

Genetica: een panacee? – II

Dorret Boomsma en Eline Slagboom

Neuropraxis, 02 (1998), p. 12-15

In dit artikel zal worden ingegaan op de vraag hoe de kennis die is verkregen binnen de moleculaire genetica kan worden gebruikt om onderzoek te doen naar complexe (menselijke) eigenschappen.

Met complexe eigenschappen (of aandoeningen) worden in deze context eigenschappen bedoeld die wel genetisch zijn, maar niet via een simpel genetisch model overerven.

Inhoud

- Adoptieonderzoek
- De tweelingstudie
- Autisme
- Multipele sclerose
- Strategieën
- Praktische relevantie
- Literatuur

Voorbeelden van complexe eigenschappen/aandoeningen zijn schizofrenie, alcoholisme, autisme, multipele sclerose, coronaire hartziekten, artrose, lichaamslengte, maar ook intelligentie en dyslexie.

Meestal is bij complexe eigenschappen sprake van multifactoriële bepaaldheid: verschillen tussen individuen voor een bepaald kenmerk worden door genetische en omgevingsfactoren beïnvloed. Hoe kunnen we inzicht krijgen in de relatieve bijdragen van deze componenten? Bekende onderzoeksstrategieën voor het vaststellen van de mate van erfelijkheid van complexe eigenschappen zijn het adoptie- en tweelingonderzoek.

Adoptieonderzoek

In de jaren zestig vond Heston tijdens een inmiddels klassiek geworden adoptieonderzoek dat onder zevenenveertig voor adoptie afgestane kinderen van schizofrene moeders, vijf kinderen zelf ook schizofreen waren (een prevalentie die veel hoger is dan de prevalentie van schizofrenie in de populatie). Goodwin vond vergelijkbare resultaten onder geadopteerde kinderen van alcoholistische ouders: drankproblemen bij de kinderen hingen samen met drankproblemen bij hun biologische ouders.

Deze uitkomsten wijzen erop dat genetische aanleg een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van zowel schizofrenie als alcoholisme.

Het adoptieonderzoek kent een aantal nadelen, zoals selectieve plaatsing. De belangrijkste beperkende factor is echter het feit dat er steeds minder adopties plaatsvinden. Gelukkig is er een goed alternatief voorhanden: de tweelingstudie.

De tweelingstudie

Door de overeenkomsten tussen identieke tweelingen (eeneiig, monozygoot of MZ) te vergelijken met de overeenkomsten tussen twee-eiige tweelingen (dizygoot of DZ) kan het belang van genetische factoren voor een bepaald fenotype worden bepaald.

MZ-tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl DZ-tweelingen gemiddeld vijftig procent van hun polymorfe genen delen (net zoals 'gewone' broers en zusters). Is de overeenkomst (uitgedrukt in concordanties of correlaties) voor een bepaalde eigenschap hoger bij MZ- dan bij DZ-tweelingen, dan is dit een sterke aanwijzing voor het belang van genetische factoren: de grotere genetische overeenkomst van MZ's verklaart hun grotere fenotypische gelijkheid.

In het verleden heeft bijvoorbeeld de observatie dat MZ-tweelingen altijd concordant zijn voor het Down-syndroom, en DZ-tweelingen vrijwel nooit, mede geleid tot de ontdekking dat een extra chromosoom de reden is voor deze aandoening.

Sinds een aantal jaren weten we dat na het Down-syndroom het Fragiele-X-syndroom (FraX) de tweede meest voorkomende oorzaak van mentale retardatie is. Op de lange arm van het X-chromosoom ligt een gebied waar de basevolgorde cgg een groot aantal keren achter elkaar wordt herhaald. Zo'n herhaling heet een *triplet repeat* (zie *Neuropraxis 1*, 1997).

Niet-aangedane personen hebben tussen de zes en vierenvijftig van dergelijke repeats.

Soms geven ze aan hun kinderen een zogenaamde 'premutatie' door: een X-chromosoom waarop het aantal repeats is toegenomen tot tweehonderd. De premutatie veroorzaakt nog geen mentale retardatie, maar is niet erg stabiel en kan in volgende generaties meer dan tweehonderd repeats groot worden.

Bij deze individuen wordt hierdoor een gen (FMR-1) dat naast het triplet repeat-gebied ligt niet afgelezen en het FMR-eiwit niet aangemaakt. De functie van FMR-1 is onbekend, wel is bekend dat het met name in de hersenen tot expressie komt. Er zijn eeneiige vrouwelijke tweelingparen die discordant zijn voor FraX.

Dit is mogelijk omdat vrij kort na de conceptie bij vrouwen een van hun twee X-chromosomen wordt geïnactiveerd. X-inactivatie kan in de ene cel om het chromosoom van de vader en in de andere cel om het exemplaar van de moeder gaan. Grote verschillen in inactivatiepatronen kan bij eeneiige tweelingen leiden tot discordantie voor FraX. Dergelijke paren zijn van groot belang om de neuroanatomische gevolgen van FraX te bestuderen. Deze verschillen lijken met name het cerebellum, de laterale ventrikels en subcorticale nucleï te betreffen.

Autisme

Van een veel zeldzamere aangeboren aandoening die ook vaak gepaard gaat met mentale retardatie, namelijk autisme, werd tot voor kort vermoed dat genetische aanleg hierbij geen rol speelde. Zo is autisme bijvoorbeeld lang toegeschreven aan een afstandelijke moeder.

Sinds een drietal tweelingstudies overtuigend heeft laten zien dat de concordantie voor MZ-tweelingen vele malen hoger is (ongeveer zestig procent) dan voor DZ-tweelingen (tussen nul en tien procent), is het duidelijk dat genetische factoren bij autisme van groot belang zijn. Omdat de concordantie voor MZ's zoveel groter is dan voor DZ's, is het waarschijnlijk dat interacties tussen meerdere genen ten grondslag liggen aan autisme.

Multipele sclerose

Een andere aandoening, die pas op volwassen leeftijd tot expressie komt en waarvan ook lang ten onrechte werd gedacht dat genetische factoren niet belangrijk waren, is multipele sclerose (MS).

In een groot Canadees onderzoek (zie Ebers e.a., 1986) is aan alle MS-patiënten gevraagd of ze deel van een meerling waren. De resultaten hebben het denken over de oorzaken van MS radicaal veranderd: de concordantie onder MS-tweelingen was zesentwintig procent en onder DZ-tweelingen slechts twee procent. Tweelingonderzoek heeft ook laten zien dat er niet alleen sprake is van een genetische component in klinische eindpunten, zoals coronaire hartziekten, maar ook in de risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en (verhoogde) cholesterolniveaus. In de Nederlandse populatie bestaan enorme verschillen in cholesterolniveaus. De erfelijke bepaaldheid van deze verschillen in niveaus ligt rond de tachtig procent.

Als tweeling- of adoptieonderzoek heeft aangetoond dat erfelijke aanleg van belang is, hoe spoor je dan de genen op die bijdragen aan het risico op bepaalde aandoeningen of aan erfelijk bepaalde variatie in kwantitatieve eigenschappen zoals cholesterolniveaus?

Strategieën

Twee belangrijke strategieën in het humane onderzoek zijn associatiestudies en koppelingsonderzoek. De praktische instrumenten die hierbij nodig zijn, zoals *marker maps* en statistische analysemethoden, zijn de laatste jaren sterk verbeterd.

Bij associatieonderzoek moet je een idee hebben over welk gen het genotype kan beïnvloeden (kandidaat-gen). Bij zo'n onderzoek wordt namelijk met behulp van DNA-merkers bekeken of bepaalde allelen van kandidaat-genen in een groep patiënten vaker voorkomen dan in een controlegroep.

Zo is er vaak gesuggereerd dat serotonerge mechanismen een rol spelen bij bijvoorbeeld het voorkomen van depressie. Als er polymorfismen beschikbaar zijn in (of nabij) genen die voor serotoninereceptoren coderen, kunnen patiënten en controlepersonen worden onderzocht op verschillen in allelfrequenties van deze polymorfismen.

Van groot belang hierbij zijn dus goed opgezette populatiestudies. Anders is het gevaar aanwezig dat wel een significant verband wordt gevonden tussen de aandoening en het voorkomen van een bepaald allel, maar dat het onderzochte allel niet de oorzaak is van de aandoening.

Dit soort 'spurieuze' associaties kan bijvoorbeeld optreden wanneer patiënten en controlepersonen een verschillende genetische achtergrond hebben, en niet alleen wat betreft het kandidaat-allel maar ook op vele andere allelen van elkaar verschillen.

Daarom doet men tegenwoordig associatieonderzoek het liefst binnen grote groepen families. Bij de zogenaamde *Transmission Disequilibrium Test* (TDT) bijvoorbeeld, wordt getoetst of ouders vaker dan op grond van toeval verwacht kan worden een bepaald allel (in plaats van het andere allel) doorgeven aan hun aangedane kinderen.

Bij de tweede benadering om genen op te sporen, koppelingsonderzoek, wordt de plaats van een gen op een bepaald chromosoom bepaald door binnen stambomen in verschillende generaties de overerving van de eigenschap te volgen samen met DNA-merkers waarvan bekend is waar en op welk chromosoom ze zijn gelegen.

Bij deze benadering wordt als het ware 'blind' (zonder vooraf bepaald kandidaat-gen) gezocht naar de aanwezigheid van een gen dat samen met de aandoening overerft. Bij deze genomscans worden tweehonderd tot driehonderd DNA-merkers gemeten.

Die merkers zijn meestal betekenisloos, maar zouden in de nabijheid van een belangrijk gen kunnen liggen. Voor complexe eigenschappen is een variant van het koppelingsonderzoek populair waarbij grote aantallen broer/zusterparen worden gemeten. Hierbij wordt bij broer/zusterparen (*sibling pairs*) gekeken naar *allele sharing*: broers/zusters kunnen op een bepaald locus geen, een of twee dezelfde allelen hebben geërfd van hun ouders. Gemiddeld zullen broers en zusters voor een willekeurige DNA-merker in de helft van de gevallen een allel gemeenschappelijk hebben. Delen ze meer allelen voor een DNA-merker en hebben ze beiden dezelfde ziekte, dan is het waarschijnlijk dat de merker dicht bij een ziektegen ligt.

Een voorbeeld van zo'n *sib-pair*-onderzoek is een studie bij schizofrene broer/zusterparen. Op chromosoom 6 werd een gebied gevonden waar een gen zou kunnen liggen dat de vatbaarheid voor schizofrenie beïnvloedt. Een ander voorbeeld is een onderzoek onder broers naar de locatie van een gen voor mannelijke homoseksualiteit. Van tevoren waren de deelnemers aan dit onderzoek geselecteerd op overerving van de eigenschap via de moeder, zodat uitsluitend op het X-chromosoom naar een gen gezocht hoefde te worden. Op de lange arm van het X-chromosoom werd een gebied gevonden waar in 67% van de gevallen beide homoseksuele broers hetzelfde marker-allel hadden.

Tot nu heeft koppelingsonderzoek bij de mens geresulteerd in de lokalisatie van genen voor een groot aantal eigenschappen en aandoeningen, maar dit onderzoek heeft nog slechts in een paar gevallen geleid tot identificatie van deze genen. Het gen voor mannelijke homoseksualiteit ligt in een gebied van het X-chromosoom dat zo groot is dat er honderden genen kunnen liggen.

Genoomscans zijn weliswaar blind maar leveren – als ze er zijn – waarschijnlijk de lokalisatie van major gene loci op.

Wel is een belangrijke vraag, zeker als complexe eigenschappen worden onderzocht waarbij meer genen een rol spelen, onder welke voorwaarden een scan voldoende *power* heeft om die genen te lokaliseren. Voor eigenschappen die continu kunnen variëren, zoals bloeddruk, gewicht of IQ, is een belangrijke mogelijkheid om voldoende *power* te verkrijgen het selecteren van extremen uit grote populaties informatieve personen, zoals twee-eiige tweelingen. Als met DNA-merkers eenmaal een genvariant is ontdekt die risico op een ziekte vergroot, kan in functioneel onderzoek worden bekeken hoe een defect in een bepaald allel de eiwitfunctie van het gen verstoort en of dat het ontstaan van de ziekte verklaart. Daarnaast kan in populaties worden onderzocht welke personen die de mutatie dragen ook daadwerkelijk de aandoening krijgen. Ook kan worden nagegaan welke omgevingsfactoren, gegeven de genetische aanleg, het meest bepalend zijn voor het ontstaan van de ziekte of de snelheid van progressie: de vraag naar interactie tussen genotype en omgeving. Het is bijvoorbeeld denkbaar dat een dieet dat rijk is aan dierlijke vetten bij personen met een bepaald genotype veel schadelijker is dan bij personen met een ander genotype.

Praktische relevantie

Wat is, naast de wetenschappelijke toename in kennis over onze genetische achtergrond, het praktisch doel van veel van dit soort onderzoek (wat heeft de patiënt eraan)? Multidisciplinair onderzoek van multifactoriële ziekten zal uiteindelijk leiden tot inzicht in belangrijke risicofactoren, causale mechanismen en de ontwikkeling van modelsystemen waarin de werking van geneesmiddelen kan worden uitgetest. Ook zullen de mogelijkheden voor de ontwikkeling van tests waarmee het genetisch risico op een multifactoriële ziekte bij benadering kan worden bepaald, toenemen. Dergelijke tests kunnen met diagnostische of voorspellende doeleinden worden gedaan. De bruikbaarheid van tests waarmee genetische en andere risicofactoren kunnen worden bepaald, is afhankelijk van de accuratesse waarmee specifieke ziekten bij individuen kunnen worden voorspeld. Veel risicofactoren die bij epidemiologische studies een hoog relatief risico aangeven zijn voor klinische voorspelling niet bruikbaar vanwege de lage specificiteit en/of sensitiviteit. Bij veel monogene aandoeningen is de voorspellende waarde van een genetische test zeer hoog (vooral als de functionele mutatie van de familie bekend is). Bij multifactoriële ziekten wordt een verhoogd risico voorspeld. Een risicobepaling van een multifactoriële ziekte moet worden samengesteld uit de risico-allelen die het individu draagt en de blootstelling aan relevante omgevingsfactoren.

Veel dragers van een risicoverhogend allel zullen de ziekte niet krijgen, hetgeen naast de psychische belasting (het weten dat men genetisch belast is) een probleem vormt bij ingrijpende interventie- of preventiemaatregelen op grond van de test, zoals chirurgische ingrepen bij een verhoogd risico op borstkanker.

Naast het testen op de aanwezigheid van risicoverhogende allelen, kan genetisch onderzoek ook leiden tot het verkrijgen van inzicht in de oorzaken van de ziekte die niet of moeilijk op andere wijze te verkrijgen is.

Het identificeren van een onbekend gen kan leiden tot de ontdekking van een nieuw eiwit, met tot nu toe onbekende functie, met daaruit voortvloeiend nieuwe aanwijzingen voor biochemisch en farmaceutisch onderzoek met betrekking tot therapie. Ook als een gen nog niet geïdentificeerd maar wel gelokaliseerd is, is het mogelijk om binnen families met merkeronderzoek personen op te sporen die een verhoogd risico lopen. Vroege diagnose van personen in *at risk* families kan belangrijk zijn vanwege tijdige en adequate therapeutische behandeling of aanpassingen van de leefstijl. Speciaal bij multifactoriële ziekten spelen omgevingsfactoren, waaronder leefstijl, ook een belangrijke rol.

Een aantal daarvan is moduleerbaar. Tot mogelijke toekomstige toepassingen van genetische kennis in de kliniek behoren daarnaast ook: het diagnostisch testen en het stellen van een differentiële diagnose bij gecompliceerde ziektebeelden (bijvoorbeeld bij de diagnose van diabetes, depressie, hart- en vaatziekten); het testen op aanleg voor succesvolle of ongewenste respons op behandeling en het classificeren van heterogene ziekten; de toepassing van genetische naast reeds gebruikelijke classificatie van ziektegevallen aan de hand van klinische, pathologische en biochemische karakteristieken.

Deze indeling leidt tot verbeterd inzicht in de variaties tussen patiënten met betrekking tot het verloop van de ziekte en variaties in de respons op therapie.

Literatuur

1. Ebers, G.C. et al. (1986). A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N. Engl. J. Med.*, 315, 1638–1642.
2. Ebers, G.C. et al. (1996). A full genome search in multiple sclerosis. *Nature Genet.*, 13, 472–476.
3. Goodwin, D. et al. (1974). Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholic parents. *Arch. Gen. Psychiat.*, 31, 164–169.
4. Heston, L.L. (1966). Psychiatric disorders in foster-home reared children of schizophrenic mothers. *Brit. J. Psychiat.*, 112, 819–825.