

De toekomst van het tweelingonderzoek



Nicholas G. Martin

Een korte geschiedenis

Het klassieke tweelingonderzoek heeft de afgelopen tachtig jaar een schat aan informatie opgeleverd op het terrein van de geneeskunde en gedragswetenschappen. Met klassiek tweelingonderzoek doel ik op de vergelijking van de overeenkomsten tussen eeneiige, identieke tweelingen en twee-eiige, niet-identieke tweelingen. De oorsprong van het wetenschappelijk onderzoek naar tweelingen gaat terug naar Francis Galton en zijn verhandeling *The history of twins, as a criterion of the relative powers of nature and nurture* (*De geschiedenis van tweelingen als maatstaf voor de invloed van aanleg en opvoeding*) van 1875. Uit deze verhandeling valt op te maken dat Galton nog niet het precieze onderscheid tussen eeneiige en twee-eiige tweelingen kende, hoewel dat een jaar of tien eerder door een Franse arts was beschreven. Toch zag Galton duidelijk wel in dat er een subgroep van tweelingen was die niet alleen in lichamelijk opzicht een opmerkelijke gelijkenis vertoonden, maar ook in hun karakter en aanleg voor bepaalde aandoeningen. In de jaren twintig was het onderscheid tussen eeneiige en twee-eiige tweelingen en het verschil in genetische verwantschap in wetenschappelijke kring inmiddels gemeengoed geworden en eind jaren twintig was het heel gebruikelijk om deze twee typen tweelingen met elkaar te vergelijken om de mate van genetische invloed af te leiden. Belangwekkend in dit verband was het essay van Holzinger uit 1929, waarin hij als eerste een methode formuleerde om de erfelijkheid te berekenen. Grondig onderzoek van de vroege literatuur op dit terrein wijst uit dat de eerste verhandeling waarin de gelijkenis tussen eeneiige en twee-eiige tweelingen expliciet naast elkaar werd gezet, afkomstig was van de Duitse dermatoloog Siemens, die zich bezighield met pigmentvlekken en moedervlekken, een kenmerk waarnaar nog steeds veel onderzoek wordt gedaan, omdat zij

een risicofactor kunnen vormen voor de ontwikkeling van een melanoom (een kwaadaardige vorm van huidkanker). In 1925 publiceerde Lauterbach een uitgebreid overzicht van de lichamelijke en geestelijke kenmerken van een-eiige en twee-eiige tweelingen. Een groot aantal van deze kenmerken wordt ook nu nog onderzocht.

De populariteit van het tweelingonderzoek ondervond een terugval na de Tweede Wereldoorlog, toen de gruwelijke tweelingexperimenten van Mengele bekend werden. Rechtgeaarde wetenschappers wilden daar begrijpelijkerwijs niet mee worden geassocieerd. In de loop van de jaren vijftig en zestig leidde de ontegenzeggelijke wetenschappelijke waarde van het tweelingonderzoek echter tot een rehabilitatie van deze methode als bruikbaar instrument in het biomedisch onderzoek. Sinds die tijd zijn met behulp van tweelingonderzoek vrijwel alle denkbare aspecten van de mens onderzocht: lichamelijke kenmerken, medische en biochemische aspecten, gedrag, variabelen in de levensuitkomst zoals inkomen, echtscheiding en doodsoorzaak, en zelfs zaken als televisie kijken en internetgebruik. Veel van de vroege onderzoeken waren kleinschalig en de reputatie van het tweelingonderzoek als methode had te lijden onder inconsistente resultaten. Aan het einde van de jaren zestig verkeerde het onderzoeksterrein in een crisis.

Een omwenteling in de statistische methoden voor de analyse van tweelingonderzoek, die intrad met de publicatie van een inmiddels klassieke verhandeling van Jinks en Fulker uit 1970, maakte het mogelijk om te berekenen hoe groot het aantal tweelingen in een onderzoek moest zijn om een betrouwbare uitspraak over erfelijkheid te kunnen doen. De resultaten waren schokkend. Er waren honderden of zelfs duizenden tweelingparen nodig om onderscheid te kunnen maken tussen genetische overeenkomsten en overeenkomsten in de gezinsomgeving van tweelingen als oorzaak van overeenkomsten in gedrag en andere eigenschappen. Het werd duidelijk dat het merendeel van de eerdere onderzoeken te klein was geweest en het was dan ook geen wonder dat er inconsistente resultaten uit naar voren waren gekomen. Er waren slechts twee alternatieven: ermee ophouden en iets anders gaan doen of veel grotere tweelingonderzoeken opzetten.

240

Dit was de aanzet om in de jaren tachtig nieuwe tweelingregisters van een ongekende schaal op te zetten. Bij registers in onder meer Nederland, de Scandinavische landen en Australië werden tienduizenden tweelingen ingeschreven. De combinatie van deze tweelingregisters en verbeterde onderzoeksmethoden vielen samen met een groeiend inzicht in de mogelijke genetische invloed op een breed scala van biomedische kenmerken en een uitbreiding van de beschikbare gelden om zeer grote onderzoeken te financieren. Op het terrein van de gedragswetenschappen kunnen vele facetten uitstekend worden onderzocht zonder dat onderzoekers de deelnemers zelf hoe-

ven te zien: denk aan de persoonlijkheid, milde psychiatrische symptomen, middelengebruik en stoornissen, die met een vragenlijst onderzocht kunnen worden. De afgelopen vijftien jaar zijn in een aantal landen grote tweelingonderzoeken uitgevoerd, eerst met behulp van toegezonden vragenlijsten, later aan de hand van telefonische interviews en tegenwoordig ook via internet. In veel onderzoeken is ook aandacht besteed aan de familieleden van tweelingen, met name broers en zusters, maar ook ouders, partners en kinderen. Door de toenemende mogelijkheden van moleculaire genetische methoden, tot slot, is duidelijk geworden dat wanneer een bepaald kenmerk genetisch blijkt te zijn bepaald, er een goede kans is dat we de betreffende genen met de nieuwste onderzoeksmethoden uit de moleculaire genetica kunnen vinden. Daarbij worden soms wel een miljoen genetische kenmerken in kaart gebracht. Er wordt daarom veel geld en moeite geïnvesteerd om het DNA en soms ook andere biologische monsters te verzamelen van de tweelingen over wie in de afgelopen jaren zo'n schat aan gedrags- en gezondheidsinformatie is verzameld.

Vanuit deze achtergrond, waarin de – soms aanzienlijke – genetische invloed op vrijwel ieder aspect van de mens vaststaat en we de beschikking hebben over gegevens van zeer veel tweelingen en hun familieleden, van wie de belangrijke biomedische kenmerken in kaart zijn gebracht en DNA-monsters in de vriezer worden bewaard, kunnen we nu een blik werpen op de toekomst van het tweelingonderzoek.

Toekomstige mogelijkheden

Je zou denken dat er bijna geen aspecten van de mens meer zijn die niet met behulp van tweelingen zijn onderzocht, maar toch dienen zich steeds weer nieuwe aan. Op allerlei terreinen van de sociale wetenschappen waar de mogelijkheid van genetische invloeden eerder van de hand werd gewezen, begint men nu belangstelling voor genetica te krijgen. Daar wil men nu ook tweelingonderzoek doen. Politicologen, sociologen en zelfs economen houden zich tegenwoordig allemaal bezig met tweelingonderzoek. Recentelijk is onderzocht of er bij het stemgedrag van mensen ook genetische invloeden meespelen en zelfs bij dit op het oog zelfgekozen gedrag bleek sprake te zijn van een lichte genetische invloed. Verder wordt er gewerkt aan onderzoeken naar het vermogen van mensen om inkomen te genereren, de bereidheid om economische risico's te nemen (bijvoorbeeld op de aandelenmarkt) en zelfs naar de keuze om in een stad, buitenwijk of op het platteland te wonen. Nu ook in de sociale wetenschappen het besef doordringt dat de mens een biologisch organisme is dat zich heeft ontwikkeld om een omgeving te creëren en zich

daaraan aan te passen, wendt men zich ook op dat terrein steeds vaker tot onderzoeken die genetische informatie opleveren.

In de sociale wetenschappen bestaat momenteel groeiende belangstelling voor de wisselwerking tussen altruïstisch en egoïstisch gedrag in het sociale verkeer. Er zijn een aantal ingenieuze computerspelletjes ontworpen waarmee deze gedragsdimensies kunnen worden onderzocht. Er zijn al plannen om deze spelletjes door een groot aantal tweelingen te laten spelen om te zien of altruïstisch en egoïstisch gedrag genetisch is bepaald of dat er juist meer gewicht moet worden toegekend aan een gemeenschappelijke gezinsomgeving. Er zijn verschillende genen waarvan bekend is dat zij een rol spelen bij het sociale gedrag van muizen en andere dieren. Het gaat hier bijvoorbeeld om genen die coderen voor de aanmaak van hormonen zoals vasopressine, dat van invloed is op de bloeddruk, en oxytocine, een hormoon dat voor de bevaling het weefsel zacht maakt, zodat de baarmoederhals zich kan verwijderen. Deze hormonen blijken ook een andere rol te spelen dan alleen hun primaire mechanische functie en brengen subtiele, maar ingrijpende veranderingen teweeg in het sociale gedrag van knaagdieren. Het zou interessant zijn om te onderzoeken of variaties in de genen die coderen voor aanmaak van deze hormonen ook leiden tot individuele verschillen in menselijk gedrag.

Sociaal gedrag vormt de verst verwijderde uitkomst van de werking van de genen. Aan het andere uiteinde van de causale keten is de meest directe uitkomst van de werking van de genen de *transcriptie* van het DNA naar het boodschapper-RNA, de zogeheten genexpressie. Deze boodschappen worden vervolgens *vertaald* in eiwitten, die fungeren als de bouwstenen voor alle weefsels, maar ook als de enzymen die alle biochemische reacties in het lichaam in gang zetten. Hoewel deze twee fundamentele levensprocessen in de causale keten heel dicht bij de genen staan, is daarmee niet gezegd dat zij een sterkere genetische invloed ondervinden dan eindprocessen zoals sociaal gedrag. De expressie en vertaling van enzymen die een rol spelen bij de spijsvertering zullen bijvoorbeeld meer bepaald worden door het tijdstip waarop iemand voor het laatst gegeten heeft dan door de subtiele variatie tussen mensen in de sequentie van deze genen. (Deze subtiele variaties kunnen echter wel een rol spelen bij iemands lichaamsgewicht en zijn/haar kans op diabetes). Sinds kort is het technisch mogelijk om met behulp van genexpressiereeksen de mate van genexpressie te bepalen van tienduizenden genen waarvan wordt aangenomen dat zij vrijwel het gehele menselijk DNA uitmaken. In hoeverre wordt de genexpressie beïnvloed door genetische verschillen tussen mensen? Om die vraag te kunnen beantwoorden beginnen wetenschappers nu expressie van het DNA en RNA te meten bij eeneiige en twee-eiige tweelingen. Het antwoord is verrassend: er blijkt een grote mate van variatie te bestaan in de mate van expressie van de ruim 20.000 onderzochte genen.

De expressie van sommige genen blijkt volledig samen te hangen met de genetische verschillen tussen mensen, terwijl de expressie van andere genen volledig wordt bepaald door omgevingsfactoren, en in de meeste gevallen ligt de uitkomst ergens tussenin, met een grotere of minder grote mate van erfelijke bepaaldheid.

De volgende vraag is waar de genetische varianten die de individuele verschillen in genexpressie veroorzaken dan terug te vinden zijn: waar op de 23 chromosomenparen? Met behulp van een techniek die genetische linkage-analyse wordt genoemd, hebben wetenschappers hier onderzoek naar gedaan en de uitkomst is opnieuw verrassend. De expressie van sommige genen wordt volledig bepaald door varianten in de sequentie van het gen zelf. Dit zijn de zogenaamde *cis*-effecten, van het Latijnse *cis*, 'aan deze kant'. De expressie van een groter aantal genen wordt echter beïnvloed door varianten in een heel ander deel van het genoom, verder op hetzelfde chromosoom dan de codesequenties of zelfs op andere chromosomen. Dit zijn de *trans*-effecten, van het Latijnse *trans*, dat 'aan de overkant' betekent. De expressie van veel genen wordt bepaald door zowel *cis*- als *trans*-effecten. Wat daarbij nog het meest interessant is, is dat de *trans*-effecten voor een groot aantal op het oog zeer verschillende genen zich lijken af te tekenen op een klein aantal zeer specifieke posities in het genoom, wat erop zou duiden dat zich daar de 'hoofdschakelaars' bevinden, die een symfonie van genexpressie orkestreren. Gezien de ontzaglijk complexe processen die komen kijken bij zelfs de eenvoudigste lichamelijke (laat staan geestelijke) functie, zoals bijvoorbeeld het aanspannen van een spier, hebben wetenschappers al lang geleden het vermoeden geuit dat er dergelijke 'hoofdschakelaars' moeten bestaan.

Een mogelijke component van dit hoofdschakelaarsysteem is een pas ontdekt genre van RNA's, de micro-RNA's. Deze tellen slechts zeven basen (een base is een van de vier letters – A, C, T en G – die samen het DNA vormen). Er blijken duizenden verschillende versies met net verschillende sequenties te bestaan, die liggen in de DNA-strengen tussen de functionele genen. Dit deel van het DNA werd tot voor kort als 'junk-DNA' beschouwd. De micro-RNA's blijken uitermate goed geconserveerd in zowel primitieve als hogere organismen, wat erop duidt dat hun exacte sequentie van essentieel belang is voor hun functie. Aangezien zij zo onveranderlijk zijn, is het onwaarschijnlijk dat de micro-RNA's zelf een verklaring vormen voor de gebruikelijke variatie tussen mensen. Er zijn echter steeds meer aanwijzingen die erop duiden dat de receptoren in het boodschapper-RNA waaraan zij zich binden veel variabele zijn. Uit een recent Belgisch onderzoek bleek dat het vlezige achterwerk van de beroemde Texelse schapen veroorzaakt wordt door een mutatie (verandering) op zo'n plaats waaraan een micro-RNA zich bindt. Wie weet hoeveel van de genetische invloeden op lichaamsgewicht en lengte, en zelfs op

persoonlijkheid van mensen kan worden herleid tot de genetische variatie op deze plaatsen, die we nog maar net ontdekt hebben.

Een ander onderzoeksterrein dat in opkomst is, is de epigenetica. De epigenetica beschrijft modificaties van het DNA die ingrijpende effecten kunnen hebben op de genexpressie en daarmee op kenmerken als gewicht, lengte of aanleg voor bepaalde aandoeningen. Wat er gebeurt, is dat er soms aan een van de vier DNA-letters – aan de C, die staat voor de chemische stof cytosine – een methylgroep (CH_3) wordt toegevoegd. Als er genoeg cytosineletters in het gen gemethyleerd worden, neemt de expressie van dat gen af of wordt deze zelfs helemaal stilgelegd. Dit is een normaal proces en een van de voornaamste manieren waarop de genexpressie wordt gereguleerd. Niet alle genen functioneren natuurlijk voortdurend in alle weefsels. Als dat zo was, zouden alle weefsels er hetzelfde uitzien. Ontwikkeling en veroudering zijn het gevolg van de differentiële expressie van de genen in de verschillende weefsels door het leven heen: sommige genen worden ‘ingeschakeld’ en andere juist weer ‘uitgeschakeld’. De epigenetica is daarom ook interessant, omdat het een mogelijke verklaring biedt voor de verschillen die we soms tussen eeneiige tweelingen zien. Een dramatisch voorbeeld hiervan is een eeneiige meisjestweeling die in 1997 in Nederland werd geboren. Het ene meisje was gezond, maar het andere had een zeer ernstige afwijking aan de ruggengraat, waarin het ruggenmerg zich had verdubbeld. Deze afwijking leek sterk op een afwijking die voorkomt bij muizen en wordt veroorzaakt door een mutatie in het Axin-gen. De klinische genetici gingen dus allereerst op zoek naar het menselijke Axin-gen om te zien of er bij het meisje met de afwijking een mutatie was opgetreden nadat het embryo zich in tweeën had gesplitst. Er werd echter geen mutatie gevonden, wat de vraag deed rijzen of er sprake was van een epigenetische afwijking. Toen men de cytosineletters in het Axin-gen van beide meisjes onderzocht, bleek het DNA van het meisje met de afwijking meer C's met methylgroepen te hebben dan het DNA van het gezonde meisje. Het lijkt erop dat deze extra methylering het Axin-gen had afgesloten en daarmee de afwijking had veroorzaakt.

244

Dit zeldzame geval is uitermate tragisch voor het kind, maar kan wel helderheid verschaffen in de vraag hoe het komt dat eeneiige tweelingen soms verschillen in hun aanleg voor allerlei complexe aandoeningen. Zelfs bij aandoeningen die in hoge mate erfelijk bepaald zijn, zoals schizofrenie, astma, autisme of diabetes, zijn er toch altijd veel eeneiige tweelingen van wie de een de ziekte wel heeft en de ander niet. Bij veel van deze ziekten is het zelfs zo dat er meer discordante (de een wel ziek, de ander niet) zijn dan concordante (allebei ziek) eeneiige tweelingparen zijn. Door deze tweelingparen te onderzoeken op verschillen in methyleringspatronen die samenvallen met de ziektediscordantie, kunnen we misschien de genetische oorzaak hiervan ontdek-

ken. Het is van belang om hierbij te benadrukken dat het er niet in de eerste plaats om gaat dat eeneiige tweelingen anders zijn dan niet-tweelingen, maar dat zij licht kunnen werpen op de oorzaken van zeldzame ziekten die onder de gehele bevolking voorkomen. Het is zeer waarschijnlijk dat dezelfde mechanismen die bij eeneiige tweelingen tot discordantie leiden, ook verantwoordelijk zijn voor de talloze aandoeningen die 'willekeurig' optreden onder de bevolking, zonder dat er sprake is van een duidelijke familiale oorzaak.

Voor aandoeningen die al bij de geboorte bestaan of zich in de vroege jeugd openbaren, is het waarschijnlijk dat verschillende methyleringspatronen die verantwoordelijk zijn voor discordantie bij eeneiige tweelingen op toeval berusten en dat er geen oorzaak vanuit de omgeving kan worden vastgesteld. Bij ziekten die pas later ontstaan, zoals hart- en vaatziekten of kanker op volwassen leeftijd, is het mogelijk dat de afwijkende methylering van ziektegenen wel is veroorzaakt door externe omgevingsfactoren, zoals vet eten of roken. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de methylering en demethylering van genen de weg vormt waarlangs de omgeving van invloed is op de ziekteuitkomst. Het moge duidelijk zijn dat de oorzakelijke verbanden uitermate complex zijn en er zullen dan ook ingenieuze onderzoeksmethoden nodig zijn om erachter te komen wat oorzaak is en wat gevolg, maar vaststaat dat eeneiige tweelingen daarbij een belangrijke rol zullen spelen.

Een ander terrein dat hiermee samenhangt en steeds meer wetenschappelijke belangstelling krijgt, is de interactie tussen genotype en omgeving. Het gaat hier om het gegeven dat mensen met verschillende genotypen verschillend reageren op dezelfde omgevingsinvloed. Daar zijn een aantal opmerkelijke voorbeelden van bekend. In een onderzoek in het Nieuw-Zeelandse Dunedin bleek dat jongens die in hun jeugd mishandeld waren, een significant grotere kans hadden om als jongeman asociaal gedrag te ontwikkelen als zij één bepaalde vorm van het monoamineoxidase-gen (MAO) hadden dan wanneer zij die niet hadden. Uit hetzelfde onderzoek bleek dat jongeren die heel moeilijke gebeurtenissen hadden meegemaakt, zoals het overlijden van een dierbare, echtscheiding of het verlies van een baan, een veel grotere kans hadden om een ernstige depressie te ontwikkelen als zij de SS-vorm van het serotonine-transportergen (SERT) meedroegen dan als zij het LL- of SL-genotype hadden. Naar aanleiding van deze bevindingen wordt nu zowel in de psychiatrie als op andere terreinen van de geneeskunde naarstig gezocht naar andere voorbeelden van gen-omgevingsinteractie. Het belang daarvan is dat dit nieuwe mogelijkheden kan opleveren voor preventieve maatregelen of behandelwijzen. Als men bijvoorbeeld van tevoren het MAO- of SERT-genotype van mensen zou weten, zou het bij een beperkte beschikbaarheid van middelen voor de hand liggen om de psychologische hulp en ondersteuning voornamelijk te richten op de kwetsbaardere genotypen.

Een specifieke variatie op dit thema is het terrein van de farmacogenetica, waarbij wordt onderzocht of bepaalde geneesmiddelen alleen werkzaam zijn bij mensen met bepaalde genotypen. We weten allemaal dat het mogelijk is dat de medicijnen die we voor een bepaalde aandoening krijgen voorgeschreven, bij ons niet werken, ook al hebben zij een bewezen gemiddeld effect voor de algemene bevolking. Het zou mooi zijn als we iemands genotype konden vaststellen voordat hem/haar een medicijn wordt voorgeschreven en dat een persoon alleen de medicijnen krijgt die het beste bij hem/haar passen. Dat is het nieuwe terrein van de persoonsgebonden geneeskunde die in de toekomst waarschijnlijk een ommekeer in de gezondheidszorg teweeg zal brengen.

Op dit fascinerende nieuwe gebied van de geneeskunde kunnen tweelingen een belangrijke rol vervullen. Door een bepaalde aandoening, bijvoorbeeld een hoge bloeddruk of astma, te onderzoeken bij een tweeling waarvan de voor die aandoening relevante genen in kaart zijn gebracht, kunnen we niet alleen zien of mensen met een bepaald genotype een hoger risico hebben op die aandoening, maar ook of mensen met een bepaald genotype gevoeliger zijn voor omgevingsfactoren. Eeneiige tweelingen met dergelijke genotypen kunnen dan sterk van elkaar verschillen in bijvoorbeeld bloeddruk of cholesterolniveau. Door de identificatie van dergelijke genen kan worden bepaald welke genotypen het meeste baat hebben bij bijvoorbeeld lichaamsbeweging, gedragstherapie of medicatie. Het belang van deze benadering ligt dus niet alleen in het identificeren van de genen die bepaalde aandoeningen veroorzaken en ons wijzen in welke richting we de oplossing moeten zoeken. Door met behulp van een tweeling genen in kaart te brengen die gevoeliger zijn voor omgevingsinvloeden kunnen wij ook gericht de mensen behandelen van wie het genetische risico zich het beste laat beïnvloeden.

Volgens sommigen opent de nieuwe genetica afschrikwekkende mogelijkheden om met behulp van genetische manipulatie mensen te klonen of monsters van Frankenstein in het leven te roepen. Nog los van de puur technische belemmeringen op dit punt is het in een democratische samenleving met een open wetenschapsbeoefening nauwelijks voor te stellen dat dergelijke projecten gefinancierd of ethisch goedgekeurd zouden worden. Veel meer voor de hand liggend zijn de gunstige resultaten: dat mensen hun genetische profiel voor een bepaald ziekterisico in kaart kunnen laten brengen en de informatie kunnen gebruiken om bepaalde keuzes te maken, bijvoorbeeld door meer lichaamsbeweging te nemen of hun dieet of andere leefgewoonten aan te passen als zij een gen meedragen dat bij een verkeerde omgevingsinvloed een hoger risico oplevert.