieve biomedische behandelingen. De in 2022 door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) voorwaardelijk goedgekeurde gentherapie voor de erfelijk bloedziekte hemofilie, Hemgenix, kostte bijvoorbeeld 3,3 miljoen euro per eenmalige behandeling. Voor epigenetisch bewerken zal de prijs naar alle waarschijnlijkheid de prijs van gentherapieën volgen. Fabrikanten en hun belangengroepen neigen namelijk steeds meer naar *value-based pricing*.¹² Deze manier van het vaststellen van prijzen van innovatieve medicijnen is minder gebaseerd op de kosten voor het ontwikkelen van de behandeling. In plaats daarvan is deze gebaseerd op de 'de waarde die patiënten of de maatschappij hechten aan een gezondheidsvoordeel'.¹³ Dit drijft de prijs verder op, omdat zij vaak bereid zijn om een hoge prijs te betalen voor gezondheidsvoordeel.

De farmaceutische industrie stelt dat de hoge kosten gerechtvaardigd zijn, maar wil tegelijkertijd geen transparantie geven over de kostenopbouw die deze rechtvaardiging zou kunnen onderbouwen. Maatschappelijke organisaties concluderen dat deze hoge kosten niet gerechtvaardigd zijn, aangezien zij concluderen dat de prijzen van klinische studies lager zijn dan de farmaceutische industrie doet voorkomen en bijna alle innovatieve behandelingen gedeeltelijk door publiek geld zijn gefinancierd (SOMO, 2020). Bovendien concludeerde een commissie van het Amerikaanse Huis van Afgevaardigden dat winsten van bedrijven voornamelijk gaan naar aandeelhouders, *stock buybacks* en marketing en niet naar investeringen in R&D (Committee on Oversight and Reform. U.S. House of Representatives, 2021; Rathenau Instituut, 2023b).

12 <https://www.efpia.eu/media/677284/a-value-based-approach-to-pricing-2.pdf> (toegang 18-11-2024); https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/ie/pdf/2021/03/ie-pharma_outlook_2030_from_evolution_to_revolution.pdf (toegang 18-11-2024)

13 <https://www.statnews.com/2022/05/19/nejm-other-journals-make-conflicts-of-interest-more-transparent-or-dont-publish/> (toegang 18-11-2024)

Tot begin 2023 werden alle dure, medisch specialistische geneesmiddelen die zijn goedgekeurd door de EMA uiteindelijk opgenomen in het basispakket (Algemene Rekenkamer, 2020). In het voorjaar van 2023 weerde de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voor het eerst twee dure geneesmiddelen voor zeldzame ziekten van het basispakket, waarvan één genterapie, omdat beide medicijnen te veel kosten voor de gezondheidswinst die ze opleveren.¹⁴ Verwacht wordt dat dit in de toekomst vaker zal gebeuren vanwege de toenemende kosten van de gezondheidszorg en een vergrijzende bevolking. Mogelijk worden dit soort behandelingen alleen betaalbaar voor een kleine groep welgestelde mensen en mensen met succesvolle crowdfundingacties (een alternatieve manier van financieren waarbij het grote publiek om geld wordt gevraagd). Mochten dure biotechnologische toepassingen zoals epigenetisch bewerken, maar ook bijvoorbeeld genterapie, wel worden toegelaten tot het basispakket, is de vraag welke zorg hierdoor verdrongen wordt, en of dat wenselijk is. Het is in ieder geval belangrijk dat de politiek bewuste keuzes maakt over welke zorg in het basispakket wordt opgenomen. Anders ligt het gevaar op de loer dat deze keuzes ad hoc worden genomen of worden overgelaten aan veldpartijen. Dat kan leiden tot het verzekeren van de geneesmiddelen waarvan de lobby het grootst is, wat weer tot gevolg kan hebben dat gekort wordt op preventie en revalidatie, ten behoeve van dure, innovatieve geneesmiddelen. En ook dat kan tot onrechtvaardigheid in de zorg zorgen.

De hoge medicijnprijzen waardoor toegang ertoe beperkt wordt, en/of samenlevingen hogere kosten hebben worden o.a. veroorzaakt door eigendomsrechten in de medische biotechnologie (Sterkx, 2006; Médecins Sans Frontières, 2001; Global Health Justice Partnership of the Yale Law School et al, 2017). Deze eigendomsrechten kunnen bovendien leiden tot uitstel van het ontwikkelen van medicijnen (Sterkx, 2006; Tenni et al, 2022; Rathenau, 2024). Het octrooisysteem kan innovatie dus ook tegenwerken.¹⁵ Zo zijn er vraagtekens geplaatst bij het verlenen van de exclusieve licentie aan Editas Medicine Inc. om de CRISPR-technologie te gebruiken voor de ontwikkeling van genomische geneesmiddelen (Feeney et al, 2018). Andere bedrijven kunnen immers alleen therapeutische behandelingen ontwikkelen met CRISPR-Cas als Editas bereid is licenties te verlenen.

4.2.2 Onder-representatie van bepaalde groepen

Rechtvaardigheid kan ook in het geding komen, net als bij DNA-data, als bij het verzamelen van epigenetische data een onder-representatie van bepaalde bevolkingsgroepen voorkomt. Generaliserende conclusies over het epigenoom zijn

14 Pol, M. *Deze minister houdt poot wél stijf in onderhandelingen over dure geneesmiddelen*. FD, 16 april 2023

15 Robbins, R. and S.G Stolberg. *How a Drugmaker Profited by Slow-Walking a Promising H.I.V. Therapy*, New York Times, July 24, 2023

dan vooral gebaseerd op dominante groepen, waardoor behandelingen wellicht minder succesvol zijn of tot meer bijwerkingen leiden voor andere bevolkingsgroepen (Huerne et al. 2022).

4.3 Mogelijke impact op cultuur en denken

Naast risico's voor mens en milieu en overwegingen rondom rechtvaardigheid kan het beschikbaar komen van medische behandelingen gebaseerd op epigenetisch bewerken gevolgen hebben voor de manier waarop we denken over ziekte en gezondheid en de maakbaarheid van het leven. In welke richting zoeken we oplossingen voor gezondheidsproblemen? En hoe verandert dat de samenleving? Daarop gaan we in deze paragraaf in.

4.3.1 De impact van reductionistisch denken

De opkomst van de epigenetica aan het einde van de twintigste eeuw, onderstreepte dat de invloed van genen op de uiteindelijke ontwikkeling van bepaalde eigenschappen minder determinerend (bepalend) of voorspellend is dan veel biologen dachten. Dit gaf ruimte voor een meer holistisch perspectief op ziekte en gezondheid: we zijn niet alleen onze genen, maar de vele invloeden van buitenaf (waaronder psychologische trauma's, stress, voeding, en chemische vervuiling) beïnvloeden ons mede. Hiermee verschoof de aandacht van het zoeken naar verklaringen en behandelingen voor ziekten van DNA-sequentie naar een combinatie van DNA, levensstijl en omgeving.

Met de introductie van epigenetisch bewerken lijkt hier weer verandering in te komen. De (sociale) omgeving kan nu óók gereduceerd worden tot processen in en rondom ons DNA. In plaats van een focus op het genoom als blauwdruk of ontwerpplan voor de ontwikkeling van een organisme verschuift de focus en wordt het epigenoom gezien als een *instructie* of *code* voor het *programma* van het genoom (Waggoner & Uller, 2015; Huerne et al, 2022). De complexiteit van organismen en de interactie met hun omgeving, wordt gereduceerd tot moleculen en processen in de celkern. Onder dit reductionistisch frame ligt de aanname dat de causaliteit van biologische processen eenduidig en kenbaar zijn, en dat de wetenschap deze zal blootleggen. Maar meer kennis over de werking van het epigenoom zal niet per se leiden tot minder complexiteit en meer zekerheid. Onderzoek in het verleden zoals ENCODE (een onderzoeksproject gestart in 2003 waarin meer dan 400 internationale wetenschappers geprobeerd hebben alle functionele sequenties van het genoom in kaart te brengen) heeft juist meer complexiteit blootgelegd in plaats van een helderder of eenvoudiger beeld gebracht van het genoom (Shah et al, 2021).

4.3.2 Individualisering van maatschappelijke problemen

Wat kan de impact zijn op de samenleving van reductionistisch denken? Een mogelijk gevaar hiervan is dat juist de structurele, maatschappelijke oorzaken van gezondheidsproblemen aan de aandacht ontsnappen. Zo wordt er onderzocht of epigenetisch bewerken gebruikt kan worden om epigenetische verstoringen in het brein te corrigeren die het gevolg zijn van het overmatig drinken van alcohol in de pubertijd. Hierbij richten wetenschappers zich op epigenetische processen in de amygdala, een gebied in het brein dat een grote rol speelt bij de verwerking van emoties en het herkennen van gevaar. Overmatig drinken in de pubertijd wordt gezien als een belangrijke factor bij het ontwikkelen van een depressie of alcoholverslaving op latere leeftijd. Deze wetenschappers hopen dat deze epigenetische verstoringen in de amygdala al aangepakt kunnen worden voordat deze resulteren in de *stoornis* op latere leeftijd waarbij er sprake is geweest van overmatig drinken in de pubertijd (Bohnsack et al, 2022).

Door alleen de biologische oorzaak van aandoeningen aan te passen loop je het risico dat deze aandoening ook daartoe wordt gereduceerd. Met andere woorden, epigenetisch reductionisme vernauwt de blik op mogelijke oplossingen: als er een biologische behandeling bestaat, waarom zouden we dan de maatschappelijke structuren die er (mede) ten grondslag aan liggen aanpakken? Is er dan nog aandacht voor andere en lastigere manieren voor onze samenleving om alcoholisme aan te pakken, bijvoorbeeld het stimuleren van een cultuuromslag waarin (veel) drinken minder geaccepteerd wordt, of het aan banden leggen van de verkoop van alcohol? Of door initiatieven te stimuleren die jongeren kunnen helpen zich te uiten, zoals bijvoorbeeld sporten, muziek, dans en theater?

4.3.3 Verschuivende grenzen tussen ziekte en gezondheid

Onderzoekers en ontwikkelaars die zich bezighouden met de ontwikkeling van biomedische technologie, waaronder epigenetisch bewerken, benadrukken veelal de potentie om de gezondheid van mensen te verbeteren. De mogelijkheid tot gezondheidswinst mag vaak op veel steun rekenen van burgers, beleidsmakers en financiers. Onder deze focus op gezondheid ligt veelal de aanname dat het mogelijk is om op een neutrale en objectieve (of wetenschappelijke) manier vast te stellen wat het betekent om (on)gezond te zijn. Dit ligt in lijn met een reductionistische kijk op ziekte en gezondheid.

Dieperliggende vragen over wat gezondheid voor ons betekent, hoe we gezondheid ervaren in het dagelijkse leven, en hoe we dat willen nastreven krijgt zo minder aandacht. Terwijl *gezondheid* niet zo makkelijk objectief is vast te stellen: het hangt af van de context, de norm in de samenleving en ook welke behandelingen

beschikbaar zijn. Bij de introductie van nieuwe behandelmethoden schuift de norm op van wat we zien als *een gezond lichaam*. De opkomst van epigenetisch bewerken kan dus ook de manier waarop we denken over ziekte en gezondheid veranderen.

Een voorbeeld hiervan wordt gegeven door wetenschapsfilosoof en wetenschapshistoricus Trudy Dehue. Zij beschreef in *De depressie-epidemie* (2008) hoe de term *depressie* door de tijd verschillende betekenissen kreeg die naar verschillende fenomenen verwees, die nieuwe verschijnselen in het leven riep. De beschikbaarheid van antidepressiva ervoor zorgde dat *depressie* werd gedefinieerd als een hersenziekte die met medicatie is te behandelen, in plaats van een sociaal construct dat wordt veroorzaakt door sociale en culturele normen en verwachtingen waaraan iemand niet kan voldoen. Elders laat ze zien hoe het op de markt komen van Ritalin een enorme toename in diagnose van ADHD tot gevolg had. Sommigen concluderen hieruit dat sommige ziekten worden geconstrueerd door technologie en zonder de technologie niet bestaan (Boenink, 2012). Dat hierbij bovendien private belangen een rol spelen, kan als problematisch gezien worden. We zagen eerder dat bepaalde belangengroepen, waaronder wetenschappers, biotechnologiebedrijven en durfkapitalistverstrekkers ook een grote invloed hebben op welke technologie ontwikkeld wordt.

Een verschuiving van normen gaat ook gepaard met oordeelsvorming. Het beïnvloedt de manier waarop we kijken naar mensen met klachten of bepaalde eigenschappen die worden geschaard onder een aandoening. Als er een behandeling beschikbaar is, of een manier om invloed uit te oefenen, wordt het een keuze, een verantwoordelijkheid, of zelfs een plicht om dat te doen.

4.3.4 Mensverbetering

Bovenstaande argumentatielijn volgend, kan worden gesteld dat de grens tussen ziek en gezond binnen de samenleving continu verschuift. De introductie van nieuwe behandelmethoden heeft daar een belangrijke invloed op. Met name wanneer behandelingen steeds betaalbaarder en toegankelijker worden, bestaat het risico dat deze onbedoeld voor mensverbetering gebruikt kan worden.

Mensverbetering, of *human enhancement*, gaat over het verbeteren van de (aangeboren) kwaliteiten van de mens. Vaak gaat het erom de mens *gezonder*, sterker, mooier of intelligenter te maken. Vroeger ging dit vooral over selectieve voortplanting (bijvoorbeeld sterilisatie of gedwongen huwelijken) op basis van kennis over de erfelijkheid van bepaalde kwaliteiten in families, waarmee een groep mensen over meerdere generaties heen zouden verbeteren in bepaalde beoogde (en voor de samenleving wenselijke) kwaliteiten. De gebeurtenissen rond de

Tweede Wereldoorlog om een zuiver Arisch ras te bewerkstelligen hebben ervoor gezorgd dat zulke eugenetische¹⁶ praktijken ook nu nog heel gevoelig liggen.

Bij het denken over mensverbetering spelen verschillende waarden en argumenten een rol (Savulescu & Bostrom, 2009). Belangrijk zijn bijvoorbeeld vrijheid en de waardigheid van mensen. Als anderen voor iemand bepalen wat wenselijke (aangeboren) eigenschappen zijn (zoals ouders voor hun kinderen) schendt dat meestal de waardigheid en vrijheid van personen. Maar er zijn omstandigheden te bedenken waarin mensverbetering personen juist kan helpen om bepaalde eigen levensdoelen te bereiken.

Een andere zorg is dat het gebruik van genetische verbeteringstoepassingen gevolgen kan hebben voor het karakter van, en de verhoudingen binnen, de samenleving. Dit zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot toenemende ongelijkheid wanneer alleen sommige bevoorrechte groepen toegang hebben tot zulke verbeteringen.

Deze zorgen leven bij het genetisch aanpassen van individuen (gentherapie) en in meerdere mate het genetisch aanpassen van embryo's en toekomstige kinderen (kiembaanmodificatie). Voor epigenetisch bewerken geldt echter dat niet de volgorde van de DNA-sequentie wordt aangepast, alleen de expressie van genen. De vraag is of deze epigenetische aanpassingen worden doorgegeven aan de volgende generatie. De meningen zijn hierover verdeeld.

Mogelijk wordt epigenetisch bewerken door sommigen gezien als iets wat binnen de grenzen van onze soort past, óók als het wordt gebruikt voor mensverbetering. Tegelijkertijd kan het gezien worden als een nieuwe mens-technologie-interactie, waarbij het gedrag van mensen kan worden beïnvloed, zelfs zonder dat er zelf weet van hebben. Democratisch toezicht op deze ontwikkelingen is daarom gewenst.

4.3.5 Maakbaarheidsdenken

De ontwikkeling van toepassingen van epigenetisch bewerken past binnen een trend waarin het leven op steeds meer manieren maakbaar wordt. Dankzij moderne (bio)technologie en de opkomst van digitalisering kunnen we steeds meer meten, analyseren en veranderen aan ons lichaam, waaronder ook de meest fundamentele bouwstenen, onze genen. Epigenetisch bewerken voegt opnieuw een techniek toe waarmee basale processen in het lichaam kunnen worden aangepast, om zo ongewenste eigenschappen aan te passen. Dit biedt mogelijkheden om lijden veroorzaakt door ziekte te voorkomen. Bovendien biedt het mogelijk in de toekomst

16 Eugenetica is het onderzoek naar het verbeteren van de genetische samenstelling van een populatie.

controle en regie over een onderdeel van het leven dat voorheen niet te controleren was. Dat geeft veel mensen een gevoel van veiligheid, zeker waar het gaat om moeilijk te doorgronden aspecten van het leven zoals ziekte en gezondheid (Alma & Smaling 2009, Frankl 1985).

Toch zijn er ook vraagtekens te plaatsen bij dit toenemende maakbaarheidsdenken. Filosoof Michael Sandel vreest bijvoorbeeld dat we ons vermogen verliezen om met onzekerheid en tegenslagen om te gaan. Dat gaat ten koste van onze veerkracht en wat hij de *gegevenheid* van het leven noemt. Volgens Sandel is ons leven juist waardevol en betekenisvol als we accepteren dat onze levens zich niet volledig laten controleren en dat we als mensen kwetsbaar zijn (Sandel, 2009). Ook de Nederlandse techniekfilosoof Tsjalling Swierstra schrijft dat we naast controle, ook aan weerbaarheid behoefte hebben:

'We lijken evenveel behoefte aan weerstand te hebben [in relatie met mensen en omgeving] als dat we die willen overheersen. Deze behoefte ligt ten grondslag aan onze angst voor een weerstandsloze wereld. Die weliswaar niet langer het risico in zich draagt van leed, verlies, vernedering en nederlaag, maar daarmee ook geen geluk, dankbaarheid, voldoening, en verrassingen meer voor ons in petto heeft.' (Swierstra, 2009)

Uit onze dialogen met burgers komt naar voren dat veel burgers twijfelen over of we als maatschappij wel zo verregaand naar maakbaarheid en efficiëntie moeten streven (Rathenau Instituut, 2019; 2021;2022; 2023; 2024). Waarom kunnen we niet tevreden zijn met de natuur en met onze plaats in de wereld? En leidt maakbaarheidsdenken niet tot een toename naar de vraag van zorg waardoor er nog meer druk op de gezondheidszorg komt? Waar ligt de grens? Deze vragen en onderwerpen zijn voor burgers belangrijk, maar spelen niet altijd een rol bij het ontwikkelen van beleid van biotechnologie.

Biotechnologieën hebben een invloed hebben op veel aspecten van het leven, en kunnen samenlevingen transformeren. Welke impact epigenetisch bewerken zal hebben is lastig te voorspellen. In dit hoofdstuk gaven we enkele voorbeelden van de mogelijke impact. Hierbij beschreven we niet alleen maatschappelijke aspecten zoals risico's, privacy en rechtvaardigheid, maar ook minder tastbare effecten, zoals mogelijk veranderingen in denkbeelden over ziekte en gezondheid. Het is belangrijk om te anticiperen op deze effecten. Daarnaast is het belangrijk om burgers te betrekken bij vragen over de wenselijkheid, voorwaarden en richting van deze wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen. Het risico bestaat immers dat (private) belangen van dominante groeperingen binnen de wetenschap en technologie, de koers van epigenetisch bewerken zullen bepalen.

5 Aanbevelingen voor beleid

Voor maatschappelijk verantwoord onderzoek en innovatie is het van belang dat de overheid regie neemt om de ontwikkelingen rond epigenetisch bewerken bij te sturen. Hierbij moeten publieke waarden zoals veiligheid, duurzaamheid, rechtvaardigheid en menselijke waardigheid centraal staan. Zonder overheidssturing op publieke waarden bestaat het risico dat wetenschappers en marktpartijen een grote invloed krijgen in het sturen van innovatie, met allerlei mogelijke negatieve consequenties als gevolg. De belangen voor de wetenschap en economie zijn weliswaar belangrijk, maar alleen als zij dienstbaar blijven aan maatschappelijke opgaven. We doen in de volgende paragrafen aanbevelingen voor beleid om het onderzoek nog beter aan te laten sluiten bij de behoeften en opgaven in de samenleving.

5.1 Aanbevelingen voor risicobeleid

Epigenetisch bewerken wordt in de literatuur en door wetenschappers vaak neergezet als een veiliger manier om genexpressie te veranderen dan genetische modificatie. Dit kan een onterecht gevoel van veiligheid geven, waardoor beleidsmedewerkers van regelgevende instanties geen urgentie voelen om zich te buigen over de risico's van epigenetisch bewerken (Alex and Winkler 2023).

In hoofdstuk 4 zagen we dat epigenetisch bewerken een aantal risico's met zich mee kan brengen, maar ook dat verschillende wetenschappers de risico's anders inschatten, onder andere door de vele kennishiaten over de omkeerbaarheid, tijdelijkheid van en controle op epigenetische bewerkingen als ook de tot nu toe ondoorgrondelijke complexiteit van (epi)genetische mechanismen.

Aanbeveling 1: maak onderzoek naar risico's een integraal onderdeel van innovatieonderzoek.

Voor een maatschappelijk verantwoorde innovatie is het belangrijk dat risico's van toepassingen van een technologie in kaart worden gebracht. Momenteel is de koppeling tussen innovatie en risico-onderzoek zwak, mede door de nadruk op innovatief onderzoek in de academie, en de nadruk op economische kansen in het huidige innovatiebeleid (Rathenau Instituut, 2022b; 2024). Om gelijke tred te houden met de ontwikkelingen in de biotechnologie, adviseren we de overheid en wetenschapsfinanciers om onderzoek naar risico's een verplicht onderdeel te maken van innovatieonderzoek. Dat kan door een vast percentage van het onderzoeksbudget te besteden aan risico-onderzoek. Een succesvol praktijkvoorbeeld is het Nederlands onderzoek voor nanotechnologie. De Tweede Kamer dwong af dat binnen het omvangrijke NanoNextNL-programma (2010-2016), vijftien procent van het onderzoeksgeld besteed moest worden aan *risk assessment* &

technology assessment. Een ander voorbeeld is het in 2018 gestarte onderzoeksprogramma Biotechnologie en Veiligheid van NWO en het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat.¹⁷ Daar wordt veiligheid vanaf het begin van de ontwikkeling van biotechnologie meegenomen.

Aanbeveling 2: Geef met spoed vorm aan risicobeleid voor epigenetisch bewerken.

Wanneer er onzekerheid bestaat over het optreden van mogelijke (ernstige) risico's bij innovatieve producten dient er voorzorg te worden betracht. Het voorzorgsprincipe is onder andere als beginsel opgenomen in internationale verdragen en de wetgeving van de Europese Unie. Het uitgangspunt van dit principe is dat als er sterke vermoedens bestaan dat een nieuwe technologie grote schade teweeg kan brengen aan bijvoorbeeld het milieu of de volksgezondheid, wetenschappelijke onzekerheid over deze risico's (oftewel het ontbreken van onomstotelijk wetenschappelijk bewijs dat er risico's zijn) niet een reden mag zijn om geen voorzorgsmaatregelen te nemen. Kort gezegd: *better safe than sorry*.¹⁸

Omdat de eerste klinische studie al loopt en sommige bedrijven snel naar de markt willen gaan om zo patiënten te helpen, hun bedrijf commercieel rendabel te maken en durfkapitalisten tevreden te stellen, is er haast bij het goed in beeld brengen van de risico's maar ook bij het vormgeven aan risicobeleid voor epigenetisch bewerken waarin voorzorg centraal staat. Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat zou de leiding kunnen nemen, en verschillende actoren zoals het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, het ministerie van Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Sport, en adviesorganen zoals het RIVM en de COGEM kunnen uitnodigen om proactief na te denken over wat er nodig is om verantwoord en veilig epigenetisch bewerken te onderzoeken en wellicht in de toekomst in te bedden in de zorg. Drie aspecten dienen in ieder geval mee te worden genomen in deze gesprekken: de vraag of de huidige risicoanalyse voldoet voor epigenetisch bewerken (zie aanbeveling 3), de vraag of epigenetisch bewerkte organismen onder de Europese regelgeving voor genetisch modificatie vallen (zie aanbeveling 4), en de vraag of epigenetische bewerkingen worden doorgegeven aan het nageslacht (zie aanbeveling 5).

Aanbeveling 3: stimuleer de ontwikkeling van adequate risicoanalyses.

In 2018 bracht het RIVM een rapport uit, waarin het concludeerde dat meer kennis en/of meer informatie nodig is om tot een adequate risicobeoordeling te kunnen komen wanneer epigenetisch bewerken (in hun woorden *EpiEffectors*) in het milieu zouden komen (dus niet in het laboratorium zouden blijven zoals bij onderzoek). De huidige risicobeoordeling is wel geschikt, maar destijds kon geen risicoanalyse worden gedaan. Omdat er geen aanvragen voor een milieuvergunning zijn

17 <https://www.nwo.nl/onderzoeksprogrammas/im-biotechnologie-en-veiligheid>

18 <https://www.rathenau.nl/nl/kennis-voor-transities/recipes-een-onderzoek-naar-voorzorg-en-innovatie>

gekomen bij het RIVM, heeft dit verder uitwerken geen prioriteit gehad. Het Rathenau Instituut raadt aan om middelen vrij te maken zodat het RIVM meer duidelijkheid kan krijgen over de veiligheid voor mens en milieu voor deze nieuwe biotechnologische ontwikkeling, waarbij ook aandacht dient uit te gaan naar mogelijk negatieve consequenties die voorkomen uit *onwenselijk* gebruik of opzettelijk misbruik. Proactieve regulering en ethisch toezicht van zogenaamd dual-use-onderzoek is gewenst om onbedoelde en ongewenste gevolgen van de technologie te verminderen of voorkomen.

Aanbeveling 4: agendeer bij de EU dat er onduidelijkheid is over de juridische status van epigenetisch bewerken.

Ook op Europees niveau is kennisuitwisseling en politiek debat nodig. Het is namelijk nog niet duidelijk of epigenetisch bewerkte organismen onder de Europese regelgeving voor genetische modificatie vallen. Juridische helderheid is gewenst zodat duidelijk is onder welke regelgeving deze nieuwe technologie valt.

Aanbeveling 5: stel een transdisciplinaire werkgroep in om na te denken over proactieve regulering van biobeveiliging en ethisch toezicht.

De vraag of epigenetische bewerkingen worden doorgegeven aan het nageslacht is nog niet beantwoord. Wordt de menselijke waardigheid voldoende beschermd als intentioneel aangebrachte epigenetische markerings wel zouden worden doorgegeven aan nakomelingen? In het Verdrag van Oviedo staat dat een ingreep in het menselijk genoom alleen mag worden verricht voor preventieve, diagnostische of therapeutische doeleinden, en zonder in te grijpen op het genoom van nakomelingen. Epigenetisch bewerken grijpt niet in op het genoom en is dus gevrijwaard van het verdrag. De vraag rijst dus of er niet in navolging van dit verdrag een internationaal instrument dient te komen om misbruik van innovaties van epigenetisch bewerken te verbieden? Ook voor het oorlogsrecht kan worden nagedacht in hoeverre de internationale gemeenschap epigenetisch bewerken van individuen wil voorkomen in oorlogsvoering.

Als laatste dient bij het vormen van het risicobeleid ook nagedacht te worden over of mensen wel beschermd zijn tegen de risico's van het groeiende gebruik van epigenetische data. Het lekken van deze informatie is een schending van privacy. Het epigenetisch profiel bevat bovendien niet alleen informatie over de individuele levensstijl, maar mogelijk ook over de levensstijl van ouders van het individu, en kan informatie geven over (toekomstige) nakomelingen. Als we de privacy van proefpersonen, patiënten en burger willen waarborgen is het belangrijk hier nu over na te denken.

5.2 Aanbevelingen voor een rechtvaardige ontwikkeling

Een tweede kwestie gaat over de vraag hoe epigenetisch bewerken op een rechtvaardige manier kan worden ontwikkeld. Het gaat hierbij enerzijds om toegang tot behandelingen voor diegenen die hier een groot belang bij hebben. Anderzijds gaat het om een gelijke representatie van verschillende soorten burgers bij het verzamelen van epigenetische data, zodat onderzoekers een beter beeld krijgen over de effectiviteit en veiligheid van een behandeling voor verschillende bevolkingsgroepen.

Aanbeveling 6: zorg snel voor een oplossing voor de hoge kosten van innovatieve biomedische behandelingen, waaronder epigenetisch bewerken.

In paragraaf 4.2 lieten we zien dat er voor dit soort innovaties soms onnodig hoge prijzen zijn vastgesteld. Sinds 2012 maken dure geneesmiddelen een steeds groter deel uit van de Nederlandse zorgbegroting, waardoor de betaalbaarheid van de zorg nog meer onder druk zal komen te staan. Grip op de prijsvoering is daarom cruciaal om deze biomedische behandelingen in het basispakket te krijgen. De politieke discussie over de hoge kosten wordt al jaren gevoerd, en op vele manieren wordt getracht de prijzen omlaag te brengen.

De Algemene Rekenkamer stelt in haar rapport uit 2020 dat ondanks de positieve bijdrage van prijsonderhandelingen tussen 2012-2018 aan de beheersing van de zorguitgaven, deze beperkt zijn geslaagd in het realiseren van kosteneffectieve zorg (Algemene Rekenkamer, 2020). Daarom raadt de Rekenkamer het ministerie van VWS aan om scherper in te zetten op de prijsonderhandelingen. Ook zou de minister het parlement kunnen inlichten of de onderhandelingen daadwerkelijk geleid hebben tot de adviesprijs van het Zorginstituut Nederland. En mogelijk kan ook het uitbreiden van de huidige samenwerking tussen gezondheidsdiensten van Nederland, België, Luxemburg, Oostenrijk en Ierland (BeNeLuxA), om de betaalbaarheid van medicijnen te garanderen door gezamenlijk te onderhandelen, leiden tot betere prijsafspraken.

Serius werk maken van een daling van de prijzen voor innovatieve biomedische behandelingen zal ongetwijfeld frictie met (grote) farmaceutische bedrijven met zich meebrengen. Ook daarom is het van belang dat de minister van VWS Europese collega's erbij betrekt, want Nederland kan dit niet alleen.

Een andere manier waarop de overheid kan zorgen voor gelijke toegang tot behandelingen op basis van epigenetisch bewerken is via de regelgeving rondom licenties. Uit onderzoek in de Verenigde Staten blijkt dat alle 210 nieuwe innovatieve geneesmiddelen goedgekeurd door de FDA tussen 2010 en 2016,

deels zijn ontwikkeld met publiek geld (Galkina Clearya et al, 2018). Ook in Nederland wordt geïnvesteerd in de vroege ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen met publieke financiering. Om een betere prijsstelling te realiseren, lijkt het verstandig dat de overheid inzet op het stellen van voorwaarden bij publieke investeringen in geneesmiddelenontwikkeling. Publieke investeringen zouden niet moeten leiden tot dure therapieën waarmee de farmaceutische industrie enorme winsten zal maken. Innovatie én betaalbaarheid van therapieën kunnen hand in hand gaan, maar alleen als hier actief op wordt ingezet.

Hiertoe moet de leidraad Maatschappelijk Verantwoord Licentiëren (MVL-toolkit), gepresenteerd in 2020 door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en de Vereniging van Universiteiten (VSNU, nu UNL), worden aangescherpt zodat in ieder geval transparantie van kosten en maximalisatie van winst of prijs wordt besproken, zo niet geëist. Zonder voorwaarden kan een farmaceut immers na een late overname van een met publiek geld ontwikkelde toepassing van epigenetisch bewerken zelf zijn prijs bepalen. Voor commerciële bedrijven met aandeelhouders kan het lastig zijn hun maatschappelijke taak meer prioriteit te geven dan hun eigen economisch belang, zeker als de marktcompetitie hoog is. De overheid dient zich hiervan bewust te zijn.¹⁹

Omdat de hoge medicijnprijzen onder andere veroorzaakt worden door eigendomsrechten in de medische biotechnologie, is het van belang om in gesprek te blijven over de wenselijkheid en het rechtvaardig gebruik van octrooien op uitvindingen die voortkomen uit nieuwe ontwikkelingen binnen de biotechnologie, en over wanneer een eventueel verbod beter zou passen.

Aanbeveling 7: stel voorwaarden voor publieke financiering aan wetenschappelijk onderzoek naar de ontwikkeling van epigenetisch bewerken.

De huidige kennis van het epigenoom is sterk gericht op populaties van Europese afkomst (Breeze et al, 2023), waardoor er een kennisgebrek is van epigenetische patronen in andere bevolkingsgroepen. Dit kan ertoe leiden dat ontwikkelde behandelingen wellicht niet werkzaam zijn voor de algemene bevolking of tot meer bijwerkingen leiden bij bepaalde groepen. Door voorwaarden te stellen aan de ontwikkeling van epigenetische bewerking die voorafgaat aan het op de markt brengen van behandelingen, kan de overheid rechtvaardigheid waarborgen. Zo kan de overheid de voorwaarde stellen dat preklinische en translationele studies, gefinancierd met publiek geld, prioriteit geven aan inclusie van verschillende studiepopulaties.

¹⁹ <https://www.nfu.nl/actueel/toolkit-maatschappelijk-verantwoord-licentieren>

5.3 Maatschappelijk verantwoord innoveren

Voor een verantwoorde ontwikkeling van biotechnologie is het belangrijk dat onderzoekers afkomstig uit verschillende wetenschappelijke vakgebieden samenwerken met maatschappelijke stakeholders om gezamenlijk na te denken over wenselijke en onwenselijke toekomstbeelden waarbinnen de technologie een rol zou kunnen spelen. Juist door over de grenzen van kennisdisciplines te kijken en transdisciplinair samen te werken, kunnen technische en wetenschappelijke vraagstukken in samenhang met maatschappelijke implicaties op een pluriforme manier bekeken worden.

De kwesties die de technologie met zich meebrengt zijn immers politiek van aard. Wat voor soort onderzoek moet er gestimuleerd worden? Voor welke doeleinden en onder welke voorwaarden? En waartoe kan het leiden? Wie kunnen ervan profiteren en wie kunnen erdoor geraakt worden? Welke risico's zijn we bereid te nemen? Welke maatregelen kunnen we treffen? Op welke manier willen we het gebruiken? Wie zou er over moeten meepraten?

Aanbeveling 8: zoek de oplossing voor maatschappelijke problemen niet alleen in technologie.

In hoofdstuk 4 lieten we zien dat epigenetisch bewerken kan leiden tot een individualistische en reductionistische kijk op ziekte en gezondheid. Zeker als epigenetisch bewerken wordt gebruikt om aandoeningen, veroorzaakt door een combinatie van biologische en maatschappelijke oorzaken, te voorkomen of behandelen, kan dit leiden tot een grote nadruk op biomedische innovaties in plaats van het aanpakken van maatschappelijke structuren. Dit wordt ook wel een 'technosolutionisme' genoemd, oftewel het idee dat ingewikkelde problemen, zoals gezondheidsverschillen eenvoudig op te lossen zijn met behulp van technologische innovaties als epigenetisch bewerken. Dit kan de huidige tendens naar individuele, biologische oplossingen versterken. Vanwege de nadruk op bewijs van werkzaamheid, waarbij gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken de gouden standaard zijn, is de samenleving kwetsbaar voor de belangen van de farmaceutische industrie. Het Nationaal Zorginstituut, de organisatie die bepaalt welke behandelingen vergoed worden in het basispakket, gaat namelijk uit van het bewijs uit klinische studies. Zoals medisch historicus Timo Bolt het verwoordt: 'Dat maakt ons systeem kwetsbaar voor de belangen van de farmaceutische industrie. Die maakt dingen die zich goed lenen voor trials. Een afslankpil bijvoorbeeld, terwijl een suikertaks misschien meer doet voor de volksgezondheid. Maar daar investeert niemand in, omdat bedrijven er niks aan verdienen. En zo'n individuele, biologische oplossing komt politiek ook beter uit.'²⁰

20 <https://www.nemokennislink.nl/publicaties/bewijsdrang-in-de-zorg/>

Een duurzame aanpak van gezondheidsverschillen vereist juist een brede holistische aanpak, omdat de gezondheid van mensen sterk afhankelijk is van opleiding, inkomen en positie in de maatschappij (bijvoorbeeld positie op de arbeidsmarkt). Een verantwoord armoede-, onderwijs-, huisvesting-, arbeids-, inkomens-, en ruimtelijke ordening beleid is van belang. We dienen er daarom voor te waken dat epigenetisch bewerken niet zorgt voor een reductionistische kijk op gezondheid en ziekte, voor medicalisering en individualisering van maatschappelijke oorzaken van ongezondheid, en een verschuiving van de verantwoordelijkheid voor gezondheid van de overheid naar de burger zelf. De huidige ontwikkeling van Chroma Medicine van een behandeling om cholesterol te verlagen en zo het risico op hart- en vaatziekten te verlagen (Tremblay, F. *et al.* 2024), zou als een voorbeeld beschouwd kunnen worden van de tendens van het zoeken naar individuele, biologische oplossingen voor (gedeeltelijk) maatschappelijke problemen.

Aanbeveling 9: stimuleer transdisciplinair onderzoek voor een verantwoorde ontwikkeling van epigenetisch bewerken.

Om de maatschappelijke gevolgen van epigenetisch bewerken goed in te kunnen schatten, is het nodig om een beeld te hebben van de mogelijkheden ervan, de uitdagingen, de onzekerheden, en de maatschappelijk context waarin de technologie wordt ingebed. Natuurwetenschappers zijn op de hoogte van de laatste ontwikkelingen in hun veld, en kunnen het beste feiten van speculaties onderscheiden. Sociaalwetenschappelijk onderzoekers, ethici, en economen bijvoorbeeld, kunnen daarentegen deze ontwikkelingen plaatsen in een bredere maatschappelijke context, reflecteren op opkomende ethische kwesties en inschatten welke stakeholders en groepen burgers geraakt kunnen worden. Zo kunnen zij een beeld vormen van mogelijke gevolgen die de samenleving van het inbedden van een nieuwe technologie kan ondervinden. Door zo'n brede samenwerking kunnen natuurwetenschappers reflecteren op de ontwikkelingen en deze bijsturen indien gewenst.

Het is bovendien belangrijk dat niet alleen academici, maar ook belanghebbenden zoals bedrijven, patiëntengroepen, maatschappelijke organisaties en burgers betrokken worden in het publieke gesprek. Immers kunnen zij met de inbreng van hun eigen levensbeschouwingen, belangen en problemen het voorstellingsvermogen verruimen. Omdat wetenschap en technologie een enorme invloed uitoefenen op het leven van burgers dienen zij ook een stem te krijgen in wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen en mee te praten over gewenste en ongewenste gevolgen van technologie. Het betrekken van burgers zou er bovendien aan kunnen bijdragen dat innovatie beter aansluit bij maatschappelijke behoeften, en dat er meer draagvlak en onderling vertrouwen gecreëerd wordt in de samenleving tussen onderzoekers, technologieontwikkelaars, gebruikers en betrokkenen. Daarbij dienen verschillende aspecten aan bod te komen, waaronder de wenselijkheid en de voorwaarden van het inbedden van de

technologie in de maatschappij. Binnen het Epi-Guide-Edit-project zal het Rathenau Instituut de eerste stappen zetten om hierover met burgers in gesprek te gaan.

Het betrekken van burgers op een betekenisvolle manier is geen gemakkelijke opgave (zie Rathenau Instituut 2024b). Betekenisvolle burgerparticipatie houdt in dat het publiek meer invloed krijgt op de wetenschap en dat die invloed eerlijker verdeeld wordt onder burgers. Voor betekenisvolle betrokkenheid van burgers is het belangrijk dat er aandacht besteed wordt aan toegankelijkheid, inclusiviteit, en zeggenschap. Dat wil zeggen dat machtsverhoudingen niet moeten worden gereproduceerd en dat burgers kunnen meepraten over hun rol en hun inbreng in het onderzoek. Dit vraagt om een open houding van onderzoekers. Die moeten open staan voor de belangen en perspectieven van burgers en onderzoekers met een andere achtergrond om hun onderzoek daarop aan te kunnen passen.

De overheid kan transdisciplinair onderzoek bevorderen door het een vereiste te maken voor publieke financiering van onderzoek. Al liggen er nog vele uitdagingen bij het uitvoeren van zulk transdisciplinair onderzoek. Zo is er geen eenduidig antwoord op de vraag hoe een goede transdisciplinaire samenwerking eruit kan zien, hoe kwaliteit gedefinieerd wordt en wat de rol van competitie in zulk onderzoek is (Rathenau Instituut, 2024c). Met name rond besluitvorming en benodigd leiderschap kan dit tot lastige situaties leiden. Het is daarom van belang dat machtsverschillen en conflicterende belangen expliciet gemaakt worden in deze samenwerkingsverbanden. De eerste stappen in de richting van transdisciplinair onderzoek zijn al gezet. Steeds vaker wordt er bij het opstellen van onderzoekslijnen gefinancierd door NWO en ZonMw gevraagd om dergelijke samenwerkingen. Zo is er binnen het PSIDER-programma van ZonMw inbedding in alle projecten vereist van ELSI-onderzoek (Ethical, Legal, Social, Implications). Zo krijgen ethische, juridische en maatschappelijke vraagstukken al aandacht in een vroeg stadium van technologieontwikkeling.

5.4 Conclusie

De opkomst van epigenetisch bewerken kan leiden tot een breed scala aan toepassingen in de gezondheidszorg, landbouw en andere domeinen. Het biedt kansen voor innovatieve behandelingen, zoals langdurige oplossingen voor aandoeningen die nu vaak chronisch medicatie vereisen. Tegelijkertijd roept de technologie fundamentele vragen op over veiligheid, ethische grenzen en de impact op publieke waarden. Risico's zoals onbedoelde veranderingen of misbruik van de technologie benadrukken de noodzaak van zorgvuldig beleid. De overheid speelt hierin een cruciale rol. Het is belangrijk dat de overheid – in samenspraak met wetenschappers, maatschappelijke organisaties en burgers – beleid ontwikkelt dat bijdraagt aan een maatschappelijk verantwoorde innovatie van epigenetisch

bewerken. Zonder overheidssturing op publieke waarden, loopt de maatschappij het risico dat marktpartijen (bewust of onbewust) bepalen voor welke oplossing wordt gekozen, en mogelijk (bedoeld of onbedoeld) met het invoeren van nieuwe technologie ook nieuwe problemen creëren.

De inbedding van epigenetisch bewerken in de samenleving kan bijdragen aan een meer reductionistische kijk op gezondheid en ziekte; de omgeving zou gereduceerd kunnen worden tot veranderingen in het epigenoom. Een toename van reductionisme kan vervolgens leiden tot toenemende medicalisering, een toenemende afhankelijkheid van epigenetische kennis en expertise, en een verschuiving van collectieve verantwoordelijkheden naar de individuele burger. De interactie tussen genen en omgeving die wordt blootgelegd door epigenetica is juist een kans voor een meer holistische aanpak van gezondheidsbeleid.

6 Literatuur

Accordini S., Calciano L., Johannessen A., et al. (2021) Prenatal and prepubertal exposures to tobacco smoke in men may cause lower lung function in future offspring: a three-generation study using a causal modelling approach. *Eur Respir J* 58: 2002791

Alex, K. & Winkler, E. C. (2023) Comparative ethical evaluation of epigenome editing and genome editing in medicine: first steps and future directions. *Med Ethics*, 50: 398–406.

Algemene Rekenkamer (2020) *Paardenmiddel of noodverband? Resultaten prijsonderhandelingen geneesmiddelen*. Den Haag

Alma, H.A., & Smaling, A. (2010) *Waarvoor je leeft*. Amsterdam University Press.

Amabile A., Migliara A., Capasso P., Biffi M., Cittaro D., Naldini L., Lombardo A. (2016) Inheritable Silencing of Endogenous Genes by Hit-and-Run Targeted Epigenetic Editing. *Cell*, 167: 219.

Appelbaum, P.S., Roth, L.H., Lidz, C.W., Benson, P. & Winslade, W. (1987) False Hopes and Best Data: Consent to Research and the Therapeutic Misconception. *Hastings Center Report* 17: 2.

Artsen zonder Grenzen (2011) *Lethal Monopolies How pharmaceutical corporations game the patent system*. Geneva

Balard, A., Baltazar-Soares, M., & Eizaguirre, C. (2024) An Epigenetic Toolbox for Conservation Biologists. *Evolutionary Applications*.

Berger, L. (2014, December 18). De donkere geschiedenis van de pil die de vrouw bevrijdde. *De Correspondent*. <https://decorrespondent.nl>

Biowetenschappen en Maatschappij (2022) *Epigenetica*. Stichting BMW, Den Haag

Bjornsson H.T. (2015) The Mendelian disorders of the epigenetic machinery. *Genome Res.*, 25:1473-81.

Boenink, M. (2009) Gezondheid als bron van permanente zorg. Over de implicaties van moleculaire geneeskunde. In: Swierstra *et al* (eds) *Leven als bouw pakket*.

Ethisch verkennen van een nieuwe technologische golf. Rathenau Instituut, Den Haag

Bohnsack, J.P., Zhang, H., Wandling, G.M., He, D., Kyzar, E.J., Lasek, A.W., & Pandey, S.C. (2022) Targeted epigenomic editing ameliorates adult anxiety and excessive drinking after adolescent alcohol exposure, *Sci. Adv.* 8: eabn2748.

Breeze C.E., Beck S., Berndt S.I., and Franceschini N.(2022) The missing diversity in human epigenomic studies. *Nat Genet.*, 54: 737-739.

Cano-Rodriguez, D. & Rots, M. (2016) Epigenetic Editing: On the Verge of Reprogramming Gene Expression at Will. *Curr Genet Med Rep*, 4: 4.

Cardenas, A., Fadadu, R., & Bunyavanich, S. (2023) Climate change and epigenetic biomarkers in allergic and airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 152: 5.

Chittka A. & Chittka L. (2010) Epigenetics of Royalty. *PLoS Biol*, 8: 11.

Chung, F., & Herceg, Z. (2020) The Promises and Challenges of Toxicogenomics: Environmental Chemicals and Their Impacts on the Epigenome. *Environmental Health Perspectives* 128: 15001.

Congressional Research Service (2024) *The Role of Patents and Regulatory Exclusivities in Drug Pricing*

Committee on Oversight and Reform. U.S. House of Representatives (2021) *Drug Pricing Investigation. Industry Spending on Buybacks, Dividends, and Executive Compensation*. Staff Report

Council of Europe (1997a). Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being With Regard to the Application of Biology and Medicine. Convention on Human Rights and Biomedicine. rm.coe.int/168007cf98

Cunliffe, V.T. (2016) The Epigenetic Impacts of Social Stress: How does Social Adversity Become Biologically Embedded?, *Epigenomics* 8: 12.

Dai, W., Qiao, X., Fang, Y. *et al.* (2024) Epigenetics-targeted drugs: current paradigms and future challenges. *Sig Transduct Target Ther* 9: 332.

Dalpé, G., Huerne, K., Dupras, C., Cheung, K., Palmour, N., Palmour, N., Winkler, E., Alex, K., Mehlman, M., Holloway, J.W., Bunnik, E., König, H., Mansuy, I.M., Rots, M.G, Erwin, C., Erler, A., Libertini, E., & Joly, Y. (2023) Defusing the legal and

ethical minefield of epigenetic applications in the military, defense, and security context. *J Law Biosci*, 10: Isad034

Dehue, T. (2008). *De depressie-epidemie: Over de plicht het lot in eigen hand te nemen*. Uitgeverij Augustus.

Dupras C., Bunnik E.M. (2021) Toward a Framework for Assessing Privacy Risks in Multi-Omic Research and Databases. *Am J Bioeth*, 21:12.

Faden, R. and M. Powers (2013) Biotechnology, Justice and Health. *Journal of Practical Ethics*, 1: 2

Falahi, F., Sgro, A., & Blancafort, P. (2015). Epigenome engineering in cancer: fairytale or a realistic path to the clinic? *Frontiers in Oncology*, 5: 22.

Feehley, T., O'Donnell, C.W., Mendlein, J., Karande, M., & McCauley, T. (2023). Drugging the epigenome in the age of precision medicine. *Clinical Epigenetics*, 15: 6.

Feeney, O. et al. (2018) Patenting Foundational Technologies: Lessons from CRISPR and Other Core Biotechnologies, *The American Journal of Bioethics*, 18: 12.

Ferguson-Smith, A.C. (2012) Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. *Nature Reviews Genetics* 12: 8.

Fernandez, R. & Klinge, T. (2020) *Private gains we can ill afford: The financialisation of Big Pharma*. SOMO, Amsterdam

Frankl, V.E. (1985) *Man's Search for Meaning*. Washington Square Press/Pocket Books: New York.

Galkina Clearya, E. et al. (2018) Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010–2016. *PNAS* 115: 2329–2334

Global Health Justice Partnership of the Yale Law School and the Yale School of Public Health National Physicians Alliance Universal Health Care Foundation of Connecticut (2017) *Curbing Unfair Drug Prices: A primer for States*. Global Health Justice Partnership Policy Paper

Griazeva, E.D., Fedoseeva, D.M., Radion, E.I., Ershov, P.V., Meshkov, I.O., Semyanina, A.V., Makarova, A.S., Makarov, V.V., Yudin, V.S., Keskinov, A.A., et al. (2023), Current Approaches to Epigenetic Therapy. *Epigenomes* 7, 23.

- de Groote M.L., Verschure P.J., Rots M.G. (2012) Epigenetic Editing: targeted rewriting of epigenetic marks to modulate expression of selected target genes. *Nucleic Acids Res.*40:10596
- Han, L.K.M. (2018) Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 175: 8.
- Hartung, T. (2008) Vor- und Nachdenkliches ... zu Tierversuchen. *ALTEX*, 25: 3.
- Hobsbawn, E. (1995) *The age of extremes: The short twentieth century. 1914-1991*. New York: Penguin.
- 't Hoen, E.F.M. (2009) *The Global Politics of Pharmaceutical Monopoly Power: Drug patents, access innovation and the application of the WTO Doha Declaration on TRIPS and Public Health*. Diemen: AMB Publishers.
- Hogervorst et al. (2018) *Assessment of human health and environmental risks of new developments in modern biotechnology*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- Huerne, K., Palmour, N., Wu A.R., Beck, S., Berner, A., Siebert, R. & Joly, Y. (2022) Auditing the Editor: A Review of Key Translational Issues in Epigenetic Editing. *The CRISPR Journal* 5: 22.
- Ketting E. (2000), De invloed van orale anticonceptie op de maatschappij. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 144: 6.
- Kitaba, N.T., Knudsen G.T.M., et al. (2023) Fathers' preconception smoking and offspring DNA methylation. *Clinical Epigenetics*, 15: 131.
- Ladd-Acosta, C., & Fallin, D. (2019) DNA Methylation Signatures as Biomarkers of Prior Environmental Exposures. *Current Epidemiology Reports* 6: 1.
- Knudsen G.T.M., Dharmage S., Janson C., Abramson M.J., Benediksdóttir B., Malinowski A., et al. (2020) Parents' smoking onset before conception as related to body mass index and fat mass in adult offspring: Findings from the RHINESSA generation study. *PLoS ONE* 15:7.
- Kudina, O., & Verbeek, P.-P. (2019) Ethics from Within: Google Glass, the Collingridge Dilemma, and the Mediated Value of Privacy. *Science, Technology, & Human Values*, 44:2.

Leclerc, O., Suhendra, M., & The, L. (2022) What are the biotech investment themes that will shape the industry? *McKinsey & Company*.

Lønneboth, M., Calciano, L., Johannessen, A., Jarvis, D.L., Abramson, M.J., Benediktsdóttir, B., Bråbäck, L., Franklin, K.A., Godoy, R., Holm, M., et al. (2022) Parental Prepuberty Overweight and Offspring Lung Function. *Nutrients* 14:1506.

Martin, P., Morrison, M., Turkmendag, I., Nerlich, B., McMahon, A., DeSaille, S., & Barlett, A. (2020) Genome editing: the dynamics of continuity, convergence, and change in the engineering of life, *New Genetics and Society*, 39:2.

Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (2023) Biotechnologie en veiligheid. Tien onderzoeken naar nieuwe technieken, hun risico's en gevaren. Den Haag.

Mol, A. (2005) Het leven met technieken. Voorbij de mythe van de rationaliteit, in: *Tijdschrift voor Humanistiek* 6: 70.

Namakura, M., Gao, Y., Dominguez, A.A., & Qi, L.S. (2021) CRISPR technologies for precise epigenome editing. *Nature Cell Biology* 23:1.

Núñez J.K., Chen J, Pommier G.C., Cogan J.Z., Replogle J.M., Adriaens C., Ramadoss G.N., Shi Q., Hung K.L., Samelson A.J., Pogson A.N., Kim J.Y.S., Chung A., Leonetti M.D., Chang H.Y., Kampmann M., Bernstein B.E., Hovestadt V., Gilbert L.A., Weissman J.S. (2021) Genome-wide programmable transcriptional memory by CRISPR-based epigenome editing. *Cell*, 184: 2503.

Nuffield Council on Bioethics. (2012) *Emerging biotechnologies: Technology, choice and the public good*. Nuffield Council on Bioethics.

Olova, N., Simpson, D.J., Marioni, R.E., & Chandra, T. (2018) Partial reprogramming induces a steady decline in epigenetic age before loss of somatic identity. *Aging Cell*, 8: e12877.

Qi, Q., Hu, B., Jiang, W., Wang, Y., Yan, J., Ma, F., Guan, Q., & Xu, J. (2023) Advances in Plant Epigenome Editing Research and Its Application in Plants. *Int. J. Mol. Sci.* 24: 3442.

Rathenau Instituut (2019) *Gewicht in de schaal: Nederlanders over onderzoek met embryo's*. Den Haag. Auteurs: Gouman, J., Vogelezang, S. & Verhoef, P.

Rathenau Instituut (2021a) *Resultaten van de DNA-dialogoog: Zo denken Nederlanders over het aanpassen van embryo-DNA*. Den Haag. Auteurs: Gouman, J., van Baalen, S. & Verhoef, P.

Rathenau Instituut (2021b) *Waardevol gebruik van menselijke DNA-data - Onderzoek naar het borgen van publieke waarden in de waardeketen van DNA-data*. Den Haag. Auteurs: Willems, Y., Groenen, M., & Verhoef, P.

Rathenau Instituut (2022a) *Het dier als donor: Een maatschappelijke dialoog over het gebruiken van dieren voor orgaantransplantatie bij de mens*. Den Haag. Auteurs: Willems, Y., Pirson, I., Gouman, J. & Verhoef, P.

Rathenau Instituut (2022b) *Samen voor bioveiligheid – Vier manieren om beleidsuitvoering te versterken*. Den Haag. Auteurs: Delsing, K, Sikma, T., Habets, M., De Vriend, H. & Van Est, R.

Rathenau Instituut (2023a) *Aanpassen onder voorwaarden – Hoe Nederlanders denken over nieuwe genomische technieken in voedingsgewassen*. Den Haag. Auteurs: Habets, M., Pirson, I., Macnaghten, P., & Verhoef, P.

Rathenau Instituut (2023b) *De genen waar het om gaat - Een verkenning van maatschappelijk verantwoorde ontwikkeling van genterapie*. Den Haag. Auteurs: Habets, M., Willems, Y., & Verhoef, P.

Rathenau Instituut (2024a) Dit zijn voorlopige resultaten van Holland's Next Embryomodel, na te lezen in een tussentijdsverslag voor ZonMw (op te vragen bij het Rathenau Instituut).

Rathenau Instituut (2024b) *Vele handen maken meer dan licht werk - Hoe financiers en kennisinstellingen betekenis kunnen geven aan burgerwetenschap*. Den Haag. Auteurs: Baar, E., Scholvink, A., & Deuten, J.

Rathenau Instituut (2024c) *Experimenteren met opgavegericht onderzoek – Een Crutzen workshop voor klimaatonderzoek*. Den Haag. Auteurs: Baar, E., Hessels, L., & Deuten, J.

Rots, M. en A. Jeltsch (2024) Development of Locus-Directed Editing of the Epigenome from Basic Mechanistic Engineering to First Clinical Applications. In: Albert Jeltsch and Marianne G. Rots (eds.), *Epigenome Editing: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, 2842.

Ruivenkamp, G. & Jongerden, J. (2013) From Prescription to Reconstruction: Opportunities for Subpolitical Choices in Biotechnological and Genomics Research. *Genomics and Democracy*.

Sandel, M.J. (2009) *The Case against Perfection: Ethics in the Age of Genetic Engineering*. Belknap Press: An Imprint of Harvard University Press.

Sarkar, T. J., Quarta, M., Mukherjee, S., Colville, A., Paine, P., Doan, L., Tran, C. M., Chu, C.R., Horvath, S., Qi, L.S., Bhutani, N., Radno, T.A., & Sebastiano, V. (2020) Transient non-integrative expression of nuclear reprogramming factors promotes multifaceted amelioration of aging in human cells. *Nature Communications*, 11: 1545.

Savulescu, J. & Bostrom, N. (2009) *Human Enhancement*. Oxford University Press.

Sgro, A. & Blancafort, P. (2020) Epigenome engineering: new technologies for precision medicine. *Nucleic Acids Research* 48: 22.

Shah, E., Ludwig, D., & MacNaghten, P. (2021) The complexity of the gene and the precision of CRISPR: What is the gene that is being edited? *Elem Sci Anth*, 9: 1.

Sterckx, S. (2006) The Moral Justifiability of Patents. *Ethical Perspectives*, 13.

Svanes, C., Koplín J., et al. (2017) Father's environment before conception and asthma risk in his children: a multi-generation analysis of the Respiratory Health In Northern Europe study. *International Journal of Epidemiology*.

Swierstra, T. (2009) Willen we alles wat kan? Ethische controversen rondom wetenschap en technologie ontrafeld. *Ethiek en gezondheid*, ZonMW. Den Haag

Tao L, Zhou Y, Luo Y, et al. (2024) Epigenetic regulation in cancer therapy: from mechanisms to clinical advances. *MedComm – Oncology* 3: e59.

Tenni, B., Moir, H.V.J., Townsend, B. et al. (2022) What is the impact of intellectual property rules on access to medicines? A systematic review. *Global Health* 18: 40.

Tremblay, F. et al. (2024) An epigenetic editor targeting human PCSK9 efficiently and durably lowers Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) in non-human primates. *Eur. Heart J.* 45: ehae666.3666.

Waggoner, M.R., Uller, T. (2015) Epigenetic determinism in science and society. *New Genetics and Society*, 34:2.

Wang, K., Liu, H., Hu, Q., Wang, L., Liu, J., Zheng, Z., Zhang, W., Ren, J., Zhu, F., & Liu, G. (2022) Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7: 374.

Zeps, N., Lysaght, T., Chadwick, R., Erler, A., Foo, R., Giordano, S., Lai, P.S., Schaefer, O., Xavis, V., Chew, W.L., & Sugarman, J. (2021) Ethics and regulatory considerations for the clinical translation of somatic cell human epigenetic editing. *Stem Cell Reports* 16: 1652.

Bijlage 1: Lijst van de geïnterviewden

Totaal aantal respondenten	19
Vrouw	6
Man	13
Geïnterviewde instellingen	
Universiteit	15
Bedrijf	4
Geïnterviewde onderzoekers	
Medisch onderzoek	13
Plantenonderzoek	5
Micro-organismen	1
Geïnterviewde landen	
Nederland	6
Buitenland	13

Bijlage 2: Bedrijven die zich richten op het ontwikkelen van epigenetisch bewerken

<i>Naam</i>	<i>Klinische doelen</i>	<i>Financiering</i>	<i>Opgericht</i>
Chroma Medicine	Generation of CAR T cells; HBV; Hypercholesterolemia	Privately held Venture Capital-Backed	2021
CLAIRGene	Parkinson's disease; Alzheimer's disease; Lewy Body Dementia	Privately held	2019
Encoded Therapeutics	Dravet syndrome	Privately held Venture Capital-Backed	2014
Epic Bio	Muscular Dystrophy; Hypercholesterolemia; Alpha-1 Antitrypsin Deficiency; Retinitis Pigmentosa	Privately held Venture Capital-Backed	2018
Epigenic Therapeutics	Ocular degeneration; Neurodegeneration; Metabolic diseases; Rare diseases	Privately held Venture Capital-Backed	2021
Modalis therapeutics	Muscular disorders; Cardiovascular disorders; CNS disorders	Publicly Held	2002
Moonwalk Biosciences	None disclosed	Privately held Venture Capital-Backed	2022
Navega Therapeutics	Chronic pain	Privately held Venture Capital-Backed	2019
Omega Therapeutics	Alopecia; Liver regeneration; Pulmonary fibrosis; Obesity; Inflammation / immunology; Cancer	Publicly held	2017
Sangamo Therapeutics	Hemophilia A; Fabry Disease; Renal transplantation; Sickle Cell Disease	Publicly held	1995
Seelos Therapeutics	Parkinson's disease	Publicly held	2016
Tune Therapeutics	Hepatitis B; Hypercholesterolemia	Publicly held Venture Capital-Backed	2020

© Rathenau Instituut 2025

Verveelvoudigen en/of openbaarmaking van (delen van) dit werk voor creatieve, persoonlijke of educatieve doeleinden is toegestaan, mits kopieën niet gemaakt of gebruikt worden voor commerciële doeleinden en onder voorwaarde dat de kopieën de volledige bovenstaande referentie bevatten. In alle andere gevallen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie of op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

Open Access

Het Rathenau Instituut heeft een Open Access beleid. Rapporten, achtergrondstudies, wetenschappelijke artikelen, software worden vrij beschikbaar gepubliceerd. Onderzoeksgegevens komen beschikbaar met inachtneming van wettelijke bepalingen en ethische normen voor onderzoek over rechten van derden, privacy, en auteursrecht.

Contactgegevens

Anna van Saksenlaan 51
Postbus 95366
2509 CJ Den Haag
070-342 15 42
info@rathenau.nl
www.rathenau.nl

Bestuur van het Rathenau Instituut

Drs. Maria Henneman (voorzitter)
Prof. dr. Noelle Aarts
Prof. dr. Nynke van Dijk
Dr. Laurence Guérin
Dr. Radjesh Manna
Joep Munten MSc
Prof. dr. ir. Behnam Taebi (vice-voorzitter)
Drs. Kees Verhoeven

Secretaris van het bestuur:

Prof. dr. ir. Eefje Cuppen (directeur Rathenau Instituut)

Het Rathenau Instituut stimuleert de publieke en politieke meningsvorming over de maatschappelijke aspecten van wetenschap en technologie. We doen onderzoek en organiseren het debat over wetenschap, innovatie en nieuwe technologieën.

Rathenau Instituut