

STEMMEN MET JE GENEN

Genoombrede associatiestudies zijn in opkomst. Bij deze onderzoeksmethode worden data van grote groepen mensen naast elkaar gelegd en vergeleken: genen, gezondheidskenmerken, sociaal-economische status, gedrag. Het levert verrassende inzichten op. Zoals de invloed van genen op stemgedrag en waar je gaat wonen.

Tekst: Nicole de Haan • Foto: Bas Losekoot



De steenkolenmijn in het Engelse Yorkshire sloot in 2015, en was de laatste van ruim duizend kolenmijnen. Ooit waren ze essentieel voor de Britse economie. Met de sluiting ervan verdween werkgelegenheid en dat zorgde voor economische en sociale achteruitgang. Populatiegeneticus Abdel Abdellaoui heeft nooit in die voormalige mijnregio rondgelopen, maar deed met zijn – recent gepubliceerde – genetische studie verrassende ontdekkingen over de bevolking daar. Abdellaoui legt zich vooral toe op de GWAS, de *genoombrede associatiestudie*, die data van grote groepen mensen naast elkaar legt en vergelijkt. GWAS bestaat zo'n vijftien jaar en wint aan populariteit: met enorme hoeveelheden gegevens en computerrekenkracht wordt gezocht naar genetische bijdragen aan gezondheidskenmerken en sociaal gedrag.

“Je kunt ontzettend veel met GWAS-resultaten doen”, aldus een enthousiaste Abdellaoui. “Zo kun je genetische varianten vinden die geassocieerd zijn met bepaalde aandoeningen. In vervolgonderzoek hoop je te zien wat die genetische varianten precies doen, zodat je de biologische processen herkent waardoor de aandoening ontstaat.” Op die manier zijn genetische varianten gevonden die verband houden met agressie en de neiging om te roken en drinken. Op medisch vlak is door deze wijze van analyseren informatie gevonden over een al dan niet verhoogd risico op kanker en hartaandoeningen.

Stemmen voor de Brexit

GWAS is een open manier van onderzoek doen, je weet niet precies wat je gaat vinden. “Bij reguliere studies bedenk je eerst wat je gaat onderzoeken en wat je hoopt te vinden. Dat is bij GWAS niet gebruikelijk. Het hypothesevrije karakter maakt het heel interessant”, zegt Abdellaoui.

Abdellaoui had voor zijn onderzoek toegang tot een enorme databank met genetische gegevens van honderdduizenden Britten, de UK Biobank. Deze gegevens zijn vrijwillig beschikbaar gesteld ten behoeve van de wetenschap. Door te kijken naar regionale verschillen in menselijk DNA, ontdekte hij dat mensen uit voormalig kolenmijngebieden mede door hun genetische aanleg minder jaren op school zitten dan mensen uit andere regio's. Ze zijn veelal lager opgeleid en zodoende is er sprake van een lagere sociaaleconomische status. “Zowel het DNA als de leefomgeving van deze mensen zijn als het ware gevlekt met nadeel”, concludeert Abdellaoui.

Sommige genetische varianten correleren zelfs met politieke overtuiging en of mensen al dan niet hebben gestemd om de Europese Unie te verlaten in het Brexit-referendum van 2016. De bevolking

uit de mijngebieden heeft in meerderheid voor een Brexit gestemd. Abdellaoui: “Wij laten zien dat er genen zijn die geassocieerd zijn met stemgedrag, met name genen die met opleidingsniveau te maken hebben. We laten ook zien hoe het komt dat die genen met stemgedrag geassocieerd zijn, namelijk omdat mensen met een laag opleidingsniveau clusteren in armere gebieden. Die stemmen gemiddeld vaker voor een Brexit-partij. Die genen zorgen er dus niet direct voor dat zij stemmen voor het verlaten van de Europese Unie, maar hebben een effect op opleidingsniveau, wat weer een effect heeft op de buurt waarin ze wonen. Ons artikel laat zien hoe complex de associaties tussen genen en gedrag in elkaar kunnen zitten, en dat je niet altijd van een direct causaal verband uit kunt gaan. Maar de informatie kan wel bruikbaar zijn bij vervolgonderzoek.”

Regionale verschillen

Abdellaoui realiseert zich dat dit soort conclusies best beladen zijn: “Ik probeer menselijke genetische variaties te begrijpen en dit zijn dingen die ik tegenkom.” Het team van onderzoekers van Abdellaoui heeft naar eerdere GWAS-studies gekeken om een lijst te verzamelen van ruim dertig gezondheids- en gedragskenmerken en de genetische varianten die ze beïnvloeden. De bijdrage van elke genetische variant wordt opgeteld en zo kom je tot een score. Vervolgens zijn de UK Biobank-monsters onderzocht om te zien of deze genotypen in het Verenigd Koninkrijk geografische patronen laten zien. Uiteindelijk zagen de populatiegeneticus en zijn collega's welke kenmerken zich hebben geclusterd in bepaalde regio's. Voor sommige eigenschappen, zoals cafeïneconsumptie, zagen we geen regionale verschillen. Maar voor andere, zoals opleidingsniveau, waren de verschillen aanzienlijk. Abdellaoui benadrukt dat de resultaten beschrijvend zijn. “Het onderzoek geeft nog geen definitief antwoord over het waarom van de verschillen. We zien wel duidelijk dat mensen met een genetische aanleg voor een hoger opleidingsniveau en een betere gezondheid naar rijkere gebieden verhuizen waar banen zijn, en lager opgeleide mensen in de armere gebieden achterblijven.” De resultaten zijn in oktober vorig jaar gepubliceerd in het toonaangevende tijdschrift *Nature Human Behaviour*.

GWAS biedt volgens Abdellaoui een nieuwe manier om onderzoek te doen naar de relatie tussen nature (aanleg) en nurture (opvoeding/omgeving). Zo kunnen GWAS-resultaten op grotere schaal inzichten bieden, bijvoorbeeld om een groeiende sociale ongelijkheid te herkennen. Omdat hoogopgeleide mensen elkaar opzoeken en laagopgeleide mensen in dezelfde



CV
Abdel Abdellaoui (37) begon met een studie informatica, en stapte na twee jaar over naar biologische psychologie aan de Vrije Universiteit. Hij promoveerde in 2014 op de relatie tussen genen en gedrag. Abdellaoui deed eerder onderzoek bij het Nederlands Tweelingen Register van de VU, waar bijna 250.000 personen staan ingeschreven die deel uitmaken van een meerling.

Foto: Jitske Schols



“Wat is erfelijk en wat is ontstaan door de situatie waarin je opgroeit?”

Abdel Abdellaoui

buurten blijven wonen, kan de ongelijkheid ook op genetisch niveau toenemen. Met de kennis uit GWAS kun je anticiperen op een nadelige ontwikkeling.

Tweelingstudies

Tot vorig decennium moesten genetici hun conclusies trekken op basis van tweelingstudies en andere familiedata. Bij enkele ziekten met een duidelijke mutatie is de genetische achtergrond wel duidelijk, maar bij complexere eigenschappen tastten genetici in het duister. Met GWAS kunnen onderzoekers de associaties tussen een eigenschap en duizenden genetische varianten achterhalen. Abdellaoui: “Er worden allerlei vragen gesteld over opleiding, inkomen, gezondheid, etc. Sommige gezondheidsuitkomsten worden ook gemeten door middel van bijvoorbeeld MRI-scans. Of er worden klinische diagnoses gesteld. Al die uitkomsten kan je relateren aan de genen. En voor elk gen kan je bekijken of het is geassocieerd met die uitkomst.”

Niet iedereen is overtuigd van het nut van GWAS. Recent betitelde een aantal onderzoekers deze manier van onderzoek doen als onbelangrijk en geldverslindend. De statistische methodes waarmee je gegevens analyseert, zouden onvolledig zijn en causale verbanden kun je met GWAS niet vinden. “Ik snap die kritiek niet helemaal”, zegt Abdellaoui. “We staan pas aan het begin, er valt nog zo veel te ontdekken. Ik ben de laatste die zegt dat het perfect gaat, maar wat hadden de critici dan gedacht, dat we na vijftien jaar alles zouden weten? Pas in 2001 is het menselijk DNA ontrafeld. Dat is niet in een dag gedaan. Het was duur en tijdrovend. Maar het heeft een hoop kennis opgeleverd. We weten inmiddels dat elk mens in zijn DNA ongeveer 3 miljard baseparen heeft en dat hiermee ongeveer 30.000 genen worden gecodeerd. GWAS gaat ons vertellen hoe deze genen zorgen voor overeenkomsten en verschillen tussen mensen.”

Losse eindjes

Erfelijkheid is complex en interpretatie is lastig, geeft Abdellaoui aan. “De uitkomsten zeggen iets over de verhouding tussen de invloed van genen en de invloed van de omgeving. Wat is erfelijk en wat is ontstaan door de situatie waarin je opgroeit?”

Abdellaoui ziet het als een van zijn taken dat de samenleving begrijpt hoe erfelijkheid werkt: dat het geen exacte wetenschap is, dat er ook losse eindjes zijn. “We zijn nog niet zover dat we in de klinische praktijk al iets met GWAS kunnen. Negentig procent van de beschikbare data komt van voornamelijk blanke mensen uit Europa en Noord-Amerika. Het DNA van een Aziatische of Afrikaanse populatie is weer anders. Hoe meer mensen we kunnen includeren, hoe meer we kunnen vinden. Zover zijn we helaas nog niet. Ik heb onderzoek gedaan met behulp van een Britse databank, omdat we iets dergelijks nog niet in Nederland hebben. Dat komt onder meer door begrijpelijke bezwaren over privacy. Daar moet natuurlijk goed en zorgvuldig mee worden omgegaan.”

De kritiek dat GWAS peperduur is, relativeert Abdellaoui. “Alle GWAS-data van de afgelopen vijftien jaar hebben ongeveer hetzelfde gekost als één militaire onderzeeër. Zeker, het is niet niks, maar ik denk dat het zijn geld waard zal blijken.” ●

GWAS in de praktijk

De eerste GWAS (Genome Wide Association Study) liep in 2005 en bracht genen aan het licht die het risico op maculadegeneratie (slijtage aan het oog) verhogen. Een belangrijke GWAS uit 2007 verscheen in *Nature* en bekeek zeven complexe aandoeningen, inclusief bipolaire stoornis, diabetes, en hartziekten. Sinds een jaar of vijf leveren dergelijke studies zo veel data op, dat ze ook iets kunnen zeggen over gedragsmaten. Die zijn namelijk een stuk complexer en daarvoor heb je grotere studies nodig.

In 2013 werden de eerste drie genen gevonden die geassocieerd zijn met opleidingsniveau. Daarvoor was een studie nodig waarbij DNA werd verzameld van zo'n 126.000 mensen. Een grotere studie met genetisch materiaal van 293.000 deelnemers verscheen drie jaar later in *Nature*, waarin 74 genetische varianten werden blootgelegd. In de derde GWAS over opleidingsniveau uit 2018 is data van ruim een miljoen participanten gebruikt zijn en zijn meer dan 1000 genetische varianten gevonden. Abdellaoui: “Nog altijd groeit de hoeveelheid beschikbare data – dat zal bruikbare uitkomsten opleveren.”