

Genetica: een panacee? – I

ELINE SLAGBOOM EN DORRET BOOMSMA

Basaal

Onderzoek heeft in de afgelopen jaren aangetoond dat veel menselijke eigenschappen en ziekten door genetische aanleg worden beïnvloed. Voor een aantal erfelijke aandoeningen is de genetische aanleg de belangrijkste oorzaak, maar meestal bepalen genetische factoren samen met omgevingsfactoren de ziekte of eigenschap (multifactoriële bepaaldheid).

Naar verwachting zal in de nabije toekomst het inzicht in die genetische factoren snel toenemen. Vooral in grote onderzoeksprogramma's als HUGO (*Human Genome Organisation*) en HGA (*Human Genome Analysis*) wordt kennis over het humane genoom (de totale genetische informatie van de mens) in een hoog tempo gegenereerd.

De genetische informatie van de mens is gerangschikt in tweeëntwintig chromosoomparen (autosomen) en twee geslachtschromosomen (xx bij vrouwen en xy bij mannen). Chromosomen bestaan uit DNA en eiwitten; DNA bestaat uit vier bouwstenen, de basen adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T).

De volgorde van de basen (code of DNA-sequentie) bepaalt de erfelijke informatie. Het doel van HUGO en HGA is het bepalen van de code van alle menselijke genen (een gen bevat de code voor een eiwit) en al het andere DNA waaruit het genoom bestaat (3×10^9 basen). Charles Epstein, de voorzitter van de *American Society for Human Genetics*, benadrukte in oktober

1996 in zijn *presidential address* de snelle voortgang van het genetisch onderzoek en somde mijlpalen van de afgelopen zeven jaar op zoals:

- het grote aantal ziektegenen dat is geïdentificeerd;
- het humane-genoomproject;
- de beschikbaarheid van tienduizenden polymorfe DNA-merkers, dit zijn onschuldige (niet-functionele) variaties tussen mensen in de genetische code;
- het grote aantal genoomscans dat voor complexe eigenschappen wordt uitgevoerd; met behulp van de DNA-merkers wordt daarbij het complete genoom afgezocht om de locatie te bepalen van belangrijke genen;
- de gevorderde constructie van de genetische en fysische kaart van het genoom, waarbij met behulp van de merkers als een puzzel de volgorde van stukken erfelijke informatie wordt bepaald;
- de eerste pogingen op het gebied van genterapie;
- de voortgang van het koppelingsonderzoek, waarbij van familieleden de gezamenlijke overerving van DNA-merkers en eigenschappen wordt gevolgd;
- de ontdekking van *triplet-repeat* ziekten, veroorzaakt door instabiele (expansieve) elementen in de genetische code;
- de ontdekking van 'genomische imprinting' waarbij het effect van de genetische afwijking afhankelijk is van het feit of deze wordt overgeërfd via de moeder of de vader;

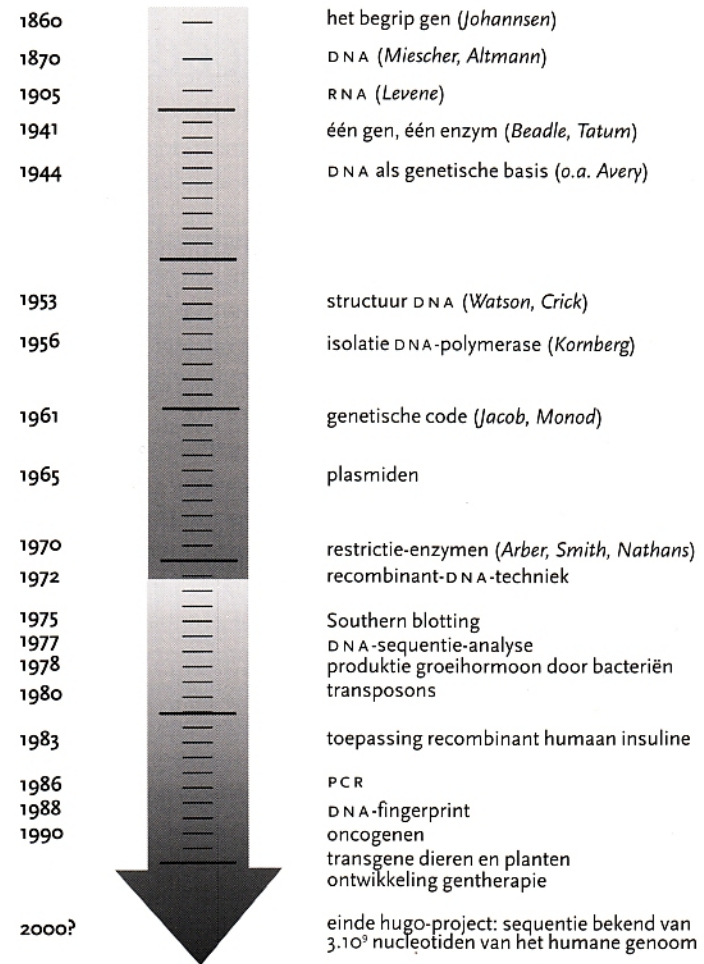
- de constructie van diermodellen en knock-out-muizen waarin op gecontroleerde wijze genfuncties en genetische afwijkingen analoog aan die in de mens kunnen worden bestudeerd of aanwezig worden verkregen over de locatie van analoge functies in het menselijk genoom.

Door deze voortgang kon de genetische basis van een aantal complexe aandoeningen beter worden begrepen. Zo werd bijvoorbeeld een aantal genen geïdentificeerd waarin afwijkingen voorkomen die op jonge leeftijd Alzheimer-dementie veroorzaken, terwijl andere genen bepalend zijn voor het risico op latere vormen van Alzheimer-dementie. Expansie van een *triplet-repeat* bleek de genetische afwijking te zijn die leidt tot het fragiele-x-syndroom dat na het syndroom van Down de meest voorkomende oorzaak is van mentale retardatie. Genomische *imprinting* bleek de complexiteit van het Prader-Willi- en het Angelman-syndroom te verklaren.

Bij een genomescan van een grote populatie patiënten met diabetes mellitus type I werd gevonden dat naast twee belangrijke genen (major loci; een locus geeft een plaats op een chromosoom aan waar een bepaald gen ligt) acht andere loci mogelijk eveneens een rol spelen.

Men spreekt dan van een polygene aandoening: een aandoening waarbij meerdere genen zijn betrokken. In een recente gedragsstudie bij de muis bleek dat een gedragsaspect dat emotionaliteit benadert, wordt bepaald door drie loci (op chromosomen 1, 12 en 15).

De locatie van deze emotionaliteitsgenen in het muizengenoom bleek sterk overeen te komen (synthetisch) met gebieden op chro-



mosomen 1, 2, 7, 8, 12, 14, 15 en 22 bij de mens.

De methode

Genetisch onderzoek vindt plaats via een aantal methodologische stappen. Allereerst wordt bepaald in welke mate de variatie in menselijke eigenschappen en ziekten (het 'fenotype') erfelijk is.

Dit gebeurt op grond van onderzoek binnen families en in tweelingpopulaties (kwantitatieve genetica of genetische epidemiologie).

Indien een aanzienlijke genetische component wordt vastgesteld trachten men door moleculair genetisch onderzoek de locatie in het genoom te ontdekken van de betrokken

Figuur 1.
Historie van DNA
(Bron: Biemans, Jochems & Sprangers (1993).
DNA Een blauwdruk.
Houten/Zaventem:
Bohn Stafleu Van Loghum).

genen. Daarna volgt de identificatie van die specifieke genen (het onderzoek naar de functie van het gen). De aanwezigheid van verschillende varianten (allelen) van het gen moet de variatie in het fenotype verklaren. Als die allelen kunnen worden herkend met behulp van DNA-merkers, kan onderzocht worden welke genetische afwijkingen in die allelen de genfunctie verstoren (functionele mutatie) en daarmee aanleiding geven tot de eigenschap of het risico op ziekte.

Om deze methodologie te begrijpen, worden nu eerst enkele begrippen uitgelegd. In het humane-genoomproject worden de locatie en sequentie bepaald van genen. Eerst wordt in kaart gebracht hoe de genen overerven ten opzichte van de omliggende DNA-merkers (genetische kaart) en vervolgens wordt de afstand van het ene gen tot het andere of tot een merker bepaald in een aantal basen (fysische kaart). De plaatsbepaling van genen is een zeer belangrijke stap in het genetisch onderzoek. Het zal echter nog vele jaren duren voordat de functie van al die genen bekend is en welke verschillende (goed of minder goed functionerende) allelen ervan

bestaan. Ook al bezitten alle mensen dezelfde set genen, ze verschillen van elkaar doordat ze drager zijn van verschillende (functionele) allelen van een gen en van polymorfismen (niet-functionele variaties in de DNA-sequentie). In het humane-genoomproject werden duizenden polymorfismen gelokaliseerd en als DNA-merkers gebruikt voor constructie van de genetische en fysische kaart.

Er bestaan meer dan drieduizend ziekten die worden veroorzaakt door een genetische afwijking in een enkel gen. Het patroon waarmee deze zogenaamde monogene ziekten in verschillende generaties van een familie voorkomen geeft vaak al een aanwijzing dat het om een defect in een enkel gen gaat. In dit geval kan het gen met de afwijking worden opgespoord door koppingsonderzoek met polymorfe DNA-merkers. Men bestudeert of het aangedaan zijn van familieleden in verschillende generaties gekoppeld is (samengaat) met overerving van bepaalde allelen van een polymorfisme. Als voor een polymorfe merker veel meer dragers van een specifiek allel aangedaan zijn dan op grond van kans mag worden ver-

wacht, bevindt de merker zich in de buurt van het ziekte locus op hetzelfde chromosoom. De allelen van polymorfisme- en ziekte locus erven gekoppeld over. Voor dit onderzoek (een genomscan) worden over het genoom verspreide DNA-merkers gebruikt (*marker map*) waarvan de locatie bekend is uit de samengestelde genetische en fysische kaart. In het verleden waren vooral de monogenetische aandoeningen voor onderzoek het meest toegankelijk. Vooral de beschikbaarheid van een uitgebreide *marker map* en nieuwe statistische analysemethoden heeft echter het onderzoek naar meer complexe aandoeningen en eigenschappen mogelijk gemaakt. De overervingspatronen van multifactoriële en polygene eigenschappen zijn veel meer complex dan die van monogene. In deel II zal worden besproken hoe kwantitatief en moleculair genetisch onderzoek wordt toegepast om inzicht in de genetica van complexe eigenschappen en ziekten te vermeerderen.

Wordt vervolgd.