



Tijd voor een feestje of moet de ballon worden doorgeprikt?

Tien jaar genoomkennis

Roselien Herderschee

De ontrafeling van het menselijk genoom wekte hoge verwachtingen. Toch zijn er nu minder medische doorbraken dan in de jaren zestig. Wat heeft de genoomkennis ons opgeleverd?

mctv
■ ■ ■ ■ ■
uitgelicht

In Mctv uitgelicht blikken journalist Roselien Herderschee, hoogleraar humane genetica Gert-Jan van Ommen en huisarts James Le Fanu terug op tien jaar genoomonderzoek.

Bekijk het filmpje op www.medischcontact.nl/mcdocument.



Tien jaar geleden publiceerden onderzoekers in Nature en Science de volgorde van het menselijk DNA, de analyse van het genoom.^{1 2} De hele wereld ging ermee aan de haal en iedere arts en onderzoeker wist ervan: kennis van het genoom zou de toekomst bepalen.

Men verwachtte dat de oorzaak van allerlei ziekten zou worden opgehelderd. Wat dan vervolgens zou leiden tot aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Bijvoorbeeld voor veelvoorkomende, maar

Op den duur zal een DNA-print wellicht gelijkstaan aan het bloedprikken van nu.

beeld: iStockphoto

‘We genereren gigabytes aan data, maar kunnen er weinig mee’

onbegrepen ziektes als diabetes type 2. Er werd gespeculeerd over de mogelijkheid om consumenten voor 1000 dollar een blauwdruk van hun DNA te geven. Dat zou de apotheker kunnen gebruiken om doosjes ‘gepersonaliseerde pillen’ klaar te zetten. De mogelijke toepassingen van genoomkennis leken enorm, en toch rijzen er vandaag de dag vragen. Hoeveel vooruitgang is er nu eigenlijk geboekt? Heeft kennis van het genoom belangrijke, klinische vooruitgang opgeleverd?

Vol lof

Systeembiooloog Eric Lander, hoogleraar aan Harvard, was een van de onderzoekers die op 15 februari 2001 bij de publicatie over de ontrafeling van het genoom betrokken was. Vandaar dat hij in februari 2011, in datzelfde *Nature*, een review publiceerde waarin hij beschrijft waar we op dit moment qua kennis staan.³ Volgens hem heeft genoomonderzoek het mogelijk gemaakt om op systematische wijze genen te identificeren die ten grondslag liggen aan ziekte. Hij noemt grote aantallen genen die verantwoordelijk worden geacht voor

het ontstaan van zeldzame mendeliaanse (autosomaal dominant overervende) ziekten, maar ook genen die in verband zijn gebracht met een hoger risico op het ontwikkelen van multifactoriële ziekten

(waarbij niet alleen de genetische component, maar bijvoorbeeld ook de omgeving van grote invloed is op het ontstaan). Zo zijn er voor psychiatrische ziektebeelden veel variaties in kaart gebracht. Vooralsnog heeft dit nog niet geleid tot nieuwe therapieën. Maar de toenemende genoomkennis verspreidt zich onder academici en geneesmiddelenindustrie en dus ziet Lander genoomonderzoek, nog steeds, als de sleutel tot betere diagnostiek en behandeling.

Ballon

Maar tegelijkertijd verscheen in *Science* een kritisch commentaar van hoogleraar klinische genetica James Evans die genoomonderzoek ziet als een ballon die moet worden doorgeprikt.⁴ Volgens hem is het voor artsen in de klinische setting niet duidelijk wat er is terechtgekomen van tien jaar onderzoek en vraagt men zich daardoor af of genoomonderzoek de investering van 3 miljard per jaar wel waard is. Onderzoekers die zich bezighouden met het genoom zouden een realistischer en begrijpelijker beeld van genoomonderzoek moeten scheppen voor

de praktiserend arts, opdat duidelijk is wat zij in de kliniek met deze kennis kunnen.

Ook huisarts en schrijver James Le Fanu is kritisch. Hij vindt het artikel van Lander een absurde weergave van de toepasbaarheid van genoomonderzoek. De bulderende lach die klinkt als antwoord op de vraag of tien jaar genoomkennis reden is voor een feestje, is niet verrassend. Vorig jaar liet hij zich in een commentaar in *BMJ* al negatief uit over de tegenvallende resultaten.⁵ Aan de andere kant van de lijn, in zijn praktijk in Londen, is het vervolgens even ernstig stil voordat hij losbrandt. ‘Het Humaan Genoom Project is zonder meer een buitengewone prestatie, maar het verontrustende is dat de klinische toepasbaarheid ervan in de alledaagse praktijk niet duidelijk wordt.’ Hij vindt het opmerkelijk dat er in de jaren zestig, met relatief weinig kennis en simpele onderzoeksmethoden, veel meer medische doorbraken plaatsvonden dan vandaag de dag. ‘Het grootste aantal medicijnen dat we tegenwoordig voorschrijven, ontdekten we vóór de genoombelofte. Bijvoorbeeld ontstekingsremmers, antibiotica en medicatie voor psychische aandoeningen. Nu, in 2011, weten we zo veel. Onderzoekers genereren wekelijks gigabytes aan biologische data. En toch kunnen we er weinig mee. Dat vormt een contrast en vereist opheldering.’

Zwartgallig

Cisca Wijmenga, hoogleraar genetica in Groningen, kan zich niet vinden in deze zwartgallige analyse. Volgens haar biedt Lander juist een helder overzicht van geboekte successen en realistische toekomstperspectieven. ‘We hebben de tools in handen, maar er is nog een lang weg te gaan’, begint zij. ‘Toen het genoom opgehelderd was, bleek de complexiteit ervan te verklaren door de mogelijkheid dat genen niet één, maar meerdere functies hebben. Dit geeft natuurlijk direct de moeilijkheid aan. Uiteraard gaan we bij de translatie van genoomkennis naar de kliniek niet over één nacht ijs.’ Maar op den duur zal een DNA-print volgens haar gelijkstaan aan het bloed prikken van nu. ‘Als een patiënt met schildklierklachten bij de dokter komt, laat de dokter bloed nakijken op schildklierhormoon en ook nog even op 20 andere waardes om andere ziekten uit te sluiten. Een deel van die check kan in de toekomst hopelijk via DNA.’

En ook vandaag de dag is genoomkennis volgens haar rijkelijk geïmplementeerd. ‘We kunnen nu al, hetzij voor de geboorte, hetzij tijdens het leven, voorspellen of iemand een bepaalde

‘Genoomonderzoek is het biomedisch onderzoek totaal gaan domineren’

ziekte krijgt. Voor sommige families is deze genetische informatie cruciaal bij de beslissing tot gezinsuitbreiding.’

Volgens Gert-Jan van Ommen, hoogleraar humane genetica in Leiden is er naast deze diagnostische verbeteringen ook meer licht aan de horizon voor wat betreft medicatieontwikkeling. ‘Er is een proces gaande waarbij de

zeldzame mendeliaanse en de veelvoorkomende multifactoriële ziekten naar elkaar toe groeien. Deze ziekten zijn zich aan het opsplitsen en lijken uiteen te vallen in zeldzamere varianten van

ziekten. Zo is diabetes type 2 wellicht onder te verdelen in subtypen, zoals ooit ook geelzucht leidde tot subverdeling in hepatitis A tot en met E. Geneesmiddelenonderzoek kan zich dus specifiek gaan richten op deze gesplitste subtypen van ziekten. Je hebt dan een kleinere afzetmarkt maar dit compenseer je met een ontwikkelingsduur die veel korter wordt.’

Genetische samenhang

De resultaten van de *genome wide association studies* (GWAS, zie kader), die veelvoorkomende genvarianties proberen te linken aan veelvoorkomende ziektes, vallen in de kliniek tegen.

Van Ommen: ‘Met GWAS heeft men dan soms tien, twintig of vijftig verschillende risicogenen in kaart gebracht, die ieder afzonderlijk iets van 1,2 procent risicoverhoging geven. Mensen in de wereld van genoomonderzoek kunnen

er niet omheen dat dit nu niet bepaald een fantastische score is.’ Volgens hem zijn het de zeldzame ziekten die het eerst en het meest van genoomonderzoek geprofiteerd hebben en zijn de multifactoriële ziekten later aan de beurt. ‘Voor zeldzame ziekten is er veel betere diagnostiek gekomen. De kennis van zeldzame ziekten blijkt vaak model te staan in de bestudering van multifactoriële ziekten.’

‘We kunnen pas sinds drie jaar opsporen welke genen betrokken zijn bij multifactoriële ziekten’, vult Wijmenga aan. ‘Helaas kunnen we zulke recentelijk opgedane kennis niet nu al vertalen in nieuwe methoden voor behandeling. Maar wat wel snel duidelijk zal worden, is dat geneesmiddelen die bijvoorbeeld voor reuma worden gebruikt straks ook getest worden voor een andere ziekte die genetisch gezien overlap vertoont. Zonder kennis van het genoom hadden we dat niet geweten.’

Van Ommen voegt daar nog aan toe dat veertien van de nieuwe erfelijke factoren die bij coeliakie zijn gevonden ook een rol blijken te spelen bij reuma. ‘Onderlinge overeenkomsten zijn heel handig’, beaamt Wijmenga. ‘Er blijkt bijvoorbeeld ook genetische samenhang te bestaan tussen verschillende auto-immuunziekten. Zo kun je kennis over coeliakie ook toepassen op de ziekte van Crohn.’ Hypothesevrij onderzoek ziet zij als een voordeel. ‘De meeste ziektegenen die we met GWAS hebben opgespoord, hadden anders nooit voorspeld kunnen worden. Dat is toe te schrijven aan de hypothesevrije benadering van dergelijke studies.’

Associatie en irritatie

Le Fanu ergert zich mateloos aan publicaties die bijdragen aan de stroom vermeende associaties. Met name voor wat betreft veel voorkomende ziekten, als parkinson en alzheimer, waar vooralsnog geen curatieve behandelingen voor bestaan. ‘Het punt is dat er altijd wel een reproduceerbaar en valide resultaat uit deze onderzoeken rolt. Bladen publiceren dergelijke resultaten graag en dus zijn onderzoeker en sponsor tevreden. Ook al blijft het klinisch nut vrijwel altijd onduidelijk.’

De huisarts meent dat door genoomonderzoek andere factoren, naast genetische variaties, bijna in de vergetelheid raken. ‘Genoomonderzoek is het biomedisch onderzoek totaal en buitenproportioneel gaan domineren. Dit is de enige manier waarop je tegenwoordig onderzoek gefinancierd krijgt. Je krijgt een miljoen subsidie en zoekt naar een genmutatie. Uiteraard vind je wat. Onderzoek moet geïnteresseerd zijn in dat wat we nog niet weten.

Wat zijn GWAS?

GWAS staat voor *genome wide association studies*. De zoekterm levert in PubMed bijna 8000 resultaten op. Het type onderzoek richt zich op de genetische basis van multifactoriële ziekten (alle chronische en ouderdomsziekten, zoals diabetes type 2 en de ziekte van Parkinson), die relatief veel voorkomen onder de algehele bevolking. Voor het ontstaan van dergelijke ziekten zijn naast genetische, ook andere invloeden aan te wijzen. De studieopzet bestaat uit een zieke en niet-zieke groep. Het doel is om veel voorkomende genetische afwijkingen, met name polymorfismen (SNP's), in verband te brengen met de ziekte. Meer dan 1100 SNP's zijn inmiddels in verband gebracht met 165 ziekten. Alleen al voor de ziekte van Crohn zijn dat er al 71. GWAS hebben vandaag de dag 10 tot 20 procent van de erfelijkheid van veelvoorkomende ziekten opgehelderd. De GWAS hebben nieuwe inzichten opgeleverd over de ontstaansmechanismen achter ziekten. Zo is gebleken dat autofagie een belangrijk element is van de ziekte van Crohn. De studies geven gevalideerde en reproduceerbare resultaten, die de gerenommeerde bladen rijkelijk blijven publiceren.



beeld: Gettyimages

SAMENVATTING


- Tien jaar geleden werd het menselijk genoom ontrafeld.
- De verwachting was dat dit zou leiden tot behandelmogelijkheden van allerlei ziekten en tot op de persoon toegesneden geneeskunde.
- Protagonisten stellen dat er voor veel ziektebeelden verbeterde behandelopties zijn gekomen en nog zullen komen, maar dat het toepassen van de genomische kennis veel tijd kost.
- Critici vinden dat er te veel in genomisch onderzoek wordt geïnvesteerd, omdat er weinig klinische resultaten worden geboekt.

Genoomonderzoek is dat niet. Het gaat enkel om de zonderlinge, onverwachte, toevallige bevinding. Onderzoekers zijn niet geïnteresseerd in het toetsen van hypothesen, het beantwoorden van diepgaande vragen. Ze willen snel veel data generen.' Een scheiding tussen onderzoek en kliniek heeft altijd bestaan maar zelden zag Le Fanu zo'n grote discrepantie. 'Onderzoekers staren zich blind op DNA-analyserende apparaten en computerschermen. Ze hebben nauwelijks contact met de kliniek. Er is geen oog voor andere bevindingen die naar therapeutische mogelijkheden kunnen leiden.' Volgens hem zou het geluid over tegenvallende resultaten van buitenaf moeten komen, om de genoomballon lek te prikken. 'De sponsors van genoomonderzoek zouden moeten zeggen: kijk, we hebben het geprobeerd, we hebben miljarden uitgegeven, maar het gaat nergens heen. Pas dan gaan mensen kritisch terugblikken op de eigenaardige opkomst van genoomonderzoek, en zullen ze de tekortkomingen ervan inzien. De geneeskunde heeft nu eenmaal doodlopende wegen. Genoomonderzoek is daar één van.'

Open geest

Volgens Van Ommen zou Le Fanu de potentie van genoomonderzoek juist moeten omarmen. 'Huisartsen in grote steden zouden zich

bijvoorbeeld kunnen laten informeren over de mogelijkheden om varianten in cytochroom P450 te testen. Dit is in een multi-etnische samenleving van belang voor het voorschrijven van medicijnen, zoals antistollingsmedicatie. Een dosering die voor een vrouw uit de Pijp in Amsterdam normaal is, kan wel eens vier keer te veel of te weinig zijn voor een Marokkaan, Ethiopiër of Turk. Voor dat inzicht is genoomonderzoek nodig geweest.'

Maar omarmen kan alleen als artsen openstaan voor de mogelijke implicaties, aldus Van Ommen. 'Le Fanu is een heel klassieke orgaanspecialist. Hij ziet de dingen graag lineair en simpel, en ergert zich aan die ingewikkelde papers met *pathways*. Als je die papers ook echt leest, en je er niet alleen over opwindt, dan zie je dat de enorme opeenstapeling van kennis leidt tot begrip, met allerlei verrassende verbanden tussen ogenschijnlijk losstaande aandoeningen. Er is een heel goede kans dat er nog veel meer doorbraken zullen komen. Maar dan moet je wel open-minded blijven en niet met je rug naar de toekomst gaan zitten.' 



De voetnoten en eerdere MC-artikelen over genomische kennis van de afgelopen tien jaar vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Voetnoten

1. Venter J et al. The Sequence of the Human Genome. Science 2001. Doi: 10.1126/science.1058040.
2. Lander ES et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001. Doi:10.1038/35057062
3. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. Nature. 2011; 470 (7333): 187-97. Review. PMID: 21307931.
4. Evans JP, Meslin EM, Marteau TM, Caulfield T. Deflating the genomic bubble. Science. 2011; 331: 861-2. 10.1126/science.1198039.
5. Weatherall DJ, Le Fanu J. Is modern genetics a blind alley? Head to head. BMJ 2010; 340: doi:10.1136/bmj.c1088 (Published 30 March 2010).
6. Hingorani AD, Shah T, Kumari M, Sofat R, Smeeth L. Science, medicine, and the future: Translating genomics into improved healthcare. Review. BMJ 2010; 341: doi:10.1136/bmj.c5945 (Published 5 November 2010).
7. Freeman BD, Zehnbauser BA, McGrath S, Borecki I, Buchman TG. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose. Surgery 2000; 128: 281-5.

Een greep uit de berichtgeving over genomonderzoek in Medisch Contact, afgelopen 10 jaar:

2001: het genoom is in kaart gebracht

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Humaan-genoom.htm>

2001: geïndividualiseerde geneeskunde?

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Het-genoom-voorbij.htm>

2003: interview met Gert Jan van Ommen

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Het-ontra-felen-van-complexe-ziekten.htm>

2003: genomonderzoek en wat het kan betekenen voor kanker diagnostiek en behandeling

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Onderzoek-naar-kanker-in-stroomversnelling.htm>

2006: farmacogenetica – de persoonlijke pil

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Nieuwe-hoop-op-persoonlijke-pil.ht>

2008: eerste DNA volgorde vrouw

<http://medischcontact.artsennet.nl/Nieuwsartikel/Onderzoek-eerste-DNAvolgorde-van-vrouw.htm>

2010: richtlijnen voor genomanalyse

<http://medischcontact.artsennet.nl/artikel/Richtlijnen-nodig-voor-genomanalyse.htm>

2011: genen nog niet klinisch relevant

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Genen-nog-niet-klinisch-relevant.htm>

2011: gentherapie Duchenne

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Medicijn-tegen-duchenne.htm>

2011: kennis genoom verandert levensstijl niet

<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Kennis-genoom-verandert-leefstijl-niet.htm>