

ESSAY

Trends in Humaan Genetisch Onderzoek

DORRET BOOMSMA

Tussen 2000 en 2003 werd een mijlpaal bereikt: het hele menselijke genoom was in kaart gebracht. Het bereiken van deze mijlpaal binnen het Humane Genoom Project was het resultaat van samenwerking tussen de V.S., U.K., Japan, Frankrijk, Duitsland, China en andere landen. Het project beoogde om alle humane genen (20.000 tot 25.000) te identificeren en de hele sequentie te bepalen van de 3 miljard base paren die de bouwstenen vormen van het genoom. Het internationale HapMap project bracht vervolgens de variatie in het genoom in kaart. Met deze kaart kan het genoom van patiënten en gezonde controles worden vergeleken om de genetische varianten op te sporen die zijn geassocieerd met erfelijke aandoeningen. Circa 0,1% van de 3 miljard base paren verschilt tussen mensen. Deze varianten verklaren een deel van de verschillen in ziekte en gezondheid, maar ook in eigenschappen als gewicht, lichaamslengte, bloeddruk, persoonlijkheid en intelligentie. Naast genetische varianten in de DNA sequentie, kunnen ook 'epigenetische' varianten betrokken zijn bij het ontstaan van verschillen tussen individuen. Waar genetica informatie geeft over de DNA sequentie, geeft epigenetica informatie over hoe de werking (expressie) van genen wordt aangestuurd, zonder dat hierbij veranderingen in de DNA-sequentie optreden.

Er is een schat aan kennis over de totale bijdrage van genetische varianten aan verschillen tussen mensen. Met name

tweelingonderzoek heeft veel informatie opgeleverd op het terrein van de geneeskunde en gedragswetenschappen. Met klassiek tweelingonderzoek wordt de vergelijking van de overeenkomsten en verschillen tussen een- en twee-eiige tweelingen bedoeld. De oorsprong van het wetenschappelijk onderzoek met tweelingen gaat terug naar Francis Galton en zijn verhandeling *The history of twins, as a criterion of the relative powers of nature and nurture* van 1875. Galton kende niet het precieze onderscheid tussen een-eiige en twee-eiige tweelingen, hoewel hij zag dat er een groep tweelingen was die niet alleen in lichamelijk opzicht een opmerkelijke gelijkens vertoonden, maar ook in karakter. Rond 1920 werd het onderscheid tussen een- en twee-eiige tweelingen en het verschil in genetische verwantschap duidelijk. Eeneiige tweelingen ontstaan nadat een eicel zich een aantal dagen na bevruchting splitst. Er ontstaan dan twee (in zeldzame gevallen meerdere) individuen die genetische 'klonen' zijn. Twee-eiige tweelingen ontstaan na een dubbele eisprong en zijn genetisch net zo verwant als andere broers en zusjes: ze delen ongeveer 50% van hun genetische varianten met elkaar. In hoeverre genetische varianten bijdragen aan verschillen tussen mensen kan worden bepaald door de verschillen binnen een-eiige en twee-eiige tweelingparen tegen elkaar af te zetten. Hoe kleiner de verschillen binnen een-eiige paren ten opzichte van die binnen twee-eiige paren, hoe groter de rol van erfelijkheid. In grootschalig onderzoek

bij Nederlandse tweelingen is de afgelopen 25 jaar vastgesteld dat er in onze samenleving een sterke bijdrage is van genen aan verschillen in lengte, gewicht, cholesterolgehalte en andere risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten, aan verschillen in brein volumes en de prestatie op IQ tests - dit laatste met name bij volwassenen en minder bij kinderen. Erfelijke factoren dragen bij aan het risico op ADHD en depressie. Hoeveel we roken, drinken en sporten wordt vaak gezien als typische 'lifestyle' factoren, maar ook deze activiteiten zijn niet los te zien van onze erfelijke aanleg. Ook verschillen in CITO scores worden beïnvloed door erfelijke aanleg.

Gegeven het belang van erfelijke aanleg en de karakterisering van het genoom, inclusief varianten daarin, rijst de vraag hoe we de genetische varianten kunnen opsporen die verantwoordelijk zijn voor ziekten en andere kenmerken. In Nederland bestaan zeker zo'n 150 biobanken, met honderden tot tienduizenden participanten. Biobanken zijn collecties van lichaamsmateriaal, waaronder DNA, met daaraan gekoppeld informatie over gezondheid en andere gegevens. Ze vormen de basis voor genetisch onderzoek en vertegenwoordigen een belangrijk biomedisch en wetenschappelijk kapitaal. In het DNA van deelnemers kunnen een half tot 5 miljoen varianten worden gemeten, die vervolgens onderzocht worden op hun samenhang met een allerlei uitkomstmaten. Binnenkort verwacht men ook dat voor rond de 1000 dollar het hele genoom van een individu gescreend kan worden. Dit grootschalige screenen leidt tot nieuwe kennis, nieuwe vragen over voorspelbaarheid van ziekte en andere eigenschappen, mogelijkheden voor verbeterde diagnostiek en 'personalized medicine'.

Genoombrede studies hebben duizenden associaties tussen genetische varianten en kenmerken (aandoening, IQ, persoonlijkheidsscore) opgeleverd. Zo'n associatie kan wijzen op een direct oorzakelijk effect van de variant, of op een indirecte relatie met het kenmerk, die erop wijst dat de oorzakelijke variant op kleine afstand op het genoom moet liggen.

Soms wordt gesuggereerd dat de beloftes van het genetische associatie onderzoek niet waar gemaakt zijn, omdat slechts een klein deel van de erfelijke aanleg wordt verklaard door de gemeten varianten. Tegelijkertijd wordt aan de andere kant de indruk gewekt dat het meten van genetische varianten (of het screenen van een heel genoom) leidt tot genetisch determinisme. Bij genetische screening bij -of zelfs voor- de geboorte zou vast staan wat ons later in het leven staat te wachten aan maatschappelijk kansen, aan ziekten als kanker en dementie en zelfs hoe oud we zullen worden. Beide suggesties zijn onjuist. De eerste grote genoombrede genetische associatie studie was pas in 2007 in de U.K. en op dit moment wordt geschat dat wereldwijd ongeveer 250 miljoen dollar is uitgegeven aan dit type onderzoek. Hiermee zijn meer dan 2000 varianten gevonden die samenhangen met een grote verscheidenheid aan kenmerken. Onder meer het onderzoek naar diabetes, hart- en vaatziekten en lichaamsgewicht is zeer succesvol. Het kan in de toekomst mogelijk worden dat behandelingen en adviezen beter op maat gesneden worden als een genetisch risicoprofiel bekend is. De genetische informatie is dan één van de factoren waarmee rekening gehouden kan worden. Net zoals roken de kans vergroot op bepaalde aandoeningen, zegt een risicoprofiel iets over kansen. Uit onderzoek met

eeneiige tweelingen, die altijd een identiek risicoprofiel hebben, weten we al dat een zelfde genotype vaak niet leidt tot een zelfde uitkomst qua gezondheid of gedrag. Er is dus geen sprake van genetisch determinisme of zelfs maar van een hoge voorspelbaarheid.

De epigenetica geeft een mogelijke verklaring voor de verschillen tussen eeneiige tweelingen. Een indrukwekkend voorbeeld hiervan is een eeneiige meisjestweeling die in Nederland werd geboren. Het ene meisje was gezond, maar het andere had een zeer ernstige afwijking aan de ruggengraat. Deze afwijking is bekend uit dieronderzoek en wordt veroorzaakt door een mutatie in het Axin-gen. Er werd geen mutatie in dit gen gevonden, maar het gen van het meisje met de afwijking bleek veel minder tot expressie te komen dan het DNA van het gezonde meisje. Dit voorbeeld illustreert hoe het kan dat eeneiige tweelingen van elkaar verschillen. Zelfs bij aandoeningen die in hoge mate erfelijk bepaald zijn, zoals schizofrenie, astma of autisme, zijn er veel eeneiige tweelingen van wie de een de ziekte wel heeft en de ander niet. Bij veel aandoeningen is het zelfs zo dat er meer discordante paren zijn dan concordante. Onderzoek bij deze paren naar epigenetica en naar de rol van omgevingsfactoren kan licht werpen op de mechanismen die tot discordantie leiden, maar die ook verantwoordelijk zijn voor de variatie in de bevolking. Voor aandoeningen die zich vroeg in het leven openbaren, is het waarschijnlijk dat epigenetische processen op toeval berusten. Bij ziekten die later ontstaan, zoals hart- en vaatziekten of kanker bij volwassenen, zijn er steeds meer aanwijzingen dat epigenetica een route vormt waarlangs de omgeving van invloed is op het functioneren van genen en het optreden van ziekte. Uit

Nederlands onderzoek bij mensen die vlak na de Hongerwinter zijn geboren, blijkt dat hun DNA epigenetisch is veranderd door deze vroegtijdige blootstelling aan een ongunstige omgeving.

De oorzaken van humane variatie zijn uitermate complex. Er zijn ingenieuze benaderingen nodig om erachter te komen wat de genetische en andere oorzaken zijn van die variatie. De Nederlandse biobanken en het genetisch-epidemiologisch onderzoek kunnen hieraan in mondiaal verband een belangrijke bijdrage leveren.



Mevrouw Dr. D.I. Boomsma

(1957) studeerde, met een korte onderbreking in de VS, en promoveerde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Ze is hoogleraar biologische psychologie, met als specialisatie gedragsgenetica. Ze won in 2002 de Spinozapremie. Eind 2011 ontving ze de KNAW Merianprijs.