

Frits A.J. Muskiet

De bijenkoningin en de werkster-bij hebben hetzelfde genetisch materiaal, maar de werkster is steriel en leeft 4-6 weken, terwijl de eieren-leggende koningin 2-3 jaar wordt. Het enige verschil zit in de voeding: de bijenkoningin consumeert vanaf het stadium als larve "koninginnengelei", terwijl de werkster nectar en pollen eet. Dit voorbeeld uit de insectenwereld leert ons dat het genotype slechts de grenzen van de vele mogelijkheden stelt, maar dat het de omgeving is (hier: voeding), die tenminste deels bepalend is voor de vertaling van het genoom naar het uiteindelijke fenotype. Vergelijkbare mechanismen zijn operationeel in andere dieren en de mechanistische achtergrond moet worden gezocht in de epigenetica (letterlijk: "boven" de genetica). De epigenetica maakt gebruik van "epigenetische markerings", t.w. DNA methylering, histon-modificatie en niet-coderende stukjes RNA. In tegenstelling tot de stabiele DNA-sequentie zijn de epigenetische markerings labiel, maar kunnen ze ook worden doorgegeven naar de volgende generatie op een ogenschijnlijk erfelijke manier. Op deze wijze vormen epigenetische markerings een "geheugen" van de omgeving zoals die is ervaren door de (groot)ouders. Het voordeel van het doorgeven van deze informatie aan het nageslacht is vanuit een evolutionair oogpunt evident: het bevordert de "aanpassing aan de omgeving" zoals Darwin dat reeds heeft onderkent en vergroot daarmee een succesvolle voortplanting en het behoud van de soort.

De in de gynaecologie en kindergeneeskunde fameuze "Barker hypothese", ook wel bekend als de hypothese van het "lage geboortegewicht", "zuinige fenotype", "programmering" en de "ontwikkelingsorigine van gezondheid en ziekte", postuleert dat "beperkte voedingsbronnen in de vroege levensfase de oorzaak zijn van fysieke en metabole aanpassingen van de foetus en het jonge kind, en dat deze aanpassingen predisponeren voor ziekte op latere leeftijd". Het evolutionaire doel is "aanpassing van het individu" aan de verwachte leefomstandigheden via de plasticiteit die inherent is aan de intra-uteriene en vroege postnatale ontwikkeling. Deze kinderen met een vaak laag geboortegewicht, zijn "geprogrammeerd" voor een "zuinig leven" en ontwikkelen op latere leeftijd het metabool syndroom indien er een discrepantie ontstaat tussen de voorspelde schaarse omgeving en een in werkelijkheid beleefd overdadig ("obesogeen") leefmilieu. Naar nu bekend is zijn er vele omgevingsfactoren die het fenotype in de vroege levensfase beïnvloeden, zoals dat met name duidelijk is geworden uit dierproeven. Bijvoorbeeld, het is het ratte jong met het lage geboortegewicht dat te dik wordt van een postnataal *ad libitum* "cafeteria dieet". De dochters van rattenmoeders die hun nageslacht na de geboorte veel aandacht geven door te likken en te vertroetelen doen dit als volwassenen ook, maar niet als ze na de geboorte worden opgevoed door andere moeders die niet likken en vertroetelen. Drie factoren zijn belangrijk bij de "programmering" tijdens de intra-uteriene en vroeg-postnatale periode, ("venster van mogelijkheden"), gedurende welke de ontwikkeling nog in hoge mate kan worden beïnvloed. Ze betreffen het *tijdstip* van de verstoring tijdens de ontwikkeling, de *intensiteit* van de verstoring, en de *aard* van de verstoring. De aard van de verstoring kan gelegen zijn in de voeding, zoals ondervoeding, maar ook overvoeding, een lage eiwitname, lage 1C-actieve nutriënten (b.v. folaat), maar ook stoffen zoals sulforafaan (broccoli), resveratrol (druiven) en metalen (b.v. cadmium). Enkele voorbeelden, met name van dierexperimenten, zullen worden besproken en enkele genen (b.v. glucocorticoïd receptor, PPARs, IGF2, leptine) die epigenetisch worden "geprogrammeerd" zullen de revue passeren. Inzake de mens zal o.a. de invloed van de hongerwinter worden besproken, maar ook de epigenetische relatie met kanker. Al met al is het duidelijk dat een goede epigenetische start essentieel is om "gezond oud te worden" en met name voor de preventie van de ziektes die geassocieerd zijn met het metabool syndroom.

Dr. Frits A.J. Muskiet, klinisch chemicus  
Emeritus Hoogleraar Pathofysiologie en Klinisch Chemische Analyse  
Laboratorium Geneeskunde, Gebouw 33, 2<sup>e</sup> verdieping,  
Y2.131; kamer 083; Interne Postcode EA61  
Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)  
Postbus 30.001; 9700 RB Groningen; Nederland