

Gedragsgenetica en tweelingenonderzoek

Prof. dr. D.I. Boomsma
Biologische Psychologie
Vrije Universiteit
Amsterdam

Verschillen in fysieke kenmerken en gedragskenmerken tussen individuen kunnen verklaard worden door genetische verschillen tussen mensen en variatie in hun omgeving. In dit artikel wordt beschreven hoe het aandeel van genetische factoren in verschillen in fysieke kenmerken en gedragskenmerken kan worden onderzocht via gedragsgenetica en tweelingenonderzoek.

In de geneeskunde, biologie en sociale wetenschappen speelt de vraag in welke mate interindividuele verschillen in fysieke en mentale eigenschappen zijn verworven of aangeboren. In de gedragsgenetica en de genetische epidemiologie wordt getracht om de bijdrage van genen aan de variatie in gedrag, gezondheid en andere eigenschappen te bepalen met behulp van statistische technieken. Met onderzoeksdesigns die gebruik maken van biologische familieleden en niet-biologische verwanten, is het mogelijk een schatting te maken van de bijdrage die genetische factoren leveren aan de variatie in bepaalde eigenschappen. Bij deze onderzoeksmethode hoeft niet te worden ingegrepen in het genotype of de omgeving en is het niet nodig het genotype of de omgeving te meten.^{1,2}

EXPRESINFO

Via het adoptie- en tweelingendesign kan onderzocht worden in welke mate gedragsverschillen toe te schrijven zijn aan omgevingsfactoren en in welke mate aan genetische factoren. Gedragsgenetische analyses zijn erop gericht de populatievariatie te verklaren.

Onderzoeksdesigns

Twee veel gebruikte designs binnen de gedragsgenetica en de genetische epidemiologie zijn het adoptiedesign en het tweelingendesign. Bij adoptiedesigns worden de overeenkomsten van genetisch ongerelateerde personen die in dezelfde omgeving opgroeien (bij-

voorbeeld een adoptieouder en een adoptiekind) vergeleken met die van genetisch gerelateerde personen die in verschillende omgevingen opgroeien (bijvoorbeeld de biologische moeder en haar voor adoptie afgestane kind). De overeenkomsten tussen de biologische moeder en het kind dat zij niet zelf opvoedt, moeten worden toegeschreven aan gedeelde genen. Gelijkenis tussen adoptieouder en adoptiekind kan worden toegeschreven aan de gedeelde gezinsomgeving.

Een beroemd adoptieonderzoek is dat van Heston uit de jaren zestig. Hierin liet hij zien, dat kinderen van schizofrene moeders een verhoogd risico van schizofrenie hebben, zelfs als ze meteen na de bevalling worden afgestaan voor adoptie.³ In Nederland liet onderzoek van Van den Oord et al. zien, dat er bij adolescentie, internationale adoptiekinderen significante genetische invloeden bestonden op het gebied van externaliserende gedragsproblemen.⁴ Het onderzoek werd verricht onder adoptiekinderen die biologische broers en zussen waren en onder een groep niet-biologische broers en zussen die werden opgevoed in hetzelfde gezin.

Tweelingenonderzoek

Omdat adopties relatief zeldzaam zijn, en misschien niet representatief voor de algemene populatie, is het tweelingendesign het meest gebruikte design om de bijdrage van erfelijkheid en omgeving aan variatie te onderzoeken. In tweelingenonderzoek worden over-

eenkomsten tussen eeneiige en tweeiige tweelingen voor een of meerdere eigenschappen met elkaar vergeleken. Eeneiige tweelingen, of monozygoten (MZ), ontstaan als een bevruchte eicel zich na de conceptie splitst. Er ontstaan dan twee individuen die een genetisch identiek paar vormen. Ook hebben zij vanzelfsprekend een groot deel van hun omgeving gemeenschappelijk als ze samen worden opgevoed. De mate waarin MZ tweelingen van elkaar verschillen, kan dus alleen worden toegeschreven aan unieke, niet gedeelde omgevingsinvloeden (inclusief een eventuele meetfout). Tweeiige tweelingen, of dizygoten (DZ), delen hun omgeving ook, maar hebben net als andere eerstegraads familieleden gemiddeld vijftig procent van hun segregerende genen gemeenschappelijk. DZ tweelingen ontstaan na een dubbele ovulatie. Als beide eicellen worden bevrucht, is er sprake van twee individuen die genetisch net zoveel op elkaar lijken als 'gewone' broers en zussen.⁵ De mate waarin DZ tweelingen van elkaar verschillen, kan zowel worden toegeschreven aan genetische factoren als aan niet gedeelde omgevingsinvloeden.

Methodologie

Als genetische factoren van invloed zijn op een bepaald kenmerk, dan moeten MZ tweelingen voor dit kenmerk meer op elkaar lijken dan DZ tweelingen. Een grotere overeenkomst (uitgedrukt in een correlatie) bij MZ dan bij DZ tweelingen voor bijvoorbeeld depressie, rookgedrag of bloeddruk, is een eerste indicatie, dat variatie in deze eigenschappen mede wordt bepaald door het genotype. Andere situaties zijn ook mogelijk, bijvoorbeeld:

- De correlatie voor MZ en DZ tweelingen wijkt niet af van nul: Er is uitsluitend sprake van omgevingsfactoren die een unieke, persoonsgebonden

invloed uitoefenen. Deze invloeden worden aangeduid met 'E' (Environment).

- Zowel MZ als DZ correlaties zijn groter dan nul, maar verschillen niet van elkaar: genetische verwantschap speelt geen rol, maar het feit, dat tweelingen opgroeien in hetzelfde gezin wel. Die invloed wordt aangeduid met 'C' (Common environment). Er zijn maar weinig voorbeelden van eigenschappen waarbij familiale overeenkomsten uitsluitend worden verklaard door C.

- De correlatie voor MZ tweelingen is ongeveer twee keer zo groot als die voor DZ tweelingen: Dit is een sterke aanwijzing voor de invloed van genetische factoren. Als de invloed van het genotype de optelsom is van de afzonderlijke invloeden van een groot aantal allelen (varianten van een gen), worden deze invloeden aangeduid als 'A' (additief genetische invloeden).

- De correlatie is voor MZ paren significant groter dan voor DZ paren, maar minder dan twee keer zo groot: de gelijkheid tussen tweelingbroers en -zussen wordt zowel door genetische invloeden als door gemeenschappelijke omgevingsinvloeden verklaard. Deze situatie treedt op bij IQ bij jonge kinderen.

- De MZ correlatie is aanzienlijk hoger dan de DZ correlatie. Een verklaring hiervoor is, dat genetische effecten van verschillende genen niet simpelweg sommeren, maar dat er sprake is van interacties tussen verschillende allelen van een gen locus ('D' = dominantie) of tussen allelen op verschillende loci (epistase). Deze situatie doet zich bijvoorbeeld voor bij autisme.⁶

Gedragsgenetische analyses zijn erop gericht populatievariatie te verklaren.

Dezelfde technieken die worden toegepast om na te gaan wat de oorzaken van variatie zijn, kunnen ook worden ingezet om in multivariate data na te gaan wat de oorzaken zijn van bijvoorbeeld associatie of comorbiditeit. Daarbij wordt dan de vraag gesteld, of de comorbiditeit tussen bijvoorbeeld angst en depressie ontstaat doordat beide aandoeningen worden beïnvloed door een overeenkomstige set genen, of doordat omgevingsfactoren die van belang zijn voor de ene aandoening ook een risicofactor zijn voor de andere.⁷ Andere belangrijke vragen betreffen sekseverschillen in de genetische architectuur van een eigenschap: speelt het genotype een belangrijker rol bij vrouwen dan bij mannen in het verklaren van bijvoorbeeld variatie in eetproblemen?

EXPRESINFO

Het Humane Genoom Project (HUGO) vormde een revolutie binnen de biologie, psychiatrie en psychologie. Het droeg namelijk bij aan het zoeken naar, en lokaliseren en identificeren van genen die specifiek zijn voor de erfelijke verschillen tussen individuen. Tegenwoordig kunnen wetenschappers 500.000 genetische varianten per persoon onderzoeken met het zogeheten genome-wide associatie-onderzoek.

Erfelijkheid

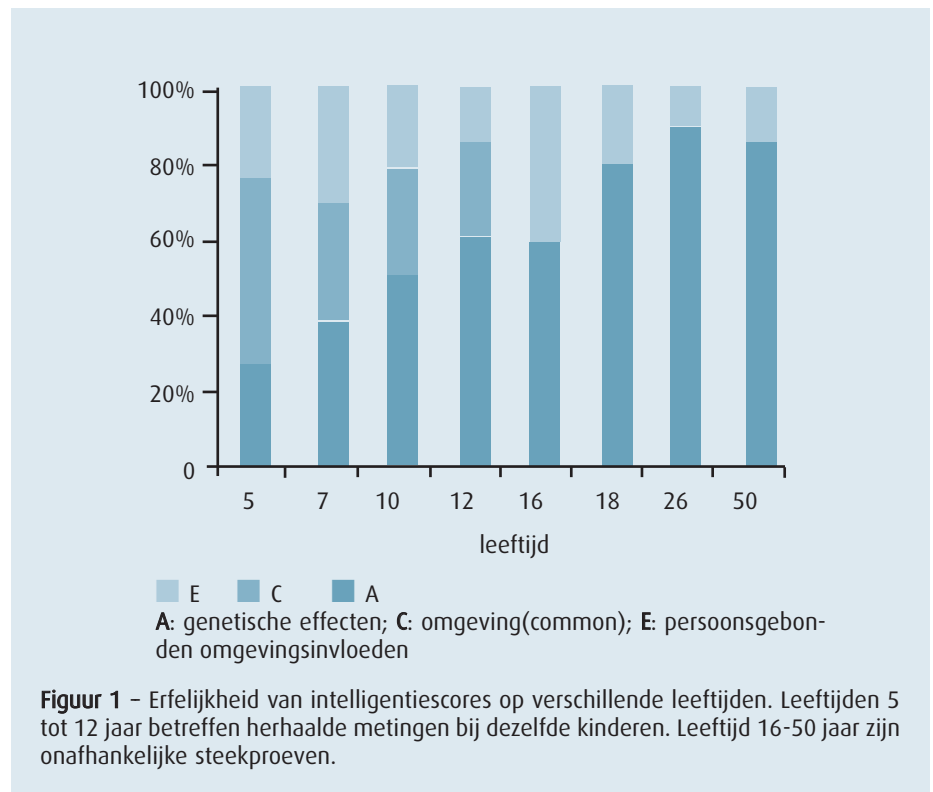
Erfelijkheid vormt bij veel aandoeningen en complexe eigenschappen een meer of minder belangrijke verklaring voor verschillen tussen mensen. Waaruit bestaan die verschillen in erfelijke aanleg? Erfelijke informatie is opgeslagen in chromosomen, die zich bevinden in de kern van bijna alle lichaamcellen. Chromosomen bestaan uit DNA. DNA is een aaneenschakeling van verschillende bouwstenen, die altijd twee aan twee voorkomen (een

basenpaar). Het menselijke genoom bestaat uit 3.000 miljoen basenparen. De erfelijke verschillen tussen twee willekeurige individuen is gemiddeld 1 op iedere 1.000 basenparen. De erfelijke verschillen tussen familieleden zijn veel kleiner, want die hebben een deel van hun genoom direct geërfd van één of meer gemeenschappelijke voorouders.

Ongeveer een decennium geleden is besloten al het erfelijke materiaal van de mens in kaart te brengen. Dit Humane Genoom Project (HUGO) heeft een wetenschappelijke revolutie veroorzaakt binnen de biologie en de biomedische wetenschappen, die ook doordringt in de psychiatrie, de psychologie en de sociale wetenschappen. Het is algemeen geaccepteerd, dat verschillen in erfelijke aanleg samenhangen met zichtbare verschillen in anatomische en lichamelijke kenmerken. Maar daarnaast rijzen er vragen als: hangen verschillen in erfelijke aanleg ook samen met verschillen in normaal en afwijkend gedrag? En: is er een reden waarom lichamelijke kenmerken wel en mentale eigenschappen niet beïnvloed zouden worden door erfelijke aanleg?

Zoeken naar genen

Hoewel duidelijk is, dat erfelijkheid een deel van de verklaring vormt voor verschillen tussen individuen, is nog niet bekend welke genen of welke DNA-varianten hierbij een rol spelen. De uitdaging waarvoor de psychiatrie en de psychologie van individuele verschillen zich geplaatst zien, is het leggen van de koppeling tussen gedragsvariatie en DNA-variatie. Genen die bijdragen aan complexe eigenschappen worden *quantitative trait loci* (QTL) genoemd. Voor het opsporen van deze QTL's kan gebruik gemaakt worden van koppelingsonderzoek of genetische associatiestudies. In koppe-



Figuur 1 - Erfelijkheid van intelligentiescores op verschillende leeftijden. Leeftijden 5 tot 12 jaar betreffen herhaalde metingen bij dezelfde kinderen. Leeftijd 16-50 jaar zijn onafhankelijke steekproeven.

lingsonderzoek wordt de overerving van DNA-varianten binnen families gekoppeld aan varianten in onder meer gedrag, ziekte en gezondheid. Bij complexe eigenschappen gebeurt dat vaak met behulp van 'sibling pairs' (paren van broers en/of zussen). Er wordt dan getoetst of broers en zussen die dezelfde DNA-varianten op een bepaalde plek van hun genoom hebben geërfd van hun ouders, ook meer op elkaar lijken dan broers en zussen die verschillende varianten hebben geërfd. Zo liet een koppelingsonderzoek naar rookgedrag⁸ bij Nederlandse jongvolwassen tweelingen en hun broers en zussen zien, dat op chromosoom 3 een gebied ligt met een gen, of een aantal genen, dat beïnvloedt hoeveel mensen roken.

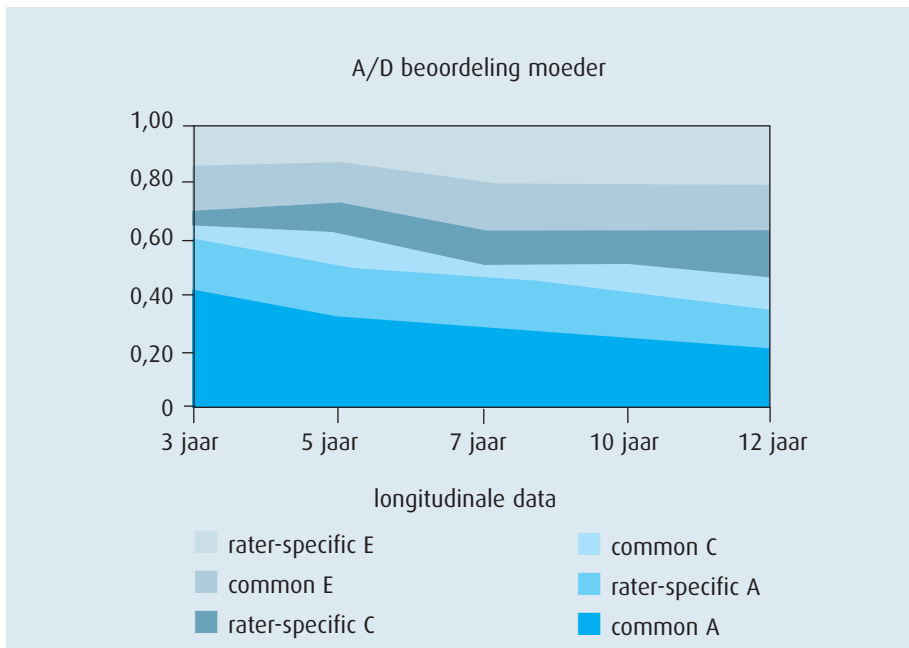
In genetisch associatieonderzoek wordt gekeken of varianten van kandidaatgenen in verschillende frequenties voorkomen bij bijvoorbeeld patiënten en controles of bij mensen die hoog versus laag scoren op een kwantitatieve

eigenschap. Sinds kort is het mogelijk om genetische varianten (SNP's: single nucleotide polymorphisms) in zulke grote aantallen te meten (500.000 of meer per persoon), dat er 'genome-wide' associatie-onderzoek gedaan kan worden in plaats van onderzoek met kandidaatgenen.

Voorbeelden

Ik sluit deze bijdrage af met twee voorbeelden die gebaseerd zijn op onderzoek van het Nederlands Tweelingen Register (NTR*). Het NTR is eind jaren tachtig opgericht ten behoeve van onderzoek in de gedragsgenetica en doet longitudinaal onderzoek bij kinderen en volwassenen. Jonge tweelingen worden door hun ouders ingeschreven bij het register. De ouders zijn ook de belangrijkste informanten met betrekking tot de ontwikkeling van de kinderen. Volwassen tweelingen en hun gezinsleden (ouders, partners,

* www.tweelingenregister.org.



Figuur 2 - Variantie decompositie voor angstig/depressief (A/D) gedrag bij jonge tweelingen (leeftijd 3 tot jaar; longitudinale data). De resultaten zijn gebaseerd op een simultane analyse van beoordelingen door de vader en moeder van de kinderen. De figuur geeft weer wat de relatieve bijdragen zijn van additief genetische effecten (A), invloed van de gezinsomgeving (common (C) omgeving) en van persoonsgebonden omgevingsinvloeden (E). De gedragsbeoordelingen van ouders worden onderscheiden in twee delen: een 'common' deel (de mate waarin ze het met elkaar eens zijn over het angstig/depressief gedrag van het kind) en een 'specific' deel (de mate waarin ze het oneens zijn).

broers en zussen) geven zichzelf op en kunnen meedoen aan longitudinaal vragenlijst-onderzoek of aan specifieke projecten zoals onderzoek naar hart- en vaatziekten of depressie.

Cognitie

Het eerste voorbeeld betreft tweelingenonderzoek naar IQ. In een serie analyses van de intelligentiescores van vijf- tot twaalfjarige tweelingenparen werd een erfelijkheid gevonden die opliep van 25 tot 51%.⁹ Op jonge leeftijd verklaart de gemeenschappelijke (gezins)omgeving het grootste deel van de verschillen in intelligentie tussen kinderen. Naarmate kinderen ouder worden, neemt die invloed af en komt het genotype meer tot expressie. Deze resultaten zijn consistent met bestaande kennis op het gebied van de

erfelijkheid van cognitieve vaardigheden. Bij adolescenten en volwassenen is de invloed van de gezinsomgeving zelfs helemaal verdwenen en is het grootste deel van de variatie in IQ-scores te verklaren door genetische verschillen tussen mensen.¹¹ Figuur 1 vat deze resultaten samen. Hierin is de toename in de *heritability* van IQ te zien. In een longitudinale analyse van deze data werd aangetoond, dat er sprake is van 'amplificatie' van genetische invloeden als kinderen ouder worden. Dat wil zeggen, dat er geen nieuwe genetische factoren tot uiting komen, maar dat het aanvangsmateriaal sterker tot expressie wordt gebracht. In Zweden heeft onderzoek bij tachtigjarige tweelingen laten zien, dat dit geldt gedurende de hele levensloop.¹¹

Een toename van *heritability* is geen patroon dat karakteristiek is voor de genetische architectuur van gedrag. Zo werd in onderzoek naar angstig/depressief gedrag bij drie- tot twaalfjarige kinderen juist een afname gevonden in de invloed van het genotype¹² en een toename in de invloed die de gezinsomgeving uitoefent (zie figuur 2).

Conclusie

Het belang van erfelijke factoren kan worden onderzocht in het klassieke tweelingendesign. Resultaten zijn leeftijdsafhankelijk en geven aanleiding om verder te zoeken naar de genetische varianten die deze erfelijkheid verklaren. ■

Referenties:

1. Martin N, Boomsma D, Machin G. A twin-pronged attack on complex traits. *Nat Genet* 1997;17(4):387-92.
2. Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nat Rev Genet* 2002;3(11):872-82.
3. Heston LL. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry* 1966;112(489):819-25.
4. Oord EJ van den, Boomsma DI, Verhulst FC. A study of problem behaviors in 10- to 15-year-old biologically related and unrelated international adoptees. *Behav Genet* 1994;24(3):193-205.
5. Hall JG. Twinning. *The Lancet* 2003;362(9385):735-43.
6. Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977;265(5596):726-8.
7. Middeldorp CM, Cath DC, Van Dyck R, Boomsma DI. The co-morbidity of anxiety and depression in the perspective of genetic epidemiology. A review of twin and family studies. *Psychol Med* 2005;35(5):611-24.
8. Vink JM, Beem AL, Posthuma D, Neale MC, Willemssen G, Kendler KS, Slagboom PE, Boomsma DI. Linkage analysis of smoking initiation and quantity in Dutch sibling pairs. *Pharmacogenomics J* 2004;4(4):274-82. Erratum in: *Pharmacogenomics J* 2004;4(5):345-6.
9. Bartels M, Rietveld MJ, Baal GC van, Boomsma DI. Genetic and environmental influences on the development of intelligence. *Behav Genet* 2002;32(4):237-49.
10. Posthuma D, Neale MC, Boomsma DI, Geus EJ de. Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behav Genet* 2001;31(6):567-79.
11. McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Pettrill SA, Plomin R. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 1997;276(5318):1560-3.
12. Boomsma DI, Beijsterveldt CE van, Hudziak JJ. Genetic and environmental influences on Anxious/Depression during childhood: a study from the Netherlands Twin Register. *Genes Brain Behav* 2005;4(8):466-81.