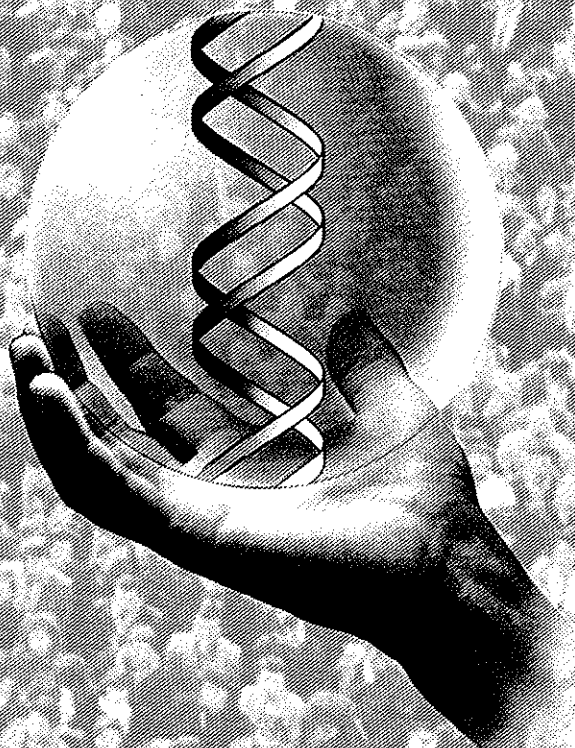
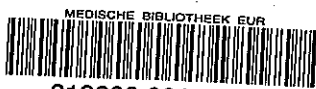


Zit er toekomst in ons DNA?



Dr. B.A. Oostra

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0016 9858

Rede 2000-017
E.U.R. 2000-001
18 DEC 2000

Zit er toekomst in ons DNA ?

Rede uitgesproken op 28 januari 2000
ter gelegenheid van de benoeming tot
bijzonder hoogleraar in de
Moleculaire Genetica van Erfelijke Ziekten
aan de Erasmus Universiteit
te Rotterdam

Dr. B. A. Oostra

Medische Bibliotheek
E.U.R.

Omslag en illustraties: Tom de Vries Lentsch

Secretariële ondersteuning: Jeannette Lokker

Voor Hennie

**Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,**

Een jaar geleden begon professor van der Veen zijn inaugurele rede over "Milieu en ruimtelijke kwaliteit" op de Universiteit van Twente met het lezen van twee gedichten. Het eerste was "*Paradise Lost*" van Milton uit 1667, gevolgd door "*Paradise Regained*" van Marsman uit 1967. Dat bracht mij op het idee om, met het oog op de kwaliteit van het leven, als parafrase hierop mij af te vragen:

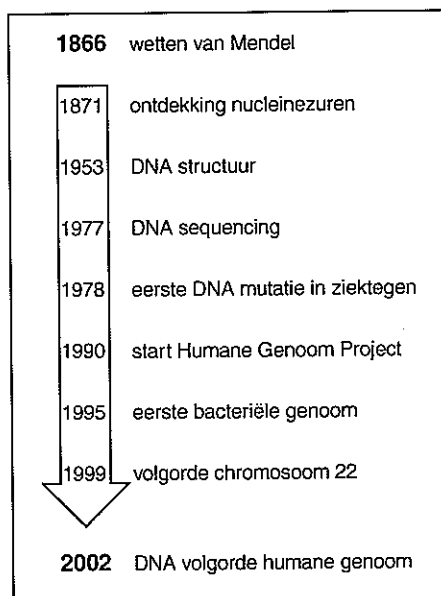
Paradise Sequenced, Paradise Regained?

Met andere woorden, wat zal de toekomst ons brengen nu we binnenkort de volgorde kennen van ons DNA. Toekomst is gebaseerd op het heden en de huidige stand van de wetenschap.

Het menselijk lichaam is opgebouwd uit meer dan 10.000 miljard cellen met in iedere cel DNA dat is opgebouwd uit ongeveer 3 miljard bouwstenen. Dit DNA codeert naar schatting voor 100.000-140.000 genen. Mutaties in een van de genen kunnen aanleiding geven tot erfelijke ziekten en op dit moment zijn door McKusick in zijn catalogus meer dan 10.000 verschillende erfelijke ziekten beschreven. Ruim 20 jaar geleden werd het eerste gen geïsoleerd waarvan op DNA niveau de mutatie bepaald werd die de ziekte veroorzaakte. Het isoleren van ziektegenen bleek een moeizaam proces en in de eerste jaren werd een gemiddelde van slechts één ziektegen per jaar gehaald. Eind jaren tachtig was het aantal gevonden ziektegenen minder dan 50.

Humane Genoom Project

Het werd duidelijk dat dit niet de juiste methode was, en zeker niet de meest optimale, om alle (ziekte)genen te vinden. De eerste plannen werden gesmeed voor wat later het Humane Genoom Project (HGP) is gaan heten. Ik gebruik het woord "gesmeed" omdat er weerstand was en wetenschappers waren bang dat de geschatte kosten van meer dan \$ 3 miljard een te grote aanslag zou doen op het wetenschapsbudget. Het was daarom dat men Nobelprijs winnaar James Watson aanzocht als



Naam	Aantal basen	Aantal genen	Jaar
<i>H. influenzae</i>	1.830.137	1.703	1995
<i>M. genitalium</i>	580.070	468	1995
<i>E. coli</i>	4.639.221	4.286	1997
<i>C. elegans</i>	97.000.000	19.099	1998
Drosophila	150.000.000		2000
Mens	3.300.000.000	100.000	2000-2002

eerste leider van het project. Het HGP begon officieel in 1990. Achteraf bleek het koudwatervrees en het project is zeer succesvol gebleken. De prognose over het verkrijgen van de totale volgorde is inmiddels flink vervroegd tot 2002. De volgorde van 90% van het genoom zal dit voorjaar beschikbaar komen. Deze versnelling is mede in gang gezet door Craig Venter die met commerciële partners in zee is gegaan om onafhankelijk de volgorde van het humane genoom te bepalen.

In de aanloop tot het bepalen van de humane DNA volgorde is van een aantal andere organismen de volgorde bepaald. Het begon met de DNA volgorde van de bacterie *Haemophilus influenza* door de groep van Venter in 1995 en nu is van meer dan 20 organismen de volgorde bekend. De laatste twee (de worm *C. elegans* en de fruitvlieg *Drosophila*) geven een voorproefje van de complexiteit die te zien zal zijn bij het bepalen van de volgorde van het humane genoom.

Het genoom van *Mycoplasma genitalium* is bijzonder klein. Dat roept de interessante vraag op wat het minimale aantal genen is dat een organisme nodig heeft om te (over)leven. Uit berekeningen blijkt dat dit aantal ergens tussen 256 en 350 moet liggen. Voorlopig zal het antwoord op deze interessante wetenschappelijke vraag niet verder gepreciseerd worden. Wetenschappers hebben zelf voorlopig een embargo op proeven gelegd om te discussiëren over de risico's van het creëren van een minimaal en nieuw genoom. Ik heb er bewondering voor dat wetenschappers opnieuw de moed hebben gehad zichzelf een embargo op te leggen. Aan het begin van het tijdperk van de genetische modificatie werd genetische modificatie als gevaarlijk bestempeld met het argument dat de wetenschappers niet gekozen zouden hebben voor een embargo als het niet gevaarlijk zou zijn.

Deze lijst met genomen zal de komende jaren explosief groeien met volgordes van bacteriën, vooral pathogene bacteriën, planten, waaronder rijst, en hogere organismen zoals muis, varken en aap. De kennis van het DNA van verschillende organismen heeft als bijkomend voordeel dat het ons beter in staat zal stellen ons lange verleden, onze evolutie, en het ontstaan van soorten te beschrijven. Het commerciële belang van al deze genoomprojecten lijkt me evident zowel voor de (farmaceutische) industrie als de landbouw. Op het specifieke belang van deze kennis voor het humane genoom kom ik later terug. Ik sluit niet uit dat het mogelijk wordt om de complete volgorde te bepalen van reeds verdwenen organismen, iets wat al onderwerp is geweest van films. Als kanshebber zie ik de mammoet, waarbij de prima conservering van het DNA van groot voordeel is.

Begin deze maand maakten Venter en zijn bedrijf Celera bekend dat zij de volgorde van het humane genoom voor een groot deel klaar hebben (dat wil zeggen 90% van het genoom). Helaas zijn deze mededelingen vooral bedoeld voor aandeelhouders. Voor ons wetenschappers zijn ze niet te controleren want het is niet gepubliceerd. De komst van Celera heeft geleid tot grotere snelheid en slagvaardigheid binnen het HGP. Begin december 1999 werd in Nature door de HGP partners de volgorde van het eerste humane chromosoom gepresenteerd. Dit ging gepaard met veel publiciteit. 's-Morgens om half acht werd op het radionieuws aangekondigd dat "de volgorde van het humane chromosoom was gepubliceerd". De wetenschappelijke wereld was erg opgewonden. Het was die dag vrijwel onmogelijk via internet contact te maken met Nature om het desbetreffende artikel op te halen. Dit deed mij erg denken aan de hype toen Windows95 werd uitgebracht en men 's-nachts postte bij computerwinkels om als eerste het programma in handen te krijgen. Ondanks dat vind ik het toch een grote wetenschappelijke gebeurtenis: een voorproefje van wat we dit jaar mogen verwachten als het grootste deel van de volgorde van het humane genoom bekend zal worden.

Hoe herken je een gen?

Eén van de problemen waar we mee geconfronteerd werden en worden is: hoe herken je een gen. Slechts een kleine minderheid van het DNA codeert voor genproducten terwijl de functie van het tussen genen gelegen DNA niet bekend is. Sommige combinaties van letters zullen we duidelijk herkennen omdat we die volgorde al eens gezien hebben. Andere letters zijn voor ons onbekend terrein. Het herkennen van een gen is gebaseerd op wat we weten van de ons bekende genen en hiervoor zijn een groot aantal computerprogramma's beschikbaar. Het aantal genen op chromosoom 22 bleek lager dan we verwachtten: in het artikel wordt het aantal aangeduid met "meer dan". Er zullen zeker meer genen aanwezig zijn die we nog niet herkend hebben. DNA volgordes van andere organismen kunnen ons de helpende hand bieden. Ik zou niet zo ver willen gaan als de Nobelprijs winnaar Jacques Monod

入(前突变),此插入通过其女儿遗传。在下一代中,脆性X阳性个体有很大的插入(完整突变)。这种突变等位基因在正常传递男性中表现为非甲基化,而在大多数脆性X阳性男性中全部甲基化。在同胞间甚至在一特定个体中插入片段的增大通常是异型的,表明为体细胞突变。

Verkerk等采用了一个不同的方法,来源于YAC 209G4的一个Cosmid克隆能识别来源于胎脑互补DNA(cDNA)文库的重叠克隆。这种cDNA克隆检测到一个4.4kb的mRNA(在脑和其他组织中正常表达),相应的基因被称为FMR-1(fragile X mental retardation-1),此基因5'外显子含有一个重复序列(CGG)_n,离CpG岛有250bp,在脆性X患者中表现为特异性甲基化。CGG重复上有许多体细胞杂种断裂点,包括脆性位点上诱导的断裂点。CGG

die in 1961 gezegd heeft:

"Wat geldt voor E.coli, geldt ook voor een olifant",

maar er zit wel een kern van waarheid in. Vooral dieren die aan de mens verwant zijn zullen sterk geconserveerde genen hebben, terwijl het DNA tussen genen sterk zal verschillen. Het aantal genen op chromosoom 22 zal toenemen als de volgorde van de syntene gebieden van bijvoorbeeld muis, varken en aap bekend zijn.

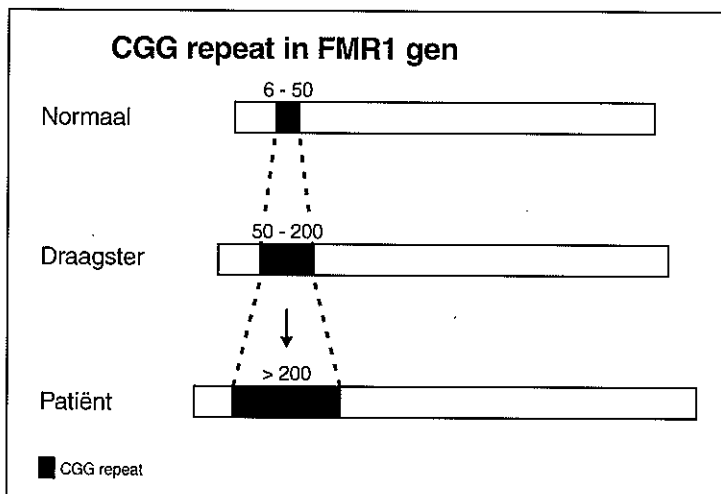
Functie van genen

Interessanter dan het aantal is de vraag wat de genen op chromosoom 22 precies doen. Met name welke van de genen bij erfelijke ziekten bij de mens zijn betrokken. Tot nu toe zijn er 27 ziektebeelden bekend, waarvan het gen op chromosoom 22 moet liggen. Ondanks de kennis van de DNA volgorde is nog niet bekend welk gen of genen betrokken zijn bij het Di George syndroom. Uit genetisch onderzoek is ook bekend dat één van de genen op chromosoom 22 betrokken is bij Schizofrenie. Ik ben zeer benieuwd welke dit is van de meer dan 545 genen.

Met het gereed komen van de complete volgorde van het humane genoom wordt het geheel nog veel complexer: 100.000 genen terwijl we van slechts 10.000 enig idee hebben over een mogelijke functie. De uitdaging van deze nieuwe eeuw is de humane genetische code te vertalen in functionele informatie. Het humane genoom is het startpunt voor biologische studies, zeker niet het eindpunt.

Zit er toekomst in ons DNA?

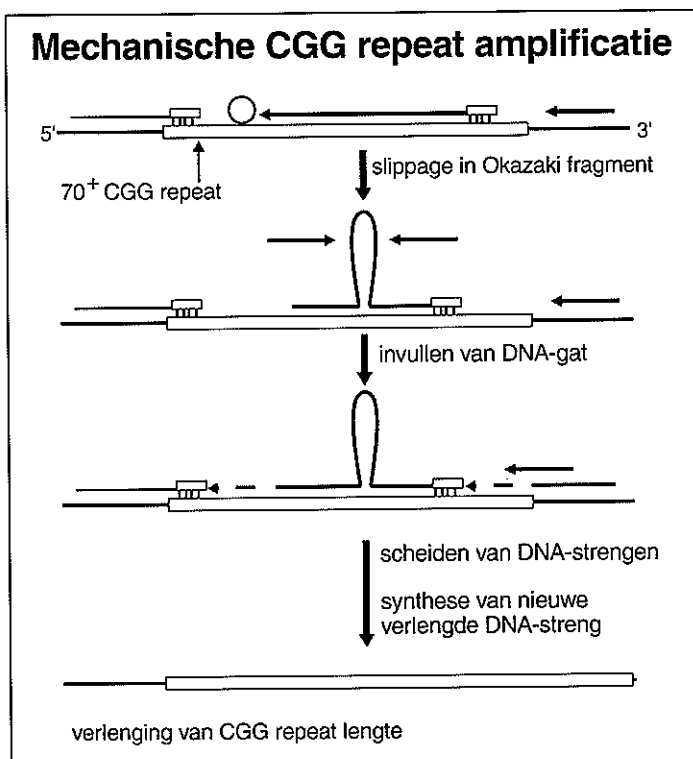
Voor ons wetenschappers is dat zeker het geval. Voor iedere onderzoeker is er wel een "eigen" gen om te bestuderen, maar zoals altijd zal in eerste instantie een grote groep wetenschappers zich concentreren op een kleine groep genen. Zelfs voor de genen die 20 jaar geleden zijn geïsoleerd, geldt dat we nog lang niet alles weten. Illustratief is het β -globine gen dat ondanks 20 jaar onderzoek nog steeds niet al zijn geheimen heeft prijs gegeven aan collega Grosveld.



Het gen verantwoordelijk voor het fragile X syndroom

Als voorbeeld van het soort onderzoek dat ons voor ieder van deze genen te wachten staat, wil ik stilstaan bij een gen dat wij in 1991 geïsoleerd hebben. Dat is het *FMR1* gen dat verantwoordelijk is voor een bepaalde vorm van zwakzinnigheid, het fragile X syndroom. Op grond van de DNA volgorde was en is absoluut niet te voorspellen dat dit gen zwakzinnigheid zou kunnen veroorzaken. Dit bleek pas uit mutaties die we vonden bij patiënten: een toename in het *FMR1* gen van een trinucleotide repeat, een herhaling van CGG basen. Normaal wordt DNA onveranderd doorgegeven van ouder naar kind. Vrijwel iedereen in deze zaal heeft tussen de 6 en 50 repeats en hetzelfde aantal wordt doorgegeven aan volgende generaties. In fragile X families is dit niet het geval en vertoont het DNA instabiliteit. Bij fragile X patiënten vinden we meer dan 200 repeats. Statistisch gezien zit in deze zaal één persoon met een aantal repeats tussen 50 en 200. In komende generaties kan dit aantal groeien tot boven de 200 en een nakomeling geven die zwakzinnig is.

We hebben een nieuw mutatiemechanisme ontdekt dat verantwoordelijk blijkt te zijn voor een groot aantal neurogenetische aandoeningen, waaronder de ziekte van Huntington. Het mechanisme van deze repeat toename is nog niet geheel opgehelderd en blijft één van de grote wetenschappelijke uitdagingen. Bij de synthese van een nieuw DNA molecuul wordt onder normale omstandigheden een exacte kopie gemaakt. Het op dit moment meest waarschijnlijke model voor de instabiliteit is het volgende: tijdens de verdubbeling van het DNA op de plaats van de CGG repeat kan een loop worden gevormd door interne paring in het DNA. Hierdoor is de DNA strand die wordt aangemaakt verschoven waarna alsnog het opvallende gat wordt opgevuld met extra CGG bouwstenen. Hierdoor ontstaat een verlenging van de CGG repeat in het nieuw aangemaakte DNA molecuul.

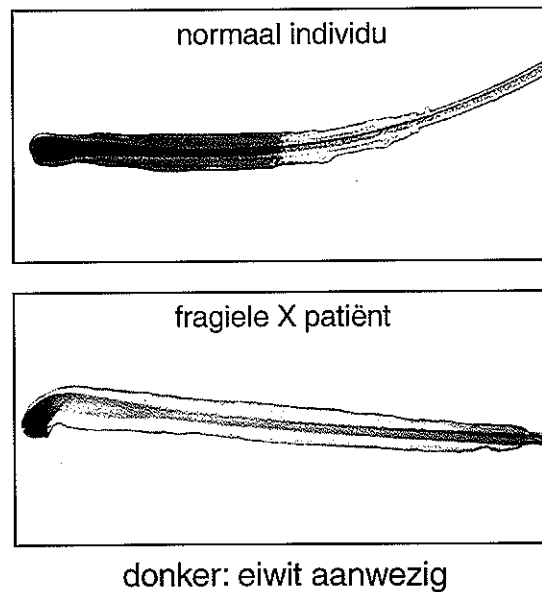


Ten gevolge van deze mutatie wordt het *FMR1* gen uitgeschakeld en er wordt geen *FMR1* eiwit meer gemaakt. Het is de afwezigheid van het *FMR1* eiwit die zwakzinnigheid tot gevolg heeft. Onze kennis over de functie van het eiwit is nog steeds beperkt: het eiwit is betrokken bij specifiek RNA transport in neuronen en we nemen aan dat afwezigheid van deze transportfunctie zwakzinnigheid tot gevolg heeft.

Als de mutatie in het *FMR1* gen leidt tot uitschakeling van het gen, is de directe vraag of het mogelijk is het gen weer aan te schakelen. Wetenschappelijk is dit een interessante vraag, maar ook een vraag die vaak wordt gesteld vanuit ouder en patiënten verenigingen. We zijn er experimenteel in geslaagd om in cellijnen van patiënten het *FMR1* gen te reactiveren. Gezegd moet worden dat het middel 5-azadeoxycytidine, dat we hiervoor gebruiken, veel bijeffecten heeft en dat de aspecifieke werkwijze van 5-azadeoxycytidine ook zal leiden tot ongewilde effecten zoals de activatie van tumorgenen. Ondanks dat is het een eerste veelbelovende stap in ons onderzoek naar de reactivering van het *FMR1* gen.

Het aantonen van de verlengde repeat wordt sinds 1991 wereldwijd gebruikt als diagnostisch methode; dit kan zowel bij patiënten als prenataal vanaf de tiende week van de zwangerschap. Het is ook mogelijk te testen op de aan/afwezigheid van het eiwit, zoals hier te zien is in haren van een gezond individu en een fragile X patiënt. Testen van enkele haren is voldoende voor diagnostiek van het fragile X syndroom. Kort geleden hield ik een voordracht voor de Fragiele X Vereniging in Nederland. Ik werd aangesproken door een vrouw die mij vertelde dat recent een kleinzoon van haar was gediagnostiseerd als fragile X patiënt. Daarna pas was vastgesteld dat haar zwakzinnige zoon van 30 ook fragile X patiënt was. Zou bij hem de diagnose eerder zijn gesteld, dan had zijn zuster de keuzemogelijkheid gehad om te laten bepalen of zij draagster was. Zij had dit kunnen laten meewegen bij haar keuze omtrent het krijgen van nageslacht. Gezien het gemak waarmee nu diagnostiek kan worden uitgevoerd, is het mijns inziens onbegrijpelijk dat slechts 1/3 van de fragile X

Haartest voor fragile X syndroom



patiënten in Nederland is gediagnostiseerd. Ik zou daarom een sterk pleidooi willen houden om alle fragiele X patiënten in Nederland te diagnostiseren: zowel ten bate van de patiënt zelf als ten bate van zijn familieleden. Daarnaast is het technisch mogelijk om alle vrouwen in Nederland te laten testen of ze draagster zijn van de mutatie. De toekomst van een komende generatie zit in ons DNA, maar we moeten deze kennis er wel uit halen. Ik vind daarom dat de discussie opnieuw moet worden geopend om de mogelijkheid te bieden zich op vrijwillige basis te laten testen. In Finland en Israël wordt deze mogelijkheid nu al geboden. Ik zou als basis voor deze discussie willen verwijzen naar het recent verschenen proefschrift van Wildhagen.

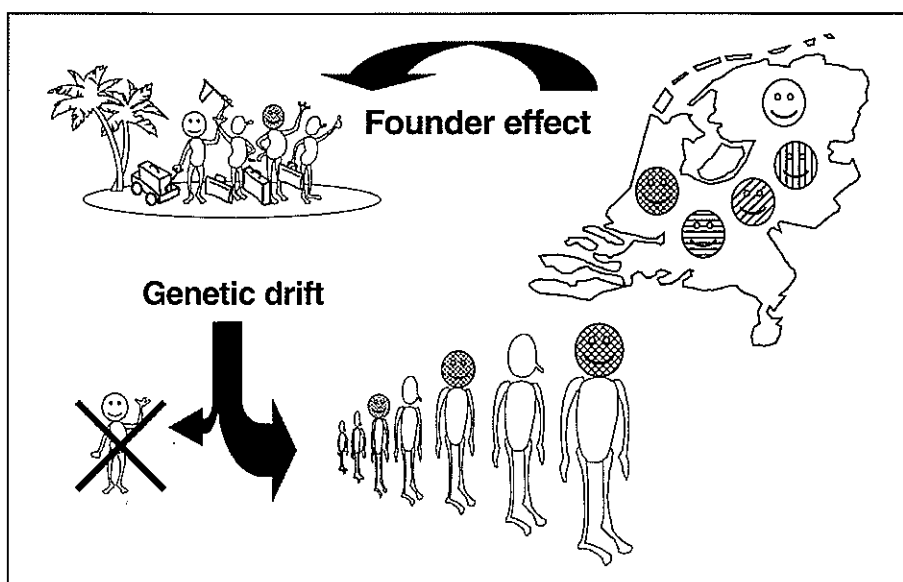
Fronto Temporale lob Dementie

Nieuwe mutatiemechanismen zitten verborgen in ons DNA en zullen niet direct zichtbaar worden uit de door het HGP bepaalde DNA volgorde. Recent leverde DNA onderzoek van patiënten met Fronto Temporale lob Dementie (FTD) door de groep van Peter Heutink een ander, nieuw mutatiemechanisme op. De mutatie in het tau gen verandert de verhouding tussen twee natuurlijk aanwezige vormen van het tau eiwit. Deze verhouding tussen de varianten verandert van 60/40 naar 30/70 en dit leidt tot dementie voor het zestigste levensjaar. Vergelijkbare mutaties in dit gen waren gevonden door andere onderzoekers die het mutatiemechanisme echter niet hadden onderkend en daarom het tau gen niet hadden aangemerkt als zijnde betrokken bij deze vorm van dementie. Met andere woorden: de oorzaak van een ziekte kan in ons DNA liggen, maar het moet wel worden herkend. Eén van de speerpunten van ons onderzoek is het begrijpen van de biochemische en celbiologische processen die leiden tot neurogenetische aandoeningen, in het bijzonder zwakzinnigheid en dementie.

Naast het onderzoek naar de biochemische functie van alle genen uit het HGP, is men zeer geïnteresseerd in de invloed van een gen op het fenotype van het individu. Daarnaast is de grote uitdaging een oorzakelijk verband te leggen tussen genen en ziekten. Het leggen van de verbanden tussen genen en ziekten zal ons uiteindelijk kennisgeven over de functie van de genen bij de mens en het functioneren van de mens. Zoals ik al eerder heb aangegeven zal uit de DNA volgorde dit verband niet direct te bepalen zijn. Hiervoor zullen genetische studies van essentieel belang zijn: in het bijzonder voor ziekten die een multifactoriële basis hebben waarbij er één samenspel is van meerdere genen, gecombineerd met invloeden van buitenaf. Juist voor veel voorkomende ziekten zoals de ziekte van Alzheimer, Parkinson, diabetes, astma en reuma geldt dat ze multifactorieel zijn. Het zal naar mijn inschatting nog jaren duren na het gereedkomen van HGP voordat we de verantwoordelijke genen kennen voor complexe ziektebeelden.

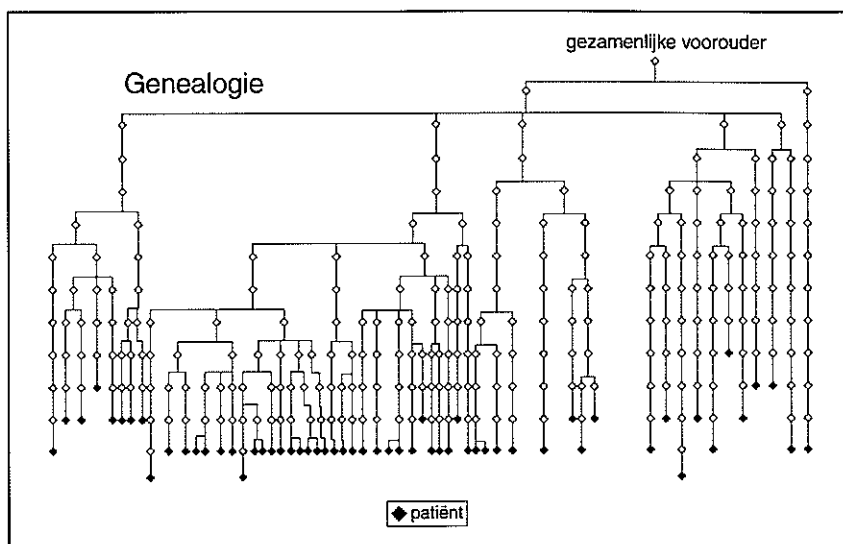
Genetisch onderzoek in geïsoleerde populaties

Traditioneel genetisch onderzoek in families zal voor deze complexe ziekten niet mogelijk zijn. Daarom heeft oa Lodewijk Sandkuijl nieuwe methodieken ontwikkeld voor dit type aandoeningen. Deze ziektebeelden worden complex van aard genoemd omdat ze of door meerdere genen kunnen worden veroorzaakt of door een combinatie van genen en omgevingsfactoren. De genetische component van deze aandoeningen kan worden onderzocht door een genetisch minder complexe bevolking te onderzoeken. Hiertoe wordt het onderzoek verricht in een populatie die slechts een gering aantal voorouders kent waardoor de genetische pool beperkt is. Een voorbeeld:



een bepaalde ziekte kan in de algemene bevolking door meerdere genen, bijvoorbeeld vijf, veroorzaakt worden. Door limitering van de genetische pool is het aantal ziektegenen sterk gereduceerd. IJsland bijvoorbeeld heeft een geïsoleerde populatie. Door de geïsoleerde geografische ligging en een gering aantal voorouders wordt IJsland gezien als een Mekka voor genetisch onderzoek. Er is een firma, DECODE, opgericht die, met instemming van het parlement, al het genetisch onderzoek op IJsland opeist. Dit gebeurt onder de toezegging dat deelnemers later kosteloos zullen profiteren van een eventueel te ontwikkelen medicijn. Het eigendomsrecht van het genetisch materiaal komt in handen van DECODE. Dit roept zeker vragen op: wat is de vrijheid van het individu daar waard en is deze goed beschermd. Een dergelijke situatie is mijns inziens niet wenselijk en zal door de Medisch Ethische Commissie in Rotterdam niet worden goedgekeurd.

Wij zijn wel geïnteresseerd in genetisch onderzoek van geïsoleerde populaties en wij willen dat uitvoeren in een populatie van 20.000 individuen. Het onderzoek is GRIP gedoopt, hetgeen staat voor "**G**enetische **R**esearch in **g**eïsoleerde **P**opulaties". Het brengt klinisch-genetische en epidemiologische onderzoeksmethodieken samen. De basis van dergelijk onderzoek is dat in die populatie alle patiënten worden verzameld met één bepaald ziektebeeld, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer. Genoemde populatie van 20.000 individuen stamt af van een gering aantal voorouders, ongeveer 150 individuen, ruim 300 jaar geleden. Dit is een kleinere groep dan in IJsland en ook recenter van oorsprong. Ik meen dat daarom deze populatie zich beter leent voor dit type onderzoek. Van alle patiënten wordt met behulp van uitgebreid genealogisch onderzoek de genetische verwantschap gecontroleerd. Dit levert enorme stambomen op waarvan hier een summier deel als voorbeeld wordt getoond met één gemeenschappelijke voorouder 13 generaties terug. Het genetische onderzoek berust op het principe dat de huidige patiënten het ziektegen van één voorouder hebben gekregen. Stukken DNA rondom het ziektegen zijn overgeërfd met het ziektegen, terwijl het andere genetische materiaal gerandomiseerd is. Zoeken naar het



gemeenschappelijke DNA levert het gebied op waarin het ziektegen gelegen is. Gecombineerd met de beschikbare kennis vanuit het HGP zal dit uiteindelijk leiden tot de identificatie van het ziektegen. Dit type onderzoek voeren we uit voor complexe ziektebeelden, zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, en Diabetes.

Naast genetisch populatie onderzoek zullen we zeker genetisch onderzoek blijven uitvoeren samen met afdelingen van het EMCR, in het bijzonder het Sophia Kinderziekenhuis. Ook op deze wijze zal het mogelijk zijn de relatie gen en ziekte te leggen voor patiënten met erfelijke en aangeboren aandoeningen die in het Sophia Kinderziekenhuis worden gezien.

Genetisch onderzoek blijft noodzakelijk om de koppeling te leggen tussen genen en ziekten en zal gesteund door biochemisch en celbiologisch onderzoek kennis geven over het functioneren van onze genen. Wat zal deze kennis voor invloed hebben op ons leven en hoe zal de kennis van ons DNA onze toekomst beïnvloeden?

Farmacogenetica

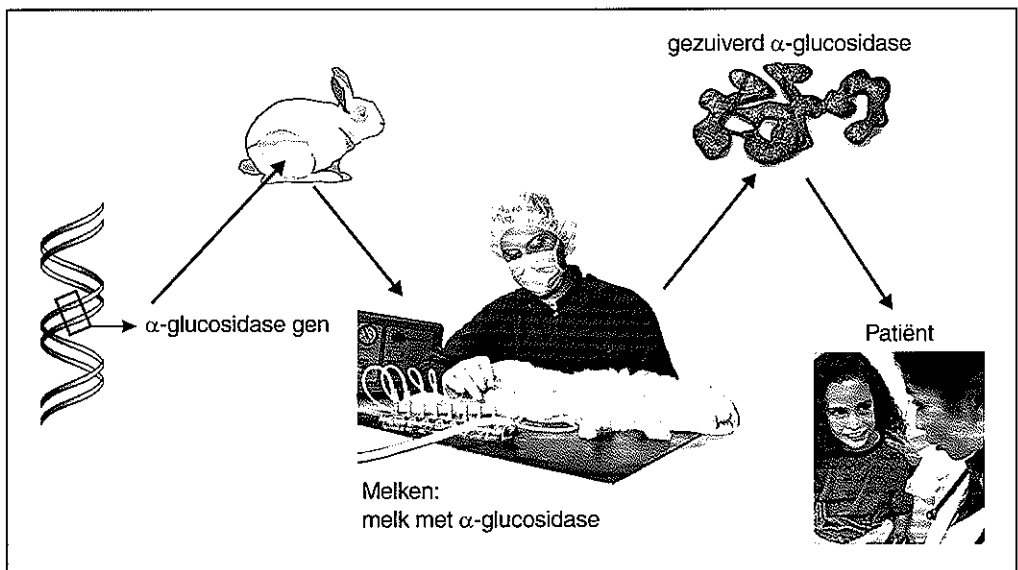
Verworven kennis over de werking van genproducten in ons lichaam kan gebruikt worden om middelen te ontwerpen ten einde niet goed functionerende genproducten te compenseren. Dit gebied van research wordt Farmacogenetica genoemd:

ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen op basis van verkregen kennis van humane genen.

Vandaar dat de farmaceutische industrie geïnteresseerd is, zoals in IJsland, om ziektegenen te isoleren en deze kennis te gebruiken voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Daarnaast kunnen op basis van cellulaire processen producten ontwikkeld worden die fouten corrigeren als de cel ontspoot bijvoorbeeld bij kanker. Ik zal op deze belangrijke toepassing hier niet verder ingaan.

Enzym therapie

Het corrigeren van gebrek aan een eiwit kan ook gebeuren door het desbetreffende eiwit aan te bieden, de zogenaamde enzymtherapie. Een mooi voorbeeld hiervan is de toediening van het eiwit α -glucosidase dat niet of in onvoldoende mate wordt gemaakt bij patiënten met de ziekte van Pompe. Na jaren van onderzoek onder de stimulerende leiding van Arnold Reuser werd het α -glucosidase gen geïsoleerd. De functie van het eiwit werd bepaald en het humane gen werd ingebracht in het genoom van een konijn. Vervolgens wordt het humane eiwit geproduceerd in melk van deze konijnen en uit de melk gezuiverd. Er zijn momenteel klinische trials gaande in het Sophia kindziekenhuis om het aldus geproduceerde eiwit toe te dienen aan ernstig zieke patiënten met de ziekte van Pompe. De trial loopt nu een jaar en de eerste resultaten zijn hoopvol. Dit is een schitterend voorbeeld hoe fundamenteel genetisch onderzoek van een ziektegen kan leiden tot behandeling van patiënten. Toch verwacht ik niet dat enzymtherapie op grote schaal zal en kan worden toegepast. In algemene zin verwacht ik meer van gentherapie. Er zullen nog vele moeilijkheden moeten worden overwonnen alvorens gentherapie op grotere schaal kan worden toegepast. De huidige virussen die als vector worden gebruikt, veroorzaken afweerreacties en het ingebrachte gen zal snel weer worden uitgeschakeld.



Verschillen tussen individuen

Het zal U niet ontgaan zijn dat U verschilt van de andere mensen in deze zaal. Dat wordt veroorzaakt door verschillen in ons DNA: van iedere 1000 basen is er 1 base verschillend tussen U en Uw buurman/buurvrouw. In totaal levert dit 300.000 verschillen op. Deze verschillen zijn vooral belangrijk als ze gevonden worden in

genen. In sommige gevallen zullen ze leiden tot een erfelijke ziekte, zoals eerder besproken. Ook zouden deze verschillen kunnen verklaren waarom het ene individu een grotere kans heeft op bijvoorbeeld Diabetes, of waarom een bepaald geneesmiddel bij de ene patiënt wel werkt en bij de ander niet. Een bekend voorbeeld is de variatie in het gen ApoE, waarbij de ene variant een verhoogde kans geeft op de ziekte van Alzheimer. Een ander voorbeeld is nog niet gepubliceerd materiaal over genetisch onderzoek naar Diabetes en Myocard Infarct. Een bepaalde variatie in het promotergebied van het IGF1 (Insuline Groei Factor 1) gen is gekoppeld aan een verlaagde genexpressie. Het blijkt dat een verlaagd IGF1 niveau gekoppeld is aan een hogere kans op Diabetes. Heeft een Diabetes patiënt een dergelijke variatie dan zal de patiënt bovendien een verhoogde kans hebben op Myocard Infarct.

Pharmacogenomics

Het vinden van dit type verschillen tussen individuen is de basis van het commerciële project van Celera: de volgorde van meerdere sets chromosomen wordt bepaald teneinde variaties tussen individuen te vinden. Genetische verschillen tussen individuen kunnen bepalend zijn voor het succes van een medicijn. Een deel van de mensen zal goed reageren op een medicijn; bij de rest werkt het middel niet of averechts, met als uiterste het overlijden van de patiënt. In Amerika, overlijden jaarlijks ruim 100.000 patiënten ten gevolge van onvoorspelde bijeffecten van medicijngebruik. In Nederland zijn geen exacte cijfers voor handen. De uitdaging aan de farmaceutische industrie is medicijnen te ontwikkelen, die alleen een positieve werking hebben. Om dit doel te bereiken wordt veel verwacht van het eerder genoemde Farmacogenetics en van Pharmacogenomics :

studie naar de verschillen in respons op geneesmiddelen gebaseerd op genetische variatie en m.b.v. genetica voorspellen welk medicijn het goed voor welke patiënt zal doen (medicijnen op maat).

Het betreft hier veelal variaties in genen die betrokken zijn bij het metabolisme van medicijnen. Bijvoorbeeld: de efficiency van en response op clozapine is sterk afhankelijk van welke variant van de 5-hydroxytryptamine receptor aanwezig is bij een patiënt. Het is daarom denkbaar dat in de toekomst een arts eerst een genetisch profiel van één of meerdere genen zal laten maken alvorens hij besluit welke medicatie en welke dosis hij de patiënt zal voorschrijven.

Genetisch risico op hoge bloeddruk

Recent heeft de Amerikaanse onderzoeker Chakravarti de variatie onderzocht in 75 genen die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor hoge bloeddruk. In deze 75 genen werden 874 variaties gevonden waarvan 387 in dat deel van het gen dat codeert voor de desbetreffende eiwitten. Hiervan geeft 54% een aminozuurverandering en dus een eiwitvariant. Het genetisch epidemiologische onderzoek zal zich nu toe spitsen op de vraag welke van deze variaties gekoppeld zijn aan een hoger of lager risico op hoge bloeddruk. Mede op grond hiervan kunnen nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld, al is dat zoals we weten een zeer lange weg.

Levensstijl, "genetic make-up" of het gebruik van medicijnen kunnen een bijdrage leveren aan een verhoogde bloeddruk. Het valt te verwachten dat binnen 10 jaar de genetisch component nader zal kunnen worden gepreciseerd. Met de DNA Chip technologie zullen tien of meer genen met een hoog risico worden onderzocht op

Variaties in genen die betrokken kunnen zijn bij hoge bloeddruk

- Onderzocht werden 75 genen
- 874 variaties (SNPs)
- hiervan 387 in coderend gebied
- 54 % geeft aminozuurverandering

variaties waarvan het effect bekend is. Als we weten wat de risico's zijn, kunnen we preventief te werk gaan en vroegtijdig maatregelen nemen om de ziekte te voorkomen: een deel van de gevonden variaties zal leiden tot advies voor medicatie of aanpassing van levensstijl. Dit is een wezenlijke verandering in de geneeskunde waar nu vooral het accent ligt op het bestrijden van symptomen. Zal onze toekomst verbeteren naar aanleiding van het in kaart brengen van ons DNA? Zeker voor wat betreft medicatie, daar zal de farmaceutische industrie wel voor zorgen. Maar de vraag is wat het effect zal zijn op het individu als het puur een verandering van levensstijl vraagt. Ik ben in algemene zin pessimistisch gezien de ervaringen van de afgelopen jaren: ondanks het bekende risico van roken stoppen mensen niet met roken. Ondanks de wetenschap dat een te hoog lichaamsgewicht gevaarlijk is voor de gezondheid hebben velen hun levensstijl niet veranderd. Integendeel, we worden met z'n allen alleen maar zwaarder.

Waarom is de respons zo laag? Voorspellingen kunnen een verhoogde kans geven op het krijgen van de betreffende conditie voor de hele populatie. Dergelijke kansberekeningen staan vaak ver af van het individu. Het individu is geneigd zijn eigen kansen gunstig en met een laag risico in te schatten. Dit is geheel anders als het een ernstige aandoening betreft, die men kent van een familielid. Stel dat men met dezelfde mutatie een risico van 80% heeft om ook die ziekte te krijgen. Men is dan veel meer bereid de gevolgen te onderkennen en maatregelen te nemen, zelfs al gaat dit zo ver als het verwijderen van beide borsten bij vrouwen die een mutatie hebben in een gen betrokken bij borstkanker.

Testen van het hele genoom

In eerste instantie zullen variaties worden onderzocht in een sub-set van risico genen, maar uiteindelijk zullen we het gehele genoom kunnen testen. Volgens Francis Collins, de Amerikaanse baas van HGP, mag verwacht worden dat de kosten van het bepalen van een compleet genoom met behulp van DNA chip technologie drastisch omlaag gaan. Over 30 jaar zullen de kosten niet hoger zijn dan \$1000. Gezien de mogelijkheden die er in de volgende decennia komen, zullen we ons moeten beraden of en hoe we willen anticiperen op de toekomst via kennis van ons individuele DNA.

Hoewel het al moeilijk is om effecten van genen op zich te begrijpen maakt het samenspel der genen het geheel nog veel complexer. Dit samenspel kan onderzocht worden door expressie profielen te bestuderen met behulp van DNA chips. Effecten van verschillende genen op de expressie van andere genen kunnen daarbij gemeten worden. Er zijn initiatieven in Nederland maar naar mijn idee onvoldoende om internationaal wetenschappelijk mee te kunnen tellen. Dit is gedeeltelijk een kwestie van budget.

Uitgaven aan gezondheidsonderzoek

De uitgaven aan gezondheidsonderzoek zijn in Nederland aanzienlijk lager dan in Engeland of de Verenigde Staten. Tevens zullen de onderzoeksbudgetten in deze landen de komende jaren fors stijgen. Het NIH budget in de VS is de afgelopen twee jaar met 15% per jaar gestegen en het doel is om binnen vijf jaar het NIH budget te verdubbelen. Het percentage van het BNP dat wij nu in Nederland besteden aan wetenschappelijk onderzoek ligt op het niveau van Turkije. Nederland zal op termijn de rekening moeten betalen. Immers innovatie legt de basis voor de toekomst. Zonder nieuwe kennis kunnen we niet competieren en zal de slogan "Nederland kennisland" zeker niet meer op gaan. De oproep van de minister voor investeringen in Biotechnologie zal problemen opleveren. Nederland heeft zijn prioriteiten voor het investeren in kennis helaas anders gesteld dan de ons omringende landen. Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat financiering van wetenschappelijk onderzoek geschiedt uit dezelfde begroting als die voor onderwijs. Heeft minister Zalm meer geld beschikbaar, dan moet de keus gemaakt worden tussen bijvoorbeeld kleinere schoolklassen of meer geld voor onderzoek. U kent de keuze.

Uitgaven gezondheidsonderzoek (% BNP) (Universiteiten en industrie)

Land	Overheid	Industrie/fondsen	Totaal
Nederland	0,9 %	0,7 %	1,6 %
Groot Britannië	1,6 %	1,2 %	2,8 %
VS	2,2 %	2,4 %	4,6 %

Bron: NWO

De grote uitdaging voor de genetica van vandaag is de vertaling van de mogelijkheden die er in ons DNA zitten voor de wetenschappelijk wereld. Op dit moment wordt er door de industrie en vanuit het buitenland getrokken aan talenten die

de universiteiten hier nodig hebben. Vaste banen zijn vrijwel niet beschikbaar en het is bijzonder moeilijk op dit moment goede mensen voor onderzoek te vinden. Steeds meer moeten we in het buitenland werven voor posities, zelfs voor promovendi. Hierdoor worden te weinig Nederlandse onderzoekers opgeleid. Er moeten nieuwe financiële en wetenschappelijke kaders ontworpen worden om veelbelovende wetenschappers op te leiden en te behouden voor de Nederlandse universiteit.

Voorlichting

We hebben een belangrijke rol in de vertaling van de toekomstige DNA technologie naar het algemene publiek. Door gebrek aan voorlichting en daardoor kennis bij het algemene publiek ontstaat er een ongegronde angst over wat de toekomst brengen moge. De nadruk zal daardoor vooral komen te liggen op mogelijke negatieve effecten en niet op de vooral positieve kanten. Ik herinner me een interview in het programma NOVA naar aanleiding van het vinden van het gen voor het fragiele X syndroom: Maartje van Wegen begon niet met de vraag wat dit voor positieve consequenties had voor families met fragiele X patiënten, maar startte met de vraag of dit nu het begin was van het creëren van supermensen. Om nog maar te zwijgen over het Duitse woord "Übermensch".

Wij hebben allen als taak continu het publiek voor te lichten en onze kennis over te dragen. Misschien is het mogelijk om speciale aandacht aan deze voorlichting te bieden in een nieuw museum (Asklepion) dat volledig gewijd is aan de gezondheid van de mens. Dit nieuwe museum wordt in Rotterdam geopend in februari 2001. De nieuwe ontwikkelingen gaan zeer snel: voor veel wetenschappers uit het veld gaat het reeds te snel; laat staan voor buitenstaanders.

Wat is de rol van de Klinische Genetica binnen het EMCR?

Het initiatief is genomen om genetische counselors te laten participeren op de poliklinieken van een aantal afdelingen van het EMCR (Erasmus Medisch Centrum Rotterdam). De komende jaren zal het aantal gezamenlijke speekuren toenemen en dit biedt een uitstekende mogelijkheid voor kruisbestuiving van deelnemende klinici. De gezamenlijke speekuren kunnen een start zijn voor genetisch onderzoek en vormen dan een uitstekende brug tussen de kliniek en het laboratorium. Het genetisch laboratorium kan de infrastructuur en expertise leveren om geïnitieerd genetisch onderzoek te faciliteren. De huidige faciliteiten zullen daarvoor worden uitgebreid.

Binnenkort start het GRAND (Growth and Development study Rotterdam) onderzoek waarin gedurende een periode van 20 jaar 10.000 kinderen uit Rotterdam al van voor de geboorte uitgebreid zullen worden gevolgd. Binnen deze studie zal ook genetisch onderzoek worden uitgevoerd. Klinische afdelingen zullen gedurende lange tijd de kinderen volgen en zodoende duidelijk fenotypische kenmerken vastleggen. Tevens zullen genetische varianten worden onderzocht. Dit uitgebreide populatie onderzoek biedt mogelijkheden om de invloed van genetische en omgevings factoren te bestuderen. Daarbij moet worden opgemerkt dat in Rotterdam 50% van de nu geboren baby's geboren wordt uit allochtone ouders. Dit geeft een extra dimensie aan het GRAND onderzoek.

Naast patiëntenzorg en fundamenteel onderzoek moet de Genetica een grotere plaats krijgen in het onderwijs aan de studenten. Gezien de enorme nieuwe mogelijkheden van de genetica krijgt de toekomstige arts nog meer dan nu te maken met de genetica. Het huidige onderwijs aan studenten is gezien de ontwikkelingen onvoldoende. Niet alleen voor studenten, ook voor specialisten in opleiding, zal meer tijd beschikbaar moeten komen voor opleiding in de genetica. Ik zou mij kunnen voorstellen dat gedurende drie maanden van de specialisten opleiding ruimte wordt geschapen voor een basisvorming in de klinische genetica. Het onderkennen van een genetische afwijking als oorzaak van een aandoening hoort een vast onderdeel te vormen van het diagnostisch pallet.

Door de snelle ontwikkelingen is het niet verwonderlijk dat huidige artsen een grote achterstand hebben. Illustratief hiervoor is het volgende: toen een huisarts uit Delft met pensioen ging, maakte hij een lijst op van alle genetische aandoeningen die hij in zijn praktijk was tegen gekomen. Deze gegevens presenteerde hij op een bijeenkomst van de Nederlandse Antropogenetische Vereniging. Het was een indrukwekkende lijst, maar nog indrukwekkender was dat collega's naar aanleiding van zijn studie verklaarden nooit genetische aandoeningen te zien in hun praktijk. Er zal veel gedaan moeten worden aan nascholing, maar de VSOP die opkomt voor de belangen van ouders en patiënten, vindt het in de dagelijkse praktijk veel te langzaam verlopen.

Een van de goede onderwijsinitiatieven is het Master of Science programma dat wordt opgezet en dit jaar van start gaat. Dit programma biedt gemotiveerde en getalenteerde medische studenten gelegenheid om onderzoekservaring op te doen tijdens de reguliere medische opleiding. Talent moet de mogelijkheden krijgen om zich optimaal te ontplooiën. Dit programma biedt een uitgelezen kans om bruggen te slaan tussen het fundamentele onderzoek en de patiëntenzorg.

Uiteindelijk is het doel:

het optimale voor de toekomst uit ons DNA halen.

Mijnheer de Rector, geachte aanwezigen,

Aan het eind van mijn oratie gekomen wil ik enkele personen en instellingen bedanken aan wie ik veel te danken heb en met wie ik in de toekomst graag zou willen blijven samenwerken. Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit heeft zijn goedkeuring verleend aan het instellen van een bijzondere leerstoel Moleculaire Genetica van Erfelijke Ziekten. Het bestuur van de Stichting Klinische Genetica Rotterdam heeft het initiatief genomen voor deze leerstoel en ik wil beide besturen bedanken dat zij mij de leerstoel hebben toevertrouwd. Ik zal mij in deze spannende tijd in het post Humane Genoom Project tijdperk maximaal inzetten om de mij opgedragen taak naar beste kunnen uit te voeren.

Mijn eerste schreden op het wetenschappelijk onderzoek heb ik gezet onder Professor Gruber, mijn helaas overleden leermeester, en onder Dr. AB. Beste Geert, jouw consciëntieuze werkwijze gecombineerd met een noordelijke nuchterheid hebben de basis voor mijn wetenschappelijk werkwijze gelegd.

Na een aanvankelijk onderzoek met bacteriën, maakte ik via een verblijf in Engeland kennis met humane virussen bij Professor Van der Eb. Beste Lex, ik heb goede herinneringen aan je lab waarin je op een schijnbaar achteloze wijze een groep jonge honden tot wetenschappelijk grote hoogte wist te enthousiasmeren.

Hierna was het tijd om de overstap te maken naar de humane genetica en ik was bijzonder blij met de overgang naar de groep van professor Galjaard. Ik was al aangenomen terwijl ik dacht dat het sollicitatiegesprek nog moest beginnen, maar ik was ook bijna weg voordat ik er erg in had. Toen ik deze maand telefonisch contact had, wenste hij mij veel sterkte met mijn afscheidsrede. Beste Hans, was dat soms een Freudiaanse verspreking? Ik ben je heel dankbaar voor de steun die je mij gaf om te beginnen op de 24^e verdieping en de ruimte die je mij geboden hebt voor mijn wetenschappelijke ontplooiing. Ik weet hoe verliefd je bent op het wetenschappelijk onderzoek, terwijl je je ondertussen bezig moet houden met andere noodzakelijke klussen.

Onderzoek is een teamsport en alleen was het nooit gelukt. Door de jaren heen heb ik het voorrecht gehad om met een groot aantal getalenteerde onderzoekers samen te werken binnen het Instituut en de Stichting Klinische Genetica, en de afdeling Celbiologie en Genetica. Veel van het aangehaalde werk zou ondenkbaar zijn zonder hun bijdragen. Hierbij dank ik allen van de Klinische Genetica zowel in de hoogbouw als aan de Westzeedijk. Wees niet boos als ik uw naam niet heb genoemd: het zouden er teveel zijn geworden. Toch wil ik nog één persoon noemen, Danielle Majoor, die aan de basis heeft gestaan van mijn onderzoek naar het fragiele X syndroom. Mijn vraag is: Danielle, wanneer ga jij promoveren?

Voorts zou ik de groepen van het EMCR willen bedanken met wie ik in de afgelopen jaren heb samengewerkt. Met Dr. Van de Wetering van de afdeling Psychiatrie, Dr. Van Swieten van de afdeling Neurologie, met Professor Grootegoed en Dr. Themmen van de afdeling Endocrinologie en Voortplanting, met Professor Hovius en Dr. Vermeij-Keers van de afdeling Plastische Chirurgie en recentelijk met Professor Pols van Inwendige Geneeskunde en Professor Tibboel van de afdeling Kinderheeskunde. Neem me niet kwalijk als ik iemand vergeten ben. Ik wil één groep

nog speciaal met name noemen: de afdeling Epidemiologie van professor Hofman, en dan in het bijzonder Dr. Van Duijn. Beste Cock, samenwerken in onze genetische epidemiologie unit is bijzonder inspirerend en ik verwacht nog veel van de samenwerking tussen de Epidemiologie en de Klinische Genetica.

Natuurlijk zijn er ook belangrijke samenwerkingen met groepen buiten deze Universiteit. De inbedding van het onderzoek binnen de onderzoeksschool MGC en recentelijk de toponderzoeksschool CBG is van grote waarde. Met name was en is de samenwerking met professor Van Ommen van bijzondere aard. De samenwerking met Dr Smits neemt een speciale plaats in in het fragiele X onderzoek. Beste Arie, ik hoop dat je nog tijd overhoudt voor onze samenwerking. Als laatste wil ik noemen mijn bijzondere band met David Nelson en Steve Warren.

Huisartsen dragen vaak hun steentje bij aan wetenschappelijk onderzoek. Ik wil in de persoon van Dr Sniijders de huisartsen bedanken voor hun bijdrage.

Tenslotte wil ik mijn ouders danken voor de mij geboden kansen, al mag mijn vader deze dag niet meer meemaken.

Mijn allerlaatste dankwoord gaat vanzelfsprekend uit naar mijn vrouw Hennie en mijn zoons Remko, Tom en Martijn. Hennie is nog nieuwsgieriger dan ik over wat er in de wetenschappelijke wereld gebeurt. Hennie bestookt mij altijd tot het uiterste met vragen net zolang tot ik het antwoord verschuldigd moet blijven. Hennie heeft mij altijd gesteund, ook als ik het thuisfront weer alleen moest laten en ik heb NOOIT een onvertogen woord gehoord. Zo'n vrouw, die ook de wetenschappelijke interesse met mij deelt, is alles wat ik wensen kan.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Bijvoet AG, Van Hirtum H, Kroos MA, Van de Kamp EH, Schoneveld O, Visser P, Brakenhoff JP, Weggeman M, van Corven EJ, van der Ploeg AT, Reuser AJ (1999). Human acid alpha-glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II. *Hum Mol Genet* 8:2145-2153.
2. Chiurazzi P, Pomponi MG, Willemsen R, Oostra BA, Neri G (1998). In vitro reactivation of the FMR1 gene involved in fragile X syndrome. *Hum Mol Genet* 7: 109-113.
3. Dunham I, Shimizu N, Roe BA, et al (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 402:489-495.
4. Fleischmann RD, Adams MD, White O, Clayton RA, Kirkness EF, Kerlavage AR, Bult CJ, Tomb JF, Dougherty BA, Merrick JM, et al. (1995). Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 269:496-512.
5. Halushka MK, Fan JB, Bentley K, Hsie L, Shen N, Weder A, Cooper R, Lipshutz R, Chakravarti A. (1999). Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nat Genet* 22:239-247.
6. Houwen RH, Baharloo S, Blankenship K, Raeymaekers P, Juyn J, Sandkuijl LA, Freimer NB (1994) Genome screening by searching for shared segments: mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 8:380-386.
7. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joosse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenberg T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JBJ, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, Van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393:702-705.
8. Kooij RF, Willemsen R, Oostra BA (2000) Fragile X syndrome at the turn of the centuries. *Molecular Medicine Today* in press.
9. OMIM: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
10. Oostra BA (1998). Trinucleotide diseases and instability. Springer Verlag, Berlijn.
11. The *C. elegans* Sequencing Consortium. (1998). Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science* 282:2012-2018.
12. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witterman JCM, Testers L, Hofman A, Lamberts SWJ, Oostra BA, Pols HAP, van Duijn CM (2000). Association between a polymorphism in the gene for insulin-like growth factor-I, body height, diabetes and myocardial infarction. Submitted.
13. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP, Eussen BE, Van Ommen GJB, Blonden LAJ, Riggins GJ, Chastain JL, Kunst CB, Galjaard H, Caskey CT, Nelson DL, Oostra BA, Warren ST (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65:905-914.
14. Wildhagen M (1999). Cost and effects of genetic screening with application to cystic fibrosis and fragile X syndrome. Thesis Erasmus University, Rotterdam.
15. Willemsen R, Anar B, Otero YD, de Vries BB, Hilhorst-Hofstee Y, Smits A, van Looveren E, Willems PJ, Galjaard H, Oostra BA (1999). Noninvasive test for fragile X syndrome, using hair root analysis. *Am J Hum Genet* 65:98-103.