

De DNA revolutie - Genomics: grote beloften, flinke risico's

Het in kaart brengen van het menselijke DNA was een moeizame, dure en vooral tijdrovende klus. Nu, pas tien jaar later, kan zo iets veel sneller. En ook de mogelijkheden van het genenonderzoek zijn ondertussen enorm toegenomen. Maar is het verstandig om die echt allemaal te benutten?

Tekst: Anne Loyen

Het is dit jaar tien jaar geleden dat het menselijk genoom werd ontrafeld. Nou ja, ongeveer dan. De medewerkers van het Human Genome Project, die zich in 1990 tot doel hadden gesteld al het erfelijk materiaal van het menselijk lichaam in kaart te brengen, hebben in totaal namelijk wel drie keer geroepen dat ze daarin waren geslaagd. De eerste keer, in juni 2000, was waarschijnlijk alleen omdat het zo mooi precies tien jaar later was. Want met een overzicht van 90 procent van het DNA, waarvan slechts 28 procent aan de standaard voldeed, was er nog maar weinig echt 'af'. In februari 2001 was het weer raak, en toen werd de verkondiging vergezeld van een 62 pagina's tellend artikel in het wetenschappelijke tijdschrift Nature. Dat artikel gaf een eerste, globale indruk van het menselijke genoom, nog steeds op basis van maar 90 procent van het genetische materiaal.

Maar driemaal is scheepsrecht. Toen in april 2003 voor de derde keer alle aandacht naar het project ging, bleek dit terecht. Met een overzicht van ruim 99 procent van het erfelijk materiaal, gebaseerd op het DNA van meerdere mensen, bestond er een goed beeld van het gemiddelde menselijk genoom. Daarmee liep het gigantische project ten einde.

En dat het Human Genome Project gigantisch was, staat wel vast. Dertien jaar lang hebben honderden onderzoekers wereldwijd geprobeerd een overzicht te maken van de 46 chromosomen, 22.500 genen en 3.000.000.000 basenparen in het menselijk lichaam. Volgens sommige schattingen heeft dat grapje zeker 10 miljard euro gekost.

Drie jaar werk in één dag

Tegenwoordig kan één onderzoeker een menselijk genoom uitpluizen (oftewel sequenzen) in ongeveer twee weken, voor 5000 euro. Wat een verschil met tien jaar geleden! Volgens Johan den Dunnen, hoogleraar medische genoomtechnologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum, zal die ontwikkeling doorzetten. Hij schat dat de magische grens van 1000 euro wordt bereikt in 2015, en dat het ontrafelen van een genoom dan ook nog maar een dag zal duren. "Als je die lijn doortrekt, kan het in 2020 voor tien euro en binnen een uur", zo beredeneert Den Dunnen. Now we're talking.

Dit enorme verschil zit hem vooral in de technologie, die maar blijft verbeteren. In de oratie bij zijn benoeming tot hoogleraar in 2009 schetste Den Dunnen de 'revolutie' van het sequenzen in de afgelopen dertig jaar: "Het aflezen was een week hard werken met als beloning soms wel honderd letters op een rijtje. Toen er een nieuwe techniek beschikbaar kwam, betekende dat een revolutie. Met dezelfde hoeveelheid werk tien keer zoveel letters. Geen honderd, maar duizend per week. Een sprong vooruit. Trouwens, om mijn werk in het perspectief van nu te plaatsen: waar ik toen drie jaar mee bezig was, dat kan tegenwoordig gemakkelijk in één dag."

De ontwikkelingen gaan dus razendsnel, maar hoe werkt dat nou precies, dat sequencen? Dat is nog best een lastig verhaal. Het doel is om een overzicht te krijgen van de volgorde van de basen (of zoals Den Dunnen het noemt: letters) in het DNA. Er zijn vier verschillende soorten basen, meestal aangeduid met A, T, C en G. Het sequence-proces begint met het DNA waar je in geïnteresseerd bent. Voor de meeste apparaten is dat veel te veel om in één keer te sequencen. Daarom wordt het gekopieerd en in kleinere, deels overlappende stukken geknipt. Dan kan het sequencen echt beginnen.

Maar het DNA laat zich niet zo een-twee-drie aflezen. De gesloten dubbele helix, waarin de twee strengen DNA tegenover elkaar zijn ingebouwd, steekt daar een stokje voor. Het is dus nodig deze helix eerst te verbreken. Vervolgens kan een lichaamseigen enzym de tegenoverliggende streng weer opbouwen. Dat gaat base voor base. Als je weet in welke volgorde dat gebeurt – dus bijvoorbeeld dat er eerst een T, dan een A, dan twee G-tjes en een C worden ingebouwd – weet je hoe het DNA eruitziet: TAGGC. Dat klinkt simpel, maar daar komt de volgende moeilijkheid om de hoek kijken: het is niet mogelijk de basen zomaar te zien. Dat lukt pas als je ze een zichtbaar label geeft.

Tot voor kort waren er alleen gelabelde basen die, als ze werden ingebouwd, het opbouwen stopzetten. Bij deze methode, die ook nu nog veel wordt gebruikt, is het daarom nodig het stuk DNA heel vaak te kopiëren, waarbij steeds op een willekeurige, andere plek een gelabelde base wordt ingebouwd. Op die manier krijg je allemaal stukjes DNA van verschillende lengtes, waarvan je aan het label kunt zien wat de laatste base is. Zo zal je bij het voorbeeld hierboven een stuk hebben van vier basen lang, met als laatste een G. Maar ook van twee basen die eindigen met een A. Vervolgens kun je al die stukjes op lengte leggen en zo de volgorde van het DNA bepalen. Ondertussen zijn er echter ook labels ontwikkeld die het opbouwen niet verstoren en waarbij je dus meteen kunt zien wat de volgorde van de basen is. Welke manier je ook gebruikt, uiteindelijk weet je hoe het stuk DNA eruitziet. Als je dat voor alle losgeknipte stukken hebt gedaan, kan de computer daarvan met veel gereken en met behulp van de overlap een overzicht van het hele DNA maken.

De nieuwe labels waren een duidelijke technologische ontwikkeling, maar ook de apparaten (voor beide methoden) worden sneller en goedkoper. De technologie blijft dus verbeteren, en zeker in de Verenigde Staten en China zijn de ontwikkelingen ongelooflijk. Sommige apparaten werken zo snel dat bij het eerste gebruik de computers crashen, simpelweg doordat ze niet zoveel informatie tegelijkertijd aankunnen. En die apparaten, die een paar jaar geleden nog het nieuwste van het nieuwste waren, zijn nu alweer hopeloos ouderwets.

'We'll sequence it'

Door al die ontwikkelingen wordt het steeds makkelijker om het genoom van alles en iedereen te ontrafelen, en dat doen we dan ook. Waren er in 2000 slechts 42 organismen (voornamelijk bacteriën) waarvan het genoom bekend was, ondertussen zijn dat er ruim vierhonderd. Van onder andere ratten, chimpansees en reuzenpanda's is het genoom bekend. En ook de neanderthaler en de appel moesten eraan geloven. Zoals Chinese onderzoekers hebben gezegd: "Smaakt het goed, we'll sequence it. Ziet het er leuk uit, we'll sequence it."

Allemaal leuk en aardig natuurlijk, maar toch blijft de vraag: waarom doen we onderzoek naar het genoom? Waarom zijn we zo gefascineerd door de volgorde van het DNA van mensen, dieren, planten en micro-organismen? Wat kunnen we met die informatie?

Op die vraag is geen eenduidig antwoord te geven, omdat de mogelijkheden en toepassingen van genomonderzoek (genomics) heel erg breed zijn. Maar het principe is altijd hetzelfde: als je weet hoe het genoom van een organisme eruitziet, dus welke genen op welke plek zitten, en je weet welke rol die genen vervullen, dan leidt dat tot inzicht in processen, waar je dan rekening mee kunt houden of zelfs iets aan kunt doen.

Nu het sequencen van het genoom steeds makkelijker wordt, lijkt de eerste stap gezet. Van veel organismen weten we hoe het gemiddelde genoom eruitziet, en hebben we een idee van welke genen op welke plek zitten. De tweede stap – erachter komen welke rol een gen vervult – is een heel ander verhaal. Je kunt dit van twee kanten benaderen: je hebt een eigenschap en wilt weten welke genen daarvoor verantwoordelijk zijn, of je hebt een gen en je wilt weten wat het doet. In het eerste geval maak je gebruik van grote associatiestudies: door bijvoorbeeld groepen mensen te vergelijken kun je erachter komen welke variaties van genen alleen voorkomen bij mensen met een bepaalde eigenschap. In het tweede geval moet je de genen één voor één op hun functie testen in modelproefdieren, waarbij je het gen 'uitzet' of onderdrukt.

Ken Kraaijeveld, postdoc bij het Leiden Genome University Center, legt uit: "Het uitwerken van de functie van genen is moeilijk, traag en intensief werk. Een project van vijf jaar per gen, zeg maar." Maar ook hier is verbetering zichtbaar. Vroeger was het "ondoenlijk", tegenwoordig al een stuk makkelijker. "En ongetwijfeld zal het op grote schaal sequencen van hele genomen weer een stap voorwaarts blijken."

Dat is maar goed ook, want als je weet welke functie een gen vervult, wordt het pas écht interessant. Dan is het tijd voor stap drie. Neem alleen al de medische toepassingen. Als je weet welke variatie van een gen verantwoordelijk is voor een bepaalde erfelijke ziekte, dan kun je door te kijken of die variatie aanwezig is, bepalen of iemand belast is met de ziekte. Dat is nu al mogelijk bij de ziekte van Huntington, een erfelijke hersenaandoening waarbij hersencellen langzaam afsterven. Kinderen van een ouder met de ziekte hebben 50 procent kans zelf ook ziek te worden en kunnen zich hierop laten testen.

Als je een stapje verder gaat, kun je ook actief rekening houden met variaties in genen. In dit verband worden vaak 'medicijnen op maat' genoemd. Enzymen in de lever bepalen hoe snel medicijnen uit het lichaam verdwijnen. Bij mensen met snelle enzymen worden geneesmiddelen in een te hoog tempo afgebroken, waardoor het middel niet goed werkt. Omgekeerd lopen mensen met langzame enzymen risico op een overdosis. Als bekend is welke genen hiermee te maken hebben, en of jij genen hebt die coderen voor snelle of langzame enzymen, kan daar in de toekomst wellicht rekening mee worden gehouden bij het bepalen van jouw dosis.

Nog een stap verder kun je, door te leren begrijpen hoe een bepaalde variant van een gen tot een erfelijke ziekte leidt, in dat proces ingrijpen. Dat is natuurlijk ideaal, want dat betekent dat je de ziekte daadwerkelijk kunt behandelen. Terug naar de ziekte van Huntington. Daarbij wordt momenteel gekeken of het op de een of andere manier mogelijk is het defecte Huntington-gen uit te schakelen en zo de ziekte te stoppen. Doordat de onderzoekers weten welk gen verantwoordelijk is

voor de ziekte én waar dat gen zich bevindt, hebben ze een aanknopingspunt in hun zoektocht naar een behandeling.

Roze tomaten

Om het voorgaande samen te vatten: genomics is hot. Doordat we sneller en goedkoper kunnen sequencen, brengen we van steeds meer organismen het genoom in kaart. En daar blijft het niet bij: ook de samenhang tussen genen en eigenschappen wordt steeds duidelijker. In Nederland vindt veel onderzoek plaats naar deze samenhang, en dat onderzoek varieert enorm. Studies in de richting van de medische wetenschappen, zoals naar de ziekte van Huntington, zijn het meest beroemd en geroemd, maar er is veel meer. Zo wordt er ook onderzoek gedaan op het gebied van voedsel, veiligheid en duurzaamheid. Dat gebeurt bijvoorbeeld bij het Centre for BioSystems Genomics in Wageningen. Hun doel? “Het verbeteren van de kwaliteit van gewassen door middel van veredeling”, zegt directeur Robert Hall. Hij legt uit hoe sequencen daarbij kan helpen: “Vroeger was veredelen een langdurig, willekeurig proces waarbij het generaties duurde voordat een ras de gewenste – en zo min mogelijk ongewenste – eigenschappen had. Maar als bekend is welke genen voor die eigenschappen coderen, dan kun je daar gericht op veredelen en duurt het proces veel minder lang. Dat kan jaren schelen!”

Het centrum kijkt bijvoorbeeld naar de smaakqualiteit van tomaten. Smaakpanels hebben een overzicht gemaakt van alle smaakeigenschappen (zoals zoetheid, geur en mondgevoel, maar ook kleur en vorm) van honderd tomatenrassen. Nu wordt er door middel van associatiestudies gekeken welke genen betrokken zijn bij die eigenschappen. Hall verwacht dat eind 2012 van meerdere smaakeigenschappen bekend is welke genen daarvoor verantwoordelijk zijn. Veredelaars kunnen vervolgens selecteren op die genen, en dus op die eigenschappen. Zo is bekend dat we in Europa gek zijn op een knalrode tomaat, maar dat ze in China helemaal wild worden van een meer roze exemplaar. Binnenkort zijn we dus in staat te selecteren op het ‘roze’ gen, om zo veel sneller roze tomatenrassen te veredelen.

Andere fascinerende studies richten zich op forensisch onderzoek door middel van DNA. Iedereen kent in dit verband DNA matching: op de plaats delict gevonden DNA wordt vergeleken met het DNA van een verdachte. Maar genomics maakt veel meer mogelijk. Het Forensic Genomics Consortium Netherlands in Den Haag houdt zich bijvoorbeeld met iets ongelooflijks bezig: op basis van DNA het uiterlijk van een dader voorspellen. In 2003 is een wet aangenomen die het mogelijk maakt DNA te gebruiken voor het vaststellen van uiterlijke kenmerken van een dader. Maar: alleen het geslacht en de etnische achtergrond, en alleen als andere methodes te weinig informatie hebben opgeleverd. In Nederland zijn we druk bezig met het ontwikkelen van een test voor etniciteit, op basis van combinaties van DNA die vooral bij bepaalde bevolkingsgroepen voorkomen. En begin vorig jaar is er een test ontwikkeld die met meer dan 90 procent zekerheid kan zeggen of iemand bruine of blauwe ogen heeft. Maar die informatie mag vooralsnog dus nog niet gebruikt worden.

Een minder voor de hand liggende bron van DNA is de grond onder onze voeten. Bram Brouwer, directeur van het Amsterdamse Ecogenomics Consortium: “Je kunt heel veel leren van de bodem. Door te kijken naar het DNA dat zich erin bevindt, zijn we in staat te begrijpen hoe het ecosysteem werkt en zich aanpast, kunnen we de toestand van het milieu meten, en proberen we de eigenschappen van microorganismen in de bodem te benutten.” Vooral dat laatste lijkt nu zijn

vruchten af te werpen. Als het vermoeden bestaat dat er in een bepaald stuk grond organismen met een interessante eigenschap leven, dan wordt een flinke hap aarde meegenomen naar het lab. Daar worden vervolgens alle in het monster aanwezige genen (dus van alle organismen!) in bacteriën ingebouwd, om te kijken wat er gebeurt. Op het eerste oog heeft deze methode veel weg van het zoeken naar de welbekende naald in de hooiberg. Van de miljoenen genen uit het monster wordt gekeken wat de functie is, in de hoop net dat ene gen te vinden dat codeert voor een handige eigenschap. Maar volgens Brouwer is dit niet zo onmogelijk als het lijkt: "Het proces is helemaal technologisch. Al het werk wordt gedaan door robots. Daardoor zijn de omvang en het tempo echt gigantisch."

Op deze manier zijn onderzoekers er al in geslaagd bacteriën te creëren die zand in zandsteen kunnen omzetten. Ze weten absoluut niet uit welk organisme dit gen oorspronkelijk kwam, maar ze hebben het ingebouwd in het DNA van gemakkelijk te kweken bacteriën. Die bacteriën zijn vooral veelbelovend in dijken, waar ze voor versteviging kunnen zorgen door het zand om te zetten in zandsteen. De techniek is alleen nog op kleine schaal toegepast, maar hij werkt wel. En dat allemaal door DNA van Hollandse bodem.

Een stap te ver?

De mogelijkheden van genomics zijn anno 2011 al heel duidelijk en veelomvattend. En als de voorspelling van Johan den Dunnen uitkomt, kunnen we in 2020 een genoom binnen een uur sequencen, en voor slechts tien euro. Dan is het bijna vanzelfsprekend dat het genoom van alles en iedereen in kaart wordt gebracht. En als het onderzoek met dezelfde snelheid door blijft gaan, hebben we tegen die tijd ook een beter beeld van de samenhang tussen genen en eigenschappen. Maar waar denken de deskundigen zelf dat genomics in 2020 zal staan? De antwoorden komen allemaal op hetzelfde neer: dat ligt niet zozeer aan wat we kunnen, maar vooral aan wat we willen. Daarom wordt het hoog tijd dat er een maatschappelijke discussie over genomics op gang komt.

Neem bijvoorbeeld de gewassen. Het huidige onderzoeksdoel is om eigenschappen aan genen te koppelen, zodat veredelaars eerder op die genen kunnen selecteren en in nieuwe rassen inkruisen. Vervolgens is het in principe maar een kleine stap naar genetische modificatie: het inbouwen van genen in een plant om zo het perfecte gewas te creëren. Willen we dit? Sommige mensen zijn van mening dat dit onnatuurlijk is. Anderen vinden het slechts een logische stap in dezelfde richting: het optimaliseren van een gewas. Van 'blind veredelen' via 'veredelen met voorkennis' naar genetisch modificeren. Of gaat dat laatste echt te ver?

Nog veel gevoeliger wordt de discussie als je hem verplaatst naar de mens. Op dit moment kunnen we al screenen op een aantal genen die in verband staan met ziektes. Dit zal voor steeds meer genen gelden, maar het zal ook lastiger worden. Er zijn namelijk maar weinig genen die een één-op-één-relatie met een bepaalde ziekte hebben. Vaak ligt het veel complexer. Er kan sprake zijn van een 'licht verhoogde' kans, en het zal het ook mogelijk worden te screenen op minder ernstige ziektes, of op ziektes die nog onbehandelbaar zijn. Wil je dat allemaal wel weten? Kun je wel omgaan met die kennis en onzekerheid? Wat moet je met die informatie als er toch niets mee te doen valt?

En wat als we wel in actie kunnen komen, of in elk geval kunnen kiezen? Stel je voor dat we in de toekomst allemaal kunnen kiezen hoe onze baby eruit komt te zien. Je wilt een gezonde baby? Liefst

een meisje? Met blauwe ogen? En gevoel voor humor? Toegegeven, vooral dat laatste is vergezocht, omdat daarbij niet alleen de genen een rol spelen. Maar voor een deel kan dit tot de mogelijkheden behoren. Willen we dat? En hoe ver gaan we dan?

Een andere vraag die nu al heel actueel is: moeten we het DNA van iedereen opslaan in een algemene databank? Dit verplichten lijkt tegen de privacy in te gaan; je DNA is tenslotte iets van 'jou'. Maar stel dat het doorgaat, wat gebeurt er dan met die informatie? Gebruik voor wetenschappelijk onderzoek lijkt een goed idee. En hoewel er allerlei praktische bezwaren aan kleven, is het gebruik voor forensisch onderzoek wellicht ook nog acceptabel, mits je niets te verbergen hebt natuurlijk. Maar wil je dat iedereen inzicht krijgt in jouw DNA? Dat een werkgever of een ziekteverzekeraar ziet dat jij die 'licht verhoogde' kans hebt om een bepaalde ziekte te krijgen? Mogen zij dat weten? En wat doen ze met die informatie?

Geen blauwdruk

Waar we in elk geval voor uit moeten kijken is determinisme: het idee dat je bent wat in je genen staat. Want dat is gewoonweg niet waar. Vrijwel alle eigenschappen worden bepaald door meerdere genen én omgevingsfactoren. Zo hangt de smaak van een tomaat niet van één gen af, maar van meerdere genen en van de weersomstandigheden. En voor de lichaamslengte van mensen is voeding even belangrijk als het genoom. Dit betekent dat lang niet alles vastligt. DNA is geen blauwdruk. Al met al zorgt genomics voor veel mooie toepassingen, maar ook voor veel vragen. Vragen waarop geen simpel antwoord mogelijk is. Maar nu de technologische ontwikkelingen zo razendsnel gaan, wordt het tijd dat iedereen zich voorbereidt op de vraag: "Shall we sequence your genome?"

Anne Loyen sprak voor dit artikel met Johan den Dunnen (hoogleraar medische genomotechnologie), Ken Kraaijeveld (postdoc), Robert Hall (Centre for BioSystems Genomics) en Bram Brouwer (Ecogenomics Consortium). Verder gebruikte zij onder andere de volgende literatuur:

- > Jill Adams: Sequencing human genome. The contributions of Francis Collins and Craig Venter Nature Education (2008)
- > Robert Hall e.a.: Over genen, tomaten, veroudering en een handje aarde Netherlands Genomics Initiative (2010)
- > Eric S. Lander: Initial impact of the sequencing of the human genome Nature, 10 februari 2010

Ga voor een 'kaart' van het menselijke DNA en links met achtergrondinformatie naar www.kijk.nl/artikel/genoom

Kader: Ontdekkingsreis door het DNA

1952: Eindelijk wordt duidelijk hoe het zit: DNA is de drager van erfelijke eigenschappen.

1953: De chemische structuur van DNA (de beroemde dubbele helix) wordt opgehelderd.

1966: De genetische code is gekraakt! DNA bestaat uit vier verschillende basen, die worden aangeduid met A, T, C en G. In de dubbele helix zit A altijd tegenover T, en C past bij G

1975-1977: Er worden twee methoden ontwikkeld om de volgorde van het DNA te bepalen, ofwel te sequencen. Eerst kwam de Maxam-Gilberttechniek, later de Sanger-methode.

1977: Voor de allereerste keer is het geheel aan genen (het genoom) van een organisme gesequenced. Het betreft een bacteriofaag met slechts 5375 basen. Ter vergelijking: de mens heeft er zo'n 3.000.000.000 (maar dat wisten we toen nog niet).

1990-2003: Het Human Genome Project stelt zich tot doel het gehele menselijk genoom in kaart te brengen. In 2003 is dat, twee jaar eerder en goedkoper dan verwacht, gelukt.

1998: Ondertussen is ook het genoom van het eerste dier (het wormpje *C. elegans*) in kaart gebracht.

2008: Leidse onderzoekers denken dat ze voor het eerst een vrouwelijk genoom hebben gesequenced. Dat blijkt echter al twee keer eerder te zijn gedaan.

2011: Het genoom van de watervlo is gesequenced. Hoeveel zullen er nog volgen?

Kader: Genome War

In 2001 is het dan zover: de medewerkers van het Human Genome Project publiceren in het tijdschrift *Nature* een eerste, globale indruk van het menselijk genoom. In diezelfde week komt het bedrijf Celera Genomics in *Science* ook met een overzicht van alle genen in het menselijk lichaam. Dat is niet het gevolg van samenwerking, maar van keiharde concurrentie. De projecten hadden namelijk niet méér van elkaar kunnen verschillen. Het Human Genome Project, onder leiding van de traditionele Francis Collins, werd gefinancierd met overheidsgeld en richtte zich vooral op betrouwbaarheid. Bij Celera Genomics, gefinancierd door het bedrijfsleven en geleid door de ietwat excentrieke Craig Venter, ging het daarentegen om snelheid. Venter had alles op alles gezet om als eerste een overzicht te publiceren van het menselijk genoom, waardoor ook Collins koste wat het kost de eerste wilde zijn. In februari 2001 was de Genome War dan eindelijk voorbij. De eindstand? Gelijkspel.