

## Tilburg University

### Worden of zijn?

Van Den Bergh, B.R.H.

*Publication date:*  
2010

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

*Citation for published version (APA):*

Van Den Bergh, B. R. H. (2010). *Worden of zijn? De dualiteit van ontwikkeling heeft een perinatale en daarom ook een maatschappelijke dimensie.*

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

***Worden of zijn?***

***De dualiteit van ontwikkeling heeft een perinatale en daarom ook een maatschappelijke dimensie***

Hoe en door welke mechanismen kunnen vroege levenservaringen cognitie, emotie en latere gezondheid beïnvloeden? Daarover zal het in mijn oratie gaan.

Recent verworven inzichten bieden een andere kijk op het ontstaan van gedragsproblemen bij kinderen en van depressie en ziekten als kanker, hart- en vaatziekten, diabetes 2 en obesitas bij jongeren en volwassenen.

De wetenschap heeft - zo blijkt nu - verklaringen lang té uitsluitend gezocht in enerzijds genetische risicofactoren en anderzijds risicofactoren die te maken hebben met een ongunstige leefomgeving van het kind en/of een ongezonde levensstijl. Ondermeer door het inzicht dat ‘epigenetische’ processen een causale rol spelen bij deze aandoeningen wordt plots de rol van een derde reeks van factoren belangrijk: dit zijn de prenatale en vroeg postnatale risicofactoren die er toe bijdragen dat iemand neurobiologisch kwetsbaar wordt. Deze termen vat ik in het bestek van deze voordracht samen als ‘perinatale factoren’. Een kwetsbare persoon heeft een grotere kans dat hij/zij later in het leven met een geestelijke of lichamelijke aandoening af te rekenen krijgt. Of, om het kernachtig uit te drukken:

***Op een gezonde wijze oud ontwikkelen en opgroeien begint in de baarmoeder, gezond oud worden ook***

Letterlijk verwijst epi-genetica naar wat ‘boven’ of ‘meer’ is dan de genetica.

Daar waar genetische risicofactoren verwijzen naar genetische overerving, waarvoor DNA-sequenties van de genen die het menselijke genoom uitmaken bepalend zijn, hebben epigenetische risicofactoren te maken met niet-genetische overerving. Nieuwe inzichten betreffen: (1) inzicht in het feit dat slechts een gen dat tot expressie komt mede een invloed zal hebben op fenotypische kenmerken; in een gen dat is ‘uitgeschakeld’ (of ‘tot stilte is gebracht’, ‘silenced is’) vindt namelijk geen transcriptie plaats; (2) inzicht in het feit dat het ‘aan- en uitklikken’ van genen omkeerbare processen zijn; (3) toenemende kennis van

specifieke epigenetische mechanismen, degene die het meest onderzocht zijn, zijn DNA methylering en histonenmodificatie. De kleine niet-coderende RNA-gemedieerde regulatie van genexpressie en chromatine hermodellering is een andere.

Epigenetica verwijst dus naar de omkeerbare regulatie van verschillende genomische functies, die onafhankelijk van de DNA-sequentie plaatsvindt en hoofdzakelijk tot stand komen via wijzigingen in DNA methylering en in de chromatine structuur (Rutten & Mill, 2009).

Op een andere wijze dan door mutaties is wijzigen van DNA-sequenties niet mogelijk. Epigenetische regulatiemechanismen daarentegen kunnen wel gemanipuleerd worden en dat biedt therapeutische mogelijkheden. Via deze interventies kan men het tot expressie komen van 'goede' genen stimuleren en dat van 'slechte' afremmen of uitschakelen. Bij kanker hebben proeven met methyleringsremmers (die ervoor zorgen dat 'goede' genen weer tot expressie komen) reeds in een aantal gevallen tot terugdringen van kanker geleid. En, nog belangrijker is dat, naarmate kennis over deze mechanismen bij elk van bovenstaande ziekten toeneemt, de preventie van bepaalde ziekten aanzienlijk kan verbeterd worden. Voor darmkanker (colonrectumkanker) is men reeds op de hoogte van de epigenetische' staat van de verantwoordelijke genen en is opsporen van kanker via bloedanalyse reeds mogelijk lang voor kankertumoren vaststelbaar zijn.

In de toekomst zal de epigenetica dus een belangrijk onderdeel van de geneeskunde uitmaken, meer bepaald bij het bestuderen van het ontstaan van ziekten, het voorkomen en het genezen ervan.

Om helemaal te begrijpen waarom de prenatale en vroeg postnatale periode in dit hele proces belangrijk zijn is het essentieel om te weten:

(1) dat epigenetische regulatiemechanismen nodig zijn bij de opbouw van een lichaam. Genen die het ontwikkelingsverloop specificeren worden gedefinieerd door het genoom van de soort. Alle cellen in een organisme dragen dezelfde genen en dezelfde allelen; ze stammen af van een enkele cel door mitotische verdeling en zijn kopieën van de oorspronkelijke cel van de zygote. Hoewel elke cel over dezelfde mogelijkheden beschikt, gebruikt niet elke cel die mogelijkheden. Omdat niet alle genen tegelijkertijd geactiveerd/onderdrukt worden in dezelfde cel, kunnen genen de cel morfologie, fysiologie en functie bepalen. Functionele verschillen zijn afhankelijk van de allelische vormen die ze dragen. Het differentiatieproces is afhankelijk van epigenetische mechanismen; de standaard epigenetische signalen die de

ontwikkeling leiden, worden gemaakt (Rutten & Mill, 2009) tijdens een aantal belangrijke ontwikkelingsperiodes, vooral tijdens prenatale groei wanneer snelle celreproducties plaatsvinden (Rutten & Mill, 2009).

(2) dat epigenetische processen worden beïnvloed door de blootstelling aan een reeks externe omgevingsfactoren, zowel globaal als op specifieke plaatsen. Het is bijvoorbeeld aangetoond dat DNA methylering varieert in functie van de voeding, fysieke en zelfs psychosociale factoren (Rutter & Miller, 2009). Epigenetische wijzigingen worden in somatische cellen overgeërfd (via mitotische delingen); ze zijn een mogelijk mechanisme waarmee de gevolgen van externe factoren op bepaalde fasen in de levensloop kunnen worden doorgegeven doorheen de ontwikkeling, en zo produceren ze op lange termijn fenotypische wijzigingen! De epigenoom is met name gevoelig voor verstoring tijdens een aantal belangrijke ontwikkelingsperiodes, bv. tijdens de prenatale groei.

(3) ‘Juiste signalen in de juiste verhouding’ zijn essentieel om een optimale ontwikkeling te garanderen. Wanneer een zwangere vrouw veel stress ondervindt kunnen stresshormonen (zoals cortisol) de foetus bereiken - via navelstreng en placenta - en het epigenetisch patroon dat bepalend is voor de ontwikkeling van bepaalde hartcellen of specifieke neuronen verstoren.

(4) De nakomelingen worden ‘neurobiologisch kwetsbaar’ als gevolg van de verstoring van het ‘normale’ genoom, en hij/zij heeft een verhoogd risico op ziekten later in het leven.

Het belang van de prenatale en vroege postnatale levensperiode voor het begrijpen van de ziektegeschiedenis van een individu neemt toe. Immers, het is vooral in deze eerste levensperiode, waarin ontwikkelingsprocessen zich in een zeer hoog tempo voltrekken, dat informatie uit de omgeving noodzakelijk is om de ontwikkeling te richten. In deze fasen is een organisme nog zeer plastisch, en de ontwikkeling kan diverse wegen opgaan. Ontwikkelingsplasticiteit gebeurt doorheen het gehele leven, zij het in mindere mate met het ouder worden.

Onderzoek toont aan dat bepaalde hartaandoeningen, kankers, nierafwijkingen en bepaalde vormen van depressie, schizofrenie enz... mede hun oorzaak vinden in de wijze waarop omgevingsinformatie tijdens de fase van aanleg en ontwikkeling werd geïntegreerd in de structuren en werking van die organen. Onderzoek naar ‘foetale programmering’ of ‘early-life programming’ probeert inzicht te verwerven in deze processen. Het dier-experimenteel onderzoek over de invloed van stress in de prenatale levensperiode startte al rond 1950 en

heeft onomstotelijk aangetoond dat ‘foetale programmering door prenatale stress’ leidt tot verhoogde neurobiologische kwetsbaarheid. Early-life programming onderzoek bij de mens startte zo’n 20 jaar geleden en spitst zich nu ondermeer toe op de gevolgen van stress en obesitas bij zwangere vrouwen op het gedrag en de gezondheid van de nakomeling.

Dit is belangrijk onderzoek; immers, 25% van zwangere vrouwen ondervindt (te) veel stress tijdens de zwangerschap en het blijkt dat 13% van de zwangere vrouwen obees is (bij 1 op 3 is er sprake van overgewicht) en hun kinderen hebben meer gezondheidsproblemen. Het is echter belangrijk te benadrukken dat niet alle kinderen van vrouwen die stress ervaren tijdens de zwangerschap gedragsproblemen zullen ontwikkelen. Het eindresultaat is niet alleen afhankelijk van de timing, de aard en de chroniciteit van de stress waaraan ze werden blootgesteld tijdens de zwangerschap, maar van veel andere factoren. Het bereik van moederlijke ‘stressoren’ die de gevolgen voor het kind voorspellen is heel breed (O’Donnell et al., 2008). Bovendien werd er gevonden dat een groot aantal verschillende gevolgen worden beïnvloed door deze moederlijke stressoren (Glover et al., in druk). Maar dit mag geen verrassing zijn. Men dacht dat, in het algemeen, de verstoring van de bepaalde hersenontwikkelingsprocessen die plaatsvinden in specifieke hersenlagen en -gebieden op het tijdstip waarop antenatale moederlijke stresshormonen vrijgegeven worden, in interactie met de genetische gevoeligheid van de nakomelingen en gemodereerd of gemedieerd door latere pre- en postnatale omgevingsfactoren, de manier waarop sensorische-cognitieve, motorische, opwindings- en emotionele structuur-functie relaties gewijzigd zijn, zal bepalen (Van den Bergh et al., 2005; Fox, Levitt, Nelson III, 2010).

In de toekomst moeten studies proberen de kennis over de mechanismen, die ten grondslag liggen van het effect van prenatale invloeden op sociaal-emotionele, cognitieve en gedragsproblemen, te vergroten. Dit zal vooral vruchtbaar zijn als deze studies zich buigen over de vraag of prenatale stress en gen-omgevingsinteracties, die de Hypothalamische Pituitaire Andrenocorticale (HPA) -as en het autonoom zenuwstelsel (ANS) beïnvloeden, een rol spelen in vroege ontwikkelingsprocessen. Tijdens de zwangerschap zijn epigenetische processen die plaatsvinden in de placenta erg belangrijk en deze moeten meer en meer geïntegreerd worden in epigenetische studies met betrekking tot prenatale stress.

Epigenetica biedt een fysieke basis en maakt de invloed van perinatale omgevingssignalen tastbaar. Het maakt inzichtelijk waarom die invloeden een leven lang van tel blijven voor het

individu (Meaney, 2010). Bovendien moet de uiteindelijk modererende invloed van de postnatale zorgomgeving ook worden onderzocht.

Resultaten van deze onderzoeksinspanningen zullen de weg vrijmaken voor de ontwikkeling van gerichte pre- en perinatale interventiestrategieën. Deze kunnen het risico verkleinen dat prenatale stress in zich draagt voor het vroege functioneren en latere geestelijke gezondheid van kinderen. Dat kan aanzienlijk positieve gevolgen hebben voor het welzijn en de gezondheid van de volgende generatie.

In een aantal landen hebben de basisinzichten die we naar voor brachten op hun beurt reeds een invloed gehad op het preventieve gezondheidsbeleid en het onderzoeksbeleid. Het feit dat in 2008-2009 belangrijke doorbraken gerealiseerd werden is hier wellicht niet vreemd aan. Deze doorbraken kwamen ondermeer aan bod op drie grote, internationale congressen die eind 2009 plaatsvonden en een congres begin 2010, waar telkens multidisciplinaire onderzoeksresultaten en beleidsimplicaties gepresenteerd werden. De betreffende disciplines zijn: geneeskunde, ontwikkelingsbiologie en neurowetenschappen, epidemiologie en psychologie.

De '1<sup>ste</sup> Wereld Gezondheidsstop' had als thema 'Evolutie van de Geneeskunde' en vond plaats te Berlijn (14 tot 18 oktober 2009). Het '9<sup>de</sup> Wereld Congres van de Perinatale Geneeskunde' vond eveneens plaats te Berlijn (24-28 oktober 2009) en had als thema 'het Nemen van Verantwoordelijkheid voor Onze Toekomst'; het doel van de Wereld Associatie van Perinatale Geneeskunde is de zorg voor de zwangere vrouw, de foetus en de pasgeborene overal ter wereld te verbeteren. Het '7<sup>de</sup> Wereld Congres Ontwikkelingsoorsprongen van Gezondheid en Ziekte (DOHaD)' vond plaats te Santiago de Chile (19-22 november 2009) met als thema 'Van ontwikkelingsbiologie tot actie in wereldgezondheid'.

Op 3-5 Maart was er tenslotte in Berlijn een congres waar 'Perinatale programmering: state of the art' aan bod kwam, inclusief onderzoek over de invloed van de perinatale omgeving op diabetes, obesitas, depressie en andere gezondheidsgerelateerde problemen, kanker, en cognitieve en gedragsproblemen.

Ook voor Nederland en Vlaanderen is een kans weggelegd om actief op deze nieuwe uitdagingen in te gaan. Daar willen wij met ons onderzoek toe bijdragen.

Wanneer het in de toekomst uiteindelijk mogelijk zal zijn om – als resultaat van onderzoek - voor diverse aandoeningen de epigenetische toestand van de genen in de celkern te kennen is nu nog niet duidelijk. Het is echter wel duidelijk dat dat proces versneld kan worden door gericht onderzoek op te zetten. In kankeronderzoek is toepassing van epigenetica in onderzoek al gerealiseerd, bv. teelbalkanker werd geassocieerd met foetale blootstelling aan hormoonontregelaars (Skakkebaek, 2010).

Epigenetische studies in de psychiatrie en ontwikkelingspsychopathologie worden echter geteisterd door een aantal beperkingen; zoals het feit dat het weefsel dat het meest interessant is (de hersenen) niet gemakkelijk toegankelijk is. Daarnaast blijft er het probleem van het opstellen van valide etiologische classificaties van psychiatrische aandoeningen (Rutten & Mill, 2009). Maar er is ook het probleem van de cel-type specifieke en temporeel specifieke aard van het epigenetisch programmeren. Er is echter steeds meer bewijs voor het feit dat bij andere stoornissen epimutaties niet beperkt zijn tot het aangetaste weefsel of celtype, maar ook gedetecteerd kunnen worden in andere weefsels, vooral wanneer het blootstelling aan de omgeving plaatsvindt doorheen het hele lichaam. Ondanks het probleem van weefsel specificiteit worden weefsels en biologisch stoffen die meer toegankelijk zijn, zoals lymfocyten en urine, gebruikt voor epigenetische profilering in de hoop dat de geobserveerde patronen die van het echt belangrijke weefsel (waarin de kanker woekert) zal weerspiegelen. Deze procedure wordt al gebruikt voor darmkanker.

Men hoeft ook niet te wachten om denkplaatjes te ontwikkelen over hoe men die kennis zal kunnen toepassen in het preventief beleid. De denkplaatjes kunnen nu al ontwikkeld worden rekening houdend met het feit dat effectieve epigenetische interventies de neurobiologische kwetsbaarheid verlagen en geestelijke en lichamelijke ziekten kunnen voorkomen. Echter zolang die interventies er nog niet zijn, zal het toch vooral zaak zijn om individuen met een verhoogde, prenataal verworven neurobiologische kwetsbaarheid op te sporen en vooral bij hen postnatale risicofactoren (zoals een ongezonde leefstijl met veel stress, weinig sport, vetrijke voeding ...) proberen te vermijden zodat de kans op ziekte minimaal wordt gehouden. Meer onderzoek moet gericht zijn op het bestuderen van veerkracht (Bonanno & Mancini, 2008) en op de eventuele voordelen van het 'geprogrammeerd zijn om adequaat te kunnen reageren in een stressvolle omgeving. De 'Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) stelt het concept 'voorspellende adaptieve respons' (PAR) voor. Dit concept stelt dat plastische wijzigingen, die geïnduceerd worden door de vroege levensomgeving adaptief kunnen zijn of precies ontwikkeld kunnen worden in afwachting op de latere omgeving, om

dan op de meest gunstige wijze te kunnen reageren. De mate van ‘match and mismatch (overeenkomst en gebrek aan overeenkomst) met de toekomstige omgeving is primordiaal om de gevolgen van die vroege programmering te kunnen bepalen. Er treedt een groter ziekterisico op wanneer de overeenkomst tussen de omgeving zoals die voorspeld werd tijdens de vroege ontwikkeling en de omgeving waarin men als volwassene terecht komt niet, niet goed is (Gluckman et al., 2007).

In de psychiatrie hanteert men momenteel een meer deterministisch kader. Blootstelling aan tegenspoed in het perinatale leven wordt veelal op onomkeerbare wijze gekoppeld aan een groter risico op stoornissen in het latere leven (Horton, 2005). Uit het onderzoek van Champagne et al. (2008) in ratten bleken resultaten ten gunste te zijn van het PAR-concept. Nakomelingen met weinig moederlijke zorg vertonen lagere cognitieve prestaties onder basale (niet-stress) condities in vergelijking met de nakomelingen met veel moederlijke zorg. Maar in een stressvolle context (bv. een angstconditioneringstaak), presteren volwassen nakomelingen die minder moederlijke zorg kregen tijdens hun kindertijd beter in een cognitieve taak dan volwassen nakomelingen met hoge moederlijke zorg.

***Ook op basis van resultaten van eigen onderzoek ben ik ervan overtuigd dat, indien we er in zouden slagen om de prenatale omgeving van elk individu te optimaliseren (door minder stress in de zwangerschap, en meer optimale voeding) er alvast één risicofactor minder zwaar zal wegen op de gedrags- en gezondheidsproblemen van de komende generaties***