

Genetica is teamwork

Dominante genen veroorzaken niet in hun eentje een ziekte of eigenschap. Ze mogen de 'sterspelers' zijn, scoren kunnen ze alleen als andere genen het juiste voorwerk verrichten. Jan Kammenga, hoogleraar bij Nematologie, gaat dit verborgen genetische teamwork onderzoeken.

tekst Albert Sikkema foto Guy Ackermans illustratie ProStockStudio



Verborgen genetische variatie is een bekend verschijnsel. Neem een ziekte die in de familie zit, maar niet bij alle familieleden de kop opsteekt. Hoewel ze allemaal het ziekmakend gen hebben, worden ze toch niet allemaal ziek. 'We reageren verschillend op genetische ziekteverwekkers', legt Jan Kammenga uit. Hij laat twee plaatjes zien van kankerontwikkeling in muizendarmen. Het eerste toont darmen vol poliepen – het voorstadium van darmkanker –, het tweede toont schone darmen. 'Welke muis heeft de mutatie die leidt tot darmkanker? Beide. Bij de eerste muis komt het kankergen tot expressie, bij de tweede niet.'

Bij planten zie je iets soortgelijks, zegt Kammenga. 'Telers vinden bijvoorbeeld in een bepaald ras een gen dat de bloemkleur feller maakt. Maar als ze dat gen via kruising in andere rassen inbouwen, blijken die bloemen ineens veel minder kleurig te zijn. Dat komt omdat de genetische achtergrond van de eerste plant ontbreekt.' Medici en plantenveredelaars kennen dit patroon uit de praktijk, maar snappen het mechanisme erachter niet.



'Ik wil achterhalen welke spelers de spits in scoringspositie brengen'

Jan Kammenga

SPITS

De kersverse persoonlijk hoogleraar Functionele Genetica – op 8 december houdt hij zijn inaugurele rede – wil dit mechanisme van verborgen genetische variatie ophelderen. Dat doet hij met behulp van de nematode *Caenorhabditis elegans*. Dit modelorganisme leert ons veel over de genetica en biologie van mens en dier. 'Met *C. elegans* kan ik snel en gecontroleerd onderzoek doen. Ik kan een gen in verschillende individuen van de worm zetten en dan meten of de eigenschap het doet. Vervolgens kan ik nagaan tegen welke genetische achtergrond de eigenschap tot expressie komt. Ik zoek de *modifier*, de bepalende factor.'

Om dit toe te lichten, laat Kammenga de opstelling van een voetbalteam zien. 'We weten dat dit team een sterke spits heeft: een gen dat sterk bijdraagt aan een ziekte. Maar of de spits scoort, hangt af van de rest van het team, ofwel van het genetische netwerk. Ik wil achterhalen welke spelers de spits in scoringspositie brengen. Daarvoor heb ik heel veel opstellingen van het team nodig. Als de spits veel scoort met telkens dezelfde middenvelder, dan heb ik de *modifier* gevonden.'

BIG DATA

Kammenga denkt dat deze verborgen genetische variatie effect heeft op alle eigenschappen, zelfs oogkleur. 'Je kunt je afvragen of er wel mono-gene eigenschappen bestaan. Misschien is de oogkleur voor 90 procent bepaald door de dominante mutatie, maar 10 procent hangt dan dus af van het genetische netwerk.'

Welk proces achter dit soort genetische teamprestaties zit, weet Kammenga niet. 'Misschien is bepalend hoe genen met elkaar samenwerken. Het is een enorme rekenkundige uitda-

ging om dat uit te zoeken, want de interactie tussen tientallen genen geeft heel veel mogelijkheden. Dit is bigdataonderzoek.'

Toch heeft Kammenga al resultaten. 'We hebben een kankergen ingebracht in *C. elegans* en dit exemplaar met verschillende ouders gekruist, zodat we nakomelingen kregen met allemaal dezelfde mutatie in verschillende genetische achtergronden. Van die nakomelingen bepaalden we de DNA-volgorde en de mate van celontwikkeling. We zagen een enorme variatie aan uitstulpingen en verstoorde celontwikkeling en die konden we kwantificeren. Omdat we de genetische samenstelling van alle nakomelingen hadden, konden we de *modifier* vinden. Of *modifiers*. Het waren er meerdere, met één gen dat een sterke ondersteunende rol speelde in de kankerontwikkeling.'

BESLISSENDE PASS

Genetisch teamwerk is extra lastig te ontrafelen als er sprake is van seksuele voortplanting, zegt Kammenga. Daarbij vervang je namelijk in één keer duizenden spelers in je team, te veel om nog te kunnen achterhalen wat de winnende opstelling was. Plantenveredelaars hebben weer een andere uitdaging. Als ze met traditionele veredeling een gewenste eigenschap inkruisen, lopen ze aan tegen het verschijnsel dat bepaalde rassen goed met elkaar kruisen en andere slecht, zonder dat duidelijk is waarom. Het genetische netwerk speelt daarbij een rol, denkt Kammenga. Bovendien breng je met kruising niet alleen het gewenste gen in, maar verandert het genetische netwerk mee – met onbekende gevolgen voor de expressie van het gewenste gen.

Het team van genen dat aan de bal is, verschilt vermoedelijk per eigenschap, zegt de hoogleraar. Wellicht zijn er genen die in meerdere teams spelen en naast de sterspelers heb je het al snel over zo'n twintigduizend genen die in potentie allemaal de beslissende pass op de spits kunnen geven. Bovendien is onbekend hoe groot het team is. Ook weten Kammenga en zijn collega's niet of de *modifier* in de basisopstelling moet staan, of hij op sommige momenten uit vorm kan zijn en wie dat vormverlies dan weer veroorzaakt.

CRISPR-CAS

Er zijn nog heel veel vragen, maar dit concept van genetische netwerken noopt in elk geval tot bescheidenheid, vindt Kammenga. De claim dat we binnenkort medicijnen op maat kunnen maken, afhankelijk van iemands genetische paspoort, is bijvoorbeeld niet realistisch, zegt hij. 'Met zo'n genetisch paspoort kun je niet voorspellen waarom medicijnen niet aanslaan bij een deel van de kankerpatiënten. En ook niet waarom sommige mensen met het ziekmakende gen niet ontvankelijk zijn voor de ziekte. Het ligt complexer.'

Bovendien betwijfelt Kammenga of de voorstanders van genetische modificatie hun claim kunnen waarmaken dat ze heel nauwkeurig gewenste eigenschappen in een organisme kunnen inbouwen. 'Ik doe nu onderzoek met de nieuwe techniek Crispr-Cas, die wordt gezien als de meest nauwkeurige verdelingsmethode. Met deze techniek brengen we een mutatie in in verschillende lijnen van *C. elegans*. Ik durf te wedden dat de eigenschap verandert of verdwijnt in een deel van de wormen. Want hoe nauwkeurig de techniek ook is, de mutatie wordt altijd beïnvloed door de verborgen genetische variatie.' 