

GENETISCH GEWIN

IJslands genenpakket wordt te gelde gemaakt

Databases moeten de genetische rijkdom van IJsland omzetten in klinkende munt. De omstreden nationale biobank is een stille dood gestorven, maar grote en kleine bedrijven storten zich alsnog op genetisch onderzoek. Ook Nederland pikt een graantje mee.

MENSJE MELCHIOR

‘De database is dood.’ De voorzitter van de Icelandic Medical Association, Tómas Zoëga, kan zijn genoegen nauwelijks verbergen. Het is elf uur ‘s morgens en buiten schemert het nog steeds. In zijn felverlichte kantoor vertelt Zoëga over de strijd die zijn organisatie heeft gevoerd tegen het plan van deCODE Genetics om een biobank op te zetten voor genetisch onderzoek.

Het biotechnologiebedrijf deCODE zou twaalf jaar lang het alleenrecht krijgen om de gegevens van alle IJslanders te analyseren. Elk gezondheidscentrum en ziekenhuis zou een computerterminal krijgen die hen met de centrale

computer van het bedrijf moest verbinden. Artsen moesten de databank voeden met de gegevens van hun patiënten. De biobank zou ook gedetailleerde genealogie bevatten en bloed en weefsel die patiënten vrijwillig afstonden. DeCODE wilde de medische gegevens van overledenen vanaf het begin van de twintigste eeuw in de biobank opnemen. En dit alles zonder informed consent. Patiënten kregen wel de mogelijkheid bezwaar te maken tegen de opname van hun gegevens.

DeCODE beloofde een grote stimulans van de IJslandse economie en belangrijke medisch-wetenschappelijke resultaten waar de IJslanders als eerste van zouden profiteren. De farmaceut die het onderzoek financierde, moest de eventueel daaruit voortvloeiende

medicijnen kosteloos aan de bevolking beschikbaar stellen.

PRIVACY

Een meerderheid van de IJslanders zag de voordelen van de database, maar vooral artsen en wetenschappers ageerden tegen het plan. Internationale wetenschappelijke bladen publiceerden kritische artikelen. Zonder informed consent stond de privacy van de patiënten en de vertrouwensband met hun arts op het spel. Ook het exclusieve recht op het exploiteren van de database schoot ze in het verkeerde keelgat. Onduidelijk was of wetenschappers van de universiteit de gegevens ook zouden mogen gebruiken voor onderzoek. Veel artsen zeiden dat zij zouden weigeren gegevens van hun patiënten ter beschikking van deCODE Genetics te stellen.

Het IJslandse parlement nam in 1998 een wet aan die het hele project juridisch mogelijk maakte. Maar in 2003 kwam het tot een rechtszaak. Een vrouw spande een zaak aan, omdat zij niet wilde dat de gegevens van haar overleden vader in de database terecht zouden komen. Uiteindelijk oordeelde het gerechtshof dat het opnemen van gegevens van patiënten zonder hun toestemming, ongrondwettelijk is.

HOMOGENITEIT

DeCODE zegt nu bij monde van een woordvoerder dat de nationale database ‘niet meer tot onze strategie behoort’. Het bedrijf wil vanwege de kritische artikelen in het verleden over de biobank niet met Medisch Contact praten. Volgens Tómas Zoëga heeft het bedrijf onder andere door de uitspraak van het Hof de database opgegeven. ‘De rechter heeft de database juridisch om zeep geholpen.

Tómas Zoëga, voorzitter van de Icelandic Medical Association, heeft zich fel verzet tegen de biobank voor genetisch onderzoek.



BEELD: KAREN VLEGER

Bovendien realiseert deCODE zich nu dat veel artsen nooit zouden meewerken aan de database in deze vorm.'

Dit betekent niet dat genetisch onderzoek in IJsland een stille dood is gestorven. Ondanks het geflopte plan blijft IJsland zeer interessant voor genetici. Het land bewaart sinds de Eerste Wereldoorlog van elke IJslander gedetailleerde medische gegevens. Bovendien heeft de overheid van alle 300.000 inwoners goed gedocumenteerde genealogische informatie die generaties teruggaat, soms zelfs tot duizend jaar geleden.

De geïsoleerde ligging van het eiland heeft de IJslanders tot een genetisch homogeen bevolking gemaakt. Twee rampen hebben hun homogeniteit nog versterkt. In de vijftiende eeuw bracht

en het onderzoek dat deCODE tot nu toe heeft uitgevoerd, hebben verschillende artsen van bijvoorbeeld de Nationale Universiteit meegewerkt.'

Tijdens alle ophef ronde de grootste biobank opende een groep wetenschappers in 1999 een kleine concurrent: Urdur, Verdandi, Skuld (UVS). Het bedrijf specialiseert zich in onderzoek naar kanker en heeft inmiddels ook een indrukwekkende database opgebouwd. UVS heeft toestemming om alle kankerpatiënten te vragen mee te werken aan hun databank. Artsen geven de gediagnosticeerde gegevens door aan het bedrijf, dat vervolgens contact opneemt met de patiënten. Tot nu toe heeft 93 procent van de kankerpatiënten in IJsland zijn medewerking aan de data-

database de gegevens van familieleden en echtgenoten van de kankerpatiënten en van andere IJslanders die als controlegroep kunnen dienen. Steingrimsson: 'In totaal hebben wij de gedetailleerde informatie van 20.000 mensen opgeslagen.'

RECESSIE

Ondanks de genetische rijkdom is ook voor de IJslandse spelers op de markt de economische situatie moeilijker geworden. Door de recessie zijn farmaceutische bedrijven en andere investeerders minder snel bereid geld in genetisch onderzoek te steken. Daar komt bij dat het veelbelovende onderzoek nog geen concrete resultaten heeft opgeleverd. Genen die bepaalde ziekten veroorzaken, zijn geïsoleerd, maar tot de ontwikkeling van medicijnen heeft dat nog niet geleid.

Voor het kleine UVS blijkt het moeilijk opboksen tegen de te grote concurrent en tegen de economische situatie. Steingrimsson geeft een rondleiding in zijn bedrijf. In het laboratorium bedient één onderzoeker de machine die het DNA uit bloedmonsters isoleert. De kasten in het laboratorium zijn grotendeels leeg, de lichten in de kamers van het grote gebouw zijn bijna overal uit. 'De geldstromen voor genetisch onderzoek zijn een paar jaar geleden grotendeels opgedroogd. Helaas hebben wij niet genoeg reserves om nog meer duur onderzoek te doen.'

UVS heeft een jaar geleden het merendeel van haar wetenschappers >>

IJslandse bevolking is genetisch homogeen

de pest de bevolking terug van 75.000 naar 25.000. Drie eeuwen later zorgde de eruptie van de vulkaan Hekla voor een grote hongersnood. Het gevolg is dat veel IJslanders dezelfde voorvaders hebben. Deze homogeniteit zou het makkelijker kunnen maken om de plaats van een ziekmakend gen in een chromosoom te vinden.

VRIJWILLIG

DeCODE Genetics en kleinere spelers op de markt hebben zich na het fiasco met de nationale biobank dan ook op een andere manier op het onderzoek gestort. DeCODE heeft onder andere 200 miljoen dollar van het farmaceutische bedrijf Roche binnen weten te slepen. DeCODE zegt een database te hebben opgebouwd met meer dan 80.000 IJslanders die vrijwillig aan onderzoek meewerken. Het bedrijf heeft het genotype van hun DNA vastgesteld. Uit diverse publicaties over longkanker, hartfalen, psoriasis, astma en schizofrenie blijkt dat het bedrijf flink aan de weg timmert.

'Het was dus helemaal niet nodig om mensen ongevraagd in een database te stoppen,' zegt voorzitter van de artsenorganisatie Zoëga. 'IJslanders willen graag meedoen aan nieuwe ontwikkelingen. Ook artsen waren nooit tegen het verzamelen van data volgens normale internationaal vastgestelde regels. Aan het opbouwen van de huidige database

bank toegezegd. De aanwezige registraties van deze patiënten - hun genealogie en hun medische status - worden in de database samengevoegd. Daarnaast staan zij bloedmonsters af. Van patiënten die worden geopereerd, krijgt UVS gezond weefsel en weefsel van de tumor.

Wetenschappelijk directeur Eirikur Steingrimsson vertelt met trots dat hij de gegevens van zesduizend patiënten in zijn database heeft zitten. Daarnaast bevat de

UVS-directeur Eirikur Steingrimsson beschikt over gedetailleerde informatie van 20.000 mensen, maar heeft weinig geld voor onderzoek.





Met internationale partners, onder meer uit Nijmegen, zoekt UVS naar single nucleotide polymorfismen bij prostaatkankerpatiënten.

<< ontslagen. Het twintigtal mensen dat er nu nog werkt, houdt zich vooral bezig met het belangrijkste kapitaal van het bedrijf, de databank. Zij verzamelen DNA-monsters en bouwen de database verder uit. Kleine onderzoeken voert het bedrijf nog wel uit, met subsidiegeld.

Een paar weken later wordt het nog stiller in het gebouw van UVS. De overgebleven wetenschappers zitten midden in een verhuizing naar het gebouw van deCODE. Het laboratorium en de biobank verhuizen mee. UVS is voor 5,5 miljoen dollar gekocht door de grote concurrent. Het bedrijfje zal als dochteronderneming van deCODE gaan fungeren.

NIJMEEGS ONDERZOEK

Ver van de IJslandse overnameperikelen werkt een Nijmeegse hoogleraar kankerepidemiologie aan een onderzoek naar de genetische achtergrond van prostaatkanker. Bart Kiemeneij van het Universitair Medisch Centrum St Radboud werd anderhalf jaar geleden door UVS benaderd. Het bedrijf had voor een onderzoek naar borst- en prostaatkanker een patiëntenpopulatie uit een ander land nodig, om te voorkomen dat de onderzoeksresultaten alleen toepasbaar zouden zijn op de IJslanders. Voor Kiemeneij is het onderzoek interessant, omdat hij gebruik kan maken van de gedetailleerde database. 'Wat ze in IJsland kunnen en mogen doen met patiëntengegevens en genealogie, daar kunnen wij hier in Nederland alleen maar van dromen.'

De Europese Unie heeft drie miljoen euro beschikbaar gesteld voor het onderzoek. UVS gebruikt de patiënten uit haar database. Nijmegen includeert de patiënten op dezelfde manier als de IJslandse

compagnon door gebruik te maken van de kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Oost.

De nieuwe ontwikkelingen op gentechnologiegebied hebben ervoor gezorgd dat het onderzoeksplan in een jaar tijd compleet is omgegooid. Aanvankelijk zouden Kiemeneij en zijn IJslandse collega's onderzoek doen naar borst- en prostaatkanker. Het plan was om 4000 single nucleotide polymorfismen (SNP's) in 250 kandidaatgenen onder de loep te nemen. De SNP's zijn bepaalde plaatsen van het genoom die bij individuele mensen niet identiek zijn. Slechts ongeveer 0,5 procent van de uit 3 miljard onderdelen bestaande lettercode van het DNA is variabel tussen mensen; de overige 99,5 procent is bij iedereen hetzelfde. Combinaties van SNP's zouden tot ziektes kunnen leiden.

IJsland zou de genotypering doen bij een groep borstkankerpatiënten, een groep prostaatkankerpatiënten en een controlegroep. Nijmegen zou hetzelfde doen, en daarna wilden beide landen de resultaten vergelijken. De bedoeling was de gegevens van 3200 IJslanders te gebruiken - patiënten en een controlegroep, en 2800 mensen uit de Nijmeegse omgeving.'

VERKEERDE GENEN

Maar ondertussen is het mogelijk om tegen redelijke kosten het volledige genoom op 300.000 tot 500.000 mogelijke verschillen te scannen. Kiemeneij: 'Die hele genomscreening opent een wereld aan mogelijkheden. Bij de oorspronkelijke kandidaatgenaanpak, was de keuze van de genen arbitrair. We zouden 250 genen gaan bekijken in een totaal van ongeveer 25.000. De kans is natuurlijk levensgroot dat je verkeerde

genen selecteert. Als we 300.000 markers scannen, zijn we af van die arbitraire selectie. We hebben dan een redelijke zekerheid dat we de belangrijke dingen die er zijn ook vinden. Sinds een paar maanden is dat haalbaar, alleen niet met de grote patiëntenaantallen die we voor ogen hadden. Voor dat soort aantallen is de techniek nu nog te duur.'

De onderzoekers besloten het project te beperken tot alleen prostaatkanker. Ze gaan nu in de eerste fase van het project bij 400 prostaatkankerpatiënten en 400 controles het DNA op 300.000 SNP's screenen. Het bedrijf Illumina uit Californië voert deze genomscreening uit. Kiemeneij: 'Op basis daarvan pakken we de 1000 SNP's die de sterkste associatie met prostaatkanker hebben.' Deze SNP's gebruiken de onderzoekers in de tweede fase van het onderzoek, op een grotere groep patiënten. Het DNA van 2700 andere patiënten en een even grote controlegroep wordt dan geselecteerd op de geselecteerde SNP's. De universiteit van Oxford en een bedrijf in Denemarken bekijken hoe de onderzoekers 'in godsnaam moeten omgaan met de brij aan gegevens.' Deze internationale partners ontwikkelen de software die de onderzoekers moet helpen de juiste combinatie van SNP's te benoemen.

OP DE FLES

Over de mogelijke resultaten van het onderzoek is Kiemeneij voorzichtig optimistisch. 'We hopen dat de resultaten fundamenteel anders zullen zijn dan tot nu toe het geval was met genetisch onderzoek. In theorie komt de vertaalslag naar de klinische praktijk dichterbij. Misschien hebben we het geluk dat we op iets stuiten dat klinisch hoogrelevant is, waarop we wellicht zelfs therapie kunnen baseren of dat we kunnen gebruiken bij screening.'

In IJsland hoopt voorzitter Tómas Zoëga van de IJslandse artsensorganisatie ook dat al het onderzoek tot concrete resultaten gaat leiden. 'DeCODE zegt dat het een aantal medicijnen in de pijplijn heeft zitten. Tot nu toe maakt het bedrijf geen winst, maar de investeerders zullen toch echt commercieel interessante resultaten willen zien. Ik hoop echt dat het deCODE lukt over een paar jaar klinisch relevante resultaten naar buiten te brengen. Het zou voor de IJslandse artsen en wetenschappers heel slecht zijn als het genetisch onderzoek in ons land op de fles gaat.' ■