

Reuma en Erfelijkheid

De vruchten van de genetische revolutie

(Prof. Tom Huizinga over de erfelijke aanleg voor reuma)

De kennis van het menselijk DNA, de drager van de erfelijke informatie, groeit met sprongen. Wetenschappers ontdekken steeds meer genen die verantwoordelijk zijn voor reumatische aandoeningen. Tom Huizinga, hoogleraar experimentele reumatologie in Leiden, gelooft dat binnen tien jaar alle "reuma-genen" bekend zullen zijn. Die "genenkaart" leidt tot meer inzicht in hoe de ziekte ontstaat. Nieuwe medicijnen kunnen worden ontwikkeld. En waar het allemaal om draait : straks valt, bij lichamelijke klachten, eerder uit te maken of iemand reuma heeft of niet en kan een passende behandelingen worden aangeboden. Maar er zijn ook grenzen : een volledig genenpaspoort is onzin, vindt de reumatoloog.

Begin 2001 werd de volgorde van het menselijk DNA gepubliceerd. Het was één van de grootste wetenschappelijke doorbraken van de laatste decennia. Toch was dit



slechts het begin van een omvangrijk proces. Niet alleen de moleculaire structuur van de genen is van belang, maar ook wat de genen betekenen. Concreet, er moet worden vastgesteld welke genen de motor zijn achter welke eigenschappen.

Elke menselijke ziekte is een complex verschijnsel, waarbij vele stoffen, organen en

mechanismen een rol spelen. Een ziekte heeft dan ook meerdere oorzaken. Anders gezegd : er moet aan een groot aantal voorwaarden zijn voldaan, wil iemand daadwerkelijk ziek

worden. Vergelijk het met een brand in een fabriek : komt deze nu alleen door de weggeworpen sigaret, of omdat er zaagsel op de grond lag, omdat er net brandbare stoffen waren aangeleverd of omdat de bewaking lag te slapen ? Niet één maar alle factoren spelen hierbij een rol.

Op dezelfde manier is elke ziekte een "multi-causaal" verschijnsel en voor elk van de betrokken factoren kan iemand aanleg hebben, of niet. Een groot aantal genen is dan ook verantwoordelijk voor éénzelfde ziekte. Hoogleraar Huizinga schat dat ook bij reumatoïde artritis zo'n twintig genen betrokken zijn. Eén daarvan (het HLA-gen) is al gevonden, maar de meeste wachten nog op ontdekking.

Hij denkt dat deze de komende jaren één voor één gevonden worden en dat over 10 j het plaatje compleet is.

Elke ontdekking van een reumagen verschaft meer inzicht in hoe de ziekte werkt. Elk gen is verantwoordelijk voor de productie van een bepaald eiwit en straks weten we dus welke eiwitten betrokken zijn bij reuma. Zo kunnen we beter achterhalen wat er in het lichaam gebeurt. Vervolgens kunnen we daar gericht medicijnen tegen ontwikkelen."

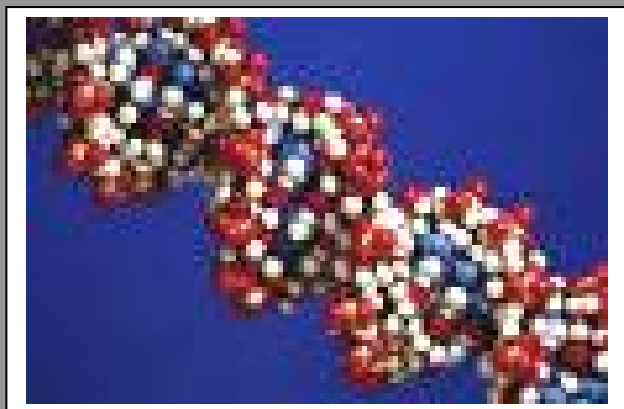
Op dit moment zijn de genen voor RA globaal gelocaliseerd. Binnen het totaal van dertiduzend genen dat een mens bezit, is een groepe van duizend geïsoleerd, waarvan waarschijnlijk is dat de "twintig RA-genen" er tussen zitten. De localisatie is dus als het ware halfweg. Huizinga spreekt steeds over reumatoïde artritis, maar vermoedt dat voor andere reumatische aandoeningen globaal hetzelfde geldt.

Altijd al waren er aanwijzingen dat erfelijkheid een rol speelt bij reuma. “Sommige vormen van reuma komen in bepaalde families opmerkelijk vaak voor”, aldus de Leidse hoogleraar. “En soms doet de ene aandoening zich in de ene familie erg mild voor en in de andere familie juist heel ernstig. Dat verschil ligt dan aan de familie, dus

De rol van erfelijkheid gaat nog verder. Het gen bepaalt niet alleen of iemand ziek wordt, het beïnvloedt ook de reacties op medicijnen. Mensen met reuma reageren bijvoorbeeld heel verschillend op methotrexaat, het meest gebruikte antireumaticum. Bij de meerderheid werkt het middel goed, bij een minderheid leidt het tot klachten aan de lever. Die verschillen tussen patiënten zijn erfelijk bepaald.

Straks weten we welke genen de afbraak van medicijnen bepalen en kunnen we bij afzonderlijke patiënten beter de kans op bijwerkingen inschatten.

Een ziekte treedt alleen op als aanleg en omgeving deze in de hand werken



Omgevingsfactoren

Erfelijke aanleg is dus bepalend voor het ontstaan van ziekten, maar niet de enige oorzaak. Ook omgevingsfactoren spelen een rol. Deze term slaat zowel op eigenschappen van de omgeving (temperatuur, vochtigheid) als op iemands levenswijze (roken, drinken, beweging). Een ziekte treedt pas op als zowel aanleg als omgeving de ziekte in de hand werken.

Een voorbeeld : roken kan longkanker veroorzaken, maar niet bij iedereen. De een heeft aanleg voor longkanker, de ander niet. Bij de ene roker ontstaat de ziekte daarom wel en bij de andere niet. Ook kan het gebeuren dat de aanleg voor een ziekte juist wel aanwezig is, maar de noodzakelijke omgevingsfactoren niet. Zo bestaat er een verband tussen de erfelijke bloedfactor HLA-B27 en de ziekte van Bechterew. Toch krijgt slechts een miniem deel van de dragers van het HLA-B27-gen deze ziekte.

aan de genen. Zo'n zelfde onderscheid zie je tussen Noord- en Zuid-Europa. In het noorden is de gewrichtsschade bij dezelfde ziekten veel groter dan in het zuiden. Daar zit waarschijnlijk een erfelijke factor achter".

Wat bij reuma de omgevingsfactoren zijn, is vrijwel niet bekend, zegt Huizinga. “Daar is langer dan een eeuw naar gezocht, maar het heeft weinig opgeleverd. Er is gekeken naar het bodemtype van de plek waar mensen wonen, er is gekeken of iemand in een warm of vochtig huis woont. Het enige dat uiteindelijk werd vastgesteld is een verband met roken : tabak vergroot de kans op reuma.” Voorlopig zal over die omgevingsfactoren ook niet meer bekend worden, verwacht de hoogleraar. “En dat is nu het mooie van de genetische revolutie. Die leidt wél met zekerheid tot meer kennis”.

Geen preventieve tests.

Wat levert die kennis concreet op ? Niet, dat straks iedereen een genenpaspoort op zak heeft en de zwakke plekken in zijn eigen DNA kent, meent Huizinga. “We weten niet hoe zwaar de erfelijke factor bij reuma weegt. Misschien lopen er wel miljoenen mensen rond met aanleg voor reuma bij wie de ziekte nooit uitbreekt. Daarom heeft preventief onderzoek geen zin. Een volledige persoonlijke genenkaart kost bovendien geld en kennis van je eigen erfelijke zwakheden kan iemand nodeloos ongerust maken. Huizinga wil daarom alleen erfelijk onderzoek doen naar reuma, als iemand al klachten heeft die op de ziekte wijzen. Reumatische klachten helemaal willen voorkomen is niet reëel.

Ook als iemand graag wil weten of hij aanleg heeft voor RA, dan nog is Huizinga geen voorstander van een genetische test. Ten eerste omdat zo'n test niet alles zegt, omgevingsfactoren spelen ook een rol. Ten tweede zijn de testeigenschappen van een preventief onderzoek minder nauwkeurig dan die van een onderzoek bij iemand die al symptomen heeft.

Wat kan dan de zin van een test zijn ?

Als er iemand bij de dokter komt met reumatische klachten en uit genetisch onderzoek blijkt ook nog dat de persoon aanleg heeft voor de ziekte, dan wordt je als arts geholpen door deze kennis. Een “positieve” testuitslag kan, naast de lichamelijke klachten, een extra aanwijzing zijn dat het om reuma gaat. Men kan eerder tot een passende behandeling overgaan. En iedereen weet dat hoe eerder je reuma behandelt, des te meer schade en leed je voorkomt. Dat kan de zin van een test zijn

Kennis van erfelijke zwakheden kan iemand nodeloos verontrusten.

Uit : *In Beweging, Maandblad van de Nederlandse Reumapatiëntenbond, Nr 1 van januari 2003.*

“Wij gaan veel leren over het ontstaan van Reuma.”

Reuma en Erfelijkheid

Genetisch onderzoek is een belangrijk wapen in de strijd tegen reumatoïde artritis (RA). Reumatoloog Dr. Nick de Vries promoveerde op dit onderwerp. Hoewel hij niet verwacht dat we RA op korte termijn kunnen genezen, is hij toch optimistisch gestemd : “De komende vijf jaar gaan we véél leren over het ontstaan van reuma”.

Doel van elk onderzoek is natuurlijk een ontdekking die de ziekte kan voorkomen of beter behandelbaar maakt. Maar lukraak zoeken leidt doorgaans tot niets, stelt De Vries. Om de oorzaak van RA te kunnen ontrafelen is het nodig een model te ontwikkelen waarin stap voor stap zichtbaar is welke gebeurtenissen ertoe leiden dat de ziekte ontstaat. In de inleiding van mijn proefschrift ga ik op vrij abstracte wijze in op de manier waarop je zo'n model ontwikkelt. Zo'n abstracte manier van denken en kijken is nieuw in het onderzoek.

HLA

Door nieuwe technieken is het verzamelen van veel onderzoeksgegevens tegenwoordig geen probleem. Lastiger is de vraag hoe je de data moet interpreteren. Het is heel moeilijk om aan te tonen dat één facet een rol speelt. Dat bleek ook tijdens het promotie-onderzoek waarin De Vries zich bezighield met de vraag hoe erfelijke varianten van HLA moleculen de kans op het ontstaan van RA verhogen. Enige uitleg is hier op zijn plaats: HLA zijn eiwitfragmenten (peptiden) op witte bloedcellen. T-cellen (de witte bloedcellen die ons afweersysteem sturen) kunnen aan de specifieke combinatie van HLA en peptide zien of het om een indringer gaat of niet en gaan al dan niet tot de aanval over. HLA speelt dus een cruciale rol in het afweersysteem. En kan dus ook belangrijk zijn bij een auto-immuunziekte als RA.

Alleen : HLA-moleculen verschillen van mens tot mens. Die verschillen zijn erfelijk. En sommige erfelijke variaties lijken het ontstaan van RA te beïnvloeden. In 1976 ontdekte een Amerikaanse onderzoeker bijvoorbeeld dat de variatie HLA-DR4 de kans op RA verhoogde. Die ontdekking werd in andere studies bevestigd. Later bleek dat dit bij andere bevolkingsgroepen ook voor het HLA-DR1 molecuul geldt. Er moest een verband bestaan. Dat bleek een identieke stukje in de aminozurenketen te zijn : in onderzoekskringen aangeduid als “shared epitope”. Sindsdien is de hypothese dat dit stukje aminozurenketen de verhoogde kans op RA bepaalt.

“Ik ben zeer optimistisch over wat we met genetisch onderzoek kunnen bereiken”

Veel onderzoeksresultaten blijken de shared epitope-hypothese te ondersteunen. Maar niet allemaal. In andere studies zijn namelijk HLA-varianten ontdekt die de kans op RA verhogen, maar waarbij het stukje keten ontbreekt, namelijk HLA-DR3 in Koeweit en HLA-DR9 in Chili en Japan. De Vries wilde weten hoe dat kon. Hij liet het hele shared epitope-verhaal buiten beschouwing, bekeek de beschikbare data opnieuw en ontdekte dat ook zonder dit stukje keten verschillen in aanleg voor RA te zien zijn. “Dat betekende op zijn minst dat de klassieke hypothese moest worden aangepast.”

Sexe

De Vries speurde verder. Onder andere naar de interactie tussen sexe en HLA. Want ondanks het feit dat al tweehonderd jaar bekend is, dat vrouwen een verhoogd risico op RA hebben, was de relatie tussen de twee belangrijkste erfelijke factoren bij RA nog niet eerder onderzocht. Het resultaat was verrassend. Mannen en vrouwen die twee shared epitope-kopieën bezitten (één van vader en moeder elk) blijken een gelijk risico te hebben. Vrouwen lopen alléén meer risico als ze één of geen kopie bezitten. De Vries: Dat zou kunnen betekenen dat HLA en geslacht via een soortgelijk mechanisme effect hebben op het ontstaan van RA. Een interessante ontdekking, omdat je hierdoor gericht kunt zoeken naar een deel van het ziektemodel.

Hoe het precies werkt is onduidelijk. Duidelijk lijkt wel dat afweer. Ook het gen DQ zou verantwoordelijk zijn voor kijken naar slachtoffers die er niet ontstaan. HLA-DR is een verhoogd risico. De onderzoekers resultaten liep echter ook niet het enige gen op chromosoom 6 met een rol in de het tegendeel zien.

Het onderzoek van De Vries leidde er desalniettemin toe dat de klassieke hypothese moest worden aangepast. "Het HLA-geassocieerd risico op RA wordt bepaald door de aminozuur substituties op posities van de aanwezige HLA-DRB 1 moleculen", luidt die ge-updated versie kort samengevat. Wat het belang is? Met deze ruimere benadering kan uitbreider naar de invloed van HLA-DRB 1 varianten op RA-risico worden gezocht. Bovendien kunnen met de ge-update hypothese de afwijkende onderzoeksresultaten in Chili, Japan en Koeweit worden verklaard. Uiteindelijk hopen we een goede verklaring te vinden waarom HLA bijdraagt aan het ontstaan van de ziekte.

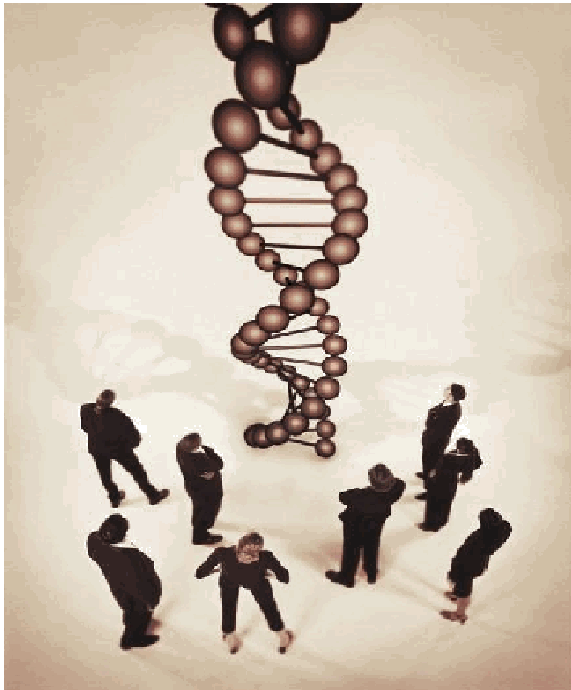
Optimistisch

Wat betekent zijn onderzoek voor de individuele reumapatiënt? De Vries : Nu nog niet veel. Maar in de toekomst wil ik RA niet behandelen maar genezen of zelfs voorkomen. Daarvoor hebben we inzicht nodig in het ontstaan. Juist genetische studies kunnen daarbij helpen. Ik ben zeer optimistisch over wat we met genetisch onderzoek kunnen bereiken. De ontwikkelingen gaan immers razend snel. Ik denk dat we de komende vijf jaar véél gaan leren over het ontstaan van reuma. Dit zal vooruitgang betekenen voor de behandeling. Niet alleen in de vorm van nieuwe geneesmiddelen. Ook zullen we waarschijnlijk al op korte termijn, bijvoorbeeld de (bij)werkingen van geneesmiddelen bij iedere patiënt beter kunnen voorspellen.

Meer onderzoek is nodig. De Vries is op dit front zeer actief. Hij houdt met collega-onderzoekers uit alle windstreken onderzoeksgegevens tegen het licht, werkt verder aan de ontwikkeling van het ziektemodel en houdt daarbij de rol van sexe en HLA scherp in het vizier. Wordt vervolgd dus.

Hoe erfelijk is erfelijk ?

Erfelijkheid speelt een rol bij het ontstaan van RA. Maar dat wil nog niet zeggen dat familieleden een fors grotere kans op reuma hebben. Over een heel leven bekeken is die kans waarschijnlijk maar een paar procent. Gemiddeld krijgen 0.7 % van de mannen en 1.5 % van de vrouwen voor hun 60^{ste} levensjaar RA. Voor eerstegraads verwanten (broers, ouders) is de kans 5% voor vrouwen en 3% voor mannen. Bij ééneïge tweelingen lijdt 20% van de zussen en 17% van de broers voor hun 60^{ste} levensjaar aan RA. Betekent dit dat de rol van erfelijkheid beperkt is ? Neen, vindt Nick De Vries. Hij illustreert dit zo: Als je de lichtschakelaar aanklikt en het licht gaat aan dan ben je geneigd te zeggen dat het licht aangaat omdat je de schakelaar aanklikt. Maar de aanwezigheid van een lamp en electriciteitsleiding zijn ook voorwaarden. Sterker : bij afwezigheid van de electriciteitsleiding is er in 100% van de gevallen geen licht.



Het feit dat slechts een deel van de ééneïge tweelingsbroers en -zussen RA ontwikkelt, zegt dus niets over een beperkte rol van genetische factoren. Het geeft alleen aan dat er niet aan andere voorwaarden voor het ontstaan is voldaan.

(Dr. Nick de Vries is als staflid verbonden aan de afdeling Klinische Immunologie & Reumatologie van Het Amsterdam Medisch Centrum. In 2001 promoveerde hij op een proefschrift over de genetische aspecten van RA.)

Artikel uit : "In Beweging", Maandblad van de Nederlandse Reumapatiëntenbond. Nr 1 van januari 2003.

