

# Een persoonlijk genetisch profiel

Dennis Mook-Kanamori, Ernst-Jan Troe, Cornelia van Duijn, Vincent Jaddoe, Cecile Janssens

## Het voorspellen van ziektes wordt big business

De afgelopen jaren is enorme vooruitgang geboekt in het identificeren van nieuwe genen voor veelvoorkomende ziekten, zoals type-2-diabetes en coronaire hartziekten.<sup>1</sup> Met name de genom-brede DNA-scans waarmee men in één keer honderdduizenden DNA-varianties, oftewel *single nucleotide polymorphisms* (SNP's), kan onderzoeken, hebben hieraan een belangrijke bijdrage geleverd.<sup>1</sup> De grote belofte is dat deze nieuwe kennis zal leiden tot 'personalized medicine', waarbij beslissingen over preventie en behandeling kunnen worden afgestemd op het individuele genetische profiel van de patiënt.<sup>2</sup>

Sinds een paar jaar bieden diverse bedrijven zoals deCODEme, 23andMe en Navigenics 'personal genome scans' aan, die naar hun zeggen de consument inzicht geven in de risico's op diverse aandoeningen. Zij bieden deze commerciële tests niet aan via de reguliere zorgverleners, maar via internet. De risico's die deze scans aan het licht kunnen brengen, betreffen vooral multifactoriële ziekten zoals type-2-diabetes, hart- en vaatziekten, maculadegeneratie, sommige vormen van kanker en reuma (zie de *tabel*). Vanwege de enorme media-aandacht voor genenonderzoek en het groeiende aanbod van dergelijke commerciële tests zullen patiënten steeds vaker vragen gaan stellen over de rol van genen bij het ontstaan van ziekten. Consumenten die een persoonlijke genetisch profiel hebben laten maken, zullen vaak niet weten wat dat profiel precies betekent en wat ze met de voorspelde risico's moeten doen. In dit commentaar bespreken wij de stand van zaken rond de genetica van multifactoriële ziekten en de mogelijkheid van persoonlijke voorspellingen. Daarnaast besteden we aandacht aan welke informatie de huisarts hierover kan verstrekken.

## Het verband tussen SNP's en ziekten

Medische én niet-medische media berichten tegenwoordig bijna dagelijks over nieuw ontdekte genen die verband houden met ziekten als type-2-diabetes, de ziekte van Parkinson, Alzheimer, maculadegeneratie bij ouderen en coronaire hartziekten. De

### Auteursgegevens

Erasmus MC, de Generation R Onderzoeksgroep, afdeling Epidemiologie en afdeling Kindergeneeskunde, Dr. Molewaterplein 50 (AE-030), 3015 GE Rotterdam: D.O. Mook-Kanamori, arts-onderzoeker; V.W.V. Jaddoe, kinderarts-epidemioloog. Afdeling Epidemiologie: prof.dr. C.M. van Duijn, hoogleraar Genetische epidemiologie; dr. A.C.J.W. Janssens, universitair hoofddocent Epidemiologie. Gezondheidscentrum Dillenburg, Alphen a/d Rijn: E-J.W.M. Troe, huisarts-epidemioloog.

Correspondentie: d.mook@erasmusmc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

### Casus

Een 48-jarige man met een blanco voorgeschiedenis maakt zich zorgen om zijn gezondheid. Zijn grootvader en vader zijn beiden overleden aan een hartaanval. Vorige week is een vriend van hem gedotterd. De man sport regelmatig, rookt ongeveer tien sigaretten per dag en heeft een body mass index van 28 kg/m<sup>2</sup>.

Onlangs is hij op visite geweest bij kennissen en heeft hij verteld over zijn vriend en familie. Een van zijn kennissen suggereerde toen dat hartaanvallen misschien wel in zijn familie zaten en dat hij dus een verhoogd 'genetisch risico' zou kunnen hebben. Nog diezelfde avond vond hij op internet een aanbieding om een monster van zijn wangslijmvlies voor 500 dollar genetisch te laten testen op hart- en vaatziekten, en hij besloot deze test te bestellen.

Een maand later krijgt hij de resultaten thuisgestuurd. Het is een lijst met ongeveer vijftig ziekten, met daarachter het risico in procenten uitgedrukt. Hij heeft een licht verhoogd risico (15% verhoogd) op een hartaanval en een licht verlaagd risico op hoge bloeddruk (20% verlaagd). Verder heeft hij een verhoogd risico op reumatoïde artritis (82%) en op astma (96%). Hij weet niet wat hij met deze resultaten aan moet en besluit naar de huisarts te gaan.

meeste van deze relaties komen naar voren uit genoombreed associatieonderzoek, waarbij honderdduizenden SNP's van een grote groep patiënten worden vergeleken met die van een controlegroep.<sup>3</sup> Het menselijk genoom is opgebouwd uit ruim drie miljard baseparen die samen de 46 chromosomen vormen. Slechts een klein deel (< 1%) van die baseparen codeert voor specifieke eiwitten. De coderende stukken DNA noemt men genen – naar schatting zijn dit er ongeveer 25.000. Een SNP is een variatie in één enkel basepaar. SNP's komen bij iedereen in grote aantallen voor en kunnen, als ze in of nabij een gen liggen, een deel van de variatie in de genactiviteit verklaren. Deze verschillen in genactiviteit kunnen op hun beurt leiden tot verschillen in fenotype, en eventueel ook tot ziekte.

## De voorspellende waarde van een genetisch profiel voor multifactoriële ziekten

Omdat de meeste SNP's slechts een klein effect hebben en verschillende genen een rol spelen bij het ontstaan van multifactoriële ziekten, kan men deze ziekten niet voorspellen op basis van één enkel gen. Men doet dat op basis van meerdere genen, die men samenvoegt tot een *genetisch profiel*. In feite zijn genetische profielen vaak niet meer dan risicoscores op basis van de combinatie van een aantal SNP's.<sup>4</sup> Deze risicoscores zijn doorgaans statistisch significant geassocieerd met het risico op de ziekte,<sup>5</sup> maar dat betekent nog niet dat ze ook in staat zijn om de ziekte te voorspellen. Het voorspellende vermogen van genetische pro-

**Tabel** Een selectie van de ziekten en fenotypen waarop wordt getest

<b>Kanker</b> basalecelcarcinoom blaaskanker hersentumoren, gliomen borstkanker chronische lymfatische leukemie dikkedarmkanker longkanker eierstokkanker alveesklierkanker prostaatkanker teelbalkanker schildklierkanker maagkanker melanoom	<b>Luchtwegen</b> astma COPD taaislijmziekte <b>Maag-darm-lever</b> coeliakie ziekte van Crohn galstenen lactose-intolerantie colitis ulcerosa hemochromatose
<b>Zenuwstelsel</b> ziekte van Alzheimer essentiële tremor multipel sclerose nicotineafhankelijkheid restless legs syndrome ziekte van Parkinson	<b>Urinewegen</b> chronische nierziekte nierstenen <b>Bewegingsapparaat</b> jicht reumatoïde artritis statinegeïnduceerde myopathie
<b>Ogen</b> maculadegeneratie glaucoom oogkleur	<b>Stofwisseling</b> type-1-diabetes type-2-diabetes overgewicht/obesitas ziekte van Graves sarcoïdose
<b>Hart en vaten</b> aneurysma abdominale aortae boezemfibrilleren hersenaneurysma hartaanval hoge bloeddruk perifeer arterieel vaatlijden	<b>Huid</b> kaalheid psoriasis <b>Bloed</b> bloedgroep systemische lupus erythematoses trombose

Voorbeelden verkregen van deCODEme, 23andMe en Navigenics

fielen is vooralsnog gering, en nauwelijks beter dan het voorspellende vermogen van niet-genetische factoren zoals overgewicht en roken.<sup>4</sup>

Risicoschattingen op basis van een genetisch profiel houden vaak geen rekening met leeftijd en geslacht – hoewel het voor de voorspelling van het absolute risico op bijvoorbeeld hart- en vaatziekten natuurlijk wel degelijk verschil maakt of dat berekend wordt voor een 20-jarige vrouw dan wel een 55-jarige man. Behalve aanleg spelen natuurlijk ook omgeving en leefgewoonten een belangrijke rol. Voor veel risicogenen zijn (nog) geen preventieve interventies beschikbaar, en de wél beschikbare interventies, zoals gezond eten en niet roken, zijn voor iedereen aan te bevelen ongeacht het genetische profiel.

Nemen we type-2-diabetes als voorbeeld, dan blijkt een SNP in het gen TCF7L2 het meeste effect te hebben op het ontstaan hiervan.<sup>3</sup> Draggers van twee risicoallelen van TCF7L2 hebben een tweemaal zo grote kans op type-2-diabetes. Voor de meeste andere SNP's is het relatieve risico lager dan 1,3.<sup>3</sup> Vergelijkt men dit met de invloed van de body mass index (BMI), dan blijkt het risico op type-2-diabetes bij een BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> ongeveer achtmaal zo groot als bij een BMI < 22 kg/m<sup>2</sup>, en bij een BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> bijna honderd keer zo groot.<sup>6</sup> Die vergelijking gaat ook op voor bijvoorbeeld roken en coronaire hartziekten.<sup>7,8</sup>

De commerciële tests screenen ook op dragerschap van erfelijke monogenetische ziekten, bijvoorbeeld bij mutaties in BRCA1 en BRCA2 die borstkanker kunnen veroorzaken. Zij kijken daarbij echter slechts naar enkele van de duizenden bekende mutaties in deze genen en kunnen daardoor een onterecht gevoel van zekerheid oproepen bij de consument.

Ondanks hun matige voorspellende waarde zijn de resultaten van genoombreed associatieonderzoek wel degelijk veelbelovend. Er worden niet alleen veel nieuwe SNP's, maar ook nieuwe pathogenetische mechanismen geïdentificeerd. Er zijn bijvoorbeeld al meerdere SNP's voor type-2-diabetes ontdekt die zijn gelegen in of nabij genen die de activiteit van bètacellen reguleren.<sup>3,9</sup> Deze ontdekkingen zijn echter klinisch nog niet relevant omdat deze SNP's een betrekkelijk klein effect hebben.<sup>9</sup>

Ongetwijfeld zullen er in de nabije toekomst vele nieuwe SNP's geïdentificeerd worden voor een aantal ziekten en de risicoberekeningen op basis van persoonlijke genetische profielen zullen in de komende jaren dan ook nog regelmatig veranderen.<sup>10</sup> De kans dat de nieuwe SNP's veel voorkomen in de normale populatie (dat wil zeggen bij meer dan 1% van de bevolking) en het risico meer vergroten dan de nu bekende genen, is echter zeer gering.<sup>11</sup>

### Conclusies en implicaties voor de huisarts

De persoonlijke genetische profielen zoals commerciële bedrijven die aanbieden, hebben vooralsnog geen klinisch nut, en aan de testresultaten kunnen geen conclusies worden verbonden. Voor huisartsen is het belangrijk, de patiënt uit te leggen dat de invloed van het genetisch profiel in de meeste gevallen (uitzondering zijn bijvoorbeeld de ziekte van Huntington en erfelijke vormen van kanker) betrekkelijk klein is in vergelijking met andere, voor de hand liggende risicofactoren. De testbedrijven nemen zulke niet-genetische factoren niet mee in hun risicoberekeningen. De huisarts kan, op basis van klinisch inzicht en kennis van de reeds aanwezige risicofactoren zoals familieanamnese, roken en overgewicht, het risico veel beter voorspellen dan het persoonlijk genetisch profiel tot op heden vermag.

Huisartsen moeten dan ook zeer terughoudend zijn met het geven van adviezen op basis van persoonlijke genetische profielen en zich blijven richten op de oude boosdoeners, zoals roken en overgewicht.

### Literatuur

- 1 Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590-605.
- 2 Guttmacher AE, Collins FS. Realizing the promise of genomics in biomedical research. *JAMA* 2005;294:1399-402.
- 3 Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008;40:638-45.
- 4 Janssens AC, Van Duijn CM. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet* 2008;17:R166-73.
- 5 Van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC, Van Duijn CM, Uitterlinden AG, Oostra BA, et al. Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. *Diabetes* 2008;57:3122-8.
- 6 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
- 7 Erdmann J, Grosshennig A, Braund PS, König IR, Hengstenberg C, Hall AS, et al. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. *Nat Genet* 2009;41:280-2.
- 8 Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year

follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996;93:450-6.

9 Wijmenga C, Van Haeften TW, Hofker MH. Genetische achtergronden van diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009;153:A959.

10 Mihaescu R, Van Hoek M, Sijbrands EJ, Uitterlinden AG, Witteman JC, Hofman A, et al. Evaluation of risk prediction updates from commer-

cial genome-wide scans. *Genet Med* 2009;11:588-94.

11 Wang WY, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat Rev Genet* 2005;6:109-18.

## Intermezzo

# Problemen

Onoplosbare problemen kun je oplossen door ze te veranderen. Daar zijn twee manieren voor: maak het probleem groter of maak het probleem kleiner.

Eerst het kleiner maken. Elk probleem is samengesteld uit stukjes, puzzelstukjes dus. Dat klinkt goed, want piekeren is 'to puzzle' in het Engels. Bij onoplosbare problemen zijn de puzzelstukjes zo verschillend dat ze niet goed passen. Denk aan iemand die uitgeput is. Dat is het probleem en hoe los je dat dan op? Neem die man die een moeilijke tijd doormaakt. Een conflict op zijn werk met ontslagdreiging, een bijbaan met stress, een burenruzie over een boom, een kind gedijt niet op school en moeder in Den Helder ligt ziek. Dit houdt niemand vol. Waar moet hij beginnen? Alles moet, niets lukt. De oplossing is de stukjes in volgorde te leggen. Wat is het belangrijkste, voor hem? Wat mag desnoods misgaan en wat mag beslist niet misgaan? We nummeren de puz-

zelstukjes van belangrijk naar minder belangrijk. Hij kiest voor zijn werk. Dat mag niet misgaan. Het schoolprobleem van zijn kind laat hij even gaan. Zijn bijbaan zegt hij op, de buurman kan barsten en zijn familie kijkt maar naar zijn moeder om. Maar het helpt allemaal niet, want een week later voelt hij zich alleen maar beroerder. Het probleem opknippen in kleine puzzelstukjes lukt dus niet, ook al past de puzzel redelijk.

Dan zit er niets anders op dan het probleem groter te maken. We keren we de puzzel om. Aan de andere kant staat 'Waarom?'. 'Waarom doet hij zo druk? Wat is dat voor rare, uitputtende karaktertrek?' De onoplosbare legpuzzel is één groot woord geworden: 'waarom?'. Dat is de achterkant van zijn probleem. Leuk is het niet, simpeler wel. Meestal zijn simpele problemen oplosbaar, al kan het even duren.

*Nico van Duijn*



Foto: Shutterstock/restyler