

Voordrachten

Genomics, (r)evolutie in de klinische chemie?

G.-J.B. van OMMEN

Het Humane Genoom Projekt is gericht op het beschrijven van al onze 30.000-50.000 genen. Dit levert ons het biologische equivalent op van de Anatomische atlas van Vesalius in de geneeskunde (1543) of het Periodiek Systeem van Mendelejev uit de scheikunde van medio vorige eeuw, maar nu van onze genen. Als het ware een 'periodiek systeem' van de biologie. Geen mens zou zich vandaag de scheikunde kunnen voorstellen zonder periodiek systeem, of de geneeskunde zonder anatomie.

Waar de genenvorserij uiteindelijk toe zal leiden is dat we door het toegenomen inzicht in onze risicofactoren betere 'managers van onze gezondheid' kunnen worden. Het onderscheid tussen 'goede genen' en 'slechte genen' is niet zwart-wit. Iedereen draagt vele erfelijke risico's. Of die eruit komen hangt sterk af van onze leefstijl en de kans is groot dat we daar beter mee omgaan als we die risico's ook beter kunnen inschatten.

Deze ontwikkelingen bieden ook grote mogelijkheden voor een effectiever gebruik van medicijnen. De nu nog vaak onbegrepen verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen van geneesmiddelen berusten hoogstwaarschijnlijk ook op erfelijke verschillen in opname en metabolisme van medicijnen. Het ophelderen hiervan zal leiden tot een meer doelmatige en persoonsgerichte behandeling, met minder bijwerkingen en veel minder verspilling door gebruik van onwerkzame of zelfs nadelige middelen.

De doorbraken in het DNA-onderzoek hebben momenteel een enorme invloed op het vakgebied van de genetica. Deze ontwikkelingen zullen binnenkort wijdverspreid gaan doorklinken, vanuit de biologie naar de geneeskunde en gezondheidszorg, en van daaruit, via de toegenomen preventieve en therapeutische keuzemogelijkheden, naar het hele maatschap-

pelijke bestel. Aan het eind van de jaren tachtig werd besloten tot een integrale benadering van ons erfgoed, het Humane Genoom Project. Dit omvat het genetisch karteren en fysisch kloneren van al het DNA in onze chromosomen, het localiseren en identificeren van alle 30.000-50.000 daarop voorkomende genen (of in elk geval het overgrote merendeel daarvan) en tenslotte het ophelderen van de totale humane DNA-volgorde van 3 miljard bouwstenen (baseparen). Dit project heeft een sterke stimulans gegeven aan het ontwikkelen van geavanceerde DNA-technieken, met als gevolg een spectaculaire versnelling van het ophelderen van de oorzaken van erfelijke ziekte. Vrijwel alle belangrijke, veel voorkomende erfelijke ziekten (zo'n 150-200) en een groot aantal zeldzamere ziekten, in totaal ca. 1500, zijn inmiddels herleid tot hun defecte gen. Veelal zijn ook de oorzakelijke mutaties gevonden. Dit heeft grote waarde gehad voor een beter inzicht in het ziekteproces en betrouwbare diagnostiek.

In deze speurtocht op het grensvlak tussen het basisonderzoek en de kliniek zijn velerlei nieuwe genetische mechanismen ontdekt, waarvan de rol bij de menselijke pathologie op geen enkele andere manier naar boven zou zijn gekomen. De verdere studie van deze processen heeft het fundamentele genetische inzicht aanzienlijk verdiept. Ook heeft deze wereldwijde voortgang geleid tot een beter begrip van de verbanden tussen moleculaire stoornissen in de genen en functionele stoornissen in cel, orgaan en organisme. Dit verband, de zg. 'genotype-fenotype'-correlatie, is niet alleen van groot belang voor een optimale counseling van patienten en hun familie, maar ook om te zijner tijd de juiste groepen te kunnen definiëren voor therapeutische en preventieve trials op basis van nieuw verworven genetische en/of farmacologische inzichten.

Anderzijds zijn veel aspecten van die genotype-fenotype-relatie nog onbegrepen. Zelfs bij eenvoudige monogene ziekten als taaislijmziekte (CF) en Duchenne-spierdystrofie, spelen modificerende invloeden van andere genen een grote rol in de ernst of het beloop van de ziekte. Bij veelvoorkomende multifactoriële aandoeningen, zoals hart- en vaatziekte, hypertensie, reuma, migraine, Parkinson en Alzheimer, vele vormen van kanker en zelfs infectieziekten, is

Leids Universitair Medisch Centrum

Voordracht gehouden te Lunteren op 25 april 2002 tijdens het 55^e Congres van de NVKC

Correspondentie: Prof. dr. G.-J.B. van Ommen, hoofd afd. Humane Genetica, Centrum voor Humane en Klinische Genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Wassenaarseweg 72, 2333 AL Leiden.
email: gjvo@lumc.nl

sprake van een complexe wisselwerking tussen variante vormen van vele genen en tussen deze genvarianten en de omgeving (met name leefstijl en voeding). Ook na het ophelderen van het genoom vergt het begrip van deze complexe interacties nog een lange periode van onderzoek naar functies en interacties van de producten van onze genen: de eiwitten die het werk in onze cellen verrichten. De resultaten hiervan zullen uiteindelijk leiden tot heel andere voorspellende mogelijkheden dan bij monogene aandoeningen, meer in de trant van: ALS iemand die-en-die varianten heeft van 'deze' genen, EN hij heeft die-en-die varianten van een 'andere' set genen (of juist niet), DAN heeft hij een verhoogde/verlaagde kans op migraine/hoge bloeddruk/etc. Iedereen zal in verscheidene klassen van hoger en lager risico voor diverse aandoeningen vallen, waarbij het werkelijk optreden van de klachten (en de leeftijd waarop!) nog verder beïnvloed wordt door het bezit van weer andere genen en het al of niet aanhouden van een aangepaste leefstijl.

Een 'eenvoudig' voorbeeld: Roken verhoogt sterk het risico op longkanker. Toch praten verstokte rokers dit vaak weg met de verwijzing naar een familielid of kennis die op z'n tachtigste, na zestig jaar ketteroken, nog kwiek door het leven fietst. Welnu: waarschijnlijk zijn er inderdaad een aantal 'beschermende' genen en is die persoon daarmee toevallig goed bedeed. De meesten zullen dit geluk echter niet hebben. Anderzijds, naast beschermende genen zijn er ook extra-risico-genen. De meesten van ons zullen een mengsel van beide hebben, terwijl enkelen juist heel ongunstig bedeed zullen zijn. Die kunnen dus maar beter zo ver mogelijk bij de rook vandaan blijven, zelfs bij die van anderen. Eenzelfde verhaal is te bedenken voor overgewicht en hart- en vaatziekten en vele andere leefstijl-gebonden aandoeningen. Als deze en vele andere factoren beter uitgezocht zijn, is het aannemelijk dat mensen -door een betere 'uitsplitsing' van het risico- wel degelijk tot gedragsveranderingen komen, terwijl men zich nu nog niet voldoende aangesproken voelt door het globale risico. Kortom, deze mogelijkheden zouden de mens meer houvast bieden, en een sterkere prikkel vormen om een goed 'manager' te worden van de eigen gezondheid.

Met de opkomst van automatisering (robotics in het laboratorium), miniaturisering en nanotechnologie (de "DNA-chip": glasplaatjes van enkele cm² met tienduizenden verschillende groepjes DNA-strengen erop bevestigd (als het ware als bloembedden), en de exponentiële groei van de bioinformatica (o.a. genoom-, gen- en eiwitdatabases op Internet), staan we aan de vooravond van een enorme schaalvergroting van de informatieverzameling en -interpretatie. Het onderzoek naar onze biologie, en daaropvolgend het ontwikkelen van gerichte interventie en preventie, staat een ongekende bloeitijd te wachten. Dit geldt niet alleen voor erfelijke ziekten, kanker en multifactoriële aandoeningen, maar zelfs voor infectieziekten en traumatologie (bijvoorbeeld versnelling van wondgenezing).

Een van de belangrijkste inzichten die het genoomproject ons gebracht heeft, is wel de opmerkelijke overeenkomst (homologie) tussen de genen van zelfs zeer ver verwijderde organismen als gist, lagere dieren en de mens. Een groot deel van de verschillen in aantallen genen tussen gist (7500), lagere dieren (ca. 15.000) en de mens (30-50.000) is terug te voeren op enkele verdubbelingen van ons hele genoom. De basisfuncties van de eukaryote cel waren al heel vroeg in de evolutie aanwezig. Door die verdubbelingen werd er wel steeds meer verscheidenheid en taakverdeling - en dus een hogere organisatiegraad - mogelijk: van heel veel belangrijke eiwitten waarvan gist er één heeft, heeft de mens er vier, met deels overlappende functies. En het blijkt dat de functie van veel eiwitten tussen mens en gist zo sterk bewaard zijn gebleven, dat menselijke eiwitten de taak van het overeenkomstige eiwit in gist nog steeds kunnen overnemen.

Voorafgaand aan de diepere inzichten, hebben deze ontwikkelingen ook een groot effect gehad op de kracht en precisie van de diagnostiek. Goede diagnostiek is zelfs vandaag de dag, aan het begin van inzicht in de samenhangen, een van de klinisch meest belangrijke verworvenheden van de genetica. Voor veel van de monogene erfelijke aandoeningen is een 70-90% gevoelige en meestal bijna 100% betrouwbare diagnostiek mogelijk, vaak zelfs binnen enkele dagen. De technologie ondergaat nog steeds een razendsnelle ontwikkeling en de tijd is nabij, dat men op één glazen plaatje van 2x2 cm (de 'DNA'-chip) vele honderden mutaties kan bepalen in desnoods meerdere genen tegelijk, als men weet dat die allemaal bij eenzelfde ziektevraag betrokken kunnen zijn. Op den duur bieden deze snelle en hooggevoelige methoden ook nieuwe perspectieven, bijvoorbeeld voor een zeer doelmatige screening op dragerschap van een aantal frequente, ernstige, recessieve aandoeningen zonder gezondheidsgevolgen voor de dragers (zoals bij taaislijmziekte, spinale spieratrofie en PKU).

De enorme kracht van deze methodieken baart echter ook zorgen. Zeker op kortere termijn moet het assimilatievermogen van de maatschappij voor al deze voortgang niet worden overschat. Het is van primair belang om op een verstandige manier om te gaan met de ontwikkelde en nog te ontwikkelen opties in erfelijkheidonderzoek en diagnostiek. In veel Westerse landen is de maatschappelijke discussie over de voor- en nadelen van genetische screening nog in volle gang. Elders is deze afwezig of nog maar nauwelijks begonnen. Op het gebied van het patiënten- en familieonderzoek tekent zich in de Westerse maatschappijen levensgroot de dreiging af van maatschappelijke ongelijkheid en stigmatisatie op het gebied van verzekering en werkgelegenheid. Zou het niet al te bitter zijn, als juist die groeperingen in de maatschappij, die het meeste te winnen hebben van de ontwikkelde keuzemogelijkheden en counseling: de risicodragers en hun familieleden (zij die vaak het

hardst hebben meegewerkt aan het onderzoek en voor wie de verbeterde opties met name bedoeld zijn), het meest geschaad worden in hun privacy en economische levensomstandigheden, als zij metterdaad van de ontstane mogelijkheden gebruik zouden maken?

Tot dusverre hebben de verzekeringsmaatschappijen in Nederland zich redelijk responsief opgesteld ten aanzien van de genetische problematiek. Het al jaren operationele moratorium heeft Nederland een goede naam gegeven in de omringende landen en wordt in verscheidene Europese landen opgevolgd, met strenger tot soepeler varianten. Anderzijds, hoort men toch niet steeds vaker dat deze policy niet vol te houden is in de toekomst, als steeds meer onderzocht kan worden en velen tot dit soort preventief-voorspellend onderzoek zullen overgaan? Dit berust op een misvatting. De verzekeringsmaatschappijen hoeven zich geen zorgen te maken dat ze door een strak stelsel van beperkende voorwaarden straks het grootste deel van hun cliënten van zich moeten vervreemden. Het bovenstaande geeft aan dat de voorspellende waarde van risicofactoren voor veel voorkomende volksziekten heel betrekkelijk is. Er is nauwelijks actuarisch voordeel te behalen bij een risicoclassificatie op grond van louter DNA-resultaten. Integendeel, het vertrouwder raken van de bevolking met het bestaan, de bruikbaarheid en de opsporing van risicofactoren, zal met een minder zorgelijk en meer toekomstgericht beleid van de verzekeraars veeleer kunnen leiden tot het ontstaan van een markt voor vrijwillige aanvullende verzekerneming die veel groter is dan het werkelijke risico. Deze marktvergroting kan echter alleen gerealiseerd worden in 'afwezigheid' van hindernissen als meldingsdwang van verhoogd risico en beperkende voorwaarden voor de gezochte verzekeringen. Sterker nog: gelet op de getalsverhoudingen kan uit deze aanwas moeiteloos het risico bekostigd worden van enige zelfselectie (tot dusverre nauwelijks significant) bij de veel zeldzamer monogene ziekten.

Relevante websites

www.celera.com
www.dmd.nl
www.ebi.ac.uk
www.gene.ucl.ac.uk
www.geneclinics.com
www.hugo-international.org/hugo
www.gdb.org
www.infobiogen.fr
www.lgtc.nl
www.ncbi.nlm.nih.gov/dbEST
www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
www.ornl.gov/hgmis
<http://orphanet.infobiogen.fr>

Summary

Genomics, (r)evolution in Clinical Chemistry? Ommen G-JB van. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 185-187.

The Human Genome Project, the mapping of our 30.000-50.000 genes and the sequencing of all of our DNA, will have major impact on biomedical research and the whole of therapeutic and preventive health care. The tracing of genetic diseases to their molecular causes is rapidly expanding diagnostic and preventive options. The increased insights into molecular pathways, gained from high throughput "functional genomics", using DNA- and protein-chip approaches and specially-designed animal-model systems, will open great perspective for pharmacological and genetic therapies. Powerful bioinformatics and biostatistics will further improve our pattern recognition and accelerate progress. A rapidly expanding area of high expectations is that of "pharmacogenomics": the design of more effective drugs with lower toxicity, through tailoring of drug treatment to individual, genetically-determined differences in drug metabolism. Not only will this reduce the cost of health care through decrease of adverse drug reactions, but a better stratification of populations will also provide more statistical power more upstream in drug trials. However, the optimal benefits from the current explosion of 'data mining' will only be realised when the basic data are made and kept publicly accessible, while at the same time safeguarding the protection of intellectual property arising from downstream inventions. This is one of the goals of HUGO, the international Human Genome Organisation, established 10 years ago to assist coordinating data acquisition and exchange and societal implementation of the genome project. Additional points of attention in this historic endeavour are the prevention of stigmatisation and discrimination and the safeguarding of a worldwide balance in the contribution by - and benefits to- different populations, while respecting the diversity in cultures and traditions.