

WAT MET GENETICA?

w a t
m e t

GENE-



TI CA

Gert Matthijs & Joris Vermeesch

LANNOO | METAFORUM
CAMPUS | KU LEUVEN

D/2013/45/350 – ISBN 978 94 014 1146 2 – NUR 870

Vormgeving cover: Studio Luc Derycke
Vormgeving binnenwerk: Keppie & Keppie

© Gert Matthijs, Joris Vermeesch & Uitgeverij Lannoo nv, Tielt, 2013.
Auteurs: Jan Aerts, Pascal Borry, Ronny Decorte, Koen Devriendt, Kris Dierickx,
Gert Matthijs, Yves Moreau, Erik Schokkaert, Ann Swillen, Hilde Van Esch,
Griet Verhenneman, Joris Vermeesch

Uitgeverij LannooCampus maakt deel uit van Lannoo Uitgeverij,
de boeken- en multimedialdivisie van Uitgeverij Lannoo nv.

Alle rechten voorbehouden. Niets van deze uitgave mag verveelvoudigd worden
en/of openbaar gemaakt, door middel van druk, fotokopie, microfilm, of op welke
andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgeverij LannooCampus
Erasmie Ruelensvest 179 bus 101
3001 Leuven
België
www.lannoo-campus.be

Inhoud

1. Wat met genetica en genomica? – 9
 - Hoe zijn we geëvolueerd van genen naar genomen?*
 - Wat brengt de nabije toekomst?*
2. Hoeveel weten we (niet)? – 19
 - Wat is genomica?*
 - Hoe ontstaat genetische variatie?*
 - Wat weten we zeker?*
 - Wat is een risicofactor?*
 - Hoe kunnen we meer te weten komen?*
3. Hoe zal genomica de gezondheidszorg veranderen? – 41
 - Hoe zal deze informatie worden gebruikt
in de gezondheidszorg?*
 - Hoe omgaan met de veelheid aan informatie?*
 - Wat weet de arts dat ik niet weet?*
 - Wil ik alles weten?*
 - Zal er medicatie voorgeschreven worden
op basis van de kennis van je genoom?*
 - Kunnen we genetische ziekten elimineren?*
4. Hoe kunnen we genomica maatschappelijk inpassen? – 67
 - Wanneer zal een genoomanalyse worden uitgevoerd?*
 - Hoe zullen we genoomanalyses organiseren?*
 - Hoe gaan we om met genetische kennis van kinderen?*
 - Wat zal dat kosten?*
 - Hebben verzekeringen nog zin?*
 - Hoe gaat mijn baas om met mijn genetisch profiel?*
 - Hoe wegen we meer DNA-kennis af
tegenover behoud van privacy?*

5. Welke invloed zal genomica nog hebben? – 95
Zal genomica jobs creëren of jobs vernietigen?
Zullen we gezonder en langer leven?
Hoe kan genomica helpen bij het opsporen
van misdadigers en biologische verwantschap?
Wie waren onze voorouders en waar komen we vandaan?
6. Voor wie meer wil lezen – 113
- Nawoord – 117

De *Wat met*-reeks wil het debat over belangrijke thema's die de mens raken op een kritische manier wetenschappelijk onderbouwen vanuit de interdisciplinaire denktank Metaforum, die de rijkdom aan expertise van de KU Leuven rond maatschappelijke thema's bundelt.

Wat met genetica? is het werk van verschillende werkgroepleden en auteurs. Met name:

Jan Aerts

Pascal Borry

Ronny Decorte

Koen Devriendt

Kris Dierickx

Gert Matthijs

Yves Moreau

Erik Schokkaert

Ann Swillen

Hilde Van Esch

Griet Verhenneman

Joris Vermeesch

Als een genoom een code is
van zes miljard letters, betekent dit dat een arts
het van voor naar achter kan lezen
zoals een boek?

In 1990 konden 61 zeldzame erfelijke ziekten
worden opgespoord. In 2013 kunnen
5000 zeldzame erfelijke ziekten
worden opgespoord.
Een revolutie?

De eerste totale genoomanalyse nam
8 jaar in beslag, kostte 1 miljard euro
en werd gerealiseerd in 2003.
Anno 2013 duurt een totale genoomanalyse
2 maanden en kost 3000 à 5000 euro.

1.

WAT

met genetica en genomica?

Hoe zijn we geëvolueerd van genen naar genomen?

Wat brengt de nabije toekomst?

Hoe zijn we geëvolueerd van genen naar genomen?

Dat chromosomen de dragers zijn van ons erfelijk materiaal werd reeds vermoed sinds het begin van vorige eeuw. Chromosomen zijn opgebouwd uit deoxyribonucleotiden, het zogenaamde DNA, en dragen de genen die de blauwdruk zijn van een organisme. Hoe deze chromosomen de informatie doorgeven, was echter onduidelijk. James Watson, Francis Crick, en Rosalind Franklin, die vaak vergeten wordt, ontdekten in 1953 de structuur van het DNA. Dankzij dit inzicht werd duidelijk hoe DNA kon worden gekopieerd en doorgegeven van een moedercel naar een dochtercel, en hoe de informatie kon worden omgezet van DNA naar eiwitten, die uiteindelijk zorgen voor de bouw en het functioneren van ons lichaam. Enkele jaren later, in 1956, werd door middel van microscopisch onderzoek voor het eerst bepaald dat mensen 46 chromosomen hebben. Het zou echter nog tot het begin van de jaren zeventig duren vooraleer de sequentie van DNA en dus de inhoud van een gen zou kunnen worden gelezen. Het bepalen van de volgorde van de vier verschillende deoxyribonucleotiden of bouwstenen van het DNA (die worden weergegeven door de letters A, G, T en C) gebeurde via een aantal kunstgrepen, waarbij de samenstelling van een DNA-molecule letter voor letter werd bepaald. Hiervoor ontwikkelden Allan Maxam en Walter Gilbert een DNA-sequenceringsmethode die gebaseerd was op de chemische modificatie van DNA. Sequenceringsmethode lukte redelijk goed voor kleine DNA-moleculen, maar het zou jaren duren voor de genetische samenstelling van een individu of soort kon worden bepaald. Vanaf 1975 werd door Frederick Sanger een enzymatische sequenceringsmethode (de *chain-terminator* methode) ontwikkeld. Die werd

snel de belangrijkste, want meest efficiënte, sequenceringsmethode. In het laboratoriumjargon spreekt men dus van Sanger-sequencing als het gaat over het bepalen, met deze sequenceringsstechniek, van de volgorde van de bouwstenen van een stuk DNA of van een gen. Maar de weg naar de bepaling van de samenstelling van het menselijk genoom, de volledige DNA-code van de mens, zou nog lang zijn.

De DNA-fragmenten die door middel van Sanger-sequencing kunnen worden gelezen, zijn klein. Gemiddeld worden per analyse slechts 500 basenparen gelezen terwijl het menselijk genoom er drie miljard bevat. Hoewel in de laatste twee decennia van de vorige eeuw steeds meer genen werden geïdentificeerd, bleef het grootste deel van het genoom – en bijgevolg ook de moleculaire oorzaak van vele genetische aandoeningen – ongekend. In de jaren tachtig groeide het inzicht dat het belangrijk zou zijn om het hele menselijke genoom in kaart te brengen. Met de technologie van die tijd was dit een monumentale onderneming.

De beknopte geschiedenis van de eerste totale genomanalyse ziet er als volgt uit. Aan het einde van de jaren tachtig waren de Amerikaanse en Europese overheden en onderzoeksinstituten het eens om een genomproject op te zetten, mede door de steun van de Nobelprijswinnaars Renato Dulbecco en Sydney Brenner, die overtuigd waren van het nut van de kennis van het genoom. In 1990 ging het Internationaal Humaan Genoomproject van start onder leiding van James Watson. In de verschillende onderzoekscentra werd het genoom eerst opgedeeld in stukken. Concreet werden duizenden DNA-fragmenten gekloond in bacteriën en gisten. Die fragmenten werden gekarakteriseerd en kregen een adres op de kaart van het genoom die op die manier werd geproduceerd. Dit was een werk van jaren, te vergelijken met het aanmaken van een landkaart waarop eerst de grote steden worden aangeduid en nadien de plaatsnamen van de dorpen worden toegevoegd, waarna alle straten en steegjes precies kunnen worden aangevuld. Toen

de kaart ongeveer klaar was, werden de gekloonde fragmenten die in kaart gebracht waren stuk voor stuk via de Sanger-methode gesequeneerd. Grosso modo nam elk laboratorium van het internationaal consortium een chromosoom, of een gedeelte ervan, onder handen. Nadien werden alle sequenties terug samengebracht in een internationale databank, waardoor geleidelijk grote stukken genetische code aan elkaar gekoppeld konden worden. Een traag maar betrouwbaar proces: in 1998 was nog maar 3% van de totale genetische code in kaart gebracht. In dat jaar nam de Amerikaanse molecuulair bioloog en ondernemer Craig Venter, in samenwerking met een aantal grote bedrijven een initiatief om een eigen versie van het genoom te produceren, met de bedoeling om het gebruik van de sequentie nadien ook commercieel uit te baten. De aanpak was verschillend en gewaagd, maar bleek achteraf gezien bijzonder succesvol: Venter gebruikte 'shotgun sequencing', waarbij wars van enig voorafgaandelijk werk aan de genomische kaart, miljoenen willekeurige stukjes DNA werden gesequeneerd. Met krachtige bio-informatische en wiskundige algoritmes werden de korte DNA-sequenties nadien als stukjes van een puzzel vergeleken en aan elkaar gepast, zoals een document dat door de papierversnipperaars is gehaald, door zorgvuldig passen en schuiven terug aan elkaar wordt geplakt. Een succes, zo bleek, want in 2000 had Venter een eerste, voorlopige versie van het genoom klaar! Daarop volgde een turbulente episode van politiek in de wetenschap en wetenschap in de politiek: Celera, het bedrijf van Venter, wou het genoom commercialiseren en de sequentie kwam dus niet in de publieke databank terecht. Het effect was dat het internationale consortium achter het Humaan Genoomproject een tandje bijstak, en onder impuls van de Amerikaanse geneticus Francis Collins en de Britse toponderzoeker en Nobelprijswinnaar John Sulston, die het project in handen hadden genomen in respectievelijk de VS en Groot-Brittannië, op korte tijd enorme vooruitgang boekte. Er kwam een overeenkomst tussen beide partijen, die het

menselijk genoom gemeenschappelijk voorstelden tijdens een ceremonie in het Witte Huis. De fantastische bijdrage van Venter aan het vervolledigen van het genoom werd dus officieel erkend, en de gegevens van Celera werden vrijgegeven. Sindsdien behoort de humane genoomsequentie dus tot het publieke domein en kan ze vrij geraadpleegd worden.

Zowel het academische genoomproject als Celera maakten gebruik van genetisch materiaal van verschillende personen. Het gevolg is dat deze referentiesequentie is opgebouwd uit het erfelijk materiaal van enkele tientallen anonieme individuen – een ‘patchwork’ dus van genetisch materiaal van verschillende personen. Eens het referentiegenoom in kaart was gebracht, werd het wel gemakkelijker om de sequentie te bepalen van de genomen van andere individuen en dus ook van patiënten. Hierbij wordt de term *resequencing* (hersequencing) gebruikt: de genomische puzzel is gelegd en elk nieuw genoom kan gemakkelijk samengesteld worden op basis van het referentiegenoom. Sinds het assembleren en bepalen van de volgorde van de nucleotidesequentie van dit eerste genoom zijn reeds duizenden individuele menselijke genomen geanalyseerd. Met deze nieuwe technieken kunnen uiteraard ook de genoomsequenties van andere levende (en uitgestorven) organismen worden gelezen.

Eens de basissequentie van het humane genoom was bepaald, begon de zoektocht om de individuele variatie die bij mensen voorkomt in kaart te brengen. Dergelijke variatie is de sleutel tot het verstaan van de verschillen tussen mensen en tot het identificeren van genen die een rol spelen bij ziekte en gezondheid.

Gezien het grote belang van de sequentie van het humane genoom, ontstond er in het voorbije decennium een wedloop om snellere en goedkopere technieken te ontwikkelen voor totale genoomanalyse. In 2007 werd het genoom van James Watson, de medeontdekker van de structuur van DNA, bepaald in 4,5 maanden voor een kostprijs van ongeveer 1 miljoen euro. Ter

vergelijking: het sequencen van het referentiegenoom had vijftien jaar geduurd en meer dan 1 miljard euro gekost. De nieuwe generatie sequenceringstechnieken (in de literatuur dikwijls aangeduid als *Next Generation Sequencing* of *NGS*) maken gebruik van totaal nieuwe methodes, die gebaseerd zijn op het parallel sequencen van tienduizenden tot miljoenen DNA-fragmentjes, vandaar de tweede benaming: *Massive Parallel Sequencing* of *MPS*. Vanwege deze technologische ontwikkeling kwam de kost om een genoom te sequencen in een vrije val terecht en wordt het bekomen van een genoomsequentie voor 1000 euro in de nabije toekomst een realiteit. Het 1000-genomenproject, een fantastische samenwerking tussen de grootste sequenceringscentra in de wereld, werd op een recordtijd afgewerkt; in 2010 was de volledige DNA-sequentie van meer dan 1000 individuen beschikbaar. Dit levert een schat aan inzicht over de normale variatie in een menselijk genoom en over de structuur ervan. Recent werd in het Verenigd Koninkrijk een plan gelanceerd om in de volgende vijf jaar het genoom van 100.000 patiënten na te lezen om genetische defecten te vinden die de pathologie van die patiënten kunnen verklaren.

Immers, het ontcijferen van het genoom is niet zomaar een academische oefening om te ontdekken hoe genen en chromosomen zijn opgebouwd en te achterhalen waar we evolutionair vandaan komen. De belangrijkste insteek is medisch: het ontdekken en opsporen van genetische defecten en op termijn het ontwikkelen van therapieën en het uitstippelen van preventieve maatregelen.

De mogelijkheid om van een individu de volledige genoomsequentie te bepalen heeft dus niet enkel een enorme impact op wetenschappelijk onderzoek, maar ook op de medische zorg en stelt zelfs de maatschappij voor nieuwe uitdagingen. Er is nood aan een kader waarbinnen maatschappij, onderzoekers en artsen kunnen omgaan met deze overvloed aan genetische informatie.

Wat brengt de nabije toekomst?

Met behulp van de massieve parallelle sequenering werd een schat aan gegevens over de menselijke genetische variatie blootgelegd. Zo draagt iedereen ongeveer drie miljoen nucleotide variaties in vergelijking met een individu dat niet verwant is. Een deel van deze variaties komt veelvuldig voor, terwijl andere zeldzaam zijn of zelfs uniek. De mogelijkheid om alle genetische informatie van een individu af te lezen in één enkele analyse veroorzaakt een revolutie in de manier waarop genetisch onderzoek wordt verricht en zal de genetische diagnostiek sterk beïnvloeden. Tot nog toe werden variaties meestal opgespoord in één enkel gen. De sequentie van een gen is gemiddeld slechts een paar duizend DNA-letters (nucleotiden) lang, en met *Sanger sequencing* kan zo'n gen eenvoudig nagekeken worden. Gezien de kost van een genoomanalyse weldra lager zal zijn dan de huidige kost van de sequentiebepaling van één enkel gen, is het waarschijnlijk dat genoombrede analyse heel binnenkort een aantal gerichte genetische testen zal vervangen. Om de omvang van de technische vooruitgang te verstaan is het goed te weten dat een genoom een miljoen keer meer nucleotiden bevat dan een gemiddeld gen, zo'n drie miljard in totaal. Het genoombreed analyseren van alle genen houdt bovendien de belofte in om zonder een duidelijk voorafgaand klinisch vermoeden van het oorzakelijke gendefect voor een afwijking toch een exacte diagnose te kunnen stellen.

Er verschijnen wekelijks tientallen nieuwe wetenschappelijke publicaties waarin onderzoeksgroepen beschrijven hoe ze met succes het oorzakelijk gen voor een specifieke genetische aandoening hebben gevonden dankzij een totale genoomanalyse bij één of meer patiënten. Een publicatie uit 2011 in *Nature* bijvoorbeeld beschrijft hoe met massieve pa-

rallele sequencerij vijftig nieuwe genetische defecten in één keer werden geïdentificeerd. Het enthousiasme is dus groot om deze techniek toe te passen in de genetische diagnostiek voor (alle) patiënten met een genetische aandoening, maar zonder diagnose en om op die manier snel de genetische oorzaak van de aandoening te vinden. In een volgende fase zou men zelfs bij iedereen op zoek kunnen gaan naar genetische defecten die voorbeschikken voor velerlei ziekten op latere leeftijd. Verschillende genetische centra bieden al diagnostische genoomsequencerij aan of zullen dit binnenkort doen. Vanuit een vooruitgangsoptimistische instelling zal de kennis van ons genoom onze gezondheid verbeteren en zullen alle patiënten met een onopgehelderde erfelijke aandoening wel dra een correcte genetische diagnose krijgen.

Vandaag is de totale genoomanalyse (nog) te duur om ze meteen in het kader van de publieke gezondheidszorg en op grote schaal toe te passen. Wanneer de kostprijs voor het 'lezen' van de sequentie verder daalt, zal de technologie heel toegankelijk worden. Spontaan wordt gesuggereerd dat men binnenkort ieders genoom in kaart zou kunnen brengen, eventueel zelfs meteen na de geboorte. Er stellen zich verschillende problemen. Een eerste is het gebrek aan kennis. Lezen is niet hetzelfde als begrijpen: de analyse van een genoom is complex en van een groot gedeelte van de genetische variatie kennen we het belang nog niet. Ook al kennen we de functie van het normale gen, dit betekent nog niet dat we weten wat het effect is van bepaalde variaties of fouten, en of ze al of niet leiden tot bepaalde genetische aandoeningen. Behalve het opsporen van de oorzaak van een welbepaalde ziekte, worden bij zo'n genoomwijde analyse eventueel ook variaties gedetecteerd die niet direct de ziekte die onderzocht wordt verklaren, maar wel van belang kunnen zijn voor de patiënt en de familieleden, omdat ze gekoppeld zijn aan een andere genetische aandoening dan die waarnaar specifiek werd gezocht. Andere moeilijkheden rond de implementa-

tie van genoomanalysen zijn van ethische, economische en maatschappelijke aard. Bestaande normatieve kaders komen onder druk te staan. Het is dus goed om een aantal kritische bedenkingen te formuleren. Maar het debat is niet geheel nieuw: er zijn al wetten rond privacy, er bestaan maatregelen voor het beschermen van genetische gegevens, er zijn regels rond screening bij pasgeborenen enz. Het is belangrijk om deze vanuit het oogpunt van een totale genoomanalyse te herbekijken en aan te vullen waar nodig, maar de boodschap is dat terughoudende voorzichtigheid, laat staan angst voor de genomrevolutie niet nodig is. Met gezond verstand en interdisciplinair overleg kan dit alles in goede banen geleid worden. Vergelijk het met de doorbraak van de radiologie in het begin van de vorige eeuw: men waagt zich initieel op onbekend terrein maar heel snel blijkt dat de medische wereld relatief gemakkelijk de technische evolutie assimileert, terwijl ook het grote publiek vrij goed kan inschatten wat de mogelijkheden en de limieten zijn van de techniek zonder te moeten weten hoe radioactieve stralen of kernspinresonantie worden opgewekt.

Is er voor elke ziekte een gen?

Ik heb via het internet
mijn genetisch paspoort laten opmaken
en weet nu precies hoeveel procent kans
ik heb op allerlei ziekten.

2.

HOEVEEL

weten we (niet)?

Wat is genomica?

Hoe ontstaat genetische variatie?

Wat weten we zeker?

Wat is een risicofactor?

Hoe kunnen we meer te weten komen?

Wat is genomica?

Het genetisch materiaal dat wordt doorgegeven van generatie naar generatie bestaat uit DNA. Dat DNA zit in de kern van elke cel in het lichaam, op een kleine uitzondering na; er zit immers ook een heel klein beetje genetisch materiaal in de mitochondriën van de cel. DNA kun je je het best voorstellen als een heel lang parelsnoer van de nucleotiden A, C, G en T, uiteraard submicroscopisch klein en ongelooflijk lang: drie miljard letters voor het totale genoom. Elk chromosoom bevat een stuk van dat snoer en het totaal zit verdeeld over 23 chromosomen.

Maar om precies te zijn: de genetische code van een mens bestaat uit 46 DNA-fragmenten, omdat we het genoom in tweevoud bezitten: iedereen erft een volledige set chromosomen van vader en een volledige set chromosomen van moeder. Dus in totaal 46 chromosomen en zes miljard letters per cel. Het is inderdaad belangrijk om te weten dat de drie miljard letters coderen voor één enkel genoom, ook een *haploïd* genoom genoemd. Omdat mensen, net als alle andere zoogdieren en de meeste hogere organismen, het genoom in tweevoud bezitten, worden ze *diploïd* genoemd.

Mensen bezitten de 22 chromosomen, die werden genummerd van 1 tot 22, van groot naar klein, in tweevoud. Die 22 chromosomen worden autosomen genoemd. Ze worden onderscheiden van de geslachtschromosomen X en Y. Mannen hebben een X- en een Y-chromosoom, vrouwen twee X-chromosomen. Het Y-chromosoom komt dus alleen voor bij de man, en één specifiek gen op de Y-chromosoom, namelijk het SRY-gen, is de sleutel die de ontwikkeling in mannelijke richting in gang zet bij een embryo.

Een gen is de eenheid van erfelijk materiaal. Het bevat de informatie voor de aanmaak van een eiwit. Het aantal eiwitten wordt geschat op 100.000, terwijl er maar ongeveer

21.000 genen zijn die informatie dragen voor eiwitten. Dat betekent dat het oorspronkelijke idee ‘één gen – één eiwit’ niet volledig klopt. Eén gen kan dus informatie bevatten voor meerdere, weliswaar sterk verwante, eiwitten. Dit wordt als volgt verklaard: de code van een eiwit wordt niet als één continue tekst weergegeven in ons genoom, maar is opgedeeld in kleinere fragmenten, exonen (of *exons*) genoemd. De exonen kunnen op verschillende manieren aan elkaar worden gekoppeld en dat kan dan tot meerdere eiwitten per gen leiden.

De som van alle exonen in het genoom noemt men een exoom. Aangezien genetische aandoeningen meestal veroorzaakt worden door fouten in de exonen, beperkt men zich in het genetisch onderzoek anno 2013 vaak tot een analyse van het exoom (wat goedkoper is in vergelijking met een totale genomanalyse).

De drie miljard letters die het totale genoom bevat, coderen niet allemaal voor eiwitten. De sequentie van alle eiwitten samen bedraagt slechts 1% tot 2% van het humane genoom. De resterende 99% van de genomsequentie codeert voor andere elementen. Een deel daarvan regelt het aflezen van de genen. Zo bestaat er een gevoelig programma dat bepaalt wanneer tijdens onze ontwikkeling welke genen zullen worden afgelezen in welbepaalde celtypes. Een ander belangrijk deel van de sequentie lijkt te bestaan uit erg repetitieve fragmenten die grotendeels ontstaan zijn door de integratie van virussen in het menselijk genoom in de loop van miljoenen jaren evolutie. Van heel wat gebieden in het genoom kennen we de functie nog niet; op het eerste zicht lijken ze geen functie te hebben. Een groot gedeelte ervan is wellicht belangrijk voor het behoud van de structuur van het chromosoom als dusdanig.

De term genoom wordt op verschillende manieren gebruikt. Enerzijds als de som van al het genetisch materiaal, dus de volledige DNA-code van de 24 verschillende chromosomen. Anderzijds als de som van alle genetische informatie, alle genen waaruit de blauwdruk van de mens is opgemaakt. Maar tegelijk

ook als de gemeenschappelijke genetische samenstelling van de menselijke soort, een metaversie van het individuele genoom waarmee men de mens van andere diersoorten onderscheidt. Het menselijk genoom is dus verschillend van dat van de mens-aap, al zijn de verschillen niet erg groot. De studie van het genoom en dus van alle genen tegelijk noemt men 'genomica'.