

An abstract painting of a landscape. The top half is dominated by a vibrant blue sky, rendered with horizontal brushstrokes. Below the sky, a dark blue rectangular shape, possibly a building or a field, is visible. The lower two-thirds of the painting consist of various shades of green and yellow-green, representing fields or a forest. These areas are defined by dark, expressive lines that suggest boundaries or paths. The overall style is expressive and somewhat somber due to the color palette.

Gen en Omgeving

Oratie Marike Boezen

Gen en Omgeving

**Rede uitgesproken
bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Genetische epidemiologie
van chronische luchtwegaandoeningen
aan de Rijksuniversiteit Groningen
op dinsdag 22 september 2009**

**door
dr. H.M. Boezen**



umcg



**rijksuniversiteit
groningen**

Omslag Hennie Boezen 'Madeira' 1998

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Astma en COPD zijn veelvoorkomende chronische respiratoire aandoeningen. Astma kenmerkt zich door luchtwegontsteking en aanvallen van reversibele luchtwegobstructie. COPD wordt gekenmerkt door progressieve chronische luchtwegobstructie en verlies van longfunctie en longweefsel. Beide ziekten komen in bepaalde families vaker voor en blijken dan ook een genetische basis te hebben. Sommige mensen hebben een genetische gevoeligheid voor het ontwikkelen van astma of COPD waardoor ze na blootstelling aan omgevingsfactoren als bijvoorbeeld actief of passief roken of luchtverontreiniging het ziektebeeld ontwikkelen. Astma en COPD ontstaan dus door een wisselwerking tussen genen en omgeving en 'Gen en omgeving' is dan ook niet voor niets de titel en het onderwerp van deze rede.

Ik zal in deze rede eerst de omvang en oorzaken van astma en COPD bespreken en u vervolgens vertellen welke uitdagingen en mogelijkheden er in de komende jaren liggen om onze wetenschappelijke kennis over deze ziektes uit te breiden en toe te passen ten behoeve van preventie en behandeling. Tot slot vertel ik u mijn onderzoeks- en onderwijsplannen voor de komende jaren.

Astma

Ruim een half miljoen Nederlanders heeft astma. Dit betekent dat u allemaal een aantal mensen met astma kent. Maar mogelijk bent u zich hiervan niet bewust. Dat komt omdat de ziekte, in milde vorm en goed behandeld met onderhoudsmedicatie, niet hoeft te leiden tot zichtbare lichamelijke of andere beperkingen voor de patiënt. Toch vermijden astmapatiënten vaak situaties waarin benauwdheid kan optreden, zoals een rokerige omgeving of buiten in de mist lopen of fietsen, wat kan leiden tot luchtwegvernauwing. Ook zal bij deze groep chronische patiënten af en toe een verergering van het ziektebeeld optreden, bijvoorbeeld na een luchtweginfectie. Een dergelijke acute verergering

van het ziektebeeld kan leiden tot permanente verslechtering van de longfunctie van de patiënt. Een kleinere groep patiënten heeft een ernstige, slecht gecontroleerde vorm van astma en is wel ernstig beperkt in het dagelijks functioneren. Door de uitstekende kwaliteit van de medische zorg sterven er in Nederland nauwelijks mensen aan astma. Nederland behoort daardoor internationaal gezien tot de landen met de laagste sterfte als gevolg van astma.

Uit langlopende huisartsenregistraties blijkt dat het aantal mensen met astma tussen midden jaren '80 en 2000 flink is gestegen. Deze stijging wordt meestal toegeschreven aan gelijktijdig optredende veranderingen in leefstijl en leefomgeving in de westerse samenleving. Zo is het woonmilieu van de gemiddelde westerling drastisch gewijzigd: huizen zijn goed geïsoleerd en worden centraal verwarmd en er wordt minder geventileerd. Hierdoor is binnenshuis bijvoorbeeld de concentratie van huisstofmijt toegenomen en deze huisstofmijt is een trigger voor astma. De omgeving waaraan men dagelijks wordt blootgesteld is dus veranderd. Maar ook de eetgewoonten zijn veranderd. De moderne westerse mens eet vaker bewerkt voedsel dan vroeger, maar ook grotere hoeveelheden. Samen met de toegenomen fysieke inactiviteit van grote groepen westerlingen heeft dit gezorgd voor een overgewichtepidemie, die ook als een van de onderliggende oorzaken van de toename in astma wordt aangemerkt. De toenemende luchtverontreiniging en met name de kleine deeltjes in de lucht die afkomstig zijn van het almaar toenemende autoverkeer hebben waarschijnlijk ook bijgedragen aan de toename van astma in de westerse wereld.

Veel aandacht is de afgelopen jaren uitgegaan naar de zogeheten 'hygiënehypothese' als een alomvattende verklaring voor de toename van astma. Deze hypothese werd geformuleerd nadat onderzoek had laten zien dat het hebben van meer broertjes en zusjes gepaard ging met een verlaagde kans op het ontwikkelen van hooikoorts en eczeem,

beide allergische ziekten. Volgens deze theorie zou een kind uit een groter gezin waarschijnlijk meer infecties hebben doorgemaakt dan een kind dat in een omgeving met minder infectiedruk was opgegroeid. Bij een gebrek aan blootstelling aan infecties, micro-organismen en parasieten ontwikkelt het immuunsysteem zich mogelijk in de richting van allergische ziekten.

Hoewel de hygiënehypothese een plausibele theorie lijkt voor de toename van allergie in de afgelopen decennia, kwamen er ook studies die lieten zien dat hogere niveaus van blootstelling aan micro-organismen wel degelijk een verhoogde kans op allergie en astma geven. De hoogte van de blootstelling lijkt dus van belang. Maar hiernaast blijkt ook steeds meer dat het moment van de blootstelling, dus de leeftijdsfase waarin men wordt blootgesteld, bepalend is. Met name tijdens de zwangerschap en in de eerste jaren van het leven is het zich ontwikkelende kind extra gevoelig voor blootstelling aan sigarettenrook en luchtverontreiniging. De negatieve effecten hiervan op de longontwikkeling van het kind leiden tot een verminderde longfunctie voor de rest van het leven, zo bleek ook uit ons eigen onderzoek. Daarnaast heeft het jonge kind een nog onderontwikkeld immuunsysteem, waardoor het gevoeliger is voor prikkels uit de omgeving. Onderzoek naar de effecten van de dosis en de timing van dergelijke blootstellingen staat nog in de kinderschoenen. Het mag duidelijk zijn dat slechts langdurig onderzoek waarin grote groepen kinderen al vanaf vóór hun geboorte worden gevolgd en waarbij tevens hun woonomgeving in kaart wordt gebracht, licht kan werpen op deze ingewikkelde wisselwerking tussen timing van blootstelling en ontstaan van astma.

COPD

Schattingen op basis van huisartsenregistraties laten zien dat ongeveer 320.000 Nederlanders lijden aan COPD. COPD komt voornamelijk voor bij mensen van 55 jaar en ouder en het aantal mensen met COPD stijgt

met de leeftijd, van 8% tussen 55 en 64 jaar naar meer dan 15% boven de 75 jaar. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met de cijfers in andere westerse landen. In tegenstelling tot astma is de sterfte aan COPD relatief hoog. Circa 5% van de totale sterfte in Nederland wordt veroorzaakt door COPD en hiermee is COPD een van de meest voorkomende doodsoorzaken. Mensen met COPD hebben vaak last van kortademigheid en hoesten, een afname van de longfunctie en een slechtere conditie dan leeftijdsgenoten zonder COPD. Een COPD-patiënt kan door een slecht uithoudingsvermogen geen verre stukken lopen of fietsen en kan om die reden in een sociaal isolement terecht komen. Schattingen leren ons dat 72% van de patiënten medische zorg nodig heeft.

Het is dus duidelijk dat COPD veel voorkomt en een grote belasting vormt zowel voor de patiënt als voor zijn of haar persoonlijke omgeving en de maatschappij. Maar er is ook nog onderdiagnose van COPD. In de sterftcijfers over COPD is zeer waarschijnlijk sprake van onderrapportage omdat doodsoorzaken niet altijd volledig en accuraat worden ingevuld. Ook in de ziektecijfers over COPD is waarschijnlijk sprake van onderrapportage. Deze wordt veroorzaakt doordat COPD zich kenmerkt door een geleidelijke verslechtering van de longfunctie en het optreden van luchtwegklachten waaraan de patiënt geleidelijk went en die worden toegeschreven aan het ouder worden. Daarnaast blijkt er sprake van onderdiagnose op basis van symptomen, vooral bij vrouwen die chronisch hoesten en het opgeven van fluïmen rapporteren. Er zijn ook aanwijzingen dat met name in de jongere leeftijdsgroepen sprake is van onderdiagnose van COPD.

Door demografische ontwikkelingen als de vergrijzing en het feit dat vrouwen in de laatste decennia de rookgewoonten van mannen hebben overgenomen, zal het aantal personen met COPD verder toenemen. Het slechte nieuws is dat als we deze demografische effecten doorrekenen er in 2015 een nu al niet te vermijden toename van COPD onder

vrouwen zal zijn van 142%, en 42% bij de mannen. Het goede nieuws is echter dat de rookgewoonten in Nederland het afgelopen decennium zijn veranderd en het percentage rokers is gedaald van circa 33% in de jaren negentig naar 28% nu. Ook het aantal sigaretten dat de gemiddelde roker dagelijks opsteekt is de afgelopen jaren gedaald.

Als deze trend zich voortzet zal in de verre toekomst het voorkomen van aan roken gerelateerd COPD zowel onder mannen als vrouwen afnemen. Ontmoedigingscampagnes vanuit de overheid, maar ook het huidige klimaat waarin het roken van sigaretten als een tamelijk sneue bezigheid en verslaving wordt gezien, zullen hopelijk helpen het percentage starters onder de jeugd verder te verminderen. In de afgelopen 10 jaar blijkt het percentage rokende 10- tot 19-jarigen inderdaad te zijn gedaald en in de leeftijdsgroep waar de meeste beginners zitten, de 15- tot 25-jarigen, nam het percentage rokers af van 37% in 2001 naar 29% nu.

Al spelen erfelijke factoren ook een rol, de kans dat iemand begint met roken wordt sterk bepaald door omgevingsfactoren, bijvoorbeeld door de mate waarin het rookgedrag geaccepteerd is binnen het eigen sociale netwerk van gezin, vrienden en school. Hoeveel iemand vervolgens gaat roken wordt juist weer relatief sterk door erfelijke factoren bepaald; de gevoeligheid voor de verslavende werking van nicotine is namelijk genetisch bepaald. Ik kom hier later op terug.

De belangrijkste oorzaak van het ontstaan van COPD is dus het roken van sigaretten. Toch is het niet zo dat alle rokers COPD ontwikkelen. Er zijn ook mensen die nooit hebben gerookt en die toch COPD ontwikkelen. We denken dat deze mensen genetisch gevoelig zijn en mogelijk in reactie op blootstelling tijdens bijvoorbeeld het werk COPD ontwikkelen. In niet-westerse landen blijkt binnenshuis op houtvuur koken voor genetisch gevoelige vrouwen vaak tot COPD te leiden. Net als bij astma ontstaat COPD dus door een wisselwerking tussen genen en omgeving.

Genetische oorzaken van astma en COPD

Genetisch onderzoek naar het ontstaan van ziekten heeft een enorme vlucht genomen vanaf het moment dat de structuur van DNA bekend werd in 1953. De publicatie van de globale volgorde van het humane genoom in 2001 gaf vervolgens een enorme impuls aan het genetisch-epidemiologisch onderzoek naar de oorzaken van ziekten.

Elke humane cel bevat 46 chromosomen, 23 paar, waaronder twee geslachtsspecifieke chromosomen X en Y. Chromosomen zijn opgebouwd uit DNA. DNA bestaat uit twee gepaarde strengen chromatiden, die chemisch met elkaar zijn verbonden in een dubbele spiraal. DNA is opgebouwd uit 4 verschillende nucleotiden, die basenparen vormen op de tegenover elkaar liggende strengen chromatiden. De volgorde van de basen langs het DNA codeert voor genetische informatie. Eens per 200-500 basenparen komt variatie in de DNA-volgorde voor. De meeste genen laten dus een variatie zien in de bevolking. Variaties in genen kunnen leiden tot een verandering van de normale werking van een gen. Variaties in de volgorde die vaker voorkomen dan 1% noemt men single nucleotide polymorphisms, afgekort SNPs. SNPs zijn verantwoordelijk voor de verschillen tussen mensen en voor de verschillende manieren waarop mensen reageren op omgevingsinvloeden. De kans om een complexe ziekte als astma of COPD te ontwikkelen is afhankelijk van een samenspel van SNPs met elk een klein effect, die onder invloed van omgevingsfactoren het uiteindelijke fenotype bepalen.

Er zijn genen waarvan men weet dat variantdragers zéker de ziekte krijgen of een zeer sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van de ziekte. Een voorbeeld dat u allen kent is dat van phenylketonurie, een erfelijke stofwisselingsziekte. Indien uit de hielprik blijkt dat een baby de betreffende genetische variant heeft, is gelukkig eenvoudig te voorkomen dat het kind phenylketonurie ontwikkelt. Door een simpele ingreep in de omgeving van het kind, namelijk het aanpassen van de

voeding, zal de genetische aanleg niet tot ziekte leiden: een te vermijden gen-omgevingsinteractie dus.

Een voorbeeld van een gen-omgevingsinteractie bij het ontstaan van ernstig COPD is alpha-1-antitrypsinedeficiëntie (AATD) in relatie tot het roken van sigaretten. AATD is een sterke genetische voorspeller voor het ontstaan van ernstig COPD op relatief jonge leeftijd. SERPINA1 is het gen dat alpha-1-antitrypsine reguleert, en mensen met een afwijkende variant in dat gen hebben een sterk verhoogde kans op COPD. Indien dragers van deze variant ook nog roken, is de kans op het ontwikkelen van COPD echter nogmaals vele malen groter. Een sterke gen-omgevingsinteractie dus.

Deze voorbeelden van gen-omgevingsinteracties zijn duidelijk. Maar het komt vaak voor dat het gen en de omgevingsfactor die een rol spelen bij het ontstaan van ziekte minder duidelijk te identificeren zijn en de interactie tussen beide niet eenduidig is. De genetische variant dringt in dat geval niet zeer sterk door, en is zogenaamd laag penetrant.

Een drager van een variant in zo'n laag penetrant gen zal misschien een heel klein verhoogd risico op de ziekte hebben. Als deze persoon echter ook nog andere genetische varianten heeft die een licht verhoogd risico met zich meebrengen, en deze genen beïnvloeden elkaar in een biologisch regelmechanisme, dan kunnen deze genetische varianten gezamenlijk leiden tot een duidelijk verhoogd risico op ziekte. Er is dan sprake van gen-geninteracties. Wat zich ook kan voordoen is dat binnen één gen verschillende SNPs elkaar beïnvloeden en samen leiden tot een verhoogd risico op ziekte. Een variant in de promotorregio die de hoeveelheid eiwit dat een gen produceert reguleert, kan ervoor zorgen dat er bijvoorbeeld minder eiwit wordt gemaakt, wat alleen bij dragers van een tweede variant op dat gen tot problemen leidt.

We gaan ervan uit dat de meest voorkomende chronische ziektes een genetische basis hebben. Deze genetische basis zal, vooral bij laag penetrante genen, slechts tot ziekte leiden in combinatie met uitlokkende omgevingsfactoren. Het is daarom belangrijk te weten in welke omgeving

een patiënt of een gezonde persoon heeft verkeer. De levenslange rookexpositie van personen is meestal wel bekend. Er zijn echter waarschijnlijk ook genen die worden getriggerd door andere omgevingsfactoren dan roken, waarvan de persoonlijke blootstelling eraan veelal onbekend is of tot nu toe niet bestudeerd. Te denken valt aan de rol van voeding. Een voorbeeld van een gen-voedings-omgevingsinteractie was onze bevinding dat een genetische variatie in het GCLC-gen, een gen dat een rol speelt bij de bescherming van de long tegen vreemde deeltjes, een veel groter negatief effect op de longfunctie had bij rokers die weinig vitamine C innamen dan bij rokers met een hoge vitamine C-inname. Voor het daadwerkelijk identificeren van genen die van belang zijn bij de ontwikkeling van COPD, is het dus zeer belangrijk de diverse omgevings- en leefstijlfactoren en de woon/werkomgeving goed in kaart te brengen en prospectief te onderzoeken.

Genetisch-epidemiologisch onderzoek naar astma en COPD

Er zijn verschillende manieren om de rol van genen bij het ontstaan van chronische luchtwegaandoeningen te onderzoeken. Het belangrijkste onderscheid tussen de verschillende typen onderzoek zit in de onderzoekspopulatie die men bestudeert. Men kan genetisch onderzoek doen door middel van ofwel familiestudies of studies onder niet-verwante mensen.

Binnen een familie kan bij uitstek worden bestudeerd óf en wélk chromosomaal gebied samen overerft met de ziekte. Omdat families meer genetisch materiaal met elkaar delen dan van elkaar onafhankelijke mensen kan dit een efficiënte manier zijn om ziektegenen te identificeren.

Men kan ook genetisch onderzoek doen bij mensen die niet aan elkaar verwant zijn. Zo kan men patiënten met gezonde personen vergelijken, zogeheten patiënt-controle-onderzoek. Bij patiënt-controle-onderzoek wordt het voorkomen van varianten in genen bij patiënten vergeleken met het voorkomen van varianten bij gezonde personen. Een verschil in verdeling van genotypes kan duiden op een samenhang met de ziekte.

Men kan ook mensen uit de algemene bevolking onderzoeken. Het voordeel van genetisch onderzoek doen onder de algemene bevolking is dat je mensen onderzoekt vóórdat ze ziek worden. Je kunt dan onderzoeken of een bepaalde genetische variant waar iemand mee geboren is een verhoogde kans geeft op het krijgen van een bepaalde ziekte. Dit in tegenstelling tot de situatie waarin je patiënten met gezonde mensen vergelijkt en bij verschillend voorkomen van een genetische variant wel een verband kan laten zien maar niet per se een oorzaak-gevolgrelatie.

Meestal werden tot nu toe met name genen bestudeerd waarvan men het logisch vond dat ze een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van de ziekte. Vervolgens werd zo'n gen onderzocht op varianten en werd gekeken of deze varianten vaker voorkwamen bij patiënten dan gezonden. Dit is de kandidaat-genmethode. Een kandidaat-gen wordt gekozen omdat de functie van het gen biologisch plausibel is voor de ziekte. De keuze voor het gen is dus hypothesegedreven.

Voor COPD zijn de kandidaat-genen die het meest zijn onderzocht daarom genen die een rol spelen bij ontstekingsprocessen in de long. Ook genen die een rol spelen bij het opruimen van geïnhaleerde en in de long belande deeltjes uit sigarettenrook en luchtverontreiniging zijn logische kandidaat-genen. Ten slotte zijn ook kandidaat-genen die een rol spelen bij de opbouw van longweefsel na beschadiging vaak onderzocht.

Deze tot nu toe verrichte kandidaat-genstudies naar COPD leverden vaak tegenstrijdige resultaten op. Eén van de redenen daarvoor is dat diverse onderzoeken onder vele verschillende populaties en rassen zijn verricht, waarbij het voorkomen van de onderzochte SNPs in bepaalde genen aanzienlijk verschillend kan zijn. Een SNP dat in Japan veel voorkomt, kan daar een belangrijke oorzaak zijn van COPD maar in Nederland een rol van ondergeschikte betekenis hebben omdat het bijna niet voorkomt. Ook kan een veelvoorkomende SNP onder invloed van

verschillende blootstellingen en leefgewoonten in het ene land wel en in het andere land niet leiden tot COPD.

Een recent door ons gepubliceerde meta-analyse van alle gepubliceerde kandidaat-genstudies naar COPD liet bijvoorbeeld zien dat een vaak onderzochte genetische variant in TNF α , een gen dat een rol speelt bij ontsteking, verband houdt met COPD in Aziatische populaties maar niet in blanke populaties. Ook bleek een veelbestudeerde variant in GSTP1, een gen dat een rol speelt bij detoxificatie, beschermend te werken voor de ontwikkeling van COPD alleen in Aziatische populaties. Van de 20 genetische varianten in totaal 12 genen die we onderzochten, bleken er slechts 4 betekenisvol samen te hangen met COPD. Uit dit onderzoek bleek dat als je op systematische wijze alle goed omschreven studies naar de genetica van COPD analyseert, er eigenlijk teleurstellend weinig overblijft van de resultaten die de afgelopen 20 jaar in de wetenschappelijke literatuur zijn verschenen. Veel kandidaat-genen bleken toch niet zo duidelijk met COPD samen te hangen als eerder door andere onderzoekers was beweerd.

De soms geringe omvang van de studies, de verschillende etnische achtergronden van de onderzoekspopulaties en de daarmee samenhangende verschillen in leefstijl en woonomgeving zijn mogelijk redenen voor deze inconsistente bevindingen.

Genoombrede associatiestudies

Gegeven de besproken beperkingen van kandidaat-genstudies, maar met name omdat de kosten ervan de afgelopen jaren drastisch zijn gedaald, geldt heden ten dage de genoombrede associatiestudie als heilige graal van het genetisch-epidemiologisch onderzoek.

Genoombrede associatiestudies worden uitgevoerd met als doel nieuwe genetische varianten te identificeren die samenhangen met ziekte. In tegenstelling tot kandidaat-genbenaderingen zijn genoombrede associatiestudies hypothesevrij, omdat de merkers die over het hele genoom worden gezet slechts dienen om gebieden op dit genoom te

identificeren die samenhangen met de ziekte. De merkers zijn niet geselecteerd op grond van hun vermeende biologische functie en plausibele relatie met de ziekte.

Een genoombrede studie start met het genotyperen van een volledige set van bijvoorbeeld ruim 600.000 merkers in een relatief kleine studiepopulatie, de zogeheten identificatiepopulatie. De meest veelbelovende bevindingen worden vervolgens onderzocht in verdere fasen: in onafhankelijke, grotere onderzoekspopulaties waarbij strengere eisen worden gesteld aan de statistische significantie. Men probeert zo de in de identificatiepopulatie gevonden resultaten te repliceren. Dit is de theorie, maar in de praktijk van de genoombrede studies naar astma en COPD tot dusver wordt inderdaad wel vaak een relatief kleine identificatiepopulatie onderzocht maar worden vervolgens zeer strenge eisen aan de significantie gesteld (bijvoorbeeld $p < 1 \cdot 10^{-7}$) voor de SNPs waarvoor replicatie wordt gezocht.

Toen ik deze rede een jaar geleden plande, dacht ik op deze dag meer resultaten van genoombrede studies te kunnen bespreken. Maar voor dergelijke studies moet men veelal grote internationale samenwerkingsverbanden aangaan. Dit proces verloopt soms langzamer dan gehoopt. Op dit moment zijn daarom de resultaten van slechts drie genoombrede associatiestudies naar astma en slechts één naar COPD gepubliceerd.

De eerste genoombrede studie naar astma, uit 2007, identificeerde en repliceerde een nieuwe genetische variant, op chromosoom 17q21, die ORMDL3-expressie reguleert en invloed heeft op de eiwitten in het endoplasmatisch reticulum. De tweede studie, uit 2009, identificeerde een variant in IL1RL1, een receptor die een rol speelt bij ontstekingsreacties van het menselijke immuunsysteem. De derde studie, van afgelopen voorjaar, identificeerde twee varianten in PDE4D, een gen dat een rol speelt bij de regulering van de samentrekking van de gladde spiercellen van de luchtwegen.

De enige genoombrede studie naar COPD identificeerde twee varianten in de alpha-nicotinic acetylcholine receptor die samenhangen met COPD. De naam van dit gen doet waarschijnlijk ook bij u een belletje rinkelen: een receptor voor nicotine. De vraag die zich onmiddellijk opwierp was of dit dus wel een gen was dat verband hield met de ziekte COPD of slechts met de gewoonte om sigaretten te roken, de belangrijkste risicofactor voor COPD. Dit gen was in een eerdere genoombrede studie al met longkanker geassocieerd en blijkt ook verband te houden met nicotineafhankelijkheid. We zullen nadere analyses moeten uitvoeren om daadwerkelijk iets te kunnen zeggen over of deze genetische variant onafhankelijk of via het roken van sigaretten leidt tot een verhoogde kans op COPD. We zullen dit onder andere in ons eigen Vlagtwedde/Vlaardingen cohort bestuderen, waarin rookgewoonten en longfunctie over een periode van 25 jaar zijn gevolgd bij duizenden mensen.

Zouden de verschillen in omgeving kunnen verklaren waarom uit de verschillende genoombrede studies naar astma evenzoveel verschillende genetische varianten naar voren komen? We zullen hoe dan ook in de toekomst onze aandacht moeten richten op het identificeren van genetische effecten in interactie met andere genetische en omgevingsfactoren, omdat deze niet kunnen worden ontdekt door gebruik van de standaard single-loci statistische testen die in de meeste genoombrede studies tot dusver zijn gebruikt.

Mede hierom is de afgelopen jaren een aantal statistische analysemethoden en softwarepakketten ontwikkeld waarin statistische interacties tussen loci kunnen worden onderzocht bij de analyse van genetische studies. Doel hiervan is biologisch informatieve loci en biologische paden leidend naar de ziekte te identificeren. Echter, de stap van de statistische interactie naar de biologische interpretatie hiervan is in de meeste gevallen nog een grote en ingewikkelde. Het analyseren van de paden waarin elkaar beïnvloedende genen in complexe interactie met elkaar leiden tot ziekte, in zogenaamde pathway analyses, zal in de toekomst een steeds belangrijker rol gaan spelen bij het ontrafelen van

ziekte-etologie. Ook zal het een steeds belangrijker rol spelen bij het kiezen van SNPs, die in een genoombrede associatiestudie zijn geïdentificeerd, voor replicatie.

Een probleem dat zich bij een dergelijke geïntegreerde analyse natuurlijk aandient, is dat we over het algemeen de blootstellingen in de omgeving niet hypothesevrij kunnen toetsen, zoals we wel de genetische data hypothesevrij kunnen toetsen.

Eén van de 10 promotieprojecten binnen mijn onderzoekseenheid zal proberen inzicht te krijgen in welke blootstellingen bijdragen aan het ontstaan van COPD: waarom ontwikkelt een minderheid van de rokers COPD en waarom ontwikkelen sommige niet-rokers ook COPD? Ligt dit alleen aan genetische aanleg of is er een interactie tussen genetische en omgevingsfactoren? Een andere onderzoekslijn, die ik met mijn collega's van het Institute for Risk Assessment Sciences uit Utrecht opzet, zal de rol van blootstellingen tijdens het werk als risicofactoren voor het ontwikkelen van chronische luchtwegaandoeningen bij genetisch gevoelige mensen onderzoeken.

Het genetisch-epidemiologisch onderzoek naar chronische luchtwegaandoeningen staat op het punt grote stappen voorwaarts te maken: de grootste genoombrede associatiestudie naar astma tot nu toe, de Europese GABRIEL-studie waarin mijn unit samen met de afdelingen Longziekten, Kinderlongziekten en Pathologie van het UMCG participeert, zal zeer binnenkort haar resultaten presenteren. De tot nu toe enige genoombrede studie op het gebied van COPD zal binnenkort gevolgd worden door resultaten van onder andere de COPACETIC-studie. Deze Europese studie wordt uitgevoerd door de afdelingen Genetica en Longziekten van het UMCG en mijn unit samen met onze collega's van het UMC Utrecht. COPACETIC zal nieuwe kennis over het ontstaan van COPD opleveren en beoogt de genetische achtergrond voor gevoeligheid voor het ontwikkelen van COPD te ontrafelen. Binnen COPACETIC worden zware rokers die luchtwegobstructie hebben

ontwikkeld vergeleken met zware rokers zonder obstructie. Op deze manier hopen we genen te ontdekken die samenhangen met het ontstaan van COPD zonder dat het roken van sigaretten een versturende factor is. De eerste analyses in COPACETIC bevestigden het belang van het eerder besproken nicotine-receptorgen en laten zien dat varianten in dit gen inderdaad samenhangen met COPD, onafhankelijk van de route via het roken van sigaretten. Belangrijk is ook dat er in het identificatiecohort naast longfunctiemetingen ook CT-scans van de longen zijn gemaakt, zodat ook genetische varianten die samenhangen met het COPD-fenotype emfyseem kunnen worden geïdentificeerd. Dit kan tot nieuwe inzichten leiden over de heterogeniteit van COPD en de daarmee mogelijk samenhangende verschillen in behandeling. In COPACETIC zullen we ook het effect van nieuw geïdentificeerde genetische varianten en hun voorspellende waarde voor het beloop van longfunctie onderzoeken. Dit kunnen we doen omdat we als replicatiecohorten twee langlopende epidemiologische studies hebben waarin tienduizenden mensen uit de algemene bevolking prospectief tientallen jaren gevolgd zijn, en waarvan longfunctie, rookgedrag en blootstellingen tijdens het werk gedetailleerd in kaart zijn gebracht.

Genoombrede studies zijn geschikt om veelvoorkomende genetische varianten te linken aan veelvoorkomende ziekten. Ze zijn qua opzet niet geschikt om de effecten van zeldzame genetische varianten op gezondheid te onderzoeken. Een belangrijke nieuwe ontwikkeling is de mogelijkheid om, ook binnen het UMCG bij de afdeling Genetica, de complete volgorde van basenparen van een gen of zelfs een heel genoom in kaart te brengen en te speuren naar zeldzame genetische varianten in bijvoorbeeld een groep goed omschreven patiënten. Door bij een serie patiënten een heel gen of een gedeelte van het genoom volledig in kaart te brengen, kunnen zeldzame varianten ontdekt worden die men in een genoombrede studie mist omdat ze te weinig voorkomen. Identificatie van deze zeldzame varianten en onderzoek of deze

zeldzame varianten, mogelijk in samenspel met de vaker voorkomende SNPs, een gedeelte van de nu nog onverklaarde genetische variatie in astma en COPD verklaren, is de volgende stap. Het zal u niet verbazen dat ik ook in dit type onderzoek voorstander ben van het geïntegreerd meenemen van omgevingsfactoren. Het volledig in kaart brengen van de DNA-volgorde van patiënten met een ernstige vorm van COPD die een minimaal versus een maximaal aantal jaren hebben gerookt, zou bijvoorbeeld kunnen leiden tot het ontdekken van verschillende zeldzame varianten die samenhangen met de ziekte.

De studie naar genetisch zeldzame varianten zal ons in de komende jaren mogelijk dus meer leren over de genetische basis van astma en COPD. Hiernaast zullen we ons moeten richten op het bestuderen van epigenetische processen die een rol spelen in het ontstaan van ziekte. Epigenetica duidt op omkeerbare erfelijke veranderingen in de functie van een gen die optreden zonder dat de volgorde van de basenparen van het DNA is veranderd. Epigenetica bestudeert dus hoe gen-regulerende informatie die niet in de DNA-volgorde ligt opgeslagen toch van de ene generatie op de andere wordt overgedragen. Dit betreft dus extra informatie die, aanvullend aan de genetische informatie die in het DNA gecodeerd zit, wordt doorgegeven.

Recente studies laten zien dat epigenetische regulaties mogelijk de complexe interacties tussen gen en omgeving bij het ontstaan van astma bevorderen. Het variabele verloop van astma, waaronder het optreden en afnemen van symptomen, zou een resultaat kunnen zijn van epigenetische veranderingen zoals DNA-methylering en veranderingen in chromatiden na vroegere ongunstige blootstellingen. Experimentele studies laten zien dat DNA-methylatie van genen die een rol spelen bij de ontwikkeling van de immuunrespons kan sturen naar, of juist weg van, een allergisch fenotype. Een mogelijk epigenetisch effect is bijvoorbeeld de bij zwangere vrouwen gevonden positieve relatie tussen de hoeveelheid verkeersgerelateerde hydrocarboon in de placenta en de kans dat een kind astma krijgt. Het ontdekken van dergelijke

epigenetische fenomenen zal in de toekomst mogelijk een gedeelte van de complexe puzzel van gen-omgevingsinteracties verklaren. Maar dit onderzoeksveld zal zich de komende jaren in goed opgezette experimentele studies moeten ontwikkelen. Duidelijk zal moeten worden of het omgevings-epigenetisch onderzoek de grote vragen over bijvoorbeeld de invloed van dosis en timing van blootstellingen op de ontwikkeling van astma zal kunnen beantwoorden.

Epidemiologie binnen het UMCG

Het is voor de jongere garde hier aanwezig wellicht niet goed voor te stellen, maar er is een periode geweest waarin er geen afdeling Epidemiologie was binnen het UMCG. Wel waren er groepen die zich bezighielden met epidemiologisch onderzoek, data-analyse en het bieden van methodologische en statistische ondersteuning aan andere onderzoeksgroepen binnen het UMCG, maar deze opereerden qua onderzoeksfocus, financieringsstructuur, werkcultuur en ook in letterlijke zin op enige afstand van elkaar. Met de benoeming van Ronald Stolk als hoogleraar Klinische Epidemiologie en voorzitter van de op te richten afdeling Epidemiologie kwam er een eind aan deze onwenselijke situatie. Door de oprichting van een afdeling konden de diverse epidemiologische onderzoeksgroepen werken aan het uitbouwen en versterken van hun eigen onderzoeklijnen en vond er gaandeweg uitbreiding plaats naar nieuwe onderzoeksgebieden.

De afdeling Epidemiologie organiseert en verzorgt onderwijs binnen het reguliere onderwijscurriculum van de Faculteit Medische Wetenschappen. Als coördinator onderwijs van de afdeling Epidemiologie en als lid van de faculteitsbrede Commissie Omgaan met Wetenschap ben ik sterk betrokken bij het onderwijs aan de bachelor- en masterstudenten Medische Wetenschappen. We proberen de studenten het opzetten, uitvoeren en interpreteren van medisch wetenschappelijk onderzoek bij te brengen, met nadruk op de methodologische en data-analysetechnische aspecten die daarmee samenhangen. Het vak

epidemiologie zit dus verweven door het hele curriculum, maar met name in de blokken 'Omgaan met wetenschap'. Omgaan met wetenschap is een van de zeven 'bekwaamheden' die de huidige studenten Medische Wetenschappen zich eigen moeten maken om het vak van dokter later goed te kunnen uitoefenen. Ik wil me de komende jaren, samen met mijn collega's, blijven inzetten voor het geven van goed onderwijs in de epidemiologie, methodologie van onderzoek en medische statistiek. Het nieuw te formuleren curriculum, waarin het concept Healthy Ageing, waarover later meer, een nadrukkelijke plaats gaat krijgen, is een mooie aanleiding om te proberen de epidemiologie en wetenschappelijke vorming nog sterker geïntegreerd in het curriculum te verweven.

De afgelopen jaren heb ik internationale workshops georganiseerd voor Europese partners in het GABRIEL project, waarin theorie en praktijk van genetisch-epidemiologisch onderzoek en data-analyse werd gedoceerd. Het UMCG beschikt over uitstekende practicum- en computerfaciliteiten waardoor een grote groep studenten tegelijkertijd complexe data-analyses kan uitvoeren op grote genetisch-epidemiologische databestanden, en mijn onderzoekseenheid heeft de menskracht en expertise om deze practica te begeleiden. We hebben samen met de collega's van Genetische epidemiologie een succesvolle Engelstalige cursus genetisch-epidemiologisch onderzoek en data-analyse opgezet voor de PhD-studenten binnen het UMCG. Hieraan namen ook studenten van elders in het land en uit het buitenland deel. Mijn streven is in de komende jaren het Engelstalige postdoctorale onderwijs in de genetische epidemiologie samen met mijn collega's verder uit te breiden, zodat het UMCG op de middellange termijn een nationaal en internationaal erkend expertisecentrum zal zijn op het gebied van onderwijs in genetisch-epidemiologisch onderzoek en data-analyse.

Epidemiologie in Nederland

Ten aanzien van het vak epidemiologie zijn er de afgelopen jaren belangrijke ontwikkelingen geweest met betrekking tot professionalisering en scholing. Men kan zich via de Vereniging voor Epidemiologie registreren als epidemioloog A, registratie op Master of Science-niveau, of epidemioloog B, op postdoctoraal niveau als senior onderzoeker. Doelstelling van de registratie is wetenschappelijk gevormde en in de praktijk geschoolde epidemiologen te registreren die kunnen functioneren in het epidemiologisch onderzoek, in de advisering of in de beleidsvoorbereiding rond volksgezondheidsproblemen. Deze registratie is de afgelopen jaren in het wetenschapsveld gaan gelden als een garantie voor de kwaliteit van expertise en kennis van een geregistreerd epidemioloog.

De invoering van het bachelor-master systeem binnen de Nederlandse universiteiten en de toenemende diversiteit in vooropleidingen van Nederlandse en buitenlandse studenten maakten een meer expliciete omschrijving van de kwalificatie-eisen met betrekking tot medisch-biologische en epidemiologische kennis en scholingsduur noodzakelijk. Tijdens mijn voorzitterschap van de Vereniging voor Epidemiologie heeft het bestuur samen met de Commissie van Toezicht en Beoordeling en de opleiders Epidemiologie daarom nieuwe registratie-eisen geformuleerd. Ook werd besloten alle universitaire epidemiologie-opleidingen door een visitatiecommissie te laten toetsen aan de nieuwe registratie-eisen. Deze visitatiecommissie, waarin ik met een aantal hier in de zaal aanwezige collega-epidemiologen zitting heb, zal cyclisch de epidemiologie-opleidingen visiteren. Hoewel de epidemiologische opleidingen in Nederland uitstekend zijn, zal deze permanente inter-collegiale toetsing ervoor zorgen dat ook in de toekomst de scholing van epidemiologen aan duidelijke criteria blijft voldoen, zodat het vak epidemiologie blijft staan voor een voor ieder duidelijk omschreven expertise en bekwaamheid.

De nabije toekomst en mogelijkheden

Het belang van het genetisch-epidemiologisch onderzoek dat ik in de komende jaren zal uitvoeren, ligt in het vergaren en vergroten van kennis rond de biologische paden waarlangs astma en COPD ontstaan. Deze paden worden door genetische factoren en omgevingsfactoren bepaald. Een belangrijk resultaat van dergelijk onderzoek kan zijn dat identificatie van genetische varianten die samenhangen met astma of COPD en het screenen van mensen daarop, van waarde zal blijken te zijn bij de primaire preventie van ziekte, dus zal bijdragen aan het voorkómen ervan. We verwachten dat iemand die weet drager te zijn van een genetische variant die bij roken een vele malen hogere kans geeft op het ontstaan van COPD, eerder zijn rookgewoonten zal opgeven. Actieve leefstijlinterventie bij specifieke, genetisch gevoelige mensen zal op die manier leiden tot primaire preventie van chronisch respiratoire aandoeningen.

Een tweede resultaat dat kan voortkomen uit het geplande onderzoek is dat het identificeren van biologische, causale routes zou kunnen leiden tot identificatie van therapeutische doelen en de ontwikkeling van specifieke therapeutische middelen. Idealiter zou het hier geschetste genetisch-epidemiologisch onderzoek kunnen leiden tot het identificeren van individuele patronen van genetische gevoeligheid voor het krijgen van chronische luchtwegaandoeningen en zou zo'n individueel genetisch profiel aanleiding kunnen geven tot persoonsgebonden ziektemanagement.

Het UMCG heeft gekozen voor een focus op gezond ouder worden binnen onderzoek, in de klinische zorg en preventie, en in de opleidingen. Het verouderingsgerelateerde onderzoek is bijeengebracht in het UMCG Institute for Healthy Ageing. Om te onderzoeken hoe het komt dat sommige mensen gezond oud worden en anderen niet, of zelfs meerdere ziekten tegelijkertijd ontwikkelen, is het ambitieuze onderzoek LifeLines opgezet. In LifeLines zullen 165.000 mensen ten minste dertig jaar lang worden gevolgd: 30.000 vrijwilligers tussen de dertig en vijftig

jaar oud, hun partners, hun ouders en hun kinderen. Door zowel de genetica als de omgevings- en leefstijlfactoren binnen deze families uitvoerig in kaart te brengen, kan de rol van genen, de rol van leefstijl en omgeving en de wisselwerking tussen gen en omgeving bij het gezond ouder worden nauwkeurig bestudeerd worden. Identificatie van ziekmakende factoren zal kunnen leiden tot het vermijden van deze factoren en daardoor mogelijk tot preventie van ziekte. Ook zullen we kunnen onderzoeken of er voor bepaalde chronische ziekten wellicht een gezamenlijke genetische basis is – ook een recente onderzoeksfocus binnen het UMCG. Het idee hierachter is dat er een beperkt aantal genen zijn die een verhoogde kans geven op verschillende ziekten. De omgeving waarin iemand opgroeit zou dan mogelijk bepalen welke ziekte een persoon ontwikkelt. Zo zou bijvoorbeeld duidelijk kunnen worden welke processen ertoe leiden dat bepaalde rokers hart- en vaatziekten ontwikkelen, andere rokers COPD of longkanker en overige rokers gewoon gezond ouder worden.

De komende jaren zullen binnen mijn unit twee promotieprojecten worden uitgevoerd waarbij de genen die voorbestemmen voor gezond ouder worden in een optimale omgeving worden onderzocht maar ook genen die leiden tot ziektes als COPD of kanker in een niet-optimale omgeving. Mogelijk zullen deze projecten ook leiden tot het identificeren van de gezamenlijke genetische basis voor meerdere ziekten.

Samenvatting

Ik heb in deze rede het belang van genetisch-epidemiologisch onderzoek duidelijk gemaakt en mijn toekomstplannen met betrekking tot onderzoek naar de rol van gen en omgeving in het ontstaan van astma en COPD verteld. Vanzelfsprekend zal ik deze plannen niet alleen kunnen uitvoeren, maar gezamenlijk met de staf van mijn unit: Jan Schouten, Judith Vonk en Marjan Kerkhof, en alle promovendi.

Ik verheug mij ook op verdere samenwerking met mijn collega-onderzoekers binnen de afdeling Genetica en natuurlijk met mijn collega's binnen het Groningen Research Institute for Asthma and COPD,

die als gezamenlijk doel hebben het ontstaan en beloop van astma en COPD te ontrafelen en te komen tot een optimale behandeling van de patiënt. Al deze collega's dragen bij aan de mogelijkheid uitstekend genetisch-epidemiologisch onderzoek te doen naar astma en COPD in een uiterst stimulerende omgeving.

Ik heb gezegd.



Curriculum vitae Marike Boezen (1966) werd 1 juli 2008 benoemd als hoogleraar Genetische epidemiologie van chronische luchtwegaandoeningen aan de Rijksuniversiteit Groningen. Ze studeerde Bewegingswetenschappen aan de Rijksuniversiteit Groningen (1990) en volgde een postdoctorale opleiding tot Epidemioloog A aan de Vrije Universiteit Amsterdam (1992). In 1998 promoveerde ze op het proefschrift 'Variation in airway obstruction in the general population' (promotor Prof. dr. Dirkje S. Postma) aan de Rijksuniversiteit Groningen. Ze werd geregistreerd als Senior Onderzoeker Epidemioloog (Epidemioloog B) in 1999. In 2001 werd ze aangesteld als UD en in 2003 als UHD Epidemiologie bij de Rijksuniversiteit Groningen. Ze werkte een jaar als associate epidemiologist bij de afdeling Molecular Epidemiology van het Channing Laboratory, Harvard Medical School, Boston, USA (2001).

Marike Boezen is hoofd van de unit Chronische luchtwegaandoeningen van de afdeling Epidemiologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Haar onderzoek richt zich op de rol van genen, omgeving en hun interactie bij het ontstaan van de chronische luchtwegaandoeningen astma en COPD.