

De zoektocht naar sociaal-economisch relevante genen

Veel sociaal-economische kenmerken van mensen, zoals hun arbeidsmarktpositie en opleidingsniveau, zijn deels erfelijk bepaald. In mijn Veni-project worden de specifieke genen opgespoord die samenhangen met deze kenmerken, wordt bekeken of deze genen verschillende sociaal-economische kenmerken tegelijkertijd beïnvloeden en volgt een analyse of genetisch verschillende mensen verschillend reageren op beleidsmaatregelen.

NIELS RIETVELD
Universitair docent
aan de Erasmus Uni-
versiteit Rotterdam



In veel sociaal-economische opzichten lijken mensen verrassend veel op hun familieleden. Het onderwijsniveau dat ze behalen, het beroep dat ze kiezen, maar ook het inkomensniveau dat ze bereiken, lijkt vaak op dat van hun ouders, broers en zussen. Binnen het sociaal-wetenschappelijk onderzoek overheerst de gedachte dat deze overeenkomsten vooral verklaard worden door gedeelde omgevingsfactoren, zoals cultuur en opvoeding (Tooby en Cosmides, 1992). Echter, erfelijkheidsstudies hebben gewezen op een andere verklaring: veel sociaal-economische gelijkenissen kunnen voor een aanzienlijk deel verklaard worden door genetische overeenkomsten tussen mensen.

Ongeveer veertig jaar geleden verschenen de eerste erfelijkheidsstudies waarin sociaal-economische uitkomsten werden onderzocht. Erfelijkheid is gedefinieerd als het deel van de verschillen in een uitkomst dat verklaard kan worden door genetische verschillen. Een studie uit die tijd vindt bijvoorbeeld dat ongeveer veertig procent van de verschillen in opleidingsniveau van Amerikaanse mannen verklaard kan worden door genetische verschillen (Taubman, 1976). Studies zoals deze gebruikten grote databestanden met daarin informatie over sociaal-economische kenmerken van familieleden van verschillende families. In het bij-

zonder werd gebruikgemaakt van databestanden met informatie over families met tweelingen die wel of niet samen opgegroeid zijn. Deze informatie maakte het mogelijk om de bijdrage van genen te onderscheiden van de bijdrage van de omgeving aan de sociaal-economische overeenkomsten.

In het bijzonder de bevinding dat intelligentie en inkomen erfelijk zijn, veroorzaakte een verhit wetenschappelijk debat onder economen over het nut van erfelijkheidsstudies. Zulke studies geven dan wel een antwoord op de vraag waarom mensen sociaal-economisch verschillend zijn, maar ze geven geen antwoord op de vraag of en hoe die verschillen beïnvloedbaar zijn. Voor zinvol economisch beleid is een antwoord op deze vraag uiteraard noodzakelijk. De econoom Arthur S. Goldberger riep dan ook in 1979 op om geen erfelijkheidsstudies meer uit te voeren voor sociaal-economische uitkomsten: *“Heritability analysis is just not a guide for policy, not a short-cut around the detailed cost-benefit analysis required for each specific policy proposal. On this assessment, heritability estimates serve no worthwhile purpose”* (Goldberger, 1979, p. 346). Vanwege deze fundamentele beperking van erfelijkheidsstudies is het inbrengen van genetische inzichten in het economisch onderzoek in de vorige eeuw tot stilstand gekomen. Kader 1 geeft de discussie tussen Goldberger en Taubman over het nut van erfelijkheidsstudies uitgebreider weer. Recente doorbraken in het genetisch onderzoek hebben echter nieuwe wegen geopend voor *geno-economie*.

DNA

Deze doorbraken in het genetisch onderzoek ontstonden door het in kaart brengen van het menselijk genoom aan het begin van de 21e eeuw (Venter *et al.*, 2001; Lander *et al.*, 2001). Het menselijke genoom bestaat uit 23 chromosomen. Ieder chromosoom bevat een lang DNA-molecuul (desoxyribonucleïnezuur) dat bestaat uit twee lange strengen in de vorm van de bekende dubbele helix (figuur 1). Een kind ontvangt een chromosoom van zowel de vader

als de moeder, en DNA is dan ook de belangrijkste drager van erfelijke informatie in het menselijk lichaam. De DNA-strengen zijn lange polymeren van basale bouwsteentjes, nucleotiden genaamd. Elke nucleotide bestaat uit een desoxyribosegroep (suiker) en een fosfaatgroep. Daarnaast is aan de suikergroep een van vier mogelijkestikstofhoudende basen verbonden: adenine (A), thymine (T), cytosine (C) of guanine (G). Er zijn dus vier verschillende nucleotiden in het DNA. De volgorde van de nucleotiden in het DNA is belangrijk omdat die de structuur van eiwitten bepaalt die aangemaakt worden in het lichaam.

Hoewel de volgorde van nucleotiden in het DNA grotendeels hetzelfde is van persoon tot persoon, zijn er ook plekken waarop verschillen mogelijk zijn. Een van de meest voorkomende vormen van verschil is een enkel-nucleotide polymorfisme (*single nucleotide polymorphism*, ofwel SNP). Een SNP is een enkele verandering in een base op een bepaalde plek in het DNA: waar de ene persoon bijvoorbeeld een A-base heeft, heeft de andere juist een C-base. Dit kan ervoor zorgen dat de aanmaak van eiwitten verandert en dus verschillend is tussen mensen. Deze genetische verschillen kunnen in verband worden gebracht met uitkomsten zoals ziekten en sociaal-economische kenmerken.

Het is tegenwoordig relatief goedkoop om met behulp van speciale chips het DNA van personen uit te lezen. Veel epidemiologische studies, zoals de Rotterdam Study, doen dit al geruime tijd bij hun participanten. De eerste geno-economische studies maakten dan ook gebruik van deze medische datasets. Ook verschillende langlopende economische studies, zoals de Amerikaanse Health and Retirement Study en de English Longitudinal Study of Ageing, zijn begonnen genetische informatie van hun deelnemers te verzamelen. Deze datasets bevatten veelal meer economisch interessante informatie dan medische datasets, zodat er voor economen en andere gedragswetenschappers veel onderzoeksmogelijkheden ontstaan.

GENO-ECONOMIE

Nieuwe mogelijkheden

Geno-economie is het gebruiken van moleculaire genetische data in het economisch onderzoek (Benjamin *et al.*, 2012). Onderzoekers uit de vakgroep Toegepaste Economie van de Erasmus School of Economics (ESE) zijn al sinds 2007 met geno-economisch onderzoek bezig. Er is een nauwe samenwerking met genetica-onderzoekers van het Erasmus Medisch Centrum, en deze samenwerking is in 2014 ook geïnstitutionaliseerd door de oprichting van het Erasmus University Rotterdam Institute for Biology and Economic Behavior (www.euribeb.nl). Ook het Social Science Genetic Association Consortium (www.ssgac.org) is mede vanuit de ESE opgericht. Dit consortium coördineert

grootschalige onderzoeken naar genetische varianten die geassocieerd zijn met sociaal-wetenschappelijke uitkomsten en bestaat naast onderzoekers uit verschillende sociale wetenschappen uit genetici en biologen.

De potentie van geno-economie voor het economisch onderzoek is op zijn minst viervoudig (Benjamin *et al.*, 2012). Allereerst leidt het tot een beter begrip van biologische mechanismen die (deels) ten grondslag liggen aan sociaal-economische verschillen. Ten tweede kunnen genetische varianten gebruikt worden als extra verklarende variabelen in bestaande economische modellen. Hierdoor kan de invloed van genen op een bepaalde uitkomst onderzocht worden, maar kunnen ook de parameters van de niet-genetische variabelen in een model nauwkeuriger geschat worden omdat er beter gecorrigeerd wordt voor heterogeniteit tussen individuen. Ten derde kunnen genen mogelijkere dienen als een directe observatie voor van wat eerder min of meer latente parameters waren in economische modellen. Zo zou men bijvoorbeeld een genetische variant die geassocieerd is met obesitas kunnen nemen als maatstaf van de voorkeur voor ongezond eten. Ten vierde kan genetische informatie gebruikt worden voor het bepalen van het nut van beleidsinterventies. Bijvoorbeeld, als dyslexie voldoende goed voorspeld kan worden op basis van genetisch

Discussie over het nut van erfelijkheidsstudies

KADER 1

Arthur S. Goldberger riep in 1979 op om geen erfelijkheidsstudies meer uit te voeren voor sociaal-economische uitkomsten, vanwege de onmogelijkheid economisch beleid hierop te baseren. Hij richtte zijn kritiek met name op het werk van de econoom Paul Taubman. Laatstgenoemde kon Goldbergers kritiek daarom niet onbeantwoord laten en schreef in een reactie dat erfelijkheidsstudies wél nut hebben: doordat zij de bijdrage van genen schatten, schatten ze automatisch ook de bijdrage van de omgeving aan het ontstaan van verschillen. In tegenstelling tot genen zijn omgevingsfactoren vaak wel te manipuleren door beleid. Erfelijkheidsstudies schatten daarom ook in hoeverre beleid verschillen tussen mensen kan doen afnemen (Taubman, 1981). Goldberger bleef hier echter fundamenteel van mening over verschillen met Taubman: erfelijkheidsstudies produceren slechts een beschrijvende weergave van de bijdrage van genen en omgeving aan een uitkomst op een specifiek moment in termen van variantie-componenten. Voor economisch beleid is het echter nodig om te weten wat het effect is van een bepaalde *verandering* in de omgeving op een uitkomst. Genen zijn latente constructen in erfelijkheidsstudies en niet direct geobserveerde variabelen (hierin zou pas in de 21e eeuw verandering in komen), en deze studies kunnen daarom niets zeggen over de (on)mogelijkheid van economisch beleid om verschillen te beïnvloeden. Manski (2008) geeft (in retrospect) een voorbeeld om het gelijk van Goldberger te illustreren. Stel dat er een specifiek gen bestaat dat bijziendheid veroorzaakt. Iemand heeft dit type gen wel of niet. Als er geen brillen beschikbaar zijn in de samenleving, is bijziendheid voor 100 procent erfelijk. Als er wel brillen beschikbaar komen die bijziendheid corrigeren, is de erfelijkheid van 'effectieve bijziendheid' opeens veranderd in 0 procent. De genetische verschillen bestaan nog wel in de populatie, maar de verschillen in bijziendheid zijn niet meer aanwezig. Zelfs een erfelijkheid van 100 procent betekent dus niet dat beleid geen nut kan hebben, en op basis van een erfelijkheidsstudie had het effect van de omgevingsverandering (het beschikbaar maken van brillen) ook niet voorspeld kunnen worden.

In de rubriek 'Grensnut' beschrijven economen die een onderzoeksbeurs hebben ontvangen hun grensverleggende onderzoek. De rubriek beoogt te laten zien hoe economen met nieuwe benaderingen hiaten in de bestaande economische kennis invullen. De rubriek is een aanvulling op de rubriek 'Canon', waarin economen beschrijven wat we door de jaren heen geleerd hebben over een bepaald onderwerp.

materiaal, kan dyslectische kinderen vroegtijdig een extra leescursus worden aangeboden. Deze vier potenties zal ik nu aan de hand van de huidige stand van het onderzoek en mijn Veni-project uitvoeriger beschrijven.

Genetisch associatie onderzoek

Voor geno-economen zijn genen dus niet (zoals in de vorige eeuw) latente constructen, maar meetbare variabelen die net als andere variabelen gebruikt kunnen worden in modellen. Hierdoor kan ook het effect van een specifieke genetische variant op een uitkomst bepaald worden. Bovendien hebben genetische varianten de aantrekkelijke eigenschap dat ze per definitie exogeen zijn aan sociaal-economische uitkomsten, omdat de basen in het DNA niet veranderen tijdens het leven van mensen. Deze eigenschap kan in sommige situaties gebruikt worden om de richting van oorzaakelijkheid in economische modellen vast te stellen. In 2013 verscheen een studie die voor het eerst drie SNP's beschreef die op een robuuste en repliceerbare manier geassocieerd zijn met een sociaal-economische uitkomst, namelijk opleidingsniveau (Rietveld *et al.*, 2013). Genetische data van meer dan 100.000 mensen van Europese afkomst uit meer dan vijftig verschillende datasets waren hiervoor met elkaar gecombineerd en met elkaar vergeleken. Genen in de buurt van deze SNP's waren al eerder geassocieerd met verschillende ziekten, cognitief functioneren en het functioneren van het centrale zenuwstelsel. Op zichzelf hebben deze drie SNP's slechts een beperkte verklarende kracht, maar een lineaire combinatie van alle onderzochte SNP's (een zogenaamde polygenetische score) verklaart ongeveer drie procent van de verschillen in opleidingsniveau in een onafhankelijke steekproef. Voor mijn Veni-project zal ik betrokken zijn bij nog grootschaliger genetisch associatie-

onderzoek om meer SNP's te vinden die samenhangen met sociaal-economische uitkomsten.

Controle voor genetisch verschillen

De steekproefvergroting in het genetisch associatieonderzoek zal ook de verklarende kracht van de polygenetische score vergroten. Dit is belangrijk voor economische empirie in vervolgstudies omdat deze scores bijvoorbeeld kunnen controleren voor eerder niet-observeerbare verschillen tussen mensen. Verschillende publicaties hebben al laten zien dat de polygenetische score voor opleidingsniveau niet alleen opleidingsniveau verklaart (Rietveld *et al.*, 2014a), maar ook gerelateerde uitkomsten zoals intelligentie (Rietveld *et al.*, 2014b), schoolprestaties (Ward *et al.*, 2014) en aandachtsproblemen (De Zeeuw *et al.*, 2014). Ook zorgt het opnemen van de polygenetische score voor een nauwkeuriger schatting van het effect van het onderwijsniveau van de moeder op het onderwijsniveau van een kind (Conley *et al.*, 2015). De genoemde resultaten laten zien dat polygenetische scores van meerwaarde zijn voor economische modellen met alleen traditionele verklarende variabelen. Geno-economen verwachten dan ook dat in de toekomst polygenetische scores routinematig als controlevariabelen zullen worden opgenomen in economische modellen, omdat genetische informatie in steeds meer datasets beschikbaar zal zijn. Polygenetische scores kunnen ook gebruikt worden om te onderzoeken of genetisch verschillende mensen verschillend reageren op veranderingen in de omgeving. Een dergelijke interactie kan ook de effectiviteit van een beleidsmaatregel aantonen waarin geen rekening is gehouden met genetische verschillen tussen mensen. In het Veni-project zal met behulp van een Zweedse dataset onderzocht worden of mensen met een verschillende genetische aanleg voor opleidingsniveau verschillend reageren op een maatregel van de overheid om het onderwijsniveau in het land te verhogen.

Erfelijkheidsstudies op basis van SNP's

Op basis van SNP's kan ook erfelijkheid geschat worden door middel van een variantiedecompositie. Echter, omdat genetische varianten daadwerkelijk gemeten worden, is het niet meer nodig een dataset te hebben met verschillende leden uit een familie. Datasets met min of meer genetisch onafhankelijke participanten zijn ruimer beschikbaar, en dit vergroot dus de onderzoeksmogelijkheden. Erfelijkheid kan ook geschat worden voor deelverzamelingen van SNP's, bijvoorbeeld SNP's van bepaalde chromosomen of in bepaalde genen. Deze analyses kunnen dus een veel preciezer inzicht geven in de genetische architectuur van een uitkomst dan de eerdere erfelijkheidsstudies die niet werkten met moleculaire genetische informatie. Tevens is het mogelijk om de correlatie tussen verschillende uitkomsten op het genetische niveau te schatten. Zo kan er bijvoorbeeld onderzocht worden of opleidingsniveau en inkomen een gedeelde genetische component hebben en of verschillende economische voorkeuren (zoals risico- en tijdsvoorkeuren) een gedeelde genetische basis hebben. Het bestaan van economische voorkeuren wordt vaak als een gegeven beschouwd door economen, zonder dat er naar de oorsprong ervan wordt gevraagd. Resultaten van

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

FIGUUR 1



Bron: www.genome.gov/glossary

dit type geno-economisch onderzoek zullen daarom zeker relevant zijn voor economische theorievorming. In het Veni-project zal dit type onderzoek uitgevoerd worden met behulp van een combinatie van Nederlandse, Zweedse en Amerikaanse data.

Voorbehoud

Het is goed te beseffen dat genen op zichzelf geen noodzakelijke of voldoende voorwaarde zijn voor het optreden van een sociaal-economische uitkomst, maar dat ze de kans beïnvloeden op het optreden van een uitkomst (Van der Loos *et al.*, 2011). Omgevingsfactoren en de interactie tussen genen en omgevingsfactoren blijven belangrijke factoren om sociaal-economische uitkomsten te verklaren. Om zinvolle economische (beleids)conclusies te trekken op basis van geno-economisch onderzoek is het daarom van belang niet alleen te weten met welke genetische varianten sociaal-economische uitkomsten geassocieerd zijn, maar ook welke mechanismen (genetische en niet-genetische) het effect veroorzaken.

CONCLUSIE

Economie is van oudsher als vakgebied succesvol in het integreren van inzichten uit andere wetenschappelijke disciplines. Zo stelden natuurwetenschappelijke methoden de economie in staat haar vraagstukken mathematisch te formuleren, en hebben inzichten uit de psychologie gezorgd voor het ontstaan van de gedragseconomie. De economische wetenschap zal ook genetica succesvol kunnen integreren. In de medische wetenschap heeft genetica de afgelopen decennia veel nieuwe kennis opgeleverd, en men staat op het punt die kennis ook praktisch toe te gaan passen. Een goed voorbeeld hiervan is het Precision Medicine Initiative dat Barack Obama aankondigde in zijn laatste State of the Union (Collins en Varmus, 2015). Een soortgelijk patroon verwacht ik in de economie: geno-economie zal eerst veel nieuwe kennis genereren, en die kennis zal – op termijn – ook gebruikt worden voor het beantwoorden van toegepaste vraagstukken. Het Veni-onderzoek zal hieraan bijdragen door sociaal-economisch relevante genen te identificeren, en economische modellen op te stellen waarin genen van toegevoegde waarde zijn.

LITERATUUR

- Benjamin, D.J., D. Cesarini, C.F. Chabris *et al.* (2012) The promises and pitfalls of geno-economics. *Annual Review of Economics*, 4(1), 627–667.
- Collins, F.S. en H. Varmus (2015) A new initiative on precision medicine. *New England Journal of Medicine*, 372(9), 793–795.
- Conley, D., B.W. Domingue, D. Cesarini *et al.* (2015) Is the effect of parental education on offspring biased or moderated by genotype? *Sociological Science*, 2(2), 82–105.
- Goldberger, A.S. (1979) Heritability. *Economica*, 46(184), 327–347.
- Lander, E.S., L.M. Linton, B. Birren *et al.* (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860–921.
- Loos, M.J.H.M. van der, P.J.F. Groenen, A. Hofman *et al.* (2011) De genetica van ondernemerschap. *ESB*, 96(4609S), 30–36.
- Manski, C.F. (2011) Genes, eyeglasses, and social policy. *Journal of Economic Perspectives*, 25(4), 83–93.
- Rietveld, C.A., S.E. Medland, J. Derringer *et al.* (2013) GWAS of 126,559 individuals identifies genetic variants associated with educational attainment. *Science*, 340(6139), 1467–1471.
- Rietveld, C.A., D. Conley, N. Eriksson *et al.* (2014a) Replicability and robustness of GWAS for behavioral traits. *Psychological Science*, 25(11), 1975–1986.
- Rietveld, C.A., T. Esko, G. Davies *et al.* (2014b) Common genetic variants associated with cognitive performance identified using proxy-phenotype method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(38), 13790–13794.
- Taubman, P. (1976) The determinants of earnings: genetics, family, and other environments: A study of white male twins. *American Economic Review*, 66(5), 858–870.
- Taubman, P. (1981) On heritability. *Economica*, 58(192), 417–420.
- Tooby, J. en L. Cosmides (1992) The psychological foundations of culture. In: J. Barkow, L. Cosmides en J. Tooby (red.), *The adapted mind: evolutionary psychology and the generation of culture*. New York, NY: Oxford University Press, 19–136.
- Venter, J.C. M.D. Adams, E.W. Myers *et al.* (2001) The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304–1351.
- Ward, M.E., G. McMahon, B. St. Pourcain *et al.* (2014) Genetic variation associated with differential educational attainment in adults has anticipated associations with school performance in children. *Plos One*, 9(7), e100–248.
- Zeeuw, E.L. de, C.E.M. van Beijsterveldt, T.J. Glasner, *et al.* (2014) Polygenic scores associated with educational attainment in adults predict educational achievement and ADHD symptoms in children. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 165(6), 510–520.