

MEER KENNIS, MEER TWIJFELS

Het genoom van Nederland laat iets zien van de vaderlandse geschiedenis, maar roept ook vragen op over onze kennis van erfelijke variatie. Gezonde mensen blijken **ernstige mutaties** te hebben. Moet de klinische genetica op de schop?

ARNO VAN 'T HOOG

Het was een tour de force, die al in 2010 begon: een set complete genoomkaarten van 769 Nederlanders. Onder de vlag van het project Genome of the Netherlands (GoNL) selecteerden onderzoekers DNA-monsters uit vijf Nederlandse biobanken.

De uitdaging zat in het speuren naar betekenis, patronen en verbanden in de gevonden genetische variatie, waaronder een duizelingwekkende twintig miljoen SNP's, 1,2 miljoen indels – kleine inserties – en 27.500 grotere deleties. De circa tachtig onderzoekers presenteerden vlak voor de zomer hun eerste analyse in *Nature Genetics*.

PROVINCIES

De onderzoekers kozen de genoomkandidaten uit elf van de twaalf provincies. Daardoor vertelt de verdeling van genetische variatie over Nederland een verhaal dat aansluit bij kennis van overstromingen en volksverhuizingen in een ver verleden.

Maar genetische variatie is niet altijd duizenden jaren oud. Nieuwe mutaties en deleties ontstaan in elke generatie, door kopieerfouten tijdens de aanmaak van ei- en zaadcellen. "Als je willekeurige, niet-verwante personen zou selecteren voor dit genoomonderzoek, kun je zulke nieuwe mutaties niet direct zien, omdat je niet precies weet wanneer ze zijn ontstaan", zegt Paul de Bakker, hoogleraar Genetische epidemiologie en bioinformatica bij het UMC Utrecht en een van de trekkers van GoNL. "Om spontane

mutaties te ontdekken in het DNA van een persoon moet je ook het DNA van hun vader, moeder hebben bekeken."

Vandaar dat de 769 individuen in GoNL afkomstig zijn uit 250 families. Daaronder zijn ook elf families met een-eiige tweelingen en acht families met twee-eiige tweelingen. De resultaten bevestigen het beeld dat in elke generatie tientallen nieuwe puntmutaties, en enkele indels of deleties ontstaan. Bovendien zien de onderzoekers dat oudere vaders kinderen krijgen met iets meer van zulke 'foutjes', een gevolg van de stapeling van mutaties door de continue celdeling voor de aanmaak van spermacellen.

'We zullen onze genetische kennis moeten herzien'

Gemiddeld een à twee van die nieuwe mutaties zitten in het coderende deel van een gen, dat daardoor niet meer werkt of een afwijkend eiwit maakt. "De impact daarvan is vaak volstrekt onduidelijk", zegt De Bakker. "Je ziet een unieke gebeurtenis in het genoom van een individu, maar het is vaak onmogelijk om de gevolgen voor ziekte en gezondheid te bepalen. Daarvoor zou je meer mensen met precies dezelfde mutatie met elkaar moeten vergelijken. Dat kan pas wanneer er meer genoomdata beschikbaar is en je databases aan elkaar koppelt. Ik zeg wel eens: om het genoom van een individu goed te kunnen interpreteren moet je een miljoen andere genomen hebben gezien."

De onderzoekers van GoNL zagen ook individuen die in hun genoom goed gekarakteriseerde mutaties hebben waarvan bekend is dat ze ernstig ziekmakend zijn. Gemiddeld draagt elke deelnemer aan GoNL twintig van zulke ziektemutaties. Twee personen in GoNL blijken bijvoorbeeld homozygoot voor mutaties die leiden tot alfa-antitrypsine deficiëntie, wat op vrij jonge leeftijd als ernstige ziekte uit. Maar deze mensen zijn gezond en zestigplus. De Bakker: "Het feit dat we zulke mutaties tegenkomen in volstrekt gezonde personen, zegt iets over onze genetische kennis. Die zullen we deels moeten herzien. De veronderstelde effectgrootte van zulke mutaties – de kans dat je de ziekte krijgt als je de mutatie hebt – zullen we naar beneden moeten bijstellen. Hoe ver is de vraag."

POLYGENETISCH

"Dit onderzoek geeft een indicatie dat de genetica toch nog ingewikkelder in elkaar zit dan we dachten", zegt Danielle Posthuma, hoogleraar bij de Vrije Universiteit Amsterdam en het VUmc. "Zelfs voor ziekten die als monogene-



tisch te boek staan, dus waar een mutatie altijd leidt tot ziekte, zoals bij de ziekte van Huntington of de stofwisselingsziekte PKU. Toch denk ik dat niet alle kennis van de klinische genetica overboord hoeft. De genetische diagnostiek zal niet heel ingrijpend veranderen. Als een diagnose van een goed beschreven mutatie ooit honderd procent zekerheid leverde, moeten we dat misschien bijstellen naar negenennegentig procent.”

Bovendien is het merendeel van de ziekten polygenetisch en is er een lange, glijdende schaal tussen ziekten waar een gen alles bepaalt en aandoeningen waar honderd genen de uitkomst beïnvloeden. Simpele, eenduidige genetica vormde eigenlijk altijd al de uitzondering, aldus Posthuma.

ONBETROUWBAAR

Posthuma focust in haar onderzoek op genetische factoren in het ontstaan van zeer complexe ziekten als schizofrenie. “Honderden genen hebben daarin een zeer klein effect op de werking van het brein. In combinatie leveren die een verhoogd risico. Maar toch is het erg lastig om met deze genetische kennis een schatting en voorspelling te maken voor een individu. Het wordt allemaal erg onbetrouwbaar. En dat geldt op dit moment eigenlijk voor een groot aantal veel voorkomende ziekten.”

“Een compleet genoomprofiel levert weliswaar veel meer data, maar ook heel veel informatie die je niet kunt plaatsen”, zegt Jurgen Del-Favero, hoofd van de groep Toegepaste moleculaire genomica van de Universiteit Antwerpen. “Hoe meer complete genomen je sequent, hoe meer zaken je tegenkomt waarvan je niet weet wat ze betekenen. Dat zijn de zogenaamde *variants of unknown significance*: mutaties die biologisch gezien een

defect zouden moeten opleveren, maar je weet niet zeker of dat daadwerkelijk zal gebeuren. In de diagnostiek bij individuen levert dat allerlei ethische vragen in plaats van oplossingen. Je kunt je afvragen in hoeverre het nut heeft voor een individu om zelf die kennis te hebben.”

Del-Favero vindt de vraag belangrijk hoe de wetenschap de blinde vlekken kosteneffectief gaat opvullen, zodat het betere diagnostiek en geneeskunde oplevert. “Er is geen duidelijk plan. In Engeland startte onlangs het 100.000 genomes project. Ik vraag me af of er geen betere strategieën of experimentele alternatieven zijn. Het lijkt op de hausse met arraytechnologie: iedereen gaat meer van hetzelfde doen.” Del-Favero denkt als alternatief bijvoorbeeld aan de *targeted approach*: vind je een uitzondering, dan zoek je bij 10 à 20 duizend gezonde mensen hoe het gen eruit ziet.

‘Eenduidige genetica vormde altijd al de uitzondering’

Op dit moment groeit vooral de diagnostische onzekerheid. Is dat een tijdelijk probleem, dat verdwijnt wanneer we meer genomische kennis opdoen? “Mogelijk, maar de vraag is wel hoe lang tijdelijk zal blijken te zijn”, relateert Del-Favero, tevens werkzaam als cto bij Multiplicom, een bedrijf actief in genetische diagnostiek. “Met de komst van microarrays verwachtte men ook een doorbraak. Er zijn miljoenen arrayexperimenten gedaan, met als belangrijkste conclusie dat humane genetica nog ingewikkelder is, dan we konden vermoeden.”

COMPLEXITEIT

“Bij complexe ziekten is sprake van *missing heritability*; zelfs wanneer we driehonderd genen in verband kunnen brengen met een complexe aandoening, kunnen we op z’n best dertig procent van de symptomen van een ziekte genetisch verklaren. Waarschijnlijk spelen andere biologische processen een rol, die de wetenschap nog niet in beeld heeft. De regelfunctie van circulair RNA is tenslotte ook pas zeer recent ontdekt. Het blijkt altijd weer complexer dan we aanvankelijk dachten.”