

Gezondheid gen & omgeving

J.P.M. GERAEDTS

J.P. VANDENBROUCKE

E.J.C. DE GEUS, D.I. BOOMSMA, J.F. ORLEBEKE

W.H.M. SARIS

H.J.M. THEUNISSEN

G.M.W.R. DE WERT



Cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij

21e jaargang, nr. 1, november 2001

Abonnementen en bestellingen:
Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij
Postbus 2046, 3440 DA Woerden
Tel. 0348 - 689 318

De cahiers verschijnen viermaal per jaar.
Van de reeds verschenen cahiers zijn de meeste uitgaven
nog verkrijgbaar. Zie hiervoor de inlegkaarten in dit cahier
of vraag de catalogus aan op bovenstaand adres.

De redactie van dit nummer berust bij:
prof. dr. J.P.M. Geraedts (voorzitter)
mw. drs. E.J. Birfelder (eindredactie),
mw. drs. G.T. Hartman (research/publiciteit),
prof. dr. J.P. Vandenbroucke

Het bestuur van de stichting bestaat uit:
prof. dr. D.W. van Bekkum (voorzitter),
prof. dr. H.M. Dupuis,
prof. dr. J.P.M. Geraedts,
prof. dr. J. Joosse,
prof. dr. J.A. Knottnerus
prof. dr. W.J. Rietveld,
prof. dr. D. de Wied,
prof. dr. P.R. Wiepkema (penningmeester).

Erevoorzitter is Z.K.H. Prins Claus.

Directrice is mw. drs. E.J. Birfelder.

© Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij.

ISBN 90-73196-28-0

Dit Cahier is het laatste van zes Cahiers van het project
"Chronische ziekten, biowetenschappelijke en maat-
schappelijke aspecten", waarvan de voorbereiding is
gefinancierd door het voormalige Praeventiefonds.

Illustraties:

Wim Dolk/Astma Fonds (omslag, pag. 6)
The Welcome Trust (pag. 8, 30, 33, 38, 46)
Afdeling Biologische Psychologie VU (pag. 14, 16, 19, 20, 22)
Ron Slagter (pag. 26, 34, 52)
H.J.M. Theunissen (omslag, pag. 40, 41)
Reid, Geleijnse & Van Tol (pag. 42, 48)

Lay-out en druk: Drukkerij Groen BV, Leiden.

GEZONDHEID, GEN & OMGEVING

INHOUD

	VOORWOORD	2
	J.P.M. Geraedts	
	Kader: Nature <i>en</i> Nurture	4
1	OMGEVING, GEN EN GEZONDHEID	7
	J.P. Vandenbroucke	
	Extra kaders: Sterfte bij familiale hypercholesterolemie door de eeuwen heen “De pil” en de factor V Leiden mutatie in het ontstaan van veneuze trombose	10 12
2	TWEELINGEN, GENEN, OMGEVING EN GEDRAG	15
	E.J.C. de Geus, D.I. Boomsma, J.F. Orlebeke	
	Extra kaders: Nederlands Tweeling Register Roken en drinken van tweelingkinderen en hun ouders Het Oost-Vlaams Meerlingen Register	17 22 24
3	VOEDING, GENEN EN GEZONDHEID	27
	W.H.M. Saris	
	Extra kader: Genotype en cholesterol	32
4	GENEESMIDDELEN, GENEN EN GEZONDHEID	35
	H.J.M. Theunissen	
	Extra kaders: Functional genomics Bio-informatica Genomics	36 39 40
5	GENETISCHE GENEESKUNDE EN ETHIEK	43
	G.M.W.R. de Wert	
6	FARMACOGENETICA EN ETHIEK	50
	G.M.W.R. de Wert	



VOORWOORD

Op 26 juni 2000 maakten de Amerikaanse president Bill Clinton en de Britse premier Tony Blair gezamenlijk bekend dat (de ruwe versie van) het genoom van de mens ontrafeld was. Het in kaart brengen van de erfelijke informatie van de mens en tal van andere organismen werd gestart in 1988. De afronding van het Human Genome Project vond eerder plaats dan men op basis van de meest optimistische prognoses kon voorzien. Lange tijd ging men ervan uit pas in 2005 klaar te zijn. Op 12 februari 2001 kondigden Craig Venter van het Amerikaanse bedrijf Celera en Francis Collins, de leider van een consortium van academische laboratoria, de daadwerkelijke voltooiing van het project aan. In dezelfde week publiceerden de tijdschriften Nature (Brits) en Science (Amerikaans) in dikke nummers een geweldige hoeveelheid gegevens over het genoom, de genetische informatie die daaruit afgeleid kan worden en de betekenis ervan.

De resultaten van het Human Genome Project zijn niet alleen van historisch of wetenschappelijk belang. De vraag is nu wat men er verder mee gaat doen.

Bio-informatica

De meest verrassende bevinding van het genoomproject is het aantal genen waarover een mens blijkt te beschikken. Tot voor kort nam men aan dat dit aantal in de buurt van de 100.000 zou liggen. Nu is vastgesteld dat het om "slechts" 30.000 tot 40.000 genen gaat. De mens heeft dus nauwelijks meer genen dan de muis en slechts 2 tot 3 keer zoveel als het bekende fruitvliegje *Drosophila melanogaster*.

Het aantal genen zegt overigens helemaal niets over het aantal eiwitten dat daarvan afgeleid kan worden. In totaal zal het gaan om enkele honderdduizenden eiwitten. Dit alles heeft te maken met de wijze waarop de weg van gen tot eiwit wordt afgelegd. De voor een eiwit coderende DNA-sequentie (exonen van een gen) wordt in de meeste gevallen onderbroken door stukken niet coderend DNA (intronen). Op een subtiele manier blijken wefelsels van elkaar te verschillen in de manier waarop de exonen in het DNA van hun cellen met elkaar gecombineerd worden. In



sommige gevallen worden naast de intronen ook een of meer exonen verwijderd bij de vorming van het 'recept' (mRNA) dat als uitgangspunt dient voor de eiwitsynthese. Door de ingrediënten van het basisrecept op diverse wijzen te combineren kan een gen de code leveren voor diverse eiwitten. Daarnaast zijn er ook nog andere verschillen in genexpressie; vooral van belang is het onderscheid tussen de genen, die in iedere cel tot expressie kunnen komen, en de genen, die dit alleen doen in bepaalde gedifferentieerde cellen. Deze variaties ontstaan tijdens de embryonale ontwikkeling van de mens en resulteren in verschillen bij de aanmaak van eiwitten voor wat betreft tijd en plaats.

Wanneer het gaat om de relatie tussen erfelijke aanleg en gezondheid, kan niet worden volstaan met de gegevens die het genoomproject nu heeft geleverd over de DNA-sequentie of de genen. Deze genetische informatie is van belang om te weten welke recepten het genoom bevat. Nu willen wij weten welke eiwitten gemaakt worden en in welke hoeveelheden dat gebeurt door rechtstreekse analyse van de genexpressie. Met name bij het onderzoek naar de effecten van de omgeving op het traject van gen tot eiwit is zo'n analyse van grote betekenis.

Het meten van verschillen in genexpressie tussen cellen, weefsels of organen is mogelijk dankzij de geavanceerde apparatuur die daartoe gedurende de afgelopen jaren is ontwikkeld. Met behulp van zogenoemde DNA-chips of DNA micro-array's kan men de expressie van duizenden genen tegelijk onderzoeken. De analyse van de bergen aan gegevens die op deze manier verkregen worden is echter niet eenvoudig. In de biowetenschappen heeft een nieuw vakgebied zich hiervoor aangediend, genaamd de bio-informatica (zie ook pagina 39).

Genetica en geneeskunde

De versie van het genoom die nu beschikbaar is beslaat weliswaar een zeer groot gedeelte ervan, maar is zeker nog niet compleet. Bovendien betreft het niet het genoom van de mens of zelfs van één mens, maar gaat het om een compilatie van delen van de genomen van een aantal

mensen. Een van de meest interessante vervolgstudies is het in kaart brengen van de genetische variatie van de gehele mensheid. De vraag is wat de betekenis van die variatie is voor gezondheid en ziekte. Het gaat hierbij om onderzoek naar de verschillen in de DNA-sequentie, die direct of indirect samenhang vertonen met ziekte. Deze kunnen rechtstreeks bijdragen, al dan niet in samenhang met andere genetische verschillen of omgevingsinvloeden, wanneer zo'n verschil in de DNA-sequentie tot uiting komt tijdens de eiwitsynthese. Een bepaald eiwit wordt bijvoorbeeld niet gemaakt of in te kleine dan wel te grote hoeveelheden.

Ze kunnen ook langs een meer indirecte weg samenhang vertonen met ziekte, bijvoorbeeld doordat ze samen met een nabij gelegen mutatie overerven. In dat geval is sprake van zg. polymorfismen. Aangenomen mag worden dat het DNA van elk individu vele duizenden basenparen verschilt van dat van andere individuen in dezelfde bevolkingsgroep. Over het hele genoom van 3 miljard basenparen is er sprake van een verschil bij zeker 1 op de 1000 basenparen. In de coderende gebieden van de genen zijn minimaal 1 op de 10.000 basenparen verschillend. Deze verschillen zijn verantwoordelijk voor een groot deel van de fenotypische variatie tussen individuen. Ze kunnen een grote rol spelen bij het ophelderen van de complexe wisselwerking tussen genen en omgeving als het om ziekten gaat uit de groep die hieronder als derde besproken wordt.

Erfelijke afwijkingen worden gewoonlijk in drie groepen onderverdeeld. Een ziekte wordt ingedeeld in de eerste groep op basis van de diagnose van chromosoomafwijkingen. Door microscopisch onderzoek kan men het aantal of de structuur ervan vaststellen. Deze afwijkingen worden vaak aangetoond kort na de bevruchting en tijdens de vroeg embryonale ontwikkeling. Veelal leiden ze tot sterfte voor de geboorte.

Onder de tweede groep vallen duizenden ziekten die volgens de wetten van Mendel overerven. Deze berusten op enkelvoudige mutaties van het DNA. Ze komen, op enkele uitzonderingen na, zelden voor in de bevolking.

In februari 1908 was er een bijeenkomst van de Royal Society of Medicine in Londen met als thema “de rol van Mendelisme bij ziekten”. Hier werd een levendige discussie gevoerd tussen de vertegenwoordigers van twee scholen, namelijk die van de Mendelians en de Biometricians. De strijd eindigde onbeslist. Naar aanleiding van de discussie die avond stapte een van de aanwezigen naar de statisticus Hardy in Cambridge, die met een eenvoudige formule aantoonde dat de Mendeliaanse visie en de biometrische benadering elkaar niet (zoals werd gedacht) uitsluiten. Biometrie en Mendelisme bleken twee kanten van dezelfde munt.

U weet allen wie Mendel was, maar waar kwamen die biometristen nu eigenlijk vandaan? De biometrische school was voor 1900 gesticht door Galton en bestond dus al ruim voordat de wetten van Mendel in 1900 werden herontdekt. Galton berekende correlaties tussen ouders en kinderen als maat voor de erfelijkheid van geselecteerde kenmerken. Op basis van deze gegevens kwam Galton tot zijn “law of ancestral heredity”. Deze hield in, dat kinderen gemiddeld voor de helft op hun ouders lijken, voor een kwart op hun grootouders en zo verder. De biometristen waren in feite niet bijzonder geïnteresseerd in een eenvoudig verklaringsmodel, zoals dat van Mendel. Ze bestudeerden de complexe relaties tussen allerlei meetbare kenmerken van de mens, zoals lengte enerzijds en erfelijke aanleg anderzijds. Hiertoe ontwikkelden de biometristen nieuwe statistische methoden, met name de regressie (Galton), de chi-kwadraat toets (Pearson) en de Fisher exact test. Zo legden de biometristen in maat en getal vast wat de relaties zijn tussen erfelijke en omgevingsfactoren en verschillende kenmerken (en ziekten) bij de mens. Het

was Galton die al in 1869 de termen “Nature en Nurture” tegenover elkaar zette. Galton stelde vast dat erfelijkheid een rol speelde bij veel van de kenmerken die hij onderzocht. Hij beschreef de relatie tussen Nature en Nurture als volgt: “Wanneer de omgevingsfactoren tussen personen niet teveel verschillen, dan is de bijdrage van de natuur (Nature) veel sterker dan die van de omgeving (Nurture)”. Laten we hier eens even bij stil staan. Is hier geen sprake van een open deur? En koos Galton daarmee voor Nature en tegen Nurture, zoals wel eens wordt beweerd? Het punt is natuurlijk dat de variatie tussen personen sterk genetisch bepaald kan zijn, terwijl het kenmerk (of de ziekte) voor de populatie als geheel vooral door omgevingsfactoren is bepaald. De (door Galton bestudeerde) lichaamslengte kan hier als voorbeeld dienen. Variatie in lengte bleek in Galton’s studie sterk door erfelijke factoren bepaald. Kleine ouders, kleine kinderen; grote ouders, grote kinderen. De heritability was 83%. Een duidelijke overwinning van Nature op Nurture zou je zo zeggen. Toch is dat niet het hele verhaal. De gemiddelde lengte (voor mannen) was in Galton’s tijd ongeveer 170 centimeter, met een spreiding van 153 tot 188 centimeter. We hoeven alleen maar naar het Nederlands volleybalteam te kijken om te zien dat er in de westerse wereld sindsdien het een en ander is veranderd. Anders gezegd, de lengte die Galton onderzocht (en die hij voornamelijk genetisch bepaald vond), is in deze eeuw door veranderde omgevingsfactoren (onder andere door betere voeding) meer verschoven dan alle genen bij elkaar 100 jaar geleden konden. Wat is nu belangrijker voor iemands lengte: zijn genen of zijn omgeving?

Bron: Brunner, H.G., Mendel of biometrie? Oratie. *Nijmegen: KUN, 1999.*

Voor de families met zo'n ziekte is de belasting echter zeer groot door de kans op het voorkomen ervan bij verscheidene familieleden en de kans op herhaling bij een volgende zwangerschap. Voorbeelden van deze inmiddels bijna "klassieke" monogene ziekten zijn de ziekte van Huntington (dominant), de taaislijmziekte of cystische fibrose (recessief) en hemofilie (X-chromosomaal).

In de derde groep zitten de ziekten die veel vaker voorkomen. Het erfelijkheidspatroon is onduidelijk, omdat de wetten van Mendel niet opgaan. Dat er een genetische component is kan onder andere worden afgeleid uit het feit dat de kans op het optreden van deze ziekten bij eerste- en tweedegraads verwanten van een patiënt groter is dan de gemiddelde kans voor de bevolking. Ook zullen eenzijdige tweelingen vaker tegelijk zo'n ziekte hebben dan twee-eiige. Deze polygene of multifactoriële aandoeningen worden veroorzaakt door een complexe interactie tussen (een of meer) genetische defecten en (een of meer) omgevingsfactoren.

Naar verwachting zal het in de nabije toekomst mogelijk worden de genetische component van dergelijke ziekten aan te tonen. Hierbij gaat het onder andere om hart- en vaatziekten, diabetes, astma, reuma en bepaalde vormen van kanker. Veel van deze aandoeningen zijn behandelbaar of kunnen zelfs compleet voorkomen worden, althans wanneer de genetische gevoeligheid ervoor in een vroeg stadium opgespoord kan worden. Als dit mogelijk is, blijft de genetische aanpak niet alleen bij het benaderen van families, maar kan er ook sprake zijn van een gerichte benadering van groepen uit de bevolking.

Tenslotte

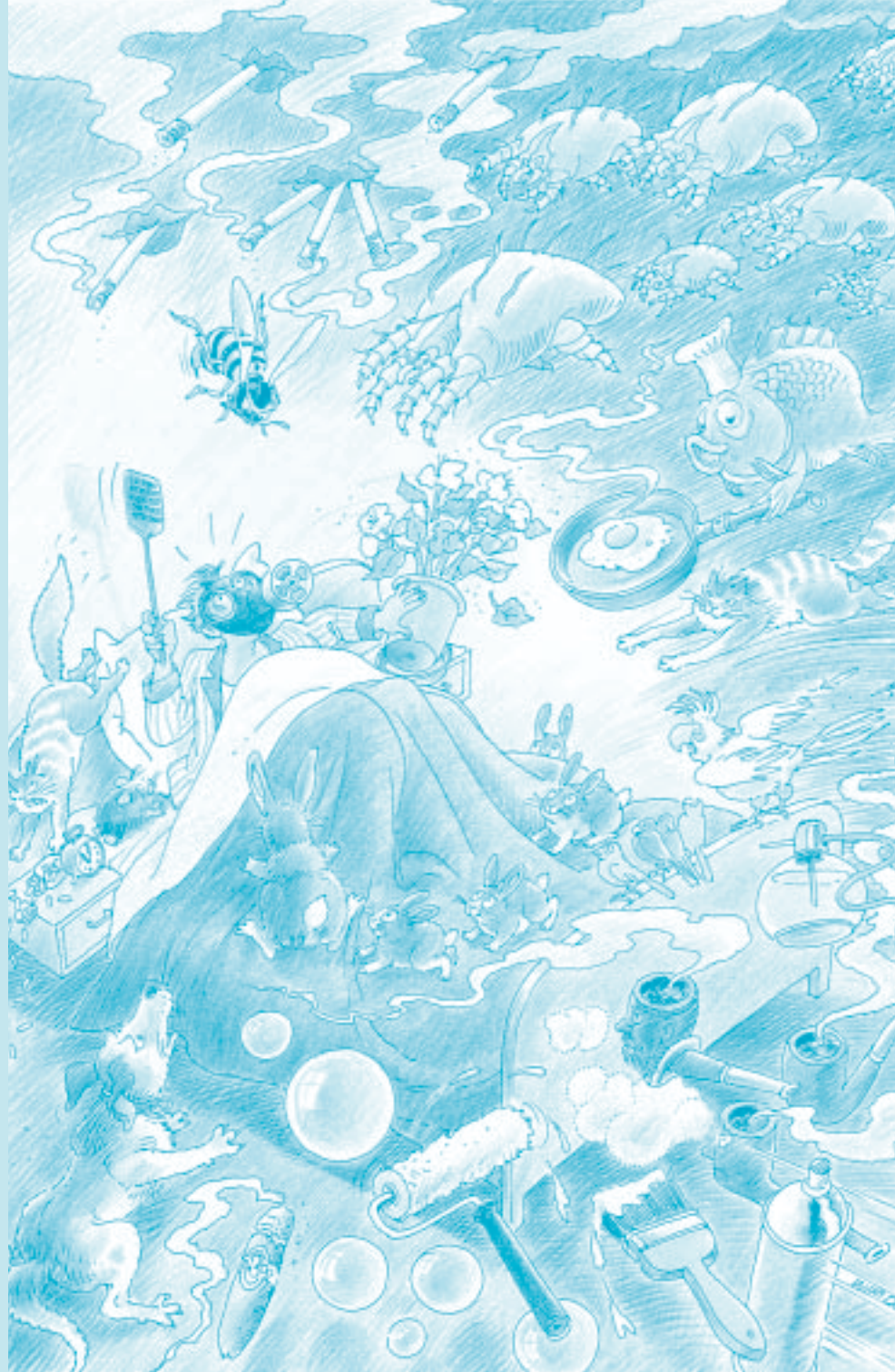
Het zal duidelijk zijn dat het fundamentele genomonderzoek van de afgelopen jaren het beginpunt vormt van volledig nieuwe ontwikkelingen op het terrein van gezondheid. Naast het genetisch onderzoek zullen ook de epidemiologie (zie hoofdstuk 1) en de gedragsgenetica (zie hoofdstuk 2) hun bijdrage leveren aan de kennisverwerving. Als omgevingsfactoren is in dit Cahier gekozen voor voeding (zie hoofdstuk 3) en geneesmiddelen (zie

hoofdstuk 4). Beide omgevingsfactoren kunnen zowel een positieve als een negatieve invloed uitoefenen. Veel welvaartsziekten zijn het gevolg van verkeerd of te veel voedsel. Men is bezig met de ontwikkeling van nieuwe voedingscomponenten en voedingsadditieven, zg. "functional foods".

Het onderscheid tussen deze voedingsmiddelen en de nieuwe geneesmiddelen zal bovendien vervagen. Verwacht wordt dat op basis van de bepaling van verschillen in genotype in de toekomst routinematig voorspeld kan worden wie baat zal hebben bij behandeling met bepaalde medicijnen en wie niet. Deze nieuwe richting in het erfelijkheidsonderzoek wordt de farmacogenetica genoemd. Er komt ongetwijfeld ook een uitbreiding van het arsenaal aan therapeutische mogelijkheden door de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Een meer rationeel proces van geneesmiddelenontwerp komt in zicht. De beste aangrijpingspunten en interacties tussen de doelwitmoleculen op celniveau en de geneesmiddelen zijn veel beter theoretisch voorspelbaar op basis van de nieuwe kennis over genen en eiwitten. Dat neemt echter niet weg dat de weg naar klinische toepassing vaak nog lang en onzeker zal blijven, ofschoon er steeds meer technieken beschikbaar komen om ook deze route beter begaanbaar te maken.

Ook al is nog veel onduidelijk, een ding is zeker: er staan de maatschappij ten gevolge van het Human Genome Project grote veranderingen te wachten. Daarbij kunnen ook ethische kanttekeningen geplaatst worden (zie de hoofdstukken 5 en 6). De informatie die in dit cahier is opgenomen kan de lezer helpen deze veranderingen beter voorbereid tegemoet te treden.

J.P.M. Geraedts, hoogleraar Genetica en Celbiologie, Universiteit Maastricht.



① Omgeving, gen en gezondheid

J.P.VANDENBROUCKE

J.P. Vandenbroucke studeerde geneeskunde en specialiseerde zich in de interne geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Leuven. Hij kreeg zijn epidemiologische opleiding als "Master of Science" aan de Harvard School of Public Health en promoveerde aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam bij H.A. Valkenburg. Sinds 1986 is hij hoogleraar klinische epidemiologie aan de Rijksuniversiteit Leiden en het Leids Universitair Medisch Centrum.

Het centrale thema van dit cahier is de paradox: hoe meer wij te weten komen over genetische invloeden op het ontstaan van ziekten, hoe belangrijker het wordt deze ziekten te voorkomen door in te grijpen in de omgeving. Deze gedachtegang is mede ontwikkeld door een "Genetics Working Group", bestaande uit personen die verbonden zijn aan verschillende Amerikaanse onderzoeksinstellingen die zich afvroegen hoe de bevindingen uit de "nieuwe genetica" vertaald konden worden in een verantwoorde maatschappelijke aanpak bij het voorkomen van ziekte. Zij bekeken de "nieuwe genetica" dus met de bril van de "klassieke epidemiologie" en vonden verrassende parallellen.

Ernstige erfelijke aandoeningen die onherroepelijk volgen uit de aanwezigheid van een monogene aandoening, hebben tot nu toe de basis gevormd van de successen in het genetisch onderzoek. Dat onderzoek is absoluut noodzakelijk geweest. Zonder dat zou de "nieuwe genetica" niet hebben bestaan. De ziekten die volgens dit patroon voorkomen, zijn elk op zich echter zeldzaam, en sterk familiair bepaald. Dit betekent dat de kennis over de genetische bijdrage aan het ontstaan van ziekten op het niveau van de bevolking beperkt is. De meest voorkomende chronische ziekten in onze samenleving worden veroorzaakt door een samenspel van verschillende genetische en omgevingsfactoren. Dat geldt zowel voor de ziekten waaraan de meeste mensen doodgaan (hart- en vaatziekten, kanker) als voor de ziekten die de kwaliteit van het leven aantasten (reuma, psychische stoornissen). Als voor elk van deze ziekten zowel genetische als omgevingsfactoren een rol spelen, zal iedere genetische factor op zich het risico op de chronische ziekte slechts matig verhogen. Bovendien kan de ziekte ook ontstaan zonder dat de betreffende genetische factor aanwezig is. Een voorbeeld op het terrein van de hart- en vaatziekten moge dit verduidelijken. Een hoog cholesterolgehalte in het bloed verhoogt het risico op hart- en vaatziekten. Slechts een gedeelte van deze cholesterolverhoging

CHROMOSOME 1

Size: 280 Mb

Largest human chromosome; about 10 per cent of the genome.

Sequenced by: the Sanger Centre

Number of genes: 2968

Interesting genes

Factor V

A key factor in the blood-clotting cascade. About 5 per cent of Europeans are carriers of the Factor V Leiden mutation, a risk factor for venous thrombosis.

Rhesus D

Determinants of the Rhesus blood factor system. Gene codes for proteins found on the surface of red blood cells. Particularly important during pregnancy.

Presenilin-2

Associated with inherited early-onset Alzheimer's disease. Defect leads to build-up of amyloid beta protein in the brain.

Hereditary prostate cancer 1

Accounts for about 1 in 500 cases of prostate cancer.

LEFTY A and LEFTY B

Animals show left-right asymmetries (such as in the position of heart and spleen). Situs inversus is a disorder in which normal asymmetry is mirror-image reversed. *LEFTY A* and *LEFTY B* are human equivalents of mice genes implicated in development of asymmetry.

heeft een genetische basis. Lang niet alle patiënten met hart- en vaatziekten hebben een verhoogd cholesterolgehalte; men kan hart- en vaatziekten ook ontwikkelen ten gevolge van een verhoogde bloeddruk en het roken van sigaretten. Tevens is een verhoogd cholesterolgehalte in het bloed niet noodzakelijkerwijs genetisch bepaald, maar kan ook louter door omgevingsfactoren tot stand komen. Een genetische factor die leidt tot een verhoogd cholesterol vertoont dus wel een samenhang met de ziekte, maar de risicoverhoging is complex en kan er niet uitsluitend aan worden toegeschreven.

Erfelijke ziekten, die eenvoudig volgens de wetten van Mendel overerven, kan men vaak niet met medicijnen behandelen. In een aantal uitzonderingsgevallen is behandeling mogelijk via bijvoorbeeld dieetmaatregelen (zie het voorbeeld PKU op pagina 28). Voor de toekomst is de hoop gevestigd op gentherapie voor de behandeling van ernstige ziekten die Mendeliaans overerven, zoals taaislijmziekte (cystische fibrose).

Voor de behandeling van de chronische ziekten waarbij een complexe samenhang met de erfelijke aanleg bestaat, lijkt het weinig waarschijnlijk dat gentherapie de eerste optie wordt. Wat wel tot de mogelijkheden kan gaan behoren is het zodanig veranderen van de omgevingsfactoren dat de ermee samenhangende gendefecten minder tot uiting kunnen komen.

In wezen wordt dit al toegepast wanneer men naast een cholesterolverlagend dieet vooral de nadruk legt op preventie van hart- en vaatziekten (rookgedrag, lichaamsbeweging) bij personen met een erfelijke vetzuurafwijking waarbij geen andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bestaan. Men zal de vetzuurafwijking niet onmiddellijk met medicijnen aanpakken, maar eerder trachten de andere risicofactoren laag te houden. Om op deze wijze om te kunnen gaan met de nieuwe genetica is in de eerste plaats nieuwe informatie nodig.

Drie soorten kennis

De eerste soort kennis die nodig is om via omgevingsfactoren het effect van genen op het ontstaan van ziekten te beïnvloeden, is kennis over "gen-omgevingsinteracties". Het uitpluizen van het samenspel tussen gen en omgeving in het ontstaan van ziekte vereist grootschalig epidemiologisch onderzoek. Veelal gebeurt dit door het verzamelen van een grote serie opeenvolgende onselecteerde patiënten met de ziekte die men wil bestuderen, bijvoorbeeld opeenvolgende patiënten met een hartinfarct op jonge leeftijd. Deze patiëntengroep zal men

vergelijken met een niet-zieke controlegroep die een afspiegeling vormt van de algemene bevolking. Dat is dus een heel andere benadering dan die van het koppelingsonderzoek uit de klassieke genetica, waarin men vooral families met verscheidene zieke familieleden verzamelt en tracht na te gaan waar, en op welk chromosoom het met de ziekte in verband gebrachte gen gelegen is.

Het eerste voordeel van de epidemiologische benadering is dat men gendefecten, die slechts een geringe verhoging van het bevolkingsrisico geven op het ontstaan van ziekten (relatieve risico's van minder dan 10-voudig of minder dan 5-voudig), eigenlijk efficiënter op kan sporen via onderzoek naar opeenvolgende ziektegevallen dan via het koppelingsonderzoek in families. Reden hiervoor is dat voor onderzoek naar genen met een klein effect op het ontstaan van de ziekte, een groot aantal families verzameld zou moeten worden met verscheidene zieke familieleden. Dat is veel moeilijker dan het vinden van opeenvolgende patiënten met de ziekte.

Het tweede voordeel van deze benadering is dat in eenzelfde onderzoekopzet ook de interactie tussen gen en omgeving bestudeerd kan worden. Men verzamelt immers opeenvolgende patiënten en controlepersonen van ongeveer dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht; daarbij kan men tegelijk ook leefgewoonten vergelijken. In een familieonderzoek daarentegen zijn de familieleden die niet ziek zijn ouder of jonger, van een ander geslacht of zelfs van een andere generatie, en zijn hun leefgewoonten daardoor al onvergelykbaar.

De tweede soort noodzakelijke kennis is het ontwikkelen van voorstellen voor genetische screening. Genetische screening is systematisch onderzoek ter vroege opsporing of uitsluiting van een erfelijke ziekte, de aanleg daarvoor of dragerschap van een aanleg die bij het nageslacht tot een erfelijke ziekte kan leiden. Screening op genetische aandoeningen kan op verschillende momenten worden uitgevoerd. Screening voor de zwangerschap is gericht op tijdige onderkenning van een verhoogde kans op het krijgen van kinderen met een ernstige, niet behandelbare aandoening. Genetic counseling kan dan de geboorte van ernstig gehandicapte kinderen voorkomen. Screening tijdens de zwangerschap kan om dezelfde reden worden uitgevoerd. Behalve het afbreken van de zwangerschap zijn er dan echter vaak weinig alternatieven om het risico te beperken. De pasgeborenen screening is vooral gericht op tijdige opsporing van een behandelbare aandoening. Momenteel worden de pasgeborenen gescreend op de ziekte fenylketonurie (PKU) en een schild-

klierziekte (CHT). Deze stofwisselingsziekten zijn immers behandelbaar middels dieetmaatregelen respectievelijk geneesmiddelen.

Screening op latere leeftijd tenslotte, betreft het vaststellen van de kans op het krijgen van een aandoening in de hoop dat deze kans via preventieve maatregelen beïnvloed kan worden. Het aanbod van genetische screening betekent voor de personen uit de doelgroep altijd dat zij beslissingen moeten nemen. Ook een besluit om niet deel te nemen kan gevolgen hebben.

De kennis over gen-omgevingsinteracties kan leiden tot gerichte interventies. Voor de ene ziekte kan dat een dieet zijn of het voorstel om een stofwisselingsaandoening te behandelen, voor de andere herhaalde medische screening. De derde soort kennis is het ontwikkelen van programma's om de invloed van gerichte interventies te evalueren, zowel wat betreft efficiëntie als wat betreft kwaliteit van uitvoering. Zijn interventies in de omgeving, bijvoorbeeld dieetmaatregelen, op basis van genetische kennis wel efficiënt? Klassieke epidemiologische kennis over evaluatie van het tot nu toe uitgevoerde bevolkingsonderzoek krijgt hier een nieuw leven: de voorwaarden waaraan screeningstests op genetische afwijkingen moeten voldoen om te leiden tot een maatschappelijk aanvaardbare interventie zijn immers een afspiegeling van de voorwaarden waarop vroege opsporing naar kanker of naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten de moeite waard zijn.

Tot slot

Het doordenken van de wijze waarop de mogelijkheden van de nieuwe genetica zich vertalen in maatschappelijk verantwoorde interventies leidt ertoe dat verschillende tot nu toe op zichzelf staande vakgebieden in de geneeskunde moeten samenwerken. Genetici moeten de taal en de onderzoekspopetten van de epidemiologie leren. Epidemiologen moeten genetisch onderzoek niet alleen begrijpen, maar ook enige "hands-on" ervaring opdoen; zij kunnen daardoor de begrippen uit hun vakgebied beter toepassen of eventueel aanpassen. Artsen zullen van genetici en epidemiologen moeten leren, terwijl deze laatsten bereid moeten zijn om te "leren leren" uit de ervaring van artsen en hun tegendraadse observaties bij individuele patiënten.

Literatuur:

Houry, M.J., From genes to public health: the application of genetic technology in disease prevention. Genetics Working Group. Am J Public Health. 1996 Dec; 86 (12): 1717 - 22. Review.

STERFTE BIJ FAMILIAIRE HYPERCHOLESTEROLEMIE DOOR DE EEUWEN HEEN

Dat een verhoogd cholesterolgehalte in het bloed een risicofactor is voor het ontstaan van hart- en vaatziekten in onze “moderne” samenleving, weet bijna iedereen. Ook weet men dat een verhoogd cholesterolgehalte erfelijk kan zijn. In families waarin ten gevolge van deze aanleg veel hart- en vaatziekten voorkomen zijn door erfelijkheidsonderzoek verschillende stoornissen van de vetzuurstofwisseling ontdekt. Een van de bekendste en ook meest voorkomende is Familiaire Hypercholesterolemie (afgekort FH). Eigenlijk is het een verzamelnaam voor stofwisselingsstoornissen op basis van een afwijking van de cholesterolreceptor op de levercel. Deze receptor zorgt normaal voor de opvang en verwerking van cholesterol uit het bloed. Door veranderingen in het gen dat codeert voor de receptor, kan die receptor minder efficiënt werken en blijft er meer cholesterol in het bloed. Dit hogere cholesterolgehalte is dan mede de oorzaak van het ontstaan van beschadigingen van de vaatwand waarop later stolsels ontstaan die de bloedtoevoer naar organen belemmeren, met zuurstofnood tot gevolg of zelfs het afsterven van een gedeelte van een orgaan (infarct).

Er bestaan verscheidene genetisch afwijkende cholesterolreceptoren. Samen komen ze bij ongeveer 1 op de 500 Nederlanders voor. Deze erfelijke afwijkingen moeten al lang bestaan, want anders zouden ze niet zo vaak kunnen voorkomen. De vraag is wat voor effect ze hadden in vroeger tijden toen onze voeding nog heel anders was (veel minder eiwitten en vet in de voeding), en er ook nog geen sigaretten bestonden; Bovendien zag het maatschappelijk bestel (mobiliteit, stress) er geheel anders uit.

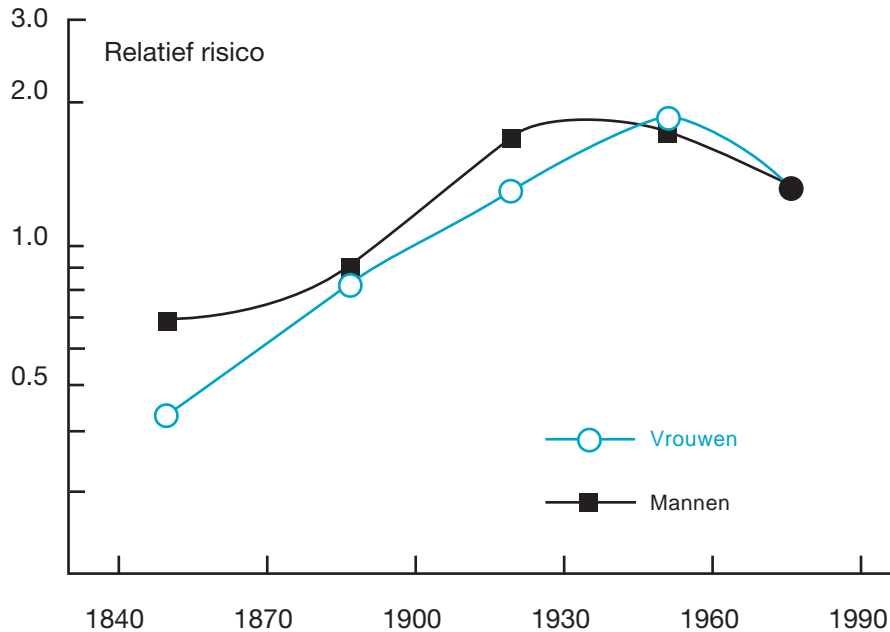
Onderzoekers uit Leiden en Amsterdam hebben getracht deze vraag te beantwoorden door “op te klimmen” in stambomen. Als men de beschikking heeft over hele grote stambomen, met verre verwanten met allemaal dezelfde afwijking, dan kan niet alleen van ouders, maar ook van grootouders en zelfs overgrootouders of betovergrootouders met zekerheid gesteld worden dat die de afwijking

ook hadden. Het principe is als volgt: stel dat je van twee volle neven op middelbare leeftijd weet dat zij allebei een verhoogd cholesterol hebben door toedoen van dezelfde FH afwijking. Omdat de aandoening dominant overerft, weet je ook dat telkens een van hun ouders (die broers of zussen waren, en wellicht al overleden) deze afwijking ook gehad moet hebben, met volledige 100 procent zekerheid, terwijl van hun gemeenschappelijke grootouders er minstens een van beiden de aandoening gehad moet hebben (de grootouders zijn dus in 50% van de gevallen drager geweest).

Je weet dus nu van een aantal mensen uit de negentiende eeuw of het begin van de twintigste eeuw dat ze drager waren van de FH afwijking. Gekend of onderzocht heb je deze mensen nooit; ze zijn vrijwel allen overleden. Wat je wel kan doen, is nagaan hoe lang ze hebben geleefd en of hun levensduur anders was dan die van andere mensen die in dezelfde tijd leefden (waarvan de meerderheid uiteraard die afwijking niet had). Als je dan de sterfte van de bevolking uit dezelfde tijd op 1 stelt, kan je telkens berekenen of er meer of minder mensen uit de FH families overleden. Dat is weergegeven in de grafiek op de pagina hiernaast.

Uiteraard is het zo dat de algemene sterfte rond 1900 hoger was dan nu. Maar, ter wille van de vergelijking stellen we de algemene sterfte telkens op 1. We leren dus uit de grafiek dat de verhoogde sterfte in FH families eigenlijk een recent fenomeen is: in de twintigste eeuw is de sterfte na een soort “epidemische” toename weer aan het afnemen.

Eigenlijk vertellen deze families ons het beeld van de “epidemie” van hart- en vaatziekten in de westerse bevolking. Hoewel hart- en vaatziekten altijd hebben bestaan (een gemummificeerde Egyptische hofdame van 3000 jaar geleden overleed duidelijk aan een hartinfarct), zijn zij pas een omvangrijk probleem geworden in de tweede helft van de twintigste eeuw. Mede dankzij bewustwording van het probleem is men toen gaan letten op voe-



ding, roken, beweging, behandeling van hoge bloeddruk en cholesterol. Mede daardoor is de frequentie van hart- en vaatziekten aan het eind van de eeuw weer afgenomen. De grafiek laat ons zien dat de toename en dus ook afname zich in het bijzonder heeft voorgedaan in FH-families. Zij waren als het ware het gevoeligst voor de veranderingen in hun omgeving, dwz. voor de maatschappelijke veranderingen in roken, eten, lichaamsbeweging, enz.

Sterker, in het verleden speelde het hebben van deze FH-afwijking vrijwel geen rol in de levensverwachting, zelfs integendeel: in de negentiende eeuw is de sterfte bij de FH dragers wat lager dan in de bevolking. Zou in tijden van weinig voeding het bezit van een gen dat je cholesterolgehalte in het bloed hoog houdt een voordeel zijn geweest? Voorlopig hebben we daar het raden naar.

De verklaring voor dit patroon is nog niet helemaal rond. Zeker is dat het niet simpelweg te wijten is aan het feit dat er in de negentiende eeuw of het begin van de twintigste

eeuw met name op jonge leeftijd meer mensen overleden aan andere ziekten. De sterftcijfers zijn verwerkt per leeftijdsgroep en het feit dat er in voorgaande leeftijden meer sterfte was speelt dus geen onmiddellijke rol.

Verder bleek uit vergelijking van de stambomen dat binnen de families er soms een hele tak was die het beter deed dan een andere. De verklaring was de emigratie van zo'n tak naar een land, waarin minder hart- en vaatziekten voorkwamen. Ook dit pleit voor het effect van omgevingsfactoren op de wijze waarin een genafwijking al dan niet tot uiting komt in ziekte.

Bron: Sijbrands, J.G., e.a., Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. BMJ 2001; 322: 1019 – 1023.

“DE PIL” EN DE FACTOR V LEIDEN MUTATIE

Dat de anticonceptiepil aanleiding kan zijn tot het ontstaan van veneuze trombose van het been en longembolie werd bekend in het begin van de jaren zestig, toen “de pil” pas op de markt was. Een huisarts die het nieuwe middel voor de eerste keer voorschreef merkte op hoe een jonge vrouw binnen enkele weken te kampen kreeg met een trombosebeen en longembolie. Hij achtte een mogelijke rol van dit nieuwe geneesmiddel niet uitgesloten en schreef over zijn waarneming een “brief aan de redactie” aan het medisch vakblad “The Lancet”. Na deze eerste melding kwamen er meer, waardoor een bloeiende tak van epidemiologisch onderzoek op gang kwam: jonge vrouwen die voor de eerste keer “de pil” gebruikten werden gevolgd in de loop van de tijd om te zien of het risico van veneuze trombose verhoogd was. Het totale risico bleef klein (minder dan 1 per 1000 per jaar), maar het was toch duidelijk verhoogd bij pilgebruiksters. Een probleem bij de interpretatie van deze gegevens was altijd dat er geen duidelijk mechanisme voorhanden was: de anticonceptiepil beïnvloedde de bekende stollingsparameters van het bloed, maar niet altijd in dezelfde richting, en ook niet altijd even sterk.

Eind 1993 vond de Zweedse onderzoeker Dahlbäck een nieuwe stollingsafwijking die erfelijk bleek te zijn. In een familie met veel onverklaarde veneuze trombose vond hij dat een van de terugkoppelingssystemen van de bloedstolling (het geactiveerde proteïne C dat in staat is om op gang gekomen stolling te remmen) onvoldoende werkte. Bij nader genetisch onderzoek in Leiden bleek dat dit probleem het gevolg was van een mutatie in het gen dat codeerde voor stollingsfactor V. Het proteïne C oefent zijn werking namelijk uit door de geactiveerde stollingsfactor V te “knippen” en zo te inactiveren. Uit epidemiologisch onderzoek bij grote aantallen patiënten met veneuze trombose bleek vervolgens dat ongeveer 1 op de 5 patiënten de gemuteerde factor V had, in tegenstelling tot de algemene bevolking waarin de gemuteerde factor bij ongeveer 1 op de 20 personen voorkomt. Daarmee was bevestigd dat deze gemuteerde factor V, later “Factor V Leiden” genoemd, een belangrijke erfelijke risicofactor is voor veneuze trombose. Op zich verhoogt het bezit van de

factor V Leiden het risico van veneuze trombose 5 tot 10 maal.

In hetzelfde Leidse onderzoek bleken enkele mensen ook homozygoot te zijn, d.w.z. de factor V Leiden mutatie van beide ouders gekregen hadden. Dat waren vrijwel uitsluitend vrouwen, die bijna allemaal “de pil” gebruikten. Dit leidde tot de gedachte dat de aanwezigheid van de tot-nogtoe onbekende erfelijke stollingsfactor wel eens de reden kan zijn dat juist deze jonge vrouwen, als zij de pil gebruiken, een diep veneuze trombose ontwikkelen. Om dit na te gaan werden de gegevens uit het Leidse onderzoek opnieuw geanalyseerd. Het voorkomen van zowel de factor V Leiden als het pilgebruik van jonge vrouwen met een eerste veneuze trombose, die niet zwanger waren en nog niet in de menopauze, werd vergeleken met dat van een controlegroep die bestond uit andere jonge vrouwen, veelal vrienden of kennissen van de patiënten (zie de tabel hieronder).

Onmiddellijk blijkt uit de tabel dat het voorkomen van de combinatie factor V Leiden en pilgebruik veel vaker voorkomt bij de patiënten met veneuze trombose dan bij de controlepersonen die een afspiegeling zijn van de algemene bevolking. In de tabel staan tevens de berekende relatieve risico's aangegeven, waaruit we leren dat pilge-

Groep	pil (-) fVL (-)	pil (+) fVL (-)	pil (-) fVL (+)	pil (+) fVL (+)
Patiënten	36	84	10	25
Controlepersonen	100	63	4	2
Relatief risico	1	3.7	6.9	34.7

Voorkomen van factor V Leiden mutatie (fVL) en pilgebruik bij jonge vrouwen met veneuze trombose, vergelijking met jonge gezonde vrouwen als controle.

Bron: aangepast uit Vandenbroucke JP, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 344:1453-57

IN HET ONTSTAAN VAN VENEUZE TROMBOSE

bruik “op zich” het risico van veneuze trombose ongeveer 4-voudig verhoogt en de factor V Leiden op zich ongeveer 7-voudig, doch de combinatie meer dan 30-voudig. Dit betekent dat het om een echte interactie tussen gen en omgeving gaat: pil en factor V Leiden versterken elkaars effect. Hoe dit precies in zijn werk gaat, is nog niet helemaal opgehelderd. Vast staat nu al dat gebruik van “de pil” ook aanleiding geeft tot een zekere (verworven) weerstand tegen geactiveerd proteïne C, en dus als het ware in het “verlengde” ligt van het effect van de factor V mutatie.

Interventie?

Bovenstaande gegevens zijn intussen door velen bevestigd, niet alleen voor veneuze trombose van het been, maar ook voor veneuze trombose van de hersenen en van de lever. De prangende vraag stelt zich vervolgens of deze kennis ertoe moet leiden om bij alle jonge vrouwen die “de pil” gaan gebruiken te kijken of zij draagster zijn van de factor V Leiden mutatie, en vervolgens pilgebruik af te raden aan alle draagsters.

Dit betekent dat men pilgebruik moet afraden aan ongeveer 5 procent van alle jonge blanke vrouwen; de factor V Leiden mutatie blijkt vrijwel niet voor te komen bij Aziatische of Afrikaanse vrouwen. Dat is een interventie met belangrijke consequenties voor de betrokkenen, ook met belangrijke maatschappelijke consequenties. Het is de vraag hoeveel “goed” men zou doen door een dergelijke maatregel. Zonder pilgebruik en zonder factor V Leiden zou ongeveer 1 op tienduizend jonge vrouwen een veneuze trombose krijgen. Ongeveer 1 op honderd zou daaraan overlijden; dus in totaal ongeveer 1 per miljoen. Pilgebruik verhoogt dat tot 4 per miljoen, factor V Leiden tot 7 per miljoen en beiden samen tot zowat 30 per miljoen. Het verschil tussen pilgebruikende en niet pilgebruikende vrouwen met factor V Leiden is ongeveer 23 per miljoen. Dit betekent dat men aan ongeveer vijftigduizend jonge vrouwen met factor V Leiden de pil zou moeten afraden om 1 overlijden te voorkomen. Aangezien het voorkomen van factor V Leiden in de bevolking ongeveer 5 procent is, zou men zowat 1 miljoen vrouwen moeten onderzoeken

om er vijftigduizend te vinden. Ter voorkoming van sterfte lijkt deze ingreep dus weinig nuttig.

Toch is uitgerekend dat als de prijs voor een test lager dan zo’n twintig gulden zou zijn, een louter financiële “kostenbaten analyse” voor een ziektekostenverzekeraar voordelig zou zijn. Tegenover de kosten van de test zou immers staan de winst uit hospitalisatiedagen, behandeling enz. van alle vrouwen met veneuze trombose (waarvan er maar 1 op honderd zal overlijden). Vervolgens zijn er ook nog de kosten van de zorg voor de complicaties zoals het post-trombosebeen waarmee bijna een kwart van de patiënten kampen. Wat niet is meegerekend, is de prijs van een minder efficiënte of aanvaardbare vorm van anticonceptie en eventuele ongewenste zwangerschap.

De situatie is uiteraard geheel anders wanneer een jonge vrouw verscheidene familieleden heeft met veneuze trombose of wanneer zij zelf ooit veneuze trombose heeft doorgemaakt. In dat laatste geval wordt gebruik van “de pil” bijna altijd afgeraden. In het eerste geval is het een goede reden om toch na te gaan of er zich in de familie erfelijke stollingsafwijkingen voordoen: niet alleen de factor V mutatie, maar ook andere mutaties of afwijkende stollingsparameters. Als een dergelijke afwijking wordt gevonden, kan met de jonge vrouw worden overlegd welk risico voor haar het zwaarst weegt. Ook als er geen afwijking in de familie wordt gevonden, doet zich eigenlijk hetzelfde probleem voor: tenslotte kunnen alle bekende stollingsafwijkingen bij elkaar ten hoogste de helft van de familiale vormen van trombose verklaren. Er zijn dus nog veel onverklaarde vormen van familiale trombose en het risico dat deze ook versterkt worden door pilgebruik is natuurlijk even sterk aanwezig. Uiteindelijk moet een individuele risicoafweging gemaakt worden, gebaseerd op de persoonlijke en familieziektegeschiedenis, waarin de bepaling van de mutatie een ondergeschikte rol blijft houden.

Literatuur: Vandenbroucke, J.P. e.a., Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001 May 17; 344 (20): 1527 -35.



② Tweelingen, genen, omgeving en gedrag

E.J.C. DE GEUS, D.I. BOOMSMA, J.F. ORLEBEKE ■

E.J.C. de Geus studeerde bewegingswetenschappen aan de Vrije Universiteit (VU) te Amsterdam. In 1992 promoveerde hij op een onderzoek naar de invloed van regelmatige lichaamsbeweging op fysiologische stressreacties en het risico op hart- en vaatziekten. Thans is hij als universitair hoofddocent Biologische Psychologie werkzaam bij de VU. Zijn onderzoek richt zich op de invloed van omgevingsfactoren (stress), leefstijl (sport) en genetische aanleg op hersenfunctioneren (cognities) en de geestelijke (angst, depressie) en lichamelijke gezondheid (hart- en vaatziekten).

D.I. Boomsma studeerde fysiologische psychologie aan de VU in Amsterdam en Behavior Genetics aan het Institute for Behavior Genetics in Boulder, Colorado. Aan de VU promoveerde zij op een onderzoek bij tweelingfamilies naar de erfelijkheid van cardiovasculaire risicofactoren. Zij is hoogleraar Biologische Psychologie aan de VU en hoofd van het Nederlandse Tweelingregister (NTR). Klassieke analyse van tweelingdata wordt door haar gecombineerd met moleculair genetische analyse. Zij ontving in 2001 de NWO-Spinoza prijs voor haar baanbrekende internationale werk in de gedragsgenetica.

J.F. Orlebeke is emiritus-hoogleraar Fysiologische Psychologie (VU). Hij heeft zich beziggehouden met de biologische basis van persoonlijkheidskenmerken en met de invloed van psychische factoren op het cardiovasculaire systeem. Sinds 1985 heeft hij deze onderwerpen bestudeerd in gedragsgenetisch perspectief. Hij zette samen met Boomsma in 1986 het NTR op.

Al heel lang houden onderzoekers in de geneeskunde, de biologie en de sociale wetenschappen zich bezig met de vraag of de individuele verschillen in eigenschappen zijn aangeboren of verworven (nature versus nurture). Als het om het menselijk gedrag gaat, zijn er steeds minder onderzoekers die menen dat alleen omgevingsinvloeden de vele verschillen tussen mensen kunnen verklaren. Dit is niet altijd zo geweest. In de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw lag, ingegeven door sociaal-maatschappelijke en politieke wenselijkheden, sterk de nadruk op de rol van omgevingsinvloeden. Dit blijkt ondermeer uit de destijds populaire programma's voor de verbetering van de schoolprestaties van kinderen uit achterstandmilieus. Inmiddels wordt de bijdrage van genen aan gedrag in brede kring erkend, maar er zijn vele complexe interacties tussen de genetische aanleg en omgevingsinvloeden. Ieder individu heeft een unieke combinatie van genen. Deze bevatten informatie voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel, die plaats heeft in continue samenspraak met talloze omgevingsinvloeden en ervaringen. Uiteindelijk resulteert dit in een volwassen individu met (gedeeltelijk) unieke ervaringen, eigenschappen en vaardigheden. Het gedrag van dit individu wordt van moment tot moment bepaald door die ervaringen, eigenschappen en vaardigheden, in combinatie met de specifieke situatie waarin het individu zich bevindt. Zowel genen als omgevingsinvloeden spelen daarbij dus een rol. In welke mate dit gebeurt is echter niet bekend. Toch moeten wij dat wel weten om stoornissen in gedrag zoals depressie, schizofrenie en angst beter te kunnen begrijpen en behandelen. Ook is die kennis van belang als wij invloed willen uitoefenen op gedrag met risico's voor de gezondheid zoals roken of te weinig bewegen. De twee meest gebruikte methoden om de grootte van de invloed van erfelijke en omgevingsfactoren op individuele verschillen in gedrag en andere eigenschappen te onderzoeken zijn het *adoptie-* en het *tweelingdesign*.



Het adoptiedesign

Als een zoon hetzelfde doet als zijn vader of als twee zussen erg op elkaar lijken, dan is dát gegeven op zich nog geen bewijs voor de invloed van genetische factoren. Immers, vader en zoon en de twee zussen kunnen op elkaar lijken, omdat ze hun genen (gedeeltelijk) delen, maar evengoed omdat zij aan dezelfde omgevingsinvloeden bloot staan (familie, school, buurt, enz). In het adoptiedesign worden de overeenkomsten in gedrag vergeleken tussen mensen, die niet genetisch met elkaar verwant zijn en in dezelfde omgeving opgroeien, en tussen mensen die wel genetisch verwant zijn, maar in een verschillende omgeving opgroeien. Daarbij wordt aangenomen dat zulke overeenkomsten in het eerste geval geheel aan de blootstelling aan dezelfde omgevingsinvloeden kunnen worden toegeschreven en in het tweede geval geheel aan de genetische overeenkomsten van de verwantschap. Een voorbeeld van zo'n onderzoek is het befaamde adoptie-onderzoek naar schizofrenie van de Amerikaan Leonard Heston. Het risico op schizofrenie in de totale bevolking is ongeveer 1 procent. Leden van families, waarin schizofrenie reeds bij een van hun verwanten voorkomt, lopen meer risico: 13 procent van de kinderen met een schizofrene ouder krijgt zelf ook schizofrenie. Dat is dus dertien keer zoveel! In dit onderzoek werd de oorzaak duidelijk: van 47 kinderen van schizofrene moe-

ders die direct na de geboorte bij hun moeder waren weggehaald en door een ander gezin waren geadopteerd, bleken er 5 (bijna 11 procent) zelf ook de ziekte te krijgen. Bij 50 adoptiekinderen van niet-schizofrene ouders was er niet één die later schizofrenie kreeg. Dit onderzoek toonde aan dat het hogere risico voor kinderen met een schizofrene ouder dus niet of nauwelijks aan de manier ligt waarop ouders, met name moeders, met hun kinderen omgaan, iets dat psychiaters tot in de jaren zestig vaak dachten. Schizofrenie komt in families voor vanwege "gedeelde genen" en niet vanwege een "gemeenschappelijke omgeving". Dit onderzoeksresultaat is nadien vele malen bevestigd in onderzoek met een andere opzet: het tweelingdesign.

Het tweelingdesign

Eeneiige (of monozygote) tweelingen ontstaan als een embryo zich, om nog steeds onbekende redenen, in tweeën splitst vóór innesteling in de baarmoederwand. Dit soort tweelingen zijn genetisch identiek en zijn dus altijd van hetzelfde geslacht. Twee-eiige (of dizygote) tweelingen ontstaan na een dubbele eisprong bij de moeder en zijn genetisch gezien niet meer verwant dan gewone broers en zusters, dat wil zeggen dat ze gemiddeld 50 procent van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk hebben. De eigheid (zygositeit) van tweelingen kan be-

trouwbaar worden vastgesteld op grond van overeenkomsten in bloedgroepen of DNA, maar ook een schatting op grond van uiterlijke kenmerken geeft vaak (in ongeveer 95 procent van de gevallen) een goed resultaat.

Bij tweelingonderzoek gaat men na in hoeverre tweelingen een bepaalde eigenschap gemeen hebben (of in vaktermen: er wordt gekeken naar de binnen-paar overeenkomsten bij tweelingen, vaak uitgedrukt in correlaties). Als twee-eiige tweelingen een grotere binnen-paar overeenkomst hebben voor een eigenschap dan twee willekeurige gepaarde personen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht dan wijst dat op familiale invloeden op die eigenschap. Familiale invloeden kunnen genetisch van aard zijn, de tweelingen delen immers 50% van hun genen. Familiale invloeden kunnen ook gedeelde omgevingsinvloeden zijn, tweelingen delen ook de gezinsomstandigheden, de buurt en vaak ook de school en vriend(innet)jes. Om de invloeden van de gedeelde omgeving en de genetische aanleg te scheiden, worden vervolgens de binnen-paar verschillen van twee-eiige tweelingen vergeleken met die van eeneiige tweelingen. Als nu bijvoorbeeld de gemiddelde overeenkomst van een bepaalde eigenschap van beide leden van een twee-eiige tweeling hetzelfde is als bij de leden van een eeneiige tweeling, is deze binnen-paar overeenkomst volledig toe te schrijven aan gedeelde omgevingsinvloeden. In dit geval heeft het feit dat de genetische overeenkomst tussen eeneiige tweelingen 100 procent is en die tussen twee-eiige tweelingen 50 procent, namelijk geen enkel verschil uitgemaakt. Indien de binnen-paar overeenkomsten bij eeneiige tweelingen wel significant groter is dan bij twee-eiige tweelingen, moet dit worden toegeschreven aan het verschil in genetische overeenkomst.

De verschillen in de binnen-paar overeenkomsten bij beide soorten tweelingen geeft ons een maat voor de erfelijkheid van een bepaalde eigenschap, ofwel voor de mate waarin de individuele verschillen in een bepaalde eigenschap toegeschreven kunnen worden aan de erfelijke aanleg.

Tenslotte kan de mate waarin unieke ongedeelde omgevingsinvloeden een rol spelen bij het hebben/ontwikkelen van een bepaalde eigenschap worden bepaald. Dit gebeurt aan de hand van de binnen-paar verschillen in die eigenschap bij eeneiige tweelingen uit hetzelfde gezin. Verschillen in een eigenschap tussen eeneiige tweelingen zijn niet toe te schrijven aan genetische en gedeelde omgevingsinvloeden, want die zijn voor beide leden van het tweelingpaar hetzelfde. Zij berusten volledig op unieke omgevingsinvloeden.

NEDERLANDS TWEELING REGISTER

In Nederland worden tweemaal zoveel twee-eiige als eeneiige tweelingen geboren. Het aantal geboorten van eeneiige tweelingen is in de hele wereld ongeveer gelijk: 4 op de 1000 geboorten. Twee-eiige tweelingen komen het meest voor in Afrika (16 op de 1000 geboorten) en Europa (8 op de 1000 geboorten), maar relatief zelden in Japan en China (2 op de 1000 geboorten).

Ten behoeve van het gedragsgenetisch onderzoek is in 1986 bij de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit het Nederlands Tweeling Register (NTR) opgericht. In dit register worden namen en adressen bijgehouden van tweelingen en/of hun ouders die bereid zijn mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek.

Sinds 1986 doen in Nederland bijna de helft van alle pasgeboren Nederlandse tweelingen mee. Medio oktober 2001 waren totaal 25.671 jonge twee- of meerlingparen in het register opgenomen. Van de deelnemende tweelingen worden met behulp van vragenlijsten gegevens verzameld bij inschrijving (kort na de geboorte) op twee-, drie-, vijf-, zeven-, tien- en twaalfjarige leeftijd. Dit betreft zwangerschaps- en bevallingsgegevens, geboortegewicht en lengte, groeicurve van de tweeling, borstvoeding, crèche, (probleem)gedraglijst, motorische ontwikkeling, medische gegevens, sociaal-economische status ouders, en – bij subgroepen – intelligentie, aandacht en concentratievermogen, hersenactiviteit, reactiesnelheid, hartslag en hormonen.

In 1990 is met medewerking van de Nederlandse gemeentebesturen bovendien een groep van adolescenten en volwassen tweelingen (geboren tussen 1970-1986), met hun broers en zusters, opgenomen in het register. Deze groep is inmiddels gegroeid tot 7269 personen en doet mee aan (longitudinaal) onderzoek naar leefgewoonten (sportgedrag, roken, drinken), persoonlijkheid, gezondheid en hersenfuncties. Het NTR houdt contact met alle tweelingfamilies door ze jaarlijks een nieuwsbrief toe te sturen. Via deze 'Twinfo' is ook contact gezocht met oudere tweelingen ten behoeve van verouderingsonderzoek. Genetische gevoeligheid speelt waarschijnlijk een rol bij zowel succesvol ouder worden als bij het ontstaan van ouderdomsziekten. De groep oudere tweelingen is daarom een belangrijke uitbreiding van het NTR. Tot dusverre werden al meer dan 712 paren ouder dan 30 jaar (geboren tussen 1909-1971) ingeschreven.

Correlaties tussen 3-jarige MZ en DZ tweelingen voor de Externalisering, Internalisering en de afzonderlijke probleem-categorieën van de CBCL/2-3 vragenlijst.

MZj=monozygote jongens; MZm=monozygote meisjes;

DZj=dizygote jongens; DZm=dizygote meisjes;

DZog=dizygote paren van ongelijk geslacht.

Categorie	MZj	MZm	DZj	DZm	DZog
Internalisering	.69	.80	.47	.35	.35
Externalisering	.79	.82	.54	.44	.52
Tegendraads	.76	.79	.53	.40	.44
Teruggetrokken	.73	.71	.37	.38	.41
Agressief	.81	.83	.49	.49	.45
Angstig	.62	.77	.41	.31	.28
Overactief	.42	.61	.12	.04	.08
Slaapproblemen	.69	.68	.39	.50	.34

Door de informatie uit de binnen-paar verschillen bij de eeneiige en twee-eiige tweelingen met elkaar te combineren, kan men komen tot een adequate schatting van de mate waarin erfelijke aanleg, gedeelde omgeving en unieke omgeving van invloed zijn op het hebben van een bepaalde eigenschap. Voor dit onderzoek beschikt onze afdeling Biologische Psychologie over een groot register van tweelingen (zie pagina 17).

Probleemgedrag bij kinderen

Voorbeeld van zo'n tweelingdesign is het onderzoek naar de bijdrage van genetische en omgevingsfactoren aan het ontstaan van gedrags- en emotionele problemen bij kinderen van drie jaar. Als de kinderen in het tweelingregister 3 jaar oud zijn vullen hun vader en moeder de zg. Child Behavior Checklist voor 2- en 3-jarigen (CBCL/2-3) in. Dit is een lijst van 99 vragen over verschillende emotionele en gedragsproblemen van kinderen. De lijst omvat zeven schalen: koppig/tegendraads, teruggetrokken/depressief, agressief, overactief, angstig, slaapproblemen en lichamelijke problemen. De eerste drie schalen vormen samen de hoger-orde categorie Externalisering; teruggetrokken/depressief en angstig vormen samen de hoger-orde categorie Internalisering.

Aan de ouders van 1792 tweelingparen (geboortjaar 1987 en 1988) werd gevraagd mee te werken aan het onderzoek en 1377 daarvan deden daadwerkelijk mee. In de meeste gevallen werd de vragenlijst ingevuld door beide ouders. Het is bekend dat vaders het probleemgedrag van hun kinderen systematisch wat lager beoordelen dan moeders. Het is ook bekend dat sommige ouders hun kinderen veel hogere of lagere scores geven dan andere ouders, omdat ze op grond van hun eigen persoonlijkheid of situatie geneigd zijn het gedrag van hun kind eerder of juist minder snel als problematisch te ervaren. Wanneer de tweelingen steeds door eenzelfde ouder worden beoordeeld, zouden er kunstmatige gelijkenissen tussen de tweelingen kunnen ontstaan. Door beide ouders elk kind te laten beoordelen en het gemiddelde ervan te gebruiken kan dit probleem (ten dele) worden opgelost. De tabel hiernaast laat per categorie de tweelingcorrelaties zien van de gemiddelde score van vader en moeder.

Uit de tabel blijkt dat de correlaties voor tweelingen van ongelijk geslacht (Dzog) ongeveer even groot zijn als die voor tweelingen van gelijk geslacht (DZ). Dit betekent dat de grootte en aard van de genetische en gemeenschappelijke omgevingsinvloeden hetzelfde zijn bij jongens en meisjes.

Opvallend is de relatief grote spreiding die aan genetische factoren kan worden toegeschreven. Gemeenschappelijke omgevingsinvloeden zijn slechts van belang voor externaliserend gedrag en twee van de probleemcategorieën daarbinnen (agressie en tegendraads/koppigheid). Daarbij kan men denken aan de opvoedingsstijl van de ouder, maar eveneens aan één of meer condities tijdens de zwangerschap of rond de geboorte, zoals bijvoorbeeld roken door de moeder. Gegevens uit hetzelfde onderzoek toonden namelijk aan dat roken door de moeder tijdens de zwangerschap het risico op externaliserend gedrag verhoogt, met name agressie. Een andere mogelijkheid is dat selectieve partnerkeuze leidt tot een overschatting van de gemeenschappelijke omgevingsinvloeden. Als beide ouders een genetische aanleg hebben voor een bepaald gedrag zoals roken of (regelmatig) drinken, en elkaar (mede) op grond van dat gedrag hebben uitgekozen, zal de genetische overeenkomst tussen de ouders aan de gemeenschappelijke omgeving worden toegeschreven. Op die mogelijkheid moet men in het (tweeling)familieonderzoek steeds verdacht zijn (zie pagina 22, "Roken en drinken van tweelingkinderen en hun ouders").

Op grond van de tweelingcorrelaties kan men reeds een

goede schatting van de genetische en omgevingsinvloeden op probleemgedrag maken. Daarbij wordt echter een deel van de informatie die in de gegevens aanwezig is onbenut gelaten, namelijk de spreiding of variantie van de eigenschap en de spreiding in binnen-paar verschillen of de covariantie. Daarom gebruikt men in plaats van correlaties tegenwoordig meestal technieken die deze extra informatie wel gebruiken. Toepassing van deze technieken liet bijvoorbeeld zien dat een gemeenschappelijke omgeving, zoals gezin of school, hetzelfde effect heeft op verschillende typen probleemgedrag, terwijl individuspecifieke omgevingsinvloeden voor elke probleemcategorie anders kunnen uitwerken. Analyse van het patroon van varianties en covarianties bevestigde ook de indeling van verschillende vormen van probleemgedrag in de twee hogere-orde categorieën internaliseren en externaliseren uit klinische observaties en eerder psychometrisch onderzoek.

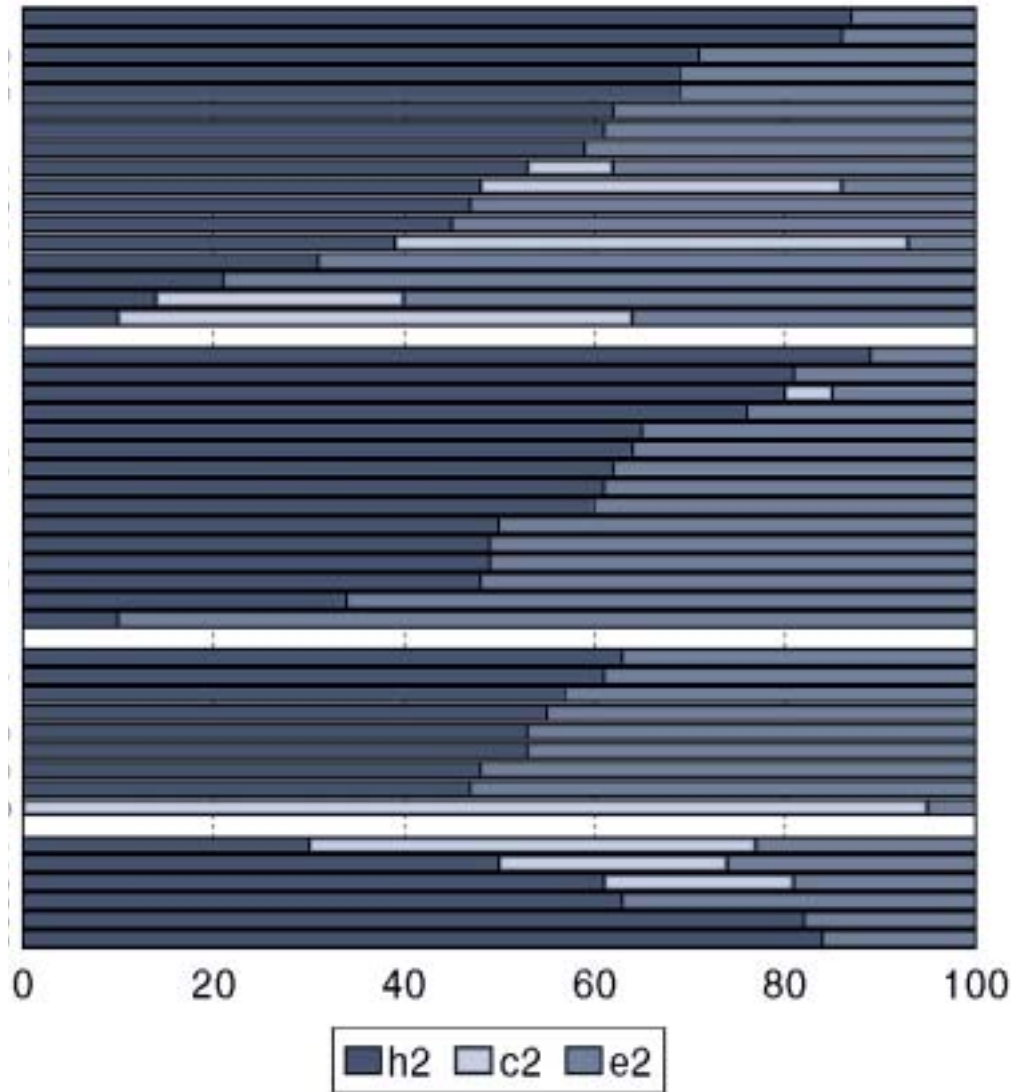
Het onderzoek naar probleemgedrag bij 3-jarigen laat duidelijk zien dat erfelijke aanleg een belangrijke rol speelt bij de verklaring van individuele verschillen in dit gedrag. Kan men uit de resultaten de conclusie trekken dat probleemgedrag onbehandelbaar is? Nee. In feite zijn de resultaten van zo'n onderzoek van beschrijvende aard. Ze geven aan dat wat de meeste ouders doen tijdens de opvoeding geen grote effecten heeft op eventueel probleemgedrag van hun kinderen. Deze uitkomst is in overeenstemming met de resultaten van ander gedragsgenetisch onderzoek waaruit bleek dat omgevingsinvloeden als sociaal-economische klasse, ouderlijk warmte, één-versus twee-oudergezinnen bitter weinig invloed uitoefenden op de latere intelligentie, persoonlijkheid of psychische klachten van kinderen. Alleen extreme gezinssituaties, zoals verwaarlozing, mishandeling en seksueel misbruik, hebben een aantoonbaar effect op de ontwikkeling van psychische problemen en gedragsstoornissen bij kinderen.

Gedrag en genetica

In de afgelopen tien jaar heeft onze onderzoeksgroep gekeken naar erfelijke en omgevingsinvloeden op een scala aan eigenschappen. Uit die onderzoeken blijken genen over het algemeen van grote invloed te zijn op tal van aspecten van ons gedrag en onze gezondheid. Opvallend daarbij is echter de grote spreiding in de relatieve bijdrage van genetische factoren aan verschillende eigenschappen (zie het overzicht op pagina 20).



Van de biomedische variabelen vonden wij op de systolische bloeddruk (bovendruk) de geringste genetische bijdrage, terwijl die bij lipoproteïne A zeer groot is (zie ook hoofdstuk 3). Genetische factoren spelen maar een bescheiden rol bij de elektrische reactie van de hersenen op stimuli die aandacht vereisen. Het tegendeel doet zich voor bij de reacties tijdens automatische prikkelverwerking: daar is de rol van genetische factoren veel groter. Persoonlijkheidseigenschappen als angstig zijn, depressie en spanningsbehoefte vertonen een opvallende gelijkenis in genetische bijdrage: ongeveer 50 procent van de individuele verschillen komt op conto van genetische factoren. Gedeelde omgeving speelt hierbij geen rol; dit in tegenstelling tot sportgedrag of roken, waarbij gemeenschappelijke omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Tenslotte blijkt godsdienstigheid ('al dan niet gelovig') vrijwel geheel door gemeenschappelijke omgevingsfactoren bepaald te zijn. Het overzicht toont ook schattingen van de erfelijke factoren die een rol spelen bij de score op IQ-tests afgeno-



Schattingen van erfelijke (h2), gemeenschappelijke (c2) en unieke (e2) omgevingsinvloeden op een reeks van eigenschappen die in ons psychofysiologisch laboratorium werden gemeten. Weergegeven zijn de gemiddelde schattingen voor mannen/jongens en vrouwen/meisjes. Er deden aan ons onderzoek groepen tweelingen van allerlei leeftijden mee. Bij de schattingen staat steeds de gemiddelde leeftijd van de groep waarop ze gebaseerd waren.

men op zes verschillende leeftijden; daaruit blijkt duidelijk dat de invloed van genetische factoren niet constant is over de jaren. Er is sprake van een patroon van toenemende invloed ervan op het IQ. Dit patroon kan het gevolg zijn van verschillende mechanismen. Het is mogelijk dat naarmate kinderen ouder worden nieuwe genen tot expressie komen die een extra invloed uitoefenen op het IQ. Het is ook denkbaar dat steeds dezelfde genen geactiveerd worden, maar dat hun effecten steeds belangrijker worden als het zenuwstelsel in de overgang van kleuter naar tiener uitrijpt. Dit zogenaamde genetische ‘amplificatiemodel’ lijkt van toepassing op het IQ: analyse van dezelfde groep tweelingen op vijf-, zeven- en tienjarige leeftijd laat zien dat dezelfde genen van invloed zijn, maar dat hun effect sterk in belang toeneemt; ze zijn er verantwoordelijk voor dat de bestaande verschillen steeds groter worden. Tenslotte moet er duidelijk op worden gewezen dat de tweelingmethode uitspraken doet over de relatieve bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden. Wanneer in ons onderzoek wordt gevonden dat de bijdrage van genetische factoren aan de variantie in het IQ van volwassenen 80 procent is en dat 20 procent door omgevingsinvloeden wordt bepaald, dan is het onjuist om te concluderen dat omgevingsfactoren voor het IQ relatief onbelangrijk zijn. Men kan ook zeggen dat de omgevingen van mensen, voor zover van belang voor het IQ, niet erg van elkaar verschillen. Als ieder kind naar school gaat, TV kijkt, op de hockeyclub zit, een tot huiswerk aansporende vader of moeder heeft enz., dan is de omgeving homogeen geworden. Alle dan nog resterende verschillen moeten dan wel van genetische oorsprong zijn.

Het vinden van “de genen voor”

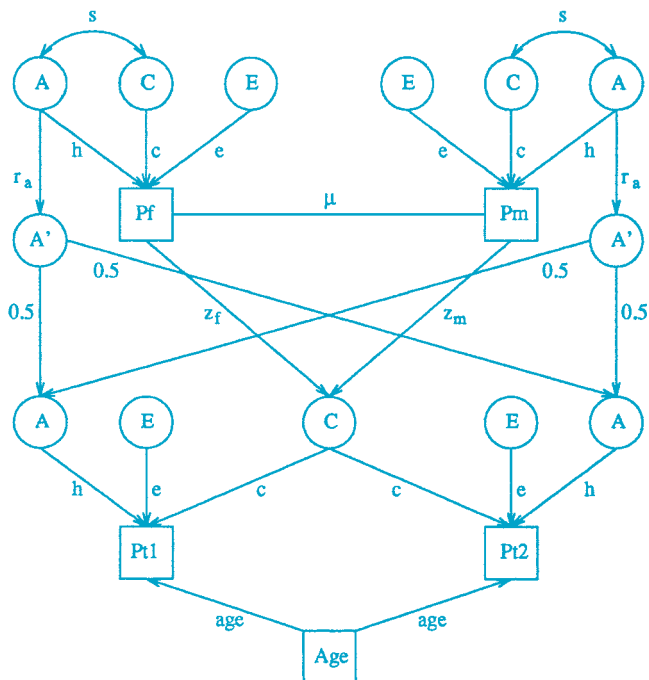
Gedragsgenetische analyses zijn er steeds op gericht de spreiding van gedrag in de bevolking op allerlei manieren getalsmatig uit te splitsen in genetische, gedeelde en unieke omgevingsinvloeden. Er is dan nog niets gezegd over de relatie van het bestudeerde gedrag met de feitelijk betrokken delen van het genoom: chromosomen en genen. De tweelingmethode, zoals hiervoor beschreven, is een belangrijke eerste stap. Nu het genoom van de mens ontrafeld is, kan ook de gedragsgenetica profiteren van de overvloed aan informatie over genen en eiwitten in de diverse databanken. De uitdaging waarvoor de psychologie van individuele verschillen zich thans geplaatst ziet is het leggen van de link tussen gedrag en DNA, oftewel het vinden van “gedragsgenen”. Enige terughoudendheid is echter gepast. De genetische bijdrage aan de complexe

eigenschappen, zoals intelligentie, persoonlijkheid, de omgang met stress of risicogedrag zoals roken en drinken is niet terug te brengen tot één enkel gen met een simpel te traceren (Mendeliaans) overervingspatroon. Wij veronderstellen dat bij deze eigenschappen veel meer genen een rol spelen, waarbij elk van die genen op zich maar een gering effect zal hebben (de eigenschap is polygeen). De optelsom van al die kleine invloeden, in samenspraak met allerlei omgevingsinvloeden, bepaalt de mate van depressie, stressgevoeligheid, muzikaliteit, intelligentie, extraversie, enz. Wanneer onderzoekers (geldt ook voor de schrijvers van dit hoofdstuk) met enige passie spreken over “het gen voor” moet men zich bedenken dat het meestal gaat over één van de vele genen die in samenspraak met vele omgevingsinvloeden het gedrag beïnvloedt.

Het identificeren van onbekende genen kan leiden tot nieuwe aanwijzingen voor biochemisch en farmaceutisch onderzoek naar angststoornissen en depressie. Bovendien is het, ook als de functie van een eiwit waarvoor een gen codeert nog niet bekend is, mogelijk om binnen families personen op te sporen die een verhoogd risico lopen. Vroege diagnose is belangrijk, omdat ze tijdige en adequate behandeling mogelijk maakt of preventieve aanpassingen van de leefstijl.

Tenslotte leidt het vinden van genen, al lijkt dit paradoxaal, tot verbetering van het onderzoek naar relevante *omgevingsinvloeden*. Het bestaande bevolkingsonderzoek probeert uit te vinden of, patiënten, bijvoorbeeld patiënten met angst of depressieklachten, vaker aan een bepaalde verdachte omgevingsinvloed, bijvoorbeeld stress op het werk, hebben blootgestaan dan gezonde personen. Echter, bij de groep van gezonde personen zitten mogelijk ook veel personen die weliswaar aan de verdachte omgevingsinvloed blootstonden maar daar niet genetisch kwetsbaar voor waren. Zij worden niet ziek, en het effect van die omgevingsinvloed wordt daardoor onderschat. Door het vinden van genen kan de genetische gevoeligheid nauwkeurig worden vastgesteld. Onderzoek in een groep mensen waarvan de genetische gevoeligheid bekend is, zal veel beter laten zien welke omgevingsinvloeden op bijvoorbeeld angst en depressie van invloed zijn.

ROKEN EN DRINKEN VAN TWEELINGKINDEREN EN HUN OUDERS



Pad-diagram voor een volledig tweelingen-en-ouder model. De vierkante hokjes bevatten de geobserveerd gegevens, in dit geval het drinkgedrag van de vader (Pf), de moeder (Pm) en de beide tweelingen zelf (Pt1 en Pt2). Een deel van de variantie in het drinkgedrag van tweelingen wordt verklaard door de leeftijd (age). De cirkels stellen de latente variabelen voor: de additieve genetische invloeden (A), de gemeenschappelijke (C) en unieke (E) omgevingsinvloeden. De invloed van die latente variabelen op het gedrag wordt weergegeven door de pad-coëfficiënten h , c , en e .
 Bron: Koopmans, J.R., The genetics of health-related behaviors. Proefschrift. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1997.

Bij het schatten van de bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden wordt gebruik gemaakt van zg. variantie- en covariantie matrices om de geobserveerde gegevens te toetsen in structurele modellen. Zulke schattingstechnieken hebben het voordeel dat ze gemakkelijk kunnen worden uitgebreid met extra gegevens van andere familieleden, bijvoorbeeld de ouders. Naast de overdracht (transmissie) van genen van ouders naar hun kinderen wordt ook niet-genetische informatie overgedragen, de zg. culturele transmissie. Hiervan is ondermeer sprake als het voorbeeldgedrag van de ouders effect heeft op het gedrag van de kinderen. Zo'n gemeenschappelijke omgevingsinvloed wordt nogal eens verondersteld bij alcoholgebruik. In structurele modellen kunnen niet alleen de gegevens van andere familieleden worden opgenomen, maar ook de invloed van sekse en leeftijd. Bij alcoholgebruik in de adolescentie zijn dit belangrijke factoren; de kans dat kinderen wel eens gedronken hebben neemt tussen de 13 en 17 jaar toe van 2 procent naar 60 procent en jongens drinken meer dan meisjes.

Theoretische modellen waarin zowel genetische en omgevingsinvloeden als de culturele transmissie en leeftijd worden getest tegen de geobserveerde tweeling-tweeling, ouder-ouder en ouder-tweeling correlaties kunnen tamelijk complex worden. Een goed hulpmiddel is in dat geval de visualisatie van de structurele modellen in een zogenaamd pad-diagram (zie hiernaast).

Het model staat toe dat op oudere leeftijd een ander deel van de totale genetische aanleg tot expressie komt dan in de generatie van de kinderen. Alleen de subset A' van de additieve genen wordt doorgegeven van ouder naar kind (de helft aan ieder kind, padcoëfficiënt = 0.5). Culturele transmissie is weergegeven als de bijdrage van het drinkgedrag van vader (z_f) en moeder (z_m) aan de gemeenschappelijk omgeving van de tweeling. Omdat we veronderstellen dat dezelfde culturele transmissie heeft gespeeld voor de ouders bestaat ook daar een correlatie tussen genetische aanleg voor drinken en drinkomgeving (s). De parameters h , e , c , z_f , z_m en s worden allen zo geschat dat ze optimaal passen bij het geobserveerde patroon van de correlaties tussen alle familieleden. Van

cruciaal belang is dat de rekenprocedure eenmaal voor de MZ en eenmaal voor de DZ kan worden herhaald. Er is dan extra informatie, omdat in het ene geval de correlatie tussen de latente additieve genetische factoren op 1.0 en in het andere geval op 0.5 kan worden gezet.

In de "risico"groep van 17 tot 25-jarige jongens kon met deze procedure de erfelijkheid van drinkgedrag op 48 procent worden geschat, terwijl de gemeenschappelijke omgevingsfactoren 32 procent van de variantie verklaarden. Zeer verrassend was de volledige afwezigheid van culturele transmissie. Hoewel ouders die graag en met regelmaat een glaasje alcohol drinken elkaar inderdaad als partner blijken te verkiezen (de correlatie tussen drinkgedrag van de ouders was 0.57) blijkt hun voorbeeldgedrag nauwelijks effect te hebben op de kinderen.

De niet-genetische overeenkomsten in drinkgedrag van de tweeling schuilen in andere door hen gedeelde omgevingsinvloeden waarbij gedacht kan worden aan vriendjes, popgroepen en TV series. De tweelinguitkomsten kunnen als steun worden opgevat voor de idee dat interventie van alcoholmisbruik bij adolescenten vooral gericht moet zijn op het geven van tegenwicht aan invloeden uit de eigen leeftijdsgroep, de zg. peer pressure.

Drinken gaat bij jongeren vaak samen met roken. Met behulp van de schattingstechnieken kan men de vraag beantwoorden of rook- en drinkgedrag beïnvloed worden door dezelfde genetische factoren en/of omgevingsfactoren. Een voorbeeld hiervan is onze tweelingstudie naar het rook- en drinkgedrag bij 2394 jongeren. Zij werden opgedeeld in drie leeftijdsgroepen. Uit deze studie bleek dat tot 16 jaar bij zowel roken als drinken van jongeren vooral gedeelde omgevingsinvloeden een rol spelen. Daarna wordt de bijdrage van genetische factoren steeds groter. Dit patroon is het sterkst bij jongens. Op alle leeftijden gaan roken en drinken samen. Tot 16 jaar ontstaat deze samenhang door dezelfde omgevingsfactoren die kennelijk zowel roken als drinken toelaten of zelfs bevorderen. Daarna is de samenhang tussen roken en drinken gebaseerd op dezelfde genetische factor(en) die gelijktijdig óf de geneigdheid tot roken en drinken beïnvloeden, óf juist zorgen voor weerstand tegen beide.

Briefkaartactie van de Nederlandse kankerbestrijding



HET OOST-VLAAMS MEERLINGEN REGISTER

Sinds juli 1964 wordt aan alle in Oost-Vlaanderen werkende gynaecologen, kinderartsen en huisartsen gevraagd om, bij de geboorte van een meerling, systematisch alle onderzoeken te laten verrichten die vanuit medisch oogpunt bij meervoudige zwangerschappen van belang zijn. Opzet was nauwkeurig de zygositeit te bepalen en een register van meervoudige geboorten in het leven te roepen om basisgegevens te verzamelen over zwangerschap, baring en vroege neonatale periode. De medewerking van artsen en kraamklinieken, op vrijwillige basis, is zo groot dat 98 procent van de geboorten wordt geregistreerd en ook een vooropgestelde vragenlijst wordt ingevuld door (para)medisch personeel van de kraaminrichting. De placenta wordt opgehaald door een vroedvrouw van het Oost-Vlaams Meerlingenregister voor onderzoek van de eivliezen en bepaling van genetische merkers bij ieder kind. Op deze basis wordt bij de geboorte de zygotie (een- of twee-eiig) van elke meerling bepaald. Tevens kunnen de eeneiige tweelingen ingedeeld worden op grond van de dag na de bevruchting waarop een embryo zich splitste (tussen de eerste en de twaalfde dag).

Deze splitsing kan op verschillende tijdstippen plaatsgrijpen:

- *Vroege splitsing*: 1 tot 3 à 4 dagen na de bevruchting, d.i. vóór de vorming van de vliezen chorion (buiten) en amnion (binnen). De placenta van deze tweeling is van het **dichoriaaldiamniotisch** type (zie pagina hiernaast: **A**). Dit is identiek met de placenta van dizygote tweelingen.
- *Intermediaire splitsing*: 4 tot 6 à 7 dagen na de bevruchting, d.i. na de vorming van de blastocyst (waarvan de wand het chorion vormt) en vóór de vorming van het amnion. De twee embryo's hebben een gemeenschappelijke placenta en chorion, maar een eigen amnion. De placenta is van het **monochoriaaldiamniotisch** type (**B**). Alle monochoriale tweelingen zijn monozygoot. De omgekeerde regel, d.i. dat monozygote tweelingen monochoriaal zijn, gaat niet op.
- *Late splitsing*: na de 8ste dag na de bevruchting, d.i. na

de vorming van chorion en amnion. Het ei is reeds ingeplant, na vorming van het amnion. De twee vruchten zijn omringd door één amnion en één chorion en hebben één gemeenschappelijke placenta. De placenta is van het **monochoriaalmonoamniotisch** type (**C**). Tot dit type behoren de Siamese tweelingen.

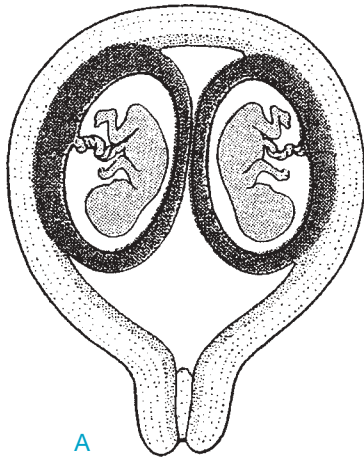
De verhouding van de verschillende placentastructuren bij de monozygote tweelingen is de volgende: éénderde is dichoriaal, tweederde is monochoriaaldiamniotisch en 2 à 3 procent is monochoriaalmonoamniotisch.

Enkele belangrijke verschillen tussen deze groepen zijn: Bij monochoriale tweelingen komt rond de geboorte meer ziekte en sterfte voor dan bij dichoriale eeneiige tweelingen en dizygote tweelingen.

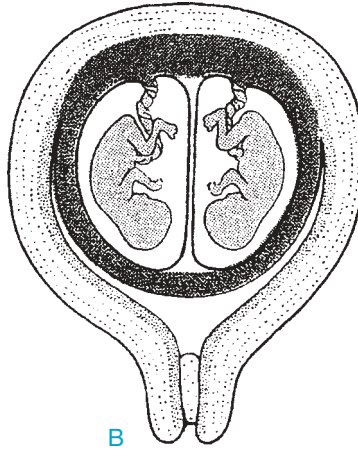
Monoamniotische tweelingen zijn hoofdzakelijk (voor 75 procent) van het vrouwelijk geslacht.

Monochoriale tweelingen hebben, bij de geboorte, veel grotere gewichtsverschillen binnen de tweeling dan de dichoriale eeneiige tweelingen, hetgeen een invloed zou kunnen hebben op bepaalde fysische en mentale eigenschappen op latere leeftijd. De inactivatiepatronen van het X-chromosoom bij eeneiige dichoriale meisjes-tweelingen, dit zijn tweelingen met vroege splitsing, vertonen soms grote en belangrijke verschillen binnen de tweeling, die niet worden teruggevonden bij monochoriale meisjes-tweelingen. Dit ook kan een invloed hebben op latere kenmerken, die via het X-chromosoom worden overgeërfd.

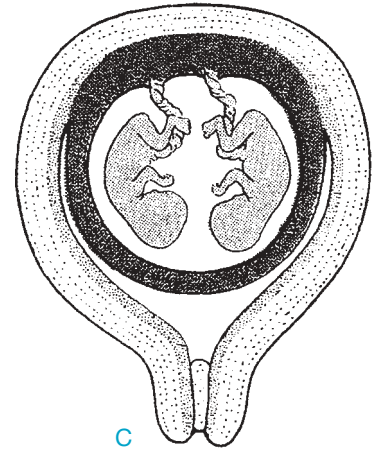
Tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw was de totale tweelingfrequentie ongeveer 1 procent van alle geboortes in Vlaanderen en waren ongeveer 55 tot 60 procent van de tweelingen tweeeiig. De laatste jaren daarentegen is de totale tweelingfrequentie sterk gestegen voornamelijk door het gebruik van medicatie en medische interventie bij de behandeling van infertiliteit. Ongeveer 50 procent van alle tweelingen en nagenoeg alle drielingen, die nu in Vlaanderen worden geboren, zijn het gevolg van zo'n



A



B



C

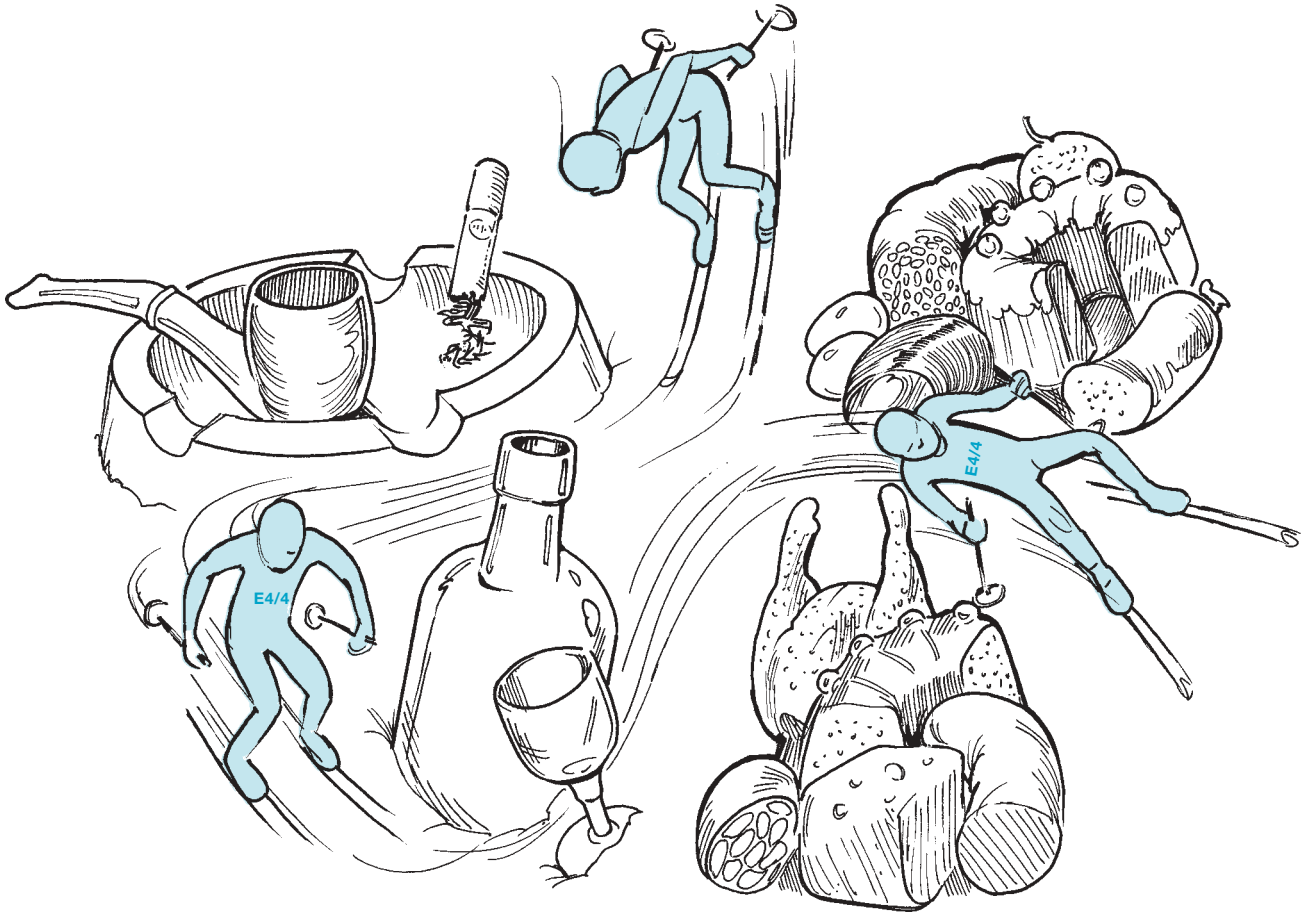
medische interventie. In Nederland evenals in de meeste geïndustrialiseerde landen is een vergelijkbare trend te zien, hoewel Vlaanderen koploper blijft! Doordat de overgrote meerderheid van de meerlingen, die geboren worden na medische interventie, meereïg zijn is heden ten dage, in Vlaanderen, ongeveer 75 procent van de nieuwgeboren tweelingen en 95 procent van de nieuwgeboren drielingen meereïg. Bij spontane drielingen daarentegen is ongeveer 25 procent eeneïg, 50 procent tweeeïg en 25 procent drieëïg. De frequentie van spontane drielinggeboortes is ongeveer 1 op 10.000. Natuurlijke meerlingen van hogere orde (vier, vijfelingen...) zijn buitengewoon zeldzaam.

De cijfers zijn heel duidelijk: het aantal meerlingen is sinds 1985 aanzienlijk toegenomen en neemt heden ten dage nog altijd toe. Specialisten spreken van een meerlingenepidemie. Dit is hoofdzakelijk te wijten aan het verhoogd aantal onvruchtbaarheidsbehandelingen onder meer in vitro fertilisatie. Meervoudige zwangerschappen kunnen

ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind en betekenen een hoge kostenpost voor de gemeenschap: de mortaliteit en morbiditeit (met levenslange handicaps) rond de geboorte zijn bij meerlingen vele malen hoger dan bij eenlingen. De vroeggeboorte is hiervan de voornaamste oorzaak, vooral wanneer die gepaard gaat met een zeer laag geboortegewicht. Heden ten dage wordt de meervoudige zwangerschap van hogere orde (drielingen, vierlingen, etc.) vaak aangepakt door selectieve embryo-reductie. De laatste jaren vertegenwoordigen meerlingen ongeveer 4,5 procent van alle pasgeboren.

Dankzij de medewerking van het Oost-Vlaams Meerlingenregister is bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar de genetica van de meervoudige zwangerschap in samenwerking met het Nederlands Tweelingenregister van de Vrije Universiteit in Amsterdam. Daarnaast zijn onder meer studies verricht naar de invloed van genetische en omgevingsfactoren op hart en vaten, op gedragsproblemen en op mentale retardatie bij meerlingen.

Bron: Loos, R., e.a., The East Flanders Prospective Twin Study: a Population based Register. Twin Research 1 (4): 167-175, 1998.



③ Voeding, genen en gezondheid

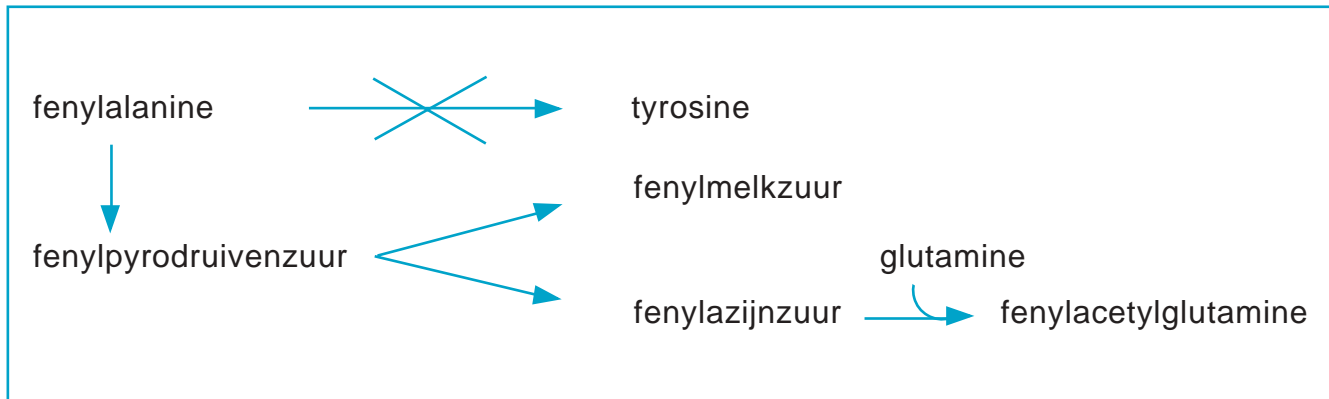
W.H.M. SARIS

W.H.M. Saris studeerde humane voeding aan de Landbouwniversiteit in Wageningen en geneeskunde aan de Katholieke Universiteit in Nijmegen.

Sinds 1988 is hij hoogleraar Humane Voeding aan de Universiteit Maastricht en wetenschappelijk directeur van het onderzoeksinstituut NUTRIM.

Zijn voornaamste terrein van onderzoek is energiestofwisseling en substraatgebruik, in het bijzonder de rol van de voeding hierbij.

In 1990 werd in het vooraanstaande medisch tijdschrift *New England Journal of Medicine* een opmerkelijk onderzoek naar de interactie tussen de aanleg voor overgewicht en voeding gepubliceerd. Canadese onderzoekers hadden twaalf monozygote tweelingen drie maanden afgezonderd in een afgelegen skiresort. Gedurende deze periode hadden zij een strak dagschema met allerlei activiteiten. Daarnaast kregen deze 24 jonge mannen op basis van hun individuele energiebehoefte elke dag duizend kilocalorieën (kcal) meer aan voeding dan nodig is. Deze extra hoeveelheid aan energie gedurende drie maanden (84.000 kcal) zou theoretisch gezien tot een gewichtsvermeerdering moeten leiden van ongeveer 14 kilogram (kg). Gemiddeld kwam de groep 7,4 kg aan in gewicht. Echter, de individuele respons op deze overvoedingsperiode varieerde enorm: van 4,3 kg tot 13,3 kg. De variatie binnen de afzonderlijke tweelingen was veel kleiner. In 1998 publiceerden Amerikaanse onderzoekers in het tijdschrift *Science*, dat zij gedurende twee maanden 16 vrijwilligers eveneens 1000 kcal meer dan nodig te eten hadden gegeven. Gemiddeld kwamen de vrijwilligers 4,7 kg aan met een variatie in gewichtstoename van 1,4 tot 7,2 kg. Beide studies laten duidelijk zien dat er een interactie is tussen de genetische aanleg om efficiënt met energie om te gaan en de energieopname zelf. Op zichzelf is dit geen opzienbarend nieuw gegeven. Reeds jaren kunnen deskundigen op het gebied van de veevoeding ons vertellen dat er grote verschillen bestaan tussen rassen ten aanzien van de omzetting van voer in vlees en vetproductie. Het fokken van bijvoorbeeld varkens is voor een belangrijk gedeelte gebaseerd op de selectie van dieren met een optimale voedsel conversiefactor, dwz. dieren met veel vlees en weinig vet die minder mest geven. In de evolutionaire selectie die geleid heeft tot de *Homo sapiens* zijn een groot aantal factoren van invloed geweest. Voeding was waarschijnlijk één van de belangrijkste omgevingsfactoren in dit proces van adaptatie en



overleven. Daarom bezitten mensen een zeer complex en tot op heden vrijwel niet begrepen regelmechanisme om veel te eten en zoveel mogelijk energie op te slaan in de vorm van vetweefsel. Onze leefomstandigheden zijn echter drastisch gewijzigd. De beschikbaarheid van voedsel is geen beperkende factor meer voor de mens. Althans voor een groot deel van de wereldbevolking.

De overdaad aan voedsel waaraan zich vooral de westerse wereld de laatste vijftig jaar tegoed heeft gedaan, heeft dan ook consequenties voor de gezondheid.

Eenzijds zijn gebreksziekten ten gevolge van ondervoeding of inadequate voeding sterk afgenomen. Bij zeer jonge kinderen komt rachitis (Engelse ziekte) als gevolg van een tekort aan vitamine D nauwelijks meer voor; het kenmerk ervan is een verminderde verkalking van de grote pijpbeenderen waardoor het skelet verzwakt en vervormt. Kinderen met kromme beentjes zijn uit het straatbeeld verdwenen.

Anderzijds is juist het aantal mensen met chronische welvaartsziekten fors toegenomen. Ieder jaar komen er in Nederland ongeveer 45.000 gevallen van (coronaire) hartziekten, 50.000 gevallen van vaatziekten in de hersenen en 60.000 nieuwe gevallen van kanker bij, waarvan darmkanker met 8.000 gevallen de belangrijkste is na longkanker. Het aantal mensen in Nederland met een lichaamsgewicht dat gezondheidsrisico's met zich meebrengt voor hart en vaatziekten en diabetes bedraagt intussen zo'n 10 procent van de volwassen bevolking en stijgt nog gestaag. In Amerika is de situatie alarmerend, met een aantal van 25 tot 30 procent. Onder de zwarte bevolkings-

groep is dit percentage opgelopen tot bijna 50 procent. Van deze aandoeningen hangen (coronaire) hartziekten, darmkanker en overgewicht nauw samen met de voeding. Bij de preventie van deze ziektebeelden is het dan ook van belang te wijzen op de rol van voeding, omdat het mogelijk is iets aan voedingsgewoonten te veranderen. Het gaat hierbij om algemene adviezen ten behoeve van de gehele bevolking of van bevolkingsgroepen.

Erfelijke afwijkingen en effecten van voeding

Naar erfelijke afwijkingen in de stofwisseling en hun interactie met voeding is veel onderzoek gedaan. Een voorbeeld daarvan is de monogene eiwitstofwisselingsstoornis, die bekend staat onder de afkorting PKU en voluit fenylyktonurie heet. PKU komt wereldwijd voor bij gemiddeld 1 van de 10.000 pasgeborenen en berust op de afwezigheid van het enzym fenylalaninehydroxylase. Hierdoor hopen zich tussenproducten op (zie het schema hierboven). Daardoor raken de hersenen beschadigd, hetgeen uiteindelijk tot zwakzinnigheid leidt. Tijdige herkenning van de erfelijke afwijking en een consequente verwijdering van het aminozuur fenylalanine uit de voeding is noodzakelijk. Daarom wordt reeds vroeg na de geboorte gescreend op PKU via de hielprik. Door meteen over te gaan op een dieet zonder fenylalanine kunnen de gevolgen van deze erfelijke aandoening tot een minimum beperkt blijven. Het is overigens een ingrijpend dieet, aangezien de meeste eiwitbronnen meer of minder fenylalanine bevatten. Bij dit soort monogene aandoeningen speelt de voeding een belangrijke rol in het uiteindelijke

ZIEKTE	GENETISCH DEFECT	VOEDINGSTHERAPIE
<ul style="list-style-type: none"> Fenylketonurie Glycogeen stapelingsziekte Koemelk intolerantie Coeliakie 	Fenylalanine-hydrolase enzym deficiëntie Glucose-6-fosfatase enzym deficiëntie Lactase enzym deficiëntie Gliadine eiwit overgevoeligheid	Eliminatie van fenylalanine. Suppleren van tyrosine. Frequent voeden van complexe koolhydraten. Eliminatie van koemelk. Eliminatie van gluten eiwit (tarwe, rogge, gerst).
<ul style="list-style-type: none"> Abeta Lipoproteïnemie 	Apoproteïn B deficiëntie	Langketige vetzuren (LCT) vervangen door middenketen vetzuren (MCT). Extra vetoplosbare vitamines A, D, K en E.
<ul style="list-style-type: none"> Alkaptonurie Ahorn Stroop of Maple Syrup urine ziekte Homocystinurie 	Homogentisine zuuroxydase enzym deficiëntie Ketoïsovaleriaan zuur decarboxylase enzym deficiëntie Cystathionine enzym deficiëntie	Vitamine C suppletie. Eliminatie van fenylalanine en tyrosine. Vermijden van vertakte keten aminozuren leucine, isoleucine en valine. Vitamine B suppletie. Methionine restrictie. Cysteïne en foliumzuur suppletie.
<ul style="list-style-type: none"> Erfelijke fructose intolerantie 	Fructose-1-fosfaat aldolase enzym deficiëntie	Eliminatie van fructose (vruchten, groenten, fruit).

Voorbeelden van enkele bekende erfelijke stofwisselingsziekten en de mogelijkheid om deze te behandelen via aanpassingen in de voeding

effect op de gezondheid. Reeds lang is bekend dat bij deze zogenaamde aangeboren stofwisselingsstoornissen door een gendefect, enzymen of andere eiwit bevattende regulatiestoffen niet aanwezig zijn dan wel slecht functioneren. Ze laten ook nog eens duidelijk zien dat voeding als omgevingsfactor een bijzonder grote invloed heeft op onze stofwisseling en daarmee op onze gezondheid.

Er zijn intussen vele honderden genetische afwijkingen beschreven waarbij in de stofwisseling iets fout gaat ten gevolge van een gendefect.

Vaak is er geen mogelijkheid om de consequenties van zo'n gendefect te omzeilen. Het gaat niet alleen om opvoeding van niet bedoelde en vaak giftige bijproducten, maar ook om het niet maken van essentiële eiwitten die in de stofwisseling een actieve rol spelen, als enzym bijvoorbeeld. In die situaties ziet men dan ook (zoals eerder beschreven voor PKU) een verslechtering van het normaal functioneren, omdat door stapeling van giftige stoffen weefsels minder goed gaan functioneren. Of door het ontbreken van essentiële stoffen, waardoor opnieuw het

normaal functioneren in gevaar komt. In het geval van PKU wordt bovendien fenylalanine niet omgezet in het aminozuur tyrosine, waardoor dit toegevoegd moet worden aan de voeding.

Gelukkig zijn er ook een groot aantal erfelijke stoornissen waarbij we, als we op tijd ontdekken dat er in de stofwisseling iets ontspoord, door middel van de voeding de negatieve gevolgen voor de gezondheid kunnen voorkomen of verminderen (zie de voorbeelden hierboven). Zonder deze, vaak ingrijpende, aanpassingen van de voeding is normaal functioneren niet mogelijk.

Erfelijke gevoeligheid en effecten van voeding

Beide eerder genoemde overvoedingsstudies laten ook zien dat niet iedereen even gevoelig is voor bepaalde voedsel ingrediënten zoals suiker of verzadigde vetten. In tegenstelling tot de hiervoor genoemde voorbeelden van monogene aandoeningen gaat het bij de bekende welvaartsziekten, waarbij de overdaad aan voedsel een rol van betekenis speelt, juist om multifactoriële aandoeningen

CHROMOSOME 12



Size: 145 Mb

Sequenced by: Baylor College of Medicine

Number of genes: 1652

Interesting genes

Phenylalanine hydroxylase

Converts the amino acid phenylalanine to tyrosine. Mutations cause phenylketonuria, resulting in mental retardation, organ damage, and unusual posture.

Vitamin D receptor

Vitamin D plays a role in formation of bone and regulation of immune system. Lack of vitamin D causes rickets.

Nitric oxide synthase

Nitric oxide acts as a signal molecule in the nervous system and immune system; also regulates blood pressure.

Interferon- γ

Secreted by natural killer cells and T-lymphocytes; signals immune system to respond to infectious agents or cancerous growth.

Taste receptors

Cluster of genes encoding taste receptor proteins, expressed in taste bud cells. Human tongue can sense four basic tastes; bitter, sweet, salty, and sour.

ningen. Daarbij gaat het ook om een combinatie van verscheidene genetische factoren. Meestal zijn de afzonderlijke erfelijke factoren zodanig van aard dat men niet direct kan spreken van een gedefect dat een directe consequentie heeft voor de gezondheid. Er is veeleer sprake van een verhoogde gevoeligheid, omdat een bepaald eiwit met de functie van enzym of receptor niet of onvoldoende werkt. Het betreffende gen kan afwezig of gemuteerd zijn. Maar ook een verhoogde expressie van het gen, met als gevolg een hogere activiteit van het eiwit, kan leiden tot een verhoogde of verlaagde gevoeligheid voor bepaalde voedingsfactoren.

De aanwezigheid van een defect gen is dus op zich niet voldoende voor het ontstaan van de ziekte. Omgevingsfactoren, in dit geval voedingsfactoren, zijn nodig om het genetisch defect tot uiting te laten komen. Meestal leidt

het defect dan ook tot variaties in de functie van een eiwit die op zichzelf niet tot zulke ziektebeelden leiden dat we spreken van een erfelijke aandoening. Juist de combinatie van variaties in het genenpakket dat verantwoordelijk is voor deze multifactoriële ziekten zorgt ervoor dat iemand meer of minder gevoelig is voor omgevingsfactoren. Juist bij voeding als belangrijkste omgevingsfactor komen deze verschillen in gevoeligheid vaak het sterkst naar voren.

Voor een bepaalde functie van de stofwisseling zijn zeer waarschijnlijk honderden genen betrokken die in meer of mindere mate tot expressie worden gebracht als reactie op een bepaalde voedingsgewoonte, zoals bijvoorbeeld een te grote energieopname. Dit totale complex aan activiteiten van eiwitten zal resulteren in een bepaalde reactie. Te veel eten zal bij de een wat leiden tot opslag in vetcellen. Bij de ander wordt mogelijk meer warmte geproduceerd, wat uiteindelijk tot energieverlies leidt. Weer iemand anders kan te veel eten door afwijkingen in genen die een rol spelen bij het honger en verzadigingsgevoel. Een proces dat zich primair in de hersenen (hypothalamus) afspeelt en waarbij waarschijnlijk vele neuropeptiden een belangrijke regulerende rol spelen.

Deze interactie tussen bepaalde kleine genetische variaties (polymorfismen) en voedingsfactoren zullen op de korte termijn slechts subtiele verschillen in de stofwisseling te zien geven. Van gezondheidsbedreigende situaties is dan ook geen sprake. Pas na vele jaren zullen deze interacties leiden tot merkbare verschillen in lichaamsfuncties en kan er sprake zijn van effecten op de gezondheid. Een gevoedingsinteractie waar al wat meer van bekend is, is de invloed van de variatie in het *apo-E* gen op de gevolgen van verzadigde vetten in de voeding voor het cholesterolgehalte in het bloed (zie pagina 32).

Voedingsadvies op basis van DNA-kaart

Nu het genoom van de mens in kaart is gebracht, wil dat niet zeggen dat daarmee alles opgehelderd is. Integendeel, van de meeste genen is nog onduidelijk wat de functie is van het eiwit waarvoor een gen codeert. Daarnaast is bekend, dat door kleine structuurveranderingen bij de vorming van een eiwit verscheidene functionele eiwitten gevormd worden, uitgaand van hetzelfde gen. Vaak komt men over de functie van een eiwit pas meer te weten als dit eiwit niet meer of niet goed meer functioneert door een mutatie in het gen.

Voor het onderzoek naar multifactoriële ziekten is informatie noodzakelijk over variaties in genen. Te verwachten

is dat het hierbij gaat om vele honderden zo niet duizenden genen en genetische variaties. Tot voor kort waren de beschikbare technieken omslachtig en tijdrovend, maar met de komst van de DNA-chips of micro-array's en in de nabije toekomst van eiwitchips (zie ook pagina 40) is te verwachten dat op korte termijn meer gegevens beschikbaar komen om de aanleg voor bijvoorbeeld coronaire hartziekten in relatie tot voedingsfactoren in kaart te brengen.

Deze DNA-kaart zal de eigenaar kunnen vertellen welke voedingsgewoonten meer of minder riskant zullen zijn, omdat zij de kans op coronaire hartziekten vergroten. Heeft een vervanging van het verzadigde vet door onverzadigde vetten zin? Of meer concreet, is het aan te bevelen Becel te gebruiken in plaats van gewone margarine of roomboter?

Huisartsen en andere gezondheidszorgwerkers kunnen dan ook veel gerichtter dan in het verleden patiënten voorlichten over voedingsgewoonten en de gezondheid. Uiteraard kan iedere huisarts nu ook al op basis van de ziektegeschiedenis van een familie nagaan wat het erfelijke risico is op een bepaalde ziekte. Echter door middel van persoonsgebonden DNA-kaarten zal veel specifiekere vastgesteld kunnen worden, waar iemand gevoelig voor is. Dit geldt uiteraard ook voor allerlei andere omgevingsfactoren. Te denken valt hierbij aan bijvoorbeeld roken en lichamelijke activiteit, maar ook aan medicijnen (zie volgende hoofdstuk). Het beschikbaar komen van informatie over de interactie tussen erfelijke aanleg en gevoeligheid voor allerlei omgevingsfactoren roept uiteraard ook vragen op (zie hoofdstuk 5). Een belangrijk verschil echter met de discussie over het hebben van een ziekte bij vele monogenetische afwijkingen is het gegeven dat het veel meer een discussie wordt over verhoogde (of verlaagde) risico's op het krijgen van een ziekte.

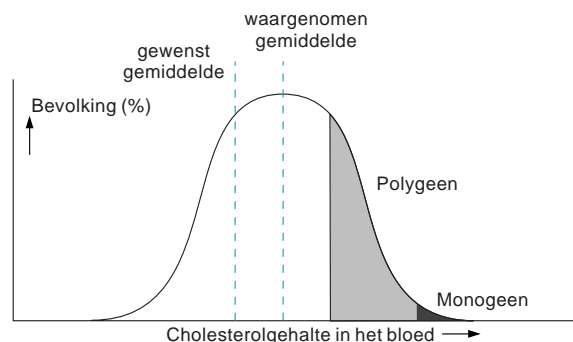
Voor het individu gaat het nog steeds om een afweging van alternatieven, maar de nieuwe genetica geeft beter aan welke leefstijlfactoren, in het bijzonder de voeding, preventief kunnen werken om het risico op ziekte daadwerkelijk te verkleinen. Reden om te verwachten dat de slogan "Voedingsvoorlichting op maat" in de nabije toekomst daadwerkelijk inhoud gaat krijgen.

Literatuur: Ommen, B. van, Elke eter de juiste hap. N&T wetenschapsmagazine; oktober 2001, pag. 24 – 28.

CHOLESTEROL, ERFELIJKE AANLEG EN VOEDING

Bij personen of families met een zeer hoog cholesterolgehalte in het bloed, kan sprake zijn van de monogene aandoening familiäre hypercholesterolemie (FH). Daarbij gaat het om een defect in het gen dat codeert voor de LDL-receptor. Behandeling met medicijnen is dan ook noodzakelijk. Ook wordt er vaak familieonderzoek gedaan om tijdig familieleden met FH op te sporen.

Bij mildere vormen van hypercholesterolemie is de oorzaak waarschijnlijk polygeen en multifactorieel: een combinatie van verscheidene milde genetische afwijkingen zoals het E 4/4 genotype met ongezonde voedingsgewoonten (hoog gehalte aan verzadigd vet en cholesterol in de voeding). Afhankelijk van de verhouding tussen de genetische en voedingsfactoren zal bij deze omvangrijke groep personen verandering van voeding en leefstijl voldoende effect sorteren: het waargenomen gemiddelde zal dan in de richting van het gewenste gemiddelde verschuiven.



GENOTYPE EN CHOLESTEROL

Het eten van te veel verzadigd vet leidt tot een verhoging van het gehalte aan bepaalde eiwit/vet-verbindingen (lipoproteïnen) in het bloed met name waar het gaat om LDL (low density lipoprotein) cholesterol. Wanneer men in voedingsexperimenten met mensen verzadigde vetzuren vervangt door onverzadigde vetzuren zoals linolzuur of oliezuur uit olijven dan neemt het gehalte ervan af. Maar ook hierbij is gebleken dat er grote individuele verschillen zijn. Bij sommige proefpersonen vindt men een sterke afname. Bij andere ziet men nauwelijks een verlaging optreden. Deze veranderingen zijn reproduceerbaar, dwz. als het experiment wordt herhaald tonen vergelijkbare proefpersonen een vergelijkbare reactie. Ook hier is dus sprake van een erfelijk bepaalde gevoeligheid.

De belangrijkste tot nu toe gevonden erfelijke factor is de genetische variatie van het *apo-E* gen. Dit gen codeert voor het Apo-E eiwit, ter grootte van 299 aminozuren.

Er zijn drie variaties van het *Apo-E* gen gevonden, respectievelijk E2, E3, en E4 genoemd. Op de posities

112 en 158 van het eiwit codeert E2 voor het aminozuur cysteïne, E3 voor cysteïne op positie 112 en het aminozuur arginine op positie 158. En E4 tenslotte codeert voor arginine op posities 112 en 158. Voor de rest zijn de eiwitten identiek. Toch leiden deze kleine variaties in het gen tot verschillen in de reacties op de voeding.

Uit onderzoek is intussen gebleken dat tussen bevolkingsgroepen verschillen bestaan in de frequentie waarin deze drie genetische variaties voorkomen. In de tabel staan de resultaten voor Nederland, Finland en China. In het menselijke genoom bestaan van elk gen twee allelen (de ene afkomstig van de moeder, de andere van de vader). De drie variaties kunnen dus zes verschillende combinaties vormen.

Het Apo-E eiwit maakt deel uit van de eiwit/vet verbindingen in het bloed die het transport verzorgen van vetachtige stoffen in de bloedbaan. In verschillende verbindingen met een wisselende eiwit/vet verhouding zoals in de zg. chylomicronenremnants, VLDL (very low density lipoprotein), IDL (intermediary lipoprotein) en HDL (high density lipoprotein) komt dit eiwit voor. Ech-

Percentage in		Nederland	Finland	China
Genfrequentie	E2	9.6	2.9	7.6
	E3	74.4	75.0	87.5
	E4	16.0	22.1	4.9
Genotype	E2/2	0.8	0.2	1.3
	E3/2	16.2	4.9	12.4
	E3/3	57.4	57.4	76.7
	E4/2	2.0	0.5	0.2
	E4/3	19.6	30.4	9.2
	E4/4	4.0	6.6	0.2



Size: 70 Mb

Sequenced by: DoE Joint Genome Institute

Number of genes: 1454

Interesting genes

ApoE

Carries excess cholesterol to the liver cells. Defects can lead to increase in blood cholesterol and increase risk of atherosclerosis. There are three major *ApoE* alleles – *ApoE2*, *E3*, and *E4*. Carriers of *ApoE4* have an increased risk of Alzheimer's disease

ter niet in het LDL, terwijl er een sterk verband bestaat tussen deze verbinding en coronaire hartziekten. In de lever heeft men speciale receptoren aangetoond voor het Apo-E eiwit. Dat eiwit heeft dan ook een belangrijke functie in de verwijdering van vetten, inclusief cholesterol, uit de bloedbaan. Het Apo-E2 eiwit heeft een lagere affiniteit voor de receptor dan E3 en vooral E4. Chylomicronen afkomstig uit de darmwand bevatten zeer veel voedingsvet dat via het enzym lipoproteïne lipase in de lever wordt afgeleverd. De overgebleven bestanddelen (remnants) worden in de levercellen via de Apo-E receptor opgenomen.

Mensen met het genotype E 2/2 hebben na een maaltijd dan ook veel hogere concentratie remnants in het bloed dan die met het genotype E 4/4.

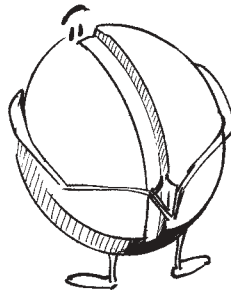
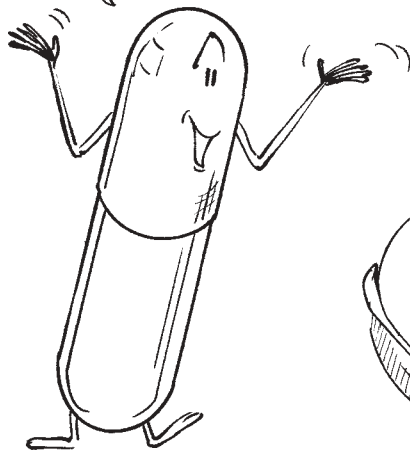
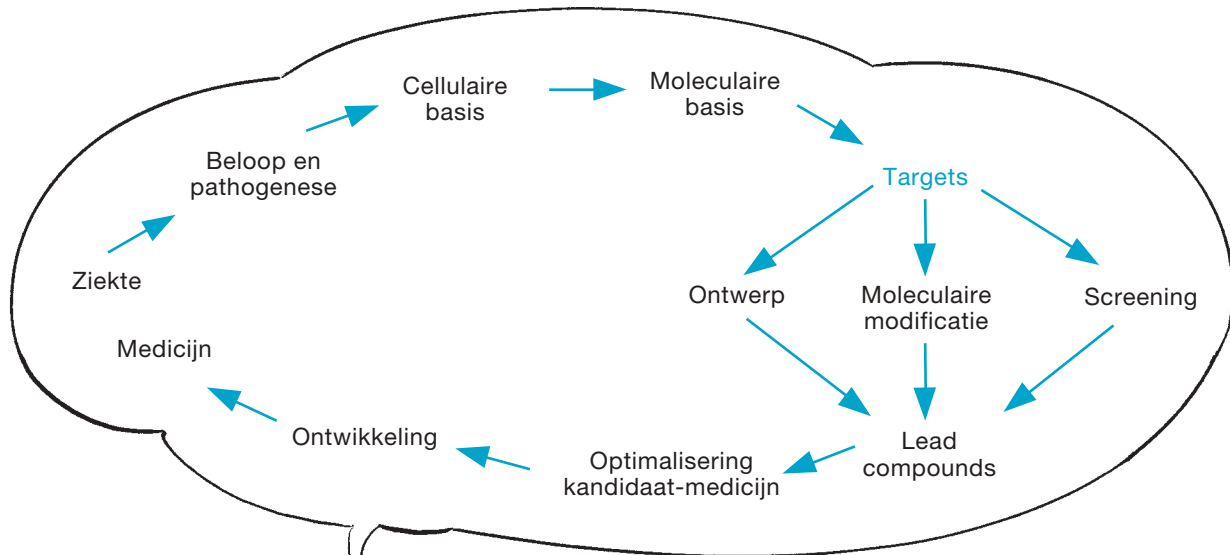
De lever scheidt cholesterol uit in de vorm van VLDL-cholesterol. VLDL wordt via IDL omgezet in LDL, dat weer in de lever opgenomen wordt via de receptoren. Bij mensen met de combinatie E2/2 wordt de activiteit van deze receptor verhoogd, omdat de lever minder cholesterol bevat. Zij hebben dan ook een lagere LDL-cholesterol concentratie in hun bloed dan mensen met de combinatie E4/4.

Onderzoek laat zien dat deze genvariatie al op jonge leeftijd tot verschillen leidt in het LDL-cholesterolgehalte. Naar mate men ouder wordt neemt het probleem toe, vooral onder invloed van het type voedingsvet. Onderzoek uit Finland laat fraai zien dat mensen met een E4/4 combinatie veel beter reageren op voeding volgens de richtlijnen Goede Voeding (beperking verzadigd vet en vooral meer enkel en meervoudig onverzadigd vet): 14 procent daling in het totaal cholesterolgehalte ten opzichte van de E 3/3 groep (4 procent). Ook na het toevoegen van voedingscholesterol (bijvoorbeeld eigeel) reageerde de E4/4 groep sterk (+10 procent), terwijl bij de E3/3 proefpersonen geen duidelijk verschil optrad.

Juist in een omgeving zoals de westerse maatschappij met een relatief hoge inname aan verzadigd vet en cholesterol zijn mensen met een ongunstige variatie in

het *apo-E* gen, namelijk E4/4, in het nadeel; zij lopen een groter risico op coronaire hartziekten gezien de stijging van het LDL-cholesterol gehalte. Het goede nieuws voor hen is dat met aanpassing van het dieet, namelijk meer onverzadigde vetten, deze erfelijke gevoeligheid niet tot uiting komt in een hoger LDL-cholesterolgehalte.

Dit voorbeeld laat eveneens duidelijk zien dat door het samenspel van relatief kleine genetische variaties die frequent voorkomen in de bevolking en bepaalde voedingsgewoonten veel mensen wat meer risico lopen wat hun gezondheid betreft. Daarnaast echter heeft een grote groep vrijwel geen problemen met dezelfde voedingsgewoonte. Voor mensen met de combinatie E2/2 zal eten volgens de richtlijnen Goede Voeding of de landelijke campagne "Let op Vet" nauwelijks of geen effect hebben op hun LDL-cholesterolgehalte. Belangrijk is nogmaals te constateren dat, wanneer we het hebben over gevoedingsinteracties, deze vooral in verband gebracht moeten worden met chronische ziekten met multifactoriële oorzaken. Verscheidene genetische en voedings/omgevingsfactoren spelen hierbij een rol. Een gunstig E2/2 genotype voor coronaire hartziekten betekent zeker niet dat iemand dus gevrijwaard is van deze ziekten bij een eetpatroon dat sterk afwijkt van een gezonde voeding.



Nieuwe geneesmiddelen?

④

Geneesmiddelen, genen en gezondheid

H.J.M. THEUNISSEN

H. Theunissen studeerde biologie aan de Katholieke Universiteit Nijmegen. Van 1985 tot 1989 werkte hij op de afdeling Moleculaire Biologie van het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam. Hij promoveerde op het proefschrift "Transcriptional regulation of the mouse mammary tumor virus and the int-1 oncogene". Van 1989 tot 1990 was hij werkzaam op de afdeling Immunohaematologie van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam. In 1990 trad hij in dienst bij Organon, waar hij in de loop der tijd werkte aan een aantal onderwerpen binnen de Cardiovasculaire en Reproductive Medicines programma's. Hij was onder meer hoofd van de Genomics en Bioinformatics groep, een onderdeel van de Target Discovery Unit. Sinds kort is hij als manager Research Alliances verantwoordelijk voor Organon's portfolio van externe research samenwerkingen en technology transfer.

De genoomprojecten hebben het landschap van de biowetenschappen ingrijpend veranderd. Terreinen worden heringericht en nieuwe gebieden ontgonnen. *Genomics* is zo'n jonge wetenschap die ook toegepast wordt bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het is in feite een verzamelnaam voor diverse wetenschappelijke benaderingen en technieken die zich richten op de identificatie en karakterisering van het genetisch materiaal. De belangrijkste toepassing ligt in het vinden van genen die betrokken zijn bij gezondheid en ziekten. Dit hoofdstuk laat zien hoe genomics het terrein van de klassieke farmacologie vernieuwt (*farmacogenomics*) en welke nieuwe perspectieven het gebied farmacogenetica biedt.

Farmacogenomics

Vroeger begon het proces van geneesmiddelenontwikkeling altijd met de methoden en technieken van de klassieke farmacologie en de chemie. Hierbij werden op goed geluk (*trial and error*) een groot aantal chemische verbindingen in diermodellen getest op hun farmacologische werking. Wanneer men een interessante stof vond, werd de chemische structuur net zo lang gewijzigd tot men varianten vond met een beter farmacologisch profiel, zoals hogere activiteit en minder bijwerkingen. Geleidelijk kwam er meer aandacht voor het werkingsmechanisme van farmacologisch actieve stoffen en ging men op zoek naar de aangrijpingspunten (*targets*) voor geneesmiddelen, zoals receptoren. De introductie van moleculair-biologische technieken in de jaren tachtig maakte het mogelijk om die targets in handen te krijgen. In het ontwikkelingstraject van een hedendaags geneesmiddel nemen deze targets inmiddels een belangrijke plaats in (zie figuur hiernaast). Met geavanceerde technieken, zoals de *high throughput screening*, kan men zoeken naar stoffen die een interactie met de targets aangaan. Deze stoffen (*lead compounds*) worden vervolgens getest in diermodellen en geoptimaliseerd tot verbindingen die na een ontwikke-

muis

FUNCTIONAL GENOMICS

mens

Om een uitspraak te kunnen doen over de mogelijke functie van een gen moet men de DNA-sequentie ervan vergelijken met die van reeds bekende genen. Vaak is het moeilijk om slechts op basis van dit soort informatie te voorspellen wat de biochemische of fysiologische functie van het eiwit zal zijn waarvoor een gen codeert. Om daar achter te komen kan men van verscheidene methoden en technieken gebruik maken (*functional genomics*) Een van de manieren waarop men inzicht kan krijgen in de betekenis van een gen is door vergelijking van genen met die van modelorganismen zoals de muis, rat, zebravis, worm, fruitvlieg of gist. Ook aan het genoom van deze modelorganismen is gewerkt. Deze studies geven een goed beeld van de genetische evolutie. Daardoor weten wij nu dat veel van onze genen gedurende de evolutie zeer sterk bewaard zijn gebleven. Zij lijken ze nog steeds erg op hun voorgangers in de genoemde modelorganismen. Hierbij gaat het vaak om genen met een essentiële functie in de cel, zoals de regulatie van de celdeling of de differentiatie van cellen. Indien deze genen bestaan en er ook al mutanten van beschikbaar zijn, kan op basis van het fenotype (het tot uitdrukking komen van genetische informatie) snel informatie worden verkregen. In veel van de gevallen zal dit echter niet zo zijn. Daarom zijn in de afgelopen jaren technieken ontwikkeld die het mogelijk maken om in modelorganismen een gen te muteren en tot expressie te brengen (*transgenese*) of om een gen doelgericht uit te schakelen (*knock-out*). Dit biedt de mogelijkheid om in de normale cellulaire en fysiologische context te onderzoeken waar een gen voor staat.

Tot op heden is de muis het meest gebruikte modelsysteem voor zowel transgenese als voor knock-outs. Een belangrijk voordeel van de muis is dat vele fysiologische kenmerken, zoals orgaansystemen, skeletstructuur en

wijze van voortplanting, vergelijkbaar zijn met die van de mens. Daarnaast is er de afgelopen jaren uitgebreid onderzoek gedaan aan de embryologie, fysiologie en genetica van de muis. Het generen van knock-out muizen was een belangrijke doorbraak op het gebied van genfunctie onderzoek. Deze techniek is gebaseerd op het gebruik van embryonale stamcellen, waarin doelgericht één gen kan worden uitgeschakeld. Nadat deze cellen door middel van micro-injectie zijn teruggebracht in een blastocyst kan deze vervolgens worden geïmplant in een draagmoedermuis. Vaak leidt inactivatie van een gen tot een duidelijk fenotype dat soms bovendien sterk overeenkomt met wat wij weten van dat gen. In enkele gevallen blijken knock-out muizen in de embryonale fase of net na de geboorte niet levensvatbaar te zijn. Dit kan verklaard kan worden doordat de genexpressie van zo'n gen tijdens de vroege ontwikkeling essentieel is. Om toch te kunnen onderzoeken of een gen pas op latere leeftijd wordt geactiveerd, is de zg. conditionele knock-out technologie ontwikkeld. Hierbij wordt het gen voorzien van zogenaamde *Lox-sites*, die herkend worden door het enzym Cre recombinase. Door het gen dat voor dit enzym codeert te voorzien van een (weefsel specifieke) promotor die tijdens de vroege embryogenese inactief is, wordt dit gen veel later uitgeschakeld en gebeurt dit, afhankelijk van de gekozen promotor, slechts in één of meer specifieke celtypen of weefsels.

Omdat de hierboven beschreven methoden erg arbeidsintensief en tijdrovend zijn, worden er tevens zg. *random mutagenese* technieken ontwikkeld voor muis, worm en gist. Veel van onze genen zijn ook in deze organismen aanwezig en de DNA-sequenties lijken vaak opmerkelijk veel op elkaar.

J. Gossen

gist

fruitvlieg

zebravis

worm

rat

lingstraject van zo'n tien jaar mogelijk als geneesmiddel op de markt kunnen komen.

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is dus sterk afhankelijk van nieuwe targets. Er is meer inzicht nodig in de rol van genen en targets bij het ontstaan van ziekten. De ontdekking van deze genen of targets is van groot belang voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Bedenk dat alle geneesmiddelen die nu bekend zijn gericht zijn tegen ongeveer 500 verschillende targets. Het menselijk genoom bevat echter 40.000 genen. Alhoewel deze niet allemaal een rol spelen bij ziekten, wordt ruwweg geschat dat er 3000 tot 5.000 genen zijn die zouden kunnen dienen als targets voor geneesmiddelen. Dit betekent dus dat er misschien wel tien keer zoveel targets in het genoom zitten dan er op dit moment bekend zijn. Bij de ontdekking hiervan speelt genomics een cruciale rol (zie pagina 40).

Farmacogenomics is een speciale tak van genomics. Hierbij kijkt men met behulp van diermodellen naar de effecten van farmacologisch actieve stoffen op de expressie van genen in diverse weefsels of organen. Farmacogenomics kan men derhalve zien als een combinatie van klassieke farmacologie en genomics. In zo'n experiment wordt het proefdier behandeld met de stof, waarna men RNA isoleert uit verschillende weefsels of organen. Dit RNA kan vervolgens gebruikt worden om de expressie van genen te bestuderen. Hierbij kan het gaan om individuele genen waarvan de expressie gecheckt wordt. In de praktijk is het gebruik van DNA-chips of micro-array's echter onmisbaar, omdat men hiermee grote aantallen genen tegelijk kan bestuderen.

Dankzij farmacogenomics kan men een gedetailleerd beeld krijgen van wat een chemische stof, bijvoorbeeld een geneesmiddel, doet op het niveau van genregulatie. Hoe groot die effecten precies zullen zijn en in welke mate ze bijdragen aan het farmacologisch effect van de stof, zal nader onderzoek moeten uitwijzen. Overigens, wanneer wij over het farmacologisch effect spreken moeten wij hierin tegelijk het toxicologisch effect betrekken. Ook hiervan zal een duidelijker beeld ontstaan. Farmacogenomics kan daarom een belangrijke bijdrage leveren aan het selecteren van veelbelovende kandidaat-medicijnen.

Naast kennis over het werkingsmechanisme van stoffen op moleculair niveau kan farmacogenomics ook zicht geven op nieuwe targets. Immers, de genen waarvan de expressie verandert onder invloed van de te onderzoeken stof maken deel uit van de route die leidt tot correctie van het ziektebeeld, of op zijn minst de symptomen ervan.

Derhalve zouden deze individuele genen zelf ook weer een aangrijpingspunt voor een nieuw te ontwikkelen geneesmiddel kunnen zijn. Omdat dieper ingezoomd wordt op het werkingsmechanisme van de stof zou dit nieuwe geneesmiddel gericht kunnen werken dan de oorspronkelijke stof. Of dit daadwerkelijk het geval zal zijn moet de toekomst leren.

Farmacogenetica

De termen farmacogenomics en farmacogenetica worden ten onrechte nogal eens door elkaar gebruikt. Waar farmacogenomics zich richt op het bestuderen van de invloed van stoffen op de expressie van genen, richt farmacogenetica zich op de invloed van erfelijke eigenschappen op de effecten van stoffen. Bij farmacogenetica gaat het dus om de vraag hoe farmacologische effecten van geneesmiddelen beïnvloed worden door het genotype van een patiënt. Farmacogenetica heeft daarom ook een andere plaats in het in het traject van geneesmiddelenontwikkeling dan (farmaco)genomics: (farmaco)genomics is vooral belangrijk in de onderzoeksfase, terwijl farmacogenetica met name een rol speelt in de ontwikkelingsfase van het geneesmiddel.

Met de erfelijke eigenschappen worden bijvoorbeeld de leverenzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen bedoeld. Deze maken deel uit van een grotere groep van meer dan dertig verschillende enzymen die betrokken zijn bij het onschadelijk maken van allerlei chemische stoffen die ons lichaam binnenkomen. Deze enzymen komen voor in een groot aantal varianten die meestal niet werkzaam zijn. De consequenties hiervan zijn afhankelijk van het geneesmiddel dat toegediend wordt. In het ene geval kan dit ertoe leiden dat het betreffende geneesmiddel niet door het lichaam afgebroken en uitgescheiden wordt. Dit geneesmiddel kan zich daardoor ophopen in het lichaam, wat kan leiden tot bijwerkingen of toxiciteit. In het andere geval moet een geneesmiddel eerst door zo'n enzym omgezet worden in een actieve verbinding. Als dat niet gebeurt, blijft het geneesmiddel inactief.

Farmacogenetica is een wetenschap die op gang gekomen is in de jaren vijftig, maar waarvoor de eerste aanwijzingen stammen uit de Tweede Wereldoorlog. Toen bleek namelijk dat soldaten van Afrikaanse komaf vaak bloedarmoede (*hemolytische anemie*) ontwikkelden als gevolg van behandeling met primaquine, een geneesmiddel tegen malaria. Deze soldaten beschikten niet over het enzym glucose-6-fosfaat dehydrogenase. Sindsdien zijn er

CHROMOSOME 22



First chromosome to be sequenced – finished in December 1999.

Size: 48 Mb

Sequenced by: the Sanger Centre; Keio, Japan; The University of Oklahoma; Washington University, GSC.

Number of genes: 288

Interesting genes

Myoglobin

Oxygen-storage protein in animal muscle cells. Increased levels of myoglobin in the muscles of whales and seals enables them to survive submersion for long periods.

CYP2D

Subfamily of cytochrome P450 enzymes. Variations affect metabolism of more than 30 drugs.

heel wat enzymen ontdekt die betrokken zijn bij het metabolisme van geneesmiddelen. Een van de bekendste voorbeelden is het enzym CYP2D6, een lid van de familie van cytochroom P450 (CYP) enzymen. Dit enzym is betrokken bij het metabolisme van meer dan veertig geneesmiddelen, waaronder een groot aantal cardiovasculaire stoffen, antidepressiva, antipsychotica en neuroleptica. Het voorbeeld van primaquine geeft aan dat individuen verschillend reageren op een geneesmiddel. Dat er bovendien etnische verschillen bestaan wordt aangetoond door een studie bij een groep van 672 Europeanen, waarin maar liefst 53 verschillende varianten van CYP2D6 aangetroffen werden. Uit onderzoek naar het metabolisme bleek dat deze enzymvarianten deels inactief waren. Binnen de Kaukasische bevolkingsgroep treden inactiverende mutaties in dit enzym op met een frequentie van 7 procent, terwijl dat bij Oost-Aziaten slechts in 1 procent van de gevallen gebeurt. Daarnaast is ook de enzymactiviteit per bevolkingsgroep verschillend. Hetzelfde geldt voor andere metaboliserende enzymen, zoals CYP2C19 en N-acetyltransferase.

Momenteel werken een groot aantal farmaceutische bedrijven, biotechnologiebedrijven en academische instel-

lingen aan de identificatie van (varianten van) enzymen die geneesmiddelen metaboliseren om deze te gebruiken voor onderzoek en ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Het Amerikaanse bedrijf Affymetrix heeft bijvoorbeeld DNA-chips op de markt gebracht waarop zeer veel verschillende fragmenten van genen aangebracht zijn die coderen voor diverse cytochroom P450 enzymen die betrokken zijn bij het metaboliseren van geneesmiddelen. Met zo'n chip en een DNA-monster van een patiënt kan men bepalen welke varianten van metaboliserende enzymen iemand heeft. Wanneer men deze varianten kent, kan men bijvoorbeeld nagaan of er bij individuele patiënten mogelijk toxische effecten te verwachten zijn. Deze informatie is voor het welzijn van patiënten van groot belang. Maar ook de farmaceutische industrie kan er voordeel bij hebben. Immers, toxische effecten zijn er vaak de oorzaak van dat geneesmiddelen niet verder ontwikkeld kunnen worden, waardoor de vele miljoenen die uitgegeven zijn aan onderzoek en ontwikkeling niet terugverdiend kunnen worden.

Een goed voorbeeld van het nut van farmacogenetica wordt gegeven door klinisch onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. In de hersenen van mensen met deze ziekte is de hoeveelheid acetylcholine sterk verlaagd. Tacrine, een remmer van het enzym acetylcholinesterase, blijkt het ziekteverloop te kunnen vertragen. Dit gebeurt echter slechts in 25 procent van de gevallen; bovendien treden bij 25 procent van de patiënten ernstige bijwerkingen op. Het gevolg is dat veel patiënten stoppen met de behandeling of een lagere dosis nemen. Onderzoek heeft aangetoond dat patiënten die homozygoot zijn voor de variatie E4 van het *apo-E* gen (genotype E4/4, zie ook pagina 32) veel minder goed reageren op het middel tacrine. Dit betekent dat men Alzheimer patiënten kan onderzoeken op hun genotype en zo een uitspraak kan doen over het verwachte effect van dit middel.

Naast de identificatie van nieuwe enzymen – en varianten daarvan – die een rol spelen bij het metabolisme van geneesmiddelen zullen moderne methoden en technieken steeds meer informatie leveren over genen die betrokken zijn bij het werkingsmechanisme van geneesmiddelen. Farmacogenomics zal hierbij een belangrijke rol spelen. Hierdoor zullen genen ontdekt worden die kunnen dienen als markers voor ziekten en therapieën met geneesmiddelen. Omdat wij op die manier een beter inzicht zullen krijgen in de oorzaken van ziekten en in het werkingsmechanisme van geneesmiddelen, zullen toekomst-

Genomics experimenten leveren een stroom aan gegevens op over het genoom van de mens en dat van modelorganismen, zoals bijvoorbeeld over sequenties van genen die in het genoom aanwezig zijn, sequentie variabiliteit in het genoom en in genen; de plaats van genen in het genoom, het verband tussen die plaats en ziekten, het expressieprofiel van genen in diverse weefsels en onder een veelheid van experimentele omstandigheden, de biochemische, celbiologische of fysiologische functie van genen, de driedimensionale structuur van genen en eiwitten, enz. Al deze gegevens worden opgeslagen in databanken. Er is een vakgebied (*bio-informatica*) ontstaan, dat onlosmakelijk is verbonden met genomics, om de informatie die opgeslagen is in de diverse databanken te integreren en hierin verbanden te ontdekken. Gezien de complexiteit van de gegevens en van de verbanden hiertussen kan dit alleen door computers in een acceptabel tijdsbestek worden verricht.

Het ontdekken van verbanden tussen gegevens uit de diverse databanken (*data mining*) is een van de belangrijkste taken van een bio-informaticus. Alle bestanden met gegevens zijn via onderlinge koppeling door *hyperlinks* eenvoudig toegankelijk. Hierdoor is het momenteel mogelijk om verbanden tussen gegevens zichtbaar te maken die tot voor kort verborgen bleven.



Binnen de farmaceutische industrie past men bio-informatica toe bij de speurtocht naar mogelijke nieuwe targets. Een manier om dat te doen is aan de hand van de DNA-sequentie van genen waarvan de biochemische, celbiologische of fysiologische functie van het bijbehorende eiwit bekend is en waarvan aangenomen wordt dat er een verband bestaat met een bepaald ziektebeeld. Op deze wijze kunnen functionele domeinen in onbekende genen ontdekt worden.

Het ultieme doel van de bio-informatica is inzicht te krijgen in complexe moleculaire en celbiologische processen. Daarom wordt ook wel de term *in silico biology* gebruikt. Traditioneel gebeurt het experimentele werk van de moleculaire en celbiologische wetenschappen op een laboratorium dat vol staat met de standaardapparatuur voor de analyse van DNA en eiwitten, kweken van cellen, en dergelijke. Computers zijn in de loop der tijd al steeds meer tot deze standaardapparatuur gaan behoren, en dat zal in de toekomst ongetwijfeld verder toenemen. Sommigen verwachten zelfs dat de computer voor een groot deel gaat bepalen welke experimenten in een moleculair en celbiologisch laboratorium uitgevoerd zullen worden. Straks zal voor veel biowetenschappers de slogan gelden van Incyte, een vooraanstaand Amerikaans bedrijf op het gebied van de bio-informatica: “Welcome to the world of point-and-click-biology”.

stige geneesmiddelen specifiek zijn en daardoor minder bijwerkingen hebben. Bovendien moeten nieuwe medicijnen meer de oorzaken van ziekten aanpakken in plaats van de symptomen, zoals nu vaak het geval is. Het doel is om kennis, opgedaan met behulp van farmacogenomics en -genetica te gebruiken om geneesmiddelentherapie op (groepen van) individuen af te stemmen. Hierbij is een exacte diagnose van de ziekte zeer belangrijk. Verder zal het genotype van de patiënt nauwkeurig bepaald moeten

worden. Alhoewel wij daar op dit moment nog niet aan toe zijn, zal er een moment komen dat op basis van het genotype van de patiënt voor een geneesmiddel gekozen kan worden dat niet alleen past bij de ziekte, maar ook bij bepaalde groepen van patiënten. Kortom: “geneesmiddelen op maat”.

GENOMICS

Het begrip genomics is ontstaan in de context van het Human Genome Project. Het genoom van de mens bestaat uit 23 paar chromosomen, met in totaal 3 miljard basenparen aan DNA, waarop naar schatting ongeveer 35.000 genen liggen. Deze genen vormen de belangrijkste onderdelen van het genoom, omdat ze coderen voor eiwitten, die zorgen voor het functioneren van de cel. In het genoom nemen ze slechts 5 tot 10 procent van het totale DNA in beslag. De rest wordt *junk DNA* genoemd, een term die suggereert dat gebieden in het genoom die niet coderen voor eiwitten, onbelangrijk zijn. Dit is echter niet het geval, omdat in deze gebieden bijvoorbeeld stukken DNA liggen die nodig zijn voor het reguleren van de genexpressie (de vertaling van DNA in RNA en vervolgens in eiwit).

Onder de noemer genomics valt een groot aantal technieken, waarmee gezocht wordt naar nieuwe genen of in het bijzonder, naar genen die bij ziekten betrokken zijn.

Daarbij worden drie groepen onderscheiden:

- In de eerste categorie zit een technologie die men gebruikt om gericht te zoeken naar ziektegenen in het

DNA van patiënten met een bepaalde aandoening (*positional cloning*). Genen die betrokken zijn bij erfelijke ziekten probeert men op te sporen met behulp van het DNA van mensen die genetisch verwant zijn, zoals bijvoorbeeld dat van familieleden of van geïsoleerd levende bevolkingsgroepen. Met moleculaire kloneringstechnieken en bioinformatica wordt vanuit een groot gebied op het chromosoom langzaam “ingezoomd” op het gen dat verantwoordelijk is voor de erfelijke aandoening (zie figuur). Het voordeel van deze techniek is dat er een directe relatie bestaat tussen het gevonden gen en de ziekte, maar het is een arbeidsintensieve en tijdrovende aanpak. Bekende voorbeelden van ziekten waarbij via deze methode het gen werd geïdentificeerd dat verantwoordelijk is voor het ziektebeeld zijn cystische fibrose en de ziekte van Huntington.

- Een tweede categorie technieken wordt gevormd door de zogeheten *differential display* technieken. Een bekend voorbeeld is de *Differential Display Polymerase Chain Reaction* (DDPCR). Hierbij wordt aan de hand van bepaalde combinaties van korte stukjes synthetisch DNA, zogeheten oligonucleotide *primers*, fragmenten van genen (of eigenlijk van RNA) vermenigvuldigd. Vervolgens worden deze fragmenten zichtbaar gemaakt op een polyacrylamide gel, waardoor men een soort vingerafdruk krijgt, die aangeeft welke genen tot expressie komen. Op deze wijze kan men vingerafdrukken vergelijken, bijvoorbeeld die van gezond weefsel versus ziek weefsel. Verhoogde expressie van een gen in het zieke weefsel kan een aanwijzing zijn dat het betreffende gen een rol speelt bij het ontstaan van deze ziekte. Het voordeel van deze techniek is dat zij in elk standaard laboratorium uitgevoerd kan worden. Een andere minstens zo spectaculaire en inmiddels ook populaire techniek maakt gebruik van zogeheten *DNA-chips of micro-array's*. Op een chip of array zitten duizenden genfragmenten. Vervolgens wordt hieraan RNA toegevoegd dat bijvoorbeeld geïsoleerd wordt uit ziek en gezond weefsel. Op deze wijze kunnen de expressieniveaus van duizenden genen tegelijk tussen beide weefsels vergeleken worden. Deze grootschalige expressiescreening is uiteraard een groot voordeel.

Alle technieken in deze categorie richten zich op het meten van genexpressie op grond van de hoeveelheid



Een PCR-apparaat om DNA-fragmenten te vermenigvuldigen.

boodschapper of *messenger RNA* (mRNA). Echter, de moleculen die in de cel feitelijk het werk doen zijn de eiwitmoleculen. Deze worden weliswaar direct van het mRNA afgeleid, maar er is niet altijd een direct verband tussen de hoeveelheden mRNA en eiwit in de cel. Dat kan te maken hebben met verschillen in stabiliteit en “vertaalbaarheid” tussen de diverse mRNA’s in een cel. Daarom heeft men een technologie ontwikkeld die gericht is op het detecteren van verschillen in expressie op eiwitniveau. Deze wordt *proteomics* genoemd. Een voordeel hiervan, boven technieken op het niveau van mRNA, is dat er behalve expressieverschillen ook veranderingen kunnen worden ontdekt die later in eiwit worden aangebracht, zoals bijvoorbeeld het “aankoppelen” van een methyl- of een suikergroep of fosforylering. Deze veranderingen zijn voor het functioneren van een eiwit in cellulaire processen vaak van groot belang. Omdat dat een rol kan spelen bij het ontstaan van een ziektebeeld kan de ontdekking van zulke veranderingen en vervolgens het remmen ervan mogelijk van therapeutisch belang zijn. Een nadeel van *proteomics* is dat bij de huidige stand van de techniek de snelheid waarmee monsters vergeleken kunnen worden laag is en dat het eiwit zelf moeilijk te gebruiken is in het verdere traject van geneesmiddelenontwikkeling. Hiervoor moet men eerst het gen dat voor dit eiwit codeert kloneren.

- Technieken uit de derde categorie zijn toegepast om op grote schaal DNA-sequenties te bepalen. Deze technologie van *high throughput sequencing* heeft een belangrijke rol gespeeld bij de ontrafeling het humane genoom van de mens. Daarnaast is ook een methode ontwikkeld om alleen de genen te isoleren en daarvan de DNA sequentie te bepalen. Hierbij wordt uitgegaan van genfragmenten, zogeheten *Expressed Sequence Tags (ESTs)*. Het voordeel van deze methode is dat men per saldo minder DNA-sequenties hoeft te bepalen. Bovendien levert dit de meest relevante informatie op, omdat men alleen naar het DNA kijkt dat de code voor eiwitten bevat. Alhoewel sequencing veel nieuwe informatie heeft opgeleverd, is het echter een tamelijk ongerichte benadering waarbij de kans klein is dat men een gen vindt dat ook daadwerkelijk betrokken is bij een ziekte. Aan een nieuw gen dat via sequencing opgepikt is, zal nog veel werk gedaan moeten worden om te bepalen of dit gen betrokken is bij een ziekte. Dit kan onder meer gebeuren met behulp van *functional genomics* (zie pagina 36).



Het prepareren van een gel, waarna men de basenparenvorgorde op DNA kan bepalen.

FOKKE & SUKKE

LATEN DE KEUZE GEHEEL EN AL AAN DE AANSTAANDE
OUDERS OVER

...OP ZICH EEN
GEZONDE HOLLANDSE
JONGEN...

...MAAR IN DE
FINALE VAN 'T WK
2022 SCHIET HIJ WEL
OP DE PAAL!



5

Genetische geneeskunde en ethiek

G.M.W.R. DE WERT

G.M.W.R. de Wert studeerde theologie/ethiek aan de Katholieke Universiteit in Nijmegen. Hij is als wetenschappelijk hoofdmedewerker verbonden aan het Instituut voor Gezondsethiek van de Universiteit Maastricht. Zijn onderzoek betreft met name de ethiek van voortplantingsgeneeskunde, klinische genetica en transplantatiegeneeskunde. Hij promoveerde cum laude aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het onderwerp "Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek". Hij is lid van enkele commissies van de Gezondheidsraad, waaronder de de Beraadsgroep Gezondsethiek & -Gezondheidsrecht.

Genetische research en diagnostiek bevinden zich in een stroomversnelling. Het gaat al lang niet meer alleen om erfelijkheidsonderzoek en -voorlichting in verband met de voortplanting. Zoals uit de vorige hoofdstukken blijkt, kan genetisch onderzoek steeds meer bijdragen aan het behoud of het herstel van de gezondheid. Naar verwachting zal deze ontwikkeling leiden tot de verbreiding van een 'genetische geneeskunde'.

Ik beperk mij in deze ethische verkenning tot twee nieuwe typen van genetisch onderzoek. Om te beginnen het voorspellend (predictief) genetisch onderzoek bij gezonde personen naar de erfelijke gevoeligheid voor bepaalde multifactoriële ziekten. In het ideale geval kan dit onderzoek bijdragen aan het behoud van de gezondheid, bijvoorbeeld door aanpassing van de leefstijl van personen met een verhoogde gevoeligheid. Het tweede type onderzoek dat aandacht verdient, is de farmacogenetica (zie pagina 50). Ik besluit met een enkele kanttekening bij de mogelijke maatschappelijke repercussies van genetisch onderzoek.

Genetische gevoeligheid en gezonde leefstijl

Waarom zou men de genetische gevoeligheid voor een ziekte willen bepalen (*susceptibility testing*)? Sommige onderzoekers en hulpverleners hebben hoge verwachtingen van de preventieve waarde ervan, vooral omdat dit mensen met een verhoogd risico zou kunnen motiveren tot een gezonde leefstijl. Hierbij kan men een onderscheid maken tussen enerzijds het achterwege laten van bepaalde gedragingen en/of eetgewoonten die voor mensen zonder de betreffende erfelijke aanleg geen kwaad kunnen, maar voor mensen met die aanleg wel, en anderzijds het achterwege laten van bepaalde gedragingen en/of gewoonten die voor iedereen schadelijk zijn, maar speciaal voor mensen met een erfelijke gevoeligheid. Individuen met een verhoogde kans op het krijgen

van een bepaalde ziekte zouden door het aanpassen van hun leefstijl de kans kunnen verkleinen dat zij ziek worden. Onderzoek naar genetische gevoeligheid kan niet alleen plaatsvinden in het kader van individueel erfelijkheidsonderzoek, op verzoek van de hulpvrager, maar ook in het kader van (genetisch) bevolkingsonderzoek of screening, gedefinieerd als: een systematisch aanbod van genetisch onderzoek aan een asymptomatische populatie.

Voor de ethische beoordeling van susceptibility testing zijn onder meer de volgende aandachtspunten van belang:

1. Vooralsnog verschaft een ongunstige uitslag van een test veelal slechts beperkte informatie over de kans op het krijgen van de ziekte. De voorspellende waarde van een ongunstige uitslag is vaak dubieus.
2. Men moet rekening houden met psychische problemen bij de verwerking. Veel deelnemers die een ongunstige uitslag krijgen, zullen moeite hebben met de kansberekening. Tot nu toe wezen genetische testen meestal uit of iemand wel of niet een erfelijk bepaalde ziekte zou krijgen. Nu gaat het om testen die uitwijzen dat de kans op een bepaalde ziekte groter of kleiner is dan die van de bevolking als geheel. Dit soort testen zijn voor de meeste mensen nieuw. Het is niet denkbeeldig dat sommige mensen met een verhoogd risico zich overdreven zorgen maken, bijvoorbeeld op basis van de misvatting: 'DNA is destiny'.
3. De effectiviteit van de (vermeende) preventieve voorschriften zal niet altijd duidelijk zijn. Het is zelfs niet uit te sluiten dat goedbedoelde adviezen in de praktijk resulteren in gezondheidsschade voor de deelnemers.
4. De veronderstelling dat mensen met een verhoogd genetisch risico op het krijgen van een bepaalde ziekte eerder bereid zullen zijn om riskante leefgewoonten op te geven, is omstreden. De ervaring wijst uit, dat veel mensen moeite hebben (langdurig) medische adviezen op te volgen. Dit geldt zelfs voor mensen die al ziek zijn.
5. Sommige vormen van het screenen op aanleg kunnen onbedoeld en indirect gezondheidsschade veroorzaken, met name als het gaat om screening op de aanleg voor ziekten die worden veroorzaakt door een samenspel van erfelijke factoren en een ongezonde leefstijl. De preventie moet dan bereikt worden door het nalaten van gedragingen die in het algemeen slecht zijn voor de gezondheid. Wanneer de uitslag gunstig is, zou iemand kunnen concluderen dat hij zijn gang kan gaan ("ik loop toch geen

risico..."). Het is daarom onzeker of bevolkingsonderzoek naar genetische gevoeligheid tot gezondheidswinst zal leiden.

6. Het identificeren van individuen met specifieke, genetisch bepaalde gezondheidsrisico's kan niet alleen leiden tot een meer gerichte gezondheidsvoorlichting, maar ook tot een minder vrijblijvende voorlichting, die mensen prest tot een bepaalde leefstijl. Onderzoek naar genetische gevoeligheid is zowel symptoom als katalysator van de opvatting dat gezondheid een zaak van ieders eigen verantwoordelijkheid is. Van iemand die blijkens genetisch onderzoek een verhoogde kans heeft op het krijgen van een ziekte die door aangepaste leefstijl kan worden voorkómen wordt wellicht minder makkelijk geaccepteerd dat hij de beschikbare mogelijkheden tot preventie niet (optimaal) benut ("een gewaarschuwd mens telt immers voor twee ...").

7. In het verlengde hiervan rijst tevens de vraag of ziektekostenverzekeraars in de toekomst geen discriminerend gebruik zullen maken van de bevindingen van voorspellend onderzoek naar aanleg voor ziekte.

Het is niet denkbaar dat zij het verzekeren met een verhoogd risico op een vermijdbare ziekte zullen verwijten wanneer deze die ziekte krijgen ("eigen schuld, dikke bult ..."). Zijn mensen echter wel volledig verantwoordelijk voor de keuzen die zij maken, voor hun leefstijl en voor hun gezondheid? En zijn sancties van de kant van verzekeraars wel rechtvaardig? Waarom zou immers iemand met een ongezonde leefstijl niet in aanmerking komen voor vergoeding van kosten en een bergwandelaar die struikelt en zijn been breekt wel?

8. Het risico bestaat tevens dat, door ziekten die worden veroorzaakt door een samenspel van genetische en omgevingsfactoren aan te duiden als genetische ziekten, en door preventie te richten op individuen met een (iets) hoger risico dan het gemiddelde van de bevolking, de aandacht voor maatschappelijke oorzaken van ziekte vermindert, terwijl een structurele aanpak van gezondheidsrisico's (denk bijvoorbeeld aan de zorg voor een schoner milieu en aan onderzoek naar efficiëntere vormen van gezondheidsvoorlichting gericht op de gehele bevolking) mogelijk bijdraagt aan het behoud van de gezondheid van meer mensen tegen lagere kosten.

Het bovenstaande leidt tot de volgende conclusies:

- onderzoek naar genetische gevoeligheid kan, behalve voordelen, ook nadelen hebben;
- nadere discussie is vereist is over de voorwaarden

waaronder susceptibility testing verantwoord kan plaatsvinden;

- deze testen mogen slechts worden aangeboden in het kader van onderzoeksprojecten waarin de veronderstellingen en effecten van deze testpraktijk worden getoetst respectievelijk bestudeerd;
- het debat over de maatschappelijke gevolgen van voorspellende testen moet ook gaan over het mogelijk toekomstig gebruik van testuitslagen door ziektekostenverzekeraars.

Een voorbeeld van bevolkingsonderzoek

De in 1996 in werking getreden Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die gevaren met zich mee kunnen brengen. Deze wet voorziet in een vergunningstelsel. Een ethische toetsing van voorgenomen bevolkingsonderzoek is van belang, ook indien er geen vergunning vereist is voor bevolkingsonderzoek naar genetische gevoeligheid voor zover er effectieve preventieve maatregelen bestaan. In 1994 zijn criteria opgesteld door de Gezondheidsraad (zie tabel hierboven)

Een voorbeeld van een bevolkingsonderzoek waarmee in het buitenland al enige ervaring is opgedaan betreft de deficiëntie van het enzym alfa1-antitrypsine (AAT). Deze autosomaal recessief overervende aandoening komt in Nederland en België bij ongeveer 1 op de 1500 mensen voor. De aandoening berust op combinaties van verschillende allelen. De belangrijkste combinatie is die van twee zogenoemde Z allelen. Pasgeborenen die homozygoot ZZ zijn, hebben een kans van 10 procent op aangeboren galstuwings. De grote meerderheid van de kinderen met deze aandoening heeft een gunstige prognose. Echter, 2 tot 3 procent van hen zal op zeer jeugdige leeftijd overlijden ten gevolge van levercirrose. Ongeveer 10 procent van de volwassenen krijgt na het 50^{ste} tot 60^{ste} levensjaar levercirrose of leverkanker. Tevens hebben ZZ-individuen een kans van 50 tot 80 procent op longemfyseem op middelbare leeftijd. Deze begint echter bij rokers in doorsnee 15 tot 20 jaar eerder dan bij niet-rokers. Heterozygote dragers (XZ) hebben een gering verhoogd risico op emfyseem bij blootstelling aan rook en stof.

Het roken van sigaretten is van grote invloed gebleken op de beginleeftijd van kortademigheid. Deze treedt bij rokers gemiddeld op ongeveer 30-jarige leeftijd op en bij niet-rokers 20 jaar later. De eerste groep overlijdt gemiddeld op 50-jarige leeftijd en de niet-rokers ongeveer 20 jaar later.

Criteria voor bevolkingsonderzoek

1. Het screeningsprogramma moet een belangrijk gezondheidsprobleem betreffen.
2. Het bevolkingsonderzoek kan belangrijk bijdragen aan het verminderen van het gezondheidsprobleem.
3. Er is voldoende bekend over het natuurlijke verloop van de aandoening, inclusief de ontwikkeling van het latente naar het manifeste stadium.
4. Er moet een geschikte screeningstest zijn.
5. De test moet voor de doelgroep aanvaardbaar zijn.
6. Er zijn adequate (be)handelingsopties beschikbaar.
7. Duidelijk moet zijn wie wel en wie niet zal worden doorverwezen voor verder onderzoek of behandeling.
8. Het bevolkingsonderzoek is goed georganiseerd en kwaliteit wordt bevorderd.
9. De verhouding tussen nut en risico's is gunstig.

Bron: Gezondheidsraad, 1994.

In het verleden werd onder andere in Zweden enige ervaring opgedaan met de screening op AAT-deficiëntie om de ZZ kinderen vervolgens beter te kunnen beschermen tegen tabaksrook. Het programma werd gestaakt vanwege ongewenste psychologische effecten bij de ouders. Veel moeders hadden een minder goede gezondheid tengevolge van stress.

Nadere aandacht voor dit voorbeeld is met name van belang omdat er gepleit wordt voor heroverweging van deze screening, ook wat Nederland betreft. Daarbij wil ik vijf kanttekeningen plaatsen:

1. Leverziekte verdonkermaand

Een afweging van de mogelijke voor- en nadelen van deelname aan een screeningsprogramma vereist om te beginnen een omvattende inventarisatie daarvan. Sommige voorstanders van (herinvoering van) AAT-deficiëntie screening vragen te eenzijdig aandacht voor de mogelijkheid van het voorkomen van, of tenminste uitstel van, longemfyseem. Zij reduceren de aandoening zodoende eigenlijk tot een genetische aanleg voor vroegtijdig emfy-

CHROMOSOME X



Size: 160 Mb

Sequenced by: the Sanger Centre; Baylor College of Medicine; Washington University, GSC; Whitehead Institute/MIT.

Number of genes: 1184

- Although X and Y were originally identical, the Y chromosome has decayed during its evolution, so only a few genes remain. Now, the X and Y chromosomes are very different in genetic content.
- A 525 kb region on Xp11 has an overall density of transposable elements of 89 per cent – the highest found so far.

Interesting genes

Dystrophin

Largest known gene in the genome (2.4 Mb). Mutations cause Duchenne muscular dystrophy (progressive muscular degeneration) and the milder Becker type muscular dystrophy.

Factor VIII and IX

Blood clotting factors. Mutations cause haemophilia A and haemophilia B, respectively.

Fragile X syndrome

The X chromosome has five ‘fragile’ sites, due to multiplication of repeated sequences which render the chromosome unstable. Defects in FRAXA are the most common cause of mental retardation after Down’s syndrome.

MECP 2

Protein binds methylated C bases in DNA and regulates expression of genes. Mutations cause Rett syndrome, one of the most common causes of mental retardation in females (incidence of ~1 in 20 000).

Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase

Mutations cause accumulation of fatty acids: Adrenoleukodystrophy, characterized by mental deterioration progressing to dementia, slurred speech and abnormal functioning of adrenal gland. Condition was subject of the film *Lorenzo’s Oil*.

ADA

Patients with X-linked severe combined immunodeficiency (SCID) are prone to bacterial, viral and fungal infections. The gene for the disorder helps control the activity of the immune system. Recent studies have demonstrated the success of gene therapy for the disease.

CHROMOSOME Y



Size: 50 Mb

Sequenced by: Washington University, GSC; Whitehead Institute/MIT.

Number of genes: 231

Interesting gene

SRY

Essential for ‘maleness’. Mutation or addition of SRY gene can lead to XY females and XX males, respectively. Protein drives development of the testes.

seem. Er is echter, zoals reeds opgemerkt, méér aan de hand: ZZ-kinderen hebben ook een verhoogd risico om op zeer jeugdige leeftijd te overlijden aan cirrose, en een kans van 10 procent om op latere leeftijd cirrose of leverkanker te krijgen. Dit laatste risico kan door hen als zeer bedreigend worden ervaren. Deze leveraandoeningen kan men vooralsnog niet voorkomen. Het beschikbaar komen van een effectieve behandeling is bovendien onzeker. Het gegeven dat screening kinderen met ATT kan opzadelen met belastende ‘bijkomende’ informatie over het risico van een ernstige toekomstige leverziekte maakt de voordelen van deze screening bij voorbaat minder overtuigend dan door de pleitbezorgers ervan wordt gesuggereerd. Zo’n nadeel mag alleen op de koop toe worden genomen indien screening evidente, het nadeel ‘compenserende’, voordelen biedt.

2. Welke doelgroep?

Stel, dat er geen overwegend bezwaar is tegen de screening, welke doelgroep heeft dan de voorkeur? Wat betreft de doelgroep c.q. de ‘timing’ van de screening zijn er drie mogelijkheden:

A. screening van pasgeborenen (neonataal);

B. screening van 8-10 jarigen;

C. screening van 12-14 jarigen.

Hoewel de screening in het buitenland bij pasgeborenen plaatsvond, lijkt dit niet noodzakelijk voor het slagen van het programma (waar het gaat om een vermindering van het voorkomen van en overlijden aan longemfyseem). Uitstel van de screening tot de leeftijd waarop kinderen

zelf gaan overwegen te roken ligt gezien de doelstelling van het programma voor de hand. Bovendien doet uitstel recht aan het principe dat kinderen liefst zelf moeten kunnen beslissen of althans ‘mee-beslissen’ over deelname (tenzij hun gezondheidsbelangen een vroege screening vorderen). Het valt op dat de jongeren bij wie vroeger in het kader van de Zweedse proefscreening een tekort aan AAT werd vastgesteld zelf voorstander zijn van screening bij de geboorte. Uit de beschrijving van het betreffende onderzoek wordt helaas niet duidelijk of deze voorkeur gebaseerd is op een ‘geïnformeerde afweging’ van de respectievelijke voor- en nadelen van de verschillende screeningsstrategieën.

Ik ga er op grond van het bovenstaande van uit dat de discussie over een eventuele screening zou moeten gaan over de opties B of C. Voordeel van optie C is dat kinderen op deze leeftijd in staat geacht moeten worden om samen met hun ouders te beslissen. Men zal dit voordeel echter moeten afwegen tegen het risico dat screening op de leeftijd van 12 jaar mogelijk minder effect sorteert dan een iets vroegere screening; recent onderzoek toont immers aan dat een groeiend aantal kinderen in ons land reeds op de leeftijd van 10 tot 12 jaar begint met roken.

Of men nu zou kiezen voor B of C, in beide gevallen rijst de vraag hoe de screening zou moeten worden georganiseerd, via de huisartspraktijk of via de school. Hoewel dit laatste mogelijk praktische voordelen heeft - men zou de screening eventueel kunnen integreren in de lopende “Antiroken campagne” - kleven daaraan ook enkele mogelijke nadelen. Denk met name aan het risico dat de vrijwilligheid van deelname door sociale drang onder druk komt te staan, en dat het bewaren van de vertrouwelijkheid van de testuitslagen wordt bemoeilijkt.

3. Vrijwilligheid

Deelname aan genetische screening moet *vrijwillig* zijn. In dit verband moet niet alleen worden gewezen op het risico van sociale druk indien de screening via de school plaats vindt, maar ook op mogelijke druk door de ouders. Als het gaat om minderjarigen in de leeftijdscategorie van 12 tot 16 jaar zullen kinderen samen met hun ouders moeten beslissen over het al dan niet ondergaan van de test. Degenen die de test aanbieden zullen moeten nagaan of de minderjarige inderdaad *zelf* de test wil ondergaan. Het is bekend dat minderjarigen uit deze leeftijdscategorie zich soms nog sterk binnen de invloedssfeer van hun ouders bevinden. Vrijwillige toestemming door het kind is ook om praktische redenen (met het oog op het bereiken

van het doel van de screening) van belang. Ouders kunnen het kind misschien wel pressen tot het ondergaan van de test, maar niet tot gemotiveerd luisteren naar de boodschap van de hulpverlener.

4. Voorlichting en ondersteuning

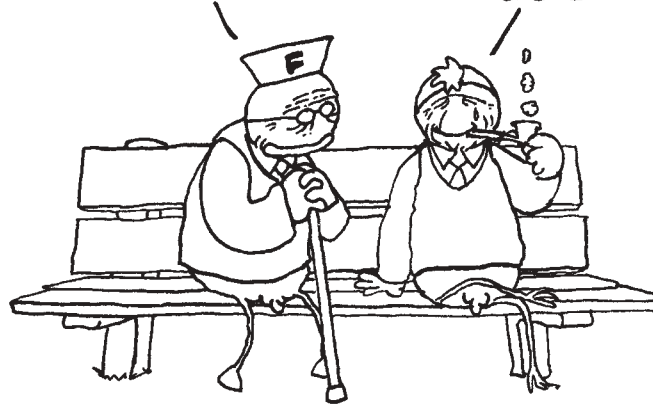
Er moeten voldoende faciliteiten voor voorlichting en ondersteuning van de deelnemers zijn. Deze voorwaarde lijkt een open deur: het is echter gemakkelijker gezegd dan gedaan, zeker als het gaat om een grootschalige screening. De verwarring bij de ouders van pasgeborenen met AAT-deficiëntie was in het Zweedse programma in belangrijke mate het gevolg van slechte voorlichting aan en begeleiding van de ouders. Zowel Zweedse als Amerikaanse onderzoekers benadrukken dat bij een eventuele hernieuwde introductie van deze screening lering uit het verleden moet worden getrokken. Hoe op een adequate manier informatie kan worden verstrekt aan ouders en minderjarigen aan wie eventueel de test wordt aangeboden, kan alleen in een studie worden vastgesteld. Ik beperk mij hier tot enkele kanttekeningen bij de vereiste ondersteuning.

De ondersteuning (begeleiding) bij een eventuele pasgeborenenscreening betreft in eerste instantie de ouders, en pas later het kind met AAT-deficiëntie. Bij het screenen van oudere kinderen (optie B of C) moeten niet alleen de kinderen met een ongunstige uitslag, maar tegelijk óók de ouders begeleid worden. Die begeleiding heeft een tweeledig doel. Ten eerste moeten de betrokkenen desgewenst worden geholpen bij het verwerken van de (ongunstige) uitslag. Het is niet ondenkbaar dat het ‘zelfbeeld’ van de kinderen wordt aangetast (“ik ben genetisch minderwaardig”) of dat zij zichzelf als patiënt gaan beschouwen. Adequate advisering zal deze risico’s kunnen verkleinen. Ten tweede is ondersteuning nodig bij het nemen (en volhouden) van preventieve maatregelen. Vindt de screening neonataal plaats, dan gaat het eerst om het rookgedrag van de ouders en later om het motiveren van het kind om niet te beginnen met roken. Mikt de screening op oudere kinderen, dan gaat het primair om het motiveren van het kind met AAT-deficiëntie om niet te beginnen (c.q. te stoppen) met roken en tevens om het motiveren van rokende ouders om te stoppen met roken. Dit is niet alleen noodzakelijk omdat hun rookgedrag het kind kan aanmoedigen om ook te gaan roken, maar bovendien omdat (frequente) blootstelling aan tabaksrook (passief roken) voor kinderen met de aanleg een extra gezondheidsrisico kan vormen.

FOKKE & SUKKE ZULLEN DAT MOMENT NOOIT VERGETEN

WEET JIJ NOG WAT JE DEED
TOEN ZE BEKENDMAAKTEN
DAT ZE 99% VAN HET MENSE-
LIJKE GENOOM IN KAART
HADDEN GEBRACHT?

IK WEET IT NOG
ALS DE DAG VAN
GISTEREN!



Het adagium van de klinische genetica: 'the patient is the family' krijgt hier een nieuwe betekenis. Gegeven het feit dat roken een *verslaving* is, zal het voor ouders vaak moeilijk zijn om te stoppen. Het lijkt reëel om te verwachten dat veel ouders wel willen stoppen, maar daar niet in slagen. De hulpverlener zal wellicht niet gauw opgeven, maar dat kan leiden tot grote psychosociale problemen. De Gezondheidsraad heeft er terecht op gewezen dat de spanning tussen de wetenschap een verhoogd genetisch risico te hebben voor de toekomstige gezondheid en het onvermogen om het riskante gedrag te wijzigen stress kan

doen ontstaan. Is de kans op stress niet nog groter, als het gaat om *ouders* die wetens-maar-niet-willens *hun kind* schaden door te blijven roken?

5. *Het grote gevaar: de illusie van 'veilig roken'*

Bij de afweging van voor- en nadelen moet worden gekeken naar gevolgen voor de deelnemers, óók voor degenen die een gunstige uitslag ontvangen. Ik spits dit toe op één ongunstig (potentieel) effect: de valse geruststelling van kinderen die niet behept zijn met AAT-deficiëntie. Het is goed denkbaar dat sommige kinderen aan een gunstige uitslag

van de screening een vrijbrief ontlenu om te gaan roken c.q. niet daarmee te stoppen. Tevens bestaat het gevaar dat een dergelijke screening ook bij leden van de doelgroep die niet deelnemen aan de screening, alsmede bij volwassenen, het misverstand zou kunnen versterken dat roken *niet voor iedereen slecht* is: "zie je wel, het risico is genetisch bepaald, en bovendien is de kans dat ik die erfelijke aanleg heb klein, dus waar zou ik mij druk om maken...?"

Mijn conclusie luidt dat screening op AAT-deficiëntie op zijn best voorbarig is. Vanwege de mogelijke risico's (en kosten) ervan moeten andere vormen van rookpreventie nader worden onderzocht op hun haalbaarheid en effectiviteit alvorens men introductie van deze screening zou overwegen. Mocht in de toekomst blijken dat de lopende en voorgenomen rookpreventiemaatregelen (en de verhoopte introductie van de nicotinevrije sigaret) onvoldoende effect sorteren, dan kan wellicht (een aan genoemde maatregelen complementaire) AAT-deficiëntie screening overwogen worden, bij voorkeur gericht op wat oudere kinderen. Uiteraard zou eerst een voorstudie noodzakelijk zijn.

Tot besluit

Of de voortgaande ontwikkeling van de 'genetische geneeskunde' als een echte vooruitgang moet worden beschouwd hangt niet alleen of van haar bijdrage aan (het behoud en herstel van) de gezondheid, maar ook van de maatschappelijke neveneffecten. Van belang in dit verband is onder andere een adequate bescherming van persoonlijke medisch-genetische gegevens in het maatschappelijk verkeer, vooral bij het afsluiten van particuliere levensverzekeringen, individuele arbeidsongeschiktheids- en pensioenverzekeringen, en bij de toegang tot werk. In april 1998 is in ons land de Wet Medische Keuringen tot stand gekomen, gericht op keuringen bij de toegang tot werk en tot de genoemde verzekeringen. Deze wet vraagt nadere invulling door de betrokken partijen. Bezien moet worden of de wet ook inderdaad leidt tot het voorkómen van ongewenste en ongerechtvaardigde selectie en uitsluiting van mensen op grond van hun genetische constitutie.



Literatuur:

- Gezondheidsraad: *Commissie screening erfelijke en aangeboren aandoeningen*. Genetische screening. Den Haag, 1994.
- De Wert, G., Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. Amsterdam: *Thela Thesis*, 1999 (*handelseditie proefschrift*).
- De Wert, G. en R. Vos, Farmacogenetica: een ethische verkenning. In: Van Everdingen, J.J.E., e.a., (red.) *Ziekten maken en breken*. Amsterdam: *Boom/ Belvedere*, 1999.
- Gezondheidsraad: *Farmacogenetica*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000.

⑥ Farmacogenetica en ethiek

Aan het begin van deze nieuwe eeuw zijn farmacogenomics en farmacogenetica de nieuwe toverwoorden bij de ontwikkeling en het voorschrijven van (nieuwe) geneesmiddelen. Ongetwijfeld liggen vele ontdekkingen en verrassingen in het verschiet. Wat te denken van farmacogenetica vanuit ethisch perspectief? Voor de beantwoording van deze vraag is het nuttig om tenminste drie contexten van farmacogenetisch onderzoek te onderscheiden: research, patiëntenzorg en toepassing in het kader van voorspellend onderzoek.

Research

Wetenschappelijk onderzoek naar genvariëaties die farmacologisch relevant zijn vergt afname van bloed of weefsel ten behoeve van vergelijkend DNA-onderzoek. Voor de ethische evaluatie en regulering ervan kan aansluiting worden gezocht bij de ethiek van het genetisch onderzoek naar kandidaat-genen. Ook de normering van het gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek levert relevante uitgangspunten, zoals:

- de medewerking van mensen aan het gebruik van lichaamsmateriaal kan niet worden afgedwongen, ook al gaat het om nobele doelstellingen;
- de persoonlijke levenssfeer van degenen wier materiaal wordt gebruikt, verdient respect en bescherming.

Indien tot de persoon herleidbare DNA-monsters worden gebruikt, rijzen ethische vragen betreffende de zg. inform consent. Het heeft de voorkeur om zoveel mogelijk met een op de specifieke onderzoeksvraag gerichte toestemming te werken. Een 'carte blanche' toestemming heeft als risico dat degenen die de DNA-monsters leveren de implicaties van de diverse onderzoeksvragen onvoldoende kunnen overzien.

Moeten (of mogen) patiënten worden ingelicht over voorlopige, niet-gevalideerde, onderzoeksresultaten? Met die vraag wordt al langer geworsteld in de context van research die gericht is op het opsporen van kandidaat-genen die betrokken zijn bij bepaalde ziekten. De vrees dat mensen overdreven betekenis toekennen aan - en verstreckende beslissingen nemen op basis van - voorlo-

pige bevindingen is in die context, waar het bijvoorbeeld gaat om het al dan niet aanwezig zijn van gedefecten met een mogelijke kans op een onbehandelbare ziekte, zoals bepaalde vormen van dementie, zelfs nog groter. Het ligt in de rede dat voorlopige uitkomsten in beginsel niet worden verstrekt. Regelmatig wordt, met een beroep op het beginsel "niet schaden", voorgesteld dat voorlopige resultaten van genetische research absoluut niet (dus: nooit) mogen worden verstrekt aan de participanten, óók niet als deze daar nadrukkelijk om vragen. Deze richtlijn is al te rigide. Een verdedigbaar alternatief zou zijn dat deelnemers die nadrukkelijk aangeven dat zij daarover willen worden geïnformeerd, die informatie kunnen krijgen, uiteraard nadat zij adequaat zijn ingelicht over de betrekkelijke waarde ervan. Wat hier ook van zij, men zal in ieder geval van tevoren afspraken moeten maken over de vraag of de persoon die materiaal afstaat voor wetenschappelijk onderzoek eventueel wordt ingelicht over bevindingen van het DNA-onderzoek die voor hem/haar en de familieleden van belang kunnen zijn.

Het optimaliseren van de behandeling

Inzicht in het farmacogenetisch profiel van patiënten kan leiden tot optimalisering van de behandeling met medicijnen. Men kan bijvoorbeeld de dosering van een geneesmiddel afstemmen op de specifieke eigenschappen van een individu om hun herstel te bespoedigen en het optreden van ernstige bijwerkingen te voorkómen.

Voor zover de toepassing van deze kennis duidelijke gezondheidsvoordelen biedt voor een patiënt, is deze ethisch beschouwd in beginsel niet alleen onprobleematisch, maar zelfs wenselijk. Het voorschrijven van 'geneesmiddelen op maat' kan dan worden gerekend tot de 'zorg van een goed hulpverlener'.

Toch rijzen ook hier ethische vragen en problemen die een nadere discussie vergen, waaronder de volgende: Een eerste probleem betreft de mogelijke 'onverwachte' implicaties van sommige farmacogenetische profielbepalingen. In de vakliteratuur wordt benadrukt dat zulke profielbepalingen bij patiënten uitdrukkelijk onderschei-

den moeten worden van voorspellend genetisch onderzoek. Het gaat, zo stelt men, om twee wezenlijk verschillende typen van genetisch onderzoek, met heel verschillende ethische implicaties: “Het gevaar bestaat dat het publiek beide typen testen op één hoopt gooit; ten onrechte kunnen sommigen denken dat deze profielbepalingen net zulke ingewikkelde en controversiële ethische en maatschappelijke vragen en problemen oproepen als de voorspellende testen bij gezonde personen.”

Tegen deze achtergrond wordt ervoor gepleit dat genetici middels publieksvoorlichting dit misverstand uit de weg ruimen. Helaas is de werkelijkheid iets ingewikkelder. Het is zeker waar dat de uitkomsten van farmacogenetische profielbepalingen in de regel geen informatie opleveren over risico's op toekomstige ziekten. In een aantal gevallen echter kunnen ze wel degelijk dergelijke informatie opleveren. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat sommige farmacogenetisch relevante genvariëaties samenhangen met een verhoogd risico op het krijgen van kanker. Met andere woorden: er bestaat waarschijnlijk een grijs gebied tussen beide typen testen. Reden te meer voor goede voorlichting, maar de boodschap is niet zo simpel. Betreft de voorspellende informatie een ziekte waarvoor effectieve preventieve maatregelen beschikbaar zijn, dan zal men de patiënt daarover desgewenst moeten inlichten. Over de wijze en het moment waarop dit het beste kan gebeuren is een nadere discussie nodig. Van belang is dat de draagkracht van patiënten door hun ziekte vaak beperkt zal zijn. Problematisch is vooral de mogelijkheid dat een genvariëatie tegelijk wijst op een verhoogde kans op een ernstige ziekte, waarvoor (nog) geen effectieve preventie en/of therapie bestaat. In dat geval zal men maximaal moeten waarborgen dat het recht van de patiënt om niet te weten wordt gerespecteerd. De operationalisering van het vereiste dat de patiënt adequaat moet worden geïnformeerd voorafgaand aan een farmacogenetische profielbepaling en, daarmee samenhangend, de vormgeving van de in dat kader aan te bieden pre-test counseling, behoeven tegen deze achtergrond een nadere discussie.

Ten tweede: farmacogenetische testen kunnen ook een ongewenst neveneffect geven. De beschikbaarheid van 'geneesmiddelen op maat' kan immers bij patiënten de indruk wekken als zou er sprake zijn van een 'perfect' medicijn, waardoor andere gezondheidsbevorderende maatregelen, zoals verandering van leefstijl of voeding, als minder belangrijk worden gezien (“Ik kan er gerust op los leven; voor ieder probleem is er een pilletje”). Dit risico moet door goede voorlichting worden verkleind.

Tenslotte: ook in dit geval zijn er maatschappelijke vragen, onder andere wat betreft ziektekostenverzekeringen. Uit de profielbepaling kan blijken dat iemand alleen baat zou hebben bij een extreem duur geneesmiddel. Naarmate verzekeraars meer invloed krijgen op de te vergoeden geneesmiddelen neemt het risico toe dat de verzekerbaarheid van personen of de vergoeding van relatief dure behandelingen in het gedrang komt. Het probleem van de rechtvaardige verdeling van (schaarse) middelen in de gezondheidszorg doet zich dan ook hier gelden.

Profielbepaling in het kader van een voorspellende test ...

Farmacogenetische testen kunnen niet alleen plaatsvinden in het kader van patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek of ter optimalisering van de behandeling van patiënten die kampen met een bepaalde ziekte, maar in principe ook in het kader van voorspellend genetisch onderzoek bij gezonde personen. Vanuit ethisch oogpunt is het van belang hierbij twee situaties te onderscheiden. Ten eerste kan men testen op geneesmiddelengevoeligheid in het kader van voorspellend onderzoek naar de aanleg voor een specifieke, later in het leven optredende ziekte. Het idee achter deze combinatie zou zijn dat, indien iemand de aanleg heeft voor de betreffende ziekte, meteen duidelijk is welke medicijnen hij eventueel nodig heeft. Behoudens situaties waarin de toegevoegde profielbepaling zelf informatie kan opleveren over verhoogde risico's op het krijgen van een ziekte, roept de combinatie van beide typen testen geen specifieke ethische problemen op. Belangrijk is dan vooral de ethiek van het betreffende voorspellend genetisch onderzoek.

Het gaat in deze context in ieder geval om onderzoek naar de aanleg voor ziekten waar (veelal) iets aan te doen is; de arts staat niet met lege handen, en het onderzoek naar de geneesmiddelengevoeligheid staat ten dienste van preventie of behandeling 'op maat'. Uiteraard zal men bij dergelijk voorspellend onderzoek de relevante morele vereisten en zorgvuldigheidsvoorwaarden in acht moeten nemen, waaronder het vereiste van informed consent, en adequate advisering voorafgaand aan de test. Indien de arts het onder omstandigheden van belang acht dat, in geval van dragerschap van de te onderzoeken persoon, diens verwanten worden ingelicht, opdat ook zij gebruik kunnen maken van de beschikbare mogelijkheden tot preventie en/of behandeling, moet hij dit voorafgaand aan het voorspellend onderzoek laten weten.

Voorspellend genetisch onderzoek bij kinderen roept, vanwege hun volledige of gedeeltelijke wilsonbekwaamheid, specifieke ethische vragen op, onder andere over de beslissingsbevoegdheid van ouders en de verantwoordelijkheid van de arts. Voor zover de onderhavige combinatie test plaatsvindt in het (gezondheids-)belang van het kind, bestaat daartegen in principe geen bezwaar.

... en in het kader van “multiplex genetic testing”

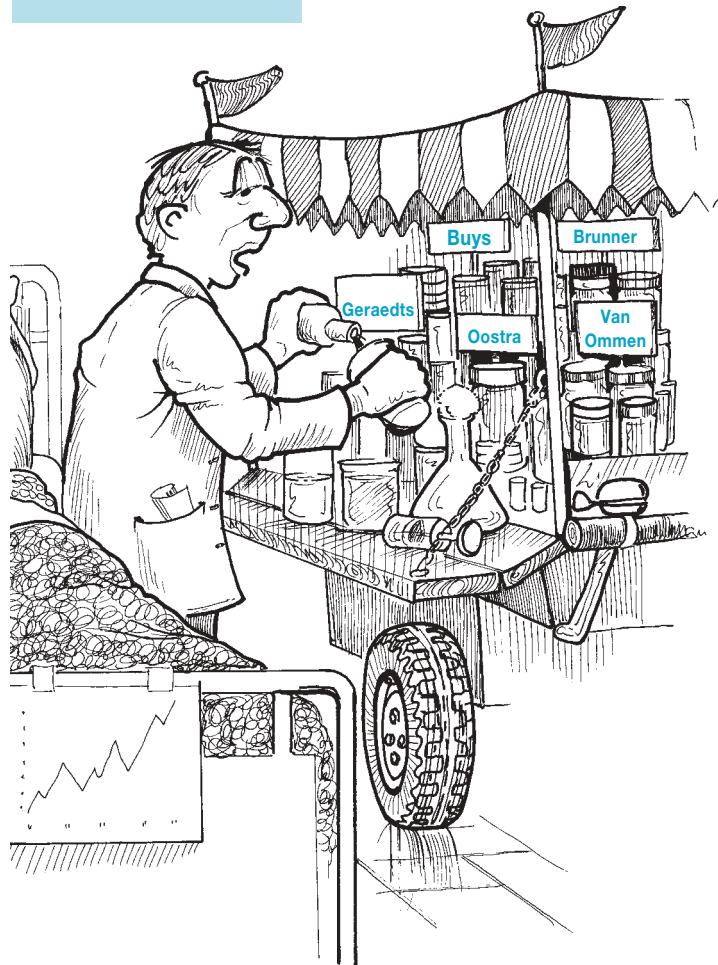
In theorie zou men ook kunnen testen op farmacologisch relevante genvariaties in het kader van ‘multiplex genetic testing’ (MGT). Het is in principe mogelijk dat simultaan onderzoek wordt verricht op dragerschap van autosomaal recessief erfelijke ziekten, van autosomaal dominant erfelijke ziekten, van aanleg voor multifactoriële ziekten, en van farmacologisch relevante genvariaties.

De ontwikkeling van ‘omvattende’ MGT roept legio ethische vragen op. Ik noem er hier één. Een nijpend probleem betreft de ‘informed consent’. Kunnen mensen wel adequaat worden voorgelicht over de implicaties van MGT? Sommigen suggereren dat, in de context van MGT, de eisen aan de informatieplicht van de arts - c.q. de normen voor het verstrekken van adequate informatie - moeten worden versoepeld. De vooraf te verstrekken informatie zou volgens hen veel algemener moeten zijn, niet toegespitst op de voor- en nadelen van iedere test afzonderlijk. De eis van een geïnformeerde, gerichte toestemming zou dus moeten worden afgezwakt tot een meer algemene toestemming.

Als het bevattingvermogen van de cliënt door MGT inderdaad overvraagd dreigt te worden, ligt het dan niet méér in de rede om het aanbieden van ‘combinatietesten’ ter discussie te stellen? De uitdaging bestaat in het vinden van teststrategieën op ‘menselijke maat’, dit is technologie die voorziet in menselijke behoeften en kan worden toegepast op een manier die spoort met de fundamentele medisch-ethische (en gezondheidsrechtelijke) uitgangspunten inzake geïnformeerde toestemming, gericht op het bevorderen van een weloverwogen keuze. Bij de ‘algemene’ toestemming is levensgroot het gevaar aanwezig dat mensen onnadenkend – zonder goede afweging van de voor en nadelen – een test ondergaan, en vervolgens onverwacht worden geconfronteerd met informatie die zij eigenlijk liever niet zouden hebben.

Guido de Wert

Medicijnen op maat



Informatieservice

Bio-Wetenschappen en Maatschappij

De stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij stelt zich ten doel informatie te verschaffen over de ontwikkelingen in de biowetenschappen en over de maatschappelijke aspecten daarvan. Hiertoe beschikt zij over een documentatiesysteem waarin onderwerpen als biotechnologie, chronische ziekten, milieuvervuiling, ouder worden, reageerbuisbevruchting, gentherapie, prionen, xenotransplantatie en bioterrorisme zijn opgenomen.

De documentatie omvat tijdschriften, boeken, krantenknipsels en dergelijke.

Iedereen kan van de documentatie gebruik maken voor een scriptie, spreekbeurt, lezing, artikel, enzovoort. Men kan zelf informatie verzamelen of deze telefonisch dan wel schriftelijk aanvragen. De informatieverstrekking is in principe gratis; alleen bij hoge kopieer- en portokosten wordt een vergoeding gevraagd.

Als u zelf iets in ons documentatiesysteem wilt opzoeken,
bent u van harte welkom,
maandag t/m vrijdag van 10 tot 17 uur.

Ons adres:

Postbus 2046, 3440 DA Woerden
Telefoon 0348 - 689 318

STICHTING BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ

Nooit tevoren waren er zoveel onderzoekers wereldwijd bezig met de verwerving van kennis op tal van gebieden van de biologie van de mens. Groots opgezette onderzoeksprogramma's als het 'Human Genome Project', dat in 2001 is afgerond, en het 'Decennium of the brain' zorgen voor databanken vol gegevens. Onderzoekers beschikken tegenwoordig over geavanceerde technieken, waarmee zij processen die zich in ons lichaam afspelen tot in detail kunnen ontrafelen en waarmee moleculen en cellen in beeld gebracht kunnen worden. Beeldtechnieken maken het tevens mogelijk dat men een kijkje *in* het lichaam neemt. Een ontoegankelijk gebied als de hersenen kan nu *in vivo* bestudeerd worden, omdat men de activiteit van hersencellen zichtbaar maakt. Al die technieken leveren een stortvloed van gegevens op, die men bovendien geautomatiseerd kan verwerken en opslaan. Waar deze enorme toename van informatie en kennis toe zal leiden, is niet te voorzien. Maar de ingrijpende maatschappelijke gevolgen, in het bijzonder voor de gezondheidszorg, tekenen zich al duidelijk af.

In 1969 werd door mensen die voorzagen dat ontwikkelingen in de biowetenschappen het dagelijks leven diepgaand zouden kunnen beïnvloeden, de stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij opgericht. Het leek hen niet verantwoord dat alleen een beperkt aantal mensen geïnformeerd was over de te verwachten ontwikkelingen, bijvoorbeeld op het gebied van genetisch onderzoek, hersenonderzoek, reageerbuisbevruchting of transplantaties.

De stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij heeft als doelstelling: *"in brede kring het inzicht te bevorderen in de actuele en toekomstige ontwikkeling en toepassing der biowetenschappen, in het bijzonder met het oog op de betekenis en gevolgen voor mens en maatschappij"* (statuten, art.2).

De stichting is onafhankelijk. Zij wil een bijdrage leveren aan de meningsvorming door toegankelijke informatie beschikbaar te stellen voor een breed publiek.

De vraag is wat wij gaan doen met de mogelijkheden die de nieuwe wetenschappelijke inzichten en technieken ons kunnen bieden.