

Over Genen, Geluk en Gezondheid

Harold Snieder

15 april 2008

Disciplinegroep Epidemiologie

Universitair Medisch Centrum Groningen
Rijksuniversiteit Groningen



rijksuniversiteit
groningen



umcg

www.EpidemiologyGroningen.nl

Over Genen, Geluk en Gezondheid

**Rede uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het
ambt van hoogleraar Genetische Epidemiologie aan de
Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 15 april 2008**

door

Harold Snieder

Mijnheer de Rector, dames en heren,

1) Over Genen

1.1. Een wonderjaar

In oktober 2007 berichtte het blad *Newsweek* over een wetenschappelijke revolutie met grote gevolgen voor de toekomst. Er wordt in het artikel zelfs gesproken over een wonderjaar en 2007 wordt vergeleken met 1905. Het jaar waarin Einstein zijn vier artikelen publiceerde die ons begrip van de werking van het universum voor altijd zou veranderen. Dit keer vindt de doorbraak echter niet binnen de natuurkunde plaats maar binnen de biologie en de genetica. Na jaren vruchteloos zwoegen is in 2007 namelijk een ware stortvloed aan nieuwe genen voor veelvoorkomende complexe ziekten gevonden. Het vooraanstaande Engelse tijdschrift *Nature* meldde: “The race to discover disease-linked genes reaches fever pitch.” De Amerikaanse tegenhanger *Science* deed hiervoor niet onder: “After years of chasing false leads, gene hunters feel that they have finally cornered their prey. They are experiencing a rush this spring as they find, time after time, that *a new strategy* is enabling them to identify genetic variations that likely lie behind common diseases.” Wat is dan wel deze nieuwe strategie die zo succesvol blijkt te zijn? De naam van deze magische succesformule is: genoombrede associatiestudie. Vandaag wil ik u allereerst kort schetsen welke ontwikkelingen hiertoe hebben geleid. Vervolgens zal ik uiteen zetten hoe ik deze techniek in mijn eigen onderzoek, dat zich voornamelijk richt op hart- en vaatziekten, denk te gaan toepassen. En hoe op de resultaten van deze genoombrede associatiestudies het best kan worden voortgebouwd. Ten slotte stip ik kort aan welke mogelijke gevolgen al deze kennis voor de praktijk van de geneeskunde zal hebben.

1.2. Geboorte van het gen

Charles Darwin en Gregor Mendel worden algemeen gezien als de grondleggers van de genetica. Nog steeds (of steeds meer) speelt Darwin's evolutietheorie een centrale rol in de gehele biologie. Echter, zijn oorspronkelijke theorie die hij in 1859 in zijn boek “On the Origin of Species” uiteenzette vertoonde enkele belangrijke hiaten, vooral omdat het mechanisme van de overerving, het gen, nog niet bekend was. Het werd algemeen aangenomen dat eigenschappen van de ouders vermengd werden in de kinderen. De zorgwekkende implicatie hiervan was dat individuele verschillen elke generatie ongeveer gehalveerd zouden moeten worden om uiteindelijk volledig te verdwijnen. Darwin wist dat dit niet klopte, maar kon niet verklaren hoe individuele verschillen in de bevolking dan wel gehandhaafd bleven. Het antwoord op deze vraag was al in 1866 gegeven door de monnik Gregor Mendel die met zijn onderzoek van 8 jaar op erwtenplantjes in de kloostertuin het raadsel van overerving en variabiliteit had opgelost. Zijn artikel “Versuche über Pflanzenhybriden” gepubliceerd in de “Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn“ vond zijn weg naar alle belangrijke bibliotheken maar werd vervolgens door niemand opgemerkt. Pas na 34 jaar in 1900, Darwin en Mendel waren reeds lang dood, werd Mendel's werk gelijktijdig herontdekt door Hugo de Vries en Karl Correns waarna een periode volgde van intensief onderzoek waarin Mendel's werk werd bevestigd en uitgebreid. William Bateson stelde voor dit onderzoeksgebied “genetica” te noemen en in 1909 werden de Mendeliaanse erfactoren omgedoopt tot “genen” om de daaropvolgende 99 jaar niet mee van het toneel te verdwijnen.

1.3. Discreet of continu

Een van de bewonderaars van Charles Darwin's werk was zijn halve neef Francis Galton. Zijn grote passie was kwantificeren. Geïnspireerd door "The Origin of Species" legde hij zich volledig toe op de statistiek van de erfelijkheid, met name de erfelijkheid van mentale vermogens. Galton geloofde niet dat zijn familierelatie met Darwin op toeval berustte en probeerde in zijn boek "Hereditary Genius" aan te tonen dat talent in de familie zit en overgeërfd wordt. Hij was bovendien de uitvinder van statistische regressie en trok de allereerste regressielijn in 1877. Als voorbeeld koos hij de zaadgrootte van de erwtenplant waarbij hij liet zien dat voor elke eenheid toename in zaadgrootte van de ouderplant, de grootte in de nakomelingen met een derde toenam. Deze gelijkens kon worden toegeschreven aan erfelijkheid want deze erwtenplanten waren in vergelijkbare omgevingsomstandigheden opgegroeid. Hier was echter iets vreemds aan de hand. Blijkbaar kon het erfelijk mechanisme worden uitgedrukt op een kwantitatieve, continue schaal, terwijl in Mendel's experimenten verschillen eerder beschreven werden in kwalitatieve termen. Bij Mendel leidden dominante en recessieve erfactoren tot discrete verschillen zoals ronde of hoekige zaden en gele of groene planten, zonder geleidelijke overgangen. Na de herontdekking van Mendel's werk ontbrandde hierover een heftige strijd tussen aanhangers van Mendel en aanhangers van Galton. Het was Ronald Fisher die in 1918 aantoonde dat deze twee stromingen helemaal niet met elkaar in tegenspraak zijn. Integendeel, hij liet zien dat de invloed van meerdere genen, die elk afzonderlijk volgens Mendeliaanse principes werken, al snel leidt tot een continue verdeling zoals we die kennen voor bijvoorbeeld lengte, gewicht en bloeddruk. Overigens ziet men ook in het huidige geneticaonderzoek nog vaak dezelfde tweedeling terugkomen in de focus op kwalitatieve (ziek/gezond) dan wel kwantitatieve maten (continue verdeling van bloeddruk).

1.4. Het gen in zeven gedaanten

Het gen heeft in zijn 99 jarige bestaan al voor heel wat controverses gezorgd waarin het voornamelijk ging om de vraag of de essentie van ons mens-zijn nu voornamelijk door erfelijkheid (nature) dan wel omgeving (nurture) wordt bepaald. Verhitte debatten werden gevoerd door voorstanders uit beide kampen met als inzet niets minder dan de menselijke vrijheid en zelfbestemming. Inmiddels is het beeld van het gen als blauwdruk en onontkoombare determinant van het leven (incl. het menselijk bestaan) volledig achterhaald. In een voortdurende wisselwerking grijpen nature en nurture in elkaar zoals helder uiteengezet door Matt Ridley in zijn boek "Nature via Nurture" (2003). Hoe moeten we het gen dan zien? Volgens Ridley zijn er minstens zeven gedeeltelijk overlappende definities van het gen; het gen in zeven gedaanten.

De eerste is de Mendeliaanse definitie van het gen als drager van erfelijke en evolutionaire informatie. De dubbele helix structuur van het DNA werd in 1953 opgehelderd door James Watson en Francis Crick (met wat essentiële hulp van Maurice Wilkins en Rosalind Franklin). Watson en Crick herkenden onmiddellijk dat de specifieke paring van de bouwstenen (basenparen) van het DNA in de dubbele helix (adenine [A] gekoppeld aan thymine [T] en guanine [G] aan cytosine [C]) een kopieermechanisme suggereerde, zodat erfelijke informatie kon worden doorgegeven.

Een tweede betekenis van het gen is die van het uitwisselbare onderdeel zoals voorgesteld door Hugo de Vries. Hij speculeerde dat de erfelijkheidsfactoren voor bepaalde eigenschappen waarschijnlijk niet gebonden zouden zijn aan de barrière tussen de verschillende plant- of diersoorten. Dit bleek te kloppen. Genen voor de ontwikkeling van het lichaamsplan van de fruitvlieg (de Hox-genen) zijn bijvoorbeeld grotendeels vergelijkbaar met die in de muis en de mens en veronderstellen een

gemeenschappelijke voorvader waarin deze genen hun specifieke functies al vervulden.

De derde definitie is die van het gen voor een bepaalde ziekte en stamt van Archibald Garrod die in 1902 als eerste een ziekte beschreef die door een enkel gen veroorzaakt wordt. De definitie is enigszins misleidend omdat de meeste ziekten complex zijn en niet door een enkel gen veroorzaakt worden. Een ziekte is dan ook meestal geassocieerd met vele genen en op zijn beurt kan een gen met meerdere ziekten geassocieerd zijn. Bovendien veroorzaakt het bewuste gen alleen de ziekte als het defect is. Tegelijk wordt hierdoor geïmpliceerd dat het voorkómen van de ziekte de voornaamste functie van het normaal werkende gen is. Dit gen als grondlegger van gezondheid en ziekte is de dominante betekenis binnen de genetische epidemiologie.

Het gen als recept voor het maken van eiwitten is de vierde definitie. DNA produceert RNA en RNA produceert eiwit, waarbij elk van de 20 aminozuren door specifieke drielettercombinaties van de DNA bouwstenen (de basen: A,T,G,C) wordt gecodeerd. Dit werd door Crick het centrale dogma van de moleculaire biologie genoemd.

Het gen kan ook gezien worden als een schakelaar die aan en uit kan worden gezet. Dit aan- en uitzetten van genen geschiedt door het binden van bepaalde eiwitten (transcriptiefactoren) aan sequenties (promoters of versterkers) in de buurt van het gen. Groei en ontwikkeling van een organisme zijn bijvoorbeeld het resultaat van het aan- en uitschakelen van genen volgens een nauwkeurig bepaalde volgorde en tijdsverloop.

Het gen kan ook gezien worden als eenheid van evolutionaire selectie. Richard Dawkins maakte de implicaties hiervan goed duidelijk door het perspectief van het gen zelf aan te nemen. Het “selfish gene” is prima in staat voor zijn eigen overleving zorg te dragen. Dit idee verschaft ook een mooie verklaring voor het feit dat we als ouders zoveel investeren in onze kinderen. We vergroten simpelweg de overlevingskansen van onze eigen genen.

De zevende en laatste gedaante integreert de voorgaande zes definities maar voegt er een nieuw perspectief aan toe. Er zijn steeds meer voorbeelden die laten zien dat genen tot expressie komen in respons op gebeurtenissen in de omgeving. Een voorbeeld is de genetische aanleg om alleen voor bepaalde prikkels angst te ontwikkelen. Bij het zien van angstige reacties van soortgenoten stelt dit bijvoorbeeld apen in staat relatief eenvoudig angst voor slangen te ontwikkelen. Tegelijkertijd is het praktisch onmogelijk apen angst voor bloemen bij te brengen. In die zin is het gen een apparaat waarmee selectief informatie uit de omgeving wordt opgenomen. Met andere woorden, het gen is het mechanisme waardoor ervaring zijn uitwerking heeft. Binnen de genetische epidemiologie wordt dit onderzocht in gen-omgevings interactie studies

2) Over Geluk

2.1. Genetische epidemiologie

De epidemiologie bestudeert het vóórkomen van ziekten in de bevolking. De *genetische* epidemiologie onderzoekt dan ook in hoeverre genetische factoren hierbij een rol spelen. Drie vragen zijn hierbij cruciaal: 1) In welke mate speelt erfelijkheid een rol bij een ziekte of risicofactor? 2) Wat zijn de genen die aan deze ziekte of risicofactor ten grondslag liggen? 3) Wat is de wisselwerking van deze genen met omgevingsfactoren?

2.1.1. Familie- en tweelingstudies

Allereerst wordt onderzocht of er erfelijke factoren in het spel zijn, dat wil zeggen of een bepaalde ziekte “in de familie zit”. Omdat dit niet alleen door erfelijke invloeden, maar ook door gedeelde omgevingsfactoren zou kunnen worden veroorzaakt dient men hier onderscheid in te maken. Tweelingstudies zijn hiervoor uitstekend geschikt. De tweelingstudie wordt wel het perfecte natuurlijke experiment genoemd om erfelijke en omgevingsfactoren van elkaar te onderscheiden. Door de overeenkomst in een bepaalde ziekte (hypertensie) of risicofactor (bloeddruk) binnen eeniiige tweelingen te vergelijken met die binnen twee-eiige tweelingen krijgt men een schatting van de mate waarin erfelijke factoren individuele verschillen in de bevolking kunnen verklaren, de erfelijkheidsschatting of heritabiliteit. De heritabiliteit van bloeddruk ligt bijvoorbeeld rond de 50%. Zodra het belang van een erfelijke component is vastgesteld in familie- of tweelingstudies kan men aan de tweede fase van het onderzoek beginnen.

2.1.2. Genen vinden

Deze tweede fase wordt gekenmerkt door het zoeken naar de onderliggende genen. Het daadwerkelijk vinden van deze genen is meestal lastig en er komt vaak nogal wat geluk bij kijken. Niettemin is het hierbij de taak van de genetische epidemiologie deze geluksfactor zoveel mogelijk uit te sluiten. Dat wil zeggen studies zo te ontwerpen en onderzoekers zulk methodologisch instrumentarium in handen te geven dat de kans op succes gemaximaliseerd wordt. Pas in de jaren tachtig van de vorige eeuw kreeg men voldoende moleculair gereedschap in handen - in de vorm van genetische markers - om serieus op zoek te gaan naar ziekteveroorzakende genen. In eerste instantie richtte men zich op de Mendeliaanse ziekten. Grote stambomen werden verzameld van families waarin zeldzame ziekten zoals Huntington voorkwamen om vervolgens te onderzoeken welke genetische markers samen met de ziekte werden doorgegeven. Dit koppelingsonderzoek werkte uitstekend en inmiddels zijn voor de meeste Mendeliaanse ziekten de genen dan ook bekend. Het vinden van de genetische basis van veelvoorkomende complexe ziekten zoals hart- en vaatziekten, suikerziekte en kanker vormde de volgende grote uitdaging. Koppelingsonderzoek bleek hiervoor veel minder goed te werken. Risch en Merikangas realiseerden zich dat en stelden in 1996 een alternatieve strategie en methode voor: die van de grootschalige genoombrede associatiestudie. Tot dan toe hadden associatiestudies zich gericht op enkele genen (zgn. kandidaat-genen) waarvan vermoed werd dat ze een rol speelden in de desbetreffende ziekte. Het revolutionaire aspect was dus dat Risch en Merikangas voorstelden associatieanalyses over het hele genoom toe te passen. In 1996 waren daar echter simpelweg nog onvoldoende genetische markers voor beschikbaar.

2.1.3. Gen-omgevings interactie

Een laatste taak van de genetisch epidemioloog is het onderzoeken van de wisselwerking tussen het gevonden gen en de omgeving. Van groot belang voor dit type onderzoek is dat de blootstelling aan relevante omgevingsfactoren goed in kaart wordt gebracht. In dat geval kan het testen voor de wisselwerking tussen gen en omgeving ook worden aangewend om het vinden van de genen zelf te vergemakkelijken. Erfelijke aanleg komt namelijk vaak pas tot uiting na blootstelling aan omgevingsfactoren zoals roken, eetpatroon of stress. Gezondheid of ziekte is dus zeker voor complexe ziekten geen simpele kwestie van geluk of pech met de genen als beschermers of boosdoeners. Een gezonde leefstijl kan erfelijke aanleg vaak in grote mate compenseren. Dit inzicht biedt natuurlijk ook mogelijkheden voor ziektepreventie van personen die op basis van hun genetisch profiel een hoger risico op het ontwikkelen van bepaalde ziekten laten zien.

2.2. Genen vinden voor complexe trekken en ziekten

Het vinden van genen voor complexe ziekten kan beschreven worden als een proces in drie stadia dat in 2001 een vliegende start beleefde met de presentatie van de volledige basenvolgorde van het menselijke DNA uitgevoerd binnen het "Human Genome Project". Het HapMap project zorgde vervolgens in 2005 voor grote vooruitgang in de tweede fase: het karakteriseren van genetische varianten in verschillende bevolkingsgroepen. Verspreid over het hele genoom werden miljoenen veelvoorkomende varianten in kaart gebracht waarvoor mensen op het niveau van enkele DNA letters (nucleotiden) van elkaar verschillen. Dit zijn de zgn. single nucleotide polymorphisms of SNPs. Gegevensbestanden van deze SNPs zijn publiek toegankelijk via het Internet en de grotere beschikbaarheid van deze markers heeft reeds geleid tot twee belangrijke veranderingen in de manier waarop associatiestudies worden uitgevoerd. In plaats van te focussen op een of twee functionele SNPs bekijken kandidaat-gen studies steeds meer alle varianten in het gen gezamenlijk. Zo'n indirecte benadering heeft het grote voordeel dat men een veel beter zicht krijgt op de vraag of een gen nu wel of niet geassocieerd is met een ziekte of risicofactor. De tweede verandering is de introductie van de genoombrede associatiestudie. Snelle ontwikkelingen in genotyperingstechnologieën en sterke teruggang in de kosten hebben het nu mogelijk gemaakt om deze studies uit te voeren. Hierbij worden chips met honderdduizenden anonieme SNP markers gebruikt die gelijkmatig zijn verdeeld over het hele genoom. De eerste succesvolle toepassing van deze methode werd in 2005 in *Science* gepubliceerd, waarbij een functionele SNP werd geïdentificeerd die het risico op macula-degeneratie (de belangrijkste oorzaak van blindheid in ouderen) sterk verhoogd. Inmiddels is er een zodanig groot aantal nieuwe genen voor veelvoorkomende complexe ziekten gevonden dat *Newsweek* zich genoodzaakt zag te spreken van een wetenschappelijke revolutie.

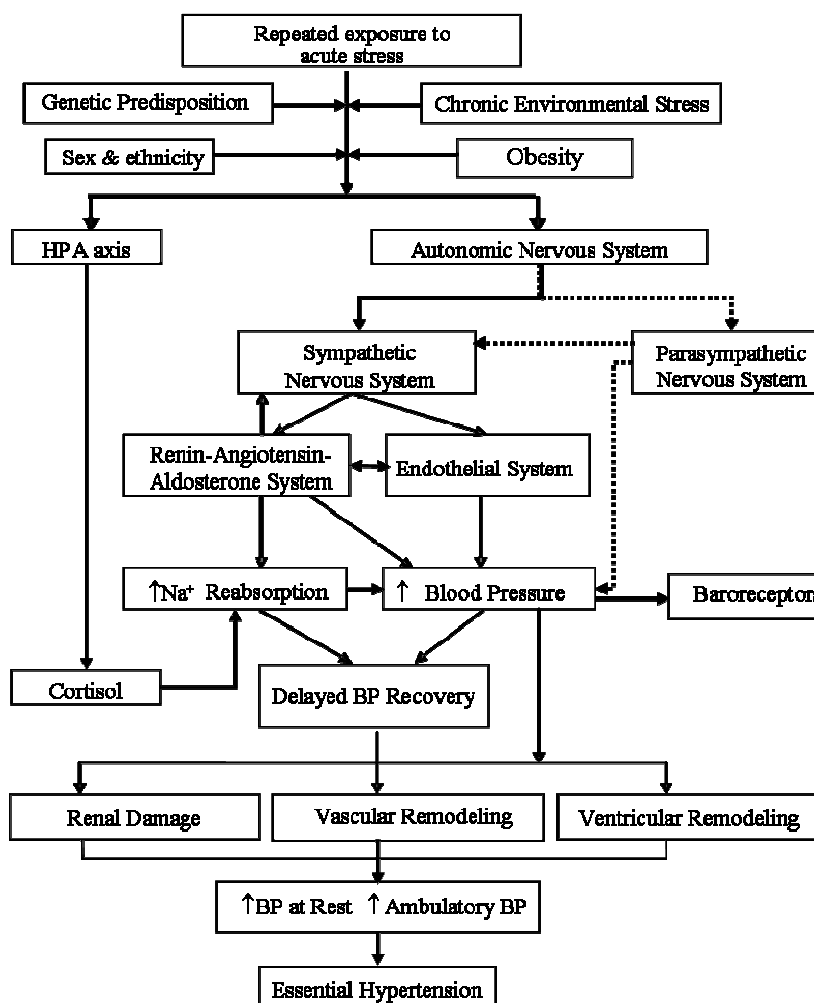
Succesvolle toepassing van al deze nieuwe kennis is grotendeels afhankelijk van de derde en laatste fase waarin de sterkte van het verband bepaald wordt tussen genetische varianten (waaronder ook interacties tussen genen onderling en met de omgeving) en de toekomstige ontwikkeling van ziekte. Dit is de genetische epidemiologie of biobank fase waarin het essentieel zal zijn flink te investeren in het nauwkeurig meten van klinische fenotypes, leefstijl en blootstellingen aan de omgeving in studies waarbij een grote doorsnee van de bevolking voor langere tijd gevolgd wordt. Met studies als LifeLines, Prevend en Trails is Groningen voor deze fase uitstekend toegerust.

3) Over Gezondheid

3.1. Endofenotypes

Niet voor alle complexe ziekten is de genoombrede associatiestudie een wondermiddel gebleken. Essentiële hypertensie (hoge bloeddruk) is hier een goed voorbeeld van. Een samenwerkingsverband in Engeland tussen een groot aantal onderzoekers binnen het Wellcome Trust Case Control Consortium onderzocht zeven veelvoorkomende complexe ziekten middels genoombrede associatie. De enige ziekte waarvoor geen enkele nieuwe genvariant gevonden werd was hypertensie. Omdat ook andere benaderingen zoals koppelingsonderzoek en kandidaat-gen studies in het verleden niet veel hebben opgeleverd valt hier dus nog veel werk te verzetten. We weten immers uit familie- en tweelingstudies dat erfelijke factoren van belang zijn

voor hypertensie en bloeddruk. Waarom is het nu zo moeilijk genen voor hoge bloeddruk te vinden? De belangrijkste reden is waarschijnlijk de heterogeniteit van de ziekte zelf. Een veelheid aan oorzaken kunnen uiteindelijk resulteren in dezelfde ziektesymptomen. Bloeddrukregulatie is een zeer complex systeem waarbij op vele niveaus iets mis kan gaan. In plaats van naar het eindresultaat van hoge bloeddruk te kijken is het mijns inziens daarom een beter idee genoombrede associatiestudies in te zetten om genvarianten te vinden die een rol spelen bij bloeddrukregulatie in gezonde personen. Ik ben dan ook samen met mijn Groningse collega's druk bezig om een genoombrede associatiestudie in het Prevend bevolkingscohort te gaan uitvoeren. Deze studie is hiervoor uitermate geschikt aangezien er meerdere malen over een periode van 10 jaar uitgebreide bepalingen van zowel nierfunctie als activiteit van het parasympathische zenuwstelsel zijn gedaan. Beide zijn van groot belang voor de bloeddrukregulatie (zie onder). Zodra we de normale fysiologie beter begrijpen krijgen we ook meer inzicht in de verschillende wijzen waarop deze regulatie mis kan gaan en kan leiden tot hoge bloeddruk. Ook met betrekking tot andere veelvoorkomende leeftijdsgerelateerde ziekten zoals suikerziekte, hartritmestoornissen en het hartinfarct leg ik liever de nadruk op het begrijpen van de normale fysiologie in gezonde personen dan op het ziek zijn zelf. Dit sluit trouwens ook prima aan bij het onderzoeksthema "Gezond Ouder Worden" dat recentelijk door het Universitair Medisch Centrum Groningen als speerpunt is gekozen.



Figuur 1. Gen-omgevings Interactie Model van Stress-geïnduceerde Hypertensie. Stippellijnen duiden op inhibitie.

De meetbare trekken gelegen tussen de oorzakelijke factoren en de uiteindelijke ziekte-uitkomst worden ook wel endofenotypes genoemd en zijn over het algemeen continu verdeeld in de populatie. De keus voor endofenotypes in mijn onderzoek naar de genetische architectuur van hypertensie is gebaseerd op het gen-omgevings interactie model van stress-geïnduceerde hypertensie dat ik enige jaren geleden introduceerde (Figuur 1). Het beschrijft zowel korte- als lange termijn

mechanismen van bloeddrukregulatie waarbij herhaalde blootstelling aan stressvolle situaties in combinatie met erfelijke aanleg uiteindelijk tot de manifestatie van essentiële hypertensie kan leiden. Dit model is onder andere gebaseerd op dieronderzoek waaruit bleek dat alleen dieren met een erfelijke aanleg daadwerkelijk hoge bloeddruk ontwikkelden in reactie op herhaalde blootstelling aan toenaderingsvermijdings conflicten. Stress is dus een belangrijke omgevingsfactor en onderzoek naar de invloed van stress op het hart- en vaatstelsel loopt als een rode draad door mijn carrière. Spreken in het openbaar is een bijzondere potente stressor zoals duidelijk blijkt uit de stijging in de hartslag naar waarden rond de 150 slagen/min en de gelijktijdige daling in de hartslagvariabiliteit toen ik op 25 april 1996 mijn eigen proefschrift verdedigde. Dit is de zgn. fight-flight respons gekenmerkt door een sterke toename in activiteit van het sympathische en afname in activiteit van het parasymphatische zenuwstelsel.

3.2. Rol van tweelingstudies

De kans op succes voor het vinden van onderliggende genen blijft toch ook bij endofenotypes vaak moeilijk te voorspellen. Het is bijvoorbeeld vrij lastig geweest met behulp van genoombrede associatiestudies nieuwe genen voor body mass index [BMI = lengte/(gewicht)²] als maat voor overgewicht te vinden. In 2007 werd er een variant in het FTO gen gevonden dat ongeveer 1% van de BMI verschillen in de bevolking kan verklaren. Recentelijk kwamen Ruth Loos en collega's een tweede gen op het spoor met een nog kleiner effect dat echter pas gevonden werd nadat genoombrede data van meer dan 11.000 personen werd samengevoegd. Daarentegen lijkt het relatief eenvoudig genen te vinden voor lichaamslengte. Zo hebben Mark McCarthy en collega's al meer dan 20 genen op de korrel waarvan de signalen betrouwbaar gereproduceerd lijken te worden in meerdere studies. Wat zou hiervan de verklaringen kunnen zijn? Allereerst is lichaamslengte zeer nauwkeurig te meten en laat het over het algemeen een zeer hoge erfelijkheidsschatting zien van rond de 90%. Voor BMI ligt dit met ongeveer 50% een stuk lager. Bovendien is lichaamslengte na het bereiken van de volwassen leeftijd zeer stabiel, terwijl overgewicht tijdens het leven veel meer variatie vertoont. Dit geeft dus enige houvast voor studies die naar genen zoeken. Dat wil zeggen, hoge erfelijkheidsschattingen zijn belangrijk en het fenotype dient bij voorkeur betrouwbaar te meten te zijn en niet te veel te variëren over de leeftijd.

Tweelingstudies (vooral indien gevolgd over de tijd) zijn ideaal voor het bestuderen van deze kenmerken en kunnen dus een belangrijke rol spelen bij het optimaliseren van de selectie van endofenotypes. Zo hebben mijn Amerikaanse collega's in Georgia een nieuwe test ontwikkeld die de nierfunctie meet in reactie op een stressgerelateerde bloeddrukverhoging. Vervolgens liet deze maat in onze Georgia Cardiovascular Twin Study een aanzienlijke erfelijkheidsschatting zien. Verder heb ik samen met mijn Amsterdamse collega Eco de Geus aangetoond dat hartslagvariabiliteit als maat voor de invloed van het parasymphatische zenuwstelsel op het hart, onder stress een duidelijk grotere erfelijkheidcomponent laat zien dan tijdens rust. De onderliggende genen tijdens rust en stress zijn echter hetzelfde.

Deze resultaten laten zien dat tweelingstudies richting kunnen geven aan pogingen om genen te vinden. Tweelinganalyses blijven dan ook een belangrijke rol spelen in mijn eigen onderzoek. Zo bestudeert mijn PhD student Gaifen Liu overgewicht en het metabool syndroom in Britse tweelingen, terwijl Ting Wu aan de slag gaat met gegevens uit de Georgia Cardiovascular Twin Study.

3.3. Kandidaat-gen studies

In het tijdperk van de genoombrede associatiestudies blijft er ruimte voor het doen van kandidaat-gen studies, al is het alleen maar omdat de genoombrede SNP-chips niet alle varianten binnen kandidaat-genen kunnen afdekken. Dit geldt zeker voor de wat zeldzamere varianten die minder dan 5% voorkomen.

In een samenwerkingsproject met mijn collega Xiaoling Wang in Georgia en mijn postdoc Harriette Riese kijken we bijvoorbeeld naar 91 SNPs in 8 kandidaat-genen voor hartslagvariabiliteit. We hebben dit in rust en onder stress gemeten in grote groepen jeugdigen uit zowel Georgia als Groningen. Alle 8 genen hebben iets te maken met biosynthese, transport, afbraak of receptorbinding van acetylcholine, de neurotransmitter van het parasympathische zenuwstelsel.

In een ander project kijken we juist met behulp van genoombrede associatie data hoe sterk het bewijs is voor de betrokkenheid van kandidaat-genen bij het ontstaan van een depressieve stoornis. De ongeveer 1800 depressieve patiënten in deze studie komen uit de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) terwijl eenzelfde aantal gezonde controles uit het Nederlands Tweeling Register komt. We voerden een systematische review uit van de literatuur wat een totaal van 57 kandidaat-genen opleverde. De eerste analyses van onze data laten echter weinig bewijs voor een associatie van deze genen met een depressieve stoornis zien. De intrigerende conclusie dringt zich hierdoor op dat de meeste in de literatuur gerapporteerde kandidaat-genen helemaal niets met depressiviteit te maken hebben. Wellicht weten we nog maar zo weinig van de onderliggende oorzaken van een complexe ziekte als depressiviteit dat we onvoldoende in staat zijn onze kandidaat-genen goed te kiezen.

3.4. Genoombrede associatiestudies

3.4.1. Eigen onderzoek

Het belangrijkste doel van mijn onderzoek is echter het identificeren van nieuwe genvarianten die de gevoeligheid voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten verhogen. Ik vat daarbij hart- en vaatziekten breed op en denk ook aan risicofactoren (of endofenotypes) als metabool syndroom en overgewicht. Het belangrijkste wapen hierbij is de genoombrede associatiestudie. Vaso Lagou kijkt bijvoorbeeld naar bloeddruk, vaatstijfheid, perifere vaatlijden en leverenzymen, Arthus Sas naar ontstekingsmarkers zoals CRP en IL-6, terwijl Folkert Asselbergs focust op de bloedstolling. Ilja Nolte ten slotte, onderzoekt het QT interval en de hartslag. Bovendien heeft Ilja een “gene-mapping” methode ontwikkeld die extra informatie uit genoombrede associatiestudies peurt op basis van gedeelde haplotypes binnen patiënten in vergelijking met gezonde controles. Deze methode zullen we daarom gaan toepassen op vrij beschikbare reeds gepubliceerde genoombrede associatie studies van nier- en hart- en vaatziekten waarbij we tot nu toe onopgemerkte genvarianten verwachten te vinden.

In het kader van zijn afstudeerscriptie heeft Bram Prins alle resultaten van genoombrede associatiestudies voor eindpunten en risicofactoren voor hart- en vaatziekten op een rijtje gezet. Dit leverde een aantal verrassende conclusies op. Allereerst werd bevestigd dat genoombrede associatiestudies zowel voor eindpunten als boezemfibrilleren en het hartinfarct als ook voor risicofactoren als QT interval en cholesterol een aantal nieuwe varianten heeft opgeleverd. Deze varianten hadden allen echter een bescheiden effect op de uitkomstmaat. Bovendien waren significante SNPs veelal gelokaliseerd in regio's waar zich geen genen bevonden, waardoor de interpretatie van zulke bevindingen bemoeilijkt wordt. Een goed voorbeeld hiervan is een SNP op chromosoom 9 (9p21) die het risico op een hartinfarct met 30% verhoogd

en recentelijk ook met hersen- en buik-aneurisma's in verband is gebracht. Deze genvariant ligt in een gebied waar zich geen genen bevinden. Het blijft daarom vooralsnog onduidelijk wat de functie van de 9p21 variant is en hoe het tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten kan leiden.

3.4.2. Invloed op de geneeskunde

Als we nu de tussenbalans opmaken dan is het zeker zo dat genoombrede associatiestudies inzicht hebben vergroot in de ontstaanswijze van bijvoorbeeld hart- en vaatziekten. Bovenstaand voorbeeld laat echter ook zien dat identificatie van risicovarianten alleen niet voldoende is. Vaak begint dan de moeizame speurtocht naar het functionele mechanisme pas. Wat is nu de invloed op de praktijk van de geneeskunde? Men beweert vaak dat de geneeskunde van de toekomst predictief, preventief en persoonlijk zal zijn. Is dit ideaalbeeld al dichterbij gekomen? Kunnen we beter voorspellen wie ziek zal worden en op basis daarvan beter preventief advies geven over verandering van leefstijl? En kunnen we individuele patiënten gerichter behandelen op basis van hun genetisch profiel? Feit is dat een bedrijf als deCODE diagnostics inmiddels op basis van de laatste resultaten van genoombrede associatiestudies, gentesten voor vier verschillende ziekten op de markt heeft gebracht. Hieronder is ook een test voor de 9p21 variant die het risico op een hartinfarct verhoogd. Nadeel is natuurlijk dat slechts voor 1 variant getest wordt en we dus nog niet van een genetisch risicoprofiel op basis van meerdere varianten kunnen spreken. Bovendien is er al heleboel bekend over omgevingsfactoren die het risico beïnvloeden zoals roken, dieet en fysieke activiteit. De vraag is daarom gerechtvaardigd hoeveel de genetische test toevoegt. Men zou patiënten die drager zijn van de risicovariant agressiever kunnen behandelen, maar de behandeling zal er niet specifiek op worden aangezien het werkingsmechanisme nog onbekend is. We weten nog maar heel weinig over de manier waarop het samenspel tussen verschillende genen onderling en tussen genen en omgevingsfactoren het risico op ziekte kunnen verhogen. Een dergelijke geïntegreerde benadering is echter absoluut noodzakelijk om het voorspellen van bijvoorbeeld hart- en vaatziekten naar een hoger plan te tillen.

3.4.3. Hoe nu verder?

Met een groot aantal collega's hier in Groningen hebben we plannen gesmeed over de manier waarop het beste kan worden voorgebouwd op de successen van genoombrede associatiestudies. De unieke LifeLines studie die recentelijk van start is gegaan staat hierbij centraal. Binnen deze studie zullen uiteindelijk 165.000 mensen binnen drie generaties – dwz ouders, grootouders en kinderen - uit de drie noordelijke provincies 30 jaar lang worden gevolgd. Leefstijl en blootstellingen aan omgevingsfactoren worden binnen LifeLines regelmatig nauwkeurig gemeten en van iedereen wordt lichaamsmateriaal als bloed, urine en DNA opgeslagen in een biobank. Dit maakt het mogelijk te onderzoeken welk samenspel van genetische en omgevingsfactoren het beste kan voorspellen welke personen ziek worden en welke gezond blijven. Gewapend met deze kennis zullen we dan in een vroeg stadium kwetsbare groepen in de samenleving kunnen identificeren die we dan veel gerichter preventief advies kunnen geven over bijvoorbeeld de leefstijlveranderingen die nodig zijn om gezond ouder te worden.

Een tweede speerpunt is het identificeren van relatief zeldzame genvarianten die in minder dan 5% van de bevolking voorkomen. Deze worden door genoombrede associatiestudies gemist. Het effect van deze zeldzamere SNPs kan echter relatief groot zijn en is daarom van groot belang voor hun dragers. Juist omdat ze zo weinig voorkomen zijn zeer grote studies zoals LifeLines nodig om deze varianten te vinden. We zijn van plan om individuen aan de extreme uiteinden van de continue

verdelingen van gemeten endofenotypes te selecteren (bijv. 50 personen met een zeer lage BMI en 50 met een zeer hoge BMI) en vervolgens de zeldzame varianten te detecteren door de volledige basenvolgorde van een aantal kandidaat-genen (bijv. voor overgewicht) te bepalen en te vergelijken tussen de extreme groepen.

In de toekomst zal het ongetwijfeld mogelijk worden de basenvolgorde te bepalen van hele genomen zoals dit reeds voor DNA pioniers als James Watson en Craig Venter gedaan is. Momenteel is dit echter nog te kostbaar en toepassing van deze techniek binnen het wetenschappelijk onderzoek zal nog enkele jaren op zich laten wachten.

3.5. Nieuwe richtingen

Tot slot wil ik een aantal nieuwe onderzoeksrichtingen kort noemen waar we al mee bezig zijn of binnenkort mee aan de slag gaan.

Behalve voor SNPs kunnen mensen ook verschillen in brokken DNA die zijn weggevallen of juist verdubbeld. Deze deleties en verdubbelingen worden wel copy number varianten genoemd en zijn met de nieuwe generatie genoombrede chips veel beter meetbaar. Binnen de Prevend scan zullen we dan ook naar de effecten van deze copy number varianten op endofenotypes voor o.a. hoge bloeddruk gaan kijken.

Een andere veelbelovende benadering is het combineren van genetische markers met genexpressiedata (RNA productie) op het niveau van het hele genoom. Deze door Ritsert Jansen geïntroduceerde “genetical genomics” benadering is tot nu toe voornamelijk binnen de plant- en diergenetica gebruikt, maar Jingyuan Fu zal met hulp van Lude Franke haar kennis van deze benadering nu ook binnen de humane genetica gaan toepassen.

Er zijn verschillende manieren waarop de expressie van genen gereguleerd wordt. Eén daarvan is door middel van microRNA's. Dit zijn stukken RNA van 20 tot 25 nucleotiden lang die door binding en afbraak van messenger RNA expressie van het gen remmen. Peter Terpstra is met behulp van de bioinformatica op zoek naar microRNA's binnen een specifieke regio waarvan deletie met kanker is geassocieerd. Epigenetische veranderingen van het DNA zoals het toevoegen van een methylgroep is een andere manier waarop genexpressie geregeld kan worden. Pim van der Harst wil genoombreed onderzoeken welke rol deze methylgroepen spelen bij het ontstaan van hartfalen en meer in het algemeen bij de pathogenese van atherosclerose.

Zodra we daadwerkelijk nieuwe genetische varianten vinden zullen we meer te weten willen komen over de functie van deze varianten. In samenwerking met Marten Hofker gaan we bekijken of we zulke functionele studies in diermodellen kunnen gaan opzetten.

Ten slotte zal bij al dit grootschalige onderzoek veel data geproduceerd worden. Opslag, verwerking en terugvinden van gegevens en koppeling van genetische aan fenotypische data moet effectief worden gecoördineerd. Hiertoe zijn plannen ontwikkeld voor een Genomic Coordination Center (GCC) dat in nauwe samenwerking met het Trial Coordination Center (TCC) deze taak op zich zal nemen en een belangrijke ondersteunende functie zal hebben bij de uitvoering van hoogwaardig genomisch onderzoek in Groningen.

3.6. Onderwijs

Jonge onderzoekers en studenten dienen optimaal te kunnen profiteren en geïnspireerd te worden door een omgeving waarin hoogwaardig onderzoek wordt uitgevoerd. Dit is een van de redenen geweest voor Cisca Wijmenga, Marten Hofker en mijzelf om een lezingenserie op het gebied van de genetica te beginnen (de

Groningen Genetics Seminars) waarbij regelmatig toppers uit binnen- en buitenland naar Groningen worden gehaald om hun ervaringen en resultaten te delen.

Verder hebben Peter Terpstra en ik samen met de afdelingen Genetica en Bioinformatica een cursus over design en analyse van microarray experimenten opgezet en zullen Marike Boezen en ik binnenkort een driedaagse cursus over genetische associatiestudies verzorgen. Ten slotte proberen we de vijver waaruit we onze kandidaten voor promotieplaatsen moeten vissen te vergroten door studenten zelf op te leiden binnen onze Engelstalige Research Master Epidemiologie.

3.7. Genetische epidemiologie in Groningen

Er breken spannende tijden aan voor de genetische epidemiologie in Groningen. Alle ingrediënten zijn aanwezig om serieus de competitie op het hoogste niveau aan te gaan. Bovendien lijkt met de genoombrede associatiestudie eindelijk een stuk gereedschap beschikbaar gekomen te zijn waarmee genen voor veelvoorkomende complexe ziekten gevonden kunnen worden. Misschien ging *Newsweek* wel iets te ver door deze doorbraak met die van Einstein te vergelijken, maar er is wel degelijk aanleiding tot optimisme. Nog in 2001 beweerde Dr. Neil Holtzman, director of genetics and public policy van Johns Hopkins University: “It will be difficult, if not impossible, to find the genes involved in common diseases.” Deze uitspraak lijkt in ieder geval door de feiten achterhaald te zijn. Zo vlak voor het honderdjarig jubileum geeft het gen gelukkig steeds vaker zijn geheimen in relatie tot gezondheid prijs.

Ik heb gezegd.

Woorden van onuitsprekelijke dank

Allereerst gaat mijn dank uit naar Harriette Riese die mij erop attent maakte dat er in Groningen wellicht behoefte aan een genetisch epidemioloog bestond en Hans Ormel die zich vervolgens inzette mij naar Groningen te halen. Zonder jullie zou ik hier vandaag niet staan. Jullie voorzet werd afgemaakt door Sibrand Poppema en Ronald Stolk zorgde voor een spitspositie binnen zijn jonge team. Dank voor jullie vertrouwen. Bert Schoenmaker was een grote steun in het begin en maakte de transatlantische overgang een stuk makkelijker.

Vanaf het begin heb ik steeds het gevoel gehad in Groningen op mijn plek te zijn beland. Marten Hofker en Cisca Wijmenga, de datum van jullie gesprek met de benoemingsadviescommissie (1 november 2006) viel samen met mijn allereerste werkdag. Diezelfde avond hebben we in het Feithuis onze eerste plannen gesmeed. Ik ben er zeker van dat er nog vele zullen volgen. Ritsert Jansen en zijn groep boden mij de mogelijkheid mezelf bij te scholen op het gebied van de bioinformatica. Ik ben er nog niet klaar mee! Verder werd ik al snel via de Psychiatrie betrokken bij de genoombrede associatie scan voor depressie en voelde ik me prima thuis binnen de jonge enthousiaste afdeling Epidemiologie waaronder ook het Trial Coordination Center valt. Van Epidemiologie wil ik vooral Aukje van der Zee en Gert Dijkstra even in het zonnetje zetten, werken met jullie is een feest! Het schrijven van de LifeLines NWO Groot aanvraag was een mooi voorbeeld van de UMCG teamspirit over vele afdelingen heen. Naast Cisca, Ronald en Ritsert waren Bruce Wolffenbuttel, Gerjan Navis, en Dirkje Postma hier nauw bij betrokken. Judith Rosmalen, Pim van der Harst, Gerjan Navis en Folkert Asselbergs wil ik bedanken voor hun enthousiasme voor een genoombrede associatiestudie in Prevend.

Veel heb ik te danken aan mijn promotor Ko Orlebeke en mijn leermeesters en inspirators Lorenz van Doornen, Dorret Boomsma en Eco de Geus. Ko, Lo, Do en Eco dus! Nu ik weer wat dichterbij de buurt zit, kijk ik ernaar uit de samenwerking verder uit te bouwen. Verder verdient Anja Huizink uit deze Amsterdamse periode een speciale vermelding. Zij liep stage bij mijn AIO project en om redenen die mij nog altijd niet duidelijk zijn vergat ik haar te vermelden in het dankwoord van mijn proefschrift. Haar groep in Rotterdam heeft inmiddels zelf 11 AIOs en 4 postdocs en ik vermoed dat haar eigen oratie niet lang meer op zich zal laten wachten.

Na mijn promotie werkte ik 10 jaar in Engeland en Amerika: een geestverruimende ervaring! Mijn Engelse en Amerikaanse collega's blijven hier onvermeld maar hebben een grote invloed gehad op mijn werk en zullen dit ook in de toekomst blijven doen.

Mijn internationale omzwervingen hebben zich ook in mijn persoonlijk leven vertaald. Lennart en Marlena zijn in Georgia geboren, wonen in Duitsland en spreken Nederlands met papa. De Grachtstraat 39 in Groningen is hun tweede thuis. Susanne is mij gevolgd toen de wetenschap mij naar Londen en Augusta voerde. Werken in Groningen en wonen in Oldenburg bood ons na tien jaar eindelijk de mogelijkheid allebei weer thuis te komen. Susanne, als de dag van toen hou ik van jou!