



Verlag: Het humane genoom; taal van de toekomst. Medicijn en maatschappij

Rick Langen

Laboratorium van de ziekenhuis-
apothek Midden-Brabant

Dr. Deelenlaan 5

5042 AD Tilburg

013-4655662

E-mail: RLangen@zamb.tsz.nl

Inleiding

Op 23 november 2000 organiseerde de commissie Jonge Leden van de KNCV een avondlezing met als onderwerp het humane genome project (HGP). Als spreker fungeerde Prof. Gert-Jan van Ommen, hoofd van de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum, voormalig voorzitter en huidige senior voorzitter van de wereldwijde 'Human Genome Organisation (HUGO)'. In zijn lezing ging hij in op de status van het HGP, technische en ethische aspecten van genetica en genoomonderzoek. Het verband tussen het HGP en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, was voor mij aanleiding om me, als oudere jongere, aan te melden voor deze lezing.

Status HGP

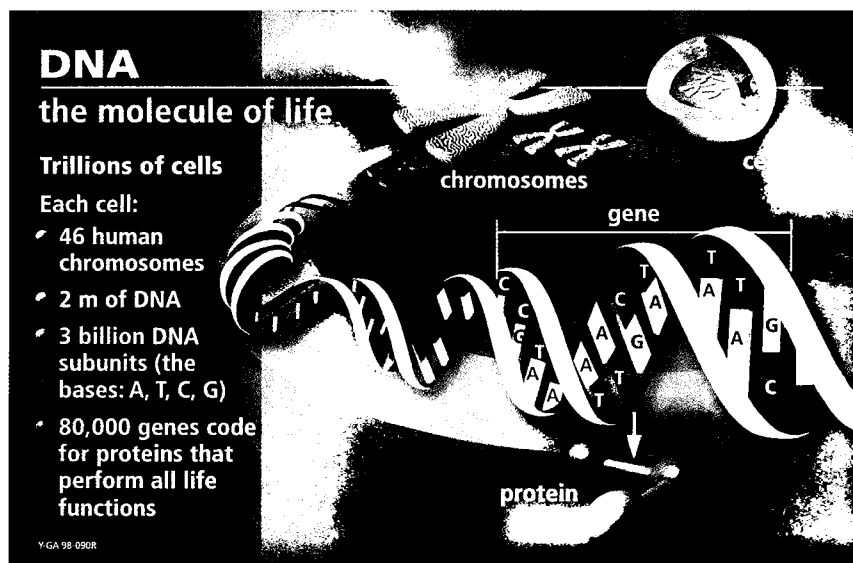
Het belang van genetisch onderzoek werd door van Ommen aangegeven door te stellen dat een ziekte genetisch en/of omgevingsbepaald kan zijn. De omgevingsbijdrage aan een ziekte is moeilijk controleerbaar. Deze omgevingsbijdrage is echter wel beter te begrijpen als de genetische bijdrage bekend is. Het HGP startte begin jaren 90. Tussen 1990 en 1994 werd een fysische genenkaart opgesteld (macroniveau). Vanaf 1995 tot 1999 werd deze genenkaart afgemaakt (mesoniveau). Tussen 2000 en 2003 zal van de genenkaart de DNA volgorde bepaald worden (microniveau). De snelheid waarmee dit gebeurt neemt steeds meer toe. Op dit moment is

er een discussie gaande over genomics (in kaart brengen van alle genen) versus doelgericht onderzoek. Nadeel van doelgericht (hypothese) onderzoek is dat dit beperkt wordt door bestaande kennis. Door genomics zijn al 60-70 nieuwe functies ontdekt. Dit levert een enorme versnelling in de opheldering van 'ziekte' genen. Van Ommen stelde dat op dit moment meer dan 1 gen afwijking of mutatie per dag gevonden wordt waardoor het mogelijk wordt een ziektebeeld te verklaren of aan te tonen. De al eerder aangegeven snelheid waarmee dit gebeurt gaf van Ommen nog eens grafisch weer door aan te geven dat in 1999 ca. 15% van de 40000 tot 120000 menselijke basenparen – uit recente publicaties is gebleken dat de mens maar ca. 30000 tot 50000 basenparen heeft, nauwelijks meer dan het minuscule fruitvliegje *Drosophila* – in kaart

waren gebracht tegen ca. 95% aan het einde van 2000. Dit betekent wel dat als de volgorde van de basenparen in kaart is gebracht we de genetische informatie nog niet kunnen 'lezen'. Hiertoe moet de genetische informatie van verschillende organismen met elkaar vergeleken worden. Denk hierbij aan de muis (die genetisch veel verwantschap vertoont met de mens), de fruitvlieg en diverse bacteriën. Van Ommen maakte de vergelijking met de Rosetta steen. Op deze steen stond een zelfde tekst in drie verschillende oude talen. Vergelijking maakte het mogelijk de tekst te lezen.

Technologieën

De opheldering van het humane genoom brengt nieuwe technologieën met zich mee. Van Ommen maakte een onderscheid tussen: functional genomics (microarray DNA chips, cell biology/imaging,



Figuur 1: DNA, molecuul van het leven.

Het DNA is opgebouwd uit de basen A(denine), T(hymine), C(ytosine) en G(uanine). De vier basen zijn paarsgewijs over het DNA verdeeld; altijd A tegenover T en G tegenover C. De chemische informatie voor erfelijke eigenschappen ligt opgeslagen in bepaalde segmenten van het DNA, de genen. (figuur bron: DOE Human Genome Program <http://www.ornl.gov/hgmis>)

Tabel 1

Terminologie

Allel

Eén van de mogelijke vormen of varianten van een gen. Van elk gen komen bij een organisme twee allelen voor. Deze kunnen gelijk zijn aan elkaar (homozygoot) of ongelijk (heterozygoot). De beide allelen zijn gelegen op dezelfde plaats van chromosomen die bij elkaar horen. Bij de reductiedeling scheiden zich de chromosomen en dus ook de allelen. Een kind ontvangt van elk van de ouders slechts één van de allelen.

Aminozuren

NH₂ = amino. Organische stoffen met een zuurgroep en een aminogroep aan hetzelfde koolstofatoom, die zich via peptidebindingen tot ketens aaneen kunnen rijgen. Van de vele mogelijke aminozuren gebruiken levende wezens er precies twintig voor de bouw van hun eiwitten. Ze worden onderverdeeld in essentiële en niet-essentiële; de niet-essentiële (21) aminozuren maakt men zelf, de essentiële (de overige 8) niet; deze moeten in het voedsel aanwezig zijn.

Basenpaar

Combinatie van twee basen in de complementaire ketens (spiraal) van het DNA, waarbij guanine (G) bindt met cytosine (C) en adenine (A) met thymine (T).

Bio-informatica

Het snel en massaal analyseren van biologische informatie met computers.

Chiptechnologie

Hydridisatietechniek waarbij reeksen korte DNA-stukjes, elk met een bekende sequentie, gerangschikt worden op een substraat. Als een oplossing met DNA van onbekende

sequentie toegepast wordt op het substraat, reageert sommig bekend DNA met de onbekende sequentie, waardoor parallelle genexpressie optreedt. Dit levert een patroon op dat met computers omgerekend kan worden tot het bepalen van de basenvolgorde van het onbekende DNA. Zo kunnen genen ontdekt worden.

Chromosoom

Lintvormige structuur in de celkern die de (dragers van de) erfelijke eigenschappen van een individu bevat. Bij de mens zijn er 23 paren, welke onderscheiden worden door een vast nummer bij een vast chromosoom. Eén enkel chromosoom bestaat uit gemiddeld 100 miljoen DNA-bouwstenen. Verder bevat het eiwitten en RNA. Het chromosoom kan zichzelf verdubbelen, zodat bij iedere celdeling dezelfde informatie terecht komt in de beide dochtercellen.

Code, genetische

De specifieke volgorde van de basen in het DNA die de genetische informatie bevat voor de eiwitsynthese; de code codeert voor de volgorde van elk van de 20 aminozuren en voor het begin en het einde van de translatie.

DNA

Afkorting van de Engelse naam voor: de(s)oxyribonucleïnezuur; de dragerstof waarin alle erfelijke informatie in de chromosomen van de celkernen ligt opgeslagen; bestaat uit een dubbele spiraal van nucleotiden. Via 'transcriptie' wordt genetische informatie van het DNA naar het RNA gegeven en via 'translatie' draagt RNA de genetische informatie over aan het eiwit.

Dominant erfelijk

Het overwegen van de werking van een allel bij heterozygoten boven die van een ander (recessief) allel van hetzelfde gen, zodat dit laatste niet in het fenotype herkenbaar is.

Eiwitten

Proteïnen, organische verbindingen die bestaan uit lineaire (polypeptide)ketens van honderden tot duizenden aan elkaar gekoppelde aminozuren. Deze ketens vouwen zich op tot een driedimensionale structuur, die wordt gestabiliseerd door andere bindingen tussen bij elkaar terechtgekomen aminozuren. Het chemisch gedrag van eiwitten wordt in belangrijke mate bepaald door hun ruimtelijke vorm.

Enzym

Een eiwit dat biochemische reacties tot een miljard maal versnelt. Het enzym verandert zelf niet door de reactie.

Extensive metabolisers

Individen met een metaboliseringsratio die als normaal is gedefinieerd.

Farmacodynamiek

De wetenschap waarin farmacologische effecten van een stof op het lichaam worden onderzocht.

Farmacogenetica

De wetenschap die de effectiviteit van bestaande geneesmiddelen poogt te verhogen door rekening te houden met genetisch polymorfisme op het gebied van de farmacokinetiek (enzym polymorfisme) en recentelijk ook op dat van de farmacodynamiek (receptorpolymorfisme).

Farmacogenomie

De wetenschap van de DNA-sequentie, toegepast in de farmacologie.

Farmacokinetiek

De wetenschap die zich bezighoudt met de wijze waarop een geneesmiddel in het lichaam wordt omgezet.

Farmacologie

De wetenschap die de interactie bestudeert tussen levende systemen en moleculen, met name chemicaliën die van buitenaf in het systeem worden geïntroduceerd, om ziektes

te voorkomen, te diagnosticeren en te behandelen.

Fenotype

De waarneembare eigenschappen van een individu die het resultaat zijn van genetische factoren en omgevingsfactoren.

Functional genomics

De wetenschap die zich bezighoudt met de rol die genen spelen in het bestuderen van verschillende biologische processen, inclusief de wijze waarop zij bijdragen aan het ontstaan van ziekten; de studie van wat genen doen.

Gen

DNA-fragment dat één volledige genetische instructie bevat voor het maken van een eiwit; kleinste erfelijkheidseenheid die een bepaalde functie kan regelen.

Gene mapping

Het in kaart brengen van de ligging van de verschillende genen op de chromosomen.

Genoom, humaan

Het gehele complex erfelijke factoren, aanwezig in een haploïd stel chromosomen. Complete DNA-volgorde van een mens, bestaande uit circa drie miljard basenparen, ofwel 80-100.000 genen.

Genotype

De genetische samenstelling van een individu; wordt meestal gebruikt in de beperkte zin om de allelen die aanwezig zijn op een of meer specifieke loci aan te duiden.

Gentherapie

Geneeskundige behandeling op het niveau van de genen.

Humaan Genoom Project

Een wereldwijd samenwerkingsproject in 1990 gestart door het National Institutes of Health (NIH) en het Department of Energy (DOE) met als belangrijkste doelstelling het

bepalen van de volledige nucleotidevolgorde van het humane genoom.

Nucleotiden

Verbindingen waaruit strengen van DNA en RNA zijn opgebouwd; elk nucleotide bestaat uit suiker, fosfaat en een van de vier organische stikstofbasen adenine, guanine, thymine en cytosine.

Peptidebinding

De binding tussen twee aminozuren. Een keten van op die manier verbonden aminozuren heet een peptide. Twee aminozuren leveren een dipeptide, drie een tripeptide, en zo verder; 'meerdere' aminozuren maken een polypeptide. Bij een groot aantal eenheden (>30) spreekt men van een eiwit.

Polymorfisme

Veelvormigheid, het voorkomen in verscheidene gedaanten, meestal gebruikt voor de kleine verschillen die in een gen in verschillende individuen worden gevonden; als variaties in het DNA een prevalentie hebben van meer dan 1% worden deze als polymorfismen beschouwd.

Rapid metaboliser

Iemand met een bepaalde variatie in het geneesmiddelenmetabolisme waardoor deze te weinig van een geneesmiddel gedoseerd krijgt.

RNA

Ribonucleïnezuur, een molecuul dat sterk lijkt op DNA en in verschillende vormen voorkomt, meestal als enkele streng van nucleotiden, elk bestaande uit een geraamte van suiker, fosfaat en een van de vier organische basen adenine, uracil, guanine en cytosine; dus zoals DNA, maar dan met uracil in plaats van thymine. RNA speelt een centrale rol bij de aanmaak van eiwitten op basis van de erfelijke informatie uit het DNA.

Slow metaboliser

Iemand met een bepaalde variatie in het geneesmiddelenmetabolisme

waardoor deze mogelijk een overdosis ontvangt.

Structural genomics

De wetenschap die zich bezighoudt met het in kaart brengen van de nucleotidesequenties van genen, zonder zich met de functie daarvan bezig te houden.

Vergelijkende genomica

Het vergelijken van functioneel equivalente genen bij verschillende diersoorten. Zo kan een gist-eiwit een gelijke functie hebben als een wormeiwit met dezelfde aminozuurvolgorde. In andere gevallen zijn de eiwitten geëvolueerd in verschillende functionele eiwitten maar met gelijke sequenties. Kan inzicht geven in de functionele rol van een eiwit bij verschillende soorten en in evolutionaire veranderingen.

Bron: Everdingen van JJE, ea. Ziekten maken en breken, 1999

vergelijk genomics), proteomics, pharmacogenomics, population genomics (biostatistics, molecular epidemiology), bio-informatica. Zie tabel 1 voor een toelichting.

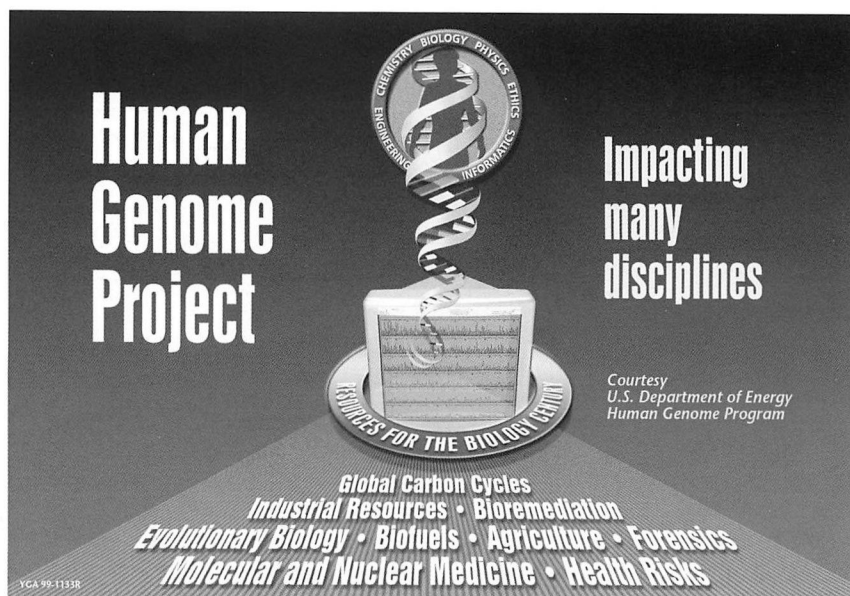
Impact HGP

De impact van het HGP is op meerdere gebieden merkbaar. Het ontstaan van nieuwe biologische inzichten leidt tot nieuwe oplossingen voor problemen in de biologie en gezondheidszorg. Denk hierbij aan een betere diagnostiek en therapie. Het HGP heeft impact in de farmaceutische industrie, agrarische sector, voedingsmiddelen – en milieu-industrie. In de farmaceutische industrie is de impact van het HGP merkbaar als het gaat om het diagnosticeren en ontwikkelen van medicijnen. Nu wordt voor een patiënt een diagnose gesteld en wordt een medicijn voorgeschreven. De weg die bewandeld wordt is nog vaak een weg van trial and error, het medicijn voldoet of voldoet niet. In de toekomst wordt

het mogelijk nadat het DNA profiel van de patiënt in kaart is gebracht, een medicijn op maat te geven. Dit proces wordt farmacogenomie genoemd. De verwachting voor de toekomst m.b.t. farmacogenomie zijn: de komst van effectievere geneesmiddelen, minder bijwerkingen en preventie van overbehandeling. Een voorbeeld is gegeven in het kader. De lange termijn verwachtingen zijn: behandeling specifiek op de ziekte gericht en omzeiling van het genetisch defect. Bij de lange termijnverwachting is dus sprake van een echte genetische therapie.

Ethische aspecten

De mogelijkheden van genomics en genetische manipulatie zorgen voor veel maatschappelijke onrust, vooral bepaald door onwetendheid. De wereldwijde organisatie HUGO heeft een ethische commissie die door het geven van goede voorlichting hierin een belangrijke rol speelt. HUGO speelt een coördinerende rol in het HGP, treedt faciliterend op en promoot samenwerking tussen de verschillende onderzoeksgroepen. HUGO houdt zich echter niet zelf bezig met de opheldering van het humane genoom. Er zijn databanken beschikbaar met daarin DNA sequenties, gen



Figuur 2: Impact van het HGP op verschillende disciplines. (figuur bron: DOE Human Genome Program <http://www.ornl.gov/hgmis>)

fragmenten, hele genen met onbekende functies, sequenties met een bekende functie (genen of controle elementen) en mutaties bij ziekte (diagnostische tests en therapieën).

Van Ommen stelde dat het in de toekomst mogelijk wordt voor iedereen een genetisch paspoort op te stellen. In het genetisch paspoort staat dan bijvoorbeeld de kans op het krijgen van een bepaalde erfelijke ziekte. Van Ommen waarschuwde wel voor

een verkeerd gebruik van deze gegevens. Het is onzin om statistische waarschijnlijkheid te gebruiken als statistisch determinisme.

Literatuur

Voor wie meer wil lezen over het HGP en de besproken onderwerpen:

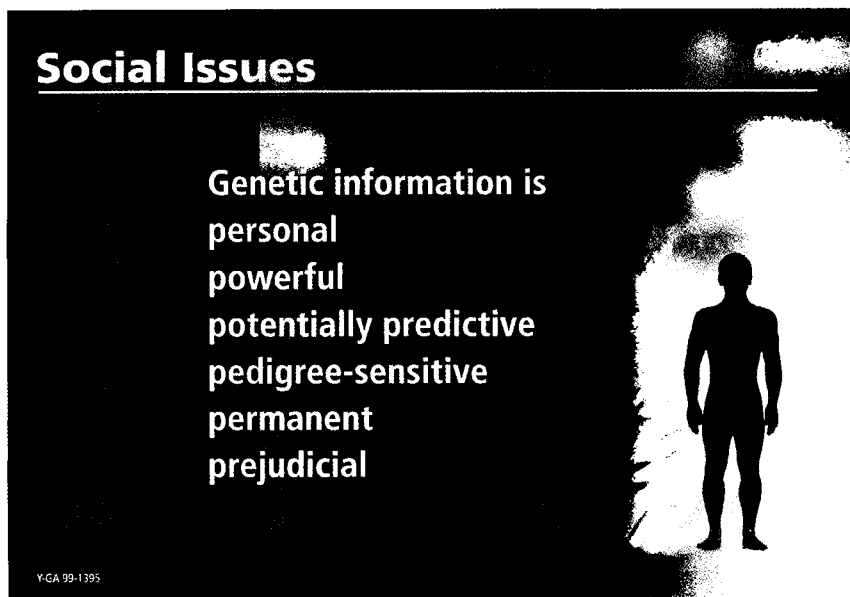
- DNA-diagnostiek; Het staat geschreven in de genen. *Diagnosed*;2000(oktober);20-21.
- Y. de Groote. *Revolutie in erfelijkheidsonderzoek*. Laborato-

Klassieke voorbeelden van bijwerkingen als gevolg van verschil in variatie in erfelijke aanleg zijn de afbraak van rode bloedcellen na medicijngebruik (hemolytische anemie) en heftige koortsreacties bij anesthesie (maligne hyperthermie).

Hemolytische anemie komt voor bij gebruik van middelen tegen malaria en andere medicijnen bij een erfelijke bepaalde afwezigheid van een enzym dat betrokken is bij de omzetting van glucose (glucose-6-fosfaathydrogenase). Het enzym ontbreekt in de zwarte bevolking bij ongeveer tien procent van de mannen en één procent van de vrouwen.

Maligne hyperthermie is een zeldzame maar ernstige complicatie bij gebruik van halothaan en succinylcholine bij anesthesie. Eén van de oorzaken van deze complicatie is een variant in een gen dat codeert voor een eiwit in de spiermembranen. Nadat in een diermodel voor maligne hyperthermie een mutatie in een bepaald gen (het gen dat codeert voor de ryanodine-receptor in de spier) was gevonden, is ook bij patiënten een variant van dat gen opgespoord. De ryanodine-receptor wordt het doeleiwit genoemd van het geneesmiddel halothaan. Maligne hyperthermie kan echter eveneens optreden bij mensen met varianten in andere genen. In

Nederland is een frequentie van 1 op de 200000 anesthesieën gerapporteerd, hetgeen inhoudt dat circa vijfmaal per jaar een dergelijke complicatie optreedt. Hoewel het mogelijk is te testen op gevoeligheid voor maligne hyperthermie (een contractietest bij een spiervezel van de patiënt), wordt dat wegens de lage frequentie in de algemene populatie en de omslachtigheid van de test slechts bij uitzondering gedaan. (Bron: Gezondheidsraad: *Farmacogenetica*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienr 2000/19.)



Figuur 3: Ethische aspecten aan opheldering van het humane genoom.
 (figuur bron: DOE Human Genome Program <http://www.ornl.gov/hgmis>)

- rium magazine;2000(7);26-27.
- Het genoom genomen: medicijn en maatschappij. Chemisch2 weekblad;2000(21);29.
- D.C. U'Prichard. Exploiting the

- fruits of the human genome: a strategic perspective. DDW; 2000(3);12-22.
- M.P. Murphy. Pharmaco genomics, a new paradigm for

- drug development. DDW;2000(3); 23-32.
- R.E. Neft and S. Farr. The role of toxicogenomics in drug discovery. DDW;2000(3);33-34.
- A.R. Dongre and S.A. Hefta. Proteomics from a drug discovery perspective. DDW;2000(3); 35-44.
- Titomirow. The industrialisation of bioinformatics. DDW;2000(3); 57-60.
- J. Steiner. The genie in the test tube – from gene to gene therapy. DDW;2000(3);61-66.
- Everdingen van JJE, Cohen AF, Feenstra, G. Ziekten maken en breken; Over farmacogenomie. Boom/Belvédère, 1999.
- Gezondheidsraad: Farmacogenetica. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatienr 2000/19.
- Heinen, K. Gentherapie met suikermoleculen. Intermediair; 2001(5);123.
- DOE Human Genome Program <http://www.ornl.gov/hgmis>