

Het persoonlijke genoom

Citation for published version (APA):

Smeets, B. (2010). Het persoonlijke genoom: het begin van een nieuw tijdperk in de gezondheidszorg. Maastricht: Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20101217bs>

Document status and date:

Published: 17/12/2010

DOI:

[10.26481/spe.20101217bs](https://doi.org/10.26481/spe.20101217bs)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

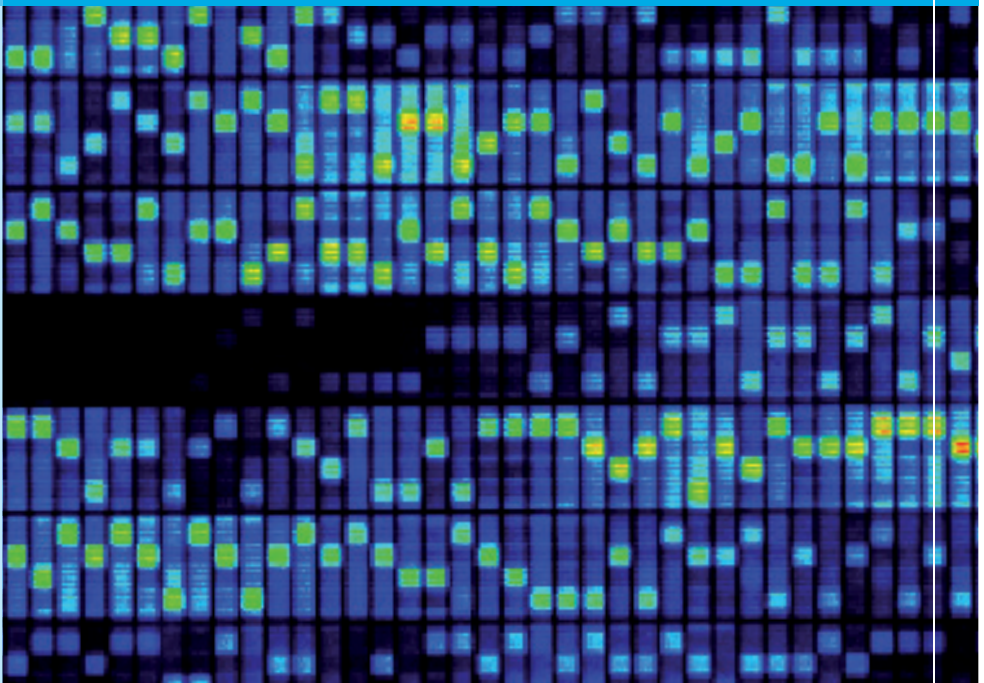
providing details and we will investigate your claim.



Prof. dr. Bert Smeets

Faculty of Health, Medicine and Life Sciences

**Het persoonlijke genoom: het begin van
een nieuw tijdperk in de gezondheidszorg?**



Het persoonlijke genoom: het begin van een nieuw tijdperk in de gezondheidszorg?



Colofon

Ontwerp en print: Océ Business Services, Maastricht

ISBN: 978-905-681-356-7

NUR: 923

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt worden, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

Het persoonlijke genoom: het begin van een nieuw tijdperk in de gezondheidszorg?

Inaugurale rede

Maastricht, 17 december 2010

Prof. dr. Bert Smeets

Mijnheer de Rector Magnificus
Geachte Decaan,
Waarde collega's,
Lieve familieleden en vrienden,
Zeer gewaardeerde toehoorders

Het is een droom om al die jaren, maar zeer zeker ook in de komende tijd in de genetica te kunnen werken. Mijn interesse is gestart midden jaren 70 op de middelbare school met fruitvliegjesexperimenten en het lac-operon van Jacob en Monod. In die tijd werden ook de eerste methoden gepubliceerd om DNA-sequenties te kunnen bepalen, waarvoor de ontdekkers Maxam, Gilbert en Sanger in 1980 de Nobelprijs zouden krijgen. Dit pionierswerk heeft het mogelijk gemaakt, alhoewel toen ondenkbaar, dat ik nu 35 jaar later kan spreken over het karakteriseren van het complete DNA bij ieder mens, het zogenaamde persoonlijke genoom. De ontwikkelingen zijn enorm snel gegaan en het eind hiervan is nog lang niet in zicht. Toenemende mogelijkheden in de genetica zijn als een tweesnijdend zwaard, naast kansen worden ook bedreigingen gezien. Door de snelheid van de ontwikkelingen en de benodigde specialistische kennis is het voor buitenstaanders moeilijk de ontwikkelingen op waarde te schatten. Maar iedere buitenstaander wordt nu belanghebbende, ook u. Het is de verantwoordelijkheid van de beroepsgroep om de samenleving klaar te stomen voor de komst van het persoonlijke genoom. Maar wat is dit eigenlijk, is het de heilige graal, bron van eeuwig, gezond leven, of een soort WikiLeaks, informatie over uw verborgen tekortkomingen, die nu ongevraagd op straat komen te liggen.

Genen en genoom

Voordat ik de impact van het persoonlijke genoom nader zal toelichten, wil ik eerst het vakgebied kort introduceren. Genetica betekent erfelijkheidsleer. Het is het vakgebied dat de biologische basis van het leven bestudeert, de basis die doorgegeven wordt in de geslachtscellen van ouder naar kind. De chemische substantie, die de erfelijke informatie bevat is het DNA. Dit zit voor het grootste deel in de kern van de cel en voor een klein deel in de mitochondria, de biologische energiecentrales. Het DNA is een helix, bestaande uit 4 verschillende bouwstenen (A, G, C en T), waarvan combinaties van 3 een code vormen. Ieder mens heeft 3 miljard bouwstenen, het totaal wordt het genoom genoemd. Slechts voor een klein deel, 1-2%, het zogenaamde exoom, wordt deze code

gekopieerd in RNA en vertaald in een van de 20 aminozuren, die aan elkaar geregen eiwitten en enzymen vormen, de functionele elementen van het lichaam. De rest van het DNA heeft een regulerende functie of wordt alleen in RNA vertaald en niet in eiwit. Van een behoorlijk deel is echter nog onbekend of het wel een functie heeft. Het DNA in de kern is verdeeld over 23 chromosomen en op het X-chromosoom na bij de man, is elk chromosoom en elk stuk DNA in principe 2 keer aanwezig in elke cel. Dit geldt niet voor de geslachtscellen, waarin slechts de helft van het DNA zit. Als eicel en zaadcel versmelten levert dit weer complete informatie op. Ons genoom bevat volgens de laatste telling ongeveer 21.000 genen. Dit is minder dan gedacht, want een worm van 1mm lang met 1000 cellen heeft er evenveel en het is maar een beetje meer dan het fruitvliegje met zo'n 14.000 genen. Een watervlo daarentegen heeft meer dan 39.000 genen, erwten en rijst meer dan 34.000. Vijftig jaar geleden dacht men dat de mens bijna 7 miljoen genen zou hebben en nog geen 15 jaar geleden werd het aantal geschat op 150.000¹. Maar zoals vaak in het leven, zit het belang niet in de grootte of het aantal. Voor een deel kan het verschil in aantal genen verklaard worden, doordat zo'n vlo zich aan veel meer wisselende omstandigheden, zoals zuur, zout of heet water, moet aanpassen dan wij. En een erwten kan niet wegglopen als de omstandigheden veranderen en moet hierop biologisch kunnen anticiperen.

Ons relatief geringe aantal genen komt ook door het verlies van onnodige eigenschappen. In het verleden was bijvoorbeeld een goede reuk wezenlijk om te overleven, waarmee goed, lekker, voedsel, kon worden onderscheiden van rottend, ziekteverwekkend, voedsel. Door de ontwikkeling van kleurenzicht bij aap en mens, vertrouwen wij meer op wat wij zien van het voedsel dan wat wij ervan ruiken. Dit weerspiegelt zich bij de mens in het verlies van actieve geurgenen, een derde van de oorspronkelijke 1000. Wat zorgt er dan wel voor onze toch onmiskenbare complexiteit? Het verschil zit in de ontwikkeling van specifieke eigenschappen door expansies of duplicaties van groepen genen en ook in de manier, waarop de activiteit van genen geregeld wordt. Dit laatste proces blijkt steeds opnieuw weer verfijnder en complexer dan wij oorspronkelijk dachten. Je kunt het vergelijken met de bouwwereld. Met dezelfde uitgangsmaterialen kan een krot worden gebouwd of de empire state building. Het gebruik van de materialen bepaalt het bouwwerk, niet de oorsprong. Zo is het ook met de genen. Het humane genoomproject verkondigde in 2001 het humane genoom als, bijna, voltooid na 16 jaar onderzoek en een half miljard dollar^{2,3}.

Dit project is de doorslaggevende factor geweest in het genereren van onze huidige genetische kennis. Hoewel voor de buitenwacht de hoge verwachtingen van 10 jaar geleden misschien niet helemaal of helemaal niet zijn ingelost⁴, is opheldering van het humane genoom uiterst belangrijk geweest om de oorzaken van zeer veel, ernstige erfelijke ziekten te bepalen. Het is inderdaad wel zo dat voor de algemenere volksziekten, zoals hartziekten en diabetes, waarin de gezondheidswinst het grootst is, maar erfelijkheid een complexere rol speelt, de verwachtingen minder zijn ingelost en de weg langer blijkt dan gedacht.

Klinische genetica en genomanalyse

Ieder mens is verschillend en een groot deel van deze verschillen heeft een genetische basis. Het DNA van 2 niet-verwante mensen verschilt ondanks dat zij soms nauwelijks op elkaar lijken slechts 1-3% van elkaar⁵. De verschillen hebben met onze identiteit te maken, maar ook met onze fysieke mogelijkheden en beperkingen. Zoals de genetica de biologische basis van het leven onderzoekt, zo zoekt de klinische genetica naar fouten in deze basis als oorzaak van ziektes, die in families overerven. Door erfelijke defecten kun je rond de geboorte al sterven, zwaar gehandicapt zijn of weten dat je gedurende je leven ernstige, soms fatale gezondheidsklachten gaat krijgen. Dit kan al het geval zijn, doordat 1 van de 3 miljard bouwstenen veranderd of verdwenen is. Ziektes waarbij een enkel defect in een van de genen altijd leidt tot een ernstig, meestal vergelijkbaar ziektebeeld noemt men monogene ziektes. Omdat de meeste genen in tweevoud aanwezig zijn, valt deze groep ziektes uiteen in dominante aandoeningen, waarbij een fout in een van beide genen al tot ziekte leidt en de helft van de kinderen van een aangedane ouder aangedaan is, en in recessieve aandoeningen, waarbij beide genen defect moeten zijn om symptomen te ontwikkelen en de ouders van een ziek kind geen klachten hebben. Deze overervingwijze werd voor het eerst onderkend door de monnik Gregor Mendel in 1865, nu 145 jaar geleden, niet voor ziektes, maar voor erfelijke eigenschappen van erwten. Het concept is al die jaren min of meer overeind gebleven, ondanks dat het huidige beeld meer genuanceerd is. Ook bij de monogene ziekten bestaat individuele variatie en is er verschil in wanneer en in welke mate men ziek wordt. Het is nu ook duidelijk dat er meer dan alleen recessieve en dominante overervingvormen bestaan. Ziektes kunnen verergeren bij overerving, afhankelijk zijn van de ouder, die het defect doorgeeft, en kunnen zich

ook extreem wisselend manifesteren. Wat bij de ene persoon fataal is, gaat bij een andere persoon onopgemerkt voorbij. Voor een deel heeft dit te maken met omgeving en leefwijze, die weliswaar een beperkte rol spelen in de erfelijke ziektes, maar toch ook niet helemaal neutraal zijn en ook ten goede kunnen worden aangewend, zoals bijvoorbeeld blijkt uit de toegenomen levensverwachting van patiënten met taaislijmziekte.

Een meer bepalende factor in deze onbegrepen heterogeniteit betreft onze reductie van de patiënt tot een enkel foutje in het DNA. Het gedefect staat, hoe ernstig ook, niet los van de rest van het DNA. Wij wisten dit wel, maar tot dusver was het gewoon niet mogelijk de DNA-volgorde bij iedereen compleet te bepalen. Heel lang waren wij al blij als wij één defect konden ontwaren tussen de 3 miljard bouwstenen. Tegenwoordig is het geen probleem per persoon de 30 tot 50 miljoen bouwstenen van alle eiwitcoderende genen, het complete exoom, te bepalen⁶. En binnen een jaar of 5 weten wij voor een goedkoop prijsje per persoon de volgorde van alle 3 miljard, het complete genoom. Hiermee vinden wij niet meer alleen die ene mutatie, maar ook alle andere veranderingen in het DNA. Het kunnen kleine of hele grote, structurele veranderingen zijn, maar het belangrijkste is dat de inventarisatie compleet is, het nieuwe vakgebied van de klinische genomanalyse.

Voor klinische genomanalyse is nieuwe technologie niet alleen een drijvende, maar ook een bepalende factor. Op basis van de techniek worden nieuwe ingangen gevonden om erfelijke ziektes te verklaren, niet op basis van kliniek en hypothesen. Vandaag de dag zijn op het gebied van vooral sequentieanalyse dingen mogelijk, die een paar jaar geleden nog volstrekt ondenkbaar waren. Met sequentieanalyse wordt de DNA-volgorde bepaald en worden verschillen hierin tussen mensen zichtbaar. Dit is in 10 jaar tijd een factor 100.000 goedkoper en 50.000 keer sneller geworden. In 1985 tijdens mijn studententijd in Nijmegen was de kern van een 4-jarig promotieonderzoek de sequentieanalyse van bacteriofagen, 6883 nucleotiden en 10 genen, dit kan nu 25 jaar later in een uur. Mijn promotieonderzoek onder leiding van mijn inspirerende leermeester Be Wieringa, die in elk opzicht zeer belangrijk is geweest voor mijn wetenschappelijke loopbaan, betrof het vinden van de genetische oorzaak van de erfelijke spierziekte myotone dystrofie. Hier heeft een heel team 6 jaar aan gewerkt. Dit kan nu in weken.

DNA-Diagnostiek

The screenshot shows the homepage of the LOD website. At the top, there is a header with the logo 'LOD' and the text 'Landelijk Overleg DNA-Diagnostiek' and 'Inloggen'. Below the header is a navigation menu with buttons for 'Home', 'Aanvraag', 'Formulieren', 'Contact', 'Pakket', 'Nieuws', 'LOD', and 'Links'. The main content area is titled 'Home' and contains several paragraphs of text. On the right side, there is a 'Nieuws' section with a highlighted update from 14-10-2010. At the bottom of the page, there is a footer with navigation links and the date 'laatst gewijzigd: 14 October 2010'. An illustration at the bottom of the main content area shows three people in a laboratory setting.

LOD | Landelijk Overleg DNA-Diagnostiek Inloggen

Home | Aanvraag | Formulieren | Contact | Pakket | Nieuws | LOD | Links

Home

Het LOD is het landelijk overleg DNA-diagnostiek van de DNA-diagnostiek laboratoria van de Klinisch Genetische Centra in Nederland.

De belangrijkste doelstelling van het LOD is het binnen Nederland waarborgen van een kwalitatief hoogstaand, breed en groeiend pakket DNA-diagnostiek (de z.g.n. artikel 2 verrichtingen) van erfelijke en aangeboren aandoeningen.

Het LOD is ingebed in een organisatie waarin erfelijkheidsonderzoek, DNA-diagnostiek, chromosoomonderzoek, biochemische basis- en enzymdiagnostiek en erfelijkheidsadvisering samengaan.

De DNA-diagnostiek laboratoria hebben als enige laboratoria vergunning voor het verrichten van DNA-diagnostiek op erfelijke aandoeningen.

Nieuws

Klik hier voor het nieuwe aanbod van diagnostiek (update 14-10-2010)

De database wordt zeer regelmatig bijgewerkt, dus blijf de website bezoeken.

Home | aanvraag | contact | webmaster | laatst gewijzigd: 14 October 2010

Figuur 1: DNA-diagnostiek in Nederland

Eind jaren 80 werden van meer en meer erfelijke ziekten de defecten in het DNA gevonden en werd het zinvol en noodzakelijk dit type onderzoek in de medische praktijk te introduceren middels DNA-diagnostiek. Dit specialisme heeft zich, voortgedreven door het wetenschappelijke onderzoek van de universitaire medische centra, enorm succesvol ontwikkeld. Een belangrijke factor hierin was de uitstekende samenwerking tussen de DNA-diagnostieklaboratoria in Nederland via het LOD, het Landelijk Overleg DNA-diagnostiek⁸, waarin, zeer uitzonderlijk, het algemene belang werd geplaatst boven het individuele belang van elk laboratorium (figuur 1). Het LOD werd geïnitieerd door mijn toenmalige hoofd Bernard van Oost, die mij met verve heeft ingewijd in de medische DNA-diagnostiek en de mitochondria. De samenwerking in het LOD heeft ertoe bijgedragen dat na 20 jaar in Nederland met de hoogste kwaliteit, relatief gezien meer genen, ziektes en patiënten kunnen worden gediagnosticeerd dan in welk ander land ook. Net zoals elk DNA-laboratorium in het land, is ook dat van mij sterk gegroeid. Waren wij in 1995, toen ik in Maastricht arriveerde, nog met zijn zessen, 450 onderzoeken afhandelend, nu werken er 42 mensen aan meer dan 5000 onderzoeken en 23 aan research en dienstverlening (figuur 2). Deze groei en deze leerstoel zijn uitdrukkelijk niet alleen mijn verdienste, het is de bekroning voor

onze gezamenlijke inspanningen hier in het Maastrichtse en daarnaast ook voor iedereen die de Klinische Genoomanalyse in Nederland tot ontwikkeling heeft gebracht. De uitdaging voor de komende jaren wordt de snelheid en compleetheid van diagnostiek en onderzoek te verhogen door de stap naar volledige genoomanalyses te zetten. De basis van het succes is ook teamwerk binnen de klinische genetica, waarin medisch specialisten en laboratoriumspecialisten nauw samenwerken onder leiding van Joep Geraedts, die in belangrijke mate heeft bijgedragen aan mijn ontwikkeling tot hoogleraar en deze leerstoel. Omdat genetische defecten zich overal in de mens kunnen manifesteren, heeft het vakgebied zich ontwikkeld samen met vele andere medische specialismen, resulterend in gespecialiseerde werkgroepen als cardiogenetica, oncogenetica, dermatogenetica en neurogenetica. De stuwende rol van kinderartsen, neurologen, gynaecologen, dermatologen en cardiologen met kennis van de genetica is een onmiskenbaar belangrijke factor geweest voor de onstuitbare ontwikkeling van mijn vakgebied. Daarnaast waren de randvoorwaarden in de gezondheidszorg, financieel en organisatorisch, mede dankzij het pionierswerk en de visie van Hans Galjaard, uitstekend ingevuld.

Rien Blok • Arthur van den Wijngaard • Wil Loots • Kees van Roozendaal • Aimee Paulussen • Roselie Jongbloed • Bianca van den Bosch • Debby Hellebrekers • Monique Gerrits • Jos Dreesen • Marianne den Braber • Lieve Claes • Els Claesen • Henny Schürmann-Crijnen • Yvette Barrois • Frank Beijers • Dimitri Beuken • Roel Brandts • Chantal Chantal • Nicole Coolen-van Neer • Rob Deckers • Marion Drüsedau • Ralph Gottschalk • Lars Hamers • Alexandra Hendrickx • Aiad Dallu • Yens Jackers • Eveline Jongen • Kim Spee • Ilya Lardinois-Gubbels • Wim Loneus • Diane Merckx • Marianne Pieters-Bogaard • Crool Posma-Velter • Anja Steyls • Carolien Ramakers-van Oosterhoud • Ilona Roozen-Beugels • Sabine Spierts • Demis Tserpelis • Nicole Vergoossen • Monique Verluyten-Goessens • Lidewij Boersma • Michel van Geel • Laurence Meers • Patrick Lindsey • Rosy Engelen • An Voets • Jo Beerens • Rita Brandão • Wanwisa van Dijk • Mike Gerards • Ellen Lambrichs • Tom Koonen • Fons Stassen • Florence van Tienen • Erika Timmer • Sabine Vanherle • Auke Otten • Iris Boesten • Rick Kamps • Bart de Koning • Barbie Beukers

Figuur 2: Medewerkers Clinical Genomics

DNA-diagnostiek in de klinische genetica is immers niet zomaar een specialisme, het heeft een bijzonder karakter. Er wordt niet alleen onderzoek gedaan bij zieke mensen, maar ook bij gezonde mensen en ongeborenen met een verhoogd risico op een erfelijke ziekte. Op basis van de resultaten en de prognoses maken mensen keuzes voor hun toekomst en die van hun kinderen. In dit voorspellende onderzoek spelen ethische, maatschappelijke, juridische, sociale en psychologische kwesties een belangrijke rol. Het bijzondere karakter is expliciet gewaarborgd binnen de setting van de klinische genetica, waarbij de vrijheid van eenieder voorop staat om zelf te bepalen of men DNA-onderzoek wil op het moment dat men dit ook zelf kan bepalen. De huidige technologische ontwikkelingen en de mogelijkheid om je genoom al dan niet commercieel in kaart te brengen via bedrijven als Complete Genomics, net op de beurs, zullen deze setting op de grondvesten doen schudden. Het is de uitdaging van de volledige beroepsgroep om hierop een adequaat antwoord te vinden. Daarvoor is het belangrijk om de randvoorwaarden van ons vakgebied te bewaken en de principes, waarop deze gebaseerd zijn, overeind te houden. Een onvermijdelijke, maar ook verantwoorde introductie van het persoonlijke genoom is de komende jaren de grootste ambitie van mijn leeropdracht. Dit is ook de visie van het College van Bestuur en de belangrijkste reden om de leerstoel Genoomanalyse in te stellen met steun van het MUMC+ bestuur, de Stichting St. Annadal, de decaan Martin Paul en vice-decaan Frits van Merode, de directeurs van de onderzoeksinstituten GROW, Frans Ramaekers, en CARIM, Mat Daemen, de voorzitter van de RVE-laboratoria Marja van Dieijen en de vakgroepvoorzitter Joep Geraedts. Ik ben allen zeer erkentelijk voor het vertrouwen dat zij in mij stellen. De toepassingen van het persoonlijke genoom liggen nu nog voornamelijk in het klinisch genetisch onderzoek. Sequentieanalyse van 1,5% van het genoom met daarin alle genen, maakt het mogelijk nieuwe ziekteverwekkende mutaties te vinden in tot dusver onoplosbare syndromen en ziektes⁶. Nieuwe inzichten en behandelingsopties ontstaan door kennis van de genetische oorzaak en het ziekteproces. Deze vloed aan nieuwe kennis zal voorlopig nog niet opdrogen en zal ook mijn specifieke aandachtsgebied van de mitochondriële aandoeningen verrijken. Wij bepalen in enkele tientallen tot dusver onoplosbare families alle ongeveer 20.000 DNA-varianten per patiënt om hieruit de een of twee ziekteveroorzakende mutaties te filteren. Met de rest van de varianten wordt op dit moment niets gedaan. Het is echter een kwestie van tijd tot dit wel zal gebeuren.

Kunnen wij de technologie aan, die het mogelijk gaat maken voor de prijs van een i-pod het persoonlijke genoom te bepalen? Het is een ontwikkeling, die nu tot veel discussie leidt, maar die naar mijn overtuiging voor de komende generaties een vanzelfsprekendheid zal zijn. Net zoals mijn kinderen opgroeien met computers en informatiebronnen op internet, en hierin een vaardigheid ontwikkelen, die voor mij nooit meer zal zijn weggelegd, zo zal de genoomkennis een gegeven zijn wat zij gedurende hun leven zullen weten te hanteren, met alle mogelijkheden en onmogelijkheden, zekerheden en onzekerheden, die erbij horen. De belangrijkste voorwaarde op dit moment is dat wij deze ontwikkelingen voor de huidige generatie op een verantwoorde manier in de medische praktijk en in de samenleving introduceren. Dit betekent goede informatie en voorlichting en scholing op alle niveaus. Het betekent verkeerde beeldvorming voorkomen of corrigeren. Het probleem zit mijns inziens niet zozeer in de onzekerheden van de genetische informatie. Iedereen gaat in het leven met risico's en onzekerheden om. Denk aan trouwen, kinderen, hypotheek en autorijden. Een groter probleem vormt de eenduidig interpreteerbare, maar complexe erfelijke informatie, die van grote betekenis is voor je gezondheid en levensverwachting. Onverwacht horen dat je drager bent van een gendefect met hoge kans op het op jonge leeftijd ontwikkelen van borstkanker of de ziekte van Alzheimer is niet gewenst. Iedereen is in meer of mindere mate genetisch belast en beschermd. Kennis hierover biedt mensen de mogelijkheid om langer gezond te blijven en de keuzes in het leven meer te laten aansluiten bij hun biologische basis. Maar het kan ook een averechts effect hebben. Het kan zijn dat de genetische gezondheidsrisico's het beeld overheersen, waarmee kennis van het eigen genoom van in principe gezonde mensen, zieken en medicatiebehoefigen maakt. Dat laatste moeten wij zien te voorkomen.

Het persoonlijke genoom

In het juli-nummer van de Lancet^{9,10} staat dit jaar twee artikelen over het persoonlijke genoom van een gezond iemand. Dit had u of ik kunnen zijn. Het artikel toont aan hoe complex de genoominformatie is. Er zijn een aantal zekerheden. Wij zijn allemaal drager van ernstige recessieve mutaties in het DNA. Van deze mutaties hebben wij zelf geen last, maar als onze partner met wie wij kinderen krijgen, mutaties in hetzelfde gen heeft, hebben wij een kans van 25% op een ernstig ziek kind. Deze

informatie heeft dus niet zozeer effect voor onze eigen leven, maar confronteert ons wel met moeilijke keuzes over ons nageslacht. De kans dat iemand een defect in hetzelfde gen heeft is ongeveer 1 op 50, maar stijgt sterk bij bloedverwantschap, 1/8 bij neef-nichthuwelijken. Om dit als oorzaak van recessieve ziektes weg te nemen waren in de Romeinse tijd huwelijken tot de tweedegraad al verboden. Dit werd opgepikt door de katholieke kerk en in de elfde eeuw waren zelfs huwelijken tot de zevende graad verboden, wat er overigens toe leidde dat een zesde van de mensen ongehuwd bleef. Vaak stonden deze na overlijden de bezittingen aan de kerk af wat een andere, niet medische reden kan zijn geweest om het systeem in stand te houden. Bezit, erfelijkheid en ziekte zijn al eeuwenlang verweven. Binnen de aristocratie en grootgrondbezitters waren huwelijken tussen bloedverwanten juist gemeengoed om land en macht in de familie te houden. Bij bepaalde andere gemeenschappen gebeurde het om religieuze, sociale, geografische of etnische redenen. Dit leidt ertoe dat de dragerschapfrequentie en het aantal zieke kinderen in dergelijke populaties enorm kan stijgen. Bij groepen Askenazi joden is bijvoorbeeld 1 op 16 drager van het gendefect dat de fatale Tay-Sachs-ziekte veroorzaakt, waarop nu kan worden getest voor men aan kinderen begint. Conceptueel is het vermijden van recessieve ziektes in een populatie van alle tijden¹¹. Om overervende recessieve ziekte uit te bannen zou in feite iedereen, die aan kinderen begint en dit zijn iets meer dan 85.000 paren per jaar, compleet getest moeten worden, waarmee de geboorte van enkele tientallen onverwacht, ernstig zieke kinderen kan worden voorkomen. Gezien het grote aantal lijkt dit alleen haalbaar bij een getrappt systeem van algemene informatie over risico's en aandoeningen voor alle paren voorafgaand aan het onderzoek en specifieke informatie voor de beperkte groep paren met een 25% risico op een ernstig ziek kind erna. Buiten de gezondheidswinst zal dit ook ondanks het grote aantal financieel kosteneffectief worden.

Een deel van ons heeft een erfelijke aanleg voor een dominante ziekte, die op dit moment nog niet tot gezondheidsklachten hoeft te leiden, maar dit op termijn wel kan doen. Het kunnen ernstige onbehandelbare neurologische beelden zijn, erfelijke kankers of fatale hartziekten. Of men dit wel of niet wil weten is zelfs op dit moment in families, waarin men een a priori kans van 50% heeft geen uitgemaakte zaak. Sommige willen het wel, andere niet, en de redenen voor deze afweging kunnen heel verschillend zijn. Vaak is deze informatie goed te interpreteren en te counselen, wat al jaren voor belaste families in de klinische praktijk

plaatsvindt. Het verschil is het onvoorbereide karakter en de schaalvergroting, zowel wat betreft het aantal personen als het aantal aandoeningen per persoon. Er wordt immers niet gestart vanuit erfelijke belaste families, maar potentieel vanuit de hele populatie. Het is voorzienbaar dat dit door de laboratoria voor genoomanalyse wat betreft technologie en databeheer kan worden opgevangen, maar het is nog onduidelijk hoe dit vertaald kan worden naar de populatie als adviesvragers van alle erfelijke ziekten.

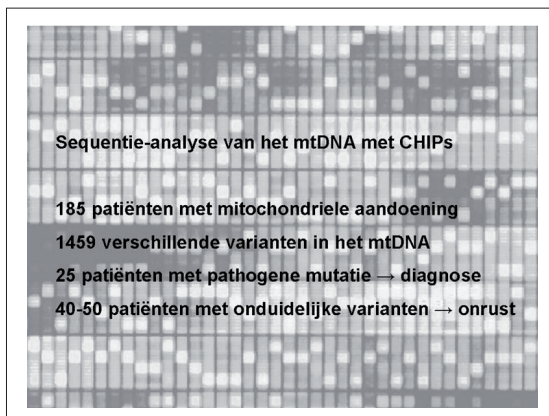
Iedereen is ook drager van in de bevolking veelvoorkomende varianten in het DNA. Er zijn varianten die de kans op algemeen voorkomende ziektes licht of sterk verhogen, deze juist verlagen of een onduidelijk effect hebben. De gedachte is dat DNA-varianten die bij veel mensen voorkomen een rol spelen bij veel in de populatie voorkomende aandoeningen. Maar voor een groot aantal van deze varianten, die in populatiestudies de kans op het ontwikkelen van bijvoorbeeld type 2 diabetes, hartfalen of de ziekte van Alzheimer verhogen, is de betekenis voor het individu niet even eenduidig. Bovendien spelen omgeving en leefwijze een belangrijke rol. Deze informatie is echter op dit moment verre van compleet en aan verandering onderhevig. Wat jij hiermee moet is een terechte vraag. Het is niet ondenkbaar dat de genetica hier tekort gaat schieten en te versnipperd zal blijken te zijn¹². Teveel varianten bepalen te weinig van de erfelijkheid. Andere biomarkers geven mogelijk een meer universele en daardoor betere indicatie over risico's, ziektebeloop en effecten van behandeling. Sommige veelvoorkomende varianten voorspellen echter wel een gezondheidsrisico. Het is misschien verwonderlijk, waarom deze varianten niet ten gevolge van negatieve selectie evolutionair verdwenen zijn. Het kan zijn dat het negatieve effect hiervoor te gering is, maar het kan ook zijn dat een dergelijke variant in een vroegere tijd niet nadelig, maar juist voordelig was¹³. U moet zich realiseren dat wij genetisch maar een paar procent verschillen van de chimpansee en bonobo, van wie wij ons zo'n 5-7 miljoen jaar geleden hebben afgesplitst. Onze genen veranderen echter minder snel dan onze leefwijze. Dit betekent dat wij miljoenen jaren gepolijst zijn tot een actief bestaan, waarbij wij zuinig met ons voedsel moeten omgaan en efficiënt reserves opslaan. Op het moment dat, zoals in onze Westerse wereld, het voedsel overdadig aanwezig is, zonder inspanning te verkrijgen, en ons bestaan voornamelijk zittend is, leidt dit tot zwaarlijvigheid. Het zal duidelijk zijn dat dit in delen van Afrika een veel minder probleem is. Levenslang gezond leven stelt dus niet altijd en overal dezelfde eisen en is sterk afhankelijk van de leef-

omstandigheden. En ook inzichten in wat gezond is kunnen veranderen. Vier van de voornaamste doodsoorzaken (hartkwalen, diabetes, vetzucht en beroerte) in de Westerse wereld hebben een historische, evolutionair genetische basis. De beste oplossing ligt dan ook nog steeds in het veranderen van de leefwijze en minder in de genetica. Tegenwoordig wordt het ook steeds duidelijker dat veel voorkomende aandoeningen ook door allemaal verschillende veel zeldzamere, maar wel ernstige varianten in een gen veroorzaakt kunnen worden. Deze varianten hebben wel een biologisch meetbaar effect en zijn beter te behandelen. Tot dusver waren deze technisch alleen tegen zeer hoge kosten op te sporen, maar met de komst van het goedkope persoonlijke genoom kan dit nu wel.

Door de insteek van erfelijke ziekten in mijn vakgebied lijkt het allemaal kommer en kwel te zijn. Dit is niet het geval. Het genoom bevat ook de biologische basis voor uw aanleg en talenten. Dit zal een zeer divers plaatje zijn. Voor iets ogenschijnlijk eenvoudigs als lengte, wat voor 80-90% als erfelijk wordt beschouwd, zijn meer dan 40 genetische varianten bekend, maar deze verklaren slechts 5% van het verschil in lengte. Het zou best kunnen zijn dat er heel veel erfelijke factoren met een heel kleine bijdrage zijn en in dat geval voegt kennis van DNA-varianten niet zoveel toe. Het is dan makkelijker om te voorspellen hoe groot iemand wordt door naar beide ouders te kijken. Waarschijnlijk geldt hetzelfde voor creativiteit of sportprestaties. Dat zou niet onprettig zijn, omdat deze dan door erfelijke interventies slechts beperkt te beïnvloeden zijn. Het is ook veel leuker, alhoewel dat geen wetenschappelijk argument is, om de prestaties van mijn 2 lieve kinderen, het voetbal van mijn zoon en de schilderijen van mijn dochter te zien als het resultaat van wat mijn allerliefste vrouw en ik als geheel aan erfelijkheid, warmte en inspiratie toevoegen. Net zoals mijn hoogleraarschap is terug te voeren op de steun, stimulans en ontplooiingsmogelijkheden, die mijn ouders mij geboden hebben. Ik ben om meerdere redenen blij dat zij de dag van vandaag op hoge leeftijd in gezondheid kunnen meemaken. Want genetische factoren kunnen ook beschermen tegen ziekte. Sommige mensen worden nooit ziek ondanks erfelijke defecten of een ongezonde leefstijl. Gezonde honderdjarigen, die alles hebben gedaan wat God of gebod verboden heeft, bezitten duidelijk de goede genetische varianten. Het identificeren hiervan is van groot belang om betere mogelijkheden van preventie van ziekte te verschaffen voor iedereen, daarmee onze wens op om zijn minst gezond 100 jaar te worden vervullend.

Het persoonlijke genoom bevat ook hele praktische informatie en geeft bijvoorbeeld aan hoe u met medicatie omgaat⁹. Op dit moment wordt u wanneer u ziek bent behandeld met middelen, die binnen de beschikbare financiële kaders bij de meeste mensen het beste resultaat geven zonder al te heftige bijwerkingen. De effectieve dosis van het medicijn is echter afhankelijk van het enzymstelsel dat het omzet of afbreekt. Of dit snel of langzaam gaat is genetisch bepaald. Dus afhankelijk hiervan zult u meer of minder moeten slikken. Dit wordt tot op zekere hoogte in de klinische praktijk toegepast, maar nog niet alle relevante varianten in het enzymstelsel zijn bekend. Het persoonlijke genoom onthult ze allemaal en dit is kennis, waar u direct baat bij kunt hebben. Verder kan ook duidelijk worden dat bepaalde medicatie bij u totaal niet zal werken of erger nog, leidt tot ernstige klachten en mogelijk overlijden. Dit probleem kan geïllustreerd worden aan patiënten met een energietekort, doordat het DNA in de mitochondria verkeerd wordt aangemaakt door een foutief werkend enzym, het polymerase gamma. Hierin hebben anderen en wij zeer veel mutaties gevonden¹⁴. Een van de symptomen is epilepsie. Bij gebruik van valproaat als anti-epilepticum kan dit echter leiden tot fataal leverfalen, waaraan tot de eerste epilepsieaanval gezonde patiënten kunnen overlijden. Of iemand een defect enzym heeft, wordt door ons als enige in Nederland binnen dagen bepaald, waardoor de behandeling aangepast en levens gered worden. Maar valproaat wordt veel gebruikt en mutatiedragers zijn zeldzaam, dus de praktijk blijft dat dit middel zonder genetisch vooronderzoek aan patiënten wordt gegeven. Deze praktijk moet veranderen voor ziektes, waarbij de behandeling dodelijker kan zijn dan de kwaal. Dat kan ook en dat is de grote winst van de technologie en het persoonlijke genoom. Medicatie kan ook andere nadelige bijeffecten hebben. Het genoom van de mens is een cocktail van genen, die bij zoogdieren, vissen en insecten, en zoals onlangs bleek via een slippertje 60.000 jaren geleden in het Midden-Oosten, bij de Neanderthaler, worden teruggevonden. En sommige genen gaan nog veel en veel verder terug. Het deel van ons DNA dat in de mitochondria zit, is bacterieel van oorsprong. Medicatie gericht op het bestrijden van bacteriële of virale infecties, zoals AIDS, kunnen de mitochondria aantasten met ziekte ten gevolge van energiegebrek als ernstige bijwerking. U ziet hoe belangrijk het is om onze genetische en biologische geschiedenis van 3,5 miljard jaar te kennen om gezondheids- en medicatierisico's te kunnen begrijpen en voorspellen.

In het persoonlijke genoom zitten ook zeer vele varianten, waarvan wij helemaal niets weten. Wat moeten wij hiermee? Deze varianten kunnen, zeker als ze tot veranderde eiwitten leiden, voor positieve of negatieve speculaties zorgen en in het laatste geval tot preventieve behandelingen of onderzoeken waarvoor een objectieve medische noodzaak ontbreekt, puur uit veiligheidsoverwegingen. Dat is een ongewenste situatie. Deze kan worden voorkomen door bij gezonde mensen alleen de varianten te vermelden die eenduidig te interpreteren zijn of bij een patiënt het klinisch beeld kunnen ondersteunen. Voor deze benadering hebben wij gekozen bij het onderzoek aan het DNA in de mitochondria, een soort minigenoom dat al jaren door ons compleet wordt geanalyseerd bij patiënten met ernstige defecten in hun biologische energievoorziening. In de eerste 185 patiënten (figuur 3) vonden wij 1459 verschillende varianten, waarvan er circa 25 het klinisch beeld bij patiënten verklaren. Alleen die varianten worden aan de patiënten verteld. Alle andere varianten, die al dan niet betrokken kunnen zijn bij hele andere ziektebeelden, maar waarvan de directe bijdrage eraan vaak heel onduidelijk is, worden niet vermeld. Het risico van het wel vermelden is dat het onderzoek niets doet aan het bestaande klinische probleem van de 25-30% van de patiënten, maar alleen onrust creëert. U kunt zich voorstellen dat dit voor het complete genoom bij alle families het geval zal zijn. Daarom wordt ook in die situatie op dit moment met de rest van de informatie, de bijvangst, niets gedaan. Dit is natuurlijk, uiteindelijk niet alleen een pragmatische, maar ook paternalistische opstelling. De vraag is van wie het genoom is en de kennis van de varianten, die erin aanwezig zijn.



Figuur 3: Varianten in het mitochondriële DNA

Kennis van het eigen persoonlijke genoom

Voor mensen, die hun persoonlijke genoom volledig willen weten, hoeft deze kennis geen probleem te zijn, als men maar in vrijheid ervoor kiest en weet wat men kan verwachten. Want men moet erop voorbereid zijn deze kennis niet lichtvaardig tot zich te nemen. De klinische genetische praktijk is vergeven van mensen en families, die in grote problemen zijn gekomen door het onvoorbereid krijgen van onprettige, ongewenste of complexe genetische kennis voor zichzelf, kind of familie. En dit betrof dan vaak slechts een enkele aandoening en niet een heel spectrum, zoals nu het geval is. Vandaar dat zorgvuldigheid, uitstekende individuele informatie en het zelf nemen van afgewogen beslissingen door patiënten altijd hoog in het vaandel van de Klinische Genetica heeft gestaan. Dit concept zal de komende tijd overeind moeten blijven, ook in de huidige technologische storm en datavloed en onderzoekers zullen in hun honger naar kennis de menselijke maat niet uit het oog moeten verliezen. Bij een van de eerste gepubliceerde families met Miller syndroom¹⁵, waarbij na analyse van alle genen het oorzakelijk gendefect werd gevonden, was dit al direct een probleem. Ondanks dat men uitgebreid was gecounseld over het vinden van additionele belastende genetische informatie, was dit toch weggestopt achter de drang om de oorzaak van de ziekte te vinden. Toen uiteindelijk de oorzaak werd gevonden, maar ook een gendefect voor een longaandoening in de familie, die niets met Miller syndroom te maken had, voelde men zich toch verraden.

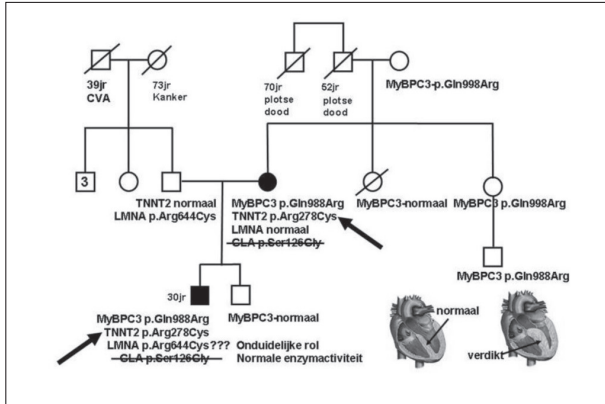
De kennis van het persoonlijke genoom is dus verre van neutraal en nooit onbelast. Er zitten ethische, juridische en maatschappelijke kanten aan¹⁶. Zo is het begrip persoonlijk al niet helemaal juist, je krijgt je genoom van je beide ouders en op een 60-tal nieuwe verschillen na zijn alle varianten en daarbij behorende risico's bij je ouders terug te vinden en voor 50% bij broers, zussen en kinderen. Het recht op niet-weten van erfelijke informatie is dus moeilijk terug te voeren naar een individu, omdat het familie-informatie is, die wij al eeuwen met elkaar delen. In principe kun je zegen dat iedereen recht heeft op de kennis van het eigen genoom. Maar heeft ook iedere gezond individu recht op uitleg over het eigen, misschien geshopte genoom, iets wat de klinisch genetische praktijk direct over de kop jaagt. Want u moet rekenen op minimaal 5 uur uitlegtijd en vele tientallen uren voorbereiding per patiënt per genoom. Wie heeft verder belang bij de genomkennis behalve de patiënt. Wat betekent dit verzekeringstechnisch? Het principe dat niemand om zijn genetische

aanleg in welk opzicht dan ook gediscrimineerd mag worden blijft voor mij een belangrijk uitgangspunt en maatschappelijke of financiële druk, waarvan de effecten in andere samenlevingen al meetbaar zijn, moeten voorkomen worden.

Tot slot is het persoonlijke genoom geen statisch geheel. Het DNA is in aanleg in elke lichaamscel hetzelfde, maar het verandert gedurende het leven en in feite is elke lichaamscel genetisch een beetje anders dan de andere. Dit hoeft geen probleem te zijn, maar het kan er ook toe leiden dat een normale lichaamscel een kankercel wordt. Om de oorzaak hiervan te kennen zal in toenemende mate ook het genoom van dergelijke cellen bepaald worden. Craig Venter voorspelt dat in 10 jaar tijd bij eenieder van ons meerdere genomen bepaald zullen worden, het genoom van geslachtscellen, stamcellen en tumorcellen⁵. Dit zal het mogelijk maken om gezonde cellen te selecteren voor reproductie en transplantatieweefsel, en om veroudering en tumorontwikkeling te begrijpen. Verder moet u zich ook realiseren dat wij uit 10 keer zoveel cellen van micro-organismen, zoals bacteriën, bestaan dan uit eigen lichaamscellen. Micro-organismen beschouwen u als een aantrekkelijk ecosysteem en elk lichaamsplekje heeft zo zijn eigen populatie, maar belangrijker nog, ze hebben grote invloed op ziekte en gezondheid. Uw persoonlijke genoom zal dus ook beoordeeld moeten worden in de context van al de genomen van al deze verschillende micro-organismen, het microbioom¹⁷.

Systeembioologie en systeemgenetica

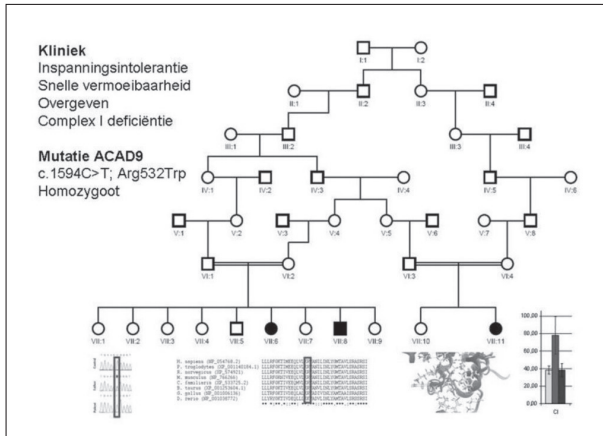
Hoe duizelingwekkend de ontwikkelingen ook zijn en hoe groot de kansen die er liggen, genetische kennis is uiteindelijk maar een van de factoren die nodig zijn om ziektes met een erfelijke component te begrijpen. Het grote voordeel van het persoonlijke genoom is dat wij van één bepalende factor de gegevens compleet hebben. Het belang hiervan blijkt uit een familie met een dominante erfelijke hartziekte, een hypertrofische cardiomyopathie, die kan leiden tot plotse hartdood (figuur 4). Bij een patiënt is bij kandidaatgenanalyse een ernstige mutatie gevonden in het gen voor een myosine-bindend eiwit, MyBPC3. In de familie erft dit over, waarbij opvalt dat de moeder het weliswaar heeft, maar verder ook grootmoeder, die geen klachten heeft en dus niet grootvader en zijn broer, die aan plotse hartdood overleden zijn. In het kader van een NWO-project zijn wij bij 260 patiënten de genen gaan testen voor alle 34



Figuur 4: Familie met een pathologisch verdikte hartspier (Hypertrofische Cardiomyopathie)

eiwitten, die betrokken zijn bij de contractiele eenheid van de hartspier, een complete systeembenadering. De patiënt had niet 1, maar 4 mutaties in 4 verschillende genen en zijn moeder 3. Het waren allemaal mutaties, waarvan voorspeld kon worden of gepubliceerd was dat deze op zichzelf al tot ziekte konden leiden. Dit is geen op zichzelf staande observatie, bij een kwart van patiënten komt meer dan 1 mutatie voor. Nader onderzoek toonde aan dat de α -galactosidase (GLA)-verandering geen effect had op het eiwit en waarschijnlijk afvalt en ook de lamine A-mutatie (LMNA) werd twijfelachtig, want kwam van de gezonde vader uit een onbelaste familie voor hartziekten. De troponine T₂-mutatie (TNNT₂) komt van de vader van moeder en zou de ernstige familiale mutatie kunnen zijn, maar mogelijk zijn er twee nodig of misschien alle vier om de ernst van het beeld bij de indexpatiënt te verklaren. De impact hiervan is duidelijk. Alleen een volledig onderzoek onthult de complete genetische basis van defecte systemen. Voortgaan op de eerstgevonden mutatie, zoals in het verleden en in de wetenschappelijke literatuur gebeurde, kan tot foutieve interpretaties over de ernst ervan en verkeerde conclusies in het familieonderzoek leiden. Als het uiteindelijke klinische effect een optelsom van verschillende mutaties is, dan zul je bij iedereen de complete som van het systeem moeten kennen voor je conclusies kunt trekken.

Het verwerven van complete kennis over een genetisch systeem is makkelijker gezegd dan gedaan. Hoe komen wij te weten wat alles betekent en hoe kunnen wij de verkregen informatie combineren en integreren?



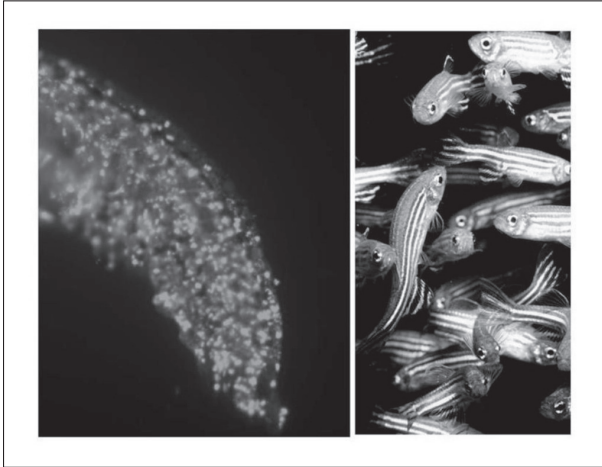
Figuur 5: Familie met een mitochondriële aandoening

Dat vormt een grote uitdaging voor mijn vakgebied. Het is onmogelijk dit voor de mens als geheel te doen en vandaar dat wij ons ook in eerste instantie concentreren op deelsystemen. Voor mijn onderzoek hier in Maastricht zijn dit defecten in het systeem van de energievoorziening door de mitochondria, die bij 1 op de 5.000 mensen voorkomen. Deze veroorzaken vaak op kinderleeftijd al fatale, onbehandelbare aandoeningen, die zich manifesteren in organen met hoge energiebehoeftes, zoals hersenen, spier en hart. In Maastricht onderzoeken wij patiënten uit alle genetische en neurologische centra van Nederland, maar de neurologie uit Rotterdam is onze hofleverancier. Met de groep van René de Coo bestaat al jaren een uitstekende samenwerking en gezamenlijke lossen wij in hoog tempo de genetische oorzaak op in belaste families via koppelingsonderzoek, parallelle analyse van tientallen kandidaatgenen of complete analyse van alle genen met CHiPs en next-gensequencing. Nieuwe genen, nieuwe mutaties, nieuwe varianten, de datastromen en aantallen zijn immens. Om deze data om te zetten in biologisch relevante informatie gebruiken wij een aantal benaderingen. De eerste is bioinformatica, het vakgebied dat biologie, computerwetenschappen en informatie-technologie combineert. Bioinformatica beheert en exploereert gigantische datasets, waarin genomische informatie van de mens en andere organismen ligt opgeslagen met een breed scala aan gegevens over evolutie, eiwitstructuren en controlepopulaties. Deze benadering is bijvoorbeeld gebruikt om het schadelijke effect van een variant te bepalen, die wij in het ACAD9-gen hebben geïdentificeerd in een familie met

mitochondrieel lijden (figuur 5). De mutatie in het ACAD9-gen is geconserveerd in de evolutie, verandert het eiwit, en ontbreekt in gezonde controles allemaal aanwijzingen voor een oorzakelijke rol¹⁸.

Bioinformatica zal echter verder ontwikkeld moeten worden om het effect van verschillende varianten op een complex biologisch systeem, zoals de mitochondria, te voorspellen. En dit zal ondanks het surplus aan gegevens dat momenteel beschikbaar komt niet eenvoudig zijn. Een defect in een structureel harteiwit kan bijvoorbeeld een effect hebben op de contractie-eigenschappen, maar ook indirect op de positionering van de mitochondria en de energiehuishouding. Het zal nog geruime tijd duren eer deze modellen voldoende ontwikkeld zijn om de gewenste voorspellingen in de volle breedte van een biologisch deelsysteem te kunnen doen. Bij de mitochondriële ziekten kunnen wij gelukkig de energieproductie meten. In de eerder genoemde familie hebben wij dan ook gekeken of wij in gekweekte huidcellen van de patiënt de energieproductie konden herstellen. De enzymactiviteit ging omhoog door het normale ACAD9 in te brengen, maar niet met het gemuteerde. Dit bewijst dat het genetische defect verantwoordelijk is voor de enzymdeficiëntie en dus de waarschijnlijke oorzaak van de ziekte in deze familie. Waarbij wij trouwens in een moeite door ook een verrassende, nieuwe functie voor een al bestaand gen vonden.

Bioinformatica en cellijnmodellen hebben beperkingen en genetische defecten zouden bij voorkeur integraal in de context van een organisme onderzocht moeten worden. De muis, het standaardproefdier, kan dit niet aan. Vandaar dat in toenemende mate onderzoek wordt gedaan aan simpelere modelorganismen. Deze modellen hebben het voordeel dat de mogelijkheden om snel genetische veranderingen aan te brengen vrijwel onbeperkt zijn. Omdat de enorme diversiteit van het leven evolutionair geselecteerd is uit een overzienbaar aantal basismodules en het genoom van meer en meer organismen bekend is, betekent dit ook dat menselijke ziektes bestudeerd kunnen worden in gist, worm, fruitvlieg of Zebrafish. En dit geldt ook voor neurodegeneratieve ziektes als Alzheimer en Parkinson. Men test dan niet het geheugenverlies van wormen, maar wel de levensverwachting of de ophoping van eiwitten, die in de brein van de mens een kenmerk van deze ziekte is. Hoe eenvoudiger het model is des te beter, mits de biologische defecten en processen vergelijkbaar zijn. Als model hebben wij bij de mitochondriële aandoeningen voor de zebrafish gekozen, een gewerveld dier met orgaansystemen die sterk vergelijkbaar zijn met de mens. Wij onderzoeken welke genetische varianten

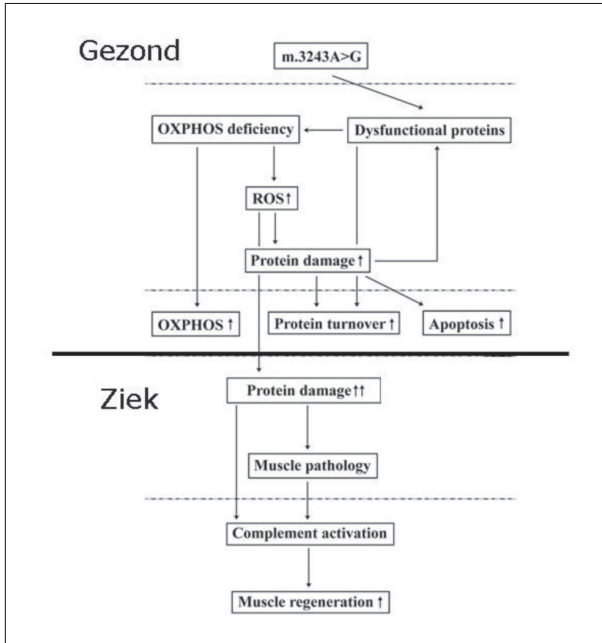


Figuur 6: Replicatie van het mitochondriële DNA in Zebravis

in het replicatiesysteem van het mitochondriële DNA tot ziekteverschijnselen leiden en hoe combinaties van gendefecten zorgen voor ernstige of minder ernstige manifestaties. Met dit onderzoek zijn wij net gestart. Wij kunnen momenteel de normale replicatie van het mitochondriële DNA in het visje al aantonen (figuur 6) en met dezelfde methode zullen wij vervolgens het effect gaan meten van genetische varianten. Dit onderzoek gaat een hoge vlucht nemen. Mocht het immers niet mogelijk zijn functioneel vervolgonderzoek op deze wijze te organiseren dan wordt genomanalyse onbeheersbaar en onverteerbaar en zal de DNA-code voorlopig geheimschrift blijven.

De toekomst van het persoonlijke genoom staat voor de deur

Want dat het snel zal gaan, is zeker. U moet zich voorstellen dat wereldwijd volgend jaar bij tienduizenden mensen alle varianten in alle eiwit-coderende genen bepaald zullen worden. Hier in Maastricht zal dit i.s.m. Luik alleen al in de honderden lopen. Zelfs als wij ons vanuit medisch perspectief beperken tot de ongeveer 300 zeldzame varianten per persoon, die direct de functie van onze eiwitten veranderen, dan nog betekent het dat er patiënt 30 varianten opgevolgd moeten worden, die invloed hebben op de mitochondria of het hart. Onze zebravis zal deze studies mogelijk moeten maken, waarbij op basis van biochemische en klinische kenmerken,



Figuur 7: Preventiemogelijkheden bij dragers van de m.3243A>G mutatie in het mtDNA

zoals energiecapaciteit, hartfunctie en morfologie, het gecombineerde effect van mutaties wordt bepaald. Ons onderzoek onttraft de biologische basis van onze energievoorziening, de defecten bij patiënten, maar ook de beschermende factoren, die complicaties kunnen uitstellen of voorkomen. Het kennen van de oorzaak en het ziekteproces is niet het enige doel. Belangrijk is ook keuzemogelijkheden te ontwikkelen om het doorgeven van erfelijke ziektes naar kinderen te voorkomen. Voor dragers van defecten in DNA uit de mitochondria is uit ons onderzoek gebleken dat preimplantatie genetische diagnostiek of embryoselectie de meest betrouwbare optie is om met een zekerheid van meer dan 95% een gezond kind te krijgen. Het genoom levert ook ingangen tot behandeling of preventie bij deze ongeneeslijke ziekten. Patiënten met een frequent erfelijk defect in het DNA uit de mitochondria, de m.3243A>G MELAS-mutatie, hebben niet alleen een defect in het energiemetabolisme, zij hebben ook last van vervolgschade. Opvallend was dat een marathonloper met dit defect geen klachten had, terwijl andere niet-sporters ernstig aangedaan waren. Onderzoek naar de activiteit van alle genen in spier, het transcriptoom, heeft zichtbaar gemaakt dat het erfelijke

defect gecompenseerd kan worden door energiecapaciteit te verhogen en de schadelijke processen te remmen (figuur 7). De streep wordt niet overschreden en men blijft langer gezond. De impact van dit onderzoek is groter dan alleen voor patiënten met het zeldzame erfelijke defect. Dezelfde mechanismen komen ook voor bij patiënten met ouderdomsziekten, zoals wij hebben aangetoond bij type 2 diabetes.

Zoals gezegd, is de kern van mijn leeropdracht de introductie van complete genoomkennis in het wetenschappelijk onderzoek en patiëntendiagnostiek. Dit wordt ook uitgerold over alle andere speerpunten van onze afdeling, zoals de erfelijke hartziekten, oncologie, infertiliteit en mentale retardatie. Het is een prachtige uitdaging, waar mijn groep vol voor zal gaan. Genoomtechnologie is echter ook kostbaar, vereist specialistische expertise en heeft een capaciteit, die vaak groter is dan de behoefte van de eigen afdeling of zelfs de eigen organisatie. Bovendien gaan de ontwikkelingen dermate snel dat vrijwel elk jaar nieuwe apparatuur op de markt komt, die het onderzoek weer veel goedkoper maakt. Met deze ontwikkeling moeten wij mee blijven gaan. Om het rendement op de investeringen te verhogen en de expertise zo breed mogelijk in te kunnen zetten, werken wij in het kader van een Interreg-IV-project samen met de academische centra van Luik, Hasselt en Aken in onze Euregio van bijna 4 miljoen inwoners²⁰. Vanuit Maastricht coördineer ik in het opzetten van een gezamenlijke technologische en bioinformaticainfrastructuur voor grensoverschrijdend academisch en industrieel onderzoek binnen de levenswetenschappen. De Euregionale markt is op dit moment voldoende groot om deze technologische ontwikkelingen te absorberen. Hoe de toekomst eruit zal zien is ongewis. Als het bepalen van het persoonlijke genoom een standaardactiviteit wordt, die industrieel perfect georganiseerd kan worden, zal de roep om centralisatie toenemen en zullen goedkope marktpartijen ontstaan hier of in China die dit zullen aanbieden. De vraag is of dit gewenst is. Het loslaten van technologische innovatie is het loslaten van de drijvende kracht in ons onderzoek en van de veilige inbedding in de klinische genetica, vandaar dat wij, maar ook de andere centra geen andere keuze hebben dan om technologie en daarmee de data en de regie in eigen hand te houden.

De komende vijfjaar zullen complete genoomanalyses en het persoonlijke genoom gemeengoed worden. De bestaande structuren en kaders binnen de klinische genetica zijn naar mijn stellige overtuiging het meest geschikt om dit proces verantwoord en optimaal te doen plaatsvinden. Wij gaan niets nieuws doen, wij gaan alleen veel meer doen en wij doen

het feitelijk voor iedereen. Dit betekent dat de technieken, de interpretatie van onderzoeksresultaten en de informatievoorziening voor en na de genoomanalyse een enorme schaalvergroting zullen doormaken en extra mankracht vergen. Het is van belang dat de genoomspecialisten in de klinische genetica het voortouw nemen, want vooral daar is de noodzakelijke ervaring aanwezig. Er kan immers veel misgaan in de huidige euforie over de technische mogelijkheden, die vooral binnen de beroepsgroep heerst. Voorkomen moet worden dat het beeld in de samenleving anders is en de snelheid als een bedreiging wordt gezien. Elke ontwikkeling, hoe positief ook, kan door onjuiste beeldvorming verkeerd uitpakken. De toekomstige waarde van het persoonlijke genoom in onze samenleving zal worden bepaald door de maatschappelijke acceptatie van deze ontwikkeling op dit moment. U zult bepalen of het allemaal zuivere koffie is. Scholing, informeren en communiceren wordt daarom voor de genoomspecialisten een belangrijke taak. Dit vereist bijdrages aan de relevante studies van onze universiteit, niet alleen geneeskunde en moleculaire levenswetenschappen, maar ook rechten, mathematica en sociale wetenschappen, en samenwerking met Gezondheidsethiek en – voorlichting en Public Health Genomics. Het is van belang dat ieder individu en de maatschappij als geheel voorbereid worden om deze kennis ter eigen voordeel aan te wenden en in vrijheid hiervoor te kiezen. In dit opzicht betekent het persoonlijke genoom inderdaad een nieuw tijdperk in de gezondheidszorg. Het nieuwe tijdperk van de persoonlijke, predictieve, preventieve en participerende zorg.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Perteu M, Salzberg SL (2010) Between a chicken and a grape: estimating the number of human genes. *Genome Biol* 11:206-212
2. The International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860-921
3. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, Gocayne JD, Amanatides P, Ballew RM, Huson DH, Wortman JR, Zhang Q, Kodira CD, Zheng XH, Chen L, Skupski M, Subramanian G, Thomas PD, Zhang J, Gabor Miklos GL, Nelson C, Broder S, Clark AG, Nadeau J, McKusick VA, Zinder N, et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-1351
4. Hayden EC (2010) Life is complicated. *Nature* 464:664-667
5. Venter JC (2010) Multiple personal genomes await. *Nature* 464:676-677
6. Biesecker LG (2010) Exome sequencing makes medical genomics a reality. *Nature Genet* 42: 13-14
7. No authors listed (2010) The human genome at ten: The sequence explosion. *Nature* 464: 670-671
8. www.dnadiagnostiek.nl
9. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE, Dudley JT, Ormond KE, Pavlovic A, Morgan AA, Pushkarev D, Neff NF, Hudgins L, Gong L, Hodges LM, Berlin DS, Thorn CF, Sangkuhl K, Hebert JM, Woon M, Sagreija H, Whaley R, Knowles JW, Chou MF, Thakuria JV, Rosenbaum AM, Zaranek AW, Church GM, Greely HT, Quake SR, Altman RB (2010) Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet* 375:1525-35
10. Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, Klein TE, Butte AJ, Altman RB, Ashley EA, Greely HT. (2010) Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet* 375:1749-51.
11. Zlotogora J (2009) Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases. *Hum Genet* 126:247-53
12. Maher B (2008) Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 456:18-21.
13. Quintana-Murci L, Barreiro LB (2010) The role played by natural selection on Mendelian traits in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1214:1-17
14. Blok MJ, van den Bosch BJ, Jongen E, Hendrickx A, de Die-Smulders CE, Hoogendijk JE, Brusse E, de Visser M, Poll-The BT, Bierau J, de Coo IF, Smeets HJ (2009) The unfolding clinical spectrum of POLG mutations. *J Med Genet* 46:776-85
15. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, Huff CD, Shannon PT, Jabs EW, Nickerson DA, Shendure J, Bamshad MJ. (2010) Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet.* 42:30-35.
16. McGuire AL, Lupski JR (2010) Personal genome research: what should the participant be told? *Trends Genet* 26:199-201
17. Zhao L (2010) The tale of our other genome. *Nature* 465:879-880
18. Gerards M, van den Bosch BJ, Danhauser K, Serre V, van Weeghel M, Wanders

- RJ, Nicolaes GA, Sluiter W, Schoonderwoerd K, Scholte HR, Prokisch H, Rötig A, de Coo IF, Smeets HJ (2011) Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain* 134:210-9
19. van Eijsden RG, Eijssen LM, Lindsey PJ, van den Burg CM, de Wit LE, Rubio-Gozalbo ME, de Die CE, Ayoubi T, Sluiter W, de Coo IF, Smeets HJ. (2008) Termination of damaged protein repair defines the occurrence of symptoms in carriers of the m.3243A > G tRNA(Leu) mutation. *J Med Genet* 45:525-34.
20. www.alma-in-silico.com

