

# ontwikkeling De genetica van ondernemerschap

Genoombreed associatieonderzoek is een moderne onderzoeksmethode die het mogelijk maakt genen te vinden die geassocieerd zijn met allerlei ziekten en menselijke eigenschappen. Een samenwerkingsverband tussen de Erasmus School of Economics en het Erasmus Medisch Centrum probeert deze veelbelovende methode toe te passen op de keuze voor ondernemerschap.

## MATTHIJS VAN DER LOOS

Promovendus aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

## PATRICK GROENEN

Hoogleraar aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

## ALBERT HOFMAN

Hoogleraar en afdelingshoofd aan het Erasmus Medisch Centrum

## PHILIPP KOELLINGER

Universitair docent aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

## FERNANDO RIVADENEIRA

Universitair docent aan het Erasmus Medisch Centrum

## FRANK VAN ROOIJ

Hoofd aan het Erasmus Medisch Centrum

Ondernemerschap is een belangrijk onderdeel van de economie en wordt soms gezien als de meest schaarse inputfactor (Thurik, 2011). Ondernemerschap is een bron van innovatie en kan leiden tot hogere productiviteitsniveaus en uiteindelijk economische groei (Van Stel *et al.*, 2005). Daarom is onderzoek naar de beweegredenen van ondernemers belangrijk, evenals de samenhang met omgevingsfactoren. Hierbij is een belangrijke vraag in hoeverre ondernemerschap is aangeboren of kan worden aangeleerd. Wordt iemand geboren met de relevante eigenschappen en vaardigheden om ondernemer te worden, of zijn onderwijs en ervaring belangrijk? Uiteraard zijn er verregaande consequenties voor beleid en onderzoek als aangetoond kan worden dat een van deze invalshoeken dominant is. De invalshoek dat cultuur en socialisering centraal staan bij de verklaring van verschillen in gedrag tussen individuen heeft de mens- en maatschappijwetenschappen tot voor kort gedomineerd. De genetische

## ROY THURIK

Hoogleraar aan de Erasmus Universiteit Rotterdam en wetenschappelijk adviseur bij EIM

## ANDRÉ

UITTERLINDEN  
Hoogleraar aan het Erasmus Medisch Centrum

invalshoek speelde nauwelijks een rol. Uit recent onderzoek blijkt echter steeds meer dat beroepskeuze, en dus ook de keuze voor ondernemerschap, wordt beïnvloed door erfelijke eigenschappen. Hoe zouden deze erfelijke eigenschappen dan kunnen leiden tot een bepaalde beroepskeuze of ondernemerschap? Het werk van Knight (1921) en Kihlstrom en Laffont (1979) heeft aangetoond dat de beroepskeuze niet alleen afhankelijk is van risicovoorkeuren, maar ook van voorkeuren voor onafhankelijkheid (Block en Koellinger, 2009), opleidingsniveau (Evans en Leighton, 1989), vaardigheden (Lazear, 2005), geslacht (Grilo en Thurik, 2008) en de neiging om overmoedig en te optimistisch te zijn (Camerer en Lovallo, 1999; Koellinger *et al.*, 2007). Al deze individuele eigenschappen en vaardigheden hebben mogelijk een erfelijke component. Met behulp van tweelingonderzoek is het mogelijk om in te schatten hoe groot de genetische component is van menselijke eigenschappen, dat wil zeggen de mate van erfelijkheid. Uit zulk tweelingonderzoek blijkt dat verscheidene eigenschappen, waarvan de keuze voor ondernemerschap afhankelijk is, deels genetisch zijn bepaald. Zo hebben bijvoorbeeld risicovoorkeuren (Cesarini *et al.*, 2009a), altruïsme (Knafo *et al.*, 2008), tevredenheid met werk (Arvey *et al.*, 1989), beroepsinteresses (Betsworth *et al.*, 1994), beroepsethiek (Keller *et al.*, 1992), het zoeken naar stimuli (Kluger *et al.*, 2002), pathologisch gokken (Pérez de Castro *et al.*, 1997), algemene cognitieve vaardigheden en intelligentie (Deary *et al.*, 2006; Plomin, 1999), opleidingsniveau (Miller *et al.*, 2001) en overmoedigheid (Cesarini *et al.*, 2009b) een aantoonbare genetische basis. Bovendien blijkt uit tweelingonderzoek dat zelfs de keuze voor zelfstandig ondernemerschap een grote geneti-

sche component heeft (Nicolaou *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2009).

Tweelingonderzoek is onmisbaar om aan te tonen dat bepaalde eigenschappen een genetische component hebben, maar er zijn beperkingen. Zo zijn er enkele cruciale aannames nodig binnen het gebruikte statistische model, maar is het vooral niet mogelijk om specifieke genen aan te wijzen die mogelijk causaal verband met elkaar houden. Door de publicatie van de structuur van het menselijk genoom (Venter *et al.*, 2001; Lander *et al.*, 2001) en een overzicht van de gebieden op het DNA waar het genoom vaak verschilt tussen mensen (The International HapMap Consortium, 2005) is het mogelijk geworden om vaakvoorkomende variatie verspreid over het gehele menselijke genoom in verband te brengen met ziekten en menselijke eigenschappen. Het feit dat deze methodiek het gehele menselijke genoom onder de loep neemt, heeft ertoe geleid dat dit genoombreed associatieonderzoek wordt genoemd.

Inmiddels is het genoombreed associatieonderzoek sterk ontwikkeld. Dit heeft geresulteerd in al meer dan negenhonderd publicaties (Hindorf *et al.*, 2010), meestal op het gebied van medische genetica. Gebaseerd op de resultaten van tweelingonderzoek en de opkomst van het genoombreed associatieonderzoek, is er een begin gemaakt met het uitvoeren van een genoombreed associatieonderzoek om de genetica van ondernemerschap te ontrafelen. Hiervoor is een samenwerkingsverband opgezet tussen economen van de Erasmus School of Economics en epidemiologen van het Erasmus Medisch Centrum. Voor zover bekend is dit de eerste poging om genoombreed associatieonderzoek toe te passen op een relatief algemene economische variabele. Het is gestart met louter data van het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek (ERGO) (Hofman *et al.*, 1991; 2009), een groot epidemiologisch onderzoek in de wijk Ommoord in Rotterdam. Inmiddels is dit uitgegroeid tot het Gentrepreneur Consortium (Van der Loos *et al.*, 2010): een internationaal samenwerkingsverband met zeventien deelnemende onderzoeken, waarvan de eerste resultaten binnenkort worden verwacht.

Hoewel genoomonderzoek op medisch gebied aantoonbaar nut heeft, is het niet onmiddellijk duidelijk wat de consequenties zijn van genoomonderzoek naar economische en andere variabelen voor beleid en de mens- en maatschappijwetenschappen. Behandeling van enkele moleculair genetische begrippen en uitleg hoe een genoombreed associatieonderzoek werkt, biedt hierin meer inzicht. Dit schept de mogelijkheid om in te gaan op de interpretatie van de resultaten van een genoombreed associatieonderzoek en vervolgens op enkele ideeën over de toegevoegde waarde van deze nieuwe methodiek in de mens- en maatschappijwetenschappen in het algemeen en het ondernemerschapsonderzoek in het bijzonder.

## De consequenties van veelvuldig toetsen

In een genoombreed associatieonderzoek wordt gezocht naar verbanden tussen vaakvoorkomende genetische variatie verspreid over het gehele genoom en een afhankelijke variabele zoals een menselijke ziekte of eigenschap. De gebieden in het menselijke genoom waar individuen vaak van elkaar verschillen kunnen worden herkend aan genetische kenmerken genaamd SNP's (spreek uit snips, zie het kader hoe dit op moleculair genetisch niveau werkt). Het idee is dat de genetische aanleg voor een bepaalde ziekte of eigenschap wordt beïnvloed door deze vaakvoorkomende genetische variatie en dat dit hierdoor verschilt tussen individuen. Samen met de invloed van de omgeving kan deze genetische aanleg dan al dan niet tot expressie komen in een waarneembare ziekte of eigenschap, genaamd het fenotype in de genetica. In de huidige genoombrede associatieonderzoeken worden tussen de vijfhonderdduizend en 2,5 miljoen SNP's getoetst voor een verband met het fenotype. Dit grote aantal statistische toetsen heeft als gevolg dat met een conventionele onbetrouwbaarheidsdrempel de kans op foutpositieven enorm toeneemt en voor dit aantal zo goed als 1 is. Neem als voorbeeld een genoombreed associatieonderzoek waarbij vijfhonderdduizend SNP's getoetst worden, maar zonder verband met het fenotype. Wanneer de onbetrouwbaarheidsdrempel op vijf procent wordt vastgesteld, dan is het aantal verwachte verwerpingen van de nulhypothese 2.500. Dit zijn echter alle foutpositieven, aangezien er geen verband is tussen de getoetste SNP's en het fenotype.

Bij het uitvoeren van een genoombreed associatieonderzoek zal dus gecorrigeerd moeten worden voor dit probleem van veelvuldig toetsen teneinde het aantal foutpositieven onder controle te houden. Een oplossing is om de onbetrouwbaarheidsdrempel aan te passen voor het aantal onafhankelijke statistische toetsen en in genoombreed associatieonderzoek wordt hier normaliter de methode van Bonferroni voor gebruikt. Deze methode stelt dat de onbetrouwbaarheidsdrempel simpelweg gedeeld moet worden door het aantal onafhankelijke statistische toetsen. Doordat niet alle getoetste SNP's statistisch onafhankelijk van elkaar zijn (zie kader), wordt in het algemeen aanvaard dat in een genoombreed associatieonderzoek gecorrigeerd moet worden voor een miljoen onafhankelijke statistische toetsen (McCarthy *et al.*, 2008). De Bonferronimethode stelt dan dat een onbetrouwbaarheidsdrempel van vijf procent gedeeld door een miljoen gehanteerd moet worden voor

SINDS 1916

iedere SNP die wordt getoetst, en dat alleen SNP's met een lagere overschrijdingskans dan deze genoombrede onbetrouwbaarheidsdrempel als statistisch significant kunnen worden beschouwd. Deze zeer strikte genoombrede onbetrouwbaarheidsdrempel heeft als consequentie dat enorme steekproefgroottes nodig zijn om statistisch significante uitspraken te kunnen doen. Een bijkomend probleem is dat eerdere genoombrede onderzoeken, meestal van medische fenotypen, hebben aangetoond dat de verwachte effectgroottes van individuele SNP's erg klein zijn. Zodoende zullen de benodigde steekproefgroottes alleen maar toenemen. Simulaties hebben aangetoond dat voor een fenotype als zelfstandig ondernemerschap een minimale steekproefgrootte van dertigduizend personen nodig zal zijn om statistisch significante verbanden te vinden (Koellinger *et al.*, 2010).

Aangezien onderzoeken met zulke grote aantallen personen schaars zijn of zelfs helemaal niet bestaan, is de huidige tendens in genom-breed onderzoek om, doorgaans internationale, samenwerkingsverbanden op te zetten. Binnen deze samenwerkingsverbanden of onderzoeksconsortia worden vele onderzoeken gecombineerd om een zo groot mogelijk steekproefgrootte te verkrijgen en het onderscheidend vermogen te maximaliseren.

Binnen onderzoeksconsortia is het tegenwoordig standaard om in elk deelnemend onderzoek een genom-breed associatieonderzoek

Kader 1

### Moleculair genetische begrippen en genom-brede associatieonderzoeken

Het menselijk genoom bevat alle erfelijke informatie die nodig is voor het ontwikkelen, in stand houden en voortplanten van een persoon en bestaat uit 23 chromosoomparen, dus 46 chromosomen in totaal. Tijdens de voortplanting wordt na willekeurige recombinatie van de ouderlijke erfelijke informatie één chromosoom van ieder paar doorgegeven aan het nageslacht. Van elk paar chromosomen is de helft dus afkomstig van de vader en de andere helft van de moeder. Ieder chromosoom bevat een lang DNA-molecuul (desoxyribonucleïnezuur) dat weer bestaat uit twee lange strengen in de vorm van een dubbele helix (figuur 1). De DNA-strengen zijn lange polymeren van basale bouwsteentjes, nucleotiden genaamd. De volgorde van deze nucleotiden bepaalt de structuur van eiwitten

die gesynthetiseerd worden uit bepaalde gebieden in het DNA, de genen, en zodoende de uiteindelijke functie van deze eiwitten in het lichaam.

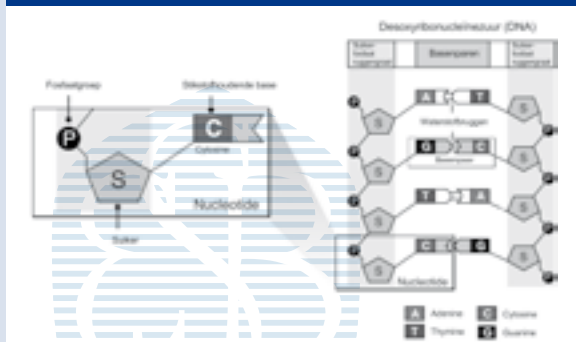
Een nucleotide bestaat uit een desoxyribosegroep (dat staat voor suiker) en een fosfaatgroep, die samen de ruggengraat vormen van een enkele DNA-streng (figuur 2). Daarnaast zit aan de suikergroep een van vier mogelijke stikstofhoudende basen verbonden: adenine (A), thymine (T), cytosine (C) of guanine (G), wat resulteert in vier verschillende soorten nucleotiden. De twee DNA-strengen worden bij elkaar gehouden omdat de basen van tegenover elkaar liggende nucleotiden via waterstofbruggen basenparen vormen. Adenine bindt altijd met thymine en cytosine altijd met guanine. De basenvolgorde van een enkele DNA-streng kan dus direct afgeleid worden van de tegenoverliggende streng, omdat deze complementair is. Gewoonlijk wordt de volgorde van dubbelstrengs DNA dan ook

Figuur 1 Een chromosoom met daarin verpakt een dubbelstrengs DNA-molecuul in de vorm van een dubbele helix.



Bron: [www.genome.gov/glossary](http://www.genome.gov/glossary)

Figuur 2 DNA is een polymeer van nucleotiden.



Bron: [www.genome.gov/glossary](http://www.genome.gov/glossary)



uit te voeren en vervolgens de resultaten uit te wisselen, en niet de werkelijke geno- en fenotypendata. Hierdoor worden allerlei technische en juridische problemen vermeden. De resultaten worden uiteindelijk samengevoegd door middel van een meta-analyse. Een voorwaarde voor deze manier van samenwerking is echter wel dat in ieder onderzoek zowel de fenotype-definitie als het gebruikte statistische model vergelijkbaar is.

Een andere voorwaarde voor samenwerking is dat ieder genoombreed associatieonderzoek dezelfde verzameling SNP's analyseert,

zodat de resultaten van de verschillende studies gecombineerd kunnen worden. The International HapMap Project had dan ook als een van zijn doelen om een standaardset van SNP's te maken en het linkage disequilibrium, de statistische correlatie (kader 1), tussen deze SNP's in kaart te brengen (The International HapMap Consortium, 2005). SNP's worden gedetecteerd in DNA-monsters van individuen met speciale chips, microarrays (kader 1). Door gebruik te maken van de correlatiestructuur tussen SNP's kunnen SNP's die niet op een microarray voorkomen toch worden geschat op basis van SNP's die wel beschikbaar zijn. Met behulp van deze methode, die imputatie wordt genoemd, kunnen onderzoeken die gebruikmaken van microarrays met daarop verschillende verzamelingen SNP's toch samenwerken met de standaardset geïmputeerde genotypen.

gegeven door de basenvolgorde van een enkele streng DNA. Hoewel meer dan 99 procent van de basenpaarvolgorde hetzelfde is tussen twee willekeurig gekozen individuen, is er ook variatie in het DNA. Een van de meest eenvoudige en vaakvoorkomende vormen van genetische variatie is een verandering in een enkele base. Wanneer dit gebeurt op dezelfde plaats, locus, in het DNA binnen personen in een populatie, dan wordt gesproken van een enkel-nucleotide polymorfisme (*single nucleotide polymorphism* ofwel SNP). De verschillende genetische varianten die op een specifieke locus kunnen voorkomen, worden allelen genoemd en de specifieke combinatie van allelen binnen een chromosoompaar in een individu wordt het genotype genoemd. Zo kan een persoon bijvoorbeeld de basen TC hebben geërfd en een ander persoon op dezelfde plaats de basen CC. Let wel dat het hier in werkelijkheid dus het paar van basenparen TA-CG en CG-CG betreft (figuur 3). SNP's worden vaak niet onafhankelijk van elkaar doorgegeven

aan een volgende generatie, maar verschillende combinaties van allelen kunnen gekoppeld zijn. In genetische termen wordt dit verschijnsel *linkage disequilibrium* genoemd. Hierdoor is het mogelijk om, in delen van het menselijk genoom waarin veel gekoppelde SNP's voorkomen, meer genetische variatie te vangen door slechts van één of enkele van de SNP's in dit gebied het genotype te bepalen.

Recentelijk is het mogelijk geworden om relatief goedkoop het genotype van honderdduizenden SNP's verspreid over het gehele genoom van een individu te bepalen. Het is nu mogelijk om dit proces, genaamd genotyperen, op grote schaal uit te voeren door de ontwikkeling van speciale chips, ook wel microarrays genoemd. Microarrays combineren op een enkele chip meerdere handelingen die voorheen door een laboratorium moesten worden uitgevoerd.

Door deze technologische vooruitgang en het feit dat door linkage disequilibrium een groot deel van de genetische variatie gevangen kan worden door een beperkt aantal SNP's te genotyperen, is gekozen voor SNP's als genetische marker van vaakvoorkomende genetische variatie in genetische associatieonderzoeken. Een genoombreed associatieonderzoek bestaat dan ook uit het statistisch toetsen van verbanden tussen SNP's, verspreid over het hele genoom, en een afhankelijke variabele, die in de genetica het fenotype wordt genoemd. Het fenotype is een waarneembare eigenschap van een individu die het resultaat is van de genetische aanleg en de invloed van de omgeving daarop. Het statistisch toetsen van een verband houdt vaak slechts een eenvoudige bivariate toets in of een lineaire dan wel logistische regressie van het fenotype op het genotype met eventuele controlevariabelen. Zodra een statistisch significant verband tussen een SNP en het fenotype wordt gevonden, kan het gebied waarin deze SNP voorkomt nader onderzocht worden naar genen die mogelijk causaal zijn. Immers, door linkage disequilibrium zijn gevonden SNP's vaak niet zelf causaal, maar in linkage disequilibrium met loci die dat wel zijn.

Figuur 3

Een deel van de basenpaarvolgorde voor zes individuen voor een bepaald chromosoompaar en een voorbeeld van een SNP met de allelen T en C.



Bron: [www.genome.gov/glossary](http://www.genome.gov/glossary)

SINDS 1916

## Het Gentrepreneur Consortium

De ervaringen met het uitvoeren van een genoombreed associatieonderzoek naar zelfstandig ondernemerschap met ERGO-data hebben uitgezonden dat deze data alleen niet genoeg zijn om statistisch significante verbanden te vinden. Tegelijkertijd is het imputeren van genotypen mogelijk geworden en daarmee ook het opzetten van samenwerkingsverbanden. Er is dus een samenwerkingsverband opgezet met als doel het vinden van verbanden tussen SNP's en ondernemerschap door het uitvoeren van een meta-analyse van genoombrede associatieonderzoeken. Dit samenwerkingsverband, genaamd het Gentrepreneur Consortium (Van der Loos *et al.*, 2010), omvat momenteel zeventien deelnemende onderzoeken uit binnen- en buitenland, zoals de Verenigde Staten, Groot-Brittannië en IJsland. Het gezamenlijke aantal onderzochte deelnemers bedraagt ongeveer zestigduizend.

Binnen het consortium is eerst gewerkt om de definitie van ondernemerschap te harmoniseren teneinde zo veel mogelijk ruis te voorkomen en het onderscheidend vermogen te maximaliseren. De volgende stap was het uitvoeren van de daadwerkelijke genoombrede associatieonderzoeken in ieder deelnemend onderzoek. In het huidige stadium worden de resultaten van ieder onderzoek verzameld om uiteindelijk een meta-analyse te kunnen uitvoeren.

Het mag voor zich spreken dat het opzetten en leiden van een groot onderzoeksverband als dit geen sinecure is, maar de ervaringen die opgedaan worden, kunnen gebruikt worden voor genoombrede associatieonderzoeken naar andere fenotypen die in de mens- en maatschappijwetenschappen een rol spelen. Toch rijst de vraag wat de toegevoegde waarde is van dit arbeids-, tijds- en geldintensieve onderzoek voor de mens- en maatschappijwetenschappen en het beleid.

## Interpretatie van de resultaten van een genoombreed associatieonderzoek

Om een idee te krijgen van de implicaties van genoomonderzoek, is het essentieel om te begrijpen hoe de resultaten van een genoombreed associatieonderzoek kunnen worden geïnterpreteerd. Zo is het allereerst niet onwaarschijnlijk dat een genoombreed associatieonderzoek van een mens- en natuurwetenschappelijk fenotype geen statistisch significante verbanden zal vinden. Betekent dit dat genen geen rol spelen en dat andere factoren volledig verantwoordelijk zijn voor het tot stand komen van bijvoorbeeld ondernemerschap? Dus weer terug naar de invalshoek dat cultuur en socialisering centraal staan bij de verklaring van verschillen in gedrag tussen individuen? Het is echter waarschijnlijker dat zelfs met steekproefgroottes van tienduizenden personen verbanden niet statistisch significant kunnen worden aangetoond door ruis in de fenotypedefinitie en de zeer kleine individuele effecten van SNP's. Op basis van het niet vinden van statistisch significante verbanden valt dus niet volledig uit te sluiten dat genen geen rol spelen. Bovendien blijkt uit tweelingonderzoek dat veel fenotypen in de mens- en maatschappijwetenschappen deels genetisch bepaald zijn.

Een andere verklaring is dat het samenvoegen van onderzoeken vanuit de hele wereld via meta-analyse impliceert dat dezelfde genen in ver-

schillende omgevingen gerelateerd zijn aan het fenotype. In geval van ondernemerschap ligt het voor de hand te veronderstellen dat in verschillende omgevingen, verschillende eigenschappen of voorkeuren nodig zijn. Misschien speelt risico-aversie in de Verenigde Staten een andere rol dan in Europa. Als deze eigenschappen en voorkeuren genetisch bepaald zijn, dan zullen in verschillende omgevingen verschillende genen betrokken zijn bij de totstandkoming van ondernemerschap. Door het samenvoegen van resultaten vanuit verschillende omgevingen door meta-analyse zullen deze genen over het hoofd worden gezien. Daarnaast zijn er ook beperkingen aan de opzet van de huidige genoombrede associatieonderzoeken. Ten eerste richten ze zich niet op zeldzame SNP's: basenparen die slechts in een klein deel van een populatie verschillen, maar die wel degelijk een effect hebben op het fenotype. Een verdere beperking is dat in de opzet geen interactie-effecten tussen SNP's worden getest.

Tevens zijn er andere vormen van variatie mogelijk in het menselijk genoom, zoals kopienummer-varianten: lange stukken DNA waarvan het aantal kopieën variabel is tussen personen. Dergelijke kopienummer-varianten kunnen niet alleen het risico op ziekten vergroten (Estivill en Armengol, 2007) maar wellicht ook de keuze voor ondernemerschap beïnvloeden.

Ten slotte is het mogelijk dat genen aan en uit worden gezet door epigenetica, een proces dat onafhankelijk is van de onderliggende basenpaarvolgorde. Epigenetische effecten kunnen het gevolg zijn van omgevingsfactoren en doorgegeven worden aan volgende generaties. Vanzelfsprekend wordt het uit de huidige genoombrede associatieonderzoeken niet duidelijk hoe epigenetische effecten fenotypen kunnen beïnvloeden.

Rest nu nog de vraag wat de interpretatie is van een genoombreed associatieonderzoek met significante resultaten. Betekent dit dat gevonden SNP's het fenotype volledig bepalen en dat andere factoren zoals de omgeving niet meer van belang zijn? Door onder andere epigenetische effecten zal dit niet het geval zijn. Daarnaast blijkt uit genoombrede asso-



ciatieonderzoeken van allerlei ziekten dat statistisch significante SNP's deze niet volledig bepalen en slechts een klein deel van de variatie verklaren. Voor type 2 diabetes zijn er bijvoorbeeld achttien statistisch significante loci gevonden die samen maar zes procent van de erfelijkheid verklaren (Manolio *et al.*, 2009). Het hebben van bepaalde SNP's is dus niet genoeg voor de totstandkoming van het fenotype. SNP's beïnvloeden slechts de kans dat een bepaald fenotype tot uitdrukking zal komen, vaak in samenhang met allerlei andere factoren, zoals de omgeving.

In het geval dat er SNP's worden ontdekt die verband houden met ondernemerschap, zal de conclusie dan ook niet zijn dat ondernemerschap volledig genetisch is bepaald. De conclusie zal ook zeker niet zijn dat omgevingsfactoren niet meer van belang zijn. Veel waarschijnlijker is dat de genetische aanleg voor ondernemerschap alleen tot uitdrukking komt in een geschikte omgeving en wanneer hiervoor bewust wordt gekozen. Het is dus van belang om de exacte causale verbanden tussen genen en ondernemerschap vast te stellen en omgevingen waarin deze relevant zijn. Alleen dan zal deze kennis van nut kunnen zijn voor mens- en maatschappijwetenschappelijk onderzoek en het beleid.

## Conclusies

Met het oog op de niet voor de hand liggende interpretatie en de zeer arbeids-, tijds- en geldintensieve aard van genoombreed associatieonderzoek is de vraag naar de toegevoegde waarde voor mens- en maatschappijwetenschappelijk onderzoek zeer relevant. Voor economen die ervan overtuigd zijn dat het opbouwen van kennis over economisch gedrag van mensen een doel op zich is, zijn de mogelijke verdiensten van deze methodiek evident. Genoombreed associatieonderzoek kan bijdragen in het vinden van de genetische component van individuele verschillen in economisch gedrag. Mogelijk worden er zelfs nieuwe aspecten van individualiteit gevonden waarvan economisch gedrag afhankelijk is, maar die nu nog niet deel uit maken van de gevestigde economische theorie. Hetzelfde geldt voor de psychologie.

Hoewel voor sommigen deze nieuwsgierigheid genoeg is om deze aanpak te rechtvaardigen, zullen er economen zijn die directe en tastbare resultaten willen zien. Daar deze methode binnen mens- en maatschappijwetenschappelijk onderzoek nog in een pioniersstadium is, zijn deze resultaten nog niet beschikbaar. Wel is speculatie mogelijk. Allereerst zouden er genetische verschillen tussen de bevolkingen van verschillende landen gevonden kunnen worden die verantwoordelijk kunnen zijn voor macro-economische verschillen. Neem als voorbeeld data van de Global Entrepreneurship Monitor waaruit blijkt dat in landen met veel immigranten het aantal startende ondernemers hoger ligt dan in andere landen (Levie, 2007). Een verklaring hiervoor kan zijn dat de genetische aanleg die voor migratie naar een ander land heeft gezorgd, dezelfde is als die voor ondernemerschap verantwoordelijk is. Stel dat er genen zijn die ertoe leiden dat een persoon minder wars is van risico's of meer op zoek gaat naar nieuwe stimuli. Deze genen zullen dan meer aanwezig zijn in personen die immigreren, maar geven hun tegelijkertijd de genetische aanleg om ondernemer te worden. Op deze manier kan in landen met veel immigranten het aantal startende ondernemers hoger liggen dan in andere landen, onafhankelijk van institutionele verschillen of andere omgevingsfactoren. Ten tweede kan kennis van de genetica van economisch gedrag inzicht geven in de reikwijdte en limieten van economisch beleid. Zo kan bijvoorbeeld een slechte overeenkomst tussen de genetische aanleg voor een beroep en de werkelijke beroepskeuze negatieve effecten hebben op prestaties of op de incidentie van ziekten. Bovendien kan het niet verkrijgen van maatschappelijk aanzien de levensduur beïnvloeden (Rablen en Oswald, 2008). Kennis van deze genetische mechanismen zou uiteindelijk kunnen leiden tot meer gericht beleid. Hoewel genoombreed associatieonderzoek zich in de medische genetica al heeft bewezen, zal de uiteindelijke waarde voor mens- en maatschappijwetenschappelijk onderzoek nog moeten blijken. Toch ligt het in de rede dat deze methodiek een zinvolle en veelbelovende eerste stap is in de richting van het ontrafelen van de genetica van allerlei economisch gedrag. Uiteraard zijn er enkele zaken om in het achterhoofd te houden. Ten eerste de enorme steekproefgroottes die nodig zijn om statistisch significante verbanden aan te kunnen tonen tussen SNP's met kleine effectgroottes en fenotypen. Het beheren en vooral genotyperen van deze grote onderzoeken zal op dit moment in de praktijk betekenen dat nauwe samenwerking vereist is tussen mens- en maatschappijwetenschappers en medische afdelingen. Immers, de meeste, reeds beschikbare, genotypedata zijn verzameld in het kader van grote, epidemiologische onderzoeken die voor medische doeleinden zijn opgezet. Deze genotypedata kunnen onmiddellijk worden gebruikt voor genoombrede associatieonderzoeken naar economische en andere variabelen, mits deze variabelen zijn verzameld. De deelnemende onderzoeken in het Entrepreneur Consortium zijn dan ook medisch van aard. Wanneer de kosten voor genotyperen voldoende zijn gedaald, zal het op termijn ook haalbaar worden om deelnemers aan mens- en maatschappijwetenschappelijke onderzoeken te genotyperen.

SINDS 1916

Ten slotte moet worden opgemerkt dat genoombreed associatieonderzoek slechts het begin is van een snelle ontwikkeling op het gebied van de genetica. Nieuwe technologie en methoden zullen ervoor zorgen dat er beter en ook goedkoper inzicht verkregen kan worden in het menselijk genoom. Deze methoden kunnen ook toegepast worden in mens- en maatschappijwetenschappelijk onderzoek om uiteindelijk relevante kennis over de genetica van economische en andere variabelen op te doen.

#### LITERATUUR

Arvey, R.D., T.J. Bouchard Jr., N.L. Segal en L.M. Abraham (1989) Job satisfaction: environmental and genetic components. *Journal of Applied Psychology*, 74(2), 187–192.

Betsworth, D.G., et al. (1994) Genetic and environmental influences on vocational interests assessed using adoptive and biological families and twins reared together and apart. *Journal of Vocational Behavior*, 44(3), 263–278.

Block, J. en P. Koellinger (2009) I can't get no satisfaction – necessity entrepreneurship and procedural utility. *Kyklos*, 62(2), 191–209.

Camerer, C. en D. Lovallo (1999) Overconfidence and excess entry: an experimental approach. *American Economic Review*, 89(1), 306–318.

Cesarini, D., C.T. Dawes, M. Johannesson, P. Lichtenstein en B. Wallace (2009a) Genetic variation in preferences for giving and risk taking. *Quarterly Journal of Economics*, 124(2), 809–842.

Cesarini, D., P. Lichtenstein, M. Johannesson en B. Wallace (2009b) Heritability of overconfidence. *Journal of the European Economic Association*, 7(2-3), 617–627.

Deary, I.J., F.M. Spinath en T.C. Bates (2006) Genetics of intelligence. *European Journal of Human Genetics*, 14, 690–700.

Estivill, X. en L. Armengol (2007) Copy number variants and common disorders: filling the gaps and exploring complexity in genome-wide association studies. *PLoS Genetics*, 3(10), 1787–1799.

Evans, D.S. en L.S. Leighton (1989) Some empirical aspects of entrepreneurship. *American Economic Review*, 79(3), 519–535.

Grilo, I. en R. Thurik (2008) Determinants of entrepreneurial engagement levels in Europe and the US. *Industrial and Corporate Change*, 17(6), 1113–1145.

Hindorf, L.A., H.A. Junkins, P.N. Hall, J.P. Mehta en T.A. Manolio (2010) A catalog of published genome-wide association studies. Artikel op [www.genome.gov/gwastudies](http://www.genome.gov/gwastudies).

Hofman, A., D.E. Grobbee, P.T.V.M. Jong en F.A. Ouweland (1991) Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *European Journal of Epidemiology*, 7(4), 403–422.

Hofman, A., M.M.B. Breteler, C.M. van Duijn, H.L.A. Janssen, G.P. Krestin, E.J. Kuipers, et al. (2009) The Rotterdam Study: 2010 objectives and design update. *European Journal of Epidemiology*, 24(9), 553–572.

Keller, L.M., et al. (1992) Work values: genetic and environmental influences. *Journal of Applied Psychology*, 77(1), 79–88.

Kihlstrom, R.E. en J.J. Laffont (1979) A general equilibrium entrepreneurial theory of firm formation based on risk aversion. *Journal of Political Economy*, 87(4), 719–748.

Kluger, A.N., Z. Siegfried en R.P. Ebstein (2002) A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Molecular Psychiatry*, 7(7), 712–717.

Knafo, A., et al. (2008) Individual differences in allocation of funds in the dictator game associated with length of the arginine vasopressin 1a receptor RS3 promoter region and correlation between RS3 length and hippocampal mRNA. *Genes, Brain and Behavior*, 7(3), 266–275.

Knight, F.H. (1921) *Risk, uncertainty, and profit*. Boston: Houghton Mifflin Company.

Koellinger, P.D., M. Minniti en C. Schade (2007) "I think I can, I think, I can": overconfidence and entrepreneurial behaviour. *Journal of Economic Psychology*, 28(4), 502–527.

Koellinger, P.D., et al. (2010) Genome-wide association studies in economics and entrepreneurship research: promises and limitations. *Small Business Economics*, 35(1), 1–18.

Lander E.S., et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(15 febr.), 860–921.

Lazear, E.P. (2005) Entrepreneurship. *Journal of Labor Economics*, 23(4), 649–680.

Levie, J. (2007) Immigration, in-migration, ethnicity and entrepreneurship in the United Kingdom. *Small Business Economics*, 28(2-3), 143–169.

Loos, M.J.H.M. van der, P.D. Koellinger, P.J.F. Groenen en A.R. Thurik (2010) Genome-wide association studies and the genetics of entrepreneurship. *European Journal of Epidemiology*, 25(1), 1–3.

Manolio, T.A., et al. (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(8 okt.), 747–753.

McCarthy, M.I., et al. (2008) Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature Reviews Genetics*, 9(mei), 356–369.

Miller, P., C. Mulvey en N. Martin (2001) Genetic and environmental contributions to educational attainment in Australia. *Economics of Education Review*, 20(3), 211–224.

Nicolaou, N., et al. (2008) Is the tendency to engage in entrepreneurship genetic? *Management Science*, 54(1), 167–179.

Pérez de Castro, I., et al. (1997) Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics*, 7(5), 345–348.

Plomin, R. (1999) Genetics and general cognitive ability. *Nature*, 402(suppl.), C25–C29.

Rablen, M.D. en A.J. Oswald (2008) Mortality and immortality: The Nobel Prize as an experiment into the effect of status upon longevity. *Journal of Health Economics*, 27(6), 1462–1471.

Stel, A. van, M. Carree en R. Thurik (2005) The effect of entrepreneurial activity on national economic growth. *Small Business Economics*, 24(3), 311–321.

The International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437, 1299–1320.

Thurik, A.R. (2011) De ondernemerschapseconomie. *ESB*, 96(4609S), 4–12.

Venter, J.C., et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304–1351.

Zhang, Z., et al. (2009) The genetic basis of entrepreneurship: effects of gender and personality. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 110(2), 93–107.

