

Wat is onze natuur?

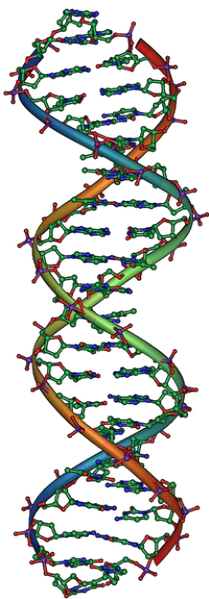
Genetica & epigenetica van energiebalans

In staat zijn goed met beschikbaar voedsel om te gaan is een belangrijke selectiedruk geweest in de evolutie van mens en dier. Vaak heeft de menselijke soort in het verleden te maken gehad met afwisselend periodes van hongersnood en overvloed. Pas sinds de ontwikkeling van moderne landbouwtechnieken zo'n 10 000 jaar geleden is onze voedselbeschikbaarheid constant geworden.

Tegenwoordig leeft de Westerse wereld in een paradijselijke overvloed, onze media wordt gedomineerd door kookprogramma's en op elke straathoek kan een fastfood keten gevonden worden.

Want eten is lekker, vooral eten wat veel energie bevat zoals vet en suiker geven een gevoel van genot. Het lijkt erop dat we hiervoor genetisch geprogrammeerd zijn, de *bongerige genen* worden ze genoemd [5]. Maar constant bezwijken voor al die lekkernijen heeft er voor gezorgd dat inmiddels de helft van

de westerse bevolking aan zwaarlijvigheid leid, een ware epidemie. Deze zwaarlijvigheid heeft ernstige gevolgen voor de gezondheid, waaronder hart en vaatziekten en diabetes type II.



Figuur 1 Dubbele helix van DNA

BOX 1. GENETICA EN HET CENTRALE DOGMA

Meer dan 50 jaar nadat Watson & Crick de structuur van het DNA molecuul identificeerden, is genetica niet meer weg te denken uit de biologie. Aandoeningen als de ziekte van Huntington zijn succesvol geïdentificeerd door de precieze mutaties van het DNA te vinden, mechanismen zijn ontrafeld en zelfs genetische manipulatie is niet meer weg te denken uit de industrie en het onderzoek.

DNA (Desoxyribonucleïnezuur) is opgebouwd uit vier basen (Thymine, Adenine, Guanine en Cytosine), een fosfaatgroep (fosforzuur) en een suiker (desoxiribose). De vier basen vormen steeds paren: A met T en G met C. Dat principe ligt aan de basis van de bekende dubbele helixstructuur (figuur 1). Een normale gezonde vrouw heeft 3174 miljoen van deze baseparen. In welke volgorde deze baseparen liggen, vormt de broncode voor alle cellen.

De algemene volgorde van deze baseparen werd voor het eerst vastgelegd door het Human Genome Project, dat in 2004 tot zijn einde kwam. De lange sequentie van paren is op te delen in meer functionele gebieden, genaamd genen. Hiervan hebben we er ongeveer 25.000 en worden overgeërfd van generatie op generatie, waarbij ze bijvoorbeeld de kleur van de ogen bepalen.

Genen beschrijven de basis voor eiwitten. Eiwitten bestaan uit lange strengen van aminozuren. En eiwitten vormen weer de basis van veel functionaliteit in de cellen. Een combinatie van drie baseparen (genaamd een codon) bijvoorbeeld ACG, vertaald naar één aminozuur; in dit geval threonine. Eiwitten bestaan soms uit vele duizenden aminozuren.

Om van DNA code naar eiwit te gaan vouwen speciale eiwitten genaamd transcriptiefactoren zich om een gebied wat aangeeft dat een bepaald gen begint, een promotor. Vanaf de promotor word de streng van DNA gekopieerd naar een vergelijkbaar molecuul, RNA, doormiddel van het eiwit RNA polymerase. Deze streng van RNA word boodschapper RNA genoemd (mRNA), omdat het doorgeeft uit welke aminozuren het gewenste eiwit moet bestaan.

Het mRNA word dan als een lang lint door een eiwitcomplex, genaamd een ribosoom, gestuurd. Per condon pakt het ribosoom het juiste aminozuur, aangeleverd door transport RNA (tRNA). Alle aminozuren worden zo stapje voor stapje aan elkaar gekoppeld door het ribosoom en dit vormt uiteindelijk een eiwit. Dit gehele process heet genexpressie.

BOX 2. EPIGENETICA

Slechts een beperkt aantal baseparen-sequenties in het DNA codeert voor eiwitten, rond de 2%. Toch lijkt rond de 80% van het DNA tot expressie gebracht te kunnen worden. Verschil in expressie zorgt voor de vele verschillende cellen. Een levercel heeft een andere eigenschappen dan een zenuwcel of een spiercel.

Geen cel is hetzelfde, invloeden van buitenaf, regulatiemechanismen, de wetten van thermodynamica of zelfs virusinfecties zorgen ervoor dat geen cel dezelfde eiwitten heeft. Toch blijft een spiercel een spiercel bij elke celdeling; het proces dat hieraan ten grondslag ligt heet epigenetica.

Epigenetica heeft te maken met de overerfelijke veranderingen in expressie van genen, zonder dat het onderliggende DNA veranderd wordt. Hieraan liggen een aantal processen ten grondslag.

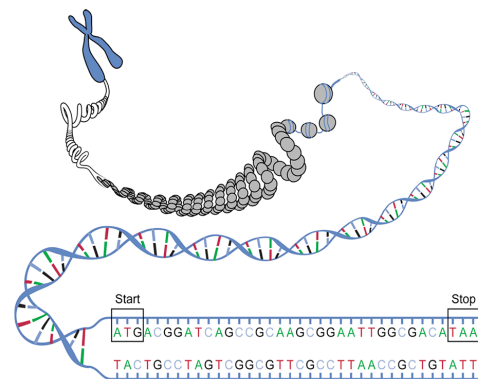
DNA vouwt zich rond clusters van het eiwit Histon heen, dit complex vormt een nucleosoom. Deze nucleosomen zijn als kralen in een ketting gerangschikt, het resultaat is een chromatine vezel (chromatin fiber, zie figuur 2). Door de structuur van deze chromatineketen te veranderen kan expressie gereguleerd worden. Als de keten opgevouwen (gecondenseerd) zit komen genen niet tot expressie, als de keten ontvouwen (open) is dan kunnen transcriptiefactoren binden en komen genen tot expressie. De twee belangrijkste factoren die de structuur van de chromatineketen kunnen veranderen zijn DNA methylatie (doormiddel van DNA methyltransferase, DNMT) en histone-acetylase (doormiddel van histone (de)acetylase). Deze processen zijn echter omkeerbaar, en zorgen voor dynamische expressiepatronen in cellen. DNA methylatie patronen veranderen bijvoorbeeld door dieet of andere omgevingsfactoren en vormt daardoor een belangrijke koppeling tussen omgeving en genetica. Bepaalde vormen van kanker kunnen bijvoorbeeld het gevolg zijn van hypomethylatie, dus onderexpressie, van de genen die celdeling stoppen. Ook psychische aandoeningen kunnen verklaard worden door epigenetische factoren zoals hypermethylatie van het RELN-gen dat codeert voor Reelin-eiwit. Dit eiwit speelt een belangrijke regulerende rol in neurale migratie tijdens het ontwikkelende brein, en de hypermethylatie ervan is geïmpliceerd in schizofrenie [3]. Hoewel epigenetica nog in de kinderschoenen staat is het duidelijk dat deze stap tussen genen en eiwitten ook een belangrijke brug vormt tussen omgeving en persoonlijkheid. Actief onderzoek op dit gebied kan vragen over *nature* en *nurture* wellicht beter beantwoorden.

Aan de andere kant van het spectrum vinden we Anorexia Nervosa, het chronisch te weinig eten met zwaar ondergewicht als gevolg. De gevolgen hiervan moeten niet onderschat worden.

Slechts 50% van de gediagnosticeerde gevallen wordt als genezen verklaard en tussen de 6 en 15% sterft in 10 tot 20 jaar na de diagnose aan langetermijngevolgen van de ziekte [6,7].

De vraag wordt steeds sterker wat de oorzaak is van deze toch heel verschillende aandoeningen. Kunnen we onze genen hiervan de schuld blijven geven of speelt onze omgeving een belangrijke rol? Moderne technieken stellen ons steeds beter in staat om individuele verschillen vast te leggen op het genetische niveau van DNA (Box 1). Maar ook het nieuwe veld van epigenetica (Box 2), dat omgevingsinvloeden onderzoekt, begint een belangrijke rol te spelen [1].

Waar precies de focus kan liggen in het eeuwen oude *Nature vs. Nurture*-debat zal kort worden toegelicht in dit artikel.



Figuur 2 Van chromosoom (enkel aanwezig bij celdeling) tot DNA sequentie. Chromatin vezel en histonen zichtbaar bovenin de afbeelding.

Ongrijpbare energie

Waar het allemaal om draait is energie. Ons lichaam staat in de ban van calorieën. Hoeveel verbranden we om het lichaam draaiende te houden (Basal Metabolic Rate, BMR), om te sporten (Exercise Associated Thermogenesis) of gewoon voor onze dagelijkse routine van denken en doen (Non-Exercise Associated Thermogenesis, NEAT) tegenover hoeveel we binnenkrijgen. Om

te garanderen dat deze twee in balans zijn, nu en in de toekomst, zijn er verschillende homeostatische processen gaande. Deze processen gebeuren veelal onbewust. Maar daar bovenop komen onze bewuste keuzes, we kunnen ervoor kiezen om niet te eten bijvoorbeeld. Toch is er ook een sterk verband te tussen de bewuste en onbewuste processen.

Ons bewustzijn is voortdurend in gesprek met de processen die gaande zijn in ons lichaam, zoals het gevoel van honger of dorst duidelijk maakt.

Vanuit die gedachte is de *set-point* theorie ontwikkeld, het idee is dat het lichaam probeert de inkomsten en uitgaven rond een bepaald stabiel punt te houden. Helaas blijkt dit een versimpeld plaatje te zijn. Bij gezonde mensen beweegt het lichaamsgewicht binnen een bepaald bereik, en daarmee ook het metabolisme (de verzamelterm voor de processen van inkomsten en uitgaven van energie). Dit idee van *set-range*, een bepaald “gezond” bereik, lijkt beter te kloppen.

Maar er lijken enorme individuele verschillen te zitten in waar de boven- en ondergrens van dit bereik ligt. Ook het gedrag als deze grenzen overschreden worden lijken sterk te verschillen. Obsessief teveel blijven eten als de bovengrens overschreden wordt leidt tot morbide obesitas. Maar ook onder de ondergrens komen lijkt niet goed te gaan en zorgt voor hyperactiviteit, een symptoom van anorexia.

Uit diermodellen, zoals van ratten, is gebleken dat genetische verschillen invloed hebben op vatbaarheid op het abnormale gedrag van het overschrijden van de *set range*.

Zo bekeken lijkt gevoeligheid voor anorexia en obesitas genetisch bepaald te zijn, als een gevolg van onze evolutie. Toch speelt onze omgeving ook een grote rol, het geluksgevoel van eten of niet-eten (de hedonistische factor) bepaalt in belangrijke mate ook ons gedrag. Het lijkt erop dat we verslaafd kunnen zijn aan eten en niet-eten. Om deze omgevingsinvloeden beter te begrijpen moet er gekeken worden naar de (neuro)biologie achter ons gedrag.

Verslaafd aan ons verleden

Een belangrijk centrum voor de regulatie van onze voedselopname is de hypothalamus. Dit kleine gebied in hersenen word ook wel *de meesterregulator* genoemd omdat het naast voedselopname ook invloed heeft op veel andere autonome functies, zoals voortplanting en agressie.

De hypothalamus ontvangt vanuit het hele lichaam signalen, en staat verbonden met veel andere (corticale) hersenen gebieden. Een van de

signalen vanuit het lichaam komt van het signaalmolecuul (een hormoon) leptine dat word geproduceerd en afgegeven door vetweefsel. Op die manier houdt het lichaam in de gaten hoeveel vet er beschikbaar is. Vetweefsel is de belangrijkste lange termijn opslag voor energie en teveel van dit weefsel is een belangrijk symptoom van overgewicht.

Leptine bind in de hypothalamus aan receptoren die de activiteit van neuropeptide Y(NPY) en POMC (een polypeptide die opgeknipt kan worden in o.a. α -MSH) moduleren. Door binding van leptine aan de receptoren word NPY onderdrukt wat het hongergevoel voorkomt. Terwijl dezelfde binding de activiteit van α -MSH verhoogt, een molecuul dat het verzadigingsgevoel vergroot. Hoge concentraties van leptine zorgen dus voor een vermindering van het hongergevoel en een versterking van verzadigingsgevoel. Lage concentraties veroorzaken een omgekeerd effect.

Door ratten diët voor te schotelen met een hoog vetgehalte zullen deze een hogere concentratie leptine in het bloed en in de hersenen hebben. Deze hogere concentraties leiden echter tot een *down-regulatie*: de gevoeligheid voor het hormoon neemt af omdat er minder receptoren aangemaakt worden.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat een diët met veel vetten het promotor gebied van het coderende gen voor leptine receptoren methyleert [2], hierdoor ontstaat een onderexpressie van de leptine receptoren. Dit epigenetische effect kan een verklaring zijn voor de *down-regulatie*.

Ook het concept van verslaafd zijn aan gedrag heeft de laatste tijd veel aandacht gekregen. Elke keer als iets goed voelt, wordt er dopamine losgelaten in de hersenen. Projecties vanuit de laterale hypothalamus activeren bij het eten, zien of ruiken van lekker eten de dopaminerge systemen in het mesolimbisch pad. Het lijkt erop dat hoog energetisch eten zoals snoepjes of patat dit systeem sterker activeren. Maar net als met de verslaving van heroïne of nicotine went het lichaam aan deze effecten en is er steeds meer nodig om het bevredigende gevoel te geven.

In lijn hiermee is aangetoond dat het promotor gebied voor de dopamine transporter (DAT) en de D2 en D4 dopamine receptoren gehypermethyleerd zijn in patiënten met anorexia nervosa [4]. Dit leidde tot hogere concentratie van het mRNA coderend voor deze eiwitten. Een verstoring van het dopamine systeem is een sterke indicator voor het bestaan van verslavingseffecten.

Individuele verschillen zijn aantoonbaar in de gevoeligheid voor dopamine in de hersenen. Maar ook veranderingen in die gevoeligheid zijn

inmiddels aantoonbaar.

Wat epigenetica zo interessant maakt is dat het de stap van omgeving naar genen in kaart kan brengen. Hoe invloeden als stress, genotsgevoel, sociale druk, media-aandacht en voedselname een wezenlijk verschil maken op het niveau van genexpressie is van toenemend belang.

Een toekomst in natura

Hoewel het nog onbekend is welke epigenetische processen precies ten grondslag liggen aan ons eetgedrag begint het duidelijk te worden dat hier wel degelijk de pijlen op gericht moeten zijn. In de toekomst zal blijken dat ook onze *nurture*, opvoeding, invloeden van de media en wat we eten, een belangrijke regulerende factor hebben op onze genen. Als we genetica met epigenetica kunnen combineren wordt langzaam het plaatje compleet van wat er gebeurt bij anorexia en overgewicht.

Een belangrijk inzicht is dat niet iedereen die diët of eet, anorexia of overgewicht ontwikkeld. Ook is het duidelijk dat het idee van “het zit in de genen” een drastische simplificatie van de stand van zaken is. Het excuusgedrag wat het idee van een genetisch programma in de hand werkt zal niet langer opgaan als we ook de omgevingsfactoren meenemen in het biologische plaatje van deze aandoeningen. Hoewel het niet het einde van *bongerige genen* zal betekenen zal epigenetica wel een sterke nuance bieden. Het blijkt complexer dan “wij zijn onze genen”, de sociale, economische en persoonlijke factoren mogen niet genegeerd worden.

Misschien zullen we door dat te beseffen steeds beter in staat zijn om geneesmiddelen te ontwikkelen die niet alleen gericht op de persoonlijke genetica, maar ook op de staat waarin de persoon op dat moment verkeert.

Bronvermelding

1. Gluckman PD, Hanson M a. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. *International journal of obesity* (2005). 2008;32 Suppl 7:S62-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136993> [Accessed September 2, 2010].
2. Milagro FI, Goyenechea E, Paternain L. High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. *Physiology*. 2009;65(1):1-9.
3. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(3):341. Available at: <http://ecmaj.com/cgi/content/abstract/174/3/341> [Accessed January 31, 2011].
4. Frieling H, Römer KD, Scholz S, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *The International journal of eating disorders*. 2010;43(7):577-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19728374> [Accessed February 1, 2011].
5. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985). 2004;96(1):3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14660491>.
6. Gaskill, D & Sanders, F 2000, The Encultured body: Policy implications for healthy body image and distorted eating behaviour school nursing, *Faculty of Health Queensland University of Technology*.
7. Beumont PJV, Touyz SW. What kind of illness is anorexia nervosa? *European child & adolescent psychiatry*. 2003;12 Suppl 1:I20-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12567211> [Accessed February 1, 2011].