

## **Middagseminar**

### **Zit gezondheid in de genen?**

**Houten, 25 september 2018**

Verslag

Auteur: ir. Lisette de Jong

**De een heeft genen die helpen om lang gezond te blijven, de ander is juist erfelijk belast. Tot welke groep je ook behoort: leefstijl - en dan vooral goede voeding - is belangrijker dan het genenpakket waarmee je geboren bent. Dat was de boodschap tijdens het middagseminar *Zit gezondheid in de genen?* op 25 september in Almere.**

Waarom wordt de een fluitend honderd, terwijl de ander al op zijn zestigste kampt met dichtslibbende vaten, diabetes en andere lastige kwalen? Het is een vraag die de voedingswereld al jaren bezighoudt. Voor de Rijksuniversiteit Groningen / het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) reden om dit thema centraal te zetten in onderzoek. Spreekster Sasha Zhernakova, als hoogleraar Genetica verbonden aan het UMCG, is hier nauw bij betrokken.

“Of iemand gezond blijft of ziek wordt, hangt af van allerlei factoren”, zo begon ze haar presentatie aan een zaal met ruim 50 diëtisten. Genen zijn belangrijk, net als leefstijl, voeding, welke medicijnen je gebruikt en hoe de microbiota in je darmen eruit ziet. Maar dat verklaart nog niet waarom het ene individu gezond blijft en het andere niet. “Daarvoor moeten we per factor het effect bepalen, en onderzoeken hoe genen en leefstijl elkaar onderling beïnvloeden.”

### **Lifelines-databank**

In Groningen doen ze dit onder meer via de database LifeLines, verreweg de grootste van de 200 databases rond gezondheid, leefstijl en ziekte die Nederland rijk is. “LifeLines bevat gegevens van 167 duizend deelnemers, afkomstig uit alle

lagen van de bevolking, gezond of met een aandoening als diabetes, astma of depressie”, aldus Zhernakova.

Bijzonder is dat de database drie generaties beslaat, en sinds kort zelfs een vierde generatie (LifeLines NEXT). Hierbij wordt gekeken naar de ontwikkeling van de microbiota in de darmen van kinderen in hun eerste levensjaar.

Deelnemers van LifeLines staan elke vijf jaar bloed, urine, poep en haren af. Daarnaast vullen ze vragenlijsten in over hun voedingspatroon, leefstijl en sociale omgeving. “We hebben meer dan vijf miljoen monsters verzameld, die samen informatie geven over achtduizend verschillende fenotypes”, aldus Zhernakova.

### **Moleculaire technieken**

De onderzoekers bestuderen bij een deel van de mensen (het LifeLines DEEP-cohort) de wisselwerking tussen genen en leefstijl, en die tussen voeding en de microbiota in de darm. Dat doen ze aan de hand van moleculaire technieken (zie kader ‘Meten aan genen’).

Uit eerder onderzoek is bekend dat sommige aandoeningen door slechts een gen veroorzaakt worden. “Denk bijvoorbeeld aan zeldzame stofwisselingsziektes of aan onverwachte bijwerkingen bij medicijnen.” Bij andere ziektes spelen enkele genen een rol, zoals de ziekte van Hirschprung, waarbij de darmperistaltiek ernstig verstoord is. Er zijn ook aandoeningen waar een groot aantal genen bij betrokken is, zoals diabetes, obesitas, kanker, auto-immuunziektes en depressie. Bij coeliakie spelen genen een relatief grote rol bij het ontstaan van de ziekte. Ook bij artritis en beroerte is er een genetische component in het spel, hoewel die kleiner is dan bij coeliakie.

### **Snackbar**

Uit onderzoek komt naar voren dat sommige mensen een genetische variant hebben die ervoor zorgt dat hoe meer vet ze eten, hoe lager hun HDL-cholesterol gehalte wordt. “Andere mensen hebben juist een variant waarbij dit net omgekeerd is, of die qua cholesterolgehalte tussen de eerste en tweede groep in zitten”, vertelt de hoogleraar. Dit wil overigens niet meteen zeggen dat mensen

uit de eerste groep elke dag ongestraft naar de snackbar kunnen. "Bij het ontstaan van bijvoorbeeld hart- en vaatziekten zijn veel verschillende genen betrokken", benadrukte ze. "Die moeten we eerst tegen het licht houden voordat we hier iets zinnigs over kunnen zeggen."

Zeker is dat genen van invloed zijn op het ontstaan van ziekte en op hoe je lichaam reageert op wat je eet. Andersom beïnvloedt wat je eet ook je genen: voeding kan er bijvoorbeeld voor zorgen dat genen harder of juist minder hard gaan werken, en dat beïnvloedt allerlei processen in je lichaam. Onderzoek op dit gebied, ook wel epigenetica genoemd, staat nog in de kinderschoenen.

### **Microbiota**

Veel meer is bekend over het effect van voeding op de samenstelling van de microbiota in de darmen, en daarmee (indirect) de kans op ziekte. "Hoe meer soorten bacteriën er in de darm aanwezig zijn - *richness* in vaktermen - hoe beter", vertelde Zhernakova. Ook het totale aantal bacteriën (*abundance*) en de verhouding waarin de verschillende soorten aanwezig zijn (*diversity* en *evenness*) spelen een rol.

De samenstelling van de microbiota is voor ieder mens uniek en wordt beïnvloed door allerlei factoren. Zhernakova en haar collega's in Groningen brachten er maar liefst 126 in kaart, variërend van voeding en medicijngebruik tot geslacht, leeftijd en stoelgang. "Samen verklaarden deze factoren bijna twintig procent van de variatie in samenstelling", aldus de hoogleraar.

### **Koffie en karnemelk**

Voeding staat van alle factoren met stip bovenaan. "Sommige producten, zoals koffie, karnemelk, thee, rode wijn, groente en fruit houden verband met een grotere soortenrijkdom in de darm", vertelde Zhernakova. "Bij producten als bier, frisdrank en volle melk is het juist andersom."

Interessant in dit verband is een studie die de Groningse onderzoekers uitvoerden onder mensen met lactasedeficiëntie. "Veel mensen met genetische aanleg voor lactasedeficiëntie drinken evenveel zuivel als mensen zonder deze aanleg", vertelde ze. "Bij deze groep zagen we een duidelijke interactie tussen

genen en voeding. Hoe meer zuivel ze aten, hoe meer bididobacteriën ze in hun darm hadden. We denken dat deze bacteriën hen helpen om melk te verteren.”

Naast voeding speelt medicijngebruik waarschijnlijk een belangrijke rol. “Bij gebruik van maagzuurremmers bijvoorbeeld verandert twintig procent van de bacteriepopulatie in de darm omdat de maagbarrière minder goed functioneert. Dit vergroot ook de kans op gastro-enteritis”, illustreerde de hoogleraar. Maagzuurremmers behoren tot de meest gebruikte medicaties in Nederland.

### **Prikkelbaardarmsyndroom**

Er lijkt ook een verband te zijn tussen de samenstelling van de microbiota en bepaalde ziektes. “Mensen met Prikkelbaardarmsyndroom (Irritable Bowel Disease) hebben bijvoorbeeld vaak een verhoogd aantal *bacteroidetes* in hun darm, terwijl bij mensen met inflammatoire darmziektes (Inflammatory Bowel Disease) *firmicutes* in de meerderheid zijn”, aldus Zhernakova. “We onderzoeken nu of deze informatie artsen kan helpen deze aandoeningen - die tot vergelijkbare klachten leiden - van elkaar te onderscheiden.”

Mogelijk is er ook een link met hart- en vaatziekten. “De factoren leeftijd en geslacht dragen samen voor negen procent bij aan een gezond of ongezond vetzuurprofiel in het bloed, zo blijkt uit berekeningen met een wiskundig model”, vertelde Zhernakova. “Voeg je de factor genetica aan de berekeningen toe, dan komt er een aandeel van vijf procent bij. En zet je ook de samenstelling van de microbiota erbij, dan komt er nog eens ruim zeven procent bij. De microbiota lijkt dus een groter effect te hebben op het vetzuurprofiel dan genetische aanleg.”

### **Oorzaak-effect relatie**

Interventiestudies moeten uitwijzen of er bij de uitkomsten daadwerkelijk sprake is van een causaal (oorzaak-effect) verband, benadrukt Zhernakova. Ze verwacht dat het niet lang meer gaat duren voordat hier meer duidelijkheid over komt. “Ons vakgebied bevindt zich in een stroomversnelling”, zei ze. “Dankzij ontwikkelingen in moleculaire technieken en big data kunnen we steeds meer gegevens verzamelen en die tot in de kleinste details analyseren.”

Met de nieuwe kennis komen waardevolle nieuwe toepassingen binnen handbereik. “Denk bijvoorbeeld aan het voorspellen van bijwerkingen van medicijnen of *personalized* voedingsadvies en medicatie afgestemd op de individuele behoeften van mensen.”

[kader, 169 woorden]

### **Metten aan genen**

Elke cel in je lichaam bevat chromosomen, lange strengen (DNA) met daarop genen. Op elk gen zit erfelijk materiaal, in de vorm van een code. Combinaties van deze codes staan voor de aanmaak van een bepaald eiwit in je lichaam, en alle codes tezamen bepalen grotendeels hoe je lichaam eruit ziet, hoe je lichaam werkt en daarmee ook of je aanleg hebt voor bepaalde ziektes. Van bijna ieder gen erf je een versie van je vader en van je moeder.

Moleculaire technieken geven inzicht in iemands DNA, maar bijvoorbeeld ook in hoe actief een gen wordt naar aanleiding van veranderingen in de voeding. Je kunt er ook de samenstelling van de microbiota in de darm mee bepalen, als je de genen van de micro-organismen analyseert. Je neemt een poepmonster met darmbacteriën, isoleert het DNA eruit en stopt dit in een machine. De DNA-olgordes die eruit rollen, zeggen dan iets over de soorten bacteriën die er in het mengsel zitten, en in welke hoeveelheden.