

Gelukkige Genen

Het vrouwenpaspoort

Wat zijn de verschillen tussen mannen en vrouwen? Het is een vraag die al eeuwenlang wordt gesteld. Nu wordt het antwoord steeds meer wetenschappelijk. Een team van onderzoekers heeft een 'vrouwenpaspoort' ontwikkeld, een lijst van genen die specifiek voor vrouwen zijn. Dit paspoort kan helpen bij het begrijpen van ziekten die vaker bij vrouwen voorkomen, zoals auto-immuunziekten en bepaalde vormen van kanker.

Genen voor de diagnose

Deze genen kunnen gebruikt worden om ziekten te diagnosticeren. Bijvoorbeeld, een defect in een specifiek gen kan wijzen op een zeldzaam type kanker. Door deze genen te testen, kunnen artsen sneller de juiste diagnose stellen en de behandeling daaraan aanpassen.



Genen die verschillen zijn bij de ontwikkeling van kanker

Onderzoekers hebben ontdekt dat sommige genen die normaal gesproken actief zijn in gezonde cellen, in kankercellen anders functioneren. Dit kan tot overactieve genen leiden die de groei van de tumor bevordert, of juist tot onderactieve genen die de afweer van het lichaam tegen de tumor verzwakken.

De ontdekking

De ontdekking van deze specifieke genen is het resultaat van jarenlang onderzoek met behulp van microarray-technologie. Dit stelt wetenschappers in staat om de activiteit van duizenden genen tegelijkertijd te meten en te vergelijken tussen gezonde en kankercellen.



De ontdekking van deze specifieke genen is het resultaat van jarenlang onderzoek met behulp van microarray-technologie.

Dit stelt wetenschappers in staat om de activiteit van duizenden genen tegelijkertijd te meten en te vergelijken tussen gezonde en kankercellen.

2001 • Gelukkige Genen

Het zit in criminelen.

Wetenschappers hebben ontdekt dat bepaalde genen met crimineel gedrag zijn verbonden. Dit kan helpen bij het begrijpen van de biologische basis van criminaliteit, hoewel het belangrijk is om te bedenken dat genen alleen maar een deel van het verhaal zijn.

Genen voor de diagnose

Deze genen kunnen gebruikt worden om ziekten te diagnosticeren. Bijvoorbeeld, een defect in een specifiek gen kan wijzen op een zeldzaam type kanker. Door deze genen te testen, kunnen artsen sneller de juiste diagnose stellen en de behandeling daaraan aanpassen.

Werk aan de winkel

De ontdekking van deze specifieke genen is het resultaat van jarenlang onderzoek met behulp van microarray-technologie. Dit stelt wetenschappers in staat om de activiteit van duizenden genen tegelijkertijd te meten en te vergelijken tussen gezonde en kankercellen.

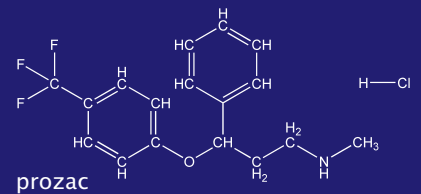
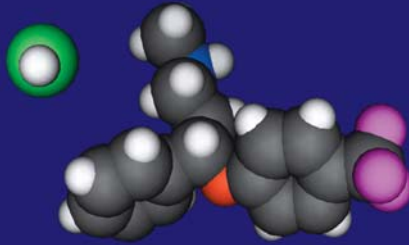
De ontdekking

Dit stelt wetenschappers in staat om de activiteit van duizenden genen tegelijkertijd te meten en te vergelijken tussen gezonde en kankercellen.



Genen voor de diagnose

Deze genen kunnen gebruikt worden om ziekten te diagnosticeren. Bijvoorbeeld, een defect in een specifiek gen kan wijzen op een zeldzaam type kanker. Door deze genen te testen, kunnen artsen sneller de juiste diagnose stellen en de behandeling daaraan aanpassen.



Een trouwe verschijning op de kermis is de waarzegster. Ze leest je hand of ziet je toekomst in haar kristallen bol. Voor een paar Euro voorspelt ze je geluk in de liefde en mooie reizen naar verre oorden.

Binnenkort krijgt de waarzegster een geduchte concurrent. Om te weten wie je bent en wat er met je zal gebeuren, ga je dan niet meer naar iemand behangen met kettingen en veelkleurige gewaden, maar naar iemand in een witte laboratoriumjas. De moderne waarzegster is een biochemica (of biochemicus). "Laat me je DNA lezen, en ik zal je zeggen wie je bent".

Jouw DNA is verantwoordelijk voor de kleur van je ogen, je vrolijke temperament of je depressiviteit, de (over)gevoeligheid voor voeding en medicijnen, en misschien wel geluk of ongeluk.

Een eerste aanwijzing dat geluksgevoel iets met genen en DNA te maken heeft en dus erfelijk is, valt af te leiden uit de merkwaardige verschillen in zelfmoordcijfers van verschillende volken. Zo zijn de Hongaarse zelfmoordcijfers bijvoorbeeld opvallend hoger dan in de rest van Europa. En medici weten al lang dat depressiviteit in sommige families veel meer voorkomt dan in andere.

Een ander argument voor een chemische benadering van geluk, is de werking van antidepressiva, en het gegeven dat het effect hiervan per persoon sterk kan verschillen.

Prozac was het eerste middel dat veel als antidepressivum werd gebruikt. In de USA was het zo populair dat iedereen die geestelijk wel een oppeppertje kon gebruiken, Prozac kreeg voorgeschreven.

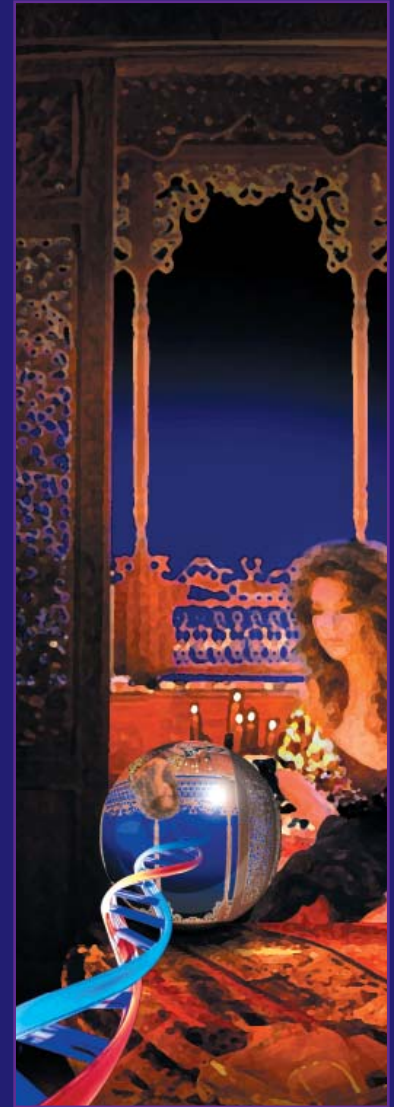
De effecten van antidepressiva zijn soms indrukwekkend. Mensen die gevangen zijn door angst, onzekerheid of depressie, zijn dolgelukkig dat ze dankzij de antidepressiva het leven weer aankunnen. Maar hoe deze middelen precies werken is minder duidelijk. Farmacologen (die de gewenste effecten bestuderen) en toxicologen (die zich vooral bezig houden met ongewenste effecten en bijwerkingen) hebben al wel een groot aantal onderdelen van de legpuzzel ontdekt.

Veel antidepressiva en bewustzijnsverruimende middelen beïnvloeden de hoeveelheid serotonine, een stof die voor de prikkel-overdracht tussen bepaalde zenuwen in de hersenen zorgt. Depressieve en ongelukkige mensen hebben vaak een iets lagere hoeveelheid serotonine dan andere mensen. En geneesmiddelen die de serotonine weer iets opvoeren, hebben meestal een positief effect op het humeur. Hoe dat precies komt is nog een raadsel, en het is een van de vele scheikundige uitdagingen om dat raadsel op te lossen. De aanmaak van serotonine wordt in elk geval ook gestuurd door genen. Dat zou niet alleen verklaren dat depressiviteit erfelijk kan zijn, maar ook dat onderzoek aan genen misschien kan bijdragen aan de oplossing van het raadsel.

Naast de vraag hoe antidepressiva werken, ligt het probleem waarom ze bij sommige mensen niet werken. Waarom reageren mensen soms zo verschillend op allerlei geneesmiddelen? Veel mensen knappen erg op van antidepressiva, maar sommigen knappen juist af. Voor een belangrijk deel heeft dat te maken met de manier waarop het lichaam geneesmiddelen afbreekt. Het lichaam maakt geneesmiddelen net als alle lichaamsvreemde stoffen onschadelijk, en daarvoor liggen allerlei recepten klaar. Bij sommige afbraakreacties ontstaan schadelijke tussenproducten die dan nare bijwerkingen hebben. Je genen, die bepalen of en zo ja hoe goed de afbraakenzymen in je lever werken, kunnen er zo voor zorgen dat een goed medicijn een ongelukkige uitwerking heeft.

In de toekomst hebben we misschien allemaal een genenpaspoort met de recepten die het lichaam gebruikt om vreemde stoffen onschadelijk te maken. En staat er bij elk medicijn (en misschien zelfs bij elke drug): "Niet geschikt voor mensen met de volgende genen:". Het vergelijken van die lijst met jouw eigen genenkaart zou dan een hoop onnodig ongeluk kunnen voorkomen.

We zijn nog lang niet in deze "gelukkige" Brave New World, maar we weten hoe we er kunnen komen.





Het zit in criminelen

Het zit in criminelen en heeft iets met erfelijkheid te maken. Dat is waar veel mensen aan denken als het over DNA gaat. Beide gedachten zijn juist. De politie kan misdadigers herkennen aan hun 'DNA-fingerprint'. Maar weet de politie daarmee meteen alles? Criminelen hebben het moeilijk de laatste tijd. Vroeger hoefden ze er alleen maar op letten om geen vingerafdrukken achter te laten, nu kan elk spoor dat DNA bevat (een haartje, een zaadcel, een bloedspatje) al tot opsporing of veroordeling leiden. DNA laat je net zo gemakkelijk achter als voetstappen.

Wat we DNA noemen, is (bij de mens) in feite een verzameling van 46 grote, ingewikkeld in elkaar gekrulde draadvormige moleculen, de chromosomen. Twee aan twee lijken ze erg op elkaar: van elk paar bevat het ene de erfelijke informatie van moederskant, de andere van vaderskant. In die lange draad zit hier en daar het recept voor de bouw van een eiwit. Die recepten zijn voor de meeste mensen hetzelfde, want iedereen moet bijvoorbeeld insuline kunnen maken, en hemoglobine en nog heel veel andere noodzakelijke biomolekulen. Tussen die recepten zitten gedeelten die geen informatie bevatten, en daarin zitten de grootste verschillen tussen de mensen.

Bacterie-moordenaars

Dat DNA voor het herkennen van mensen gebruikt kan worden, werd mede mogelijk gemaakt door organismen die we meestal alleen maar als ziekteverwekker kennen: bacteriën. Ook bacteriën hebben last van criminelen. In hun geval zijn dat virussen, of bacteriofagen. Die virussen zijn buitengewoon lastig te bestrijden. Medicijnfabrikanten weten daar

alles van: er is nog steeds geen goed geneesmiddel tegen virusinfecties. Virussen bestaan eigenlijk alleen uit een stukje DNA (of RNA) in een doosje van eiwit. In feite een 'dood' molecuul. Als dit virus-DNA in de celkern van een bacterie of ander organisme komt, neemt het de besturing van de cel over en komt op die manier tot leven. De cel krijgt de opdracht steeds nieuwe virussen te gaan bouwen. Als dat klaar is, wordt de cel als het ware opgeblazen. De nieuwe virussen zwermen daarna uit naar andere cellen.

Het krachtigste wapen

Tegen zo'n dodelijke dreiging voor een bacterie helpt alleen maar het krachtigste middel dat er is: een enzym dat alle DNA moleculen in onschadelijke mootjes knipt. Zonder goede voorzorgen kan dat natuurlijk niet, want de eigen erfelijke informatie en besturing van de bacterie bestaat ook uit DNA. Het knip-enzym mag dan ook alleen op heel speciale en goed herkenbare plaatsen knippen. Overal waar deze plaatsen in het eigen DNA voorkomen, zit een beschermende mantel die het knip-enzym tegenhoudt. Als een echte virus-scanner is het knip-enzym (restrictie-enzym zegt een biochemicus) steeds op zoek naar onbeschermd DNA van een indringer. Eenmaal gevonden wordt het criminele virus-DNA direct stukgeknipt.

De restrictie-enzymen die een bacterie gebruikt om zich tegen virussen te beschermen, vormen nu voor de politie het gereedschap om de identiteit van een misdadiger te achterhalen.

De eerste stap in zo'n onderzoek is het toevoegen van een restrictie-enzym uit een bacterie, aan DNA dat justitie wil onderzoeken. Het restrictie-enzym doet z'n werk en knipt het DNA precies op die plekken waarvoor het geprogrammeerd is. De laborant verzamelt de brokstukken, sorteert ze op grootte en doet er een zogenaamde marker bij die alleen aan bepaalde brokstukken een zwarte kleur geeft. Daardoor ontstaat er een patroon van zwarte streepjes. Voor een bepaald persoon is dat patroon net zo herkenbaar als een vingerafdruk. Het patroon is heel gemakkelijk in een computer vast te leggen, zodat de politie van elk nieuw patroon snel kan vaststellen of het misschien om een oude bekende gaat.

Er zijn verschillende restrictie-enzymen en markers, en onlangs heeft de politie in de Europese Unie met elkaar afgesproken welke restrictie-



Herkennen we het DNA profiel of herkennen we de misdadiger?

Als je eenmaal zo'n DNA-profiel van iemand hebt, heb je dan ook de erfelijke informatie met alle gegevens over kleur haar, kleur ogen, sexe enzovoort? Is dit het genenpaspoort waar we op zitten te wachten? Kan de politie voor waarzegster gaan spelen?

Nee, niets van dat alles. Restrictie-enzymen knippen DNA en alle genen die uit dat DNA bestaan, in onwerkzame en daardoor ook onherkenbare brokken.

Aan dit DNA-patroon is dus niet meer te zien dan aan een vingerafdruk. Het is zelfs niet meer te zien of het DNA van een vrouw of man is. Wel komen sommige streepjes in het patroon bij de ene bevolkingsgroep meer voor dan bij de andere. Daardoor heeft justitie soms toch een vermoeden bij onbekend DNA. Bijvoorbeeld: het is voor 85% zeker dat dit DNA van een noord-Europeaan is. Omdat veel noord-Europeanen blauwe ogen hebben, lijkt het net alsof de kleur ogen af te lezen is van het DNA-patroon.

Door het op de computer vergelijken van verschillende DNA-patronen zijn in de toekomst mogelijk nog meer gegevens uit het DNA-profiel te halen.

enzymen en welke markers ze zullen toepassen. Daarmee is crimineel DNA in heel Europa beschikbaar voor het helpen oplossen van misdaden.

Een wedloop tegen de klok

Laurens Bodar (21) volgt na z'n vbo-opleiding een opleiding tot computerprogrammeur. Z'n studie betaalt hij met het uitvoeren van een paar commercieel aantrekkelijke opdrachten, niet ongewoon in deze richting.

Naast zijn studie en werk is hij veel tijd kwijt met sport, oefeningen en fysiotherapie. Laurens heeft namelijk CF (cystic fibrose of taaislijmziekte). Deze ziekte is een van de meest voorkomende erfelijke ziekten in West Europa. Op elke 25 mensen (zeg maar een klas vol) is er iemand die een gen bezit dat de aanleiding voor de ziekte kan zijn. Meestal merkt die persoon (drager) er niets van, want omdat je erfelijke informatie van je beide ouders krijgt, heeft iedereen twee exemplaren van elk gen, en als het andere exemplaar de afwijking niet heeft, is er niets aan de hand. Bijna niets, want als deze 'drager' trouwt met een andere 'drager' van het CF-gen, zal een kwart van hun kinderen CF krijgen. Bij één op elke 2500 mensen is dat het geval. Laurens is daar één van.

Taaislijmziekte is een goede naam voor deze lastige en levensbedreigende ziekte. Oppervlaktecellen die water moeten afscheiden, zoals in zweetklieren en slijmklieren in darm en longen, doen dat niet. Vooral in de longen geeft dat ernstige problemen. Het slijmlaagje dat verontreinigingen moet afvoeren, bevat te weinig water, wordt daardoor te taai en kan ongewenste stoffen en bacteriën niet goed afvoeren. Die blijven dan achter en de bacteriën vermenigvuldigen zich. Ontstekingen en blijvende beschadigingen zijn het gevolg.

Op zoek naar de fout

Hoe dat taai slijm ontstaat, werd pas in 1980 ontdekt. Sinds die tijd volgen de ontwikkelingen elkaar in adembenemend tempo op. In 1989 konden medewerkers van universiteiten in Michigan en Toronto melden dat ze wisten welk gen verantwoordelijk is voor CF: een gen op chromosoom nummer 7.

Wat is er fout aan het CF-gen? Als alle genen is het CF-gen een stukje van een DNA-molekuul. Op het eerste gezicht lijkt het DNA-molecuul op een draad, maar van dichtbij meer op een lange wenteltrap. Elke trede van die trap bestaat uit twee goed



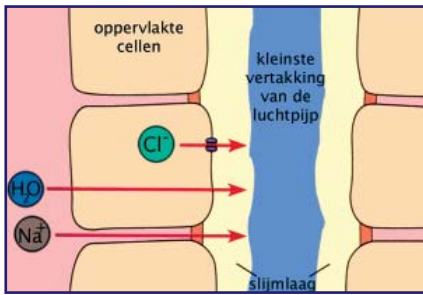
in elkaar passende onderdelen, die scheikundigen al lang als moleculen kenden. Het zijn de moleculen adenosine, thymine, guanine en cytosine, met de eerste letter van hun naam afgekort tot A, T, G en C. De treden van de lange DNA-wenteltrap blijken alleen te bestaan uit AT, TA, GC en CG-combinaties.

Als de cel informatie van het lange DNA-molecuul nodig heeft, wordt de wenteltrap in de lengte opengeritst, precies tussen de A en T en tussen de C en G. Elke helft draagt nu een rij lohangende A, T, G of C moleculen. De volgorde waarin deze vier moleculen voorkomen bevat de informatie, net als de volgorde van de letters in een woord de betekenis aan dat woord geeft.

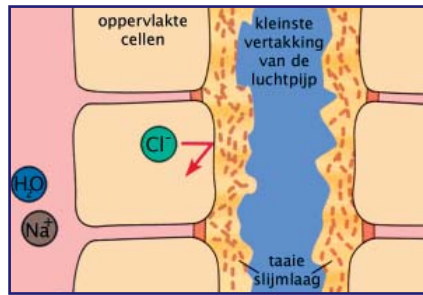
Bestaat taal uit woorden van verschillende grootte, de DNA-taal bevat alleen maar drie-letter woorden. Zoals AAT, GCT, enzovoort. De levende cel herkent die woorden, ook al staan er geen spaties tussen zoals in gewone taal. Het komt er op aan om precies het begin van een zin te herkennen en dan steeds drie letters af te tellen. Elk 'woord' bevat de opdracht aan de cel om een bepaald aminozuur in een eiwit in te bouwen.

Het gen dat betrokken is bij het ontstaan van de taaislijmziekte, is een stuk DNA dat bestaat uit een rij van 250000 (dus een kwart miljoen) van die letters A, T C of G. De fout die de ziekte veroorzaakt, is het ontbreken van 3 van die 250000 letters. Precies één woordje DNA. Het eiwit van het CF-gen mist daardoor één aminozuur. Het eiwit dat ontstaat als het complete gen goed wordt afgelezen en vertaald in aminozuren, blijkt als pomp die in de celwand van oppervlaktecellen wordt ingebouwd. Die pomp

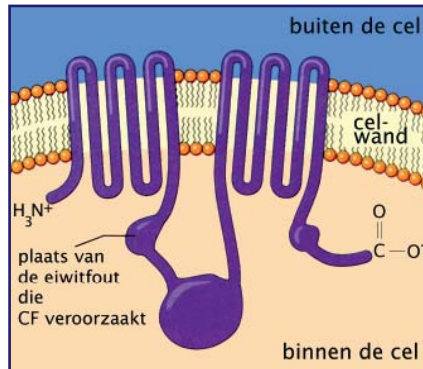
AAT
GCT



normaal



taaislijmziekte



eiwitpomp

kan negatieve chlorideionen door de celwand naar buiten pompen. Als dat gebeurt is, volgen positieve ionen, meestal natriumionen, vanzelf. Door osmose trekt het laagje natriumchloride (eigenlijk gewoon keuzenzout) dat daarmee op de huid ontstaat, water aan door de huid. Wat begint met een paar chlorideionen, resulteert uiteindelijk in een noodzakelijk laagje waterig slijm op de huid van bijvoorbeeld luchtpijp en bronchiën. Wie CF heeft, mist dus slechts één heel klein onderdeel van de chloride-ionen-pomp. Kennelijk een heel essentieel onderdeel.

Geen geneesmiddelen, misschien wel een therapie

Voor taaislijmziekte bestaan nog geen geneesmiddelen. Voor duizenden onderzoekers is de genezing van deze ziekte de hoofdprijs in de wedloop naar succesvolle therapie, mogelijk een gen-therapie, het sleutelen aan genen. De bedoeling is om goede (DNA)-bouwtekeningen voor de ionen-pomp binnen te smokkelen in de oppervlakte-cellen van CF-patiënten. Grootste probleem is dat cellen vreemde binnenkomende stukjes DNA (genen) meestal erg effectief vernietigen. Ook al hebben die DNA-deeltjes nog zulke goede bedoelingen.

Naast veel tegenslagen zijn er nu ook een paar successen. Een stukje gen met daarop een goede DNA-bouwtekening van een chloride-ionen-pomp, wordt in een onschuldig virus verpakt. Een eigenschap van virussen is, dat ze hun erfelijke informatie tegelijk met het DNA van de cel laten aflezen en uitvoeren. Onderzoekers lieten een paar mensen met CF een spray inademen met een virus dat het goede DNA-deeltje bevatte. Het longslijm werd daarna opvallend minder taai. Vermoedelijk zijn er een paar oppervlaktecellen die de binnengesmokkelde DNA-bouwtekening uitgevoerd hebben voordat ze het virus konden vernietigen.

Werk aan de winkel

Het gebeurt niet vaak dat twee wereldleiders in een gezamenlijk TV-optreden overlopen van trots op het resultaat van biochemisch onderzoek. President Bill Clinton en de Britse premier Tony Blair spraken medio 2000 lovende woorden aan het adres van honderden onderzoekers over de hele wereld die na tien jaar het erfelijk materiaal van de mens in kaart hadden gebracht.

Dat onderzoek verliep nogal anders dan gepland. Het Human Genome



(HUGO) Project, zoals dit karwei werd gedoopt, begon in 1990 met het verzamelen van het DNA van vijf gezonde, blanke Noord Amerikaanse mannen. De eerste stap was het vermenigvuldigen van dat DNA, en daarna het verspreiden van stukjes over allerlei instituten in de hele wereld. Ieder die mee kon doen, moest het toegewezen stuk DNA ontcijferen. De resultaten kwamen direct op internet, zodat iedereen kon meelesen hoe de onderzoekers vorderden.

Bij het begin van het project lag de snelheid van het ontcijferen van het DNA nog zo, dat het werk dertig jaar zou duren, maar de onderzoekers gingen er van uit dat er snellere methodes zouden komen. De klus zou daarom in de helft van die tijd geklaard kunnen worden, dus in 2005. Tot verbijstering van de wetenschappelijke wereld, begon in 1997 de Amerikaan Craig Venter, luidruchtig te verkondigen dat hij het allemaal veel goedkoper en nog veel sneller zou kunnen. Binnen twee jaar zou hem lukken, waar de rest van de wereld vijftien jaar voor nodig dacht te hebben. Hij kreeg geld los van een aantal firma's, in ruil voor beloften dat die firma's exclusief mochten profiteren van de kennis.

Craig Venter trapt op veel wetenschappelijke tenen en door zijn gedrag zwengelde hij de discussie aan over wie wel en wie niet gebruik mag maken van de gevonden HUGO-informatie.

Geklutste Amerikanen

Zijn benadering betekende een nieuwe stap op weg naar biochemisch, farmaceutisch en medisch onderzoek door wetenschappers die niet meer met mooi glaswerk, moleculen en leuke organismen werken, maar alleen nog achter een computerscherm allerlei gegevens slim proberen te combineren. Bioinformatica heet die bezigheid, en die vormt nu een van de meest-belovende takken van wetenschap.

In de eerste plaats maakte Craig Venter dankbaar gebruik van alles wat al door het overheidsproject op internet was gezet. Terwijl analisten van de officiële instituten moeizaam bezig waren om steeds precies het volgende stukje DNA te isoleren dat aan de beurt was, deed Mr Venter het volkomen anders. Hij klutste DNA van tien Amerikanen, nam willekeurige stukken en bepaalde met snelle apparatuur de DNA-code. Hoe meer stukjes hij in kaart had gebracht, des te vaker kwam het voor dat er overlap was met een ander stukje. Hij kreeg een gigantische legpuzzel, maar om-

dat hij zich een heel dure en snelle computer kon veroorloven, kreeg hij de puzzel in elkaar.

Medio 2000 was het zover dat alle chromosomen vrijwel helemaal in kaart waren gebracht. Onderlinge rivaliteit werd even opzij gezet, en Bill Clinton en Tony Blair werden opgetrommeld om te laten zien dat er een biochemische klus van wereldformaat was geklaard.

Een mens is geen paardebloem

Veel van de verrassingen die het menselijk-genoom-project opleverde, waren toen al gepubliceerd. Verbaazingwekkend genoeg bleek maar ongeveer 1% van het DNA echte genen zijn, dat wil zeggen dat genen op eilandjes van informatie lijken in een zee van ander DNA. Dat andere DNA kan overbodige onzin zijn, maar kan ook een doel hebben dat nog niet opgehelderd is.

Dan zijn er ook heel wat genen die dubbel voorkomen. Zelfs hele stukken van het ene chromosoom worden herhaald op een ander chromosoom. Opvallend veel genen komen overeen met genen in planten en bacteriën. Toch ziet een mens er heel anders uit dan een paardebloem.

De verwachting is dat juist het op grote schaal vergelijken van genen van mens en allerlei organismen, duidelijk zal maken waar die genen voor dienen. Volop werk dus voor bioinformatica.

Het is zeker dat die aanzwellende berg aan DNA-gegevens een goudmijn is van informatie die de medische wetenschap en de maatschappij zal veranderen. Maar alleen met goede computerprogramma's is het goud te vinden.

Het Genenpaspoort

In oudere biologieboeken staat soms nog de overzichtelijke opvatting dat elk gen voor één eigenschap verantwoordelijk is. Eén gen voor de kleur ogen, een ander voor de kleur haar, enzovoort.

"Toch is die opvatting niet juist". Aan het woord is Nico Vermeulen, hoogleraar farmacochemie, en o.a. betrokken bij de studierichting Medische Natuurwetenschappen van de Vrije Universiteit.

"Nu haast alle genen in kaart gebracht zijn, blijken er verrassend genoeg maar 30.000 menselijke genen te zijn. Terwijl we veel meer dan 30.000 eigenschappen hebben. Allerlei eigenschappen van de mens zullen waarschijnlijk door een combinatie van genen bepaald worden. Nu we de genen van de mens zo'n beetje in kaart hebben gebracht,



ontstaan in laboratoria over de hele wereld allerlei fascinerende ideeën, technieken en methoden om iets met die kennis te gaan doen. Allerlei nieuwe begrippen duiken op zoals 'In silico, gene finding, data base searching, sequence alignment, functional genomics en proteomics'. Het zijn sleutelwoorden bij het vinden van oorzaken voor ziekten en bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en andere therapieën."

Je kansen op kanker

"Op de VU doen we veel onderzoek naar geneesmiddelen, en dan heb je vaak te maken met het enzym cytochrom P450. Dit enzym helpt lichaamsvreemde stoffen af te breken. In het geval van medicijnen is dat meestal vervelend, want het enzym breekt ook deze medicijnen af. Aan de andere kant is het enzym erg nuttig bij schadelijke stoffen zoals bestrijdingsmiddelen. Helaas schiet het enzym soms z'n doel voorbij. Het breekt dan schadelijke stoffen af maar maakt daar brokstukken van die nog veel schadelijker zijn. Een bekend voorbeeld daarvan is de stof benzo(a)pyreen, die voorkomt in sigarettenrook. Dat wordt door cytochrom P450 in de long en de lever omgezet in een sterk kankerverwekkend afvalproduct.

Daarmee is het verhaal niet af. Sommige mensen reageren op sigarettenrook met een veel grotere dosis van het enzym cytochrom P450 dan normaal. Het is duidelijk dat zij extra gevaar lopen om kanker te krijgen. De activiteit van dat enzym ligt vast in de genen, dus kun je zeggen dat de kans om kanker te krijgen van rook, erfelijk bepaald is.

Er zijn meer genen die een rol spelen bij het ontwikkelen van kanker. Zo is er een gen dat GST kan maken, een enzym dat beschermt tegen de kankerverwekkende afvalproducten die cytochrom P450 maakt. Er zijn vrij veel mensen met een aanleg die maakt dat er te weinig beschermend GST wordt gemaakt. Ook zij hebben meer dan gemiddeld kans op kanker als ze gaan roken.

Er zijn ongetwijfeld veel meer genen die invloed hebben op het ontstaan van kanker bij rokers, maar waarvan we nog niet weten wat ze doen. In de toekomst is het misschien mogelijk om een genenpaspoort te maken met daarin de risico's voor de eigenaar als deze gaat roken. Zo'n paspoort zou dan een lijst kunnen bevatten van alle genen die betrokken zijn bij kanker, en hoe die genen bij deze persoon reageren op sigarettenrook. De roker zou zo een goed

beeld krijgen op welke ziekten hij of zij een grote kans maakt. De ethische gevolgen van zo'n soort paspoort zijn nog helemaal niet te overzien, vooral als het je een vroege dood voorspelt als je gaat roken. Mag je het paspoort geheim houden voor je partner, en voor de verzekeringsmaatschappij? En misschien weigert een sigarettenfabrikant wel rookartikelen te verkopen aan iemand met een ongunstig paspoort uit angst voor claims".

Genen stellen de diagnose

"Voor het risico op longkanker bij rokers is een compleet genenpaspoort nog niet beschikbaar", gaat Nico Vermeulen verder, "maar de risico's op overgevoeligheid voor ongewenste bijwerkingen van veel geneesmiddelen kunnen we al aardig voorspellen aan de hand van genetische gegevens en voor sommige ziekten is er ook al wel iets dat er op lijkt.

Bijvoorbeeld lymfeklierkanker. Er zijn twee soorten die heel moeilijk te onderscheiden zijn, maar wel een andere behandeling nodig hebben. Onderzoekers keken bij een aantal patiënten naar 108 verschillende genen, waarvan ze vermoedden dat die iets te maken hadden met de kanker. Het ging er helemaal niet om wat die genen precies deden, maar hoe ze reageerden op de lymfeklierkanker. Sommige genen gingen harder werken, andere niet. De grootste verrassing was dat de genen wél wisten om welk van de beide soorten lymfeklierkanker het ging. Een paar genen reageerden wel bij de ene soort kanker, en niet bij de andere soort. Het blijkt dat een biochemicus of farmacochemicus die naar de genen kijkt, de diagnose soms sneller en zekerder kan stellen dan een arts."

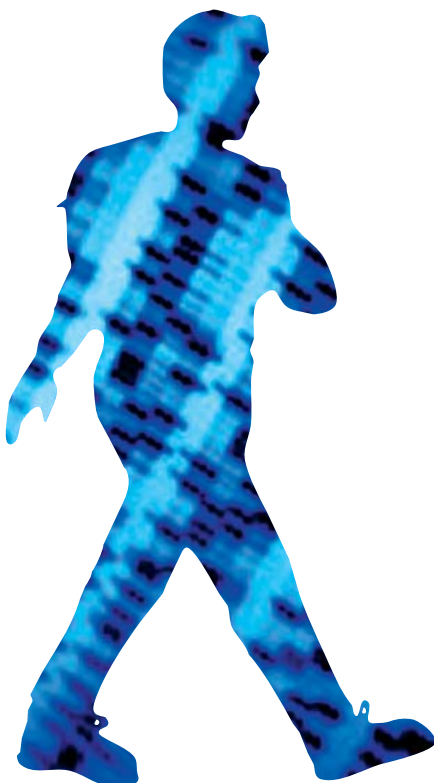
DNA-chips

Hoe zie je eigenlijk dat een gen harder gaat werken, als je niet eens weet wat dat gen doet?

"Daarvoor zijn DNA-microchips ontwikkeld", legt Nico Vermeulen uit. "Dat zijn kleine dunne plaatjes met een raster, en in elk vakje is een apart gen aangebracht. In het geval van de lymfeklierkanker waren dat 108 vakjes, maar er zijn ook DNA-chips met veel meer. Van gistcellen hebben we ze zelfs met een complete verzameling van alle gist-genen. Voor de mens is het nog niet zo ver dat we alle 30.000 genen op een chip hebben. Ik schat dat er al wel zo'n 8.000-10.000 beschikbaar zijn op verschillende DNA-microchips. Als we willen weten welke genen aan het werk zijn in een cel, kijken we naar de kopieën die we in de cel kun-



cytochrom



nen vinden. Een gen dat aan het werk is, maakt nooit zelf een stof, maar maakt een kopie van zichzelf (mRNA of boodschapper RNA heet dat) en stuurt dat de cel in. Het enige dat we dus hoeven doen, is het verzamelen van mRNA-kopieën want die geven aan welk gen werkt en hoe hard de genen werken. Hoe meer kopieën hoe meer activiteit.

Nadat we mRNA hebben verzameld, plakken we eerst aan elke kopie een lichtgevend molecuul, en dan brengen we het behandelde mRNA op een DNA-chip met genen. Elke kopie hecht bijzonder goed aan het bijbehorende gen op die chip want kopie en gen passen als afgietsels perfect op elkaar. Op die manier wijst elke kopie feilloos aan van welk gen het afkomstig is. Nu hoeven we alleen nog maar de DNA-chip met UV te belichten, en alle genen die aan het werk waren, lichten helder op door die lichtgevende kopie die erop zit. Aan één zo'n DNA-chip hebben we niet veel, het wordt pas echt interessant als we zieke cellen vergelijken met gezonde cellen. In de praktijk maken we twee DNA-chips: een van een gewone cel waarbij we alle RNA-kopieën van een groen-oplichtend molecuul voorzien, en één uit een zieke cel waarbij we aan de RNA-kopieën een rood-oplichtend molecuul plakken.

We bekijken daarna beide DNA-chips tegelijk. Een gen dat in een gezonde en een zieke cel even hard werkt, draagt de DNA-chips zowel rood- als groen-oplichtende molekulen. Samen zorgt dat voor geel licht. Genen die in een zieke cel actief worden lichten rood op, en genen die door de zieke cel uitgeschakeld worden, geven groen licht.

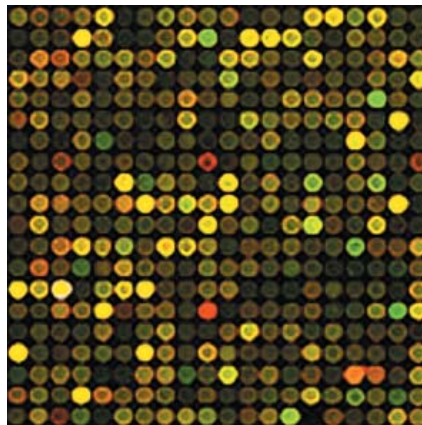
Dat soort plaatjes geeft een schat aan informatie. Je kunt ziekten (zoals lymfeklierkanker) herkennen, je kunt zien hoever een ziekte is (in elk stadium worden andere genen rood of groen), je kunt zien welke genen bij elkaar horen (die worden tegelijk rood) en welke genen voor de werking en van geneesmiddelen verantwoordelijk zijn.

Op iets eenvoudigs als de pijnstiller paracetamol reageren bijvoorbeeld al meer dan vijfhonderd genen. Wat die genen allemaal precies doen met de pijnstiller weten we nog niet, maar het doel is om bepaalde patronen te herkennen in al die genen die reageren. Zijn er groepen genen die zich bij verschillende pijnstillers vergelijkbaar gedragen? Dat zijn dan waarschijnlijk genen die met de pijn-

stilling te maken hebben.

Het toepassen van DNA-chips is maar een van de vele nieuwe ontwikkelingen in de biochemie.

Het vergelijken en verwerken van steeds grotere hoeveelheden biologische, genetische en moleculaire gegevens is de kern van de bioinformatica. Steeds beter 'zien' we wat medicijnen precies doen, en we leren tegelijk langzaam maar zeker welke functies de genen hebben. Die kennis kunnen we gebruiken voor een efficiëntere ontwikkeling van beter werkzame en veiliger geneesmiddelen". "Voor de komende tijd lijkt er een gouden toekomst weggelegd voor 'computational' farmacochemici en biochemici. Laat dit een uitnodiging zijn voor studenten biologie, farmacochemie en scheikunde, die niet bang zijn voor een beetje wiskunde en computertechnologie." besluit Nico Vermeulen.



Genen die betrokken zijn bij de vorming van borstkanker

