Hetzelfde DNA, maar toch anders. Hoe kan dat?

Epigenetica

BIOWETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ
KWARTAAL 4 2022

Cahier 2 | 2022 | 41e jaargang

Epigenetica

Dit cahier is een uitgave van Stichting Biowetenschappen en Maatschappij (BWM) en verschijnt twee maal per jaar. Elk nummer is geheel gewijd aan een thema uit de levenswetenschappen, speciaal met het oog op de maatschappelijke gevolgen ervan.

Stichting BWM is ondergebracht bij ZonMw.

BESTUUR
Prof. dr. J.W.F. Reumer (voorzitter)
Dr. R. Grootens-Wiegers (penningmeester)
Dr. M. Bosse
Prof. dr. E. van Donk
Dr. R.H.J. Erkens
Prof. dr. W.A. van Gool
Dr. E.J.O. Kompanje
Prof. dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes
Dr. J.E. van Steenbergen

RAAD VAN ADVIES
Prof. dr. J. van den Broek
Dr. L.K. Defize
Prof. dr. J. van Dissel
Dr. J.J.E. van Everdingen
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. ir. F.P.M. Govers
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Prof. dr. W.P.M. Hoekstra
Prof. dr. J.A. Knottnerus
Prof. dr. E. Schroten

REDACTIECOMMISSIE
Dr. M. Bosse
Prof. dr. S.M. Chuva de Sousa Lopes
Prof. dr. J.P.M. Geraedts
Prof. dr. B.C.J. Hamel
Prof. dr. M. Vermeulen

REDACTIE
Dr. ir. A.A. van de Graaf

BUREAU
J. Kerklaan
M. Verheij

BEELDREDACTIE
Dr. ir. A.A. van de Graaf
B en U international picture service, Amsterdam

INFOGRAPHICS
Prof. dr. J. van den Broek
E. Dekker

VORMGEVING
Studio Bassa, Culemborg

DRUK
Drukwerkconsultancy

INFORMATIE, ABONNEMENTEN EN BESTELLEN LOSSE NUMMERS
Stichting Biowetenschappen en Maatschappij
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
telefoon: 070-34 95 402
e-mail:
info@biomaatschappij.nl
www.biomaatschappij.nl

© Stichting BWM
ISBN/EAN 978-94-93232-05-1

Stichting BWM heeft zich ingespannen om alle rechthebbenden van de illustraties in deze uitgave te achterhalen. Mocht u desondanks menen rechten te kunnen laten gelden, dan verzoeken wij u vriendelijk om contact met ons op te nemen.

FSC
www.fsc.org
MIX
Paper from responsible sources
FSC® C106236

bio wetenschap+ maatschappij

Inhoud

Voorwoord: Tussen nature en nurture 2
Inleiding 4

1 Wat is epigenetica? 6

2 Epigenetica en de levenscyclus van de mens 14

De ontwikkeling van weefsels en organen 15
Epigenetica en omgeving tijdens de zwangerschap 18
Het (volledig) uitzetten van een X-chromosoom 20
Genomische inprenting 22
Veroudering: je bent zo jong als je DNA epigenetisch is afgesteld 24
BOX Maagdelijke voortplanting of twee papa's 27

3 Erfelijkheid en voortplanting 28

Van ouder op kind, van grootouder op kleinkind: wat geven we ze mee? 29
Rol van epigenetica in geassisteerde voortplanting/IVF 32
Niet alle dieren zijn epigenetisch gelijk 34
Planten: grootmeesters in de epigenetica 38
BOX Gistcellen verklikken epigenetische mechanismen in kanker 45

4 Als er foutjes in de epigenetische afstelling sluipen 46

Aangeboren ontwikkelingsstoornissen 47
Epigenetica bij kankeronderzoek en behandeling 50
Stuur je afweer naar de sportschool 52
Het olifantengeheugen voor ongewone omstandigheden voor de geboorte 55
Effect van trauma en stress 59
Hoe de grote boze wolf verlatingsangst kreeg 61
Epigenetisch plantgeheugen in de strijd tegen plagen en ziekten 64
BOX Het geheime wapen van planten-belagers 67

5 Sleutelen aan het epigenoom 70

Is er toekomst voor epigenetisch herprogrammeren? 71
Epigenetisch bijsturen in de fokkerij 74
Het epigenetisch redigeren van planten 77
Ethiek: een andere kijk op genen, een andere kijk op mensen? 80
Zijn we toe aan epigenetische verbetering van dieren? 82
Zijn planten snel weerbaarder te maken? 84

Epiloog: Epigenetica is 'booming' 86

Begrippenlijst 88
Auteurs 90
Illustratieverantwoording 92

Voorwoord: Tussen nature en nurture

Zijn onze genen allesbepalend? Of krijgen we alles aangeleerd? Het is de inzet van het soms al te zwart-witte '*nature* versus *nurture*'-debat. En de waarheid? Ik zou durven stellen dat die, zoals wel vaker, in het midden ligt. Een midden dat ook wel de epigenetica wordt genoemd en dat de essentiële brug vormt die beide zijden van het debat met elkaar verbindt.

Het bekendste voorbeeld? De grote verschillen die worden waargenomen bij ééneiige tweelingen. Zij kunnen beiden hetzelfde gen dragen voor het ontwikkelen van een bepaalde ziekte, terwijl dit slechts bij één van hen tot uiting komt. Dit toont dat verschillende, externe factoren bepalen of onze genen al dan niet worden afgelezen – en in welke hoeveelheid. Een belangrijke vaststelling waar vanuit het wetenschappelijk onderzoek steeds meer interesse voor is.

Het epigenetische effect zorgt er, met andere woorden, voor dat ons statisch genoom een dynamisch systeem wordt in interactie met zijn omgeving. Dit mechanisme is essentieel voor het leven op aarde. Je kan ons genoom immers beschouwen als een vrij rigide handboek, dat werd volgeschreven tijdens millennia aan evolutie. Epigenetische factoren laten toe om ons 'eerder geschreven' lot toch in handen te nemen. En dat is van wezenlijk belang, aangezien onze omgeving – in tegenstelling tot ons eigen genoom – aan sterke en plotse veranderingen onderhevig is. De epigenetica wordt op deze manier de dynamische spelverdeler tussen nature en nurture.

Dit betekent dus ook dat het milieu en onze omgeving een grote impact op onze gezondheid kunnen hebben. Als fertiliteitsarts en onderzoeker was ik hier steeds bijzonder door gefascineerd en mee begaan. Niet in het minst omdat de invloed van het milieu op ongeboren kinderen of onze fertiliteit niet te onderschatten is.

Vooral de uitdagingen rond hormoonverstorende stoffen kregen in die zin mijn aandacht. Deze stoffen zijn immers overal, maar waren toen ik destijds aan mijn onderzoek begon, amper gereguleerd. Nochtans hebben ze een stevige impact op onze gezondheid en worden ze niet alleen gelinkt aan vruchtbaarheidsproblemen, maar ook aan kankerontwikkeling, leer- en gedragsstoornissen, et cetera. Bovendien worden sommige hormoonverstoorders expliciet met epigenetische wijzigingen in verband gebracht.

Het is dan ook hier dat de oorsprong van mijn politiek engagement ligt. Als wetenschapper zag ik immers dat onze leefomgeving een cruciaal effect heeft op onze gezondheid; maar ik stelde eveneens vast dat de oplossingen voor dit probleem niet wetenschappelijk, maar politiek zijn. Een daadkrachtig wettelijk kader was, op dat moment, nergens te bespeuren. Gelukkig is de politieke aandacht voor dit probleem toegenomen en zijn we met z'n allen gevoeliger geworden voor de impact van hormoonverstorende stoffen op onze gezondheid. Zowel in eigen land, als op Europees niveau beweegt er veel in de goede richting.

Al mogen we uiteraard niet enkel op hormoonverstoorders focussen. Ook vervuiling, ongezonde voeding, overgewicht, roken, overmatig drankgebruik of stress hebben, door epigenetische aanpassingen, een niet te onderschatten impact op onze

gezondheid. En opnieuw heeft de overheid hier een belangrijke rol te spelen. In het mogelijk maken van werkbaar werk (bijvoorbeeld het recht om onbereikbaar te zijn voor het werk na werktijd of levenslang leren, red), maar ook in het creëren van een zo gezond mogelijke leefomgeving; in de eerste plaats voor kinderen en de meest kwetsbaren.

Epigenetische markers kunnen immers op volgende generaties worden overgedragen. En de gevolgen van epigenetische effecten zijn nog meer uitgesproken bij een foetus in ontwikkeling. Zo zorgt slechte voeding tijdens de zwangerschap, bijvoorbeeld, voor een grotere kans op obesitas bij het kind. Een effect dat het een heel leven zal meedragen. Rekening houden met epigenetische effecten is dus niet enkel relevant voor onze eigen gezondheid, maar ook voor die van de komende generaties.

De epigenetica biedt ons vandaag heel wat inzichten en mogelijkheden. Het legt gewicht in de schaal van enkele ethische vraagstukken, waar een evenwicht noodzakelijk is en het toont ons hoe belangrijk het is om te streven naar een schoon milieu en een gezonde leefomgeving. Bijzonder veel *food for thought* dus, zowel voor onderzoekers als beleidsmakers.

Ik wens u veel inspirerend leesplezier!

Petra De Sutter
Vice-eersteminister in de Belgische federale regering, voormalig hoogleraar in de gynaecologie aan de Universiteit Gent en hoofd van de afdeling reproductieve geneeskunde van het Universitair Ziekenhuis Gent.

Inleiding

'Dochters erven oorlogstrauma's', kopte de Volkskrant in 2017. Waarschijnlijk dacht toen niemand hierbij nog aan het fenomeen epigenetica. En eigenlijk is dat anno 2022 nog steeds het geval. Toch staat epigenetica momenteel bij wetenschappers enorm in de belangstelling. In het online databestand PubMed waar op onderwerp medisch-wetenschappelijke artikelen te doorzoeken zijn, zijn alleen al in de eerste helft van 2022 ruim achtduizend artikelen over epigenetica te vinden. Ook zijn er inmiddels een aantal wetenschappelijke tijdschriften die zich uitsluitend met epigenetica bezig houden.

De term epigenetica werd voor het eerst gebruikt in 1957 door de bioloog Conrad Waddington. Wat volgde was een lange reeks van ontdekkingen, vaak mogelijk gemaakt en gedreven door technologische innovaties. Maar ook voordat de moleculaire achtergrond van de epigenetica bekend was, zijn er al belangrijke stappen gezet. Zo beschreef de Amerikaanse geneticus Mary Lyon in 1961 al het

Glazen oogbollen met verschillende ziekteverschijnselen.

fenomeen X-chromosoominactivatie, het epigenetische inpakken van een van de twee X-chromosomen, waarvoor zij volgens velen ten onrechte *geen* Nobelprijs kreeg.

Terwijl genetica het DNA en de 20.000 genen die ons menszijn bepalen bestudeert, richt de epigenetica zich op de 'verpakking' van het DNA die bepaalt welke genen tot expressie komen in welke cel en wanneer. Het DNA ligt vanaf de geboorte vast, maar de verpakking is dynamischer en te beïnvloeden. In dit cahier worden door experts de veelzijdige aspecten van epigenetica bij mens, dier en plant uit de doeken gedaan. In het eerste hoofdstuk wordt de basis van de epigenetica uitgelegd, De andere hoofdstukken grijpen daar vaak op terug. Daar is meer te lezen over de overerfbaarheid van epigenetische kenmerken en hoe epigenetica een rol kan spelen bij vormen van medisch geassisteerde voortplanting zoals reageerbuisbevruchting.

Fascinerend is te lezen hoe epigenetische mechanismen een rol spelen bij de normale ontwikkeling van alle organen en weefsels van de mens, en dat bij de vroege ontwikkeling zelfs bijna de gehele epigenetische verpakking van het DNA wordt gestript om opnieuw te worden aangebracht. Een totale reset. Dit is gelijk de meest gevoelige periode voor invloeden van buitenaf. Opvallend genoeg speelt epigenetica ook bij het verouderingsproces een cruciale rol voor iemands biologische leeftijd.

Foutjes bij de epigenetische afstelling van het DNA of foutjes in enzymen die zorgen voor epigenetisch mechanisme leiden vaak tot ziekten, bij mens, dier of plant. Bij de mens kan dat gaan om erfelijke aandoeningen, kanker, bevattelijkheid voor infectieziekten, vetzucht, psychologische trauma's en stress. Wetenschappers proberen daarvan de precieze oorzaak te achterhalen, wat ook weer mogelijkheden biedt om behandelingen te ontwikkelen die ingrijpen in het epigenoom. Dat heeft echter, net als bij genetische modificatie, mogelijke ethische, wettelijke en maatschappelijke implicaties.

Na het lezen van al deze informatie zijn hopelijk veel vragen beantwoord en verhelderd, maar zoals altijd in de wetenschap roepen ontdekkingen nieuwe vragen op en dat geldt zeker ook voor het relatief jonge onderzoeksveld van de epigenetica.

Ben Hamel namens de redactie

1 Wat is epigenetica?

Bovenop het DNA zit nog een heel besturingssysteem om genen aan en uit te zetten: de epigenetica. Dit geeft een heel nieuwe kijk op de werking van ons erfelijke materiaal.

Een mens is opgebouwd uit miljarden lichaamscellen en die bevatten allemaal hetzelfde DNA, onze genetische informatie. Dat wil nog niet zeggen dat de cellen weten wat ze met al die gegevens in het DNA moeten doen: er zijn extra instructies nodig. Die informatie verzorgt de epigenetica bijvoorbeeld in de vorm van labels die aan het DNA komen te hangen. Deze labels geven boodschappen zoals 'lees dit gen niet af'. Afhankelijk van welke genen worden afgelezen wordt een cel een huidcel, een spiercel of een oogcel.

SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES EN ASTRID VAN DE GRAAF

Onze genetische informatie – het DNA of genoom – zit in de kern van onze cellen, en voor een klein deel ook in de mitochondria, de energiefabriekjes van de cel. Die genetische informatie geven we weer door aan onze kinderen. Het menselijk DNA bevat ongeveer 20.000 genen die voor eiwitten coderen en voor een groot deel bepalen hoe we eruitzien (fenotype) en welke genetische kwalen we van onze ouders erven.

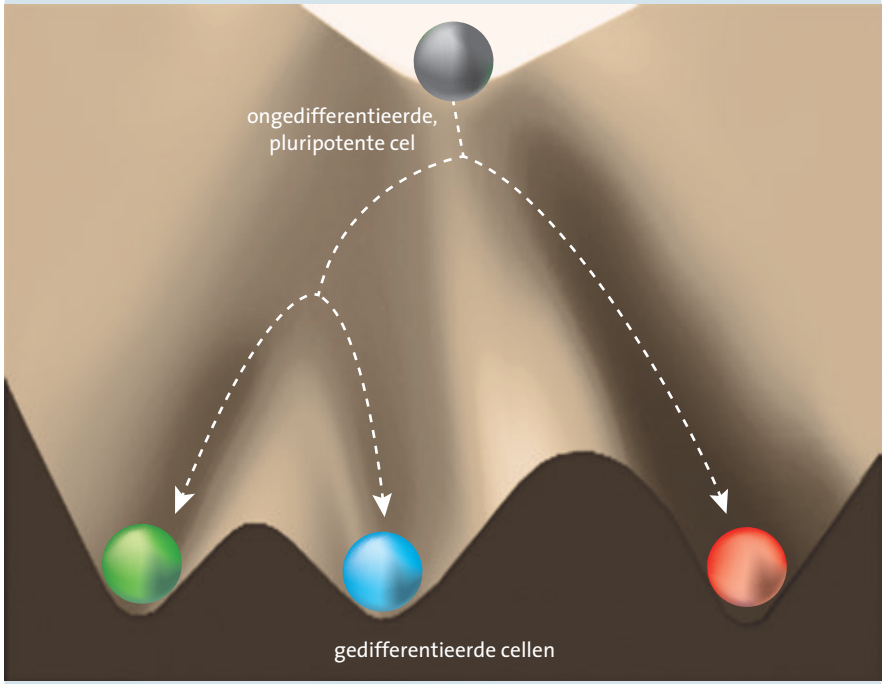
Tijdens de bevruchting, wanneer een zaadcel en een eicel met elkaar samensmelten tot een eencellig embryo (zygote), komt het DNA van vader en moeder bij elkaar. Dat geldt ook voor de verpakking van het DNA, de epigenetische informatielaag op het DNA, die voor een eicel en zaadcel verschillend is (zie volgend hoofdstuk over de levenscyclus van de mens).

Het Griekse voorvoegsel epi betekent 'op'. Epigenetica is dan ook letterlijk een laag aan informatie die bovenop de genetische laag is gezet en de genexpressie regelt, ofwel of een gen afgelezen kan worden of niet. Net als de genetische informatie, wordt ook de epigenetische informatie bij elke celdeling doorgegeven aan de dochtercellen.

Epigenetische veranderingen aan het DNA zijn omkeerbaar waardoor de activiteit van een gen kan veranderen zonder dat de genetische code verandert. Zo kan een gen uit- of aanstaan (genexpressie), maar ook hard of zacht aanstaan (genacti-

Epigenoom

Nog voor de ontrafeling van de DNA structuur door James Watson en Francis Crick, beschreef ontwikkelingsbioloog Conrad Waddington al dat er een interactie moest zijn tussen genen en hun eiwitproducten. Hij noemde dat de epigenetica. Het totaal aan epigenetische veranderingen aan het genoom noemen we tegenwoordig het epigenoom. De epigenetica bestudeert deze epigenetische genregulatie.



Waddingtons epigenetisch landschap is een metafoor voor hoe genregulatie door epigenetische mechanismen de ontwikkeling van cellen kan sturen en hoe moeilijk het is om later nog van celtype te veranderen. Het balletje bovenop het berg staat voor een cel die gaat differentiëren naar een steeds specifieker celtype. Dit kan bijvoorbeeld een epiblastcel zijn die eerst een mesodermcel wordt, daarna een hartcel en doordifferentieert tot een hartspiercel. Dit differentiatieproces van een epiblastcel tot een steeds specifieker celtype in het hart kan worden vergeleken met een balletje dat van een berg af rolt en verschillende dalen tegenkomt waar het naar toe kan rollen. Doordat een bal (cel) op de weg naar beneden steeds een dal inrolt (en steeds specifieker wordt), wordt het steeds moeilijker om van dal (celtype) te veranderen, daarvoor zou de bal als het ware vanzelf tegen de berg omhoog moeten rollen.

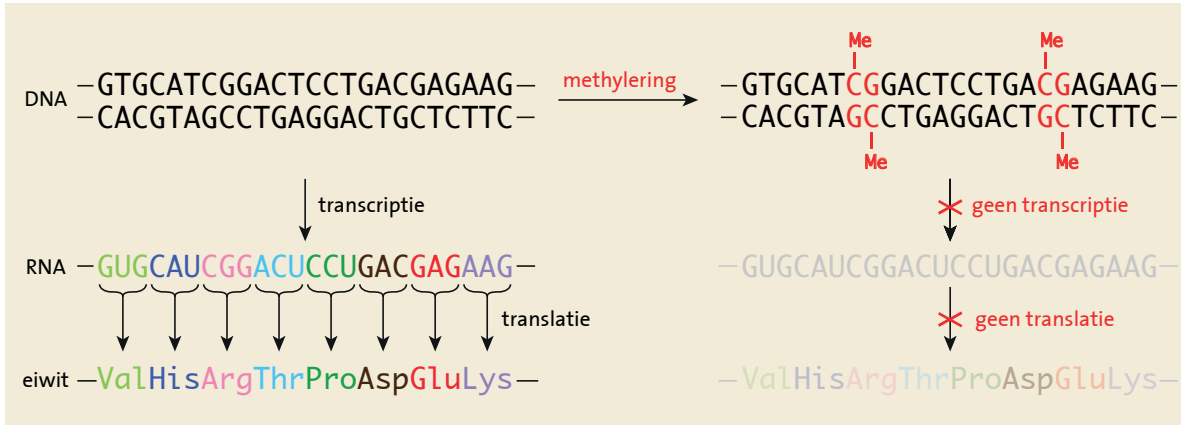
viteit). Dit wordt geregeld door chemische groepen – een soort labels – aan het DNA zelf te bevestigen of aan de kraalvormige eiwitten waar het DNA omheen gewikkeld is: de histonen. De histonen bepalen of het DNA meer of minder opgerold is en hoe strak. Een open DNA-structuur gaat gepaard met een verhoogde genactiviteit, een gesloten DNA-structuur met een verminderde genactiviteit. Acht histonen bijelkaar vormen een nucleosoom, het eiwitklosje waar DNA omheen wikkelt. Een reeks nucleosomen achter elkaar vormen samen het chromatine.

Genexpressie

Alle epigenetische veranderingen op het chromatine samen bepalen of een gen – op dat moment en in die lichaamscel – wel of niet toegankelijk is voor transcriptiefactoren om tot expressie te komen. Wanneer het gen toegankelijk is, kan het DNA worden afgelezen en omgezet naar RNA (transcriptie). Het RNA wordt weer vertaald (translatie) naar een aminozuurvolgorde, wat leidt tot de productie van een bepaald eiwit. Het gen is tot expressie gekomen. De epigenetische veranderingen zijn verder niet betrokken bij het proces van genexpressie zelf, maar reguleren wel het binden van eiwitten die genexpressie uitvoeren.

Elk cel in ons lichaam bevat het hele genoom, maar het heeft slechts een beperkt deel daarvan nodig om zijn functie uit te voeren. Een levercel heeft de eigenschappen van een huidcel niet nodig. Het is daarom belangrijk dat een groot deel van het genoom niet toegankelijk is én blijft voor genexpressie. Het uitzetten van genen en andere DNA-gebieden die niet nodig zijn via epigenetische veranderingen is daarom een van de meest belangrijke mechanismen in het bestaan van een cel. Dat bepaalt de identiteit van de cel en zorgt dat deze behouden blijft tijdens normale ontwikkeling van embryo tot baby. Maar ook om gezond te blijven tijdens het volwassen leven zijn epigenetische

Genexpressie is afhankelijk van de methylering van het DNA. Als het DNA toegankelijk is kan het worden vertaald naar RNA en uiteindelijke naar een eiwit, moleculen die verantwoordelijk zijn voor allerlei omzettingen in de cel. Bij het methylering van DNA wordt aan het koolstofatoom op de vijfde positie van cytosine een methylgroep (CH_3-) bevestigd.



veranderingen onontbeerlijk. Het gaat dus niet alleen om welke genen iemand heeft, maar ook wat ermee gedaan wordt en wanneer. In het planten en dierenrijk bestaan er grote verschillen in hoe soorten omgaan met hun epigenetisch gereedschap, wat tot grote verschillen in uiterlijke kenmerken van soorten kan leiden, maar veel basisprincipes in de epigenetica zijn hetzelfde.

Epigenetische modificaties in soorten en maten

Er zijn veel verschillende typen epigenetische veranderingen (modificaties) bekend die grofweg in vier verschillende groepen zijn onder te verdelen:

a het labelen van het DNA, zoals methylering
b het labelen van histonen, zoals acetylering
c het reguleren van genen door niet-coderend RNA
d het reguleren van de afstand tussen nucleosomen

Deze epigenetische modificaties komen vaak in combinatie met elkaar voor en versterken elkaars werking waardoor een bepaald gen of DNA-gebied juist wel of juist niet toegankelijk is voor expressie.

A Het labelen van DNA

DNA-methylering is de meest bekende vorm van epigenetische modificatie. Hierbij wordt een methylgroep (CH_3-) – een epigenetisch label – aan een koolstofatoom van het cytosine bevestigd. Cytosine (C) is een van de vier verschillende nucleotiden waaruit het DNA is opgebouwd. De anderen zijn adenine (A), guanine (G) en thymine (T). In het dubbelstrengs DNA vormt cytosine altijd een basepaar met guanine en adenine met thymine.

De methylgroep kan in principe aan elke cytosine in het DNA worden bevestigd, maar dit gebeurt vrij selectief. Alleen op cytosinen in de DNA-streng die gekoppeld zijn aan een guanine komt een methylgroep. Aangezien nucleotiden via een fosfaatbrug

(p) met elkaar verbonden zijn, wordt dit een CpG-dinucleotide genoemd. Ook de tegenoverliggende CpG-combinatie op de andere DNA-streng is gemethyleerd. Steeds meer onderzoek wijst uit dat er ook non-CpG methylering plaats kan vinden. Dit wordt met name in planten gezien, maar ook in specifiek weefsels zoals de hersenen.

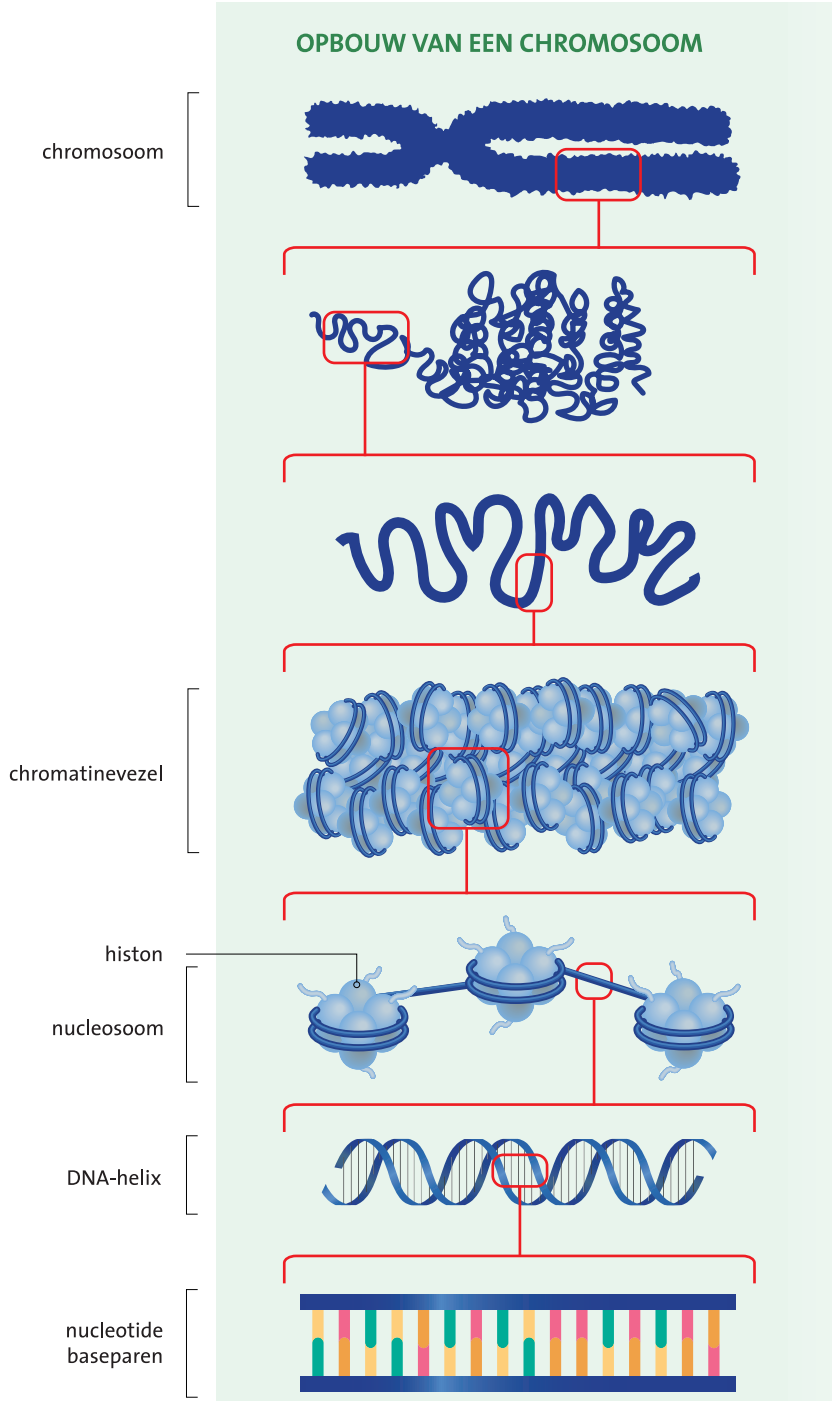
Ongeveer 80 procent van alle cytosinen in onze cellen die gevolgd worden door guanine (CpGs) zijn gemethyleerd. In het genoom zijn CpGs vaak in groepen aanwezig, bijvoorbeeld in het gebied waar het aflezen van een gen begint: de *promotor*. Een DNA-gebied met een hoge concentratie aan CpGs staat bekend als een CpG-eiland. DNA-methylering van CpGs in het promotorgebied zorgt ervoor dat het gen niet toegankelijk is om te worden afgelezen: het gen staat 'uit'.

De epi-enzymen die betrokken zijn bij het plaatsen van methylgroepen op cytosine, *de schrijvers*, zijn de DNA-methyltransferases (DNMTs). In zoogdieren zijn er twee DNA-methyltransferases (DNMT3A en DNMT3B) actief bij het plaatsen van methylgroepen. Het is alleen nog niet duidelijk hoe die enzymen bepalen welke DNA-gebieden wel of niet moeten worden gemethyleerd. Het enzym dat ervoor zorgt dat bij het kopiëren van het DNA bij de celdeling, de methylgroep ook wordt overgenomen is DNMT1. Dat is een soort DNA-methyleringkopieermachine.

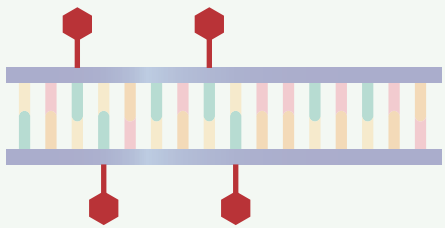
Het proces waarbij de methylgroep weer wordt weggehaald door *de wissers* is de DNA-demethylering. Dat is een actief proces van de wisser-enzymen. DNA-demethylering kan ook gebeuren door een passief proces, bijvoorbeeld als DNMT1 zijn werk niet doet, waardoor de methylgroep niet wordt overgenomen tijdens het kopiëren van het DNA bij de celdeling.

B Modificaties aan histonen

De epigenetische veranderingen aan histonen hebben een veel grotere diversiteit. Om te begin-



EPIGENETISCHE MECHANISMEN



DNA LABELEN

Chemische groepen (zoals methylgroepen) worden aan nucleotiden bevestigd.

Hierdoor staat een gen aan of uit.

HISTONEN LABELEN

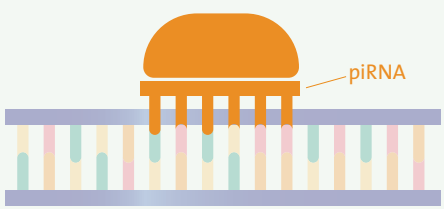
Chemische groepen (zoals acetylgroepen) worden aan de aminozuurstaarten van histonen bevestigd.

Hierdoor staat een gen hard of zacht.

NIET-CODEREND RNA

RNA-strengen kunnen genen inactiveren door gebieden te bedekken.

Lang niet-coderend RNA
Het XIST bedekt het gehele X-chromosoom.



Kort niet-coderend RNA
piRNAs binden aan DNA-gebieden met behulp van een eiwit. Zo voorkomen ze dat andere eiwitten het DNA aflezen.

CHROMATINE REMODELING

De afstand tussen nucleosomen kan variëren. Eiwitcomplexen die binden aan het chromatine beïnvloeden welk DNA toegankelijk is om afgelezen te worden.

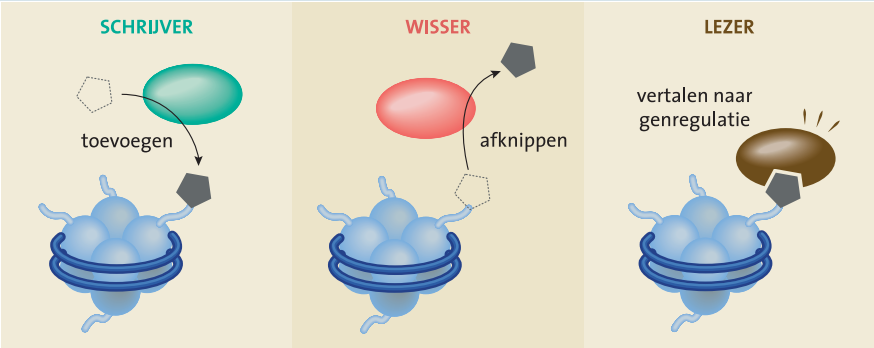
nen zijn er in een nucleosoom al vier verschillende type histonen (2A, 2B, 3 en 4). Dit zijn kraalvormige eiwitten met flexibele uiteinden van aminozuren. Aan deze aminozuuruiteinden kunnen verschillende chemische groepen hechten: methyl-, acetyl-, fosforyl-, sumolyl-, ubiquitine- en citrulline-groepen. Daarnaast kan per aminozuur het aantal groepen variëren. Bijvoorbeeld aan het aminozuur lysine op positie 27 van histon 3 kunnen een, twee of drie methylgroepen worden gekoppeld. Elk histon is te zien als een soort 'kerstboom' waar veel verschillende chemische modificaties aan kunnen hangen, steeds bijgewerkt door een groot arsenaal van schrijvers en wissers. Sommige histonmodificaties zetten genen uit terwijl andere genexpressie juist stimuleren. Het idee is dat bepaalde combinaties van chemische groepen op de histonen specifieke instructies vormen voor *de lezers*, die het afleesprocess en dus genexpressie direct regelen. Daarom wordt er gesproken over een *histoncode*. Verder kan hechting van een acetylgroep aan een bepaald deel van het histoneiwit zorgen voor een betere toegankelijkheid van het DNA, terwijl deze groep aan een ander deel van het eiwit juist het tegenovergestelde effect kan hebben. Het is een complex systeem waar wetenschappers nog wel even zoet mee zijn om te ontrafelen.

In pluripotente stamcellen, cellen die nog allerlei celtypen kunnen worden, werden zelfs promotorgebieden ontdekt die beide soorten modificaties bevatten (uitzetten en toegankelijk maken), de zogenaamde bivalente promotoren. Dit zou van pas komen als een pluripotent stamcel een bepaalde kant op moet differentiëren en de benodigde genen dan snel toegankelijk moeten zijn of juist moeten worden afgeschermd, afhankelijk van het type cel die ze worden.

Net zoals alle epigenetische mechanismen gaat dit proces ook voortdurend door: acetylering en weer deacetylering, etc. Maar in contrast met DNA-methylering, dat meer als een 'schakelaar'

Epi-enzymen: schrijvers, wissers en lezers

Er zijn enkele honderden genen die coderen voor enzymen die de epigenetische programmering uitvoeren: de epi-enzymen. Deze enzymen zijn grofweg in vier groepen te verdelen afhankelijk van hun functie:
de schrijvers: deze enzymen plaatsen de epigenetische labels op het DNA of histonen
de wissers: deze enzymen knippen de labels er weer vanaf
de lezers: deze enzymen kunnen de epigenetische modificaties herkennen en dat vertalen naar een bijpassende genexpressie
de verbouwers: deze eiwitten, vaak onderdeel van grotere ATP-afhankelijke eiwitcomplexen, spelen een rol in hoe dicht nucleosomen op elkaar zitten.



De verschillende epi-enzymen en hun functie.

werkt om een gen uit of aan te zetten, werkt het mechanisme met het markeren van histonen meer als een 'volumeknop'. Het gen kan hard of zacht aanstaan.

C Genen reguleren door niet-coderend RNA

Genen kunnen ook gereguleerd worden door een ander epigenetisch mechanisme waarbij niet-coderend RNA een rol speelt. Dat zijn korte of lange RNA-moleculen die niet voor een eiwit coderen, maar als RNA zelf een functie hebben.

Een voorbeeld van de epigenetische werking van een lang niet-coderend RNA (>200 nucleotiden) is het XIST-RNA. Dit is een belangrijk molecuul bij het blijvend uitzetten van een van de twee X-chromosomen in vrouwelijke cellen, een proces dat bekend staat als X-chromosoom inactivatie (XCI). Als het molecuul XIST tot expressie komt, kan het binden aan het ernaast liggende chromatine en gaat als een soort plakband over het opgerolde pakket van DNA en histonen heenliggen. Dit proces gaat door totdat het gehele X-chromosoom is bedekt met het plakbandmolecuul en uitgeschakeld is voor expressie. Tijdens celdeling (mitose) wordt de kopie van het met XIST-bedekte X-chromosoom ook meteen weer bedekt met XIST. Op het andere actieve X-chromosoom is het XIST-gen niet toegankelijk voor expressie doordat de promotor is gemethyleerd.

Ook kort niet-coderend RNA (<200 nucleotiden), zoals *(p)iwi interacting* RNAs (piRNAs), kan aan bepaalde DNA-gebieden binden. Dit zorgt er bijvoorbeeld voor dat retrotransposonen niet tot expressie komen. Daarom worden ze ook wel de *bewakers van het genoom* genoemd.

D Afstand variëren tussen nucleosomen

Tot slot kan door de afstand tussen nucleosomen te reguleren de toegankelijkheid van genen voor expressie worden beïnvloed. Wanneer de nucleosomen heel dicht op elkaar staan, is er geen ruimte voor transcriptie. Meer afstand tussen nucleosomen betekent een toegankelijker chromatine. De afstand tussen de nucleosomen wordt bepaald door eiwitcomplexen die aan chromatine kunnen binden en daarvoor chemische energie nodig hebben in de vorm van ATP (adenosine triphosphate).

Niet alle mechanismen die genexpressie reguleren zijn 'epigenetica'. Om tot de epigenetische mechanismen te behoren moeten de effecten stabiel zijn en doorgegeven kunnen worden aan de dochtercellen tijdens celdeling.

Epigenetica is een relatief jong onderzoeksveld; gedurende de laatste 25 jaar is pas duidelijk gewor-

den welke effecten epigenetische modificaties op het lezen van ons DNA hebben. Zo kunnen er tijdens de zwangerschap van twee grootmoeders al epigenetische foutjes ontstaan in de voorlopers van de gameten van de ouders, die bepalen of een kind een vergrote kans heeft op ouderdomsziekten, zoals diabetes type 2 (zie ook hoofdstuk 2 en 4).

Omdat het om langdurende effecten gaat, vaak gespreid over drie generaties, blijft het lastig om te bepalen welke factoren (voeding, roken, chemicaliën, verontreiniging, etc.) bij de mensen verantwoordelijk zijn bij epigenetisch-gerelateerde ziekten.

Is epigenetica een erfenis van Lamarck?

Rond 1800 bedacht de Franse bioloog Jean-Baptiste de Lamarck een hypothese die verklaarde waarom organismen zo goed aan hun omgeving waren aangepast. Hij zag dat mensen en dieren eigenschappen konden ontwikkelen of verwerven door vaak te oefenen (adaptatie). Ook constateerde hij dat deze verworven eigenschappen worden doorgegeven aan de volgende generatie. Het schoolvoorbeeld zijn giraffen die steeds hun nek moesten rekken om bij de blaadjes van de acaciabomen te komen. Zij zouden vanzelf een langere en sterkere nek krijgen, en deze gedurende hun leven verworven eigenschappen doorgeven aan hun nageslacht. Helaas voor Lamarck werd zijn theorie vijftig jaar later overschaduwd door Charles Darwin's evolutietheorie en door vele biologen geridiculiseerd. Een biologische mechanisme als onderbouwing ontbrak nog in die tijd.

Epigenetica wordt herhaaldelijk in verband gebracht met de leer van Lamarck (Lamarckisme), omdat bepaalde verworven eigenschappen enkele generaties kunnen worden overgedragen, buiten de genetische code om. Alleen de relatie die vaak tussen giraffen met langere nekken en epigenetica wordt gelegd, klopt eigenlijk niet. Het langer worden van de nek van giraffen heeft namelijk duizenden jaren geduurd en is vooral gedreven door evolutie en genetische veranderingen.

Charles Darwin gaat in zijn theorie (1859) uit van natuurlijke selectie en *fitness* als drijfveren voor de evolutie van soorten. Eigenschappen die (genetisch) erfelijk zijn en een voordeel opleveren voor overleving of voortplanting in een omgeving, zullen steeds meer voorkomen. Wanneer een giraf een lange nek nodig heeft om te overleven, dan zullen giraffen met lange nekken een voordeel hebben en voor nog meer giraffen met lange nekken als nageslacht zorgen. De ontwikkeling van antibioticaresistentie bij bacteriën is daar een ander voorbeeld van. Die eigenschappen zijn het gevolg van mutaties in het DNA, die weer worden doorgegeven aan het nageslacht.

Bij epigenetica kan blootstelling van de moeder aan bepaalde stoffen tijdens de zwangerschap en van de kiemcellen van beide ouders, een blijvende impact hebben op de twee daaropvolgende generaties, zonder dat er een genetische oorzaak voor te vinden is. De moeder heeft deze stoffen of omstandigheden alleen niet bewust opgezocht, denk bijvoorbeeld aan de gevolgen van de Hongerwinter (zie ook hoofdstuk 4). Bovendien wordt door de twee golven van epigenetische herprogrammering tijdens de embryonale ontwikkeling (zie hoofdstuk 2), het grootste deel van alle epigenetische modificaties gereset en bij elke volgende generatie opnieuw gecorrigeerd. Daarom is de link tussen Lamarckisme en epigenetica nogal misleidend, ook in planten (zie ook hoofdstuk 3).

Bronzen standbeeld van de Franse bioloog Jean-Baptiste de Lamarck uit 1908 in de Jardin des Plantes in Parijs.

2 Epigenetica en de levenscyclus van de mens

Na de bevruchting van een eicel vindt voor de geboorte tweemaal een grote epigenetische herprogrammering plaats die niet moet worden verstoord. Tijdens het leven gaat de epigenetische afstelling van DNA continu door, hetzij minder drastisch.

De ontwikkeling van weefsels en organen

Een gezonde ontwikkeling van de mens van bevruchte eicel, een cel die nog alles kan worden, tot een individu vereist dat elke epigenetische modificatie correct en op het juiste moment wordt aangelegd. Een heel proces want elk celtype heeft zijn eigen epigenetische programmering om goed te functioneren. Zo ontstaan uit een bevruchte eicel vele verschillende celtypen die de organen en weefsels van het menselijk lichaam vormen. Naarmate cellen steeds specifiekere functies krijgen in ons lichaam en dus steeds verder differentiëren verandert de epigenetische programmering mee. Maar dat moet heel precies gebeuren.

MARCEL MANNENS EN SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES

Cellen verschillen van vorm en functie, maar er zijn ook grote verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen en tussen cellen voor en na de geboorte. Denk bijvoorbeeld aan veranderingen in het spijsverteringssysteem of luchtwegen.

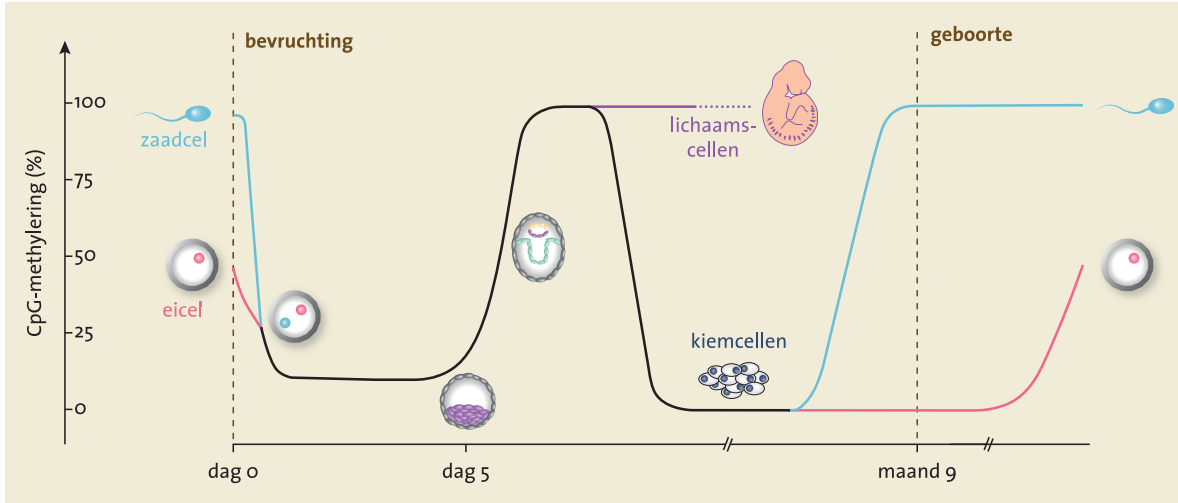
Verstoring van de epigenetische programmering leidt tot een scala aan ziekten die vaak gepaard gaan met een groei- en ontwikkelingsachterstand (zie hoofdstuk 4). Ook gedurende de veroudering treden veranderingen in de programmering op.

Epigenetische veranderingen worden doorgegeven van cel op cel. Net zoals DNA bij elke celdeling wordt gekopieerd, wordt ook de epigenetische informatie geheel overgenomen zodat de dochtercel weer precies dezelfde eigenschappen heeft.

Twee golven van herprogrammering

Gedurende de ontwikkeling van een bevruchte eicel tot een individu verandert het epigenoom dramatisch. Er zijn twee golven van DNA-demethylering en -methylering waarbij de verschillende weefsels en de voorlopers van de geslachtcellen van de foetus worden aangelegd. Modificaties die op de verkeerde plek in het chromatine staan worden dan weggehaald of modificaties die verdwenen zijn weer aangebracht.

Na de bevruchting vinden er voor de geboorte twee golven van epigenetische herprogrammering plaats.



Een eerste golf van epigenetische herprogrammering vindt plaats tijdens de eerste week van de embryonale ontwikkeling (de pre-implantatieperiode) en beïnvloedt alle cellen van het embryo. De tweede golf duurt heel lang: vanaf de tweede week tot na de geboorte. Deze beïnvloedt heel specifiek de ontwikkeling van kiemcellen, de voorlopers van de geslachtcellen, en is verschillend voor mannelijke en vrouwelijke embryo's. Zo wordt het DNA van de voorstadia van de geslachtscellen nagenoeg volledig gedemethyleerd om vervolgens een nieuw methyleringspatroon te krijgen dat past bij het geslacht van het embryo. Dat is omdat de vrouwelijke kiemcellen al tijdens de ontwikkeling in meiose gaan. Tijdens deze fase komen de homologe chromosomen (een van elk ouder, maar beide met dezelfde genen in dezelfde volgorde) bij elkaar en ruilen ze stukjes DNA (*genetische recombinatie*), waardoor de genetische informatie van moeders- en vaderskant door elkaar komt. Mannelijke kiemcellen gaan pas in de puberteit in meiose. De epigenetische regulatie in de kiembaan verloopt voor beide seksen dus niet synchroon. Dit speelt zich af tijdens de zwangerschap, en gaat zelfs nog door tijdens de rijping naar de eindstadia van eicel en zaadcel. Het is een zeer complex en langdurig proces.

Tijdens deze perioden van epigenetische herprogrammering zijn het embryo en de kiemcellen zeer kwetsbaar. Verstoringen van dit proces kan blijvende gevolgen hebben voor het zich ontwikkelende individu (eerste generatie) en het direct opvolgende nageslacht (tweede generatie) via de kiemcellen. Het herprogrammeren kan worden verstoord door blootstelling aan bepaalde chemische stoffen (op het niveau dat het de methylering verstoort, zoals 5-Azacytidine), verontreinigingen in het milieu (endocriene disruptoren) of voedsel (afwijkend niveau van vitamine D) die via de moeder het embryo bereiken. Dit kan ook gebeuren tijdens geassisteerde voortplantingstechnologie (IVF) wanneer het embryo aan bepaalde kweekcondities en bepaalde chemische stoffen wordt blootgesteld (zie hoofdstuk 3).

De epigenetische afwijkingen die het embryo en de kiemcellen oplopen tijdens de zwangerschap kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op chronische ziekten later in te leven, zoals diabetes type II (ouderdomsdiabetes) en hart- en vaatproblemen. De aanleg voor deze (ouderdoms)ziekten

van een kind kan dus al worden bepaald tijdens de zwangerschap van de moeder, maar ook tijdens de zwangerschap van een van beide grootmoeders, wanneer de voorlopers van de kiemcellen van de toekomstig vader en moeder epigenetische herprogrammering ondergaan.

Herpakken na bevruchting

Tijdens de bevruchting van de eicel komt de genetische informatie van de moeder en de vader bij elkaar. Zo heeft elke cel twee kopieën van elk gen, een kopie afkomstig van de moeder en een van de vader. Dit geldt niet voor de genetische informatie op de geslachtschromosomen (X en Y) (zie *Het uitzetten van een X-chromosoom*) en de genetische informatie die aanwezig is in de mitochondriën, die volledig afkomstig is van moederskant.

De genetische informatie in de ei- en zaadcel hebben echter ieder hun eigen specifieke epigenetische programmering die nog op elkaar moet worden afgestemd. Daarvoor verliest het DNA van de vader direct na de bevruchting – nog voor de allereerste celdeling – de meeste methylgroepen. Bovendien ligt het DNA in de kleine zaadcel niet om histonen heen, maar om protaminen. Dit zijn eiwitten die het mogelijk maken om het DNA heel gecondenseerd in te pakken. Na de bevruchting moet het DNA weer worden uitgepakt en om histonen heen worden gewikkeld. Het DNA van de moeder is al ingepakt met histonen en zal tijdens de eerste vijf dagen van ontwikkeling ook methylgroepen verliezen maar veel langzamer.

Wanneer het embryo het blastocyststadium (een hol balletje) bereikt is de DNA-methylering op zijn laagste punt. Slecht enkele gebieden hebben hun DNA-methylering behouden, bijvoorbeeld de gebieden waar *genomische inprenting* aanwezig is (zie volgende paragraaf). Daarna gaan de niveaus van DNA-methylering weer snel omhoog, en wordt de epigenetische programmering aangebracht. De cellen die het lichaam gaan vormen (de epiblast) krijgen in het algemeen meer methylgroepen dan de cellen die de placenta gaan vormen. De cellen van het embryo krijgen afhankelijk van welk orgaan ze gaan vormen, steeds meer DNA-gebieden die niet toegankelijk zijn voor genexpressie. Zo krijgt elke cel een eigen identiteit (fenotype) en functionaliteit.

Een foutje in de epi-enzymen

Er zijn enkele honderden genen die coderen voor de enzymen die de verschillende epigenetische modificaties van schrijven, lezen, wissen en verbouwen (zie hoofdstuk 1) uitvoeren. Deze epi-enzymen zijn essentieel voor een gezonde ontwikkeling van foetus tot volwassene. Van ruim 25 procent van deze epigenen is al bekend dat, wanneer ze gemuteerd zijn, we te maken hebben met ziektebeelden die veelal gepaard gaan met ontwikkelingsachterstand: verstandelijke handicap, groeiafwijkingen, immuundeficiëntie en afwijkingen aan de ledematen.

Een voorbeeld van een ziekte die door een mutatie in een schrijver-enzym veroorzaakt wordt, is het Sotos-syndroom. Deze aandoening gaat gepaard met verminderde intellectuele vermogens en misvormingen. Het gemuteerde gen NSD1 codeert voor een enzym dat betrokken is bij de methylering van histoneiwitten.

Het Kabuki-syndroom is een ziekte die meestal veroorzaakt wordt door mutaties in het KMT2D-gen voor een schrijver-enzym (80 procent van de patiënten), maar ook door mutaties in het KDM6A-gen voor een wisser-enzym (6 procent). Dit laatste enzym verwijdert juist methylgroepen van histonen. Naast typische gelaatskenmerken hebben mensen met Kabuki-syndroom vaak een lichte tot matige verstandelijke beperking.

Er zijn ook ziekten die door een mutatie in een lezer-enzym worden veroorzaakt. Een voorbeeld daarvan is het Rett-syndroom, veroorzaakt door mutaties in het MECP2-gen op het X-chromosoom.

Het is een ernstige zeldzame neurologische aandoening die bijna uitsluitend bij meisjes voorkomt. Na een normale ontwikkeling treedt ineens een verlies op van vaardigheden vanaf een leeftijd van 6-18 maanden en stopt de ontwikkeling.

Ten slotte zijn er ook nog eiwitten die een rol spelen op een hoger niveau in de aanleg van chromatine, de verbouwers. Ze zijn vaak onderdeel van grote eiwitcomplexen. Het CHARGE-syndroom wordt veroorzaakt door zo'n gen (CHD7-gen). Dit ernstige ziektebeeld gaat gepaard met groei- en ontwikkelingsstoornissen.

Bovenstaande ziektebeelden worden veroorzaakt door mutaties in genen die een rol spelen in de aanleg van het epigenoom, waardoor genen voor een normale ontwikkeling verkeerd tot expressie kunnen komen.

Epigenetica en omgeving tijdens de zwangerschap

Het epigenoom is voornamelijk tijdens de zwangerschap onderhevig aan omgevingsinvloeden. Ongezonde voeding, leefstijl en stress zijn factoren die het epigenoom kunnen beïnvloeden en daarmee de gezondheid van nakomelingen. Denk hierbij aan frequent voorkomende aandoeningen zoals cardiovasculaire ziekten, diabetes type 2, astma en allergie, obesitas en gedragsstoornissen als autisme, schizofrenie en bipolaire stoornis en biologische processen zoals veroudering.

MARCEL MANNENS EN SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES

Veranderingen in het epigenoom tijdens de rijping van geslachtscellen en tijdens de zwangerschap zijn nauw verbonden met de theorie van *Developmental origins of health and disease* (Dohad) die een sterke nadruk legt op de rol van blootstelling aan omgevingsfactoren voor en rond geboorte, zoals ondervoeding, bij het bepalen van de ontwikkeling van ziekten bij de mens op volwassen leeftijd. Het concept van Dohad is gebaseerd op de Barker-hypothese, die een relatie legde tussen een laag geboortegewicht en levensstijl-gerelateerde chronische ziekten bij volwassenen. Epidemioloog David Barker formuleerde zijn hypothese nadat hij een direct verband zag tussen voeding voor de geboorte en

Knuffelhormoon

Oxytocine is een hormoon en neurotransmitter. Het speelt een belangrijke rol bij sociale contacten en plezier (welbehagen). Het staat bekend als het 'knuffelhormoon' omdat het belangrijk is bij het aangaan van vriendschappen, romantiek en binding tussen moeder en kind.

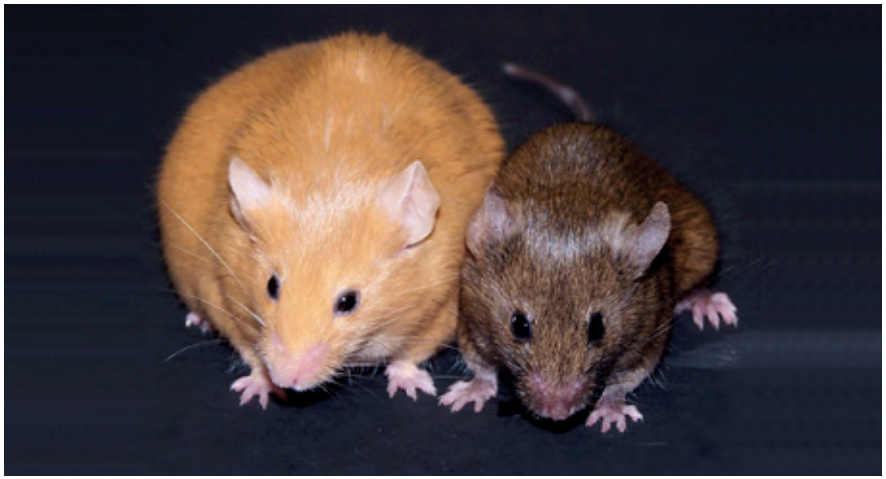
Bij vrouwen met een posttraumatische stressstoornis (PTSS) bleek de receptor voor oxytocine afwijkend gemethyleerd. Dit ging samen met problemen rondom empathie en emotionele verdoving. Deze afwijkende methylering werd niet gevonden bij mannen met PTSS. Trauma zorgt bij mannen en vrouwen dus deels voor andere epigenetische veranderingen.

het ontwikkelen van hartziekte op oudere leeftijd. Met andere woorden de foetale omstandigheden van overvloed of schaarste maken het kind fysiologisch vatbaar voor een soortgelijke omgeving na de geboorte. Als na de geboorte de omgeving heel anders is dan voor de geboorte, kan het kind zich niet aanpassen en zal dat leiden tot een verhoogd risico op chronische ziekten later in te leven.

Alcohol is een bekende boosdoener die de correcte methylering van DNA kan verstoren, net als bijvoorbeeld roken of het gebruik van drugs als cocaïne. Deze middelen verstoren aantoonbaar de aanleg van het gezonde epigenoom wat in het laboratorium herkenbaar is aan een afwijkend methyleringspatroon van het DNA.

Het veelvuldig gebruik van alcohol tijdens de zwangerschap verandert het epigenoom op veel (willekeurige) posities en kan leiden tot een scala aan klinische problemen. Een herkenbaar syndroom dat door alcoholgebruik tijdens de zwangerschap ontstaat is FASD (*fetal alcohol spectrum disorder*) waarvan FAS (foetaal alcoholsyndroom) de zwaarste vorm is. Dit laatste wordt gekenmerkt door brein-, groei- en gezichtsafwijkingen en nog een groot wisselend aantal afwijkingen en gedragsproblemen. Deze kinderen hebben een sterk afwijkend DNA-methyleringspatroon en ook veranderingen in histonmodificaties en expressie van kort niet-coderend RNA.

Een correcte aanleg van het epigenoom vereist ook gezonde voeding. Een gebrek aan foliumzuur tijdens de zwangerschap kan bijvoorbeeld leiden tot spina bifida (open ruggetje) bij kinderen. Foliumzuur, vitaminen en andere voedingscomponenten zijn belangrijk voor de aanleg van een gezond epigenoom. De Amerikaanse bioloog Randy Jirtle bewees enkele decennia geleden al bij muizen dat voedsel zonder foliumzuur obesitas en kanker veroorzaakte en dat dit kwam door een veranderd methyleringspatroon. Dit kon bij deze muizen zichtbaar worden gemaakt doordat de kleur van de vacht veranderde door demethylering van het gen voor kleurvacht.



Agouti muizen zijn genetisch identiek maar zien er totaal anders uit. De moeder van de linker muis kreeg normaal muizenvoedsel waaraan bisfenol A was toegevoegd. Bisfenol A verstoort de correcte DNA-methylering. De rechter muis kreeg een methylrijk muizenvoedsel met bisfenol A. De linker muis heeft een gele vacht en is obees, de rechter muis is bruin en gezond.

Ook is bekend dat kinderen van vrouwen die zwanger waren tijdens de Hongerwinter van 1944 op latere leeftijd veel vaker dan andere kinderen gezondheidsproblemen kregen zoals hart en vaatziekten, kanker, depressie en verminderde cognitie (zie hoofdstuk 4). Soortgelijke waarnemingen zijn gedaan bij kinderen in landen waar sprake is van ondervoeding. Ook zij hadden afwijkende methyleringspatronen bij genen die deze gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken.

Tenslotte kunnen psychosociale factoren, zoals stress, het epigenoom tijdens de zwangerschap beïnvloeden. Er zijn aanwijzingen vanuit dierstudies en studies naar overlevenden van de holocaust en hun nageslacht dat deze epigenetische veranderingen overerfbaar zijn. Dit onderzoeksveld is nog volop in ontwikkeling.

Verder is het goed om te beseffen dat omgevingsfactoren zoals roken niet alleen het epigenoom van een zwangere vrouw beïnvloeden, maar mogelijk ook het epigenoom van de foetus evenals de zich ontwikkelende geslachtscellen van deze foetus. Dat zijn dan drie generaties die fysiek op hetzelfde moment zijn aangedaan.

Het (volledig) uitzetten van een X-chromosoom

Een epigenetisch mechanisme dat specifiek is voor individuen met meer dan één X-chromosoom –vrouwen of bijvoorbeeld mannen met het Klinefelter-syndroom (XXY) – is de complete inactivering van alle X-chromosomen op één na, door het DNA heel dicht samen te pakken. Hierdoor kan het niet meer worden afgelezen en zijn slechts de genen van één X-chromosoom actief op een kleine groep genen na (10-15 procent) die aan deze inactivering ontsnappen en noodzakelijk zijn voor normale ontwikkeling.

MARCEL MANNENS EN SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES

Het proces waarbij het X-chromosoom wordt geïnactiveerd, heet Lyonisering en is vernoemd naar de Engelse geneticus Mary Lyon die het verschijnsel ontdekte. Het inactieve X-chromosoom neemt aan de rand van de celkern een zeer compacte vorm aan: het lichaampje van Barr (heterochromatine), eveneens vernoemd naar de ontdekker, Murray Barr. Deze structuur is zichtbaar onder de microscoop als een discrete kluwen DNA.

Na de eerste celdeling wordt in vrouwtjesmuizen altijd het X-chromosoom afkomstig van de vader geïnactiveerd. Dat wordt ingeprente X-chromosoom inactivering (XCI) genoemd. Wanneer het embryo het blastocyststadium bereikt, blijft in de voorlopercellen die de placenta gaan vormen het vaderlijk X-chromosoom inactief. De cellen die het embryo gaan vormen (de epiblastcellen) wissen alle epigenetische modificaties van het vaderlijk inactieve X-chromosoom en hebben gedurende een halve dag twee actieve X-chromosomen. Elke epiblastcel 'beslist' daarna welke van de twee X-chromosomen – die van de moeder of van de vader – vervolgens weer geïnactiveerd wordt. Dit wordt *random* X-chromosoom inactivering genoemd.

Omdat het ethisch gevoelig is om onderzoek met menselijk embryo's tijdens de vroege ontwikkeling te doen en omdat de DNA-sequentie van de moeder en vader moet worden bepaald om te weten welk X-chromosoom van wie afkomstig is, is het nog steeds niet helemaal duidelijk of er ook ingeprente X-chromosoom inactivering bij mensen voorkomt. Maar waarschijnlijk gaan de cellen meteen over op random X-chromosoom inactivering. Bij verdere celdeling blijft dit X-chromosoom ingepakt en wordt pas weer geactiveerd bij de vorming van de voorlopers van de eicellen.

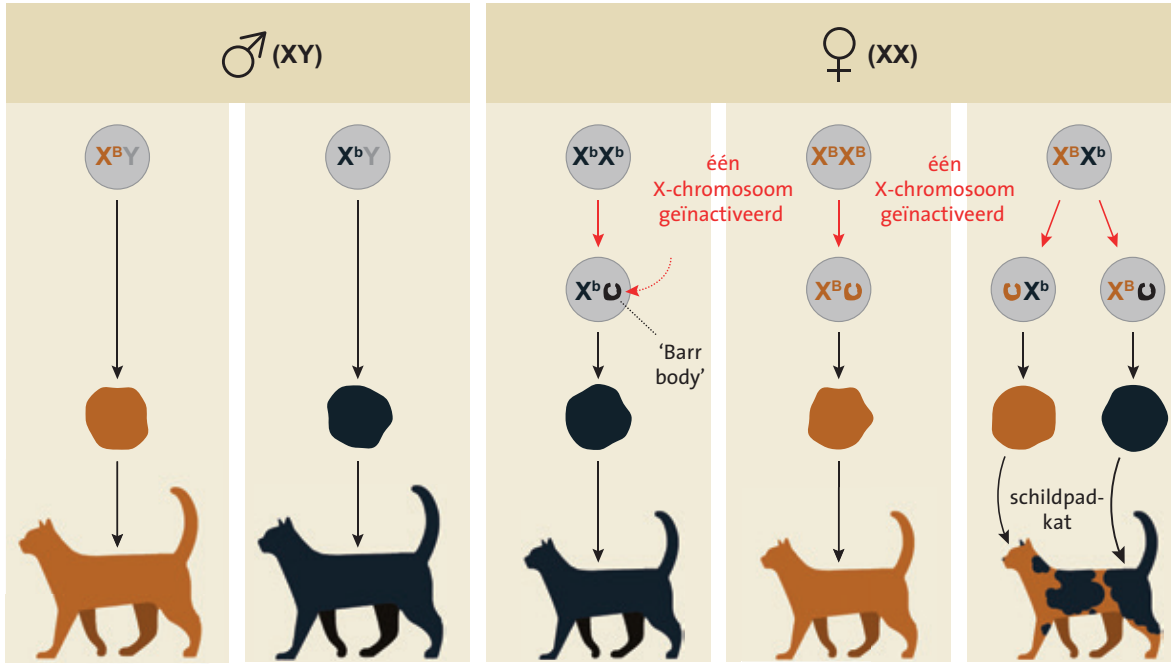
De RNA-coating

Een sleutelrol bij het epigenetisch inactiveren van het X-chromosoom is weggelegd voor het niet-coderend XIST-gen (X-*inactive specific transcript*) (zie ook hoofdstuk 1). Bij een individu met twee X-chomosomen, hebben beide X-chromosomen een dergelijk gen, maar het wordt in de cel bij één X-chromosoom afgelezen. Dat X-chromosoom wordt vervolgens geheel gecoat met het XIST-RNA en geïnactiveerd. Het andere X-chromosoom brengt XIST niet tot expressie en blijft verder toegankelijk om te worden afgelezen.

X-chromosoom inactivering gebruikt alle verschillende epigenetische mechanismen bij elkaar om te zorgen dat er maar één X-chromosom actief is en alle andere blijvend worden geïnactiveerd. Zowel de schrijvers, de epi-enzymen die DNA methyleren en histonmodificaties aanbrengen, als de verbouwers, de epi-enzymen die de nucleosomen compact tegen elkaar drukken, komen in actie zodra het X-chromosoom van een XIST-coating is voorzien.

Het XIST-gen is hier essentieel. Een X-chromosoom zonder een XIST-gen (bijvoorbeeld door een deletie) kan niet worden geïnactiveerd. Maar dit proces is niet voorbehouden aan het X-chromosoom: wordt het XIST-gen in een willekeurig ander chromosoom geplaatst dan zorgt dat voor gehele inactivering van dat chromosoom.

Tortoiseshell katten met zwarte en oranje vlekken zijn een goed voorbeeld om X-chromosoominactivatie zichtbaar te maken. Bij deze katten wordt de vachtkleur (oranje en zwart) bepaald door genen op het X-chromosoom. In vrouwtjes met beide kleurgenen maken de huidcellen of een oranje, of zwart pigment, afhankelijk van welk X-chromosoom inactief wordt. Nadat de keus is gemaakt gaan de cellen zich delen en blijven ze naast elkaar als kleurvlek zichtbaar.



Effect op gezondheid

Vrouwen die een ziekmakende genmutatie op een X-chromosoom hebben, kunnen dus geluk hebben als dit X-chromosoom door het random proces van inactivering is uitgeschakeld in de cellen die dit gen nodig hebben. Maar ook pech, als de cellen besloten hebben het 'gezonde' X-chromosoom in te pakken. Dan kan iemand dus juist een versterkt effect hebben op de ernst van een ziekte. Dit is bijvoorbeeld het geval bij vrouwen met de ziekte van Duchenne, een ernstige spierdystrofie.

Voor mannen geldt dat een ziekmakende mutatie op het X-chromosoom nagenoeg altijd tot ziekte leidt, omdat de man slechts een X-chromosoom naast een Y-chromosoom heeft. X-chromosoom gebonden aandoeningen komen dan ook vooral, of vaak ernstiger, voor bij mannen.

Wanneer iemand door een verkeerde celdeling een extra X-chromosoom heeft, wordt die in de regel ook geïnactiveerd. Toch hebben patiënten met een afwijkend aantal geslachtschromosomen – zoals XO (Turner-syndroom), XXX (*triple* X) en XXY (Klinefelter-syndroom) bepaalde klinische problemen, juist doordat een klein deel van de genen op het extra X-chromosoom niet is geïnactiveerd (zoals bij individuen met XXY en XXX) of ontbreekt (zoals bij individuen met XO).

Genomische inprenting

Bij de bevruchting en bij de daaropvolgende celdelingen ondergaat het epigenoom drastische veranderingen, van vrijwel geheel gemethyleerd DNA tot grotendeels ongemethyleerd DNA. Voor een klein aantal genen – enkele honderden genen (circa 1 procent bij de mens) – geldt dat ze aan dit algemene proces ontsnappen. Hoe gaat het in zijn werkt en waar dient het precies voor?

MARCEL MANNENS EN SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES

HET WOORD inprenting werd als eerste gebruikt door Nobelprijswinnaar Conrad Lorenz die het Duitse woord *Prägung* gebruikte – het verkrijgen van een inprent of afdruk – in zijn dierstudies om aan te geven dat bepaald gedrag aangeboren was. Het Engelse *imprinting* in combinatie met het voorvoegsel *genomic* geeft aan dat de activiteit van genen bij voorbaat afhankelijk is van de ouderlijke herkomst. In de evolutie zien we in het dierenrijk het verschijnsel inprenting optreden bij het ontstaan van zoogdieren, maar in planten en schimmels is het ook beschreven (zie hoofdstuk 3).

Bij ingeprente genen wordt de epigenetische regulatie – en daarmee de genactiviteit – bepaald door de ouderlijke afkomst. Met andere woorden: een gen dat afkomstig is van de moeder kan actief zijn (niet gemethyleerd), terwijl hetzelfde gen afkomstig van vader inactief is (gemethyleerd), of omgekeerd. Dit verschijnsel noemen we genomische inprenting.

Ingeprente genen liggen vaak geclusterd in het genoom bij elkaar in domeinen die gezamenlijk tot expressie komen. Dit proces wordt aangestuurd door een specifiek stukje DNA: de *imprinting control region* (ICR). Dat is een DNA-fragment dat wel of niet gemethyleerd kan zijn en beschikt over genregulerende eiwitten. Niet coderend-RNA (zie hoofdstuk 1) speelt vaak een rol in deze inprentingsdomeinen. De domeinen liggen verspreid over de chromosomen en bevatten zowel vaderlijke als moederlijke inprentingen, die een complementair patroon van expressie vertonen. Bijvoorbeeld als gen A (moeder) en gen B (vader) op hetzelfde inprentingsdomein liggen, zal gen A ingeprent worden vanuit de moederskant en gen B vanuit de vaderskant, of vice versa.

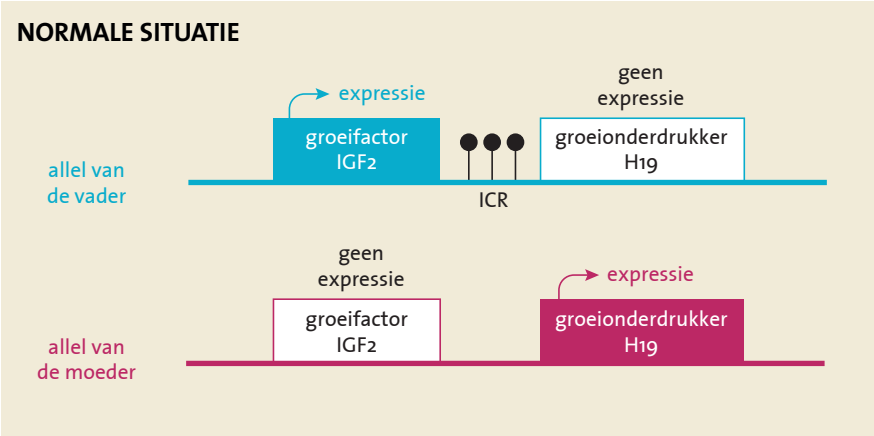
In tegenstelling tot de DNA-methyleringscyclus kent deze inprentingscyclus maar één golf. De epigenetische modificaties op ingeprente genen worden gewist in de voorlopers van de geslachtcellen en opnieuw aangelegd tijdens de foetale groei, met dat verschil dat ingeprente genen in de nieuw gevormde mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen een geslacht-specifiek epigenetisch patroon hebben.

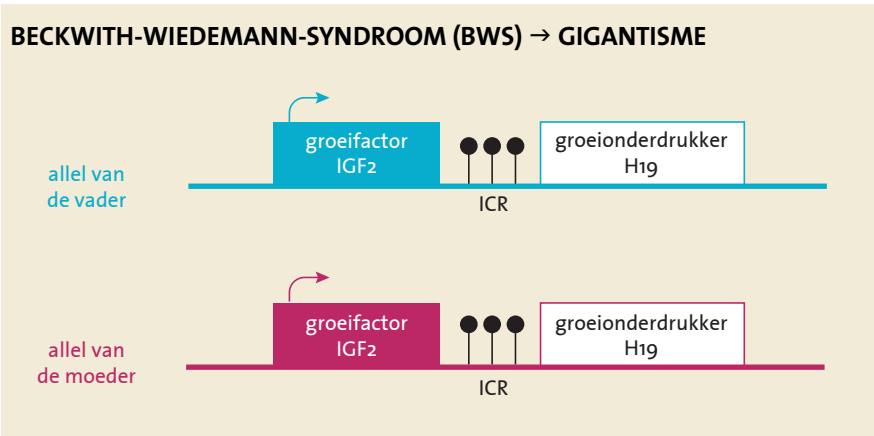
Na de bevruchting, komt het DNA van de moeder en vader bij elkaar en van bijna alle genen zijn er twee kopieën die afgelezen kunnen worden (biallelische expressie). Van de genen die gereguleerd worden door genomische inprenting, komt ofwel het gen van de moeder of van de vader tot expressie, waardoor er maar één actieve kopie is (monoallelische expressie).

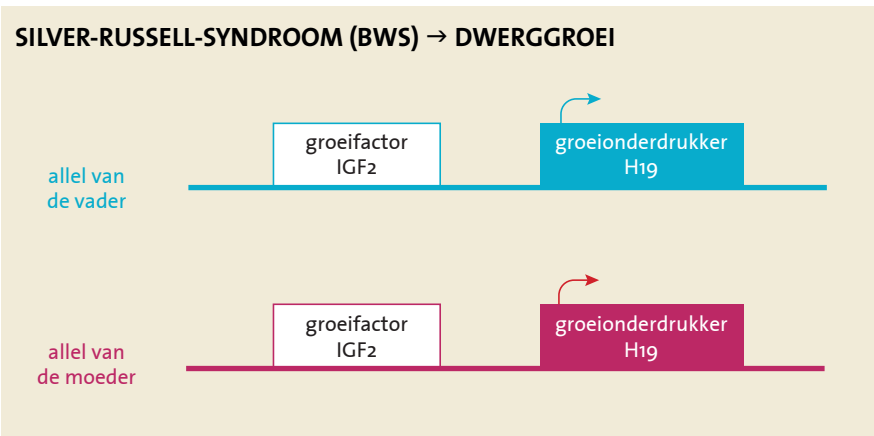
Afwijkende inprenting

Ingeprente genen spelen een belangrijke rol bij een gezonde foetale ontwikkeling, met name de groei van zowel de foetus als de placenta. Het zijn voornamelijk groeibevorderende of groeionderdrukkende genen. Een afwijkende regulering van deze genen door een verstoorde inprenting kan soms ook sterk bijdragen aan het ontstaan van kanker, met name bij kinderen, maar ook bij volwassenen.

Een voorbeeld hiervan is het Beckwith-Wiedemann-syndroom (BWS). BWS wordt gekarakteriseerd door algehele snelle groei bij de geboorte (gigantisme) en specifieke groeiafwijkingen zoals een vergrote tong, navelbreuk, eenzijdige overgroei (hemihypertrofie) van het lichaam, maar ook het ontstaan van tumoren in de buik. De oorzaak







hiervoor is een te sterke activiteit van groeibevorderende genen door een afwijkende inprenting of juist een tekort aan activiteit van de groeionderdrukkende genen. Genen die bij dit syndroom betrokken zijn, zijn onder andere de groeifactor IGF2 en de groeionderdrukker H19 die in hetzelfde inprentingsdomein liggen. Normaliter komt H19 van moeder en IGF2 van vader tot expressie, terwijl de H19 van vader en IGF2 van moeder ingeprent (geblokkeerd) zijn. Bij een gedeelte van de kinderen met BWS komt de groeifactor IGF2 van vader en moeder tot expressie (bi-allelisch) en is er geen expressie van H19.

Behalve BWS kennen we ook het Silver-Russell-syndroom (SRS). Dit syndroom kenmerkt zich juist door een kleine gestalte en eenzijdige verminderde groei van het lichaam (hemihypotrofie). Beide syndromen worden deels door dezelfde genen veroorzaakt (IGF2 en H19). Dit keer komt de groeionderdrukker H19 van vader en moeder tot expressie en er is juist geen expressie van groeifactor IGF2. In het laboratorium is door het bepalen van de DNA-methylering van de BWS-genen niet alleen de diagnose BWS te stellen maar zijn ook de hoogrisico kinderen voor het ontstaan van tumoren te identificeren. Deze kinderen worden dan periodiek gecontroleerd in de kliniek. Naast BWS en SRS zijn er nog een tiental inprentingstoornissen bekend.

Inprenting bij het IGF1/H19 gencluster. Afwijkingen in deze regio kunnen of het Beckwith-Wiedemann-syndroom (BWS) of Silver-Russell-syndroom (SRS) veroorzaken.

Veroudering: je bent zo jong als je DNA epigenetisch is afgesteld

Bij het ouder worden verandert het epigenetisch landschap – de verpakking van het DNA – en dat heeft effect op het goed functioneren van onze lichaamscellen. Genen die voorheen 'uit' stonden, kunnen ineens tot expressie komen, terwijl dat eigenlijk niet de bedoeling is. Onderzoekers kunnen die epigenetische veranderingen nu meten en daarmee een tipje van iemands biologische leeftijd oplichten.

ELINE SLAGBOOM
EN BAS HEIJMANS

Het proces van veroudering is universeel, het overkomt alle mensen en hoegenaamd alle diersoorten. Maar de snelheid waarmee iemand veroudert, ligt niet vast. De gemiddelde levensverwachting van iemand die in Nederland wordt geboren is nu 80 jaar voor mannen en 83 voor vrouwen. Tweehonderd jaar geleden lag dat nog rond de 45 jaar. Die hogere leeftijdsverwachting is te danken aan verbetering in voeding, hygiëne en medische zorg. Daardoor verbeterde de weerstand tegen infectieziekten, verlaagde de kindersterfte en is er nu sprake van een meer robuuste vroege lichamelijke ontwikkeling en biologisch relatief jonge ouderen als gevolg.

Kalenderleeftijd

De keerzijde is dat door die langere levensduur chronische ziekten opdoemen, zoals suikerziekte, hart- en vaatziekten, kanker, artrose, cognitieve achteruitgang, dementie, verlies van spiermassa en combinaties van deze aandoeningen. De kalenderleeftijd – de tijd gerekend vanaf de geboorte – is de grootste risicofactor voor al deze ziekten. Op 65-jarige leeftijd heeft 60 procent van de Nederlanders al twee of meer chronische aandoeningen.

Veroudering is echter ook een heel persoonlijk proces, er zijn veel 65-jarigen die nog kerngezond zijn. Sterker nog, sommige 80-plussers zijn zo vitaal dat ze op fietsvakantie gaan. Dergelijke mensen zijn biologisch veel jonger dan volgens hun kalenderleeftijd is te verwachten. De biologische leeftijd geeft de fysiologische staat van lichaam en geest weer. Een biologisch jong iemand heeft in vergelijking met leeftijdsgenoten een veel lager risico om een chronische ziekte te krijgen of te overlijden.

Biologische leeftijd

De levensverwachting en biologische leeftijd hangen samen met de levensloop van mensen en worden beïnvloed door overgewicht en leefstijl, zoals roken, alcoholgebruik, vitaminetekort en beweging, maar ook door blootstelling aan schadelijke situaties zoals mentale spanning, ondervoeding, milieuvervuiling of chemokuren. Erfelijkheid heeft in de algemene bevolking slechts een beperkte invloed op de levensverwachting, maar in familieverband kan het een grote invloed hebben op uitzonderlijk oud worden.

Onderzoekers zijn al jaren op zoek naar manieren om de biologische leeftijd van mensen vast te kunnen stellen. In de kliniek zouden biomarkers van biologische leeftijd een bijdrage kunnen leveren aan het bepalen van de kwetsbaarheid van ouderen. Deze biomarkers worden ontwikkeld op basis van kenmerken die zich voordoen bij veroudering, zoals afwijkingen in de stofwisseling, milde chronische ontsteking en afname van orgaanfuncties en spiermassa.

Recent is dit soort onderzoek uitgebreid met moderne moleculaire methoden zoals de meting van honderden metabolieten in het bloed, de lengte van telomeren (de uiteinden van chromosomen) en epigenetische kenmerken. Maar de meest verbazingwekkende bevinding was wel dat de kalenderleeftijd van mensen nauwkeurig is af te lezen uit de methylering van het DNA in bloedcellen. Maar zegt dit ook iets over de biologische leeftijd?

Veroudering is een heel persoonlijk proces. Er zijn veel 65-plussers die nog kerngezond zijn. Deze mensen zijn biologisch veel jonger dan volgens hun kalenderleeftijd is te verwachten.

Epigenetische biomarkers

Om biomarkers te vinden die de biologische leeftijd vaststellen worden wiskundige algoritmen (klokken) ontworpen die de relatie weergeven tussen moleculaire profielen en de kalenderleeftijd, de gezondheidsstatus, of de leeftijd van overlijden van groepen mensen. Epigenetische klokken werden gemaakt op basis van de verschillen in DNA-methylering in weefsels en cellen die met de leeftijd van een persoon samenhangen.

Via een bloedmonster is nu de stand van de DNA-methyleringsklok af te lezen. Het bleek dat personen die een 'ouder' DNA-methyleringsprofiel hadden dan de gemiddelde leeftijdsgenoot ook wat meer risico op ziekte en overlijden hadden. De epigenetische klokken lijken dus iets van de biologische leeftijd weer te geven, maar dit moet nog door onderzoek met grotere groepen worden bevestigd.

Ook lijken methyleringsklokken veranderingen in de immunologische gezondheid te kunnen aangeven. De samenstelling van de afweercellen in het bloed, zoals T-cellen, B-cellen, monocyten en granulocyten, verandert bij veroudering. Oudere mensen hebben bijvoorbeeld meer uitgeputte en minder frisse T-cellen in hun bloed. Epigenetische klokken kunnen dit signaleren, wat mogelijk gebruikt kan worden om mensen met een kwetsbaar afweersysteem te herkennen.

Voor metabolieten, afbraakproducten van de stofwisseling, zijn eveneens dergelijke klokken gemaakt. Helaas variëren de schattingen van de biologische leeftijd en risico op ziekte en overlijden op basis van deze moleculaire biomarkers nog te veel om bruikbaar te zijn in de praktijk.

Een verouderend epigenoom

Door te eten en te ademen ontstaan er gedurende het hele leven schadelijke afvalproducten, zoals zuurstof- en stikstofdeeltjes (radicalen) die DNA, RNA, eiwitten en andere componenten in de cel kunnen beschadigen. Een toenemende leeftijd gaat in het epigenoom niet alleen gepaard met veranderingen van het DNA-methyleringspatroon maar ook met verlies van histonen, het hermodelleren van chromatine en verlies van heterochromatine (de dicht opeengepakte structuur van DNA en histonen) waardoor de toegankelijkheid van DNA verandert voor eiwitten betrokken bij de celdeling, differentiatie en DNA-herstel.

Opvallend genoeg zijn het vooral ontwikkelingsgenen waar het mis gaat. Zulke genen regelen de vroege ontwikkeling. Wanneer die rol is uitgespeeld, worden ze door epigenetische genregulatie uitgeschakeld. Dat komt door de wisselwerking tussen DNA-methylering en de machinerie die de activiteit van ontwikkelingsgenen onderdrukt met polycombeiwitten. Ontwikkelingsgenen, zoals *HOX*-genen, worden, zodra de ontwikkeling voltooid is, ingepakt in polycombeiwitten. Polycombeiwitten binden specifiek aan gebieden die nauwelijks zijn gemethyleerd. Maar tijdens veroudering verliezen grote delen van het genoom hun DNA-methylering en trekken vervolgens de

polycombeiwitten zo sterk aan dat ze de ontwikkelingsgenen verlaten. Zodra de polycombeiwitten zijn verdwenen, heeft de DNA-methyleringsmachinerie de kans om die gebieden te methyleren en polycomb voorgoed buiten de deur te houden.

Risico op kanker en meer

Verlies van polycomb en meer DNA-methylering (hypermethylering) kan ertoe leiden dat genen tot expressie komen in cellen en weefsels waar dat niet de bedoeling is. Deze epigenetische veranderingen met veroudering lijken op afwijkingen die ook in kankercellen worden aangetroffen. Zo is hypermethylering van genen aangetroffen in verouderd weefsel, zoals het maagwandepitheel, terwijl hypermethylering ook een kenmerk is voor het ontstaan van kanker in dergelijk weefsel.

Maar het blijft niet bij kanker. Ook bij hartfalen en een hartinfarct gaat veroudering gepaard met veranderingen in DNA-methylering, chromatinehermodellering en histonmodificaties. Dit hangt samen met verhoogde expressie van foetale hartontwikkelingsgenen in het volwassen of oudere hart. Mogelijk spelen hierbij ook zuurstofschade van hartspiercellen en daardoor veroorzaakte ontstekingsreacties een rol. Epigenetische eigenschappen spelen dus een belangrijke rol bij genen die de goede werking van het hartweefsel reguleren (homeostase).

Zo zijn er tal van epigenetische veranderingen die met veroudering en ziekterisico gepaard gaan. Op basis daarvan hebben onderzoekers biomarkers ontwikkeld die mogelijk iets van de biologische leeftijd weergeven. Het is echter nog niet duidelijk of als deze veranderingen in een deel van de weefselcellen optreden, deze ook direct aan het ontstaan van ziekten bijdragen. Daarvoor moet eerst nog worden ontrafeld hoe de veranderingen ontstaan en wat precies de consequentie daarvan is op de genregulatie.

Maagdelijke voort

MARCEL MANNENS EN SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES

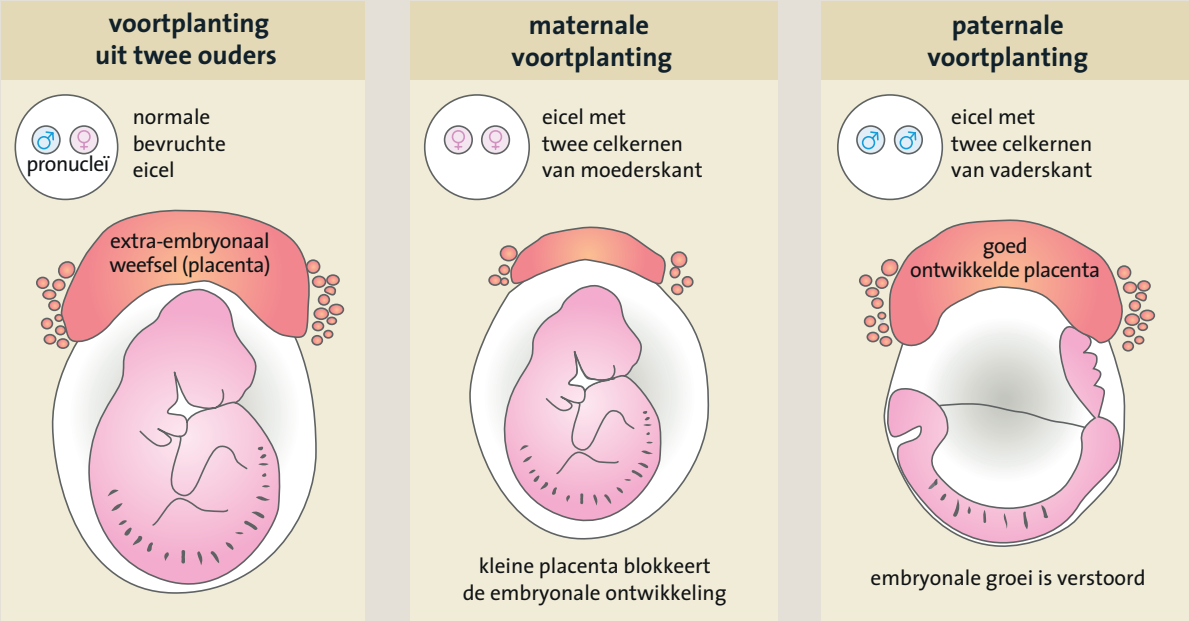
Maagdelijke voortplanting of parthenogenese is een vorm van ongeslachtelijke voortplanting die bij sommige diersoorten voorkomt. Vrouwtjes krijgen dan nakomelingen zonder een bijdrage van mannetjes. Kunnen zoogdieren dat ook?

PARTHENOGENESE KOMT voor bijvoorbeeld bij bladluizen, de wandelende tak, sommige kevers, hagedissen, salamanders en slangen. Ook bij de komodovaraan en soms zelfs de haai is parthenogenese waargenomen, maar bij zoogdieren en dus ook de mens is dit verschijnsel onbekend. Dat heeft te maken met het verschijnsel inprenting.

Het verschijnsel *inprenting* komt in de evolutiestamboom pas bij de zoogdieren voor en is als eerste bij de opossum aangetoond. Omdat ingeprente genen hetzij groei bevorderen, dit zijn vooral ingeprente genen die tot expressie komen vanuit de vaderskant, dan wel groei onderdrukken, de ingeprente genen vanuit de moederskant, bedacht de Britse wetenschapper David Haig de theorie dat mannen en vrouwen in de evolutie een tegengesteld belang hebben (*parental conflict theory*). De vader is gebaat bij groot en sterk nageslacht maar voor de moeder is dit problematisch bij de bevalling en het voeden van het nageslacht. Dit zou in de evolutie er toe hebben geleid dat moeder (epi) genetisch voor groeionderdrukkende genen zorgt en vader voor groeibevorderende genen. Hoe dan ook, er lijkt evolutionair gezien sprake van een coevolutie van deze ingeprente vaderlijke en moederlijke genen.

planting of twee papa's

Een fusie van twee moeder celkernen uit geslachtscellen in een eicel leidt tot een sterk gereduceerde placenta en een niet levensvatbaar embryo. De fusie van twee vadercelkernen uit geslachtscellen leidt ook tot een niet levensvatbaar embryo maar een beter ontwikkelde placenta.



Dat is ook de reden waarom in zoogdieren embryo's van twee verschillende vaders of van twee verschillende moeders afkomstig, niet levensvatbaar zijn. Dit is in 1984 bewezen door twee vrouwelijke eicelkernen in een muiseicel te laten fuseren, hetgeen leidde tot een embryo dat slechts tot een zeker stadium groeide waarbij de placenta sterk onderontwikkeld bleef. Omgekeerd bleek de fusie van twee mannelijke zaadcelkernen in een muiseicel zonder kern een redelijk goed ontwikkelde placenta op te leveren, maar bleef het embryo sterk onderontwikkeld. De conclusie was dat er voor een gezonde ontwikkeling een bijdrage van het epigenoom van de moeder en de vader nodig is.

Meer recent werd echter aangetoond dat met het (epi)genetische sleutelen aan DNA (zie hoofdstuk 5) om de ingeprente genexpressie na te bootsen, levensvatbare muizen konden worden gemaakt met cellen van twee verschillende moeders. Het bleek veel moeilijker om levensvatbare muizen van twee verschillende vaders te maken. Deze leefden slechts enkele dagen en hadden een scala aan gezondheidsproblemen. Het lijkt dus mogelijk om epigenetische verschillen te manipuleren maar het is moeilijk om dat ook echt goed en volledig te doen.

3 Erfelijkheid en voortplanting

Zijn epigenetische veranderingen op het DNA door iemands levensstijl of omgevingsinvloeden ook overerfbaar van generatie op generatie? En geldt dat ook voor dieren en planten?

Van ouder op kind, van grootouder op kleinkind: wat geven we ze mee?

De meesten van ons hebben geleerd dat onze eigenschappen zijn vastgelegd in het DNA dat we van ouders hebben gekregen. Maar wat als de omgeving en onze levensstijl een stempel kunnen drukken op hoe wij zijn?

LUCIA CLEMENS-DAXINGER

EEN GROEIEND aantal wetenschappers onderzoekt of andere informatie dan alleen de code van het DNA kan worden doorgegeven van de ouders op kind (intergenerationele overerving) of zelfs van de (over) grootouders op hun (achter)kleinkinderen (transgenerationele overerving). Als dat zo is, dan zou dit grote implicaties kunnen hebben, bijvoorbeeld voor de gezondheid.

Epigenetische overerving van ouder op kind

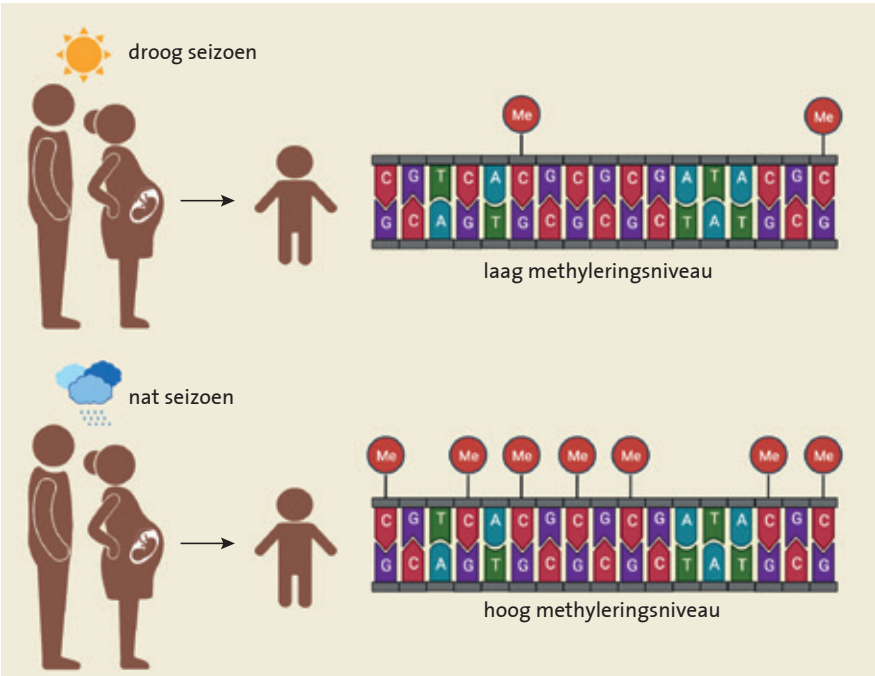
Voeding, stress en lichaamsbeweging zijn slechts enkele voorbeelden van factoren die een organisme uitdagen om snel te reageren op een dynamische en veranderende omgeving. Maar mutaties in ons DNA vinden langzaam plaats en wachten op de juiste mutatie duurt vaak te lang om op zo'n snel veranderende omgeving te kunnen anticiperen. Aanpassing van het epigenoom geeft meer flexibiliteit. Als reactie op een verandering in de omgeving kunnen chemische modificaties aan het DNA en bijbehorende histoneiwitten worden gehangen of weer verwijderd. Dat mechanisme bepaalt welke genen tot expressie komen en in welke mate. Deze schakelaarachtige effecten (aan- of uit, hard of zacht) kunnen sneller de eigenschappen van cellen bepalen tijdens de ontwikkeling van het embryo.

In Afrikaanse plattelandsgebieden, bijvoorbeeld in Gambia, kan door seizoensgebonden regenval de hoeveelheid beschikbaar zelf verbouwd voedsel sterk wisselen. Dit kan rond de tijd van de conceptie grote variaties veroorzaken in de voedings-

status en dus de energiebalans van een vrouw. Juist in deze periode is het epigenoom bijzonder gevoelig voor milieu-invloeden. Dit is namelijk het moment waarop de DNA-methyleringsmarkeringen van de ei- en zaadcel van onze ouders worden gereset, een proces dat epigenetische herprogrammering wordt genoemd (zie hoofdstuk 2). Epigenetische veranderingen die tijdens deze periode worden veroorzaakt, kunnen levenslange gevolgen hebben omdat zij van invloed kunnen zijn op veel verschillende celtypen in ons lichaam.

Om terug te komen op het voorbeeld van Gambiaanse plattelandsvrouwen: onderzoekers ontdekten dat kinderen die in het droge seizoen waren verwekt, op bepaalde plaatsen in hun genoom lagere DNA-methyleringsniveaus hadden dan kinderen die in het natte seizoen waren verwekt, en dat deze veranderingen aanwezig bleven van de kindertijd tot het volwassen leven. Een lager methyleringsniveau kan betekenen dat bepaalde genen een hogere activiteit hebben. Hoewel het moeilijk is om de precieze gevolgen van deze veranderingen te onderzoeken, omdat niet alle menselijke weefsels gemakkelijk toegankelijk zijn voor analyse, kwamen uit deze en andere studies waarin intergenerationele overerving wordt onderzocht, een aantal belangrijke vragen naar voren. Op welke manier zijn de genen die actiever waren in kinderen die in het droge seizoen waren verwekt gerelateerd aan voedseltekort en verwerking? Hoe belangrijk is de voeding van een vrouw voor en tijdens de zwangerschap? Zijn er specifieke voedingsstoffen of voedingsmiddelen die moeten worden geconsumeerd? Welke plaatsen in ons genoom zijn vatbaar voor epigenetische veranderingen en heeft elke verandering een effect op de menselijke gezondheid? De wetenschap heeft de antwoorden nog niet, maar is druk bezig een completer beeld te verkrijgen.

Invloed van een nat of droog seizoen in Afrika op het methyleringsniveau van het DNA van de nakomeling.



Epigenetische overerving van grootouder op kleinkind

Hoewel bij planten en wormen epigenetische overerving van generatie op generatie relatief vaak voorkomt en goed is gedocumenteerd (zie volgende paragrafen over plant en dier), blijft het bestaan ervan bij de mens controversieel. Baanbrekend epidemiologisch onderzoek beschreef in sommige gevallen geslachtsspecifieke verbanden tussen de blootstelling van grootouders aan milieufactoren, zoals roken, en het uiterlijk (fenotype) van een kleinkind, bijvoorbeeld lichaamsgewicht (*body mass index*), wat suggereert dat er een vorm van epigenetische overerving plaatsvindt.

Het onderzoek naar dit fenomeen brengt echter een aantal uitdagingen met zich mee. Naarmate het vakgebied zich ontwikkelt, is men steeds meer op zoek gegaan naar 'moleculair bewijsmateriaal' om de fenotypische waarnemingen te onderbouwen. Het is namelijk best moeilijk te bewijzen dat uiterlijke (fenotypische) verschillen van epigene-

tische en niet van genetische oorsprong zijn. Het is belangrijk te benadrukken dat geen enkel mens – met uitzondering van eeneiige tweelingen – op DNA-niveau hetzelfde is en dat het overgrote deel van wat ons 'uniek' maakt, vastligt in ons DNA.

De meeste studies naar transgenerationele epigenetische overerving zijn gebaseerd op correlaties tussen een gebeurtenis ervaren door de grootouders en een fenotypische waarneming bij de kleinkinderen, zonder voldoende kennis van de genetische samenstelling van beide generaties. Daardoor kon er sprake zijn van een schijnverband (*confounding*), iets dat tegenwoordig door het in kaart brengen van het volledige genoom kan worden uitgesloten omdat dan gekeken kan worden of er ook veranderingen in de genetische code zijn opgetreden, of dat het alleen epigenetische veranderingen zijn.

De grootste uitdaging blijft echter om een gevonden verband als transgenerationeel aan te merken: in het ideale geval moet een epigenetische verandering daarvoor worden overgeërfd door een individu dat niet eerder aan de betreffende omgevingsfactor is blootgesteld. In de praktijk is dit niet eenvoudig. Dit soort onderzoek is bij planten en micro-organismen, modelsoorten voor experimenteel onderzoek in het laboratorium, een stuk makkelijker.

Wat is er nodig om dat te bewijzen?

Voor epigenetische overerving is ten eerste een soort markering nodig die kan worden aangebracht in de zaad- of eicel, aangezien dat de enige cellen van het menselijk lichaam zijn die kunnen bijdragen aan het fenotype van de volgende generatie. De zoektocht naar dit soort markeringen is in volle gang. Nieuwe geavanceerde technologieën maken het nu mogelijk om rijpe geslachtscellen te bestuderen, chemische modificaties te ontdekken die aan het DNA en histon-eiwitten zijn vastgemaakt, en om verschillende groepen van kleine

Tweelingen als model in het nature versus nurture vraagstuk

BJÖRN HEINDRYCKX EN ANNEKATRIEN BOEL

Tweelingen en meerlingen spreken niet alleen tot de verbeelding, maar zijn ook ideale modellen om wetenschappelijk onderzoek aan te doen in het kader van de epigenetica en de *nature-nurture*-hypothese. Eigenschappen van een individu zijn zowel te danken aan aanleg (nature) waarbij het genoom van belang is, als de omgeving (nurture) waarin een individu is opgegroeid. Bij dat laatste speelt de epigenetica een grote rol, maar het bepalen van de precieze bijdrage van elke component is niet eenvoudig. Omdat het DNA bij tweelingen (vrijwel) identiek is worden factoren die dit soort studies kunnen beïnvloeden tot het minimum beperkt, zowel voor als na de geboorte.

Er zijn twee populaire tweelingmodellen die worden gebruikt. In het eerste model worden eeneiige tweelingen vergeleken met twee-eiige tweelingen (een meerling). Op die manier kan de erfelijkheid van verschillende eigenschappen en ziekten worden bestudeerd. Een tweede model is de onderlinge vergelijking van de twee individuen van een eeneiige tweeling. Hierbij wordt gekeken naar verschil in eigenschappen of een bepaald ziektebeeld en hoe een epigenetisch mechanisme daarbij is betrokken. Zo ziet men bijvoorbeeld dat één individu kanker kan ontwikkelen, terwijl de andere gezond blijft. Wetenschappelijke studies laten inderdaad zien dat bij slechts één van de twee individuen een veranderd methyleringsprofiel in bepaalde gengebieden was te ontdekken. Dat zou impliceren dat de component 'omgeving' hier een grote rol speelt. Maar DNA-mutaties kunnen ook willekeurig optreden. Er is dus altijd een kans dat een mutatie die kanker veroorzaakt slechts in één van de twee individuen van de tweeling is opgetreden. Hierdoor zijn de twee individuen niet meer genetisch identiek, en kan het zijn dat deze mutatie eigenlijk de aanleiding is van het geobserveerde verschil.

Uiteraard is de situatie niet zwart-wit. Voor autisme, diabetes of zwaarlijvigheid is het onderscheid moeilijker te maken, waarbij in ongeveer de helft van de onderzochte eeneiige tweelingen de eigenschap werd waargenomen in beide individuen, wat wijst op zowel een genetische factor als op een beïnvloeding van het epigenoom.

Hoewel de unieke opzet van deze studies enorm waardevol is, moet men voor het interpreteren van deze studies wel omzichtig te werk gaan. Ten eerste mag men nature (het genoom) en nurture (de omgevingsfactoren) niet zien als twee aparte entiteiten, die louter elkaar aanvullen. Het genoom ondersteunt eigenschappen, maar het is vaak de omgeving die bepaalt of, waar en wanneer deze eigenschap tot uiting komt. Ten tweede is een eeneiige tweeling niet altijd zo genetisch identiek als men wel zou denken, wat wel de standaardveronderstelling is van veel van deze tweelingstudies.

RNA-moleculen te meten. De onlangs ontdekte kleine RNA's (tsRNA's), afgeleid van transfer-RNA, spelen vermoedelijk een grote rol als epigenetische informatiedragers. Ze zijn in hoge aantallen aanwezig in zaadcellen van zoogdieren en ze kunnen talrijke chemische modificaties opslaan.

Ten tweede moet deze markering, om van generatie op generatie over te gaan, ten minste twee ronden van epigenetische herprogrammering zien te omzeilen: het resetten van de DNA-methyleringslabels in het vroege embryo en in de kiemcellen (zie ook hoofdstuk 2). Voor ingeprente genen bestaan er mechanismen die bescherming bieden tegen het herprogrammeren van DNA-methylering. Dit gaat om genen die epigenetisch zijn afgeschermd, zodat alleen het gen van de moeder of vader actief kan worden. Dit geheugen gaat echter maar één generatie mee.

Maar wat als er meerdere markeringen in het spel zijn? Hoewel het bewijs nog schaars is, groeit het besef dat een modificatie die via de geslachtcellen wordt overgeërfd, kan worden vervangen door een andere (secundaire) modificatie waaruit de overgedragen informatie kan worden gereconstrueerd. De identiteit van deze modificatie is nog een groot mysterie. Het zou DNA-methylering kunnen zijn, een histonmodificatie, een klein RNA-molecuul of iets dat nog niet ontdekt is.

Op dit moment weten we nog niet genoeg over hoe informatieoverdracht over generaties zou kunnen plaatsvinden om met zekerheid te kunnen zeggen dat transgenerationele epigenetische overerving bij de mens echt bestaat. De verwachting is echter dat, naarmate het vakgebied zich verder ontwikkelt, nieuwe concepten naar voren zullen komen en het beeld zal veranderen in de richting van een meer diepgaand begrip.

Rol van epigenetica in geassisteerde voortplanting/IVF

In het vroege embryo – de periode direct na de bevruchting – moeten alle cellen van een individu zich gaan vormen. Daarvoor is de expressie van specifieke genen nodig en dat wordt geregeld door de epigenetica. Dit nieuwe vakgebied is daardoor uitgegroeid tot een hot topic in het veld van geassisteerde voortplanting.

BJÖRN HEINDRYCKX
EN ANNEKATRIEN BOEL

Tijdens het ontstaan van een individu zijn er twee momenten waarop er grote epigenetische veranderingen plaatsvinden, ook wel herprogrammering genoemd. Daarbij worden massaal chemische groepen rond het DNA verwijderd en opnieuw aangebracht zodat de genexpressie tijdens de ontwikkeling optimaal verloopt.

De eerste herprogrammering gebeurt tijdens de vroege embryonale ontwikkeling, net nadat de eicel bevrucht wordt door de zaadcel, en loopt tot dag 5 van embryovorming bij de mens. Tijdens deze fase zullen de geslachts-specifieke kenmerken van het DNA van moeders- en vaderskant worden verwijderd. Het DNA van het embryo wordt als het ware gereset om met een schone lei te beginnen aan het vormen van een nieuw individu. Het verwijderen van methylgroepen van het DNA (het resetten) en histonmodificaties zijn de belangrijkste van deze veranderingen tijdens de eerste vijf dagen na de bevruchting.

Deze herprogrammering is nodig zodat het embryo zich optimaal kan ontwikkelen en in staat is om alle cellen van het uiteindelijke individu te vormen, aangezien elk stadium van de embryonale ontwikkeling een specifiek patroon van genexpressie vertoont. Op dag 5 wordt dit proces in gang gezet waarbij er stelselmatig opnieuw methylgroepen worden toegevoegd in bepaalde cellen. Hierdoor ontstaan eerst twee specifieke celtypen:

Kunstmatige bevruchting in het laboratorium.

het ene celtype zal het embryo (individu) vormen en het andere celtype de vruchtvliezen en de moederkoek. Deze celspecifieke hermethylering loopt tijdens de verdere ontwikkeling van het embryo/de foetus door en is voltooid bij de geboorte.

De tweede herprogrammering vindt plaats tijdens de vorming van de geslachtscellen (zaadcel of eicel), wat reeds gebeurt in het embryo vermoedelijk rond dag 15 van de ontwikkeling. Hierbij worden in de voorlopers van de geslachtscellen, de kiemcellen, eerst alle epigenetische kenmerken verwijderd, en worden er daarna geslachtsspecifieke epigenetische kenmerken aangebracht. Bij jongens is dit proces voltooid bij de geboorte, terwijl de herprogrammering bij meisjes na de geboorte verder loopt.

Bij geassisteerde voortplanting, ook bekend als *in vitro* fertilisatie (IVF), wordt een zaadcel en een eicel in een petrischaaltje samengebracht om een embryo te vormen. Vijf dagen na de bevruchting wordt het embryo teruggeplaatst bij de wensmoeder. Juist tijdens deze eerste dagen vindt deze eerste herprogrammering plaats. Daar deze veranderingen bij geassisteerde voortplanting buiten het lichaam van de moeder in kunstmatige groeiomstandigheden verlopen, is er bezorgdheid of dit proces wel correct verloopt en of dit nadelige gevolgen heeft voor het kind.

Epigenetische verschillen na IVF

Kinderen verwekt via geassisteerde voortplanting vertonen een licht verhoogd risico op afwijkingen, zoals een lager geboortegewicht. Of dit te wijten is aan de specifieke procedures die worden gebruikt bij IVF of aan specifieke biologische factoren die gepaard gaan met onvruchtbaarheid, vormt nog altijd een discussie. Mogelijke oorzaken zijn de ingrepen in de kliniek en het laboratorium die plaatsvinden bij geassisteerde voortplanting, zoals hormoonstimulatie bij de vrouw om meerdere eicellen te verzamelen en het blootstellen van de geslachtcellen en embryo's aan *in vitro* kweekomstandigheden.

Omdat tijdens de eerste vijf dagen van de embryonale ontwikkeling, die bij een IVF-behandeling in een laboratoriumomgeving gebeuren, belangrijke epigenetische veranderingen in het embryo plaatsvinden, kunnen deze processen worden verstoord met eventuele ongewenste effecten in de kinderen tot gevolg. Zo is er een lichte toename te zien van bepaalde inprenting-syndromen (zie hoofstuk 2). Inprenting is het proces waarbij genen wel of niet tot expressie komen, afhankelijk van de ouder van wie die genen afkomstig zijn. Deze genen spelen een belangrijke rol bij de vroege embryonale ontwikkeling. Processen en manipulaties tijdens geassisteerde voortplanting zouden deze inprenting kunnen verstoren.

Verder zijn er epigenetische verschillen gevonden in het bloed van baby's die zijn geboren via voortplantingstechnieken versus de natuurlijke weg. Deze epigenetische verschillen hebben waar-

schijnlijk te maken met ingrepen tijdens de vroege ontwikkeling bij geassisteerde voortplanting. Gelukkig blijken deze effecten omkeerbaar, daar op volwassen leeftijd de meeste van die veranderingen zijn verdwenen. Hoe dit komt is nog onduidelijk.

Hoewel het proces van IVF op zich niet resulteert in een hogere kans op meerlingzwangerschappen, worden er statistisch gezien toch meer meerlingzwangerschappen waargenomen bij vrouwen die een IVF-behandeling hebben ondergaan, in vergelijking met vrouwen die natuurlijk zwanger zijn geworden. Dit heeft vooral te maken met de eerdere keuze om meerdere embryo's tegelijkertijd terug te plaatsen na een IVF-behandeling, om de kans op een zwangerschap te verhogen. Echter, sinds enkele jaren wordt bij geassisteerde voortplanting meestal nog maar één embryo teruggeplaatst om risico's tijdens de zwangerschap te minimaliseren. Hierdoor is de kans op meerlingen dan ook significant afgenomen. Meerlingen zijn zeer interessante studieobjecten om de rol van genetica en epigenetica in het tot uiting komen van bepaalde kenmerken beter te kunnen begrijpen, zie hiervoor het kader 'Tweelingen als model in het nature versus nurture vraagstuk'.

Niet alle dieren zijn epigenetisch gelijk

De epigenetische mechanismen bij zoogdieren lijken sterk op die van mensen. Dat is niet zo vreemd, een mens is ook een zoogdier. Bij sommige reptielen, amfibieën en insecten gaat het soms net iets anders, daar kan de epigenetica zelfs invloed hebben op het geslacht en gedrag van het dier.

MILOU CECILIA MADSEN
EN OLE MADSEN

Nakomelingen lijken op hun ouders, de appel valt tenslotte niet ver van de boom. Toch zijn niet alle appels hetzelfde, ook al is het genenpakket dat ze oorspronkelijk meekrijgen geheel identiek. Hoe de geërfde eigenschappen uitpakken wordt mede bepaald door de epigenetica, de verpakking van het DNA, die op haar beurt weer wordt beïnvloed door de omgeving.

De invloed van epigenetica op de eerste ontwikkeling en het verdere leven heeft een heel palet aan gevolgen in het dierenrijk, en hoeft niet altijd hetzelfde te zijn als bij zoogdieren (en dus ook mensen). Zo is de afgelopen jaren duidelijk geworden dat epigenetica een belangrijke rol speelt bij het bepalen van het geslacht, het vormen van diersoorten en het aanpassen van dieren aan hun omgeving. Zelfs bij de beroemde vinken van Darwin, die wereldwijd symbool staan voor evolutie en natuurlijke selectie, zijn er aanwijzingen dat epigenetica een grote rol speelt bij het zich snel aanpassen aan een veranderende omgeving bijvoorbeeld door verstedelijking.

Epigenetische mechanismen in het dierenrijk

DNA-methyltransferases, zijn de enzymen die voor een van de belangrijkste epigenetische mechanismen zorgen. De enzymen zorgen voor het aan- of uitschakelen van genen door een methylgroep aan het cytosine van het DNA te binden. Een gen dat veel gemethyleerde cytosines bevat, komt dan niet tot expressie. Deze enzymen zijn in het DNA van veel diergroepen terug te vinden, maar

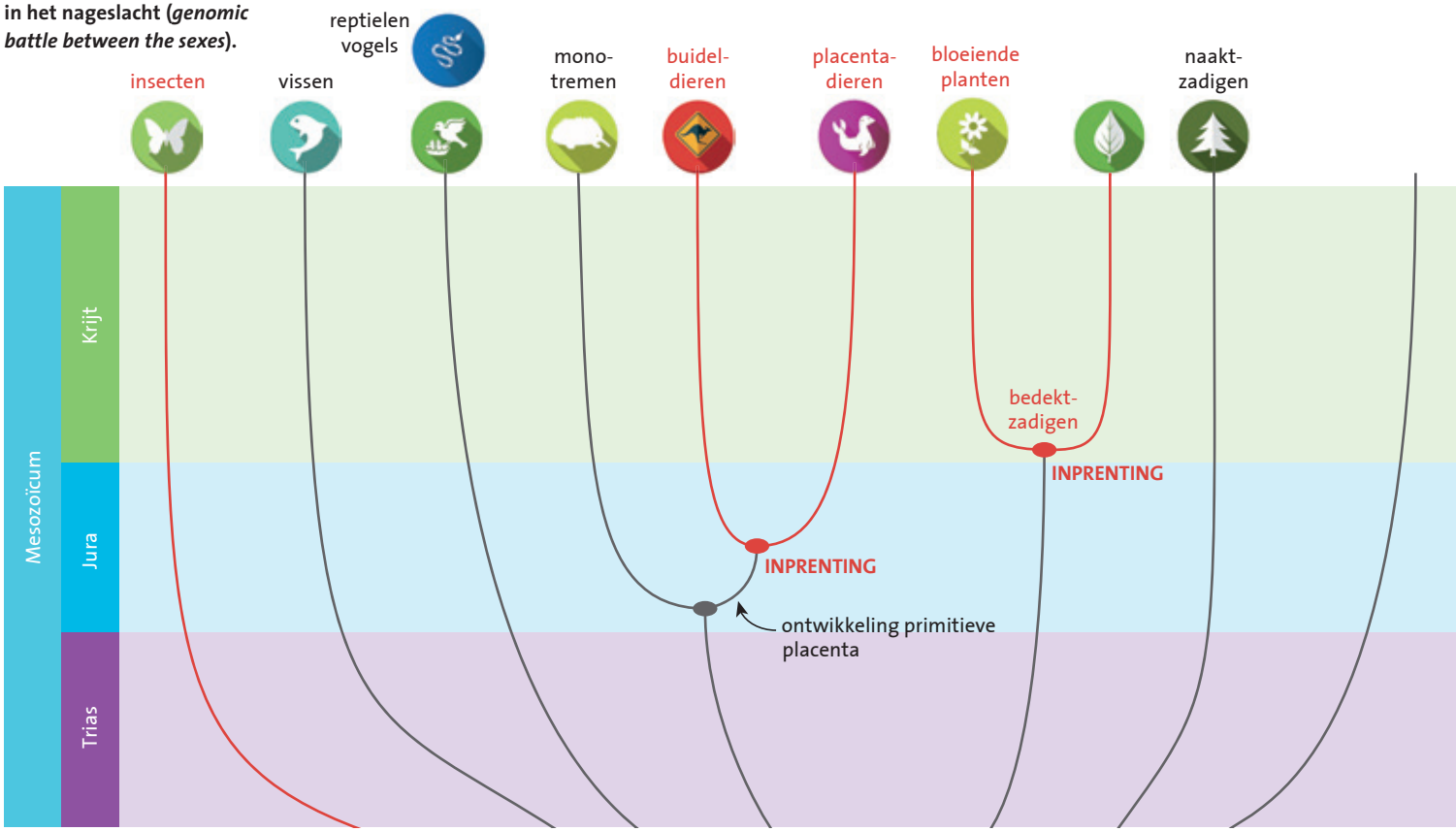
In verschillende evolutionaire lijnen is genomische inprenting gevonden, en kan daar een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling, zoals bij zoogdieren, sommige insecten en bloeiende planten. Hoewel dit dus een belangrijk mechanisme kan zijn en het zo breed in de evolutionaire boom voorkomt, is er bij andere taxa zoals vissen en reptielen (nog) geen bewijs gevonden dat inprenting plaatsvindt. Een van de theorieën over de oorsprong van inprenting is dan ook de hoeveelheid investering van de moeder in het nageslacht (*genomic battle between the sexes*).

de hoeveelheid verschilt per diersoort. Zo hebben honingbijen meerdere DNA-methyltransferases, maar in de beroemde fruitvlieg zijn ze verdwenen – wat aangeeft dat ze evolutionair gezien belangrijke functies kunnen vervullen, maar niet altijd essentieel zijn.

Epigenetische processen in dieren, zoals vogels, reptielen, amfibieën en insecten, kunnen behoorlijk verschillen. De globale reset van DNA-methylering zoals bij de ontwikkeling van zoogdieren, lijkt niet, of maar in mindere mate aanwezig te zijn in de rest van het dierenrijk – maar we weten hier nog weinig vanaf. Het percentage van het genoom dat gemethyleerd is, kan ook behoorlijk verschillen tussen diersoorten. Zo is het genoom van insecten veel minder gemethyleerd dan dat van zoogdieren. Ook de specifieke plek in het genoom dat gemethyleerd is, kan verschillen. Bij gewervelden zijn de methylgroepen over het gehele gen heen verdeeld, en zijn de CpG-eilandjes die zorgen voor het aflezen van het gen niet gemethyleerd. Bij ongewervelden daarentegen zijn met name de voor een eiwit coderende stukken van een gen gemethyleerd.

Temperatuur en voeding bepalen het geslacht

Wie biologie op school heeft gehad, weet dat mannetjes en vrouwtjes bij zoogdieren verschillen doordat ze verschillende geslachtschromosomen hebben: vrouwtjes hebben twee X-chromosomen en mannetjes een X- en een Y-chromosoom. Bij



Oud worden met koninginnengelei: een bijverschijnsel?

JOEP GERAEDTS

Bij seksuele voorlichting werd er vroeger naar het verhaal over 'de bloemetjes en de bijtjes' verwezen. Maar er zijn grote verschillen tussen de voortplanting van bijen en zoogdieren, waaronder de mens. Dat begint al bij het voedsel.

Een bijenvolk bestaat uit één koningin en duizenden onvruchtbare vrouwelijke bijen die leven voor het in stand houden van het volk: de werksters. Mannelijke bijen, de darren, hebben maar één taak in hun leven en dat is om met de koningin te paren en zo te zorgen voor nageslacht. Daarna sterft de dar. Een koningin heeft dan voldoende zaadcellen verzameld om de rest van haar leven tot 2000 bevruchte eitjes per dag te kunnen leggen. De koningin kan zich ook ongeslachtelijk voortplanten en legt dan onbevruchte eitjes waaruit de darren worden geboren. Uit de bevruchte eitjes komen zowel de koningin als de werksters. Genetisch gesproken zijn de koningin en de werksters identiek, maar ze verschillen duidelijk in grootte, levensduur en vruchtbaarheid.

Wat maakt nu dat de ene bevruchte eicel tot koningin uitgroeit en de andere tot een werkster? Ook hier komt de epigenetica weer om de hoek kijken. Dit keer is de voeding de bepalende factor. Het eerste larfje dat na drie dagen uit een hokje van de honingraad kruipt waar de koningin bevruchte eitjes in legt, krijgt koninginnengelei (*royal jelly*). Dit is een heel bijzondere bijenbabyvoeding die afkomstig is uit klieren van jonge werksterbijen. Dit voedzame goedje zorgt ervoor dat de koninginnenlarve in ongeveer twee weken uitgroeit tot een nieuwe koningin. De andere larven krijgen voedsel met weinig voedingstoffen en worden werksters.

Bepaalde eiwitten in de royal jelly remmen enzymen die epigenetische veranderingen op het DNA aanbrengen. Het DNA van de bijenkoningin is daardoor minder gemethyleerd dan bij de werksters. Dit brengt vier veranderingen teweeg: een kortere ontwikkelingsduur, een toename van het lichaamsgewicht en grotere eierstokken. En ook een langer leven: een koningin wordt enkele jaren oud, werksters gaan enkele maanden mee. Een leuk bijverschijnsel, dat al snel de aandacht trok toen het koninklijk eiwit *royalactin* ook bij larven van de fruitvlieg *Drosophila melanogaster* de levensduur bleek te verlengen.

Voeding bepaalt of een babybij een koningin of een werkster wordt.

De Mexicaanse grottenvis *Astyanax mexicanus* zonder ogen is doorgaans wit tot roze en doet denken aan een albinosoort. De variant met ogen komt buiten de grotten voor.

sommige reptielen, amfibieën en vissen gaat dit anders: daar bepaalt de temperatuur van de omgeving het geslacht van het dier door de betrokken genen van meer of minder methylgroepen te voorzien. Het idee hierachter is dat temperatuur een voorspeller is voor toekomstige leefomstandigheden waarbij een bepaalde man-vrouwverhouding optimaal is.

Dit effect is soms zelfs zo specifiek dat bij een bepaalde temperatuur alleen één van de twee geslachten zich ontwikkelt. Dit verschijnsel kan verregaande consequenties hebben, wanneer door de opwarming van de aarde de temperatuur op veel plekken stijgt en een andere man-vrouwverhouding bij diersoorten veroorzaakt. In extreme gevallen zou dit zelfs kunnen leiden tot uitsterven van een soort.

Een ander voorbeeld waarbij epigenetica een belangrijke rol speelt in het bepalen van 'geslacht' is bij (honing)bijen (zie kader *Oud worden met koninginnengelei*). Dit keer is voeding de beslissende factor.

Voortplantingstechnologie in de fokkerij beinvloedt epigenetica

JULIE LAMY EN MIRTE BOSSE

Kunstmatige voortplantingstechnologie wordt bij landbouwhuisdieren veel gebruikt om het selecteren op bepaalde kenmerken te versnellen. Deze technologieën zijn met name ver ontwikkeld voor runderen waarbij zowel kunstmatige inseminatie als overdracht van in vitro geproduceerde embryo's kunnen worden gebruikt.

Bij kunstmatige inseminatie wordt sperma (vers of bevroren) in de baarmoederhals geplaatst. De inseminatie is dan optimaal te timen door te kijken naar de fysiologische toestand van de moeder en de kwaliteit van het gebruikte sperma. Gebeurt dit niet dan heeft dat gevolgen voor het nageslacht.

Wanneer een rund lijdt aan aandoeningen tijdens de zwangerschap kan dat effect hebben op de vruchtbaarheid en melkproductie van de dochter. Embryo's afkomstig van ondervoede runderen hebben bijvoorbeeld een hypergemethyleerd genoom, wat grote invloed heeft op de genexpressie en verdere ontwikkeling van kalfjes.

Zowel bij mensen als bij dieren kunnen mannelijke en/of vrouwelijke geslachtcellen van zwaarlijvige ouders epigenetische labels overbrengen die leiden tot metabole stoornissen bij de nakomelingen van verschillende generaties.

Ook andere factoren kunnen leiden tot epigenetische veranderingen, zoals bijvoorbeeld de leeftijd van de ouders. Zo kunnen epigenetische labels in zaadcellen van oudere stieren leiden tot problemen bij de productie van sperma of de kwaliteit ervan in toekomstige generaties, ook al zijn dit op papier 'goede' stieren.

In een petrischaaltje

Bij de productie van een in vitro embryo worden een eicel en zaadcellen samengebracht in een petrischaaltje, waardoor ze worden blootgesteld aan kunstmatige kweekomstandigheden en kweekmedium. Dit komt de gezondheid van het *in vitro* geproduceerde embryo niet altijd ten goede. Bovendien treden in deze fase van vroege embryo-ontwikkeling talrijke epigenetische modificaties op (herprogrammering), zie hoofdstuk 2. Deze modificaties zijn cruciaal bij het reguleren van genexpressie tijdens dat gevoelige tijdvenster, en elke verstoring kan leiden tot dramatische gevolgen voor de ontwikkeling.

Het kweekmedium blijkt bij runderen een aanzienlijke invloed op het epigenoom van embryo's te hebben. De epigenetische profielen (DNA-methylering) van een embryo dat in vitro is geproduceerd verschillen dan ook aanzienlijk met die een embryo gevormd in de baarmoeder. Deze suboptimale omstandigheden kunnen leiden tot nakomelingen met vruchtbaarheidsproblemen (spermakwaliteit of duur van de dracht), of kunnen dodelijke gevolgen hebben in de vroege ontwikkeling.

Waar de programmering voor de geboorte en de inprenting bij sommige diersoorten niet erg van belang lijkt te zijn, is dit voor zoogdieren wel degelijk een cruciaal onderdeel voor de normale ontwikkeling van een embryo. Wat we vanuit de fokkerij leren over de gevolgen van voortplantingstechnologie voor epigenetica is dan ook van belang voor dit soort technieken bij de mens.

Grotvissen blind door epigenetica

Er zijn ook aanwijzingen dat epigenetica een rol speelt bij aanpassing en soortvorming van dieren aan een nieuwe omgeving. De achterliggende theorie is dat epigenetische veranderingen op het DNA de tijd kunnen overbruggen die nodig is om tot genetische veranderingen in het DNA te komen, die passen bij de omgeving. Ondersteuning voor deze theorie komt uit onderzoeken waarin de DNA-methylering bij soorten die niet van nature voorkomen in dat gebied (invasief), is vergeleken met soorten die zich snel aanpassen aan nieuwe omstandigheden (inheems). Dieren die zich snel aanpassen, blijken DNA-modificaties te hebben in die gebieden van het genoom die verband houden met het aanpassingsvermogen. Een voorbeeld is de blinde grotvis. Bij deze vissoort werden geen wijzigingen in het DNA zelf gevonden die verantwoordelijk waren voor het verdwijnen van de ogen, wel waren er epigenetische veranderingen die de expressie remden van genen betrokken bij de oogontwikkeling. Dit zijn voorlopig alleen waarnemingen, voor een duidelijk verband tussen epigenetica en soortvor-

ming en aanpassing is nog veel meer onderzoek nodig.

Programmering voor de geboorte

Embryo's kunnen zich op een goede of slechte manier aanpassen aan de omgeving in de baarmoeder, en dat beïnvloedt weer hun eigen ontwikkeling. Deze veranderingen blijven aanwezig op het moment van epigenetische herprogrammering na de bevruchting en kunnen zo van moeder op dochter worden overgedragen (intergenerationele transmissie). Bovendien geven de epigenetische veranderingen gedurende een leven een goede indicatie van de biologische leeftijd van een individu. Bij zoogdieren wordt het ongeboren jong in de baarmoeder 'voorgeprogrammeerd' op het leven dat gaat komen.

Zoals in hoofdstuk 2 staat beschreven, is het fenomeen van genomische inprenting niet alleen bij zoogdieren bekend maar in meerdere takken van de evolutionaire geschiedenis. Inprenten van genen speelt een belangrijke rol in de normale ontwikkeling van een foetus bij zoogdieren en ook bij planten is het een bekend fenomeen. Interessant genoeg zijn er geen aanwijzingen gevonden dat er bij vogels en vissen genomische inprenting plaatsvindt, terwijl de specifieke genclusters hiervoor wel aanwezig zijn. Bij insecten kan genomische inprenting wel een belangrijke rol spelen. Dit fenomeen is al in de jaren zestig van de vorige eeuw ontdekt bij rouwmuggen.

Planten: grootmeesters in de epigenetica

De epigenetische mechanismen van planten vertonen veel overeenkomsten met die van dieren en mensen. Maar ze lijken rijker en diverser. Daardoor kunnen planten zich veel flexibeler aanpassen aan de omgeving. Planten kunnen namelijk niet weglopen als het weer verandert of als ze aangevallen worden door insecten.

KOEN VERHOEVEN

Het vlasbekje (*Linaria vulgaris*), een plant die leeft op open zonnige plekken en die in de nazomer bloeit met mooie lichtgeel-oranje bloemen, speelt een opvallende rol in de plantenepigenetica. De bloem van deze plant heeft een bovenlip, een onderlip waar bestuivers op landen en een lang uitsteeksel (een 'spoor') met nectar. De bloemvorm is tweezijdig symmetrisch, met een linker- en rechterhelft die elkaars spiegelbeeld zijn. Maar er bestaan ook varianten waarbij die tweezijdige symmetrie verloren is gegaan. Die bloemen hebben vijf sporen en zijn kokervormig vergroeid, en ze zijn radiaal symmetrisch: ze hebben een herhalend patroon rond een centrale as, zoals een vijfhoekige zeester.

Een monsterbloem

De Zweedse botanicus Carl Linnaeus, beroemd als de grondlegger van de wetenschappelijke nomenclatuur van soorten, brak zich in de achttiende eeuw al het hoofd over deze variant. In een tijd waarin kennis over genetica en evolutie ontbrak, en Linnaeus soorten als onveranderlijk beschouwde, leek het vlasbekje te spotten met de regels van Linnaeus' classificatie. Op basis van de twee verschillende bloemvormen zou dezelfde soort ingedeeld moeten worden in twee verschillende plantenfamilies, zelfs verschillende klassen. 'Alsof een koe een kalf krijgt met een wolvenkop', aldus Linnaeus, en hij noemde de variant *Peloria*, naar het Griekse woord voor monster.

Het vlasbekje Linaria met tweezijdige en radiale symmetrie.

Nu is bekend dat dergelijke varianten binnen een soort veroorzaakt kunnen worden door genetische mutaties. In andere plantensoorten zijn sindsdien vergelijkbare bloemvarianten ontdekt en is het duidelijk geworden dat mutaties in het cycloidea-gen verantwoordelijk zijn voor de verandering in bloemsymmetrie. Mysterie opgelost.

Maar toen onderzoekers teruggingen naar het vlasbekje om ook in deze soort het gemuteerde gen op te sporen, lukte het niet om de verantwoordelijke mutaties te vinden. Verder bleek tijdens kruisingsproeven dat de eigenschap meestal netjes overerft, waarbij de afwijkende bloemvorm ontstaat in planten die een recessief cycloidea-allel krijgen van zowel de vader- als de moederplant. Maar niet altijd. Soms viel de gemuteerde bloemvorm in zulke nakomelingen terug naar de originele vorm. En soms ontstonden planten met beide bloemvormen op verschillende scheuten.

Wat bleek er aan de hand? De 'gemuteerde' bloemvorm werd veroorzaakt door epigenetische verschillen op het cycloidea-gen en niet door verschillen in de genetische code zelf. Als het gen gemethyleerd is dan komt het gen niet tot expressie (zie hoofdstuk 1) en ontstaat de radiaal-symmetrische bloemvorm. Een ongemethyleerd gen levert de normale bloemvorm op. Bovendien erft de gemethyleerde variant van het gen stabiel over en zorgt daarmee voor een erfelijke bloemvariant, zonder dat genetische verschillen bepalend zijn.

Deze ontdekking heeft veel biologen aan het denken gezet. Niemand twijfelt aan de grote rol van genetische mutaties als bron van erfelijke verschillen. Maar als epigenetica verantwoordelijk is voor zulke 'zichtbare' erfelijke eigenschappen, zou epigenetische variatie dan niet ook een rol spelen bij erfelijke verschillen in meer subtiele kwantitatieve eigenschappen, zoals bijvoorbeeld groeisnelheid of bloeitijd, die vaak belangrijk zijn voor adaptatie van planten?

Planten gaan een stapje verder

Planten maken in principe gebruik van dezelfde epigenetische mechanismen als dieren en mensen: het methyleren van cytosine-nucleotiden in het DNA, het koppelen van chemische groepen aan histoneiwitten, en het reguleren van genexpressie via kleine, niet-coderende RNA-moleculen (zie hoofdstuk 1). Maar planten gaan nog een stapje verder. Binnen deze categorieën is in de loop van de evolutie een rijke diversiteit aan regulatiemechanismen ontstaan. Zo is DNA-methylering in veel dieren slechts voorbehouden aan cytosine-nucleotiden die in het DNA worden gevolgd door een guanine (CpG). In planten kunnen ook cytosinen gemethyleerd worden zonder dat daar direct een guanine-nucleotide op volgt: de zogenaamde CHG- en CHH-methylering, waarbij H symbool staat voor een willekeurige andere nucleotide dan guanine. Dit breidt de mogelijkheden voor DNA-methylering enorm uit!

Afhankelijk van welke nucleotiden naast de cytosine liggen gebruiken planten verschillende enzymen om de methyleringscode te lezen, te schrijven

en te kopiëren: de epigenetische 'machinerie' van de plant. Ook de functie van de DNA-methylering kan daarmee verschillen. Plekken op het genoom waar veel cytosinen gemethyleerd zijn, staan 'uit' – ongeacht hun aanliggende nucleotiden: het aflezen van onderliggende genen wordt dan geremd. Maar genen waarin alleen CpGs-combinaties gemethyleerd zijn, zijn vaak wel actief. Het is nog niet goed bekend hoe die methylering precies werkt; wellicht zorgt het ervoor dat een gen vanaf de juiste plek wordt afgelezen of dat een correcte variant van het gen wordt gemaakt. Er zijn in ieder geval veel verschillende typen DNA-methylering in planten te vinden.

Daarnaast kennen planten nog een uniek mechanisme om heel gericht specifieke delen van het genoom van DNA-methylering te voorzien met hulp van kleine RNA-moleculen als gids. Dit wordt bijvoorbeeld gebruikt om indringers in het genoom epigenetisch onschadelijk te maken, zoals DNA-virussen en transposons. Transposons zijn kleine stukjes DNA die in het genoom van plek naar plek kunnen springen. Door transposons via DNA-methylering stil te leggen, voorkomt de plant dat deze stukjes al springend allerlei schade aan genen veroorzaken.

Het is een interessante vraag waarom planten zo'n rijk palet aan epigenetische mechanismen kennen. Dit heeft wellicht te maken met hoe planten groeien. In mensen en dieren worden weefsels en organen grotendeels vastgelegd tijdens de embryonale ontwikkeling, maar planten blijven hun hele leven nieuwe organen produceren vanuit meegroeiende stamcellen (meristemen). Epigenetica houdt de ontwikkeling van de plant flexibel: via epigenetische regulatie van genen die zulke ontwikkelingsprocessen sturen kan de vorming van stengels, takken, bladeren en bloemen doorlopend afgestemd worden op omgevingsfactoren. Bovendien: planten kunnen niet weglopen als het weer omslaat of als ze belaagd worden door insecten. Epigenetische regulatie van het genoom is daarom voor planten essentieel om goed om te gaan met de grote variatie aan omstandigheden.

Opslaan van ervaringen

Een kenmerk van epigenetische mechanismen is dat ze behoorlijk stabiel kunnen zijn. Als een cel deelt wordt niet alleen de genetische code gekopieerd naar de dochtercel, maar ook de epigenetische informatie *op* die code. Planten kunnen op die manier omgevingservaringen uit het verleden opslaan. Zo komen sommige planten pas tot bloei als ze eerst een lange koude periode hebben doorgemaakt. Dit zorgt ervoor dat planten op het juiste moment en pas na de winter gaan bloeien, en niet bijvoorbeeld in de herfst.

In de onderzoeksmodelplant zandraket *Arabidopsis thaliana* – de fruitvlieg van de plantenbiologen – is ontdekt dat een plant niet kan bloeien zolang het FLC-gen (*flowering locus c*) tot expressie komt. FLC werkt als een rem: het eiwit dat door het FLC-gen wordt gemaakt, onderdrukt de expressie van andere genen die nodig zijn voor bloemvorming. Onder invloed van lage temperaturen verandert de epigenetische verpakking van het FLC-gen, waardoor expressie langdurig wordt onderdrukt. Hoe langer de koude periode duurt, hoe meer cellen hun FLC-gen uitschakelen en hoe minder FLC-eiwit er wordt gemaakt. Op een gegeven moment slaat de balans om en is de plant in staat om te gaan bloeien omdat de rem op bloeien geheel is verdwenen. Het precieze moment van bloei wordt vervolgens mede bepaald door de lengte van de dag.

Een ander voorbeeld is de activering van de verdediging tegen insecten en ziekteverwekkers. Planten vertonen een specifieke afweerreactie tegen natuurlijke vijanden. In de zandraket is aangetoond dat deze afweerreactie heviger en sneller is, en dus effectiever, als het afweersysteem van de planten op jongere leeftijd al een keer was geprikkeld. Ook hier spelen epigenetische veranderingen

op regelgenen van de afweerreactie een rol in het 'onthouden' van de eerste blootstelling.

Epigenetische informatie generaties lang stabiel

Uit onderzoek in dieren is bekend dat dit soort omgevings-gestuurde epigenetische informatie weliswaar stabiel is van celdeling op celdeling, maar doorgaans wordt uitgewist bij de overgang naar een nieuwe generatie. Tijdens de vorming van geslachtscellen in de kiembaan, en ook tijdens de zeer vroege embryonale ontwikkeling, verliest het genoom zijn DNA-methylering, waarna de methylering weer opnieuw wordt opgebouwd onder invloed van genetisch gestuurde ontwikkelingsprogramma's. Dit is ook noodzakelijk om het embryo met een schone lei te laten beginnen en differentiatie van weefsels en organen weer mogelijk te maken.

Planten kennen ook zo'n herprogrammering van epigenetische informatie. Maar hoe rijmen we dit met de observaties in het vlasbekje? Hier komen we bij een van de meest intrigerende epigenetische verschillen tussen planten en dieren: het blijkt dat een deel van de epigenetische informatie in planten niet wordt uitgewist tussen generaties. Met name een bepaald type DNA-methylering (CpGs) wordt bij generatieovergangen vaak net zo stabiel mee gekopieerd als bij normale celdelingen.

Een mooie illustratie hiervan zijn experimenten waarin genetisch identieke zandraketplanten tientallen generaties lang werden gevolgd. In iedere generatie ontstaan nieuwe 'epi-mutaties', spontane veranderingen in DNA-methylering op individuele cytosinen. In de eerste generatie zitten er al epigenetische verschillen tussen de twee planten. En met iedere generatie nemen de epigenetische verschillen tussen de planten toe. Dit komt omdat de epigenetische veranderingen stabiel zijn, doorgegeven worden aan volgende generaties en zich ophopen bij elke stap. De meeste van deze epi-mutaties lijken trouwens weinig effect te hebben op de expressie van genen, en dus ook niet op eigenschappen van de plant. Maar ze laten duidelijk zien dat een deel van de epigenetische informatie stabiel overerft tussen generaties.

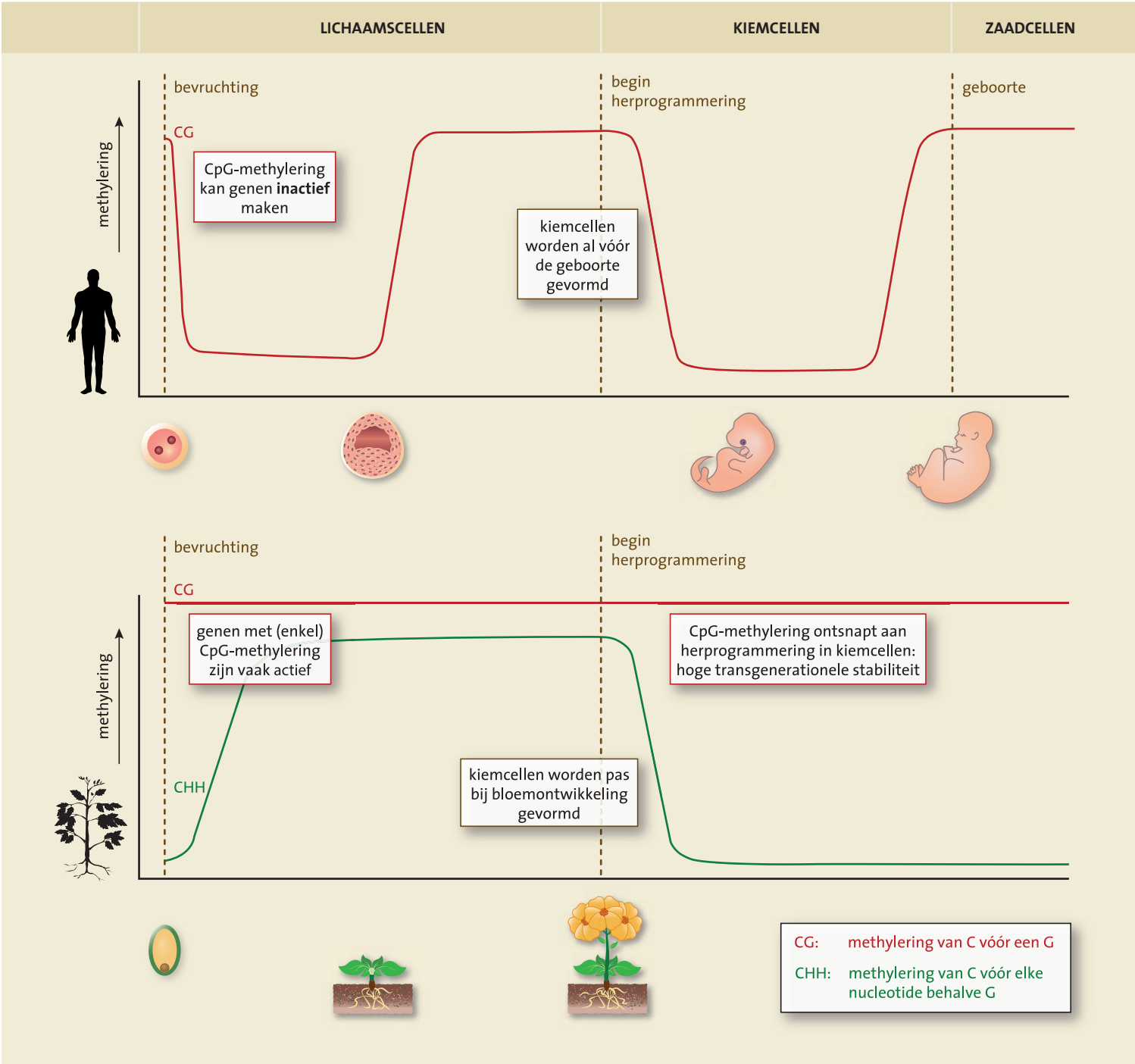
Overerving volgens Lamarck?

Betekent deze stabiliteit over generaties dat Lamarckiaanse overerving van verworven eigenschappen algemeen is in planten? (zie kader over Lamarck in hoofdstuk 1) Met andere woorden: staan omgevingsafhankelijke en erfelijke epigenetische veranderingen aan de basis van genregulatie waarmee planten reageren op omgevingsveranderingen? Als een deel van de epigenetische informatie stabiel wordt doorgegeven tussen generaties, kunnen planten hun nakomelingen via epigenetische overerving voorbereiden op specifieke stressvolle milieus. Dat zou een mechanisme zijn voor de overerving van verworven eigenschappen, zoals Lamarck voor zich zag. Planten lijken hier bij uitstek de mogelijkheid voor te hebben: in tegenstelling tot dieren ontstaat de kiembaan bij planten pas laat in het leven, tijdens de bloemontwikkeling. Epigenetische veranderingen die tot dat moment opgetreden zijn in het leven van een plant kunnen dus makkelijk in de kiembaan terechtkomen.

Maar de voorbeelden van de ophopende epi-mutaties in de zandraket, het vlasbekje en ook andere stabiele 'epi-allelen' die sindsdien gevonden zijn, zoals het 'Flowering Wageningen'-gen dat bloeitijd in planten beïnvloedt, lijken niet veel te maken te hebben met omgevingsfactoren. Ze lijken eerder spontaan te ontstaan en te verdwijnen. Wat is dan het lot van omgevings-gestuurde epigenetische varianten in planten?

Ontsnappen aan epigenetische herprogrammering

Bij het beantwoorden van deze vraag maken onderzoekers onderscheid tussen het meegeven


LICHAAMSCELLEN
KIEMCELLEN
ZAADCELLEN
bevruchting
begin herprogrammering
geboorte
methylering
CG
CpG-methylering kan genen **inactief** maken
kiemcellen worden al vóór de geboorte gevormd
bevruchting
begin herprogrammering
CG
methylering
genen met (enkel) CpG-methylering zijn vaak actief
CpG-methylering ontsnapt aan herprogrammering in kiemcellen: hoge transgenerationele stabiliteit
CHH
kiemcellen worden pas bij bloemontwikkeling gevormd
CG: methylering van C vóór een G
CHH: methylering van C vóór elke nucleotide behalve G

Epigenetische herprogrammering in zoogdieren versus planten: De hoeveelheid methylering van het DNA fluctueert gedurende de levenscyclus. Bij zoogdieren is dat te zien aan de zogeheten CpG-methylering: DNA-methylering van cytosine die in het DNA worden gevolgd door een guanine. In planten kunnen ook cytosinen gemethyleerd worden zonder dat daar direct een guanine-nucleotide op volgt (CHH) en vindt daarin juist fluctuatie plaats gedurende de ontwikkeling.

van epigenetische informatie van ouders aan hun directe nakomelingen en epigenetische stabiliteit over meerdere generaties heen. Het gaat dan eigenlijk om de vraag of die epigenetische varianten zijn ontstaan vóór of na epigenetische herprogrammering in de kiembaan.

Het is bekend dat de ontwikkeling van een embryo in het plantenzaadje gevoelig is voor omgevingsprikkels. Dit kan epigenetische veranderingen in het plantenembryo veroorzaken met gevolgen voor de eigenschappen van het kiemplantje. Voor deze vorm van doorgeven van epigenetische informatie (intergenerationele overerving) is de vraag van epigenetische herprogrammering in de kiembaan niet zo relevant, want de epigenetische veranderingen zijn pas ontstaan na de bevruchting.

Er zijn veel voorbeelden van zulke intergenerationele effecten bij planten. Zo is de expressie van stress-gerelateerde genen in de paardenbloem anders als de ouderplanten blootgesteld waren aan insectenvraat. De zandraket kan beter tegen hoge zoutconcentraties en perzikkruid kan beter tegen droogte als hun ouders dezelfde stress ervaren hadden. DNA-methylering lijkt ook hier verantwoordelijk voor de veranderde eigenschappen in de nakomelingen en speelt een belangrijke rol bij de aanpassing van planten aan hun lokale standplaatsen.

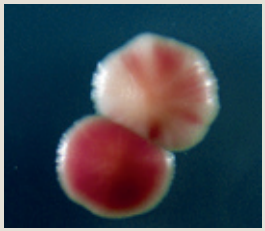
Het doorgeven van omgevingsgerelateerde epigenetische varianten over meerdere generaties (transgenerationele overerving) vereist dat de epigenetische informatie ontsnapt aan herprogrammering in de kiembaan. Hier is in de afgelopen jaren veel onderzoek naar gedaan. Soms wordt er bewijs gevonden van omgevingsgestuurde DNA-methyleringsvarianten die langer dan één generatie nakomelingen stabiel worden doorgegeven. Maar hier zijn nog niet veel overtuigende voorbeelden van gevonden. De meeste van zulke omgevingsgerelateerde varianten vallen snel terug of blijken herprogrammering in de kiembaan niet te overleven. Dit komt omdat DNA-methyleringsvarianten die betrokken zijn bij aanpassingen aan omgevingsfactoren vaak van een ander type zijn (niet-CpG) dan de DNA-methyleringsvarianten die hoge transgenerationele stabiliteit vertonen (CpG-methylering).

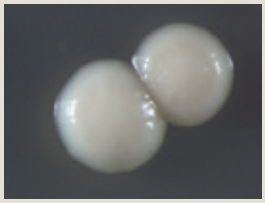
Omdat een deel van de epigenetische informatie niet wordt uitgewist tussen generaties, kennen planten een unieke epigenetische bijdrage aan erfelijke eigenschappen, die mensen en dieren niet (of in veel mindere mate) lijken te hebben. Maar dat betekent niet dat Lamarckiaanse overerving van omgevingservaringen meteen realiteit is. DNA-methylering in planten kent verschillende typen en regulatiemechanismen, en niet alle methyleringsvarianten zijn even stabiel of hebben een effect op de expressie van genen. Het is dus belangrijk om de details van deze epigenetische mechanismen te doorgronden om de implicaties ervan voor adaptatie van planten te begrijpen.

Het is voor de meeste eigenschappen en soorten nog onbekend hoe groot de epigenetische bijdrage aan erfelijke variatie is. Onze kennis hierover groeit in rap tempo, vooral omdat het uitlezen van genomen met hun epigenetische informatie door technologische vooruitgang nu binnen handbereik is. Hierdoor kunnen nieuwe vragen worden gesteld en aangepakt. Bijvoorbeeld: kunnen planten zich door epigenetische variatie sneller aanpassen aan een veranderend klimaat (zie hoofdstuk 5)? En als omgevings-geïnduceerde epigenetische informatie uitgewist wordt in de kiembaan, hoe zit dat dan met planten die zich vermeerderen zonder kiembaan? Aseksuele voortplanting, bijvoorbeeld via scheuten of rizomen, is wijdverbreid bij planten. Ook veel van onze gewassen worden vegetatief vermeerderd, zoals bijvoorbeeld de aardappel. De epigenetische erfenis van blootstelling aan specifieke omgevingsprikkels zou in zulke planten wellicht langer kunnen voortbestaan.

Gistcellen verklikken epigenetische

FRED VAN LEEUWEN





Epigenetica in gistcellen in actie. Boven: Twee kolonies van bakkersgist uitgerust met een genetisch verklikkerlicht. Het ADE2-gen is verplaatst naar een locatie in het genoom waar het onder invloed van epigenetica AAN (wit) of UIT (rood) kan staan. Onder: Gistcellen met verklikkerlicht waarin het epigenetisch enzym Dot1 overactief is knipperen vaker AAN. Dot1 in de mens (DOT1L) is betrokken bij leukemie. DOT1L, oorspronkelijk ontdekt in bakkersgist met behulp van verklikkerlichten, vormt daarmee een nieuw aangrijpingspunt voor de behandeling van kanker.

Gisten zijn weliswaar eenvoudige eencellige organismen, maar de verpakking van hun DNA – hun epigenetica – vertoont verrassend veel overeenkomsten met die van plant, dier en mens. Hierdoor kan met onderzoek aan gist epigenetische mechanismen worden ontrafeld die bij de mens een rol spelen bijvoorbeeld bij het ontstaan van kanker en het behandelen ervan.

In gisten kan de verpakking van het DNA voor het blote oog zichtbaar worden gemaakt door de cellen van een soort 'verklikkerlicht' te voorzien. Zodra een epigenetisch mechanisme in een gistcel actief is, gaat het licht op rood.

Rood of wit, aan of uit

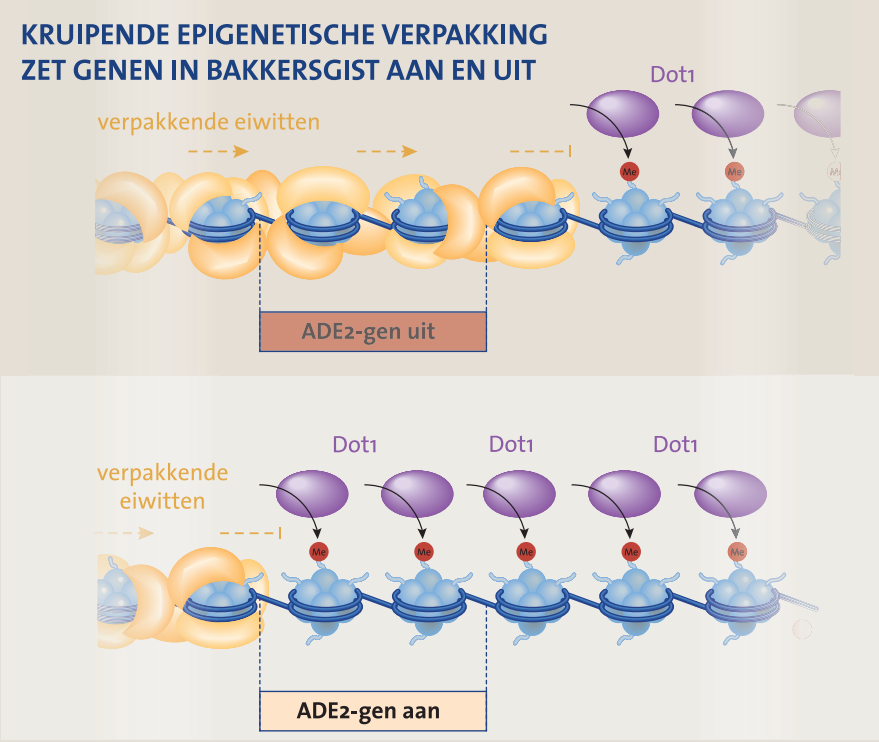
Hoe werken die verklikkerlichten op moleculair niveau? Gistcellen groeien normaal in kolonies op een voedingsbodem als een crèmekleurig rondje. Maar gisten kunnen ook rood van kleur zijn. Dat wordt bepaald door het ADE2-gen in het gistgenoom. Wanneer dit gen met behulp van genetische modificatie wordt verplaatst naar een plek in het genoom waar epigenetische mechanismen soms actief zijn en soms niet, gebeurt er iets bijzonders. De gistkolonie kleurt deels wit: het ADE2-gen staat in deze gistcellen aan, en deels rood: het ADE2-gen staat uit (zie foto). In gistcellen verandert dus af en toe de activiteit van het ADE2-gen en dit kan enkele celdelingen doorgaan, totdat het gen weer wordt uitgezet. Op die manier is met het blote oog waar te nemen of een epigenetisch regelmechanisme voor het aan- of uitschakelen van genen actief is. Omdat alle gistcellen in de kolonie hetzelfde DNA hebben, gaat het hier puur om een epigenetisch mechanisme, dat het verklikkerlicht uitschakelt door het ADE2-gen in te pakken.

Kruipende DNA-verpakking

Door de gistcellen die lichtrood of rood kleuren te isoleren en te onderzoeken, zijn nieuwe regelmechanismen van epigenetica ontrafeld die zowel in gist als mens een rol spelen. Zo is een reeks van enzymen ontdekt die het inpakken van het DNA beïnvloedt. Die enzymen brengen chemische verbindingen aan op de nucleosomen (zie hoofdstuk 1) die daardoor het DNA toegankelijk houden om af te lezen. Een van die enzymen die zo ontdekt is in gist heet Dot1, in mensencellen is dit enzym/gen hier naar vernoemd en draagt de naam DOT1L: Dot1-Like.

Zo is door gistonderzoek nu bekend dat de epigenetische verpakking die genen uitschakelt, kan kruipen over het DNA, en dat het aan- en uitgaan van een gen wordt bepaald door het verder of minder ver kruipen over het DNA (zie illustratie). Ook hebben verklikkergisten helpen ontdekken dat epigenetische enzymen die de genactiviteit bepalen (of het gen hard of zacht aan staat) dit doen door het aanbrengen van kleine chemische verbindingen op de verpakkingseiwitten van het DNA. Sommige enzymen, zoals Dot1, helpen bij het aanzetten van genen, terwijl andere enzymen zijn juist betrokken bij het uitschakelen van genen.

mechanismen in kanker

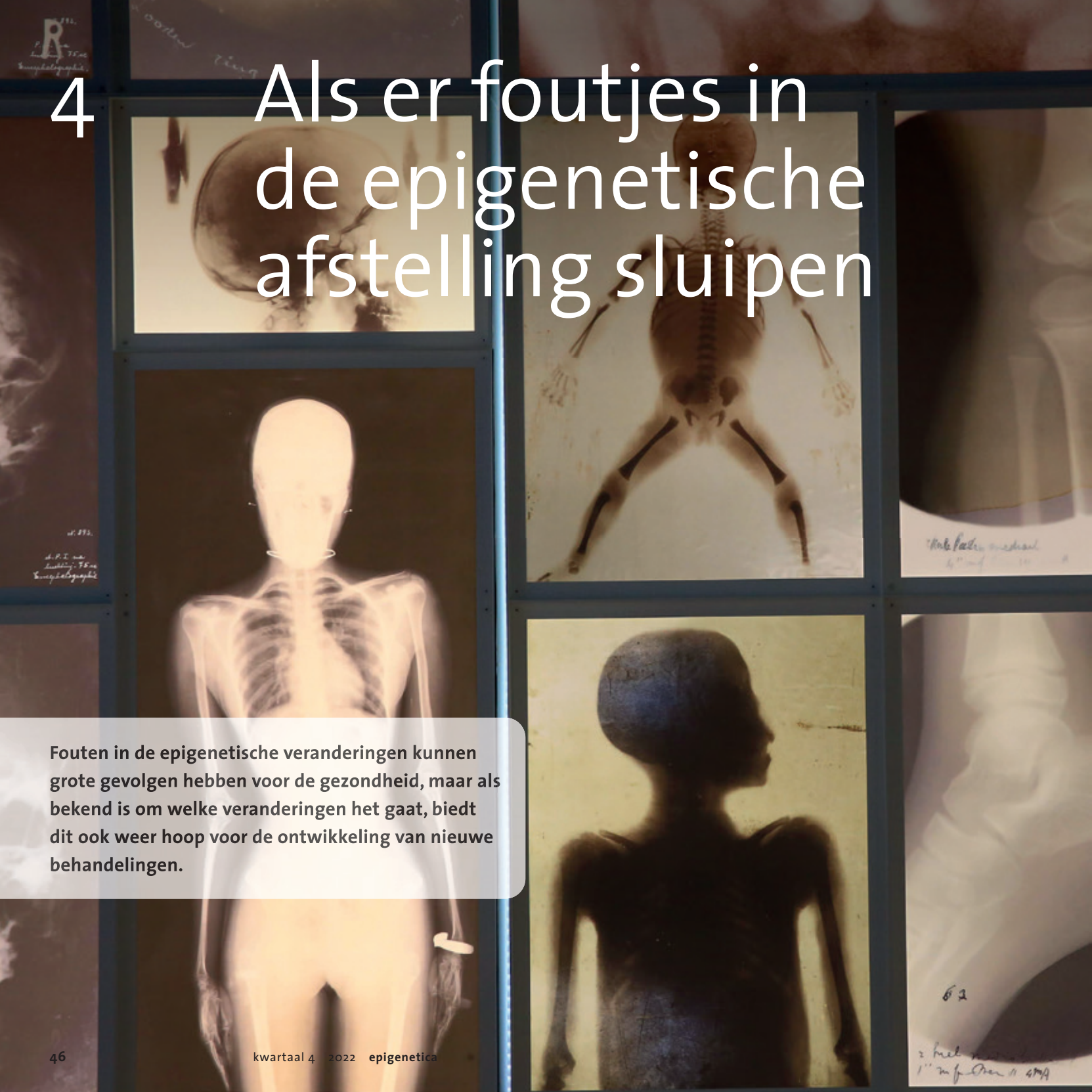


Epigenetische verpakking bepaalt of een gen uit of aan staat. DNA is verpakt in de vorm van een kralenketting van nucleosomen. Eiwitten die over de kralenketting kunnen kruipen pakken het DNA verder in waardoor het ADE2-gen in dat DNA-gebied uitgaat en de cellen rood worden. Het kruipen over het DNA stopt bij een chemisch signaal in de vorm van een methylgroep die is aangebracht op de nucleosomen door het enzym Dot1. Als Dot1 hyperactief is, worden er meer signalen op het de nucleosomen aangebracht waardoor de spreiding van de verpakking eerder stopt, het ADE2-gen aangaat en de cellen wit worden.

Modelgisten

Verklikkergisten zijn gemaakt van *Saccharomyces cerevisiae*, ook wel bakkersgist genoemd, en *Schizosaccharomyces pombe*, kortweg splijtgist. Hoewel beiden eencellige gisten zijn, hebben ze elk hun eigen unieke epigenetische mechanismen. Bakkersgist vertelt wetenschappers meer over mechanismen om genen aan te zetten, terwijl splijtgist laat zien hoe genen stabiel kunnen worden uitgezet door een samenspel van epigenetische mechanismen.

Onderzoek naar fundamentele celbiologie in modelsystemen levert een belangrijke bijdrage aan de medische biologie. Door onderzoek met deze twee eencellige verklikkergisten en ook andere modelsystemen zoals de fruitvlieg of zandraket, heeft de wetenschap nu een uitgebreide en gedetailleerde moleculaire overzichtskaart van de epigenetica bij de mens kunnen maken. Daardoor is bijvoorbeeld bekend dat epigenetische veranderingen kunnen leiden tot kanker. Met de kennis van epigenetische moleculen en enzymen hebben we gelukkig ook nieuwe aangrijpingspunten voor de behandeling van kanker in handen. Welke geheimen van de epigenetica zullen de gisten in de toekomst nog meer zichtbaar maken?



4 Als er foutjes in de epigenetische afstelling sluipen

Fouten in de epigenetische veranderingen kunnen grote gevolgen hebben voor de gezondheid, maar als bekend is om welke veranderingen het gaat, biedt dit ook weer hoop voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

Aangeboren ontwikkelingsstoornissen

De rol van epigenetica bij zeldzame genetische ofwel aangeboren ontwikkelingsstoornissen is zeer divers en is vaak onderdeel van X-chromosoom inactivatie en inprenting. Veel is nog onduidelijk, maar de kennis over genen die coderen voor epigenetische enzymen die betrokken zijn bij deze stoornissen, neemt gestaag toe.

TJITSKE KLEEFSTRA

Een erfelijke ofwel aangeboren ontwikkelingsstoornis komt naar schatting voor bij 2 procent van onze bevolking. Bij kinderen is dit te herkennen aan een vertraagde ontwikkeling in bijvoorbeeld spraak en motoriek, vaak samengaand met andere aangeboren afwijkingen of bijzondere uiterlijke kenmerken. Soms is na de geboorte al snel duidelijk dat een kind zich bijzonder ontwikkelt of een afwijking heeft, soms pas later bij milder beloop.

Hoewel deze aandoeningen in totaal frequent voorkomen, is de individuele genetische oorzaak vaak zeldzaam. Een ziekte is zeldzaam als deze bij minder dan één op de 2000 mensen voorkomt. Over zeldzame aandoeningen is vaak nog weinig bekend. Bij ongeveer 30 procent van de kinderen met een ontwikkelingsachterstand wordt na DNA-onderzoek een genetische oorzaak gevonden. Deze is vaak uniek voor het betreffende kind met soms slechts een handvol anderen op de wereld die daarmee bekend zijn. Ook epigenetica speelt een rol bij deze groep oorzaken.

Verstoring van de inprenting

Er zijn een paar aangeboren ontwikkelingsstoornissen bekend die veroorzaakt worden door inprentingsstoornissen (zie ook hoofdstuk 2 inprenting). De meest bekende voorbeelden zijn het Prader-Willi- en het Angelman-syndroom. In Nederland worden er jaarlijks circa twintig kinderen geboren met deze syndromen. Beide syndromen worden veroorzaakt door afwijkingen

in een bepaald gebied op chromosoom 15. Dit gebied bevat genen (SNRPN en NDN) die op het allel afkomstig van de vader tot expressie komen en genen (UBE3A) die op het allel afkomstig van de moeder tot expressie komen. Het allel van de vader is epigenetisch zo verpakt (ingeprent) dat het UBE3A daar niet tot expressie komt. Het allel van de moeder is zo ingeprent dat de genen SNRPN en NDN niet tot expressie komen. Wanneer dit gebied op chromosoom 15 ontbreekt (deletie) of wanneer bijvoorbeeld beide kopieën afkomstig zijn van één ouder ontstaan deze syndromen. Het Prader-Willi-syndroom ontstaat wanneer de regio op het allel van de vader ontbreekt of wanneer er sprake is van twee kopieën afkomstig van de moeder. Hierdoor ontbreekt de informatie van de genen SNRPN en NDN. Dit leidt onder andere tot ontwikkelingsachterstand, spierslapte, ernstige voedingsproblemen op babyleeftijd, maar later tot vetzucht en onderontwikkelde geslachtsorganen.

Het Angelman-syndroom ontstaat als de regio op het allel van de moeder ontbreekt of wanneer er sprake is van twee kopieën afkomstig van de vader. In dit geval ontbreekt informatie van het gen UBE3A. Dit leidt onder andere tot ernstige ontwikkelingsachterstand epilepsie en een gezichtsuitdrukking waardoor iemand voortdurend lijkt te glimlachen.

Mutaties in epigenetische enzymen

Sinds de introductie van technieken voor uitgebreid DNA-onderzoek, zoals *whole exome* en *whole genome sequencing* waarbij respectievelijk alle 20.000 genen worden afgelezen dan wel het hele genoom, is er veel inzicht verkregen welke genen betrokken zijn bij biologische processen in de cel en wat de rol is van de genproducten. Genen betrokken bij aangeboren ontwikkelingsstoornissen kunnen onderverdeeld worden in verschillende categorieën waarbij de groep genen die coderen voor enzymen die het chromatine kunnen beïnvloeden, een van de meest belangrijke is gebleken. De enzymen kunnen functioneren als lezers, schrijvers of wissers van bepaalde labels op het DNA en de histoneiwitten (zie hoofdstuk 1).

Onder de lezers vallen enzymen die bepaalde modificaties op het DNA kunnen lezen en vervolgens eiwitcomplexen naar de juiste plek kunnen brengen om een verandering uit te voeren, zoals de eiwitten uit het BAF-complex. Mutaties in de

Kind (10 jaar) met het Angelman-syndroom dat leidt tot onder andere een ernstige ontwikkelingsachterstand en een gezichtsuitdrukking waardoor iemand voortdurend lijkt te glimlachen.

genen die voor deze enzymen coderen, geven een spectrum van aandoeningen die variëren van alleen aangeboren ontwikkelingsstoornissen tot het zeldzame Coffin-Siris-syndroom, een ontwikkelingsstoornis met meerdere afwijkingen.

Schrijvers en wissers zijn over het algemeen enzymen die de aminozuren in de staarten van histonen van een label voorzien. Voorbeelden zijn de (de)methylering van lysines (K) of arginines (R) van histon 3 (H3). Onder andere de lysines op positie 4 en 9 zijn veel gebruikte doelen van deze enzymen. Mutaties in de genen geven specifieke zeldzame ontwikkelingsstoornissen met uiteenlopende lichamelijke en verstandelijke kenmerken. Zo veroorzaken mutaties in het enzym lysinemethyltransferase 2A (KMT2A-gen op chromosoom 11) het Wiedemann-Steiner-syndroom en mutaties in lysinemethyltransferase 2D (KMT2D-gen op chromosoom 12) het Kabuki-syndroom. Mutaties in het enzym Eu-chromatinehistonmethyltransferase (EHMT1), ook een lysinemethyltransferase, leiden tot het Kleefstra-syndroom. Mensen met het Kleefstra-syndroom hebben een combinatie van verschillende kenmerken waaronder een ontwikkelingsachterstand, autismespectrumstoornis en een herkenbaar uiterlijk.

DNA-methyleringsprofielen

Ongeveer 150 genen die coderen voor eiwitten die chromatineveranderingen beïnvloeden zijn betrokken bij aangeboren ontwikkelingsstoornissen. De verwachting is dat dit aantal zal toenemen, en dat ook nieuwe mutaties in reeds bekende genen kunnen leiden tot verschillende stoornissen. Na het ontdekken van deze nieuwe genmutaties is de grote uitdaging om te achterhalen wat de betekenis is. Zijn dit gewone, weliswaar zeldzame, varianten die ook bij niet zieke personen voorkomen of veroorzaken ze een stoornis. Dergelijke varianten worden VUS-sen genoemd: *variants of unknown or uncertain significance*.

Er is sinds kort een diagnostische test *Episign* beschikbaar die helpt om deze VUS-sen in chromatineregulerende genen te interpreteren. Deze test leest van circa 850.000 kenmerken in het DNA van een patiënt de methyleringsstatus af en vergelijkt het met gezond DNA. Hieruit blijkt dat ieder gemuteerd chromatine regulerend gen leidt tot een specifiek DNA-methyleringsprofiel. Zo kunnen syndromen onderscheiden worden op basis van hun methyleringsprofiel en kunnen VUS-sen worden ingedeeld in verschillende categorieën: zoals waarschijnlijk ziekteverwekkend, mogelijk ziekteverwekkend en onwaarschijnlijk ziekteverwekkend.

Deze DNA-methyleringstest is lang niet voor alle VUS-sen bruikbaar en aanvullende testen, zoals 3D-eiwitmodelering, zijn ook in toenemende mate beschikbaar. Maar met de vele DNA-methyleringsprofielen die worden gevonden kunnen de komende jaren ongetwijfeld nieuwe inzichten in onderliggende biologisch mechanismen bij aangeboren ontwikkelingsstoornissen worden verkregen.

Epigenetica bij kankeronderzoek en behandeling

Bij onderzoek naar kanker wordt steeds vaker gekeken naar epigenetische veranderingen als aangrijpingspunt voor medicijnen. Er zijn al enkele op de markt. Ook kunnen epigenetische veranderingen als biomarker dienen om het ontstaan van tumoren op te sporen en de behandeling te volgen.

JULIETTE DE VRIES, HENK STUNNENBERG EN HENDRIK MARKS

Kanker is een veel voorkomende ziekte die veelal het gevolg is van mutaties in genen die betrokken zijn bij de groei en deling van cellen. Ongeveer 30 procent van genen met mutaties in kanker heeft te maken met epigenetische mechanismen. Een voorbeeld hiervan zijn de genen die coderen voor epigenetische enzymen die methylgroepen op het DNA plaatsen (schrijvers) of er van afhalen (wissers), respectievelijk DNA-methyltransferases en TET-enzymen. Deze enzymen zijn gemuteerd in ongeveer 17 procent van alle tumoren, waaronder eierstokkanker en hersentumor (glioblastoom).

Nieuwe behandelmethoden voor deze tumoren richten zich op het blokkeren van het gemuteerde enzym of het herstel van de afwijkende epigenetische veranderingen. Verder vindt er ook epigenetisch onderzoek plaats naar nieuwe detectiemethoden en biomarkers om kanker vroegtijdig op te sporen; dit vergroot de kans op genezing.

Epigenetische biomarkers

Biomarkers worden gebruikt om te bepalen of iemand ziek is of om een ziekteverloop te volgen of te bepalen. Biomarkers zijn vaak eiwitten, zo toont bijvoorbeeld de corona-antigeentest viruseiwitten in neus- en keelslijm aan. Een belangrijke eis voor biomarkers is dat ze met hoge nauwkeurigheid de ziekte aantonen en dat de test eenvoudig is uit te voeren.

Dat epigenetische veranderingen makkelijk zijn te detecteren in lichaamsvloeistoffen zoals bloed, speeksel of feces, maakt ze uitermate geschikt als biomarker. Tot dusver zijn vooral veranderingen in DNA-methylering geschikte biomarkers gebleken voor baarmoederhals-, blaas-, darm-, lever-, long- en prostaatkanker en glioblastoom. Een voorbeeld is de fecestest op darmkanker die op DNA-methylering is gebaseerd en het gebruik van de intensieve coloscopie vermindert. Dit is niet de test die voor het bevolkingsonderzoek wordt gebruikt, maar kan bij een positieve uitslag als vervolgtest dienen.

Behandeling via epigenetica

Er zijn al diverse behandelingen tegen kanker ontwikkeld die epigenetische veranderingen als aangrijpingspunt nemen. Enkele worden in de praktijk toegepast. Hieronder worden twee voorbeelden beschreven van medicijnen die ingrijpen op epigenetische veranderingen.

Remmen van DNA-methylering

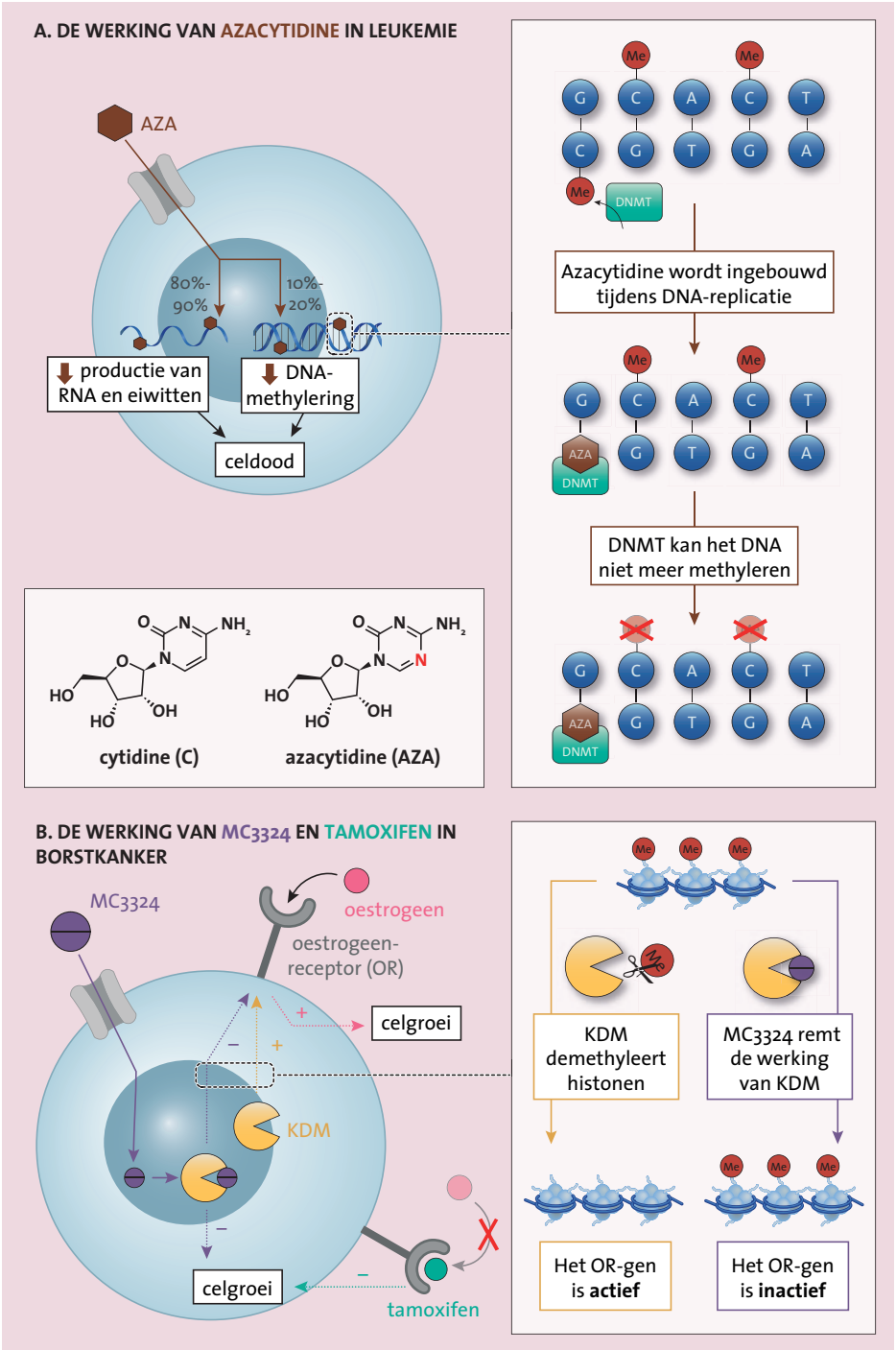
Azacytidine (AZA) is één van de eerste antikankermedicijnen dat is gebaseerd op epigenetica. AZA wordt sinds 2008 in Europa gebruikt voor de behandeling van diverse typen leukemie (bloedkanker), en wordt voornamelijk voorgeschreven aan patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltherapie. Echter, bij een relatief laag percentage patiënten (30-40 procent) is de behandeling met AZA effectief. Dit komt waarschijnlijk omdat er tussen tumoren veel variatie is in de mate waarin AZA tot in de (kanker)cellen kan doordringen. Daarom richt huidig onderzoek zich op het ontwikkelen van biomarkers om te kunnen voorspellen bij welke patiënten de AZA-behandeling zal aanslaan.

Bij de Radboud Universiteit hebben onderzoekers uitgezocht hoe AZA kan leiden tot dood van de kankercel. Het medicijn AZA lijkt op het molecuul (desoxy)cytidine, het ribonucleoside is de precur-

sor van cytosine dat één van de bouwstenen is van DNA en RNA (zie illustratie). Ongeveer 10-20 procent van de hoeveelheid AZA die een cel binnenkomt wordt ingebouwd in het DNA. Hierbij ontstaat er een binding tussen AZA en het enzym DNA-methyltransferase (DNMT). Hierdoor kan DNMT zijn functie niet meer uitvoeren, waardoor het DNA uiteindelijk gedemethyleerd raakt. De andere 80-90 procent van AZA wordt ingebouwd in RNA, wat de synthese van RNA en eiwitten remt. De verminderde DNA-methylering en het ontbreken van eiwitten door AZA leidt vervolgens tot celdood.

Blokkeren van enzymen

Een andere strategie om tumoren te behandelen is door epigenetische enzymen te blokkeren. Hierop is bijvoorbeeld de behandeling met MC3324 tegen borstkanker gebaseerd. Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Een veelgebruikte behandeling is hormoontherapie, waarbij het medicijn tamoxifen wordt gebruikt om de oestrogeenreceptor te blokkeren. Hierdoor kan oestrogeen, een vrouwelijk hormoon dat bevorderend is voor celgroei, niet meer binden aan de receptor met als gevolg dat de cellen in het borstweefsel stoppen met



(a) Structuurformules van azacytidine en cytidine, en een schematische weergave van het effect van azacytidine in de cel; (b) Schematische weergave van het effect van tamoxifen en MC3324 in de cel. DNA: G, C, A, T. Methylgroepen: rode bolletjes.

groeien of vermeerderen. Echter, in 10-15 procent van de patiënten die behandeld zijn met tamoxifen ontstaat binnen vijf jaar resistentie. Dan hebben de tumorcellen een manier gevonden om weer te groeien, bijvoorbeeld door het verkrijgen van (nieuwe) mutaties.

Om deze terugval te voorkomen wordt er veel onderzoek gedaan naar aanvullende medicatie. Samen met Italiaanse onderzoekers hebben onderzoekers van de Radboud Universiteit het molecuul MC3324 gevonden, dat een vergelijkbaar effect heeft als tamoxifen. MC3324 remt het enzym lysinedemethylase (KDM), dat methylgroepen van histonen verwijdert. Normaal gesproken activeert deze KDM de oestrogeenreceptor. Na toedienen van MC3324 kan KDM zijn functie niet meer uitvoeren, met als gevolg dat (onder andere) de oestrogeenreceptor wordt uitgeschakeld (zie illustratie).

Vooralsnog is MC3324 in muizen en menselijke cellijnen getest, met veelbelovende resultaten. Daarbij bleek dat MC3324 geen effect heeft op gezonde cellen, al is nog onduidelijk waarom. Dit maakt MC3324 een tumorspecifiek medicijn en daarmee een interessante kandidaat voor behandeling van borstkanker.

De beschreven voorbeelden tonen hoe epigenetische veranderingen een belangrijke rol spelen in tumorcellen en de behandeling ervan. De verwachting is dat in de toekomst nog veel meer epigenetische veranderingen zullen worden opgespoord die betrokken zijn bij kanker, en die mogelijk kunnen dienen als biomarker of aangrijpingspunt voor medicijnen. Detectiemethoden en behandelingen op basis van epigenetica bieden zo nieuwe, veelbelovende kansen in het bestrijden van kanker.

Stuur je afweer naar de sportschool

Ons afweersysteem, met name de natuurlijke weerstand, is te trainen. Hierdoor kan het lichaam infecties beter de baas. Deze training berust op epigenetische veranderingen van de afweercellen.

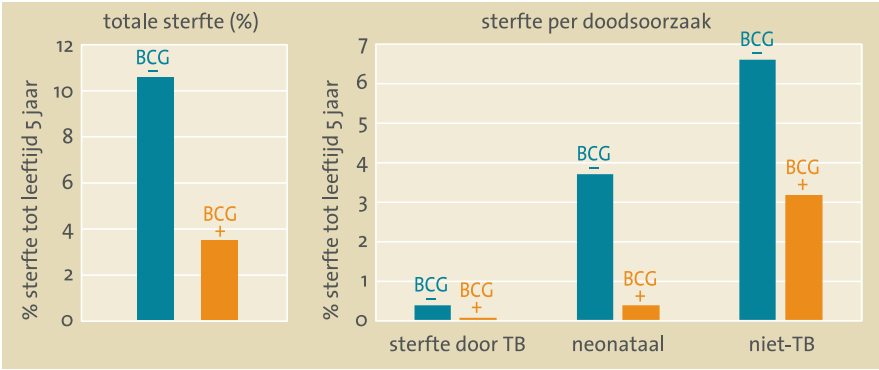
JOS VAN DER MEER EN SIROON BEKKERING

EEN MENS is goed uitgerust om zich te beschermen tegen infecties, het heeft maar liefst twee afweersystemen. Eén snelle, het aangeboren afweersysteem, dat alles aanvalt en opruimt wat lichaamsvreemd is. En een langzame, het verworven afweersysteem, dat heel specifiek wordt opgeleid om te onthouden wat slecht is. Dit laatste systeem heeft een geheugen en is het afweersysteem waardoor vaccins werken.

Sinds een jaar of tien is bekend dat die tweedeling niet zo zwart-wit meer is. Ook onze aangeboren afweer is te trainen waardoor we minder kwetsbaar zijn. Hoe is dat ontdekt en hoe gaat dat in zijn werk?

Ontdekking van 'bijeffecten'

In de jaren negentig deden twee Deense immunologen onderzoek naar het effect van vaccinatie van jonge kinderen in Afrika. Eén van de vaccins die ze onderzochten was het tuberculosevaccin BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vernoemd naar de immunologen. Ze ontdekten dat de gevaccineerde kinderen niet alleen minder tuberculose kregen, maar ook dat deze kinderen beter beschermd waren tegen andere infecties en betere overlevingskansen hadden. Dat was niet helemaal verrassend, want in de jaren dertig was dit al waargenomen in Zweden. Kinderen stierven na BCG-vaccinatie veel minder vaak dan alleen door bescherming tegen tuberculose kon worden verklaard (zie figuur). De hoofdonderzoeker destijds schreef al 'dat het verleidelijk was om te zeggen dat BCG aspecifieke bijeffecten had naast het beschermen tegen tuberculose'. Hoe deze bescherming tot stand kwam, was nog onduidelijk.



Observaties van het aantal doden in de eerste vijf levensjaren ten gevolgen van tuberculose (TB) en andere doodsoorzaken in de jaren dertig in Zweden. Y-as geeft het percentage overleden kinderen in de geobserveerde periode.

Afweercellen testen

Ruim tachtig jaar later, rond 2010, deden Nijmeegse onderzoekers een experiment bij volwassen vrijwilligers die werden gevaccineerd met BCG. Ze wilden weten hoe goed de afweercellen van de gezonde vrijwilligers reageerden op de tuberculosebacterie. Daarvoor namen ze voor en enkele weken na de vaccinatie een beetje bloed af bij de vrijwilligers en stelden de witte bloedcellen bloot aan de tuberculosebacterie om te kijken hoeveel ontstekingsstoffen ze produceerden (zie illustratie). Er vielen twee dingen op. Ten eerste waren de ontstekingsstoffen die na de vaccinatie werden gemaakt vooral afkomstig van cellen van het aangeboren afweersysteem, de monocyten, en niet – zoals verwacht – van cellen van het verworven afweersysteem. En ten tweede produceerden de cellen niet alleen meer ontstekingsstoffen wanneer ze de tuberculosebacterie zagen, maar ook wanneer ze aan andere bacteriesoorten werden blootgesteld. Kennelijk had het BCG-vaccin de monocyten in een geactiveerde toestand gebracht en bleef dit effect weken, zo niet vele maanden, bestaan. De monocyten waren 'getrained'.

Het afweersysteem trainen

Spieren zijn te trainen door flink te oefenen op de sportschool. Cellen van het aangeboren afweersysteem, de monocyten, worden dus sterker door ze bloot te stellen aan bijvoorbeeld een vaccin zoals BCG. Wanneer monocyten een klein beetje lichaamsvreemde stof tegenkomen, zoals in het BCG-vaccin, worden ze heel actief: ze maken ontstekingsstoffen en activeren de rest van onze afweer. Dit was al bekend.

Daarna gebeurt er nog iets: de monocyt wordt geherprogrammeerd. Er komen epigenetische veranderingen op het DNA, die ervoor zorgen dat de monocyt de volgende keer dat het een lichaamsvreemde stof tegenkomt, nog actiever gaat reageren. Dit geheugen is niet specifiek, zoals bij het verworven afweersysteem, maar de cellen gaan zich actiever gedragen tegenover alle nieuwe indringers.

De epigenetische veranderingen die verantwoordelijk zijn voor de training van ons aangeboren afweersysteem zijn histonmodificaties (zie hoofdstuk 1). Deze veranderingen zitten op alle genen die belangrijk zijn voor de afweer: de productie van ontstekingsstoffen en de activatie van de afweercel. Deze histonmodificaties zorgen ervoor dat de monocyt de volgende keer veel sneller en sterker kan reageren op een indringer dan de eerste keer.

Cholesterol en suiker

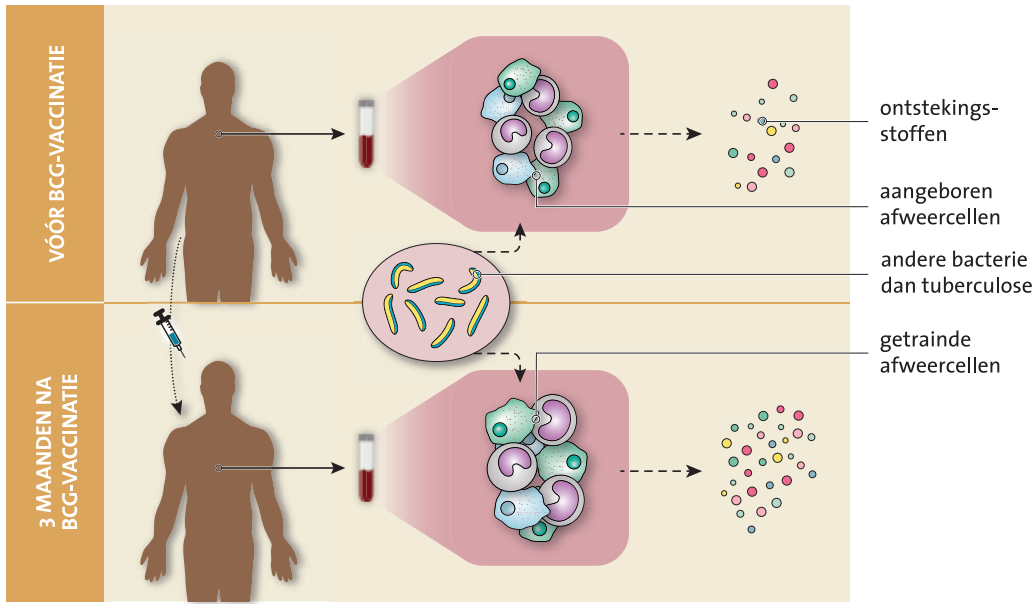
Sinds deze doorbraak zijn er veel meer stoffen ontdekt die het aangeboren afweersysteem kunnen trainen. Denk daarbij aan andere bacteriën, schimmels, virussen en vaccins, maar ook aan bijvoorbeeld een aantal (ziekteverwekkende) lichaamseigen stoffen. Naast micro-organismen kunnen mensen namelijk ook ziek worden van te hoge concentraties cholesterol of hoge suikerwaarden in ons bloed. Ook de laatste twee staan nu bekend als afweertrainers.

Tolerantie, een vorm van overtraining

Een sporter kan bij te veel trainen een blessure oplopen, en zit hierdoor tijdelijk op de reservebank. Hetzelfde gebeurt als het aangeboren afweersysteem te ver wordt *gepusht*. Bij een te

‘Getrainde’ immuniteit. Drie maanden na de BCG-vaccinatie van gezonde volwassenen reageren de cellen van het aangeboren afweersysteem sterker op blootstelling aan een andere bacteriesoort dan voor de vaccinatie.

HET BCG-VACCIN TRAINT DE AANGEBOREN AFWEER OP DE LANGE TERMIJN



grote blootstelling aan ziekteverwekkers raakt het afweersysteem uitgeput en gaat het even op non-actief. Dit is eigenlijk het tegenovergestelde van training en heet ‘tolerantie’. De volgende keer als het lichaam dan een ziekteverwekker binnenkrijgt, doet het afweersysteem niets en wordt het heel ziek. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij bloedvergiftiging. Vreemd genoeg spelen dezelfde epigenetische veranderingen hierbij een rol; ze zitten alleen op andere plekken op het DNA, waardoor het effect tegenovergesteld is.

Toch is training niet altijd beter dan tolerantie. Er zijn namelijk ook ziekten waar afweersysteem bijdraagt aan een slechte afloop. Dit is bijvoorbeeld het geval voor hart- en vaatziekten (cholesterol) of auto-immuunziekten.

Werkt training ook bij Covid-19?

Er zijn aanwijzingen dat getrainde monocyten helpen bij Covid-19 en wel op verschillende manieren. Lang niet iedereen wordt na contact met het coronavirus ziek. Getrainde monocyten zouden een beschermend effect kunnen hebben. Of BCG-vaccinatie Covid-19 voorkomt of minder ernstig maakt, is nog niet afdoende bewezen, onderzoek hiernaar loopt nog. Het mazelen-, polio-, gordelroos- en influenzavaccin zijn allemaal vaccins die net als BCG beide afweersystemen zouden kunnen trainen. Deze vaccins lijken een gunstig effect te hebben tegen ernstige ziekteverschijnselen bij Covid-19, maar hiervoor is meer onderzoek nodig.

Het olifantengeheugen voor ongewone omstandigheden voor de geboorte

Hongerwinterkinderen hebben ons geleerd dat de omstandigheden voor de geboorte het hele leven kunnen doorwerken in de gezondheid. Dankzij epigenetisch onderzoek is duidelijk hoe dat kan en is er zicht op toepassingen in het heden.

BAS HEIJMANS

Wat een moeder tijdens haar zwangerschap at, kan een leven lang effect hebben op de gezondheid van haar kinderen (zie hoofdstuk 2). Een lichaam kan dit soort informatie al die tijd onthouden door veranderingen in het epigenetische geheugen aan te brengen. Dat is de les van jarenlang onderzoek bij Hongerwinterkinderen. Hun moeders waren zwanger tijdens de Hongerwinter van 1944-1945 en leden honger met een baby in de buik. Naarmate de baby's opgroeiden leek het op het eerste gezicht alsof zij de hongersnood achter zich hadden gelaten. Maar toen de jongens onder hen negentien werden en op moesten voor hun keuring voor militaire dienst, bleken ze vaker met overgewicht te kampen dan andere jongens.

De gezondheidsverschillen zetten zich door tijdens de rest van het leven. Toen Hongerwinterkinderen eenmaal mannen en vrouwen van tegen de 60 jaar waren geworden, hadden ze niet alleen vaker overgewicht, maar ook diabetes type 2 en meer slechte vetten in hun bloed, zoals cholesterol, dan mensen die als ongeboren kind geen hongersnood hadden meegemaakt. Naast deze verschillen, die wijzen op problemen met hart- en bloedvaten, ontwikkelden Hongerwinterkinderen ook vaker de hersenziekte schizofrenie. Geen wonder dus dat het verder volgen van de jongens na hun dienstkeuring liet zien dat zij een zo'n 10 procent grotere kans hadden om vroegtijdig te overlijden.

Epigenetisch geheugen

De relatie tussen de omstandigheden in de baarmoeder en latere gezondheid beperkt zich niet tot ondervoeding. Een heel scala aan omstandigheden, van complicaties tijdens de zwangerschap tot roken en obesitas kunnen langetermijneffecten hebben op de ontwikkeling en gezondheid van kinderen. Lang bleef onduidelijk hoe het kan dat het menselijk lichaam weet te onthouden wat het voor de geboorte heeft meegemaakt.

In de eerste jaren van deze eeuw begonnen er resultaten van muizenonderzoek de wetenschappelijke bladen binnen te druppelen. De voeding van muizenvrouwtjes tijdens de zwangerschap bleek een directe invloed te hebben op de epigenetische programmering of afstelling van genen in hun nakomelingen. Dat sloot naadloos aan bij de kennis die er toen al over epigenetica was. In alle cellen van ons lichaam zit een kopie van hetzelfde DNA, maar in elke cel zijn alleen die genen actief die de cel nodig heeft voor zijn functie. En dat regelt de epigenetica. Als de epigenetische programmering verandert tijdens het leven, dan kan het functioneren van een cel verstoord raken.

Hongerwinterkinderen

Om de vraag te beantwoorden of wat er bij muizen in het laboratorium gebeurde ook op mensen van toepassing is, waren alle ogen gericht op Hongerwinteronderzoek. De treurige omstandigheden van de Hongerwinter maakt het mogelijk om de langetermijngevolgen van slechte omstandigheden tijdens de zwangerschap te onderzoeken bij mensen. De bezettingsmacht van de Nazi's stelde een voedselboycot in als represaille voor de algemene spoorwegstaking van september 1944. Daarbovenop begon eind december 1944 een koude periode, die pas eind januari ophield en rivieren deed bevriezen. Dat leidde tot een hongersnood die tot de bevrijding zou duren. In de steden in het westen van het land waren mensen aangewezen op

rantsoenen. Die waren zo beperkt dat ze gemiddeld nog geen 700 kilocalorie aan energie bevatten, terwijl een volwassen vrouw 2000 en een man zo'n 2500 kilocalorie per dag nodig heeft.

Er zijn destijds meer dan twintigduizend mensen overleden aan de ontberingen. Ook waren er vrouwen zwanger of werden vrouwen zwanger in deze tijd. Sommigen van hen bevielen in vroedvrouwenklinieken of het Academisch Ziekenhuis Leiden, zoals het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) toen heette. Daar werd precies bijgehouden hoe de zwangerschap verliep: van het begin van de zwangerschap – geschat aan de hand van de laatste menstruele periode – tot aan de geboorte. Deze medische dossiers zijn al die tijd bewaard gebleven en zo konden onderzoekers meer dan vijf decennia later via gemeentelijke en landelijke administraties op zoek gaan naar de mensen die toen als Hongerwinterkind waren geboren.

Om de Hongerwinterkinderen te kunnen vergelijken zijn twee groepen mensen opgezocht: mensen die voor of na de Hongerwinter in dezelfde klinieken waren geboren en de broers en zussen van de Hongerwinterkinderen, die dus in de buik van dezelfde moeder hadden gezeten. Er is tussen deze groepen en de Hongerwinterkinderen een enorm verschil in de hoeveelheid voeding die het ongeboren kind tot zijn beschikking had om zich te ontwikkelen. Van al die mensen is bij het LUMC bloed afgenomen en uit de cellen in het bloed is DNA geïsoleerd waarmee de epigenetische informatie van genen in kaart is gebracht.

Eureka: het groeigen

Wat zelden gebeurt in wetenschappelijk onderzoek: al bij de eerste keer was het raak. Hongerwinterkinderen hadden een groeigen dat epigenetisch minder strak verpakt was dan bij hun broers en zussen. Dat was af te lezen aan de mate waarin het groeigen bedekt was met methylgroepen,

In de hongerwinter gingen burgers er op de fiets op uit om voedsel te bemachtingen bij de boeren (Zuid-Holland).

een epigenetische verandering aan het DNA (zie hoofdstuk 1).

Het belangrijkste inzicht was misschien wel dat vooral kinderen die tijdens de Hongerwinter waren verwekt, zulke verschillen in DNA-methylering lieten zien. Dat is niet zo vreemd omdat de eerste dagen en weken na de bevruchting een extra gevoelige periode is waarin epigenetische verschillen kunnen ontstaan (zie hoofdstuk 2). In deze periode wordt de epigenetische informatie van het DNA eerst helemaal gewist en dan weer van de grond af aan opgebouwd.

Na de ontdekking van de afwijking bij het groeigen volgde onderzoek waarin de epigenetische informatie over het hele DNA in kaart werd gebracht. De keuze om met het groeigen te beginnen bleek toen een goede zet te zijn geweest: andere genen waar epigenetische verschillen werden gevonden waren ook vooral betrokken bij groei of bij de stofwisseling. En steeds waren het de kinderen die tijdens het prilste begin van hun

bestaan de hongersnood hadden meegemaakt, die de meeste epigenetische verschillen lieten zien.

Als de epigenetica een steekje laat vallen

Een fascinerende vraag is waarom de omstandigheden tijdens de zwangerschap epigenetische verschillen bij een kind kunnen geven. Vaak wordt gedacht dat het een voorbereiding is van het lichaam op slechte tijden na de geboorte. De Hongerwinter zou het lichaam zo programmeren dat het na de geboorte bestand zal zijn tegen ondervoeding. Als dat zo was, dan bleek het geen slimme strategie: eenmaal geboren was de Hongerwinter al voorbij of duurde die niet lang meer. Dit is een algemeen principe: de omstandigheden tijdens een mensenleven zijn zo veranderlijk, dat het onmogelijk is om op basis van de omstandigheden tijdens de negen maanden zwangerschap te voorspellen hoe de omstandigheden de rest van het leven zullen zijn. Kortom: voor de geboorte de epigenetica vastleggen voor de rest van het leven is evolutionair geen slimme strategie.

De meest simpele verklaring die wel kan kloppen, is dat honger het onmogelijk maakt voor het kind in de baarmoeder om zich probleemloos te ontwikkelen en het steken laat vallen in de epigenetische programmering. Maar er dringt zich nog een andere, interessantere verklaring op, want epigenetische verschillen waren vooral bij groeigenen ontstaan. Als honger ertoe leidt dat de epigenetische rem van groeigenen losser is ingedrukt, dan kan het ongeboren kind beter groeien ondanks het gebrek aan voedingstoffen. Anders gezegd: dankzij de epigenetische veranderingen hebben Hongerwinterkinderen de hongersnood weten te overleven. Maar dit gunstige effect op de korte termijn, heeft bijwerkingen op de lange termijn: de actievere groeigenen dragen later bij aan overgewicht en de daaropvolgende gezondheidsproblemen, zoals diabetes type 2.

Dan is er nog een vierde, ingewikkeldere verklaring. We weten dat elk individu epigenetisch anders is en we weten dat hongersnood miskramen tot gevolg heeft. Als een embryo met de ene toevallige epigenetische opmaak een grotere kans geeft om de hongersnood te overleven dan de andere, dan kan er sprake zijn van een vorm van natuurlijke selectie, vergelijkbaar met natuurlijke selectie op genetische eigenschappen tijdens de evolutie. De Hongerwinterkinderen die zijn onderzocht, hadden volgens deze hypothese het geluk toevallig epigenetisch te passen bij de honger in de baarmoeder en konden zo toch worden geboren.

Tijdelijk verschil

Tot nu toe is er vooral onderzoek gedaan naar de Hongerwinterkinderen, die de honger als ongeboren kind zelf hebben meegemaakt (intergenerationeel). Kunnen zij de epigenetische verschillen weer doorgeven aan hun kinderen (transgenerationeel)? (zie ook hoofdstuk 3) Op basis van wat we nu weten is dat onwaarschijnlijk. Het is moeilijk voor te stellen dat er een mechanisme is ontstaan dat overerft om aangepast te zijn aan de omgeving van waarin de ouders of zelfs grootouders zich tientallen jaren geleden ontwikkelden. Honger en overvloed wisselden zich continu af tijdens de evolutionaire geschiedenis van de mensheid. Zo'n mechanisme zou daarom negen van de tien keer leiden tot een aanpassing aan een omgeving waar een individu zich op dat moment helemaal niet in bevindt.

Bovendien is er een herprogrammeringssysteem dat gemaakt lijkt om juist dit soort gevolgen over generaties te voorkomen. Zowel meteen na de bevruchting als iets later wanneer de geslachtcellen zich vormen, wordt het DNA gestript zodat alle methylgroepen verdwenen zijn en begint de opbouw van epigenetische informatie met een schone lei (zie hoofdstuk 2). Misschien dat er af en toe een epigenetisch verschil doorheen glipt, maar

het is onwaarschijnlijk dat dit een relevante rol speelt bij de gezondheid van mensen.

Dit doet niets af aan het gegeven dat het fundament voor een gezond leven wordt gelegd in de baarmoeder, een periode waarin de omgeving een blijvende invloed kan hebben op onze gezondheid. In negatieve zin, zoals door de Hongerwinter, maar mogelijk ook in positieve zin, wat geweldige kansen biedt voor de preventie van hart- en vaatziekten en andere aandoeningen. Dankzij meer inzicht in epigenetica lukt het steeds beter om hier een vinger achter te krijgen.

Tweelingen, samen één placenta

De vreselijke omstandigheden van de Hongerwinter zijn zichtbaar op zwart-wit foto's uit die tijd en lijkt lang geleden. Maar de ontdekkingen die mogelijk werden dankzij de deelname van Hongerwinterkinderen aan wetenschappelijk onderzoek, zijn nog altijd relevant. Bijvoorbeeld voor eeneiige tweelingen. Bij eeneiige tweelingen gebeurt het regelmatig dat één van de twee aan een voedseltekort lijdt tijdens de zwangerschap. Je ziet dit terug bij de geboorte: één van de baby's is dan veel groter dan de ander. Soms is het geboortegewicht wel twee keer zo hoog, en dat terwijl het DNA van eeneiige tweelingen exact hetzelfde is. Dit komt doordat eeneiige tweelingen tijdens zwangerschap meestal samen één placenta moeten delen. Via de navelstreng halen ze hier hun voeding uit. Maar vaak is de verdeling van die ene placenta niet gelijk, waardoor een van de twee te weinig voeding krijgt. Dat doet denken aan de Hongerwinter van toen. Bovendien is hun DNA identiek zodat nog scherper te zien zal zijn waar epigenetische verschillen ontstaan en hoe die de gezondheid beïnvloeden. Epigenetisch onderzoek bij deze bijzondere tweelingen in het Leids Universitair Medisch Centrum moet het mogelijk maken om kwetsbare pasgeborenen vroeg te herkennen en, waar nodig, extra ondersteuning te bieden tijdens hun groei en ontwikkeling. Maar ook voor andere kinderen, die te maken kregen met ongunstige omstandigheden tijdens de zwangerschap, is het onderzoek naar de onderliggende biologische processen van belang, want anders dan Hongerwinterkinderen kunnen we zulke kwetsbare kinderen nu wel een kansrijke start proberen te geven.

Een eeneiige tweeling met ongelijk geboortegewicht: een van 750 gram en een van 1700 gram en hun ongelijk gedeelde placenta waar de bloedvaten zichtbaar zijn gemaakt respectievelijk geel-groen (het placentadeel van de kleine baby) en rood-blauw (het placentadeel van de grote baby).

Effect van trauma en stress

De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat epigenetische veranderingen een belangrijke rol spelen bij gezondheidseffecten die door schokkende gebeurtenissen en trauma's worden veroorzaakt. Een troost is dat deze veranderingen ook reversibel kunnen zijn.

BART RUTTEN

Psychologisch schokkende gebeurtenissen, zoals doodsbedreiging, oorlogsgeweld, seksueel of fysiek misbruik, gaan vrijwel altijd gepaard met ernstige stress, heftige emoties en gedragsveranderingen. Zeker op het moment dat het gebeurt, maar soms ook nog lang daarna. Dergelijke gebeurtenissen zijn daardoor zeer traumatisch.

Het lichaam reageert op deze heftige psychologische stress door het activeren van verschillende stresssystemen, onder andere via de aanmaak van het hormoon cortisol, via het autonome zenuwstelsel en via het afweersysteem. Dit is meestal van tijdelijke aard. Echter langdurige – terechte of onterechte – activering van de stresssystemen kan een grote impact op de gezondheid hebben.

Deze psychologische traumatische ervaringen zijn belangrijke risicofactoren voor de ontwikkeling van verschillende ziektebeelden en aandoeningen, zowel psychisch als lichamelijk. Denk bijvoorbeeld aan klachten en symptomen van een post-traumatische stressstoornis, depressie, angsten, psychose en verslaving, maar ook hoge bloeddruk, suikerziekte en auto-immuunaandoeningen.

Ernstige stress, gedrag en epigenetica

Uit onderzoek met proefdieren is gebleken dat leven onder omstandigheden die ernstige stress veroorzaken, het gedrag en de lichaamsfuncties (fysiologie) van dieren veranderen. Maar het laat ook zien dat dieren, en dus ook mensen, onderling aanzienlijk verschillen in de mate en duur van deze gedrags- en fysiologische veranderingen. Deze individuele verschillen bleken bij muizen mede te worden bepaald door epigenetische regulatie van genexpressie in specifieke hersengebieden.

De hersenen is het belangrijkste orgaan om onze emoties te reguleren, te denken en ons gedrag te sturen. Door het epigenetisch aan- of uitzetten van specifieke genen kunnen processen en communicatie tussen zenuwcellen in de hersenen worden beïnvloed, en zo ook het gedrag van de dieren en hun lichamelijke reactie op stress.

Het bestuderen van de epigenetica van hersencellen bij levende mensen is erg lastig, niet alleen technisch, maar ook vanuit ethische overwegingen: zo heeft het nemen van hersenbiopten bij levende mensen aanzienlijke risico's. Dit wordt voor het beantwoorden van puur wetenschappelijke vragen dan ook niet gedaan.

Er zijn gelukkig wel andere mogelijkheden voor hersenonderzoek. Bijvoorbeeld door in de tijd een aantal maal bloed af te nemen bij mensen die een stressvolle periode hebben meegemaakt, en dat te onderzoeken op stress-gerelateerde epigenetische veranderingen. Zo hadden militairen die na het meemaken van zeer ernstige stresserende omstandigheden klachten kregen van een post-traumatische stressstoornis, andere epigenetische veranderingen in het bloed dan militairen die dezelfde omstandigheden hadden meegemaakt maar geen langdurige klachten ontwikkelden. Het ging hierbij om veranderingen in DNA-methylering van de bloedcellen en om micro-RNA-moleculen die in het bloed circuleerden. Deze eerste bevindingen boden een belangrijke opening voor vervolgstudies bij mensen.

Eén van die vervolgstudies liet bijvoorbeeld recent zien dat succesvolle behandeling van de post-traumatische stressstoornis (PTSS) met psychotherapie gepaard ging met verandering van de DNA-methylering die in het bloed detecteerbaar was, in tegengestelde richting van de verandering die bij het ontstaan van PTSS werd gezien. Dit sug-

Het ervaren van stress kan blijvende epigenetische veranderingen veroorzaken.

gereert dat epigenetische veranderingen die door ernstige stress zijn veroorzaakt, ook weer ongedaan gemaakt kunnen worden door behandeling.

Overerving van epigenetische effecten van ernstige stress

Een interessante ontwikkeling in het epigenetica-onderzoek is dat epigenetische effecten van ernstige stress niet alleen voor de gezondheid van de persoon zelf van betekenis zijn, maar mogelijk ook voor diens nageslacht. Onderzoek, wederom met muizen, heeft laten zien dat ernstige stress bij mannetjesmuizen niet alleen veranderingen in gedrag en epigenetische profielen in de hersenen veroorzaakten, maar ook epigenetische veranderingen in de zaadcellen. Na bevruchting van een eicel geven deze zaadcellen een deel van de stress-gerelateerde epigenetische veranderingen door aan de babymuis. Naderhand liet deze babymuis in zijn of haar leven een aantal verschijnselen zien die specifiek gekoppeld waren aan de epigenetische effecten van de stressgebeurtenis bij de vadermuis. Dit betrof verschijnselen zoals verandering in gedrag, metabolisme en epigenetische processen zelf. Deze verschijnselen waren zelfs deels nog te zien bij de volgende generatie: dus het nageslacht van het nageslacht van de muis die ernstige stress meemaakte.

Hoewel onderzoek met mensen veel slechter te controleren en te reguleren is, gaven eerste studies naar deze epigenetische overerving van de effecten van stress aanwijzingen dat het ook bij mensen mogelijk is.

Omdat psychologisch trauma slechts een van de vele factoren in het leven is die epigenetische veranderingen kan teweegbrengen, is het doen en het interpreteren van epigenetische onderzoek erg complex. Een ander punt van aandacht bij vervolg-onderzoek is dat de epigenetische profielen van een persoon sterk gekoppeld zijn aan de genetische achtergrond, wat de interpretatie van resultaten nog complexer maakt.

Hoe de grote boze wolf verlatingsangst kreeg

Het temmen van de wolf heeft geleid tot 'de beste vriend van de mens': de hond. Door als maar te selecteren op uiterlijk en gedragskenmerken ontstonden nieuwe genetisch homogene rassen: een van de grootste biologische experimenten uit de mensheid. Het doorfokken op deze kenmerken leidde ook tot epigenetische veranderingen die zich uiten in verlatingsangst en dwangstoornissen.

FRANK VAN STEENBEEK

In het sprookje Roodkapje is de wolf nog alles behalve een aanhankelijk dier met verlatingsangst dat obsessief achter zijn eigen staart aan rent. Wanneer de wolf precies werd gedomesticeerd, een langdurig proces waarbij mensen het gedrag van dieren proberen te veranderen, wordt nog steeds bediscussieerd, maar waarschijnlijk was het zo'n 15.000 jaar geleden. De wolf was wel het eerste dier en de enige grote carnivoor die is gedomesticeerd. In de tijd veranderde de functie van de hond van jachthulp bij de oude Egyptenaren tot statusobject in de middeleeuwen. Het feit blijft dat de hond een unieke soort is.

Hondenrassen

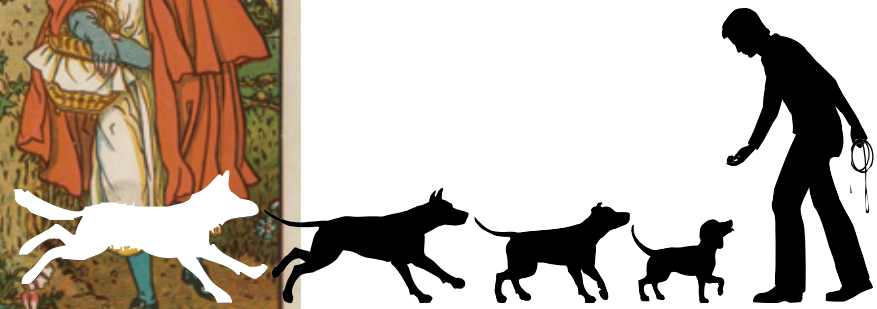
De afgelopen tweehonderd jaar zijn honden uitvoerig geselecteerd op functie en uiterlijke kenmerken met meer dan 350 zeer uiteenlopende moderne hondenrassen tot gevolg. In zeer korte tijd heeft de wolf een korte snuit, korte pootjes, lange hangende oren of een korte vacht gekregen. Hierdoor valt nog maar moeilijk voor te stellen dat de Chihuahua daadwerkelijk een afstammeling van de wolf is.

Op DNA-niveau verschillen de wolf en de hond slechts 0,1 procent van elkaar. Ter vergelijking: het DNA van de mens en chimpansee is voor 4 procent verschillend. In verschillende regio's van de hersenen van wolven en honden daarentegen zijn duidelijke verschillen in activiteit van genen gemeten, vooral in de hypothalamus (een hormoonklier in de hersenen). Daar verschilde de activiteit van alle genen met 1,5 procent. Dat lijkt misschien weinig, maar dit deel van het brein speelt een cruciale rol in verkennend gedrag en specifieke emotionele en hormonale reacties van een dier. Deze verschillen in expressie worden niet alleen veroorzaakt door DNA-varianten, maar ook door epigenetische veranderingen. De vergelijking van het DNA-methyleringpatroon van het hondenbrein met dat van grijze wolven heeft dat bevestigd. Die methyleringsverschillen zaten bij die genen die onder andere verantwoordelijk waren voor gedrag; een belangrijke criterium in selectie tijdens domesticatie.

Verlatingsangst

Bij de domesticatie van de grijze zilvervos is gevonden dat al na een paar generaties veranderingen optraden in de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, een keten van hormoonproducerende organen die verantwoordelijk zijn voor de reactie op stress. Bij de fokkerij werden steeds de minst agressieve individuen geselecteerd voor de volgende generatie. De eerste meetbare verandering was een verhoging van het gelukshormoon serotonine en een verlaging van het stresshormoon cortisol in het bloed. Het effect hiervan is dat het sociale gedrag en leervermogen wordt versterkt, terwijl agressief gedrag wordt onderdrukt. De aansturing van de productie van deze hormonen verloopt via het gen oxytocine en de bijbehorende receptor OXTR. Oxytocine (het knuffelhormoon) wordt nu al gebruikt als behandelingsmethode voor honden met verlatingsangst. Ook worden DNA-varianten van de OXTR-receptor in verband gebracht met verlatingsangst bij honden. Domesticatie heeft dit negatieve bijeffect veroorzaakt, waarbij selectie op verminderde agressie waarschijnlijk is doorgeslagen en heeft geleid tot verhoogde verlatingsangst.

We hebben de wolf gedomesticeerd tot een volgzame hond, wat met epigenetische veranderingen gepaard ging.



Gedragsproblemen

Behalve verlatingsangst is bij de hond een breed scala aan gedragsproblemen bekend, waaronder enorme angst, agressie en depressie. Binnen de diergeneeskunde wordt daarom gebruik gemaakt van gedragstherapeuten voor honden. Gedrag dat veel wordt gezien is dwangstoornis of obsessieve compulsieve stoornis (OCD). Een bekend voorbeeld hiervan is het najagen van de eigen staart. Vaak worden deze stoornissen veroorzaakt door stress of verveling, wat weer kan leiden tot verlatingsangst.

In bepaalde hondenrassen, waaronder Dobermanns, bull terriërs en Duitse herders, wordt OCD in uitermate hoge aantallen gezien. Omdat dit gedrag binnen bepaalde rassen veel voorkomt, dachten onderzoekers dat er een genetische oorzaak verantwoordelijk was voor dit ziektebeeld. In een genetische studie is daarom het DNA van gezonde honden en honden met OCD nader met elkaar vergeleken. Bepaalde gebieden in het DNA bleken inderdaad sterk gekoppeld met de aanwezigheid van OCD. Alleen de DNA-sequenties van de genen in dit gebied waren voor gezonde honden en honden met OCD hetzelfde. Wel werden DNA-sequentieverschillen gevonden in de evolutionair geconserveerde gebieden in de buurt van de genen: *ATXN1*, *CDH2*, *CTNNA2* en *PGCP*, die allen actief zijn in het brein van de hond. Van een deel van deze verschillen is inmiddels vastgesteld dat ze de expressie van deze genen kunnen beïnvloeden die te maken hebben met bipolaire stoornissen, schizofrenie, ADHD, spanningsbehoefte, verminderd leervermogen en geheugenverlies. Ook dit is het gevolg van selectie en rasvorming bij honden.

De domesticatie van de wolf heeft deels geleid tot een metgezel waar de mens op hoopte: een aanhankelijke viervoeter die we kunnen inzetten voor bepaalde doeleinden als jacht, bewaken en werken. Deze transformatie is in sommige gevallen doorgeschoten en heeft tot gedragsproblemen geleidt. Wanneer de genetische oorzaak van bepaalde gedragsproblemen bekend is, kan deze uit een ras worden gefokt via fokprogramma's. Met de goede tools kunnen de mens en de wetenschap de balans terugbrengen, maar van de schoothond zullen we geen grote boze wolf meer kunnen maken.

Bastaarden van paard en ezel

JOEP GERAEDTS

Paarden en ezels zijn twee verschillende soorten die behoren tot het geslacht van de paardachtigen. Hun afstammingsgeschiedenis is goed gedocumenteerd aan de hand van fossiele vondsten en is een schoolvoorbeeld voor de uitleg van evolutie in de leerboeken.

Dat het om twee verschillende soorten gaat, is te zien aan het aantal chromosomen. Het paard (*Equus caballus*) heeft er 64 en de ezel (*Equus asinus*) 62. Ofschoon het om twee soorten gaat, kunnen deze wel worden gekruist, meestal om de goede eigenschappen van beide dieren als lastdier te combineren. Er ontstaan dan muildieren en muilezels die 63 chromosomen hebben. Dit zijn hybriden of bastaarddieren die zich niet kunnen voortplanten, ze zijn onvruchtbaar, omdat bij de paring de vorming van de ei- en zaadcellen met oneven aantallen chromosomen problemen geeft.

Een muildier is een kruising van een paardenmerrie en een ezelhengst, een muilezel is een kruising tussen een ezelin en een paardenhengst. Meestal heeft de hybride meer kenmerken van de moeder geërfd dan van de vader. Omdat ezelinnen over het algemeen kleiner zijn dan paarden, zijn muilezels vaak kleiner dan muildieren. Verder zijn er opvallende verschillen waarneembaar tussen muildieren en muilezels:

- de benen van zowel muildieren als muilezels hebben het meeste weg van hun vader en het lichaam van de moeder
  - een muildier lijkt meer op een paard met ezelbenen
  - een muilezel lijkt meer op een ezel met paardenbenen
- muildieren hebben net als ezels geen kastanjekleurig haar
- muildieren lijken onderling meer op elkaar dan muilezels
- het gedrag en het geproduceerde geluid verschillen afhankelijk van het betreffende ouderdier: een muildier hinnikt en een muilezel balkt.

Volgens de genetica zou het niet moeten uitmaken wie de vader en de moeder zijn (met uitzondering van X en Y uiteraard) wanneer wordt gekeken naar het uiterlijk (fenotype) van de nakomelingen. Omdat de verschillen niet toevallig zijn wordt ervan uitgegaan dat deze net als bij de meeste andere zoogdieren niet genetisch maar epigenetisch zijn als gevolg van *genomic imprinting*, ofwel genomische inprenting (zie hoofdstuk 2).

Vermoedelijk zijn er bij de meeste zoogdieren een kleine honderd genen die door inprenting worden beïnvloed. Dit houdt in dat slechts een van beide varianten (allelen) van een gen tot expressie komt. Dit kan zowel het gen van de moeder als van de vader zijn. Is het allel afkomstig van de moeder ingeprent, dan is het allel van de vader actief en vice versa. Genen die onderhevig zijn aan inprenting zijn vooral betrokken bij de embryonale groei en ontwikkeling en bij de groei van de placenta (zie hoofdstuk 2). Dit kan een verklaring zijn voor de waargenomen uiterlijke verschillen.

Een muilezel = ezelin + hengst, muildier = ezel + merrie. In het Engels heet een muilezel een *hinny* en een muildier een *mule*. Hierop is het volgende Engelse ezelsbruggetje gebaseerd: *In the mule, the mare is the mummy* en *In the hinny, the he is the horse*.

Epigenetisch plantgeheugen in de strijd tegen plagen en ziekten

Planten ontwikkelen overlevingsstrategieën tegen ziekten en plagen en slaan die ervaring op in hun epigenetisch geheugen. Ook generaties na hen kunnen daar nog profijt van hebben.

JURRIAAN TON

Planten kunnen zichzelf niet verplaatsten en vertrouwen op een verscheidenheid aan strategieën om te overleven in hun omgeving die continu verandert. Een belangrijke parameter in deze overlevingsstrategieën is het vermogen om informatie van eerdere gebeurtenissen, zoals stress veroorzaakt door vraat van insecten of infectie van ziekteverwekkers, op te slaan en te gebruiken om een sterkere afweerreactie op te wekken bij toekomstige aanvallen.

Omdat planten niet rechtstreeks met hun nakomelingen kunnen communiceren, gebruiken ze alternatieve manieren om hun nakomelingen te informeren over bedreigingen in hun omgeving. Zo is de laatste jaren gebleken dat herhaalde blootstelling aan plagen en ziekten leidt tot langdurige veranderingen op het niveau van het chromatine: het DNA, RNA en eiwitten in de celkern. Deze epigenetische veranderingen geven de plant en zijn nakomelingen een langdurig geheugen, dat deels kan worden overgedragen naar volgende generaties, en bieden zo bescherming tegen plagen en ziekten.

Verworven immuniteit van de plant

De eerste verdedigingslinie tegen plagen en ziekten is het aangeboren afweersysteem van de plant. De informatie van dit systeem ligt vast in het DNA, waardoor planten hun verdedigingsmechanismen snel kunnen activeren na het waarnemen van specifieke alarmsignalen, zoals plantvreemde stoffen van ziekteverwekkers of stoffen die vrijkomen bij beschadiging van de plantencel.

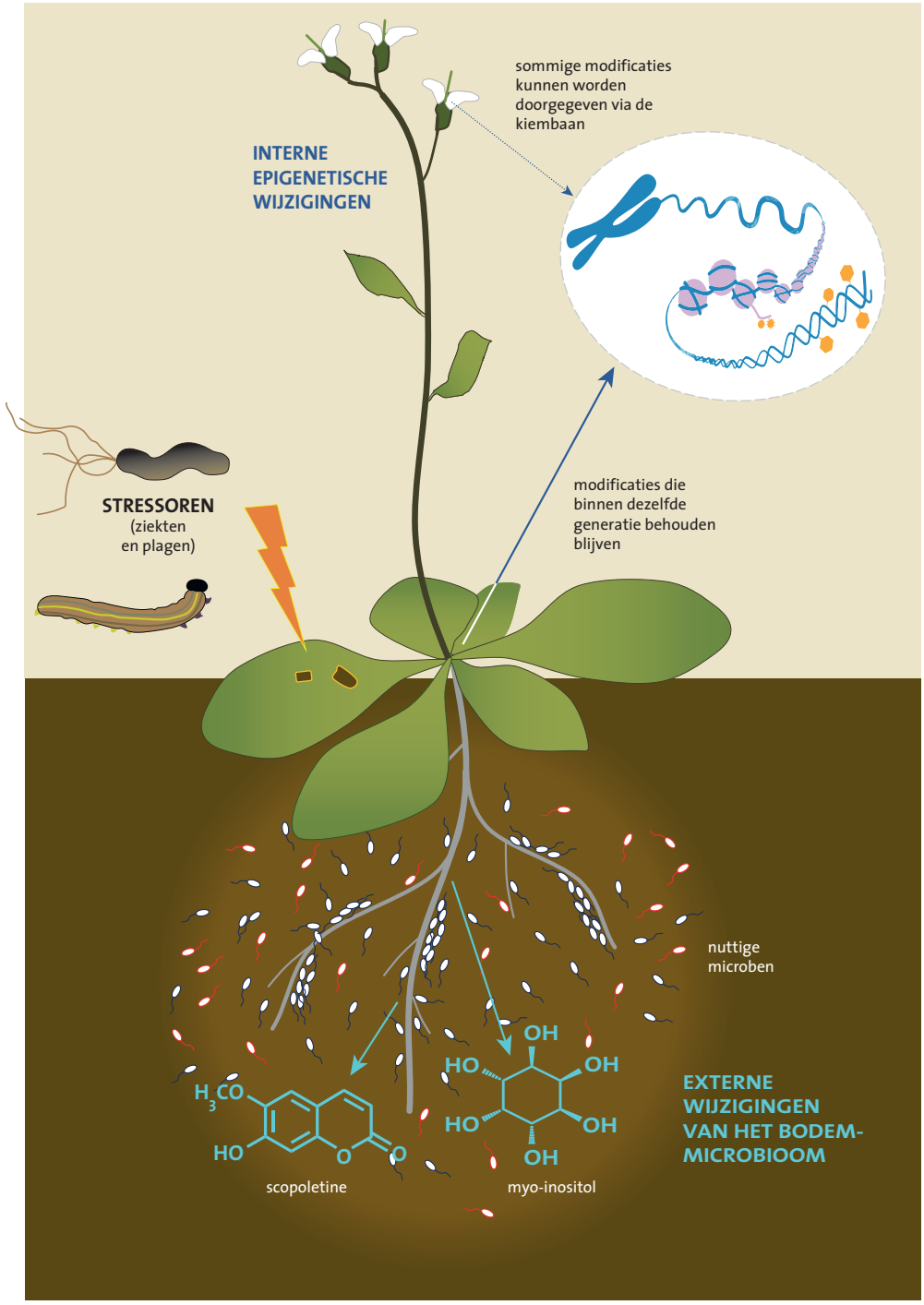
Behalve deze eerste aangeboren verdedigingslinie kunnen planten ook een langdurig afweergeheugen opbouwen, '*priming*' genaamd, dat hen in staat stelt een snellere en sterkere afweerreactie te ontwikkelen bij een tweede aanval. Deze aangeleerde afweer is vergelijkbaar met de verworven immuniteit bij de mens na vaccinatie of blootstelling aan een ziekteverwekker, alleen gaat het hier om totaal verschillende mechanismen. Planten hebben immers geen afweercellen (witte bloedcellen) zoals de mens en vertrouwen op fysiologische en epigenetische modificaties voor hun verworven immuniteit en priming. Met name epigenetische verandering in het chromatine van de cel kunnen lang aanhouden en zelfs gedeeltelijk worden doorgegeven aan het nageslacht. Dat kan de mens dan weer niet.

Omdat priming kosten met zich meebrengt, neemt het afweergeheugen geleidelijk weer af als stress door infectie of vraat zich over langere perioden niet meer voordoet. Blijft de stressprikkel echter gedurende de hele levenscyclus van de plant terugkomen dan kan priming, afhankelijk van de sterkte van die prikkel, worden overgedragen op volgende generaties. Het afweergeheugen biedt hen dan betere bescherming tegen dezelfde aanvallers waaraan de ouderplant was blootgesteld.

Epigenetische weerstand

Het bestaan van een epigenetisch afweergeheugen bij planten is recent pas ontdekt. Ruim tien jaar geleden meldden vier onderzoeksgroepen onafhankelijk van elkaar dat nakomelingen van de zandraket (Arabidopsis) en tabaksplanten die aan ziekteverwekkers en rupsen waren blootgesteld, een verhoogde weerstand vertonen die was gebaseerd op afweerpriming. Rond dezelfde tijd meldde een andere groep dat priming van geselecteerde

Aanpassing van planten aan stress door ziekten en plagen omvatten zowel interne epigenetische wijzigingen (donkerblauwe pijlen) als externe wijzigingen van het bodemmicrobioom (lichtblauwe pijlen). Beide strategieën bieden een vorm van verworven afweer-geheugen, waardoor de plant en zijn nageslacht hun afweersysteem kunnen versterken en weerstand tegen aanvallers verbeteren.



afweergenen in Arabidopsis te maken had met veranderingen van de histoneiwitten.

Deze onderzoeken samen laten niet alleen zien dat afweerpriming een epigenetische basis heeft, maar ook een ecologische functie heeft door aan te tonen dat planten epigenetische mechanismen gebruiken om informatie over hun omgeving langdurig op te slaan, en hun nakomelingen te informeren over ziekten en plagen. De afgelopen jaren is meer bewijs aan het licht gekomen dat stress in de omgeving van de plant epigenetische veranderingen veroorzaakt op het niveau van histonmodificaties, histonvarianten, DNA-methylering en niet-coderende RNA's. Deze mechanismen werken samen om een langdurige priming van afweergenen te bewerkstelligen.

Transponeerbare elementen: de harde schijf van het langetermijngeheugen?

Een belangrijk proces bij de ontwikkeling van het epigenetische langetermijngeheugen is gebaseerd op de epigenetische regulering van transponeerbare elementen (TE's) in het genoom van de plant. TE's zijn stukjes DNA die van plek kunnen veranderen in het genoom, en waarvan de activiteit kan worden onderdrukt. Met name de afname in DNA-methylering van deze elementen gedurende stress en de opeenvolgende DNA-re-methylering gedurende het herstel van de plant spelen een belangrijke rol in het langetermijngeheugen. Hoe deze veranderingen precies interacteren met histonmodificaties en -varianten en niet-coderende RNA's, en hoe ze de langdurende priming van afweer-gerelateerde genen in het planten genoom regelen, is nog niet helemaal duidelijk. Er zijn voorbeelden bekend waarbij de epigenetische status van een TE het aflezen van een nabijgelegen afweergen controleert, maar er zijn ook aanwijzingen dat TE-rijke gebieden rond de centromeren ver weg gelegen afweergenen in het genoom kunnen primen.

Ongeacht de precieze mechanismen waarmee TE's het epigenetische stressgeheugen controleren, is het duidelijk dat TE's niet zomaar 'junk-DNA' zijn, maar dat zij een belangrijke epigenetische functie hebben in het vermogen van planten hun verworven afweergeheugen op te slaan en door te geven aan hun nageslacht.

Het bodemmicrobioom: een externe schijf van het afweergeheugen?

Hoewel het strikt genomen niet als een epigenetische reactie wordt beschouwd, kunnen planten het bodemmicrobioom gebruiken als een externe plek voor afweergeheugen. Zieke planten kunnen de chemische stoffen die zij via hun wortels uitscheiden veranderen om ziekte-onderdrukkende bodemmicroben op te roepen en te selecteren. Als deze aanpassing van de bodemsamenstelling sterk genoeg is, kan een langdurige 'bodemerfenis' worden achtergelaten waarvan planten van de volgende generatie kunnen profiteren.

Bij sommige plantensoorten, zoals maïs en de zandraket, zijn stoffen (met name secundaire metabolieten) geïdentificeerd en gekarakteriseerd die dit externe afweergeheugen aansturen. Bovendien is aangetoond dat epigenetische mechanismen op het niveau van DNA-methylering de uitscheiding van deze chemische stoffen door de wortels aanpassen, zodat een verband kan worden gelegd tussen de interne en externe harde geheugenschijf van de plant.

Verder onderzoek zal moeten uitwijzen hoe planten hun epigenetische gereedschapskist precies gebruiken om deze evenwichtsoefening – het in stand houden van het interne afweersysteem tegen vijandige organismen en het rekruteren van andere organismen om bij hun verdediging te helpen – te optimaliseren.

Het geheime wapen van plantenbelagers

MICHAEL SEIDL

Schimmels en oömyceten maken gebruik van epigenetische mechanismen om te ontsnappen aan het afweersysteem van planten. Door deze mechanismen beter te begrijpen, kunnen onderzoekers nieuwe methoden ontwikkelen tegen plantenziekten.

Planten en gewassen worden continu bedreigd door ziekmakende micro-organismen. Naar schatting gaat er wereldwijd gemiddeld 20 tot 30 procent van de gewasopbrengsten per jaar verloren door plantenziekten. Dit heeft een enorme impact op de wereldwijde voedselzekerheid. Planten worden continu omringd door allerlei schimmels, oömyceten (waterschimmels), bacteriën en virussen, maar meestal worden ze er niet ziek van. Veel micro-organismen zijn onschuldig of zelfs nuttig voor planten. Voor de microben die wel schadelijk zijn hebben planten, net als mensen, een afweersysteem dat de aanwezigheid van ziekteverwekkers signaleert en ze vervolgens onschadelijk maakt. Sommige ziekteverwekkers zijn het afweersysteem te slim af. Zij hebben 'geheime wapens' ontwikkeld in de vorm van eiwitten – effectoren genaamd – die ze uitscheiden om de afweerreactie van de plant te ondermijnen teneinde de plant toch binnen te dringen en uit te buiten.

Effectoren produceren als het nodig is

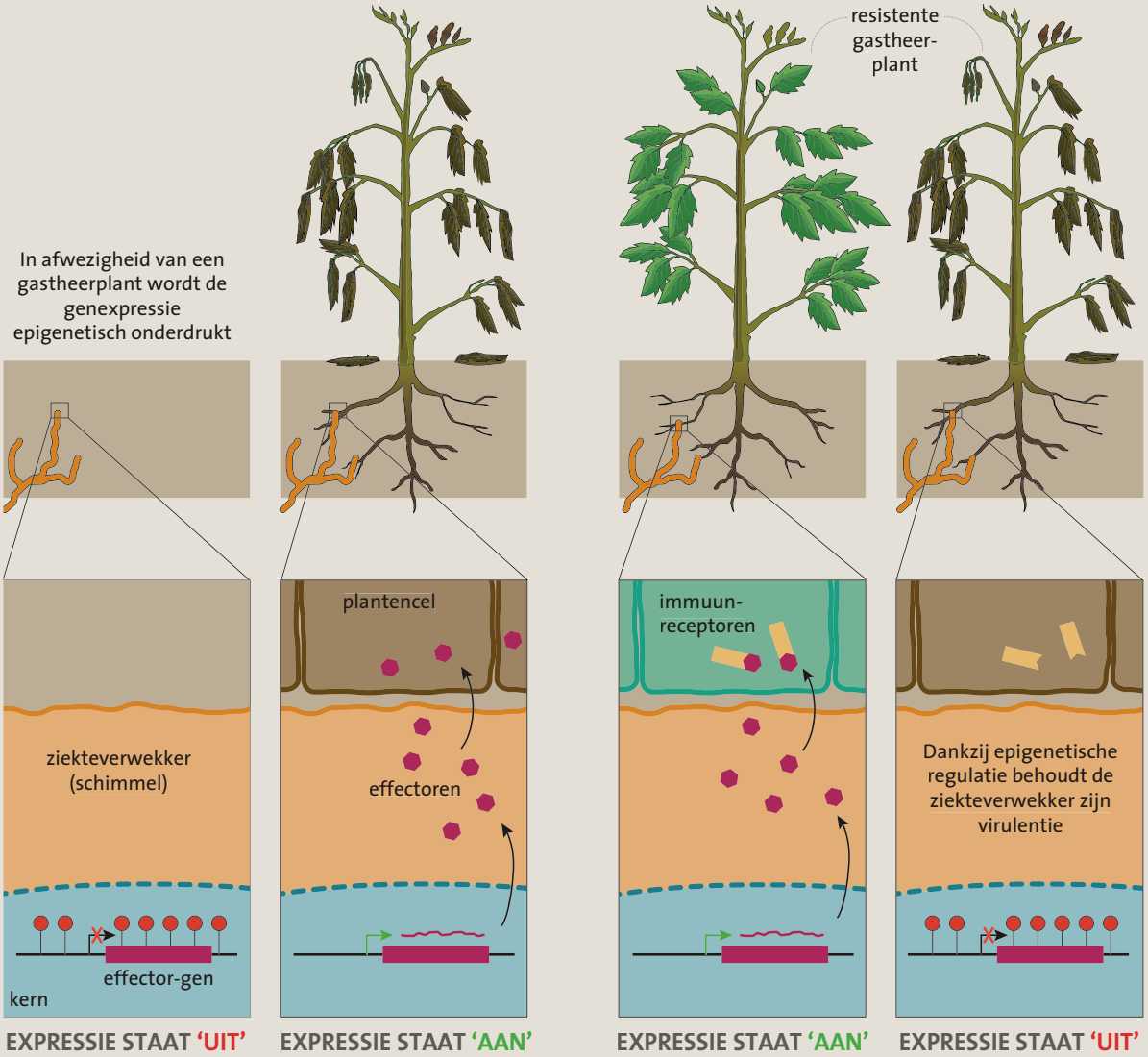
Het DNA van ziekmakende schimmels en oömyceten, de belangrijkste plantpathogenen, bevat genen voor wel honderden verschillende effectoren. De expressie van die genen is strak gereguleerd (zie hoofdstuk 1), zodat de effectoren tijdens het binnendringen van de plant precies op tijd door de ziekteverwekker worden uitgescheiden. Dit is essentieel, want wanneer deze effectoren op het verkeerde moment of de verkeerde plaats vrijkomen, dan kan dat leiden tot een mislukte aanval.

De bodemschimmel *Verticillium dahliae* is een ziekteverwekker die verwelkingsziekte veroorzaakt in honderden plantensoorten, waaronder belangrijke voedingsgewassen zoals tomaat en aardappel, maar bijvoorbeeld ook in verschillende boomsoorten waaronder olijf. De effectorgenen van *V. dahliae* zijn gelokaliseerd in DNA met chemische modificaties aan de nucleosomen die zorgen voor een nauwe verpakking van het DNA waardoor de genen niet afgelezen kunnen worden. Dit is ook bij andere schimmels en oömyceten het geval. Deze ontdekkingen voeden de hypothese dat de expressie van effectorgenen epigenetisch wordt onderdrukt als er geen plant in de buurt is. Zodra de ziekteverwekker een plant detecteert (zie illustratie op de volgende bladzijde) wordt het DNA uitgepakt om de expressie van effectorgenen mogelijk te maken. Epigenetica is voor microbiële ziekteverwekkers dus een belangrijk mechanisme om de expressie van effectorgenen te regelen.

Effectoren epigenetisch onderdrukken

Aangezien een tijdige productie van effectoren cruciaal is voor een succesvolle infectie, is het niet verassend dat planten receptoren hebben die effectoren kunnen herkennen. Planten met een passende receptor zijn resistent tegen ziekteverwekkers. De ziekteverwekkers moeten daarom

Epigenetica regelt de expressie van effectoren in ziekteverwekkers om het afweersysteem van planten te ondermijnen. *Links*: Schimmels en oömyceten scheiden effectoren uit om de infectie tot stand te brengen. Als er geen planten in de buurt zijn om te infecteren wordt de expressie van effectorgenen epigenetisch onderdrukt. In aanwezigheid van planten wordt de onderdrukking opgeheven, komen effectorgenen tot expressie, en worden effectoren uitgescheiden die nodig zijn voor infectie en kolonisatie van het plantenweefsel. *Rechts*: Resistente plantenrassen hebben receptoren die specifieke effectoren kunnen herkennen en dit leidt tot een effectieve afweerreactie. Door de epigenetische onderdrukking komt het effectorgen niet tot expressie. Omdat de specifieke effector ontbreekt, wordt de ziekteverwekker niet herkend en kan hij ongehinderd infecteren en koloniseren.



op hun beurt voortdurend hun effectoren aanpassen of vervangen om herkenning door planten te voorkomen. Zo weten sommige stammen van de oömyceet *Phytophthora sojae*, een ziekteverwekker die stengel- en wortelrot bij sojaboonplanten veroorzaakt, de expressie van het effectorgen *Avr1b* te onderdrukken. *P. sojae* gebruikt dit als mechanisme om herkenning door een receptor voor de Avr1b-effector te voorkomen en de afweerreactie van sojaboonplanten te omzeilen (zie rechterkant illustratie). De expressie wordt onderdrukt door specifieke chemische modificaties aan het *Avr1b*-gen. Deze epigenetische modificatie ontbreekt in *Phytophthora*-stammen die de Avr1b-effector wel produceren. Op eenzelfde manier onderdrukt *P. sojae* waarschijnlijk ook de expressie van het *Avr3a*-effectorgen waardoor de receptor voor de Avr3a-effector niet geactiveerd wordt, en de plant ziek wordt. De DNA-volgorde van deze twee effectorgenen is identiek voor alle *P. sojae*-stammen, wat er op zou wijzen dat het ontwijken van het afweersysteem epigenetisch wordt bepaald.

Wapenwedloop

De continue interactie tussen planten en hun microbiële belagers zorgt ervoor dat het afweersysteem van de plant en de effectorgenen van de ziekteverwekkers zich voortdurend moeten aanpassen om effectief te blijven. Ziekteverwekkers kunnen dat doen door het effectorgen te muteren of zelfs volledig te verliezen. Het voordeel van epigenetische mechanismen, die de expressie van het effectorgen onderdrukken om herkenning door het afweersysteem van de plant te omzeilen, is dat het (in tegenstelling tot andere mechanismen) een omkeerbaar proces is. De DNA-sequentie van de effectorgenen zelf blijft ongewijzigd. De epigenetische blokkade van het effectorgen kan weer worden opgeheven zodra er geen risico meer is voor herkenning door een resistente plant, waarna de ziekteverwekker de effector weer kan gebruiken om vatbare planten te infecteren.

Het bestuderen van deze epigenetische regulatie bij plantenbelagers biedt interessante kansen voor verder onderzoek. Bij voorbeeld, kennis over hoe het DNA in schimmels en oömyceten wordt samengepakt om de expressie te onderdrukken, kan leiden tot nieuwe methoden om gewassen te beschermen tegen deze ziekteverwekkers.

5 Sleutelen aan het epigenoom

Het direct veranderen van het genoom van mens of dier is omstreden. Als hetzelfde effect bereikt kan worden door alleen de epigenetica op het DNA aan te passen, biedt dat dan mogelijkheden?

Is er toekomst voor epigenetisch herprogrammeren?

Waarom sleutelen aan het DNA als het gericht aan of uitzetten van genen ook kan helpen om een ziekte te behandelen? Het redigeren van het epigenoom heeft mogelijk een grote toekomst in de geneeskunde.

MARIANNE ROTS

Verstoringen in epigenetische processen leiden vaak tot verschillende ziekten en stoornissen. De farmaceutische industrie speelt hier slim op in door remmers te ontwikkelen voor epigenetische enzymen die bij deze processen een rol spelen. Momenteel worden er al zogenoemde epigenetische geneesmiddelen in de kliniek gebruikt. Deze middelen remmen eiwitten zoals DNA-methyltransferases die verantwoordelijk zijn voor het in stand houden van de methylgroepen op het DNA. Aangezien deze medicijnen zich op de enzymen richten, zijn zij niet alleen van invloed op een specifiek gen, maar ook op verschillende andere genen waar deze enzymen de expressie van bepalen. DNA-methyltransferaseremmers, die onder andere voor bloedkankers worden gebruikt, activeren veel genen en hebben daardoor vaak ongewenste effecten, zoals bijvoorbeeld het activeren van genen betrokken bij uitzaaiingen.

Nieuwe gentechnieken

De ontwikkeling van Crispr-cas-technieken heeft het mogelijk gemaakt om specifiek een plek in het menselijk genoom te bereiken en het DNA ter plekke door te knippen (genetic editing). Deze techniek, waarvoor in 2020 de Nobelprijs werd uitgereikt aan Jennifer Doudna en Emmanuelle Charpentier, heeft een revolutie in het biomedisch onderzoek veroorzaakt. Al snel na de introductie van deze techniek startten de eerste medische studies. Daarbij werd eerst het DNA doorgeknipt

om het te inactiveren of extra genetische informatie toe te voegen. Op deze manier zouden vele ziekten te behandelen zijn en misschien zelfs wel te genezen.

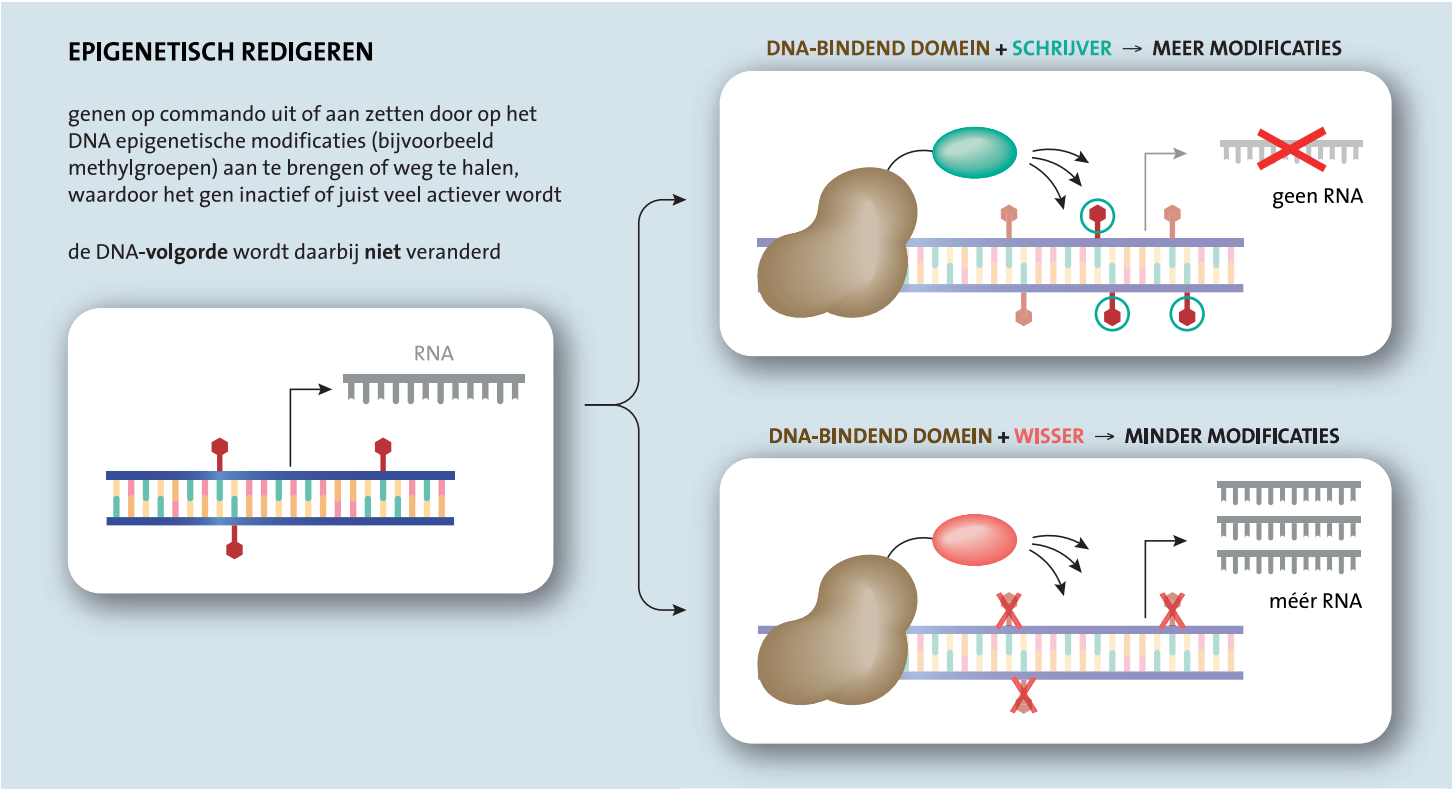
De specificiteit van de plek waarop het DNA wordt doorgeknipt is daarbij van groot belang omdat een ongewilde knip in een essentieel gen de processen in de cel zal verstoren. Ook brengt deze gentechnologie veel maatschappelijke discussie teweeg aangezien het DNA wordt gemodificeerd dat mogelijk kan worden doorgegeven aan het nageslacht. Wetenschappers hebben daarom afgesproken om de kiembaan in de mens niet genetisch te veranderen. Niet alle wetenschappers hebben zich aan deze afspraak gehouden en de eerste 'Crispr-baby's' zijn al in 2018 in China geboren met een genetische mutatie in het gen wat codeert voor de hiv-receptor.

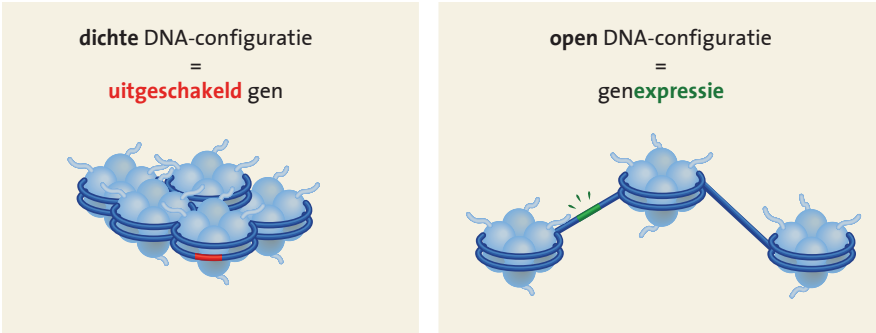
Epigenetische redigeren is een nieuwe technologie om genen aan of uit te schakelen, bijvoorbeeld een gen dat te maken heeft met een bepaald ziektebeeld.

Epigenetisch redigeren voor herstel

De techniek om aan een specifiek gen te binden kan ook worden gebruikt om epigenetische enzymen naar die plek in het menselijk genoom te brengen om specifiek daar de epigenetische markeringen te overschrijven. Epigenetisch redigeren *(epigenetic editing)* is een recente technologie waarmee de epigenetische markeringen kunnen worden herschreven voor een specifiek ziektegeassocieerd gen, en zo dit gen blijvend aan of uit te schakelen.

Hierdoor wordt de activiteit van het gen geherprogrammeerd zonder de DNA-sequentie zelf te





Genen staan 'uit' als ze strak zijn ingepakt, genen staan 'aan' als ze losjes zijn ingepakt en er ruimte is tussen de neucleosomen, de kralen in de chromatineketen.

veranderen. Op deze manier kan specifiek worden ingegrepen op epigenetische markeringen die genexpressieprofielen verstoren en betrokken zijn bij vele verschillende ziektebeelden. Zo zijn in kanker de zogenaamde tumorsuppressor-genen vaak door epigenetische mechanismen (DNA-methylering) geïnactiveerd. Het wissen van de DNA-methylering, specifiek van deze tumorsuppressorgenen, leidt tot het weer aanzetten van deze genen, de productie van de tumorsuppressor-eiwitten komt op gang en de behandelde kankercel ondergaat een geprogrammeerde celdood.

Andere onderzoeken laten zien dat het veranderen van de expressie van een gen in de hersenen het gedrag kan veranderen en bijvoorbeeld een verbetering van het geheugen geeft. Dat laatste is aangetoond bij muizen met een vorm van Alzheimer en bij oude muizen. In cellen van patiënten met het fragiele-X-syndroom – de meest voorkomende erfelijke vorm van mentale achterstand, veroorzaakt door het uitzetten van het FMR1-gen door DNA-methylering – kon de expressie worden genormaliseerd. Ook voor diabetes en nierverbindweefseling zijn dergelijke therapeutische successen behaald in proefdiermodellen.

Nieuwe ziektemodellen voor onderzoek

Daarnaast biedt epigenetisch redigeren belangrijke nieuwe mogelijkheden voor biomedisch onderzoek. Er zijn nu makkelijker epigenetische ziektemodellen te maken. Ook is het mogelijk om epigenetische veranderingen die worden veroorzaakt door omgevingsfactoren, zoals roken, experimenteel in cellen te laten ontstaan en het effect ervan op de genactiviteit en functie van de bijbehorende eiwitten te onderzoeken om zo nieuwe therapeutische doelen te identificeren.

Een zeer belangrijke doelstelling van het onderzoeksveld dat actief is op het gebied van epigenetisch redigeren, is om te kunnen voorspellen welke epigenetische enzymen gebruikt moeten worden om een gen van interesse blijvend aan of uit te kunnen zetten. Deze regels zullen voor ieder gentype anders zijn, maar voor bepaalde genen is deze informatie al beschikbaar. Deze manier van reprogrammeren zal dan net zo effectief zijn als genetische Crispr-modificaties die al in de kliniek worden onderzocht, maar minder ingrijpend aangezien epigenetisch redigeren de DNA-basepaarvolgorde intact laat. Omdat er zeer veel ziektebeelden zijn die te maken hebben met verstoorde genexpressiepatronen, biedt deze ontwikkeling nieuwe mogelijkheden, ook voor ziekten waar tot nu toe geen geneesmogelijkheden voor waren.

Epigenetisch bijsturen in de fokkerij

Hoe kunnen landbouwhuisdieren langer en gezonder leven en kan de epigenetica daarbij helpen? Een vraag die fokkerijen en veehouderijen graag beantwoord zien. Onderzoekers hopen hier met onderzoek aan organoïden – mini-organen gemaakt uit dierlijke (stam)cellen – meer grip op te krijgen.

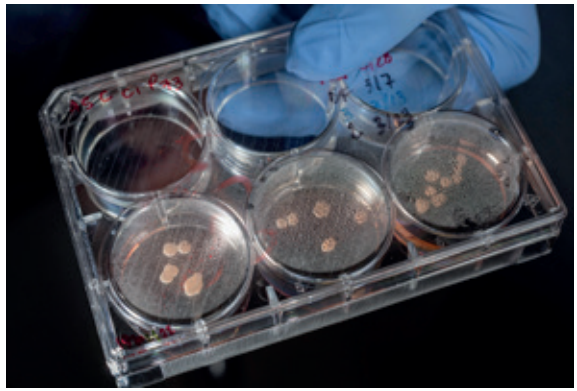
OLE MADSEN EN
MIRTE BOSSE

EEN VAN de meest spraakmakende onderzoeken die laat zien dat epigenetica en gedrag gelinkt zijn, is gedaan in ratten. Bij ratten is de moeder namelijk of verzorgend of niet-verzorgend; ze geeft veel of weinig aandacht aan haar jongen. Dit heeft effect op de hoeveelheid stresshormoonreceptoren in de jonge ratjes. De jongen van verzorgende rattenmoeders produceren veel minder van de stresshormoonreceptoren dan de jongen van niet-verzorgende rattenmoeders. Wanneer de jongen van de niet-verzorgende moeder werden opgevoed door de verzorgende moeder, hadden zij veel minder stresshormoonreceptoren in de hersenen waar stress wordt verwerkt dan de jongen van de verzorgende moeder die werden opgevoed door de niet-verzorgende moeder. Het verrassende aan dit effect was dat dit het hele rattenleven zo bleef. Dus de hoeveelheid verzorging in de vroege kindertijd heeft een levenslang effect op het niveau van stress.

Dit experiment laat het belang van goede verzorging in de vroege kindertijd op gedrag in de rest van het leven zien. De link met epigenetica werd gelegd door de gestreste ratjongen een middeltje (trichostatin A) te geven dat epigenetische veranderingen (DNA-methylering) in de hersenen kunstmatig remt en methylgroepen kan verwijderen. Het veranderde methyleringspatroon resulteerde inderdaad in lagere niveaus van stresshormoonreceptoren vergelijkbaar met die van de ratjongen van verzorgende rattenmoeders.

Deze resultaten zijn bemoedigend om in de toekomst in de fase voor geboorte al mogelijk het gedrag van (landbouw)huisdieren te beïnvloeden. Wanneer lagere stressniveaus resulteren in minder agressie naar mensen toe, en ook naar soortgenoten in de veehouderij, heeft dat een positieve invloed op het welzijn.

Bij ratten kan de moeder verzorgend of niet-verzorgend zijn. Jongen opgevoed door een verzorgende moeder hebben veel minder last van stress.



In het laboratorium kan met organoïden – mini-organen – onderzocht worden of het veranderen van omgevingsfactoren effect heeft op de epigenetica van een dier.

Epigenetisch bijsturen in de veehouderij

In de veehouderij worden de mogelijkheden van het aanbrengen van epigenetische modificaties nauwlettend in de gaten gehouden. Fokkerijen leveren dieren aan boeren die onder zeer wisselende omstandigheden hun dieren houden. De verwachting is dat die wisselingen in de toekomst zullen toenemen, deels als gevolg van klimaatverandering dat naar verwachting zal leiden tot meer extreme seizoenschommelingen. Een belangrijke eigenschap voor vee (en dus een fokdoel) is een betere weerbaarheid.

Studies bij mensen laten zien dat epigenetische markers goede voorspellers kunnen zijn van bepaalde eigenschappen voor het al of niet krijgen van ziekten in de toekomst. Daarmee is de epigenetische signatuur potentieel een goede biomarker. Door de bijdrage van deze signatuur te begrijpen, is beter te voorspellen hoe een dier zich zal aanpassen aan een bepaalde (nieuwe) omgeving. Ook kan deze kennis worden gebruikt om dieren te selecteren die het beste zullen presteren in een bepaalde omgeving. Een stap verder gaat het aanpassen van de epigenetische signatuur.

Deze epigenetische markers wordt grotendeels vastgelegd tijdens de embryonale ontwikkeling (zie hoofdstuk 2). Dit lijkt dan ook het geschikte moment om deze epigenetische modificaties (bij) te sturen door bijvoorbeeld de temperatuur of de samenstelling van het voedsel te veranderen. Fokkers zien in deze nieuwe ontwikkelingen potentie om dieren epigenetisch te (her)programmeren voor betere prestaties en dus hogere opbrengsten voor de veehouder. Een voorbeeld hiervan is de fysieke conditie van de moederkoe tijdens haar zwangerschap. De hoeveelheid eten die zij krijgt, heeft invloed op de prestaties van haar jong na de geboorte.

Een ander interessant mechanisme, voor het eerst waargenomen in menselijke studies, is de epigenetische klok (zie ook hoofdstuk 4 veroudering). Die laat zien dat er een verband bestaat tussen DNA-methylering op specifieke plaatsen in het genoom en de biologische leeftijd en kalenderleeftijd. Ook bleek de epigenetische klok een goede voorspeller van de levensverwachting te zijn. Een lange levensverwachting is een eigenschap die van belang is voor de fokkerij. Door de epigenetische klok bij landbouwhuisdieren te bepalen, kan het mogelijk zijn om de (maximale) leeftijd te voorspellen en die in het fokschema te gebruiken. Een andere mogelijkheid is de epigenetische klok te stimuleren of te resetten en zo een gezonder en een langer leven te bereiken bij dieren, opnieuw een toepassing die interessant is voor de (vee)fokkerij.

Mini-organen als model

Om in het laboratorium al te onderzoeken of het veranderen van omgevingsfactoren, zoals voedsel of temperatuur, effect heeft op de epigenetica van een dier zijn 'organoïden' een interessant model. Organoïden zijn een soort eenvoudige mini-organen, zichzelf organiserende klompjes cellen afkomstig van (stam)cellen afgeleid van een landbouwhuisdier en die specifieke functies van organen kunnen nabootsen. Omdat organoïden het DNA van het oorspronkelijke dier bezitten, kan het effect van veranderingen in de DNA-methylering eenvoudig worden gemeten. Bijvoorbeeld voor het onderzoek naar de rol van epigenetica

Gaat de brutale stadskoolmees het redden?

KEES VAN OERS

Iedereen kent waarschijnlijk wel het geelgroene vogeltje met de zwarte stropdas en zwarte kop, de koolmees die in bijna elke tuin te vinden is. Dat is ook een van de redenen dat de koolmees bij het Nederlands Instituut voor Ecologie (NIOO-KNAW) al ruim zeventig jaar als modelsoort wordt gebruikt om ecologische en evolutionaire vragen te beantwoorden. Zo is onderzocht hoe koolmezen zich aanpassen aan de voortdurend veranderende omgeving.

De aarde wordt warmer en er komen steeds meer mensen bij die een groter gedeelte van de aarde in beslag nemen. Dat gaat zo snel, dat het nog maar de vraag is of de koolmees deze snelle veranderingen kan bijbenen. Wanneer koolmezen zich alleen zouden aanpassen door evolutie (natuurlijke selectie), duurt dat veel te lang. Net als bij andere soorten is het van belang om direct te kunnen reageren op veranderingen in de omgeving. Zou de epigenetica hierin een rol kunnen spelen?

Bij de koolmees kijken onderzoekers daarvoor naar DNA-methylering, één van de bekendste epigenetische processen. En het lijkt erop dat de koolmees al goed op weg is. Zo zijn stadskoolmezen brutaler dan hun soortgenoten uit het bos, wat erg handig is in de gevaarlijke stad. Daarbij valt op dat de stads- en boskoolmees genetisch identiek zijn aan elkaar, maar wel een ander DNA-methyleringspatroon hebben.

Verder is te zien dat koolmezen in stad en bos hun broedseizoen aanpassen aan het warmer wordende klimaat. Ze gaan vroeger eieren leggen als het voorjaar warmer wordt. Ook dat proces wordt ondersteund door DNA-methylering: koolmezen die een warm voorjaar ervaren hebben een lagere DNA-methylering dan soortgenoten die een koud voorjaar beleven. Hierdoor worden hun voorplantingsgenen eerder aangezwengeld en maakt een koolmees zich sneller klaar voor reproductie.

Maar waar komen die DNA-methyleringsveranderingen vandaan? Om dat te onderzoeken is gekeken of de epigenetische variatie bij jonge koolmeesjes wordt beïnvloed door de omgeving. Daarvoor is de helft van een nest jonge koolmeeskuikens van twee dagen oud verwisseld met kuikens van een ander nest. Na veertien dagen is het DNA-methyleringspatroon van alle jonge koolmeesjes bekeken. Zoals verwacht (zie hoofdstuk 2) leek het patroon van de jonge meesjes die in het andere nest opgroeiden toch vooral op die van hun genetische broertjes en zusjes. Ruim 8000 methylposities op het genoom kwamen overeen met de bloedverwanten en slechts 100 methylposities met hun nieuwe nestgenoten. Veel van de variatie in DNA-methylering wordt aangebracht tijdens de vroege embryonale ontwikkeling en lijkt niet te veranderen door de omgeving na geboorte.

Dit koolmeesvrouwtje in een achtertuin in de Betuwe ziet dat het sneeuwt terwijl het de dag ervoor nog bijna 20 graden Celsius was. Door klimaatverandering wordt het voorjaar warmer, maar er zijn ook steeds grotere weerextremen. De koolmees kan zich daaraan maar gedeeltelijk aanpassen. Epigenetische variatie lijkt echter wel te helpen.

Hoewel de koolmees zich dapper handhaaft in Nederland, lijkt de waarheid mooier dan het is. Want al heeft de brutale stadskoolmees de halve wereld, de boskoolmees doet het veel beter. En ook al leggen de stadskoolmezen hun eieren vroeger in het jaar, toch zijn ze te laat omdat hun voedsel nog sneller vervroegd. Reden genoeg om de epigenetica van deze bijzondere vogels op de voet te blijven volgen.

bij het herprogrammeren en inprenting. Zo is er onderzoek naar de effectiviteit van voedselopname door darmorganoïden van varkens gedaan, wat inzichten oplevert in de hoeveelheid en samenstelling van voeding die nodig is voor optimale groei en gezondheid. Dit kan uiteindelijk leiden tot een vermindering van de voeding die nodig is voor de varkensteelt en kan tot een lagere voetafdruk van de varkenshouderij. Verder worden organoïden uit kip- en rundercellen gebruikt om bijvoorbeeld de rol van epigenetica bij ziekteverwekkers en het microbioom te bestuderen. Zelfs van gezelschapsdieren worden al organoïden gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek naar bijvoorbeeld ziekten en weerbaarheid.

Organoïden worden nu al voor medisch onderzoek ingezet en kunnen op termijn waarschijnlijk een deel van de dierproeven vervangen. Ook voor het beantwoorden van evolutionaire vragen over epigenetica bij dieren zijn organoïden veelbelovend. Bijvoorbeeld om de rol van epigenetica en genetica uit elkaar te halen, en aan te tonen hoe epigenetica snelle aanpassing kan faciliteren bij organismen die bijvoorbeeld door klimaatverandering onder druk staan. Dit onderzoek staat nog in de kinderschoenen, maar kan in een stroomversnelling komen door alle technieken die voor onderzoek in muizen zijn ontwikkeld toe te passen op andere soorten.

Een van de veelbelovende nieuwe technieken die de rol van epigenetica in dierbiologie kan ophelderen is het bewerken van het epigenoom. Als genen door middel van epigenetische schakelaars gemakkelijker aan- en uitgezet kunnen worden, komt een heel scala aan mogelijkheden binnen handbereik. Toepassingen van het bewerken van het epigenoom liggen in de richting van fundamenteel onderzoek, maar ook ziekteresistentie en veredeling.

Het epigenetisch redigeren van planten

Naast klassieke veredeling zijn gewassen ook sneller en meer gericht via genetische modificatie te verbeteren. Met de recent ontwikkelde Crispr-castechnologie lijkt precieze editing van het plantengenoom zelfs een fluitje van een cent. Hiermee is zowel de DNA-code als de epigenetische code heel gericht te veranderen.

REMKO OFFRINGA

Het is al weer veertig jaar geleden dat in een publicatie in Nature de eerste genetisch gemodificeerde (gg) plant werd beschreven. Het was een tabaksplant waar met het natuurlijk systeem voor DNA-overdracht door de bodembacterie *Agrobacterium tumefaciens* een bacterieel gen voor antibioticumresistentie was ingebracht.

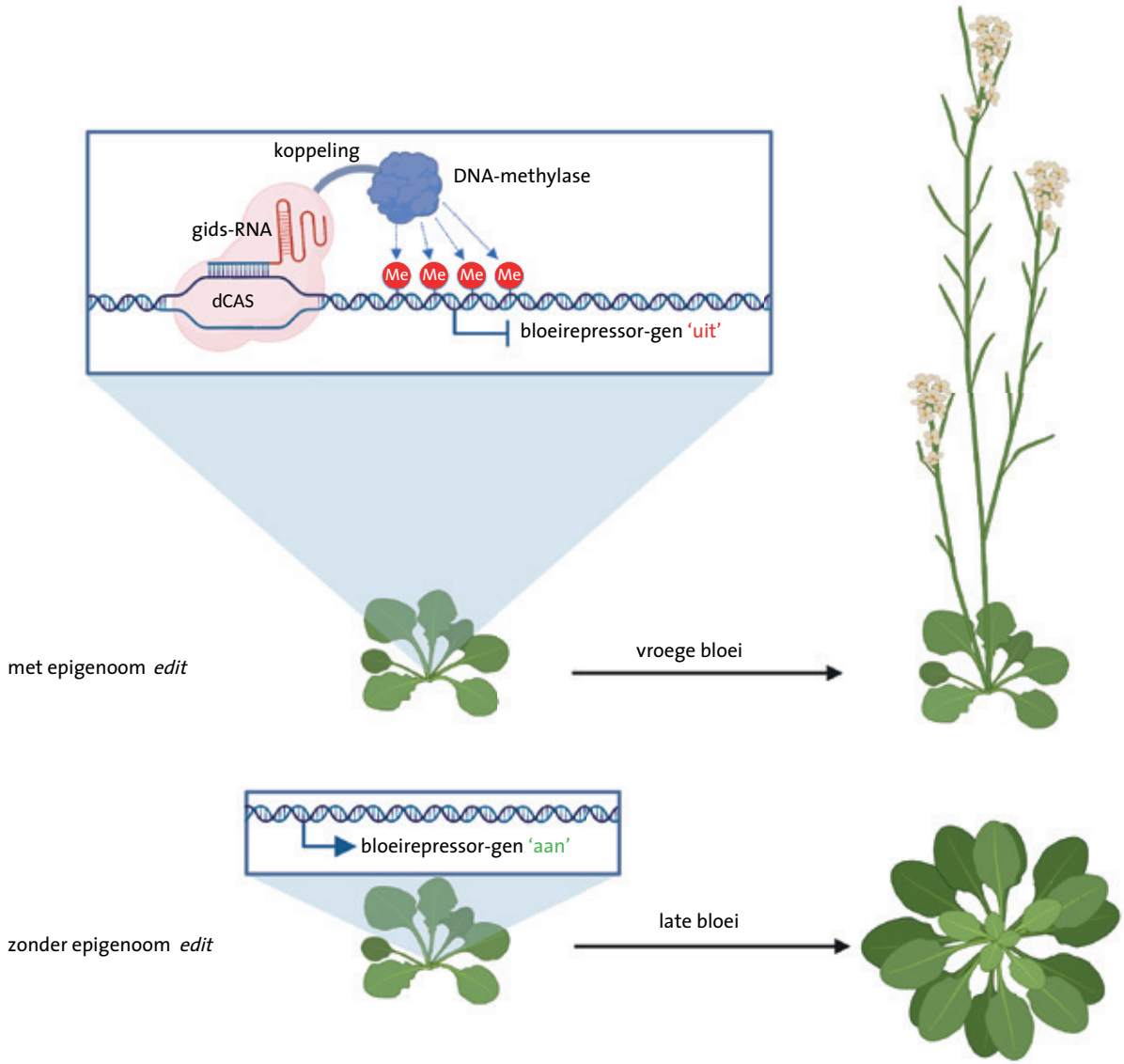
Genetische modificatie

In de daarop volgende decennia heeft de technologie om gg-planten te maken, ondanks maar wellicht ook dankzij de luide protesten in Europa tegen gg-gewassen, een hoge vlucht genomen in het laboratorium. Alles was erop gericht om efficiënte methoden te ontwikkelen om gerichte en daarmee ook voorspelbare veranderingen in het planten DNA aan te brengen, zonder dat er plantvreemd DNA, zoals een bacterieel antibioticumresistentiegen, wordt ingebouwd. Dit om de publieke acceptatie van deze gg-gewassen te vergroten.

Inmiddels zijn er diverse methoden ontwikkeld die dit echt mogelijk maken. De belangrijkste doorbraak kwam met een ontdekking door Jennifer Doudna en Emmanuelle Charpentier waardoor zij in 2020 de Nobelprijs hebben ontvangen. Een bacterieel afweersysteem, bestaande uit een klein gids RNA-molecuul en het cas-eiwit, kan worden ingezet om gerichte veranderingen in het chromosomale DNA aan te brengen. Het gids-RNA zorgt ervoor dat de cas-'schaar' het DNA precies op de

juiste positie knipt, waarna tijdens herstel van de breuk in het DNA veranderingen worden aangebracht. Dit zogenaamde Crispr-cassysteem wordt nu in modelplanten, zoals de zandraket (*Arabidopsis thaliana*), en in gewassen, zoals tomaat, tarwe en rijst, algemeen ingezet om gerichte, voorspelbare veranderingen in het genetische materiaal van de plant aan te brengen. Ondanks deze subtiele manier van *genoom editing*, vallen de betreffende planten helaas nog steeds onder de Europese regelgeving voor genetische modificatie, wat het groeien van deze gewassen in het veld en de verkoop van hun producten binnen de EU vooralsnog onmogelijk maakt.

Door lokale methylering kan de activiteit van het bloeirepressorgen worden verlaagd.



Bij genetische modificatie zorgen veranderingen in de DNA-code voor veranderingen in eigenschappen. Inmiddels is het echter duidelijk dat de genetische code niet allesbepalend is voor het tot uiting komen van genetische eigenschappen, maar dat dit mede afhangt van de epigenetische code bovenop het DNA (zie hoofdstuk 1). Grote veranderingen in de ontwikkeling van planten en dieren, waaronder de start van embryogenese, het tot bloei komen van planten, maar ook het ontstaan van tumoren bij de mens, gaan gepaard met grote veranderingen in het epigenoom.

Redigeren met chemische stoffen

Met name in het onderzoek naar de behandeling van kanker is er gezocht naar chemische stoffen die specifieke schrijver- of wissereiwitten (die de epigenetische code kunnen veranderen), aanpakken en daarmee het ontstaan van kankercellen verstoren. Daarbij zijn stoffen ontdekt die nu binnen het plantenonderzoek worden gebruikt om de rol van epigenetica bij ontwikkelingsprocessen te bestuderen en tevens om deze processen te kunnen manipuleren. Zo kan bloei in planten worden geïnduceerd met 5-azacytidine, een stofje dat DNA-methylering voorkomt en als medicijn wordt gebruikt tegen bepaalde vormen van leukemie. Een andere veel gebruikte stof is trichostatin A, een antischimmelmiddel uit een bacterie, dat de acetylering van histoneiwitten verhoogt. In weefselkweek bevordert trichostatin A de vorming van embryo's uit onrijpe pollen.

Een nadeel van dergelijke chemische behandelingen is dat ze niet specifiek zijn. Het hele epigenoom wordt aangepakt, wat kan leiden tot ongewenste bijeffecten. Zo kan het door trichostatin A geïnduceerde plantenembryo een verstoorde ontwikkeling in latere fasen van embryogenese laten zien. Maar er zijn ook aanwijzingen dat de stabiliteit van het hele plantengenoom wordt aantast.

Redigeren met Crispr-cas

Het recent ontwikkelde Crispr-cassysteem voor gerichte genoom editing lijkt daarbij uitkomst te bieden. Door een schrijver- of wissereiwit aan een inactief caseiwit (dCAS) te koppelen en dit samen met het juiste gids RNA in de plantencel te brengen wordt de schrijver of wisser naar de gewenste plaats op het chromosoom gebracht. In plaats van het DNA te knippen, zal het dCAS-fusie-eiwit lokaal de epigenetische code veranderen.

Hoewel dit systeem nog in de kinderschoenen staat, zijn er wel al een aantal positieve resultaten behaald. Zo is in de zandraket door lokale histonacetylering de activiteit van een stressgen verhoogd, waardoor de planten meer resistent tegen droogte werden. Ook kon in de zandraket door lokale DNA-methylering de activiteit van een bloeirepressorgen worden verlaagd, wat leidde tot vroege bloei. Interessant was dat de nakomelingen van deze plant ook vroeg bloeiden, wat suggereert dat de aangebrachte veranderingen op het epigenoom overerfbaar zijn, tenminste wanneer het dCassysteem aanwezig is.

De voorbeelden beperken zich tot nu toe tot modelplanten, maar er wordt hard gewerkt aan toepassingen in gewassen. Belangrijke vragen daarbij zijn i) of epigenetische veranderingen gedurende meerdere generaties stabiel overerfbaar zijn, ook wanneer het dCASsysteem wordt uitgekruisd, ii) of de specifieke aangebrachte modificaties alleen op de gewenste plaats of toch ook breder worden aangebracht en iii) of de epigenetisch gemanipuleerde gewassen in Europa ook als gg-gewassen zullen worden aangemerkt. Werk aan de winkel voor moleculaire plantenbiologen!

Ethiek: een andere kijk op genen, een andere kijk op mensen?

Genen spreken tot de verbeelding. Het zijn de blauwdrukken voor het leven, de code waaruit mensen worden opgebouwd. Onze genenset ligt vast vanaf de bevruchting en er is lang gedacht dat ze heel ons leven hetzelfde blijven.

KRISTIEN HENS

Er wordt vaak gezegd dat we onze genen zijn, en dat we ons moeten afvragen of we die genen wel mogen veranderen. Door op de genetica de nadruk op te leggen, vergeten we vaak om verder te kijken hoe mensen en organismen functioneren. De epigenetische mechanismen die bepalen of genen aan- of uitstaan, kunnen een inspiratiebron vormen voor de ethiek om op een nieuwe manier naar organismen en hun dynamiek te kijken.

Dogma van de genetica

De mens heeft circa 20.000 genen die voor eiwit coderen. Deze stukjes DNA worden afgelezen, omgezet naar RNA dat op zijn beurt wordt vertaald naar eiwitten die een bepaalde functie vervullen (zie hoofdstuk 1). Dit eenrichtingsverkeer: van DNA naar RNA naar eiwit, wordt het 'centrale dogma' van de genetica genoemd. Ook in de ethische discussie hierover is de gedachte dat mensen voor een groot deel het resultaat zijn van een genetisch bouwplan leidend. Natuurlijk wordt onze gezondheid ook bepaald door onze omgeving, denk maar aan alcohol tijdens de zwangerschap of aan duivenmelkers die allergisch worden voor hun vogels. Maar omgeving en genen worden vooral gezien als afzonderlijke invloeden, en het centrale dogma van de genetica heeft in ethische discussies zijn positie behouden.

De laatste decennia is er veel vooruitgang geboekt in het denken over hoe genen in specifieke omgevingen tot uitdrukking komen. Elke cel in ons lichaam bevat hetzelfde DNA en toch doen onze levercellen iets anders dan onze huidcellen. Er moet dus wel 'iets' zijn waardoor de cel weet welk DNA, welk gen, er nodig is. Daarbij wordt dat 'iets', de epigenetische mechanismen, ook beïnvloed door omgevingsfactoren, zowel fysieke als psychosociale. Sommige van deze epigenetische, en dus verworven eigenschappen, worden zelfs doorgegeven over verschillende generaties heen.

Verantwoordelijkheid

Ethici dachten lang dat de belangrijkste vragen rond genetica zouden gaan over hoe we omgaan met de voortschrijdende kennis over welke genen wat doen. Nu duidelijk wordt dat omgevingsfactoren een impact kunnen hebben tot op moleculair niveau en misschien zelfs over verschillende generaties heen, is het tijd om te kijken of ethische vragen die zich enerzijds vooral concentreren op de aanvaardbaarheid van genetische manipulatie en anderzijds ervan uitgaan dat de invloed van omgevingsfactoren beperkt is in tijd en plaats, nog wel allemaal van toepassing zijn. Hoe gaan we bijvoorbeeld om met vragen rond verantwoordelijkheid. Denk hierbij aan de discussie over de verantwoordelijkheid van de zwangere vrouw. De meeste mensen gaan ervan uit dat zwangere vrouwen een verantwoordelijkheid hebben ten opzichte van hun ongeboren foetus en beter niet kunnen roken of drinken tijdens de zwangerschap.

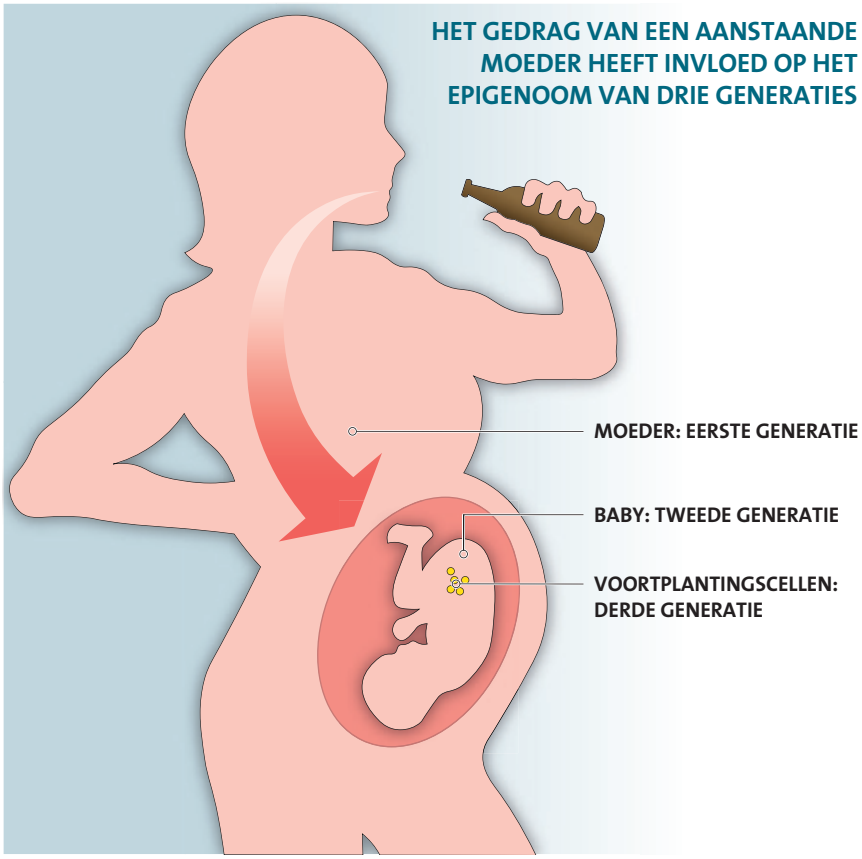
Nu studies in de epigenetica aantonen dat levenstijl en omgeving van toekomstige ouders veel langer doorwerken, lang voordat er sprake is van zwangerschap, rijst de vraag wanneer die verantwoordelijkheid begint? En voor wie? Studies laten zien dat het gedrag van mannen, en zelfs van adolescente jongens, invloed heeft op hun nageslacht. Het lijkt fundamenteel oneerlijk om alleen vrouwen verantwoordelijk te houden als het gaat om de gezondheid van hun toekomstige kinderen.

Hoe gaan we met deze complexe gegevens om? Daar is vooralsnog geen antwoord op gevonden.

Moedeloos

Meer kennis over de invloed van omgevingsfactoren op onze eigenschappen, kan zelfs leiden tot een gevoel van moreel defaitisme: wat we ook doen, het heeft toch geen effect. Zo verscheen bijvoorbeeld een aantal jaren geleden het bericht dat vrouwen in het begin van hun zwangerschap spek met eieren aten want dat zou tot slimmere kinderen leiden. Nog afgezien van de vraag of slimmere mensen automatisch gelukkiger of beter zijn, valt hier toch vooral de simplistische toewijzing van verantwoordelijkheid aan vrouwen op.

Effect van leefstijl op twee opvolgende generaties.



Ook stress en fijnstof hebben een invloed op mensen, tot op het niveau van genexpressie, en misschien zelfs over de generaties heen. Maar wie is er verantwoordelijk voor dat fijnstof? Mensen kunnen er vaak niets aan doen dat zij in een vervuilde omgeving moeten leven, laat staan dat hun ouders of grootouders die keuze hadden.

Dynamische wezens

In plaats van de nadruk te veel op individuele verantwoordelijkheid te leggen, zouden we op zoek moeten gaan naar een evenwichtige verhouding tussen individuele en collectieve verantwoordelijkheid. Ook de media gaan hier niet vrijuit: epigenetische bevindingen zijn opwindend en grenzen soms aan het ondenkbare, maar het blijft belangrijk om hier genuanceerd over te communiceren.

Een van de belangrijkste implicaties van epigenetica is hoe het ons mensbeeld kan veranderen. In plaats van atomistische wezens die voor hun basisbouwplan los staan van hun omgeving, moeten we onszelf gaan zien als dynamische wezens die tot op het moleculair niveau, en gedurende heel ons leven, beïnvloed worden door omgevingsfactoren. Misschien is dit ook wel een bevrijdende gedachte.

De epigenetica laat de mens zien als kwetsbaar en in beperkte mate controleerbaar en voorspelbaar. We zijn meer dan onze genen alleen. Als we nadenken over de betekenis van genen, moeten we dus niet alleen nadenken over wat we weten en kunnen veranderen aan onze genenset, maar ook kijken of we meer kunnen weten over het effect op generaties na ons. We kunnen dan hopen om meer controle te krijgen en voorspellingen te kunnen doen over onze gezondheid. Maar epigenetica laat ook zien dat organismen, en dus ook mensen, open systemen zijn, en dat we zullen moeten leren leven met een zekere mate van onvoorspelbaarheid.

Zijn we toe aan epigenetische verbetering van dieren?

Fokkers richten zich op het blijvend verbeteren of veranderen van dieren over generaties heen. Is epigenetische modificatie daarbij een mooie aanvullende techniek?

SIPKE JOOST HIEMSTRA

Welke richting de veredeling van een dier op gaat, hangt af van de omstandigheden waaronder dieren worden gehouden, de wensen van de consument of de gevolgen van klimaatverandering. Het uiterlijk en de gezondheid van dieren (fenotype) worden niet alleen bepaald door het DNA (genotype), maar ook door omgevingsfactoren. Deze kunnen het epigenoom – de methylering van het DNA – beïnvloeden en daarmee de expressie van genen, zonder het DNA te veranderen. Dit is niet alleen relevant voor het dier in kwestie, maar ook voor volgende generaties als deze epigenetische afstelling overerft. Ook fokkers zijn zich steeds meer bewust van de invloed van de epigenetica.

Boeren, hobbyfokkers en grote fokkerijorganisaties hebben sinds de domesticatie van koeien, varkens of honden, steeds dieren geselecteerd op bepaalde eigenschappen om de gewenste nakomelingen te krijgen. Impliciet of expliciet zijn eigenlijk de geschikte genen geselecteerd voor het functioneren van dieren in een bepaalde context.

Behalve het selecteren op de gewenste genetische eigenschappen is het aan- of uitzetten van bepaalde epigenetische schakelaars een optie geworden. Dit kan op verschillende manieren. Door de dieren beter te voeden of te verzorgen kan het epigenoom zodanig worden beïnvloed dat de dieren zelf gezonder worden en beter presteren, maar dit kan bovendien (epigenetisch) een positieve invloed hebben op de nakomelingen. Een andere manier is om het epigenoom met precieze (epi)genetische technieken te modificeren waarbij geen verandering van het DNA plaatsvindt. Met de recent ontwikkelde precisietechniek Crispr-cas is dat in principe mogelijk. Dan moet uiteraard wel bekend zijn welke delen van het genoom moeten worden aan- of uitgeschakeld.

Toolbox voor fokkers

Een mooi voorbeeld van epigenetica is dat dieren die opgroeien in een extremer klimaat beter kunnen anticiperen op toekomstige klimaatveranderingen. Is het ook mogelijk om van dieren die niet opgroeien in het extreme klimaat het epigenoom zo te veranderen zodat ze het wel kunnen? Ofwel, is bijvoorbeeld de DNA-methylering bij dieren zo te sturen – met voeding of (epi)genetische technieken – dat latere stressfactoren minder impact hebben op de gezondheid of reproductie van het dier en van het nageslacht?

Epigenetische modificatie klinkt misschien als een positieve aanvulling van de 'toolbox' van fokkers en veredelaars, maar over het gebruik en de impact van deze technieken is nog niet veel bekend. Nu zal niemand tegen het beter verzorgen of voeren van dieren zijn. Zelfs misschien niet als daarmee het epigenoom (positief) wordt beïnvloed. Maar het veranderen van het DNA (genoom) met precisietechnieken zoals Crispr-cas om eigenschappen van de dieren te verbeteren, is in Europa controversieel en anno 2022 wettelijk verboden.

Daarbij zijn veel kenmerken zo complex dat het bijna onmogelijk is om gericht het epigenoom te beïnvloeden, zonder ongewenste of onvoorspelbare bijeffecten. Voordat *epigenome editing* op grotere schaal zou kunnen worden toegepast bij dieren, is sowieso meer onderzoek nodig om ongewenste neveneffecten in kaart te brengen en tot een minimum te beperken. Daarbij maakt het ethisch gezien veel uit voor welk doel een bepaalde techniek wordt ingezet. Maar de vraag blijft: wegen

de voordelen van bijvoorbeeld het voorkomen van een vreselijke ziekte op tegen de risico's (op een vreselijke ziekte), en zijn er wellicht andere alternatieven om de problemen te voorkomen?

Dilemma's

Voor fokkers en hun klanten is het van belang dat de omstandigheden waaronder dieren worden gefokt overeenkomen met de omstandigheden waarin ze verder opgroeien, produceren en leven. Die omstandigheden bepalen mede het genotype en de wijze waarop de genen van het dier tot expressie komen. Wanneer de fokkerijomstandigheden sterk afwijken van productieomstandigheden, is het maar de vraag hoe de dieren zullen functioneren in andere omstandigheden. Fokkers kunnen alles uit de kast halen om met klassieke fokmethoden of met moderne technieken zoals *genomic selection* of *(epi)genome editing* de beste dieren te fokken, maar daarbij moet het fokdoel wel aansluiten bij de wijze waarop de dieren zullen worden gehouden.

En wat als fokkers hun dieren epigenetisch gaan 'uitdagen' zodat de dieren, en door epigenetische overerving ook hun nakomelingen, beter kunnen omgaan met stressfactoren. Is dit ethisch gezien een verantwoorde toepassing van epigenetica? En maakt het uit of we het epigenoom met moleculaire tools aanpassen, of door voeding of omgevingsfactoren? En zal dit niet alleen aangewend worden om vooral de onvolkomenheden in leefomstandigheden in de dierhouderij te maskeren?

Het redigeren van het epigenoom kan misschien op korte termijn tot goed aangepaste, gezonde en productieve dieren leiden, maar wat betekent het voor het aanpassingsvermogen op de langere termijn? Epigenetica is een interessant en belangrijk mechanisme, maar ook erg complex. Het is belangrijk dit mechanisme eerst beter te begrijpen, zowel voor plantenveredeling als het fokken van dieren, zowel in het belang van gezondheid en welzijn van dier als mens.

Hoe meer we komen te weten over de werking van het epigenoom, hoe beter we ook ethisch kunnen afwegen in hoeverre het wenselijk is dat de mens het epigenoom van dieren gericht aanpast.

Boeren en hobbyfokkers hebben sinds de domesticatie van koeien steeds dieren geselecteerd op gewenste eigenschappen, maar daar kunnen inzichten in de epigenetica hen nu een handje bij helpen.

Zijn planten snel weerbaarder te maken?

Omstandigheden als extreme droogte of temperatuur vereisen vaak een snelle aanpassing van planten. Misschien kan epigenetische weerbaarheidstraining in de toekomst uitkomst bieden.

PHILIPPINE VERGEER

Veel eigenschappen van een plant, zoals bloeitijd, worden geregeld door epigenetische modificaties. Zo zal een zandraket (*Arabidopsis thaliana*) bijvoorbeeld alleen tot bloei komen wanneer het FLC-gen (*flowering locus c*) door epigenetische processen wordt onderdrukt (zie hoofdstuk 3 over planten). Die processen treden op als directe reactie op veranderingen in de omgeving van de plant, zoals droogte of temperatuurverhoging.

Er zijn bij planten steeds meer aanwijzingen dat sommige van deze epigenetische veranderingen over een aantal generaties kunnen worden doorgegeven. Dit betekent dat deze veranderingen niet alleen op individueel niveau van de plant spelen maar, via overerving, ook veranderingen in populaties kunnen veroorzaken zonder dat daarvoor het DNA hoeft te veranderen. Deze snelle, overerfbare veranderingen zijn in potentie zeer waardevol voor planten die weinig genetische variatie hebben of te kampen hebben met snelle omgevingsveranderingen – te snel voor genetische aanpassing – zoals bijvoorbeeld extreme droogte.

Populieren

Een sprekend voorbeeld is de populier in Canada. Deze boom kan worden vermeerderd door takjes te stekken ('klonen') die vervolgens uitgroeien tot volwassen bomen. Genetisch zijn deze 'gekloonde' bomen identiek. Toch kunnen ze verschillende eigenschappen ontwikkelen. Zo hebben bomen die in een droger klimaat worden opgekweekt een betere droogtetolerantie dan bomen die in een

Duifkruid als bloem en zaadbol in het veld.

vochtiger klimaat opgroeiden en vervolgens aan droogte worden blootgesteld. Deze verschillen in droogteresistentie ontstaan doordat droogte tijdens de groei epigenetische modificaties heeft veroorzaakt. De bomen hebben als het ware een soort 'olifantenpaadje' voor een snelle aanpassing aan droogte aangelegd.

Duifkruid

Dat planten epigenetische variaties ontwikkelen in reactie op de eigen omgeving, wordt in de natuur vaker waargenomen. Zo bestaan er bij duifkruid, een plant karakteristiek voor kalkgraslanden, grote verschillen in epigenetische variatie, wat vaak te maken heeft met het verschil in klimaat of milieuomstandigheden. Wanneer de planten in eenzelfde omgeving worden opgekweekt, wordt het verschil weer kleiner. Zo verdween ook bij duifkruid een groot deel van de epigenetische verschillen wanneer de planten uit hun eigen omgeving werden gehaald en in dezelfde omgeving in een proeftuin werden opgekweekt. Niet alle epigenetische variatie verdween in de proeftuin. Een deel van de opgebouwde epigenetische verschillen bleef aanwezig, ook bij de nakomelingen, waardoor er mogelijk sprake is van een 'herinneringseffect'.

Weerbaarheidstraining

Planten kunnen via epigenetische processen sneller op een bepaalde stress reageren wanneer ouders of grootouders eenzelfde situatie al eens hebben meegemaakt. In theorie betekent dit dat planten mogelijk zijn voor te bereiden of weerbaarder te maken voor nieuwe situaties, zoals een droger of warmer klimaat door klimaatsverandering. Hierbij is te denken aan het versterken van soorten door planten te kruisen of in populaties enkele planten te introduceren die de gewenste epigenetische aanpassing aan de nieuwe omstandigheden wel bezitten. De laatste jaren is hierover veel kennis opgedaan, maar er zijn ook nog veel vragen. Zo is nog niet goed bekend in hoeverre epigenetische verschillen door omgevingsfactoren worden bepaald of zijn op te wekken, welke modificaties worden overgeërfd en voor hoeveel generaties. Daarbij komt dat epigenetische eigenschappen, in tegenstelling tot genetische eigenschappen, zeer dynamisch zijn en bijvoorbeeld al veranderen gedurende de levenscyclus van de plant. Duidelijk is wel dat de epigenetische modificaties kunnen bijdragen aan de stabiliteit en overleving van populaties in een snel veranderend klimaat.

Epiloog: Epigenetica is 'booming'

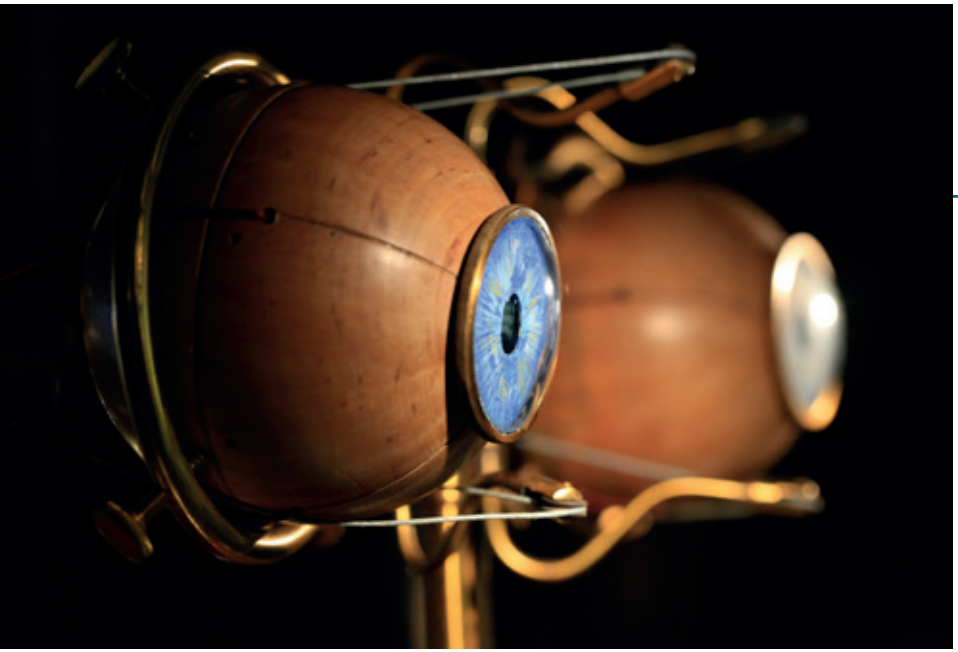
MICHIEL VERMEULEN EN SUSANA CHUVA DE SOUSA LOPES

De laatste twee decennia is het onderzoek naar de epigenetica in een stroomversnelling geraakt. Hierbij zijn er, gedreven door technologische innovaties, nieuwe en soms onverwachte inzichten verkregen in de ontwikkeling van het leven en erfelijke eigenschappen. Epigenetica is 'booming' en onderzoekers kijken vol verwachting uit wat de toekomst gaat brengen, zowel in het laboratorium als daarbuiten en in de kliniek.

Dat epigenetica, naast de genetica, een belangrijke rol speelt bij talrijke biologische processen in mensen, dieren, planten en micro-organismen heeft u in dit cahier kunnen lezen. De epigenetica regelt welke genen kunnen worden afgelezen en welke niet, een proces dat start vanaf de bevruchting en doorgaat tot de dood. Ook speelt de ontregeling van epigenetische processen een belangrijke rol bij het ontstaan en bij het behandelen van bepaalde ziekten, zoals kanker. Verder wordt steeds meer bekend over hoe epigenetische defecten die tijdens de vroege ontwikkeling (embryogenese) ontstaan, schadelijke gezondheidseffecten kunnen hebben op de lange termijn en kunnen leiden tot chronische ouderdomsziekten, zoals diabetes type 2 of hartfalen.

Omdat de epigenetica een relatief jonge discipline is, worden epigenetische processen momenteel vooral bestudeerd onder gecontroleerde omstandigheden, zoals in gekweekte cellen of organismen in de laboratorium. De komende jaren zal steeds meer aandacht komen voor de impact van de omgeving, voeding en het milieu op de epigenetica van individuen en hun nakomelingen. Belangrijk hierbij is met name de zwangerschap, een kritische fase tijdens de ontwikkeling van een mens. We leren steeds meer over de invloed van de omgeving en het voedingspatroon en algemene welzijn van de moeder op epigenetische processen in het embryo en de foetus. Er is nog veel onderzoek nodig om deze 'epigenetische communicatie' tussen de moeder en het embryo in moleculair detail te doorgronden.

Technologische doorbraken zijn een aanjager van nieuwe kennis binnen de biologie in het algemeen, maar zeker ook binnen de epigenetica. Een belangrijke ontwikkeling zijn technieken waarmee genexpressie en epigenetische veranderingen in individuele cellen kunnen worden bestudeerd, de *single-cell* biologie. De komende jaren zullen deze technieken worden toegepast om bijvoorbeeld te kijken naar epigenetische processen in complexe weefsels, organen en organoïden. Organen bestaan uit een breed scala aan verschillende celtypen, zoals afweercellen, epitheelcellen en bindweefselcellen. Door *single-cell*-technieken toe te passen kan de complexe communicatie en de epigenetica in deze cellen in detail worden bestudeerd. Dit geeft een completer beeld van hoe complexe processen in ons lichaam werken en worden gereguleerd. Tumoren bestaan eveneens uit verschillende soorten cellen. Deze cellen communiceren met elkaar en beïnvloeden elkaars gedrag, ook hierbij zijn epigenetische processen belangrijk. Door deze interacties beter te begrijpen kunnen er nieuwe, betere kankertherapieën worden ontwikkeld. Het-



Blik op de toekomst: epigenetica gaat een steeds grotere rol spelen in de medische wetenschap en onze voedselvoorziening. Een model van ogen van het Boerhaave museum.

zelfde geldt voor complexe ontstekingsziekten zoals artrose en atherosclerose.

Epigenetica is ook relevant bij besluiten over veilig gebruik van patiënt-specifieke stamcellen in medische toepassingen. Het langdurig kweken van cellen in het laboratorium leidt uiteindelijk tot genetische en epigenetische defecten. Dus, hoewel patiënt-specifieke pluripotente stamcellen ons inzicht geven in ziektebeelden en de reactie van de patiënt op bepaalde medicijnen kunnen helpen voorspellen, zal het directe gebruik van deze cellen voor therapeutische doeleinden, bijvoorbeeld voor de regeneratieve geneeskunde, voorlopig toekomstmuziek blijven.

Verstoringen van epigenetische processen zijn in verband gebracht met verschillende ziektebeelden. Tot zover het slechte nieuws. Epigenetische processen zijn echter, in tegenstelling tot genetische mutaties, per definitie omkeerbaar. Dit biedt mogelijkheden om nieuwe behandelingen te ontwikkelen. De laatste jaren zijn er verschillende 'epimedicijnen' op de markt gekomen, bijvoorbeeld voor de behandeling van leukemie, en een groot aantal epimedicijnen worden op dit moment getest in uitgebreide medische studies. De komende jaren zal de epigenetica een steeds grotere rol gaan spelen in de medische wetenschap.

Behalve de hierboven genoemde medische toepassingen zijn er de komende jaren ook toepassingen van de epigenetica te voorzien in het kader van de voedseluitdagingen waar onze planeet de komende decennia mee zal worden geconfronteerd, bijvoorbeeld om zowel gewassen als vee meer bestand te maken tegen extreme weersomstandigheden. Hierbij zullen de epigenoom editingtechnieken op basis van Crispr-technologie een belangrijke rol spelen. Het gebruik van deze technieken vereist een continue dialoog tussen wetenschap, wetgeving en maatschappij waarbij ethische aspecten centraal staan. In meer algemene zin is het faciliteren van interactie tussen wetenschap en samenleving essentieel, iets wat ook tijdens de Covid-19-pandemie duidelijk is geworden. Het faciliteren van deze dialoog is mede een motivatie geweest om dit cahier te realiseren.

Begrippenlijst

Acetylering/deacetylering chemisch proces waarbij acetyl wordt aangebracht aan of verwijderd wordt van histonen en waarmee de genexpressie kan worden geregeld.

Allel een variant van een stuk dna (bijvoorbeeld van een gen) op een bepaalde plaats (*locus*) in een enkel chromosoom. Elk individu heeft 2 allelen per locus, omdat van elk chromosoom twee kopieën in de cel aanwezig zijn, met uitzondering van de geslachtschromosomen.

Blastocyst stadium in de embryonale ontwikkeling waarin het embryo bestaat uit een klompje cellen en een met vloeistof gevulde holte.

Chromatine complex van DNA en histoneiwitten, die een reeks nucleosomen vormen; de verpakking van het DNA.

Chromosoom lang DNA-molecuul met een specifieke verzameling van genen, drager van de erfelijke informatie, bestaande uit chromatine. In een diploïd organisme zijn er twee kopieën van elk chromosoom per cel, uitzondering zijn de geslachtschromosomen en de geslachtscellen.

CpG-eiland cluster van CpGs (cytosine gevolgd door guanine) op het DNA.

Crispr-cas technologie die gebruikt kan worden voor het gericht veranderen van het (epi)genoom van een organisme.

Deletie afwijking of mutatie waarbij er verlies van erfelijk materiaal is.

DNA desoxyribonucleïnezuur, waarin de erfelijke informatie is vastgelegd.

Dominant gen gen dat in de heterozygote vorm (twee verschillende allelische varianten van hetzelfde gen zijn aanwezig) tot uiting komt.

Endocriene disruptor chemische stof die het normale functioneren van hormonen en de processen die van hormonen afhankelijk zijn, verstoort.

Embryogenese ontwikkeling van de bevruchte eicel, gedurende de eerste zeven weken na de bevruchting, van embryo tot foetus.

Epiblast cellen tijdens de embryonale ontwikkeling die de kiembladen (cellagen waaruit de organen ontstaan) gaan vormen.

Epimedicijnen medicijnen die werken op de enzymen die nodig zijn voor het in stand houden en instellen van epigenetische modificaties.

Epi-enzymen eiwitten die in staat zijn epigenetische modificaties te reguleren.

Epigenoom besturingssysteem dat de toegankelijkheid van genen in het DNA-molecuul voor genexpressie regelt.

Epigenetische modificaties verschillende typen veranderingen (modificaties), waarmee de toegankelijkheid van genen voor expressie kunnen worden gereguleerd, zoals bijvoorbeeld (de)methylering en (de)acetylering.

Epigenetische herprogrammering pakket van epigenetische modificaties die een cel instructies geven om een ander programma naar een bepaalde celtype te volgen.

Euchromatine genetisch actieve regio van de chromosomen.

Fenotype uiterlijke verschijningsvorm van een individu als resultaat van de interactie van omgeving en genotype.

Gen erfelijke eenheid bestaande uit een specifiek stukje DNA, met een regulerend gebied (de

promotor) gevolgd door de sequentie dat codeert voor een functioneel stukje RNA dat uiteindelijk een eiwit kan vormen. Genen bepalen op die manier hoe een organisme eruit ziet en functioneert. Genen kunnen verschillende varianten hebben, die dominant of recessief kunnen zijn.

Genexpressie proces waarin een gen afgelezen en vertaald wordt en zich uit in het fenotype.

Genotype genetische opbouw van een individueel organisme.

Genoom totale erfelijk materiaal van een organisme.

Heterochromatine dicht opeengepakte chromatine met geen of nauwelijks genetische activiteit.

Histon specifieke eiwitten die samen met het DNA in de celkern het chromatine vormen. Histonen dienen als bouwsteen voor de nucleosomen.

Histoncode hypothese dat specifiek combinaties van histonmodificaties in het chromatine leidt tot de rekrutering van enzymen die de genexpressie reguleren.

Inprenting epigenetisch fenomeen waarbij expressie van sommige genen wordt bepaald door hun ouderlijke afkomst en er dus sprake is van expressie van of alleen het moederlijke of alleen het vaderlijke allel.

Meiose type celdeling dat plaats vindt bij de vorming van de geslachtscellen en waarbij het aantal kopieën van de chromosomen wordt gehalveerd (van twee per cel, naar een per cel).

Meristeem groep van stamcellen, waarmee vaatplanten kunnen aangroeien. Er wordt onderscheid gemaakt tussen primair en secundair meristeem.

Metabolieten stofwisselingsproducten.

Methylering/demethylering chemisch proces waarbij methylgroepen aangebracht worden aan of verwijderd worden van het DNA en waarmee de genexpressie kan worden geregeld.

Mitochondriën energiefabriekjes van de cel, gelegen buiten de celkern en bevatten eigen DNA

Mitose type celdeling van lichaamscellen, waarbij de twee dochtercellen genetisch en epigenetisch identiek zijn aan de moedercel.

Mutatie verandering van het erfelijk materiaal

Nucleosoom een eenheid van histonen omwikkeld met DNA van een chromosoom

Nucleotide op het DNA (en RNA) zich herhalende eenheid van een nucleine zuur, bestaande uit een base, een suiker en een fosfaat groep.

Pluripotente stamcel cel die in staat is zich te ontwikkelen tot ieder van de weefsels van een organisme.

Promotor regulerend gedeelte van een gen, die als herkenningsplaats dient voor enzymen die genexpressie reguleren.

Recessief gen gen dat alleen in de homozygote vorm (twee gelijke allelische varianten van hetzelfde gen zijn aanwezig) tot uiting komt.

RNA ontstaat na transcriptie van DNA.

Transcriptie proces waarbij DNA wordt overgeschreven naar RNA.

Translatie proces waarbij RNA wordt vertaald in eiwit.

Transposon (of retrotransposon) mobiel stuk DNA dat in staat is zich te repliceren en zich elders in het genoom te nestelen.

Zygoot bevruchte eicel.

Auteurs

Dr. Siroon Bekkering, universitair docent immunologie , afdeling interne geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen.

Dr. ir. Annekatrien Boel, postdoctoraal onderzoeker bij het Ghent Fertility And Stem cell Team (G-FaST), Universiteit Gent, België.

Dr. Mirte Bosse, universitair docent fokkerij en genomica, Wageningen University & Research.

Prof. dr. Susana Chuva de Sousa Lopes, hoogleraar ontwikkelingsbiologie van de mens, Leids Universitair Medisch Centrum.

Dr. Lucia Clemens-Daxinger, universitair hoofddocent bij de afdeling Humane Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum.

Prof. dr. Joep Geraedts, emeritus hoogleraar genetica en celbiologie, Universiteit Maastricht, lid van de Raad van Advies van stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Dr. ir. Astrid van de Graaf, freelance wetenschapsjournalist en eindredacteur bij stichting Biowetenschappen en Maatschappij en De Ingenieur.

Prof. dr. Ben Hamel, emeritus hoogleraar klinische genetica, Radboudumc, Nijmegen en voormalig bestuurslid van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.

Prof. dr. Bas Heijmans, hoogleraar populatie epigenetica, afdeling biomedische datawetenschappen, Leids Universitair Medisch Centrum.

Prof. dr. Björn Heindryckx, hoogleraar reproductieve geneeskunde, Universiteit Gent, België.

Prof. dr. Kristien Hens, onderzoeksprofessor bioethiek, departement wijsbegeerte, Universiteit van Antwerpen.

Ir. Sipke Joost Hiemstra, directeur Centrum voor Genetische Bronnen Nederland (CGN), Wageningen University & Research.

Prof. dr. Tjitske Kleefstra, hoogleraar klinische genetica en psychopathologie zeldzame syndromen, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen en TOPGGZ centrum voor neuropsychiatrie Vincent van Gogh, Venray.

Dr. Julie Lamy, onderzoeker Centrum voor Genetische Bronnen Nederland (CGN), Wageningen University & Research.

Prof. dr. Fred van Leeuwen, hoogleraar cellulaire epigenetica, Universiteit van Amsterdam en afdeling genregulatie, Nederlands Kanker-instituut.

Milou Cecilia Madsen MSc, MD-PhD kandidaat bij Amsterdam UMC Locatie VUmc

Dr. Ole Madsen, universitair hoofddocent dierwetenschappen, Wageningen University & Research.

Prof. dr. Marcel Mannens, emeritus hoogleraar genoomdiagnostiek in het bijzonder de epigenetica van ziekten, Amsterdam UMC , Universiteit van Amsterdam.

Dr. ir. Hendrik Marks, universitair docent moleculaire biologie, Radboud Universiteit (RU) Nijmegen, en opleidingsdirecteur van de RU master Medical Biology.

Prof. dr. Jos van der Meer, emeritus hoogleraar interne geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen.

Prof. dr. Kees van Oers, hoogleraar dierpersoonlijkheid, Wageningen University & Research, en senior onderzoeker evolutie van gedrag, Nederlands Instituut voor Ecologie (NIOO-KNAW).
Prof. dr. Remko Offringa, hoogleraar ontwikkelingsgenetica van planten en hoofd van het cluster Plant sciences, Universiteit Leiden.
Prof. dr. Marianne Rots, hoogleraar moleculaire epigenetica, Universitair Medisch Centrum Groningen.
Prof. dr. Bart P.F. Rutten, hoogleraar psychiatrie, vakgroep psychiatrie & neuropsychologie, School for mental health and neuroscience, Maastricht Universitair Medisch Centrum.
Prof. dr. Eline Slagboom, hoogleraar moleculaire epidemiologie en sectiehoofd van de afdeling moleculaire epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum.
Dr. Michael F. Seidl, universitair docent evolutionaire genomics van schimmels, Universiteit Utrecht.
Dr. Frank van Steenbeek, universitair hoofddocent genetica, Faculteit diergeneeskunde, Utrecht Universiteit/Universitair Medisch Centrum Utrecht.
Prof. dr. ir. Henk Stunnenberg, hoogleraar moleculaire biologie, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht.
Prof. dr. Jurriaan Ton, hoogleraar omgevingssignalering bij planten, School of Biosciences, University of Sheffield, UK.
Dr. Philippine Vergeer, universitair hoofddocent plantenecologie en natuurbeheer, Wageningen Universiteit.
Dr. Koen Verhoeven, senior onderzoeker, afdeling terrestrische ecologie, Nederlands Instituut voor Ecologie (NIOO-KNAW), Wageningen.
Prof. dr. Michiel Vermeulen, hoogleraar moleculaire biologie en directeur RIMLS-Science instituut, Radboud Universiteit Nijmegen.
Juliette de Vries, Masterstudent Medical Biology, Radboud Universiteit Nijmegen.

Illustratieverantwoording

Cover: iStockphoto

Jesse De Meulenaere: p. 3
Museum Boerhaave, fotografie: Dennis van de Water / dvdwphotography.com:
p. 4, 6-7, 14-15, 28-29, 46-47, 70-71, 87
Depositphotos: p. 13
Randy Jirtle and Dana Dolinoy / Wikimedia Commons (CC BY 3.0): p. 19
iStockphoto: p. 25, 62 r, 74, 83
Gebaseerd op schets van Veronica Della Chiara en Lucia Clemens-Daxinger: p. 30
Annekatrien Boel: p. 33
Gebaseerd op schets van Mirte Bosse: p. 35
Biosphoto / Imageselect: p. 36 rb
Dreamstime: p. 36 lo
Enrico Coen / John Innes Centre, Norwich: p. 39 (l, r)
Gebaseerd op schets van Mirte Bosse en Koen Verhoeven: p. 42
Fred van Leeuwen. De foto's zijn gemaakt met hulp van Lenny Brocks: p. 44 (b, o)
Gebaseerd op schets van Fred van Leeuwen: p. 45
Maria Platt-Evans / Science Photo Library / ANP Foto: p. 48
Gebaseerd op schets van Juliette de Vries, Henk Stunnenberg en Hendrik Marks: p. 51
Gebaseerd op schets van Jos van der Meer en Siroon Bekkering: p. 53, 54
Foto mej. T. Bosscher / Collectie NIOD: p. 56
Sophie Groene, met toestemming van de ouders: p.58 (l, r)
Adobestock: p. 60, 62 l
Schmidbauer / Blickwinkel / Alamy Stock Photo / Imageselect: p. 63 l
Wildlife GmbH / Alamy Stock Photo / Imageselect: p. 63 r
Gebaseerd op schets van Jurriaan Ton: p. 65
Gebaseerd op schets van Michael Seidl: p. 68
Gebaseerd op schets van Marianne Rots: p. 72, 73
David Poller / ZUMA Wire / Alamy Live News / Imageselect: p. 75
Kees van Oers: p. 76
Gebaseerd op schets van Remko Offringa: p. 78
Philippine Vergeer: p. 84 (l, r)

Dit cahier is mede tot stand gekomen door:

In dit nummer:

- Wat is epigenetica?
- De invloed van leefstijl over generaties heen
- Wat heeft epigenetica met ziekten te maken?
- Waarom zijn planten de grootmeesters van de epigenetica
- Zijn dieren te veredelen met hulp van epigenetica
- Nieuwe epi-medicijnen tegen kanker

REDACTIECOMMISSIE
Mirte Bosse
Susana Chuva de Sousa Lopes
Joep Geraedts
Ben Hamel
Michiel Vermeulen

REDACTIE
Astrid van de Graaf

Elke cel in ons lichaam bevat hetzelfde DNA, toch ziet een hartcel er anders uit dan een levercel en functioneert die anders. Hoe dat komt? Dat is het werk van de epigenetica. Het 'systeem' dat onze genetische informatie opgeslagen in het genoom beheert en gebruikt. Dit proces begint al tijdens de ontwikkeling van de bevruchte eicel in de baarmoeder DNA wat nodig is, wordt toegankelijk, DNA wat niet nodig is, wordt zorgvuldig ingepakt en weggestopt.

Het milieu en iemands dieet en levensstijl kunnen invloed hebben op deze epigenetische afstelling en daarmee op de gezondheid in het later leven. Zelfs nog op de gezondheid van generaties daarna. Zo bevindt de epigenetica zich in het gebied van de aloude discussie over *nature* en *nurture*.

In dit cahier beschrijven wetenschappers de belangrijkste epigenetische processen bij mens, dier, plant en micro-organismen. Processen die een rol spelen tijdens de normale ontwikkeling, veroudering, bij ziekten en genezing. De toekomst zal uitwijzen hoe deze kennis van de epigenetica tot nieuwe behandelingen kan leiden bij ziekten en het weerbaar maken van planten en dieren.

BEKIJK DIT THEMA OP ONZE WEBSITE

bio wetenschap+ maatschappij

9 789493 232051 >