



## GRENZELOZE GENEN

PROF. DR. ROBERT M.W. HOFSTRA

---

**GRENZELOZE GENEN**

Oplage 750  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Canon Business Services

## **GRENZELOZE GENEN**

**REDE**

Uitgesproken ter gelegenheid van het  
aanvaarden van het ambt van hoogleraar  
met als leeropdracht Humane Genetica  
aan het Erasmus MC, faculteit van  
de Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 3 juli 2015

door

**PROF. DR. ROBERT M.W. HOFSTRA**

ISBN 978-94-914-6224-5

© Grenze-loze genen, oratiereeks Erasmus MC  
3 juli 2015

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vee-veelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912<sup>j</sup>. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Meneer de Rector Magnificus,  
zeer geachte dames en heren,*

Graag wil ik u voorstellen aan de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus MC Universitair Medisch Centrum.

Het medisch specialisme Klinische Genetica houdt zich bezig met erfelijkheidsvoorlichting en onderzoek naar erfelijke ziektes en aangeboren afwijkingen.

**Wie komen met vragen over erfelijkheid bij ons?**

Al het prenatale erfelijkheidsonderzoek, d.w.z. het onderzoek naar chromosomale afwijkingen, gebeurt binnen onze afdeling. Indien een afwijking wordt geconstateerd komen de toekomstige ouders langs voor een gesprek om te horen wat er is gevonden en wat dit vooral voor het kind en eventueel de familie betekent. Een dergelijk gesprek noemen we genetische counseling. Ook gebeurt dat als er tijdens de zwangerschap op een prenatale echo een afwijking is gevonden.

Verder onderzoeken we kinderen met een aangeboren afwijking. Dit kan zijn een lichamelijke beperking of een spierziekte, maar ook kan het gaan om een geestelijke handicap. De grootste – nog steeds groeiende groep – die we zien zijn volwassenen met een mogelijk erfelijke vorm van kanker. Denk aan erfelijke borst- of darmkanker. Een andere groeiende groep is de groep met hart- en vaatziekten. Behalve patiënten zien we ook veel mensen die niet ziek zijn, maar die wel vragen hebben over ziekten die in de familie voorkomen. Wat is de kans op het krijgen van een kind met bijvoorbeeld cystische fibrose als een nichtje de ziekte heeft; of krijg ik nu ook borstkanker omdat mijn moeder het heeft?

Deze laatste voorbeelden geven ook de unieke status van onze afdeling aan: het gaat veelal niet alleen om de patiënt maar om de hele familie inclusief de patiënt.

De afdeling houdt zich dus bezig met patiëntenzorg, maar we geven natuurlijk ook onderwijs, leiden mensen op en doen wetenschappelijk onderzoek. Deze taken zijn ondergebracht bij drie secties, te weten de sectie erfelijkheidsvoorlichting, de sectie laboratoriumdiagnostiek en de sectie onderzoek.

Bij de sectie erfelijkheidsvoorlichting, die wordt geleid door Robert Jan Galjaard, werken medisch specialisten, genetisch consulenten en artsen al dan niet in opleiding tot medisch specialist. Zij zien alle patiënten en veelal hun families. Ze doen lichamelijk onderzoek, zetten onderzoek uit in het laboratorium of bij andere medisch specialisten, vragen gegevens op van de patiënten en van zijn of haar familieleden. Aan de hand van alle verzamelde gegevens en vaak een gedegen literatuuronderzoek wordt een diagnose gesteld. Deze klinische medewerkers worden bijgestaan door een grote groep mensen, waaronder speciaal opgeleide psychologen, een secretariaat, de poli-medewerkers, het planningsteam, de kwaliteitsmensen, het genesissteam, de ICT-ondersteuning, en de fotografie.



Figuur 1: Medewerkers sectie erfelijkheidsvoorlichting

De meest mensen komen met zeer complexe vraagstukken die specialistische expertise behoeven. We kennen meer dan 7000 verschillende erfelijke aandoeningen die veelal zeldzaam zijn, heel variabel kunnen zijn wat betreft hun klinisch kenmerken en vaak ook nog kunnen overlappen. Behalve de aanvrager(s) nemen we ook de familie mee in ons onderzoek.

Behalve ingewikkeld kan het geestelijk voor de patiënt ook erg zwaar zijn, daarom staan we mensen, waar nodig, ook psychologisch bij.

Dat het soms ingewikkelder is dan wordt gedacht wil ik illustreren aan de hand van een voorbeeld. Ik sprak laatst iemand bij wie een erfelijke, levensbedreigende ziekte in de familie voorkomt. Zij maakte zich absoluut geen zorgen omdat haar door de behandelend arts was verteld dat de ziekte zich alleen in de mannelijke lijn zou presenteren. Een geslachtsgebonden ziekte dus. Maar van deze ziekte is helemaal geen geslachtsgebonden vorm bekend. Ze had dus een totaal verkeerd idee over haar kansen op de ziekte. Verkeerde voorlichting kan dramatische gevolgen hebben. Doorverwijzen naar de klinische genetica wordt nog te vaak niet gedaan omdat helaas veel behandelaars denken zelf genoeg kennis in huis te hebben om mensen aan te kunnen geven wat hun risico's zijn.

Het goed voorlichten is cruciaal, aangezien het kan gaan om leven of dood. En het gaat heel vaak niet alleen om de patiënt maar ook om zijn of haar nageslacht en zijn of haar directe familie.

Niet voor niets is dit een apart specialisme geworden. Het vraagt veel verdieping en expertise in een zich snel ontwikkelend veld.

De ziektes waarvoor mensen bij ons kunnen komen zijn ziektes die veelal veroorzaakt worden door een chromosomale afwijking of door mutaties in één gen. Denk bijvoorbeeld aan erfelijke borstkanker of cystische fibrose. Dit laatste noemen we monogeen. Voor monogene aandoeningen kunnen we goede voor de mensen bruikbare inschattingen maken wat betreft hun risico's.

We beperken de counseling nog tot de monogene aandoeningen. Het is nog niet goed mogelijk om de meer complexe genetisch aandoeningen goed te counsellen. Dit zal in de toekomst zeker gaan veranderen en de klinische genetica moet hier zeker aandacht aan gaan geven.

Onderwijs en opleiding vallen ook onder deze sectie. Uitleggen wat erfelijkheid is en hoe dit goed over te brengen is een vak apart.

Het is essentieel dat de geneeskundestudenten van de toekomst goed zijn onderwezen in de genetica en weten wat erfelijkheid is, wat je zelf kun doen en wat moet worden doorverwezen naar de klinische genetica. En voor wie kiest voor het vak klinische genetica verzorgen we de opleiding tot medisch specialist, tot klinisch geneticus en dat doen we ook voor hen die genetisch consulent, of verpleegkundig specialist willen worden.

Omdat, zoals u hopelijk duidelijk zal worden uit mijn verhaal, ons vak steeds meer verweven gaat worden met het gewone leven, zou eigenlijk iedereen de basiskennis moeten hebben van de mogelijkheden maar ook de onmogelijkheden, dus de grenzen, van de klinische genetica.

Een tweede belangrijke pijler van de afdeling is het diagnostisch laboratorium. Tegenwoordig het 'laboratorium voor genoomdiagnostiek' genoemd.



Figuur 2: Medewerkers diagnostisch laboratorium

Het bestaat uit laboranten en stafleden, en ook zij worden bijgestaan door een grote groep van mensen voor onder andere secretariële ondersteuning en door kwaliteitsmedewerkers, maar ook door de mensen van de spoelkeuken, ICT, inkoop etc. Aansturing van de staf die verantwoordelijk is voor het beleid gebeurt door Lies Hoefsloot. Het runnen van het diagnostisch lab gebeurt door de lab-managers Wout Deelen en Ton de Wit en de hoofdanalisten, dit alles onder verantwoordelijkheid van Arjen Lakerveld.

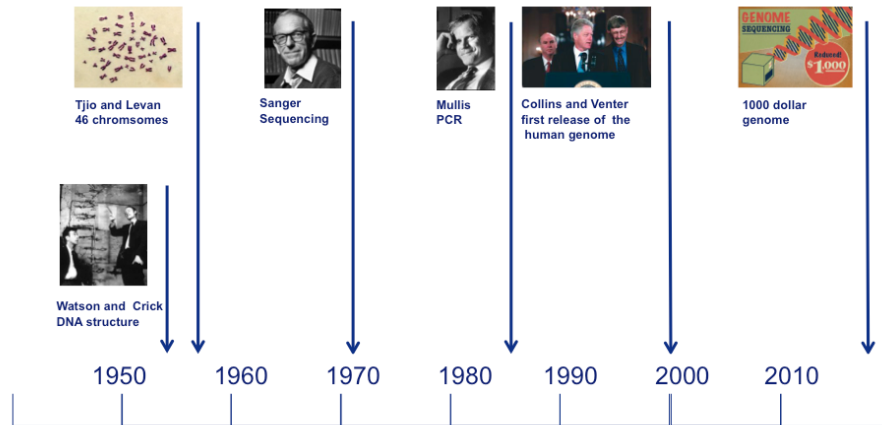
De mensen uit ons laboratorium zoeken naar de oorzaak van erfelijke ziekten. Dat kan zijn, het hebben van een chromosomale afwijking, maar ook kan het een kleine verandering in het DNA zijn of een slecht functionerend enzym of een metabole afwijking.

Ons laboratorium is een van de grootste in zijn soort in Nederland en zeker een van de snelst veranderende diagnostische laboratoria van ons ziekenhuis.

Om u een idee te geven: in 1953 publiceerden Watson en Crick de dubbele helixstructuur van het DNA en sinds 1956 weten we dat de mens 46 chromosomen heeft. Het was in 1959 toen werd aangetoond dat het aanwezig zijn van drie kopieën van chromosoom 21 de oorzaak is van Down syndroom. En in 1977 liet Sanger zien hoe we de DNA-volgorde konden bepalen. Na de uitvinding van het sequensen duurde het ongeveer 20 jaar en kostte het ruim 3 miljard dollar om de volgorde van het menselijke DNA bijna volledig te bepalen. Het eerste genoom is dus een kleine 15 jaar geleden in kaart gebracht. Nu, 15 jaar later, kunnen wij voor een paar duizend euro in ons eigen centrum de hele DNA-volgorde van een persoon zelf bepalen. De veranderingen in het vak zijn echt enorm. Dit vraagt van het laboratorium een grote flexibiliteit.

Wat bedoel ik hiermee: een jaar of vijf geleden werden erfelijke eigenschappen/genen stuk voor stuk onderzocht. Nu onderzoeken we grote groepen van genen of zelfs alle ruim 22.000 menselijke genen in één experiment. Dit laatste noemen we exoom sequensen. Meer algemeen noemen we alles wat met de nieuwe sequens apparatuur gebeurt next generation sequencing. Het daadwerkelijk sequensen gebeurt in de Genomics groep van de Biomics faciliteit onder leiding van Wilfred van Ijcken.

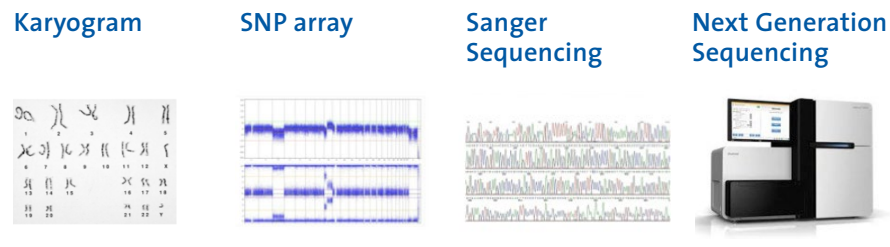
Next generation sequencing voeren we momenteel uit voor ongeveer 10-20% van alle patiënten die bij ons komen. Met next generation sequencing zijn hele kleine veranderingen goed te vinden. Sommige grotere afwijkingen zoals translocaties en duplicaties of deleties kunnen we er nog niet goed mee aantonen.



Figuur 3

De beste manier om translocaties te vinden, d.w.z. twee chromosomen die verplaatst en met elkaar verbonden zijn, is nog steeds het analyseren van de chromosomen, dit noemen we karyotyperen.

En ook voor het vinden van meer of minder kopieën van een groot stuk DNA maken we geen gebruik van next generation sequencing maar van zogenaamde SNP arrays. Deze proeven worden door het laboratorium van André Uitterlinden uitgevoerd. De SNP arrays vormen samen met de karyogrammen een belangrijk deel van ons werk.



Figuur 4

Verder wordt nog enorm veel sequenswerk verricht op de 'ouderwetse manier: het Sanger sequensen'. Want als we weten welk gen verantwoordelijk is, zoals in de monogene aandoeningen waar ik het eerder over had, hoeven we niet alle genen te bekijken.

Wel zijn er de afgelopen jaren een aantal verschuivingen geweest. Zo zien we dat een groot deel van de karyogrammen is vervangen door microarrays. Maar ook zien we dat de arrays weer worden vervangen door next generation sequencing. En dit zal verder evolueren de komende jaren.

Wanneer maken we nu gebruik van next generation sequencing t.b.v. diagnostiek vraagt u zich misschien af? Dat gebeurt als er voor dat ziektebeeld of heel veel genen kandidaat zijn, of als we het niet weten. Next generation sequencing is dus vooral voor die gevallen waar we vroeger niet veel voor konden doen. Het is dus vooral een sterke verbetering van onze diagnostiek, hetgeen resulteert in zo'n 20% meer diagnoses in die groep.

De vraag naar deze nieuwe vorm van diagnostiek groeit. Dit jaar worden er door ons 800 genpakketten geanalyseerd wat goed is voor de analyse van ongeveer 250.000 genen, en zullen we 1500 exomen draaien wat staat voor 33 miljoen genen. De vraag zal alleen maar toenemen, en of we aan deze vraag gehoor kunnen geven hangt vooral af van de financiële ruimte die we krijgen vanuit het ziekenhuis.

Het next generation sequensen is niet zonder problemen. Omdat we zoveel genen sequensen genereren we enorme hoeveelheden data.

Om een voorbeeld te geven: ons DNA bestaat uit ongeveer 6 miljard bouwstenen en iedereen, ook u, heeft ongeveer drie miljoen varianten in uw DNA waarvan de meesten met een zekere regelmaat voorkomen. We denken daarom dat die varianten geen ernstige ziekten veroorzaken. Maar naast deze varianten zien we ook bij iedereen 25.000 à 30.000 onbekende varianten. Van die 25.000 à 30.000 onbekende varianten liggen er zo'n 160 in genen. Circa 100 varianten geven een kleine verandering van een eiwit doordat een van de bouwstenen, een aminozuur, verandert. Onder deze veranderingen zijn ook 5-8 mutaties die u drager maker van een recessieve aandoening. Elf varianten zorgen voor een verkort eiwit of helemaal geen eiwit, ongeveer drie zorgen voor een eiwit waar een stukje uit ontbreekt of juist te veel is en gemiddeld hebben we allemaal één nieuwe mutatie in onze genen die niet aanwezig is bij de ouders. Als een patiënt komt met een vraag over een ernstige ziekte is dus de vraag welke van deze varianten is nu echt betrokken bij de ziekte?

De consequentie van een verkeerde uitslag kan enorme gevolgen hebben. Denk aan ouders die de uitslag willen gebruiken om al dan niet een zwangerschap af te laten breken, of aan vrouwen die voordat er kanker is opgetreden al hun borsten willen laten weghalen in verband met een erfelijke borstkankermutatie. Het kan gaan over leven en dood. Fouten kunnen we ons dus niet permitteren.

Dit brengt mij gelijk bij een tweede taak van het laboratorium namelijk het opleiden van laboratoriumspecialisten. Dit is een 4-jarige opleiding die mensen gedegen voorbereidt op hun taak. Maar dat geldt natuurlijk ook voor de laboranten die worden opgeleid.

En natuurlijk maken ook wij fouten, maar door onze opleiding en door mee te doen aan kwaliteitsrondes, maar zeker ook door onze samenwerkingsverbanden en door het delen van kennis en informatie met anderen uit het vak beperken we het aantal fouten tot een minimum. Diagnostiek vraagt om een speciale manier van werken, één die niet te vergelijken is met basaal onderzoek. Dit laatste wordt nogal eens vergeten.

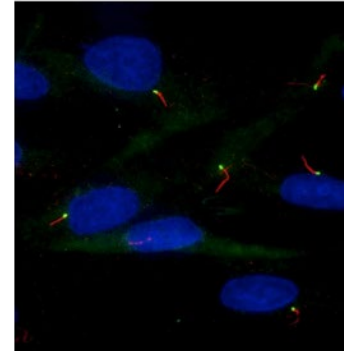
Diagnostische exome of genome sequencing voor erfelijke aandoeningen hoort thuis binnen de klinische genetica

Helaas vinden we ook vaak varianten die heel waarschijnlijk ziekteveroorzakend zijn maar waarvan we het niet zeker weten. Het liefst zouden we dan extra proeven doen om deze varianten te testen. Ik bedoel daarmee dat we de afwijkende eiwitten zelf zouden willen maken en willen kijken hoe die eiwitten werken in vergelijking met een normaal eiwit. Die vraag leeft al heel lang en daarom hebben we twee jaar geleden een extra groep toegevoegd aan ons diagnostisch laboratorium, te weten de functionele unit. Deze staat onder leiding van Frans Verheijen. In deze unit wordt dus diagnostisch functioneel onderzoek verricht.

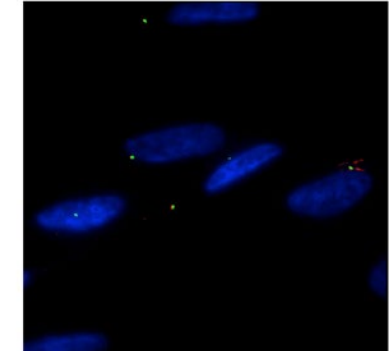
Dat betekent niet dat we ons niet al eerder bezighielden met functioneel werk. Functioneel onderzoek werd al verricht in onze enzym- en metabole units.

In de enzym-unit wordt in weefsel van patiënten gekeken naar het functioneren van een eiwit. Dit kan zonder dat bekend is of er een afwijking is. Het vinden van een eiwit afwijking geeft aan welke ziekte het is en het is tevens een aanwijzing over welk gen betrokken is bij de aandoening. Behalve dat we naar eiwitten kijken is het ook mogelijk naar cellen of celstructuren te kijken. Recent kunnen we bijvoorbeeld ook vaststellen of er een afwijking is in cilia van een patiënt.

Gezonde fibroblasten



Fibroblasten van een Meckel patiënt



Figuur 5: De analyse van cilia in een controle cellijn en in een Meckel patiënt

Vrijwel iedere cel heeft een soort van uitloper, een cilium die we goed kunnen analyseren. Er zijn heel veel ziekten die worden veroorzaakt door een afwijking in dit onderdeel van de cel. Door dus cilia goed te analyseren kunnen we ziekten opsporen die een defect hebben aan dit organel. Als we weten dat het om een cilium afwijking gaat kunnen we daar weer het gen bij zoeken.

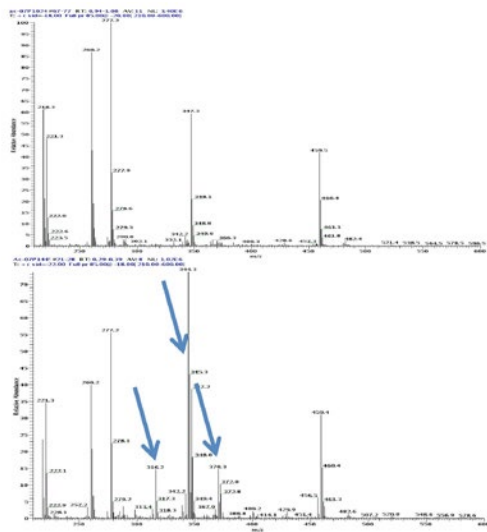
In de metabole unit wordt gekeken naar kleine moleculen en de aan/of afwezigheid hiervan; denk bijvoorbeeld aan aminozuren.

Binnenkort voegen we aan ons pakket een metabolomics-screen toe voor onbegrepen ziektebeelden. Dit betekent dat we in weefsel, bloed of urine van een patiënt gaan kijken of het metabolietenpatroon afwijkt. Zo ja, dan kan ook dit helpen een ziekte vast te stellen en een erfelijk defect te vinden.

We zouden dit indirecte functionele analyse kunnen noemen. Lastig bij deze analyses is dat je weefsel van de patiënt nodig hebt.

Het nieuwe element dat we nu hebben toegevoegd is 'directe functionele analyse'. Dat wil zeggen dat we nu ook het afwijkende eiwit of gen zelf maken en analyseren zonder dat we het weefsel van de patiënt nodig hebben. We kijken dus of de aangebrachte afwijking tot een verlies van functie leidt. Dat doen we in cellijnen en binnenkort ook in zebrafissen. Dus van screenend naar gerichte, mutatie- of gen specifieke diagnostiek. Als je dus een variant of een gen vindt dat je niet begrijpt maar wel verdacht vindt kun je op deze wijze extra bewijs krijgen voor het wel of niet betrokken zijn bij de ziekte.





Figuur 6: Een voorbeeld van een metabole analyse. Boven) Een normale Acylcarnitine test. Onder) Een Acylcarnitine test van een MCAD patient

Dit type werk, het koppelen van genetische analyse zoals next generation sequencing aan het functionele karakteriseren van onbekende varianten en genen in een diagnostische setting, is uniek en hiermee zijn we de eerste in Nederland. Wel kost het meer tijd dan de andere laboratoriumverrichtingen die we doen, maar dat weegt zeker op tegen de meerwaarde van de analysis.

Ons lab wordt dus meer functioneel en dat is denk ik ook wat wij als klinische genetica moeten doen. Ik vind dat de klinische genetica moet investeren in het functioneel onderzoeken van de gevonden varianten in een diagnostische setting. Tot nu toe was het vooral de goedwillende basale onderzoeker die, als zij of hij tijd had, een proefje deed voor de diagnostiek. Daar moeten we van af.

Helaas kunnen we dit maar voor een beperkt aantal ziektebeelden doen, maar als iedereen in ons vak een aantal ziektebeelden zou opnemen in hun pakket zou dit al een enorme stap zijn.

De klinische genetica kan niet zonder functionele read-out van DNA varianten

Al dit functionele werk doen we voor de hoogrisico genen en vrijwel uitsluitend voor veranderingen in de genen, in de erfelijke factoren dus. Het overgrote deel van ons DNA, zo'n 97 %, is geen gen en zorgt niet voor de aanmaak van een eiwit. En de meeste varianten zitten in die 97%. Waar we naar kijken is dus maar het topje van de ijsberg.

Wat de functie is van die 97% is nog grotendeels onbekend. Dit wordt zeker één van de grote uitdagingen voor de komende decennia.

Ik hoop dat ik duidelijk heb gemaakt dat op technisch gebied het sequensen van al ons DNA in een goed uitgerust laboratorium niet echt een probleem meer is.

Het probleem of beter gezegd de uitdaging is het interpreteren van de sequensdata en het koppelen van de data aan klinische parameters. Goede interpretatie vraagt een multidisciplinaire aanpak waarbij zowel klinische, bio-informatische als functionele data nodig zijn. Ook samenwerken met andere centra is enorm belangrijk en ik ben dan ook erg blij met de goede samenwerking met onze Leidse collega's. Samen optrekken helpt beide afdelingen een grote stap vooruit te maken.

Maar misschien het allerbelangrijkste is data-sharing. We moeten onze data delen als we echte stappen willen maken.

Als wij van een heel zeldzame ziekte een variant vinden in één familie en ik zou weten dat bijvoorbeeld ook in Indonesië en Brazilië in vergelijkbare families een mutatie in hetzelfde gen aanwezig is, dan weet ik ook dat de kans een stuk groter is dat we het juiste gen hebben gevonden. Hoe meer data beschikbaar zijn, hoe meer we kunnen wegstrepen en DNA-varianten kunnen aanmerken als ziekteverwekkend. En dat moet regionaal. Dit omdat sommige varianten alleen voorkomen in bepaalde delen van het land en elders niet of veel minder. En natuurlijk heb je ook varianten die alleen in Nederland voorkomen dus moeten ook nationale en internationale data worden verzameld.

Tot op heden is dit nog nauwelijks georganiseerd. Ik weet dat genetische data veel privacygevoeligheden kent. Bovendien is er veel angst om data te delen. Overal worden risico's gezien en dit is niet volledig onterecht, maar ik denk echter dat de meerwaarde van data-sharing zeker de risico's overstijgen.

Ook ben ik er van overtuigd dat de patiënten geen moeite zullen hebben met het delen van data want dit komt een betere diagnostiek maar ook het onderzoek alleen maar ten goede. Hier liggen unieke kansen - voor het Erasmus MC - maar misschien wel belangrijker voor de patiënt.

DATA-sharing is een must



Figuur 7: Sectie onderzoek

Een derde pijler van de afdeling is het basale onderzoek. Deze groep wordt aangestuurd door Rob Willemsen.

Het wetenschappelijk onderzoek van de afdeling richt zich voor een deel op het genetisch ontrafelen van ziektes. Een groot deel van het werk richt zich op het functioneel karakteriseren van de gevonden afwijkingen. De functionele testen doen we in celmodellen maar ook in zebrafissen en muizen. Dit onderzoek geeft het nodige inzicht in het ziekteproces, want veelal zal pas als we het ziekteproces op cellulair niveau begrijpen, serieus nagedacht kunnen gaan worden over een therapie.

En dat laatste, werken aan een therapie gebeurde en gebeurt nog steeds op onze afdeling. Denk bv. aan de therapie voor de ziekte van Pompe maar ook voor Fragiele X en FXTAS.

Het klinkt misschien vrijwel hetzelfde als wat ik net vertelde over het diagnostische laboratorium en dat klopt. We proberen in het basale onderzoek veelal zaken uit te zoeken die in de kliniek weer bruikbaar zijn. Ons onderzoek is dus ook de broedkamer van de kliniek.

Het heeft bijvoorbeeld geresulteerd in DNA-diagnostiek voor – door de afdeling geïdentificeerde genen – het fragiele X syndroom, tubereuze sclerose en de ziekte

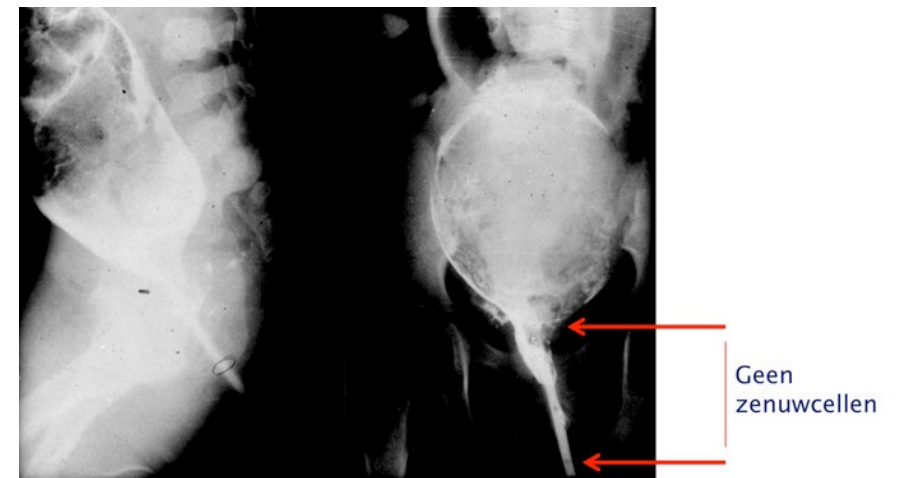
van Pompe en het gebeurt nu nog steeds, bv. voor de genen die betrokken zijn bij het ontwikkelen van aneurysma's, de ziekte van Hirschsprung, de ziekte van Parkinson en specifieke neuronale migratiestoornissen in het brein bij kinderen. Maar ook heeft het geresulteerd in de huidige therapie voor de ziekte van Pompe, onderzoek van Arnold Reuser en zijn groep, in nauwe samenwerking met Ans van der Ploeg van de kindergeneeskunde.

Het onderzoek van mijn eigen onderzoeksgroep richt zich op de ontwikkelende darm en de ziektes waarbij de aanleg van de darm niet helemaal goed gaat. Dit kan zijn dat het zenuwstelsel van de darm gedeeltelijk afwezig is, dat zien we bij de ziekte van Hirschsprung, maar ook kan het zijn dat bij de geboorte de dunne darm veel te kort is of dat er onderbrekingen van de darm aanwezig zijn.

Een belangrijk deel van ons werk is het vinden van de gemuteerde genen die de oorzaak zijn van deze ziekten. De afgelopen 2-3 jaar hebben we zo een 10-tal genen gevonden die we kunnen linken aan diverse darmziekten.

Een ander deel is het bewijzen dat de genen die we hebben gevonden ook inderdaad betrokken zijn bij de desbetreffende ziekten. Het meeste werk dat we doen is het analyseren van de afwijkende eiwitten in cel en diermodellen.

Als voorbeeld geef ik een aantal projecten die momenteel lopen voor de ziekte van Hirschsprung.



Figuur 8: De ziekte van Hirschsprung

Zoals gezegd kenmerkt de ziekte van Hirschsprung zich door het ontbreken van zenuwcellen in het laatste deel van de dikke darm. Door het ontbreken van deze zenuwcellen is de darm volledig samengetrokken, of beter gezegd, de darm kan zich niet ontspannen. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen hun ontlasting niet kwijt. Een operatie is nodig om de kinderen van dit probleem af te helpen.

We hebben de afgelopen 15 jaar al een redelijk aantal genen gevonden die een belangrijke rol spelen.

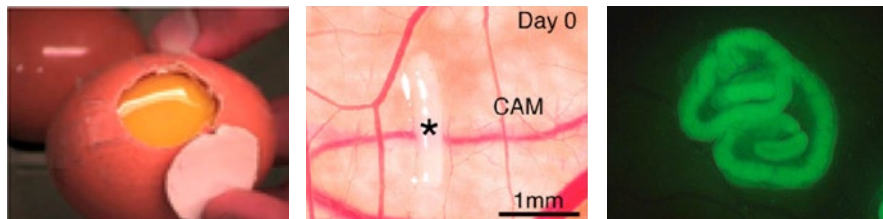
Recent hebben we met next generation sequencing gezocht naar mutaties die alleen voorkomen in de patiënt en niet bij zijn of haar ouders. We vonden in de onderzochte groep van patiënten 18 afwijkende genen. Al deze kandidaatgenen hebben we vervolgens uitgeschakeld in de zebrafish. Voor deze proeven hebben we een specifiek visje gebruikt, een vis waarin alle zenuwcellen en alle voorlopercellen van deze zenuwcellen groen gelabeld zijn.

Wat we zagen was dat zeven van de 18 genen die we als kandidaat hadden geïdentificeerd exact hetzelfde beeld in de vis lieten zien als in de mens, namelijk afwezigheid van de zenuwcellen in het laatste deel van de darm. Het laat zien dat deze genen dus echt belangrijk zijn.

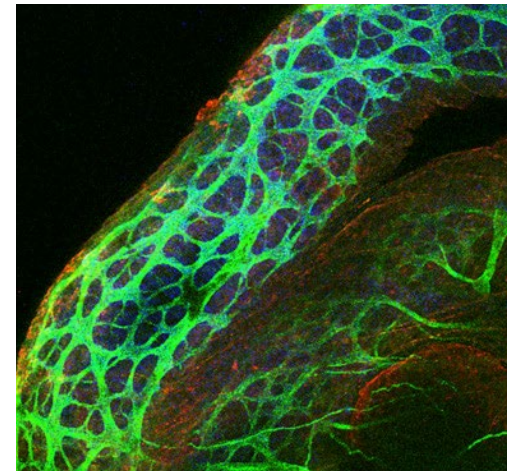
We kunnen dus een aantal extra genen toevoegen aan de lijst van ziektegenen voor de ziekte van Hirschsprung

Ook werken we in nauwe samenwerking met de groep van Rene Wijnen van de kinderchirurgie aan cel-gebaseerde therapieën voor de ziekte van Hirschsprung.

Zo isoleren we voorlopercellen van het zenuwstelsel uit de darmen van de patiëntjes en kunnen we deze cellen vermenigvuldigen. We hopen op termijn deze cellen terug te kunnen plaatsen in de darm van een patiënt om zo weer een werkend darmzenuwstelsel te maken. Voor we dit kunnen toepassen bij de mens moet het eerst werken in modelsystemen en hiervoor hebben we gekozen voor het kippenei, een perfecte broedkamer.



Figuur 9



Figuur 10: Het zenuwstelsel van de kippendarm in groen

Op een kippenei kunnen we een darmpje laten groeien. Het darmpje kan in een paar dagen 10 maal zo groot worden en het darmpje laat ook peristaltische bewegingen zien, het werkt dus als een normale darm. Als we een darmpje nemen in een heel vroeg embryonaal stadium, dan zitten daar nog geen zenuwcellen in en is het dus volledig afhankelijk van wat wij er inbrengen. En dat is wat we nu gaan doen. Cellen van patiënten, maar ook van muizen, inbrengen om te zien of en hoe we weer een goedwerkend zenuwstelsel kunnen maken, één zoals achter mij te zien is.

Het onderzoek is nog in een pril stadium maar de eerste belangrijke stappen zijn wel gezet.

Van gen-identificatie tot therapie. Een geweldige uitdaging die we samen met de kinderchirurgie aangaan.

Ik heb de drie secties apart genoemd, maar in de praktijk is dit anders. Essentieel is dat de verschillende groepen met elkaar samenwerken, want daar zit nu juist de kracht.

De klinische genetica kan niet zonder een goede samenwerking tussen genetische counselors, lab-specialisten en basale onderzoekers

De zorginnovatie die wij als afdeling aanbieden vraagt om een multidisciplinaire samenwerking. Dat moet binnen de afdeling in nauw contact met de faciliteiten, maar ook in sterke samenwerking met de basale vakken en zeker is ook de inbreng van de klinische vakken essentieel.

Na dit kijkje in de keuken wil ik nu in de toekomst kijken. Wat staat ons te wachten en waar moeten we als vakgebied op gaan inzetten?

Ik wil beginnen met een wat extreem citaat. Dit omdat alles en iedereen lijkt te denken dat onze genen overal iets mee te maken hebben. Dit zijn bv. mijn hardloopschoenen en vorige week werd ons verteld door de directeur van Partners Rotterdam dat Rotterdam in je DNA moet gaan zitten.

Dit is dat citaat

*“In de nabije toekomst zal een minuscule hoeveelheid bloed, speeksel of een enkele haar gaan bepalen waar u kunt werken, met wie u het beste zou kunnen trouwen en wat u zou moeten kunnen presteren. Een samenleving waar succes wordt bepaald door de wetenschap”.*



Figuur 11



Figuur 12

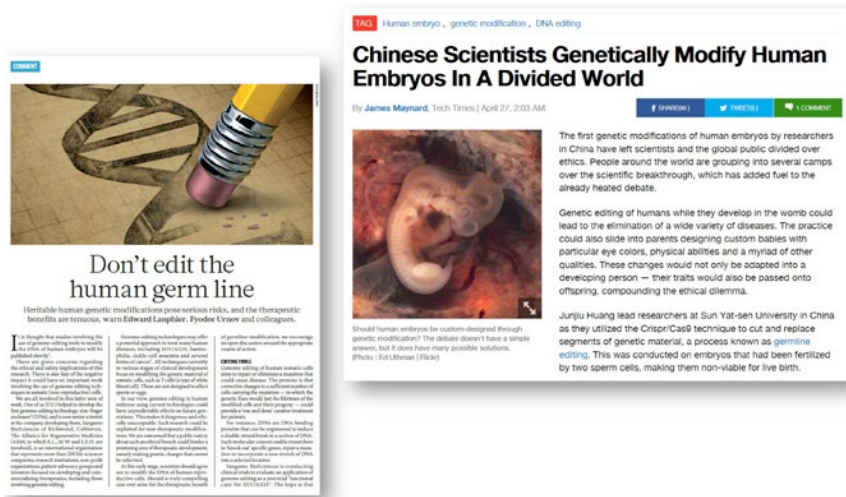
Het citaat komt uit een science fiction film uit 1997, GATTACA. In deze film draait alles om wat ze noemen 'DNA profiling'. Ik wil één scène uit de film aanhalen om vervolgens te kijken hoe ver we nu zijn. Is de science fiction van toen al werkelijkheid geworden? In deze scène zien we dat een hielprik wordt uitgevoerd.

De gegevens, die binnen enkele seconden beschikbaar zijn, vertellen behalve allerlei kansen op ziektes, ook dat de baby niet ouder wordt dan een jaar of 30. Dit heeft consequenties blijkt later, want door deze uitslag mag hij niet studeren en zal hij nooit astronaut kunnen worden, wat hij erg graag wil.

Wat zou de schrijver eigenlijk hebben gedacht toen hij het schreef. Dacht hij dat een klinisch geneticus van de toekomst alles zou kunnen voorkomen?

Als je dit screenshot bekijkt zie je op het scherm van de klinisch geneticus een aantal meercellige embryo's. Dat doet vermoeden dat hij dacht aan het selecteren op een embryo met de meest gunstige combinatie van eigenschappen van zijn ouders.

Zou dat nu al kunnen? Ja, je kunt als je weet welke DNA-variant bepalend is voor een eigenschap, op die ene eigenschap selecteren. In feite is dat wat al gebeurt met erfelijke aandoeningen in de prenatale diagnostiek en als het gaat om het selecteren van embryo's in de Preimplantatie Genetische diagnostiek (PGD). Preimplantatie Genetische diagnostiek wordt door de afdeling Klinische Genetica in Maastricht alleen aangeboden aan ouderparen die drager zijn van een zeer ernstige erfelijke afwijking. Dit type werk staat onder strenge controle zodat misbruik niet mogelijk is.



Figuur 13

Selecteren op meerdere erfelijke ziektes of op de multifactoriële veel voorkomende ziektes zoals reuma of obesitas is onmogelijk. De reden is dat je dan extreem veel embryo's nodig hebt om de juiste combinatie te krijgen. En ook niet onbelangrijk – voor de veel voorkomende ziekten spelen leefstijl en omgeving een grote rol.

Misschien dacht de schrijver ook aan embryomodificatie of modificatie in combinatie met selectie.

Kunnen we dat? Nee dat kunnen we nog niet. Het is al wel gedaan voor één eigenschap bij dieren. De reden dat het bij de mens nog niet lukt heeft te maken met de efficiëntie van de modificaties. Die efficiëntie is nu nog steeds erg laag. Er zijn al wel onderzoekers die het proberen maar daar is – vind ik – terecht grote weerstand tegen.

De sciencefiction zoals voorgesteld in GATTACA is dus nog ver weg. Maar vrijwel niemand had kunnen vermoeden dat we bijna 20 jaar verder, wel degelijk technisch een groot aantal dingen kunnen. Dat komt omdat we enorme stappen zetten.

Ik heb al een aantal zaken aangegeven die gaan gebeuren of moeten gebeuren zoals werken aan niet-coderende DNA variaties, verbeteren van data-sharing, functionele analyse, maar wat komt er nog meer op ons af.

Ik denk dat we binnen vijf jaar zullen overstappen op whole genome sequencing. Dus niet alleen het sequensen van alle genen maar van al het DNA van een mens. De prijsdaling die we de afgelopen jaren hebben gezien speelt hierin een grote rol. Deze prijsdaling zou wel eens een extra stap kunnen gaan maken met de introductie van derde en vierde generatie sequensmachines.

Behalve dat het goedkoper zal worden zal het zeer waarschijnlijk mogelijk zijn in minder dan een dag of zelfs uren alle bouwstenen te kunnen bepalen, assembleren en analyseren. En als de fragmenten die we sequensen langer worden zal het whole genome sequencing de karyotypering en de arrays gaan vervangen. Ik denk dat dit binnen 10 jaar zal gaan gebeuren. We zullen ook meer RNA sequencing gaan doen, denk aan allelspecifieke expressie, expressieverschillen, alternative splice varianten etc. Ook verwacht ik dat, net als nu al gebeurt hier in het Erasmus MC, alle klinisch genetische centra zich zullen gaan toeleggen op functionele analyse van onbekende DNA-varianten.

**Wat betreft de inhoud:**

- Ik denk dat, ondanks alle discussies, we binnen 2-3 jaar non-invasieve prenatale diagnostiek zullen gaan aanbieden aan alle vrouwen die dat willen. Nu wordt deze non-invasieve test alleen aangeboden aan vrouwen die een afwijkende uitslag van de combinatietest hebben.
- Zoals we nu de hielprik kennen zullen we binnen 10 jaar overstappen op een DNA-test die ons alles vertelt over behandelbare aandoeningen op de kinderleeftijd.
- Op de wat langere termijn zullen de DNA-profielen ook veel vaker gebruikt gaan worden voor medicatie op maat: personalised medicine. Welke medicatie past het best bij de patiënt? Het gebeurt nu ook al wel maar nog op kleine schaal.
- In dezelfde lijn is het te verwachten dat er op termijn van iedereen bij binnenkomst in een ziekenhuis een genenpaspoort wordt gemaakt. Het zal informatie geven over ziekte, mogelijke medicatie en prognose. Die DNA- volgorde zal dan ook deel gaan uitmaken van ons persoonlijk patiëntendossier.
- Ook zullen tumoren standaard worden gesequenced om te weten welke behandeling moet worden ingezet. De Hartwig Foundation zal binnenkort haar deuren openen voor het sequensen van tumoren. Een geweldig research project dat een belangrijke bijdrage kan gaan leveren aan personalised medicine voor kankerpatiënten. Het betreft nu nog research, maar kan straks hopelijk diagnostisch worden toegepast.
- Maar ook zullen therapieën voor erfelijke ziektes worden ontworpen met behulp van genmodificerende systemen. Ik verwacht overigens niet dat dit heel snel zal gaan; het ontwikkelen van medicijnen kost nu eenmaal heel veel tijd.



Het oude MT: ik heb het al eerder gezegd zonder jullie had de reorganisatie niet zo kunnen verlopen. Jullie betrokkenheid bij de afdeling en 'jullie mensen' was en is enorm en over het feit dat het ten koste ging van jullie eigen posities heb ik jullie vrijwel nooit horen klagen.

Het huidige MT: Lies Hoefsloot, Robert-Jan Galjaard, Rob Willemsen en Arjen Lakerveld: het is een genoegen met jullie te mogen werken. Zonder de anderen te kort te doen wil met name Arjen bedanken, Wij vormen echt een duaal management, super cool om met jou te spreken. En in dat rijtje hoort ook Jeannette Lokker, Jeannette zonder jou zou ik dit alles niet kunnen doen.

Dat ik werd gevraagd had alles te maken met mijn periode in Groningen. Mijn dank gaat met name uit naar mijn mentor Charles Buys, die helaas vorig jaar is overleden, en al mijn Groningse promovendi en collega's. Zonder hen had ik hier niet gestaan. Wetenschap doe je in een team en het Groningse team was top.

My research group now. Dear friends it is such a great pleasure to work with you all. We have so many great projects and papers coming up. I look forward to the upcoming years. Let us make our dreams come true.

Tot slot mijn gezin, mijn dames. Wia en ik wilden wat anders, en wilden toen het aanbod uit Rotterdam kwam zeker wel naar het westen. We waren toe aan iets nieuws. Meiden, jullie hadden gezonde tegenzin, maar jullie hebben vrijwel nooit geklaagd en hebben het geweldig gedaan, ik ben enorm trots op jullie. Wia, dank voor alles. Meiden samen zijn we een geweldig team!

Ik heb gezegd

*Deze publicatie betreft een oratie aan  
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6224-5

