

COMMENTAAR

Genetische associatiestudies bij multifactorieel erfelijke ziekten

Martijn H. Breuning

In het voorbije jaar zijn er vele grote studies gepubliceerd naar de genetische oorzaak van multifactorieel bepaalde ziekten, zoals auto-immuunziekten, diabetes mellitus type 1 en 2, inflammatoire darmziekten en coeliakie. Het nieuwe aan deze studies is dat niet werd uitgegaan van kandidaatgenen, maar dat polymorfe varianten verspreid in het gehele genoom werden getest. Dit heeft tientallen genen aan het licht gebracht die de kans op het optreden van een ziekte beïnvloeden.

Bij dergelijke studies wordt het DNA van patiënten en van controlepersonen getest op glasplaatjes waarop zich 250-500.000 spotjes bevinden die corresponderen met een variatie in de DNA-volgorde, dat wil zeggen met een polymorfisme van een enkelvoudig nucleotide: 'single nucleotide polymorphism' (SNP). Wanneer tussen patiënten en controlepersonen de frequentie van een bepaalde variant significant verschilt, kan dit duiden op een samenhang (associatie) tussen het stuk DNA rond de SNP en het optreden van een ziekte. Is de frequentie van de variant bij patiënten hoger dan bij controlepersonen, dan predisponeert de variant voor de ziekte; is de frequentie lager, dan verleent deze bescherming.

Tot voor kort werd dit soort onderzoek steeds uitgevoerd met varianten in en rond genen waarvan men vermoedde dat deze een rol speelden in het ontstaan van de ziekte, de zogenaamde kandidaatgenbenadering. De kracht van deze nieuwe studies is dat al het genetische materiaal wordt getest zonder voorafgaande hypothese – behalve dan de aanname dat genetische factoren een belangrijke rol spelen. Omdat zeer grote aantallen SNP's worden

getest, is de kans op het vinden van een schijnbare associatie door toeval groot. Om dit uit te sluiten worden zeer grote aantallen patiënten en controlepersonen getest en dient men een gevonden associatie te bevestigen in een tweede onderzoek en met liefst onafhankelijk verzamelde groepen patiënten en controlepersonen.

De resultaten van de 'genome-wide association'-studies geven aanleiding tot enthousiasme vanwege de spectaculair lage p-waarden, die aangeven dat de associaties heel zeker zijn. Er is echter ook scepsis want het blijkt steeds dat zeer vele varianten elk een gering effect hebben. Combinaties van varianten die tezamen een heel hoge kans veroorzaken, zijn uiterst zeldzaam. Hierdoor is de voorspellende waarde van de genetische tests nauwelijks groter dan die van de klinische tests.¹

Om aanschouwelijk te maken hoe van een zeer groot aantal erfelijke factoren iedere factor maar in beperkte mate bijdraagt tot het ontstaan van een ziekte, is een vergelijking gemaakt met de ramp met de Harald of Free Enterprise, het schip dat in de haven van Zeebrugge kapseisde, met 193 doden tot gevolg. Nader onderzoek heeft uitgewezen dat aan dit tragische ongeval tenminste 13 onafhankelijke ongunstige factoren ten grondslag hebben gelegen, waaruit de onderzoekers concluderen dat een dergelijke unieke combinatie van faalfactoren zich niet snel weer zal voordoen.¹

De associatieoptimist zal tegenwerpen dat het tevoren wegnemen van één of meer van de gebleken ongunstige factoren de kans op de ramp aanzienlijk had verkleind. Het optimisme van de associatieonderzoekers is dan ook ongebroken.

Opmerkelijk is, dat zich nu ook groepen van genen en van ziekten beginnen af te tekenen die gemeenschappelijke risicofactoren hebben. Dit was al bekend uit epidemiologisch onderzoek, maar wordt nu krachtig ondersteund door de genoomwijde associatiestudies. Een mooi voorbeeld vormen de recent gerapporteerde gemeenschappelijke risicofactoren voor diabetes mellitus type 1 en coeliakie.² De scepticus zal meteen opmerken dat in deze studie ook varianten in 2 genen werden gevonden die tegen de ene aandoening bescherming bieden, terwijl ze de kans op de andere aandoening verhogen. Interventies op deze factoren zouden daarom averechts kunnen werken.

*Leids Universitair Medisch Centrum,
afd. Klinische Genetica, Leiden.*

*Prof.dr. M.H. Breuning, klinisch geneticus
(breuning@lumc.nl).*

Optimisten kunnen constateren dat zich bij een aantal aandoeningen een min of meer duidelijk beeld begint af te tekenen van welke genen en welke fysiologische processen bij het ontstaan van een ziekte betrokken zijn. Zo blijkt het mogelijk bij multifactorieel bepaalde immunologische ziekten een beperkt aantal moleculaire routes te identificeren.³

Juist het grote aantal betrokken genen kan dus kansen gaan opleveren voor preventieve en therapeutische interventies. Die zullen echter pas veilig kunnen worden toegepast wanneer de keten van gebeurtenissen die leidt tot

ziekte volledig is opgehelderd en begrepen. Het kan om die reden nog wel even duren voor het tijdperk van op het individu toegesneden preventie en behandeling ('personalized medicine') aanbreekt.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 februari 2009

Citeer als Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A212

 [Meer op www.ntvg.nl/opinie](http://www.ntvg.nl/opinie)

LITERATUUR

- 1 Janssens AC, van Duijn C. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet.* 2008;17:R166-73.
- 2 Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2767-77.
- 3 Zhernakova A, van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nature Rev Genet.* 2009;10:43-55.