

door Liesbeth Koenen

Dr. A.H. Heinekenprijs voor de Geneeskunde voor Mary-Claire King

Familiebanden

Toen Mary-Claire King concludeerde dat we maar een procent verschillen in ons DNA van chimpansees kon niemand het geloven. Ook aan het bestaan van een borstkankergen twijfelde de wereld. Maar King had gelijk, en gebruikte haar kennis voor nieuwe identificatie-technieken, die iedereen inmiddels normaal vindt.

‘De grootmoeder heeft borstkanker gehad en het overleefd, en nu heeft de moeder eierstokkanker, met inmiddels uitzaaiingen in de hersenen,’ legt prof Mary-Claire King uit als ze haar volgepropte kantoortje weer binnenkomt. ‘Haar dochter is net vorige week 21 geworden. Ze kan dus beslissen nu of ze zich wil laten testen. Ze komt praten met de speciale erfelijkheidsconsulent die we tegenwoordig gelukkig hebben. Vroeger bestond die niet en deed ik die gesprekken zelf.’

De hoogleraar genetica – voluit is ze ‘American Cancer Society Research Professor’ – vertelt het nuchter. Toen ze daarnet de drie generaties vrouwen hoorde arriveren, onderbrak ze meteen ons gesprek om hen te begroeten en omhelzen in het bezoekershoekje van haar laboratorium. Waar het om gaat, is of ook de kleindochter draagster is van een gen voor borstkanker en eierstokkanker. Dat er twee zulke genen bekend zijn, is het werk van King. Zeventien jaar kostte het haar om te bewijzen dat er een borstkankergen moest bestaan, iets dat verder eigenlijk niemand wou geloven. Niet lang daarna werd het daadwerkelijk gevonden, en BrCa1 gedoopt. Weer wat later volgde een tweede, BrCa2.

Ze zijn verantwoordelijk voor ongeveer een op de twintig gevallen van borst- en eierstokkanker, maar de kans dat je het als draagster ook echt krijgt, loopt in de loop van je leven op tot meer dan 80 procent. En er is een tendens dat jongere generaties de kanker op vroegere leeftijd ontwikkelen. Het stelt vrouwen in grote delen van de wereld voor ware dilemma’s. Nog altijd is het enige dat de kanker gegarandeerd voorkomt, het weg laten halen van eierstokken en borsten. Preventief.

‘Een vreselijke gedachte inderdaad,’ zegt King. ‘Wat ik vrouwen met het BrCa1-gen aanraad, is om direct nadat ze kinderen hebben gekregen hun eierstokken te laten verwijderen. Als ze daarna tot aan de menopauzeleeftijd het hormoon oestrogeen slikken, kunnen ze een heel normaal, goed leven leiden, ook seksueel. Zonder eierstokken neemt de kans om borstkanker te krijgen af, maar je ziet nogal wat vrouwen ergens onderweg toch ook besluiten tot een mastectomie, een borstamputatie. Vooral als hun moeder aan borstkanker gestorven is – de helft krijgt de genmutatie natuurlijk van hun vader – of als ze zelf al aan één borst kanker hebben gekregen. Het is heel individueel, maar het blijkt ook deels cultureel bepaald te zijn. Hier in de Verenigde Staten bijvoorbeeld is een mastectomie geaccepteerder dan in Israël en in Nederland, en voor een eierstokoperatie ligt het net andersom.’

Je ziet nogal wat vrouwen toch ook besluiten tot een borstamputatie

Hoe vaak gebeurt het dat erfelijkheidsonderzoekers zo direct met de gevolgen van hun onderzoek geconfronteerd worden? Mary-Claire King, ‘M-C’ zeggen haar collega’s, lijkt het op te zoeken. Of anders zoekt het haar wel op. Werk en privé, en politiek en wetenschap lopen in haar leven zo te horen nogal eens door elkaar. Net zoals vaak lastig uit te maken valt wat nou fundamenteel en wat toegepast onderzoek is. Cijfers en statistieken zijn Kings

houvast. Ze lopen als een rode draad door al haar op het eerste gezicht behoorlijk uiteenlopende én stuk voor stuk ook buiten de wetenschappelijke wereld bekende projecten: de vergelijking tussen mens en chimpansee, de jacht op bewijzen voor erfelijke borstkanker, en de nieuwe methoden om familieverbanden te bewijzen en DNA uit tanden en botten te isoleren, die nu volstrekt standaard zijn en die King ontwikkelde op verzoek van de Argentijnse grootmoeders wier kleinkinderen tijdens de militaire dictatuur geroofd zijn.

Het begon dan ook allemaal bij wiskunde. Op haar negentiende had King daar al een graad in gehaald – cum laude. Ze trok vervolgens naar Berkeley in Californië, waar de jaren zestig op losbarsten stonden. Babyboomer King is geboren in 1946. ‘Ik was van plan statistiek te



Marie-Claire King (foto Jelle Goossens)

gaan doen,’ vertelt ze, ‘maar toen ben ik colleges genetica gaan volgen, bij Curt Stern, een van de grootste genetica. Het was het laatste semester dat hij gaf, en door hem viel ik als een blok voor het vak, en ben ik overgestapt. Hij stelde namelijk de goede vragen, en met zo’n helderheid dat je dacht: waarom denkt niet iedereen zo? Hij liet je patronen herkennen en de complexiteit begrijpen, of nou op dat moment de middelen al bestonden om antwoorden te vinden of niet.’

Vreselijke arts

De opmerkelijk goedlachse King praat met warmte over al haar opleiders en begeleiders. Eigenlijk nog het minst over de latere presidentskandidaat Ralph Nader, bij wie ze bij wijze van intermezzo een klein jaar onderzoek ging doen in de tijd dat hij net begon als consumenten- en burgerrechtenactivist. Dat uitstapje uit de universitaire wereld had een reden: ‘Ik had, of ik heb nog vreselijke handen,’ verzucht King, en in de loop van het gesprek zal ze het nog een paar keer zeggen. ‘Je handen trainen om experimenten te kunnen doen, moet je niet onderschatten. Dat is niet zomaar iets. En ik ben van nature niet handig. Mijn dochter wel, dat is een nieuwe mutant, die maakt quilts.’

‘Ik werkte inmiddels in een lab aan iets dat me technisch zwaar boven de pet ging. Achteraf wel een goed project – we probeerden te definiëren wat een soort was, maar eigenlijk kan dat tegenwoordig pas echt aangepakt worden, met sequentiebepalingen. Ik had, ook door die slechte handen, de moed verloren toen ik een briefje zag dat Nader een bioloog zocht. Het was de tijd van de protesten tegen de Vietnamoorlog, en dat leefde ook bij genetica allemaal erg. Het leek me leuk mee te doen met Nader. We waren met een groep van twintig om te achterhalen wie het land in Californië in bezit had en wat ze ermee deden. Het boek dat daaruit voort kwam, heeft geloof ik een eind gemaakt aan het gif spuiten vanuit vliegtuigjes terwijl de mensen niet eens van het land af gingen.’

‘Het was een goede ervaring, en nee, we hebben niet echt contact meer. We lopen elkaar wel eens tegen het lijf op vliegvelden. Ik wou dat hij niet meegedaan had aan de presidentsverkiezingen in 2000. Ik begrijp het wel, maar dan zou nu alles anders zijn.’ King doelt op het nipte verlies van Al Gore, die met de progressieve stemmen die naar Nader gingen ruimschoots zou hebben gewonnen van Bush. Haar politieke voorkeur ligt niet bij de huidige president.

Toen Nader haar vervolgens een baan in Washington D.C. aanbood, ging King daar eerst eens over praten met Alan Wilson, een man met zeer revolutionaire ideeën over moleculaire evolutie en de oorsprong van de mens, die veel later ook nog met de zwarte-Eva-theorie over onze afstamming zou komen. ‘Hij was al een politieke vriend,’ zegt King, ‘en hij was er een zeer sterk voorstander van dat ik mijn PhD af zou maken, omdat me dat meer opties zou geven. Hij had ook een dissertatieonderwerp voor me.’

Wilson had toen al gepostuleerd dat het vijf miljoen jaar geleden was dat de mens en de chimpansee in de evolutionaire boom uit elkaar gegaan waren. ‘Dat vinden we nu normaal,’ lacht King, ‘maar het was toen minstens zo controversieel als wat ik met Nader gedaan had. Alan stelde voor dat ik zou proberen een idee te krijgen van hoeveel procent de mens en de chimpansee verschillen. Die zitten in verschillende families taxonomisch gezien, dus je verwacht een flink verschil, al begon ik eraan zonder vooropgezette hypothesen. Ik had ook geen opleiding in de dierkunde tenslotte.’

‘Dit was natuurlijk in de tijd voordat we de techniek voor het snel bepalen van DNA-sequenties hadden. Ik keek bijvoorbeeld naar de verschillende varianten van een bepaalde proteïne. En ik kon stukjes mensen- en chimpanseeën verwarmen. Als die verschilden, vielen ze bij een andere temperatuur uit elkaar omdat niet elk basenpaar hetzelfde is. Die technieken waren er, en ik paste ze toe, maar ik vond maar geen verschillen. Ja, heel af en toe eens. Natuurlijk dacht ik dat het aan mij lag, dat ik het niet kon. Maar Alan zei: wat nou als het echt zo is?’

Mijn dochter is een nieuwe mutant, die maakt quilts

‘Probeer hetzelfde maar eens met een soort waarvan we weten dat de verschillen groot moeten zijn. Dus een muis tegenover een mens. Toen ik dat deed, kwamen er inderdaad wél grote verschillen uit. Ik was dus niet een totale onbenul. En als we konden uitgaan van mijn gegevens, dan was ik verder in mijn element. Dan kon ik kijken hoe het statistisch zat, en schatten welk percentage verschil er was in de sequenties die codeerden voor die proteïnen waar we mee werkten.’

‘Ik kwam uiteindelijk uit op één procent. Volgens mijn berekeningen hadden we dus voor 99 procent

hetzelfde DNA als chimpansees. Zelfs Alan had dat niet verwacht, maar hij vroeg of ik me zeker voelde over de berekeningen. Dat deed ik, dus schreven we op wat we gevonden hadden. Het was heel opmerkelijk, want hoe overduidelijk de overeenkomsten tussen ons en chimpansees ook zijn, de verschillen zijn toch echt aanzienlijk. We concludeerden dus dat die moesten zitten in ‘regel-elementen’. We hadden geen idee wat die waren, maar het was wel bekend dat genen aan en uit konden worden gezet op verschillende momenten in de ontwikkeling. De details kende nog niemand, maar wij zeiden: daarin moeten dus de verschillen zitten. Pas de laatste tijd wordt dat echt geloofd. Maar we hadden gelijk.’

Aangeslagen

Hoe kwam King vervolgens op de gedachte dat er een gen zou zijn voor borstkanker? Iedereen dacht indertijd dat dat altijd het gevolg moest zijn van een ingewikkeld samenspel tussen omgevings- en aangeboren factoren. ‘Ik dacht niet dat er maar één gen zou zijn,’ zegt King, ‘en dat is ook niet zo. Ik ging ervan uit: ook als er veel genen voor borstkanker zijn dan kun je het beste er een tegelijk vinden. En dan ligt het voor de hand te kijken naar een familie waar het veel voorkomt. Een familie is in wezen de kleinste genetische eenheid, en er is een goede kans dat het daar een kwestie van erfelijkheid is. Bij een volgende familie kan het weer anders liggen.’

King stortte zich echt op de borstkanker. Ze was nogal aangeslagen teruggekomen uit Chili, waar zij en haar toenmalige man een poosje werkten, net ten tijde van de coup tegen Allende op 11 september 1973. Ze verloor vrienden en studenten. Toen haar echtgenoot daarna een baan in Berkeley kreeg, zocht zij er ook een. Zo kwam het onderwerp op haar weg. Dit keer kwam ze niet in een geneticalab terecht, maar ze kon wel helemaal haar gang gaan, kreeg alle hulp, ook bij het vinden van families waarin veel borstkanker voorkwam. ‘Daar zit volgens mij een les in,’ merkt King spontaan op. ‘Ik heb het daar vaak met andere vrouwen over gehad die het goed doen in de wetenschap. Mijn baan had geen status, ik had gewoon een salaris en een aardige baas, en niemand had hoge verwachtingen van me. Dan ben je vrij.’

Contacten met medici zetten haar op het spoor. Die kwamen namelijk allemaal wel eens families tegen waarin extreem veel borstkanker leek voor te komen. King: ‘Ze vertelden me ook dat er literatuur over was die terugging tot de oude Grieken. En de zeer veelzijdige arts Paul Broca, tijdgenoot van Darwin en Mendel, beschrijft

families in zijn Parijse praktijk. Ik weet zeker als ik dat lees dat het om BrCa1 en 2 gaat. Die naam mocht maar vier letters hebben indertijd, en het staat natuurlijk voor “breast cancer”, maar stiekem ook voor Broca, en helemaal in het geheim betekent het Berkeley California. Een collega is trouwens op zoek naar nakomelingen van de families die Broca beschrijft.’

Toen de Romanovs belden, kregen ze geen voorrang

Maar voordat King haar gen een naam mocht geven, moest ze met engelengeduld vele jaren op zoek. Dat duurde tot 1990. ‘We wisten hoeveel chromosomen er waren,’ schetst ze het kennisniveau toen ze begon, ‘maar we hadden nog helemaal geen markeerders die ons de weg konden wijzen op die chromosomen. Die moesten we een voor een zien te vinden.’ Nog steeds kan King zo het hele bijbehorende recept oplepelen, met radioactief labelen, verhitten en gel en filterpapier, en veel wachten. ‘Nu kun je in een keer naar het hele genoom kijken, maar wij hadden pas bij de 173ste markeerder resultaat. Op chromosoom 17.’

Het hele onderzoek voltrok zich uiteindelijk op basis van 22 families, die King allemaal persoonlijk kent en heeft nagetrokken (‘een van mijn lievelingsfamilies in Berkeley heeft Nederlandse voorouders’). Als King de bijbehorende grafieken tekent, ziet ze voor zich over wie het gaat. En alle kennis die ze in de loop van de jaren opdeed, kon daarna ingezet worden voor heel andere families. Die van de Argentijnse gestolen kinderen. Iets dat alleen vermoed werd, op basis van puur anekdotische gegevens, toen een paar grootmoeders van de Plaza de Mayo King halverwege de jaren tachtig benaderden. Ze sprak Spaans, en voelde zich zeer betrokken vanwege haar ervaringen in Chili, maar ook omdat haar dochter precies de leeftijd van de kleinkinderen had.

Door te werken met mitochondriaal DNA, dat via de vrouwelijke lijn wordt doorgegeven, en opnieuw de statistiek, lukte het haar inderdaad een methode te vinden om familiebanden te bewijzen. ‘Met een waarschijnlijkheid van 99,9 procent. Dat was toen revolutionair,’ vertelt King, nog altijd blij. ‘Mijn rol was in eerste instantie de

levende kleinkinderen te identificeren, en dat is nu zo’n zeventig keer gelukt, maar toen dat succes had, kwam natuurlijk ook de vraag of ik hetzelfde kon met stofelijke resten.’ Zo kwam King op de gedachte om DNA uit de binnenkant van kiezen te halen, omdat het daar beschermd heeft gezeten. Inmiddels wordt haar techniek over de hele wereld toegepast, bijvoorbeeld na een ramp.

‘De moeilijke gevallen worden nog steeds hier op het lab gedaan,’ zegt King, die sinds 1995 niet meer in Berkeley maar aan de University of Washington in Seattle haar laboratorium heeft. ‘We rapporteren altijd aan de familie die het ons vraagt. Maar de Romanovs komen wel gewoon na Rogers. Dus toen die belden, kregen ook zij geen voorrang.’

King heeft nog veel meer te vertellen, maar de volgende afspraak zit nu toch echt al een hele tijd te wachten bij het bosje verse oranje gerbera’s die King voor negenen al in een vaas stond te zetten. Haar onderzoek naar erfelijke doofheid zal een andere keer besproken moeten worden. Maar, inderdaad, dat loopt langs dezelfde lijnen. En de Heinekenprijs? ‘Geen idee nog,’ zegt ze, met een licht verontschuldigend lachje, ‘maar het geld gaat in elk geval naar onderzoek.’



Familie van patiënten met erfelijke vorm van borstkanker