



*Klinische Genetica:  
Over innovaties en nieuwe generaties*

Oratie prof.dr. Nine V.V.A.M. Knoers



Universitair Medisch Centrum  
*Utrecht*

# *Klinische Genetica: Over innovaties en nieuwe generaties*

Inaugurele rede (in verkorte vorm) uitgesproken  
bij aanvaarding van de leerstoel

Klinische Genetica

aan de Faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht

op 12 juni 2012

door prof.dr. Nine V.V.A.M. Knoers

Mijnheer de Rector Magnificus

Zeer gewaardeerde toehoorders

Lieve en beste familie, vriendinnen, vrienden en collegae,

Even geleden werden wij door afdeling Kindergeneeskunde van ons UMC Utrecht gevraagd om mee te denken over een mogelijke diagnose bij patiëntje Roos. Roos was te vroeg geboren na een ongecompliceerde zwangerschap. Zij had direct na de geboorte ernstige ademhalingsproblemen ten gevolge van een longziekte en in de loop van haar eerste levensweken werd duidelijk dat zij ook een ernstige nierziekte had. Ondanks intensieve behandeling overleed Roos op de leeftijd van 7 maanden. Uitgebreid diagnostisch onderzoek had geen oorzaak voor haar ziektebeeld opgeleverd. Naast het enorme verdriet dat de ouders hadden over het verlies van hun dochter, hadden zij ook grote zorgen over de eventuele erfelijkheid van het ziektebeeld. Omdat met gericht onderzoek geen oorzaak voor de ziekte was gevonden, besloten wij in overleg met de ouders het volledige DNA van Roos te screenen op afwijkingen. Dit bracht ons uiteindelijk bij het ziektegen. We konden ook vaststellen dat beide ouders drager waren van de aanleg voor deze ziekte en dat het risico op dezelfde aandoening voor een volgende kind 25% was. Door de ontdekking van het gendefect bij Roos werd betrouwbare prenatale diagnostiek in een volgende zwangerschap mogelijk.

Dames en heren, deze ziektegeschiedenis illustreert heel fraai de huidige mogelijkheden van de Klinische Genetica, om in geval van een onbegrepen ziektebeeld en met nieuwe genetische technieken toch tot een diagnose te komen. Van daaruit kunnen we vervolgens een erfelijkheidsadvies geven.

Vandaag zal ik u deelgenoot maken van mijn fascinatie voor de Klinische Genetica. Het is prachtig om dat juist in deze tijd te mogen doen omdat mijn vakgebied bol staat van vernieuwingen, *innovaties*, die het wetenschappelijk onderzoek en de patiëntenzorg naar een steeds hoger plan tillen. Vandaag ga ik het daar over hebben. Ik neem u mee op een genetische ontdekkingsreis en zal u aan de hand van voorbeelden uitleggen hoe *nieuwe generatie* genetische technieken de zoektocht naar ziektegenen in een verbluffende stroomversnelling hebben gebracht en wat dit betekent voor de zorg van onze patiënten.

Het tweede deel van deze oratie gaat over de wensen en behoeften van de *nieuwe generatie* patiënten, en hoe wij als zorgverleners in de Klinische Genetica daarop inspelen. Ik zal ook aangeven hoe ik denk dat de ontwikkelingen in de Klinische Genetica een plek moeten krijgen in onderwijs en opleiding zodat de *nieuwe generatie* artsen voldoende “genetisch” toegerust zal zijn.

Tenslotte zal ik u mijn visie geven op de toekomst van de afdeling Medische Genetica van het UMC Utrecht waaraan ik sinds januari 2011 leiding mag geven.

## *De Klinische Genetica anno nu*

De Klinische Genetica heeft een feestje te vieren want in mei van dit jaar bestond ze als zelfstandig medisch specialisme precies 25 jaar. En het is hard gegaan tussen 1987 en vandaag. Het vakgebied heeft een duizelingwekkende ontwikkeling doorgemaakt en is uitgegroeid tot een volwassen specialisme, dat niet meer weg te denken is uit de Nederlandse gezondheidszorg. De vraag naar erfelijkheidsonderzoek en -adviesing is zeker het laatste decennium enorm toegenomen, en er is een verschuiving opgetreden in de aard van de adviesvragen. Hielden we ons 15 jaar geleden voornamelijk bezig met aangeboren afwijkingen, ontwikkelingsstoornissen en prenatale diagnostiek, vandaag de dag heeft 40% van de adviesvragen betrekking op erfelijke kanker. Ook de vragen rondom erfelijke hartziekten en erfelijke hersenziekten nemen toe. Voor veel van deze aandoeningen is nu voorspellende DNA-diagnostiek mogelijk, zodat mensen met een verhoogd risico zich kunnen laten testen al voordat er verschijnselen zijn. In sommige gevallen biedt dat ook de mogelijkheid om de ziekte te voorkomen. Door de beschikbaarheid van *nieuwe generatie* genetische technieken stapt de Klinische Genetica nu over van de simpele sneltrein op de hogesnelheidstrein. Geheel tegen de voorstellen van het “Lenteakkoord” in, mag u vandaag gratis op deze trein stappen en met me meereizen.

## *Innovaties in het onderzoek*

Voor een goed begrip van de betekenis van deze nieuwe genetische technieken wil ik een paar basisbegrippen kort toelichten.

Het DNA met de volledige erfelijke informatie van een organisme wordt ook wel een genoom genoemd. In 2003 werd de complete kaart van het menselijk genoom gepubliceerd; daarmee was de volgorde van de 3 miljard bouwstenen van het DNA, met de lettercode A, T, C en G ontcijferd. Om u even een indruk te geven van de grootte: wanneer je deze volledige DNA lettercode normaal zou uitprinten zou je 250 kilometer papier nodig hebben. Slechts 1,5% van het totale DNA bevat de genen. Een gen is een specifiek stukje DNA dat via een boodschapper, het RNA, in een eiwit en vervolgens in een eigenschap wordt vertaald. De mens, weten we nu, heeft ongeveer 22.000 genen. Als u bedenkt dat de nederige rondworm er 19.000 heeft, de met het blote oog nauwelijks zichtbare watervlo 31.000, en, zoals zeer recent bekend werd, de tomaat 35.000, dan is dat misschien even slikken. Maar ik kan u geruststellen; het aantal genen bepaalt zeker niet hoe hoog in de evolutionaire boom, hoe complex of hoe slim een organisme is. Inmiddels is duidelijk dat er bij de mens allerlei regelsystemen aanwezig zijn, die ervoor zorgen dat wij met hetzelfde aantal genen veel complexere functies kunnen uitvoeren. Zeer belangrijk is bijvoorbeeld genregulatie, de mechanismen die bepalen op welk moment, in welke cel, en in welke mate genen aan- of uitstaan. En deze mechanismen liggen nu juist versleuteld in de 98,5% van het genoom dat niet de genen bevat.

Het in 2003 gepubliceerde menselijke genoom is een referentiegenoom. Maar u hoeft maar om u heen te kijken om te concluderen dat u echt uniek bent. Toch deelt u 99,9% van uw DNA met iedereen hier in de aula. Dat u niet voortdurend naar uw evenbeeld zit te kijken komt doordat er in de overige 0,1% van het genoom, nog steeds goed voor 3 miljoen bouwstenen, heel veel variatie bestaat tussen mensen. Deze variatie speelt zich af op het niveau van de afzonderlijke bouwstenen van het DNA, maar ook grotere stukken van het DNA kunnen zijn weggevallen, verdubbeld, ingevoegd, of omgedraaid.

Om deze variaties in het menselijk genoom precies in kaart te brengen en de betekenis daarvan in termen van gezondheid, ziekte of ziektegevoeligheid te kunnen ontrafelen zijn onderzoekers over de gehele wereld de uitdaging aangegaan, naast het referentiegenoom, ook de volledige DNA-volgorde van individuele genomen te ontcijferen. Het bepalen van de volgorde in het DNA, base na base, letter na letter, in vakjargon sequencing genoemd, is in de afgelopen jaren steeds makkelijker en goedkoper geworden, omdat er revolutionaire *nieuwe generatie* sequencingtechnieken op de markt zijn gekomen, waarmee een volledig genoom in enkele dagen tot weken kan worden gelezen.

Het eerste individuele genoom dat met deze zogenaamde Next Generation Sequencing techniek in kaart werd gebracht was dat van de Nobelprijswinnaar James Watson, die in 1953 samen met Francis Crick de dubbele helix structuur van het DNA had ontdekt (1). Het project was uitgevoerd door een handjevol mensen, had 2 maanden geduurd en 1 miljoen dollar gekost. Dat was al 3.000 keer goedkoper en 75 keer sneller dan de sequencing van het referentiegenoom, wat 13 jaar had

geduurd en 3 miljard dollar had gekost. Vlak daarna werd in Leiden voor het eerst het genoom van een vrouw voor een groot deel gesequenced. Het betrof onze collega Klinisch Geneticus Marjolein Kriek. Inmiddels zijn al heel veel meer individuele genomen gesequenced en is de competitie losgebarsten om een volledig genoom te kunnen sequencen voor minder dan 1000 dollar. En deze strijd tussen wetenschappers om het zogenaamde “Duizend dollar genoom” zal binnenkort geslecht zijn. Biotechnische bedrijven kondigen aan op korte termijn DNA-afleesmachines ter grootte van een USB-stick beschikbaar te hebben, die gebaseerd op nanotechnologie binnen 6 uur voor minder dan 900 dollar het volledige DNA van een individu kunnen aflezen.

Francis Collins, een van de genomontrafelaars van het eerste uur, voorspelt dat met deze snelle ontwikkelingen iedereen over een aantal jaren een kopie van zijn volledige DNA code in zijn medisch dossier heeft waardoor artsen preventieve maatregelen kunnen nemen als iemand grote kans heeft een bepaalde ziekte te krijgen. Of medicijnen op maat kunnen toedienen, toegespitst op iemands unieke DNA-code. Of het zo snel zal gaan is de vraag, maar dat Collins’ voorspelling uiteindelijk gaat uitkomen leidt mijns inziens geen enkele twijfel.

Allereerst de werkelijkheid van vandaag. Met volledige genomanalyse van een individu wordt een zeer groot aantal varianten opgespoord, waarvan de betekenis, ook na uitgebreide bioinformatische analyse van de data, zeker niet altijd duidelijk is. Met andere woorden we kunnen nu wel individuele genomen lezen, maar lezen is niet hetzelfde als begrijpen. Bovendien, ook al zijn de kosten van het sequencen van een volledig genoom straks minder dan 1000 dollar, we moeten niet

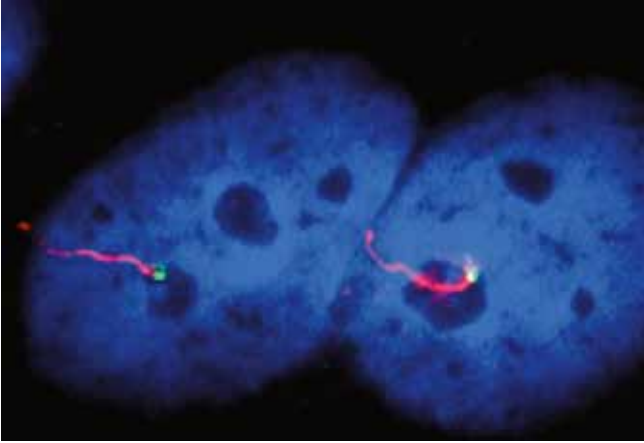


vergeten dat er ook nog flinke bijkomende kosten zijn om de gigantische hoeveelheden gegevens die hiermee worden gegenereerd te interpreteren, te valideren en op te slaan.

Om een en ander te versimpelen en de kosten in de hand te houden hebben veel onderzoekers, ook wij, ervoor gekozen om in de zoektocht naar ziektegenen niet het volledige genoom te sequencen maar ons eerst te concentreren op 1,5% van het DNA waarin de 22.000 genen liggen. We verwachten namelijk dat in dat deel van het DNA in ieder geval de verantwoordelijke mutaties moeten liggen voor de zogenaamde monogene aandoeningen; dit zijn aandoeningen die worden bepaald door veranderingen, mutaties, in één gen. Bekende voorbeelden zijn taaislijmziekte, hemofilie A, en erfelijke cystenieren. Alhoewel de meeste monogene aandoeningen ieder voor zich vrij zeldzaam zijn, vormen ze tezamen een zeer grote groep en hebben een enorme impact op het welzijn van patiënten en hun familieleden. Er zijn nog zo'n 3000 monogene aandoeningen waarvan de oorzaak onbekend is. Op deze richten wij ons nu. De techniek om de coderende DNA sequenties van alle 22.000 genen van een persoon in één experiment te bepalen, heet exoomsequencing. Een mooi voorbeeld van succesvol gebruik van deze exoomsequencing is de recente opheldering van het onderliggende ziektegen bij het Cantú syndroom. Patiënten met dit syndroom hebben als belangrijkste kenmerken een typisch gelaat, hartafwijkingen, skeletafwijkingen en overmatige haargroei. Met behulp van exoomsequencing vonden wij dat de oorzaak van deze aandoening gelegen is in mutaties in het zogenaamde *ABCC9* gen, dat de genetische code vormt voor het *ABCC9* eiwit, dat weer belangrijk is voor de regulatie van een specifiek kaliumkanaal. Onderzoekers van de afdeling Medische Fysiologie van het UMC Utrecht toonden vervolgens aan dat de bij

Cantú patiënten gevonden mutaties resulteren in een ongecontroleerde opening van dit kaliumkanaal (2). Interessant is dat het medicijn Minoxidil, een bekend middel tegen hoge bloeddruk, eenzelfde effect heeft op dit kaliumkanaal door directe binding aan het ABCC9-eiwit en dat patiënten die Minoxidil gebruiken, net als de Cantú patiënten, overmatige haargroei krijgen. Deze ongewenste bijwerking is reden waarom Minoxidil tegenwoordig niet langer voor hoge bloeddruk wordt gegeven, maar wel veel lokaal wordt toegepast om kaalheid te bestrijden. De gegevens over Minoxidil, in combinatie met onze bevindingen in Cantú patiënten, suggereren dat overmatige haargroei het gevolg kan zijn van het ongecontroleerd openen van het betrokken kaliumkanaal. Wij hopen nu dat deze haargroei bij Cantú patiënten, die zij ervaren als een zeer groot cosmetisch en sociaal probleem, voorkomen kan worden met medicijnen die opening van dit kaliumkanaal verhinderen.

De afgelopen 25 jaar heeft mijn eigen wetenschappelijk onderzoek zich geconcentreerd rondom erfelijke nierziekten. De profileringsleerstoel aan de Radboud Universiteit in Nijmegen, die ik vanaf 2003 bekleedde, was volledig aan erfelijke nierziekten gewijd. De laatste jaren ligt het accent binnen deze onderzoekslijn op aangeboren afwijkingen van de nieren en op ciliaire nierziekten. Bij deze laatste groep aandoeningen zijn er afwijkingen aan de zogenaamde cilia, antenne-achtige celorganellen die een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling en werking van de nieren (figuur 1). Mutaties in genen die coderen voor ciliaire eiwitten resulteren in niercysten en uiteindelijk vaak in nierfalen. Wij focussen ons nu met name op één specifieke ciliaire nierafwijking, genaamd nefronoftose, een belangrijke oorzaak van nierfalen bij kinderen.

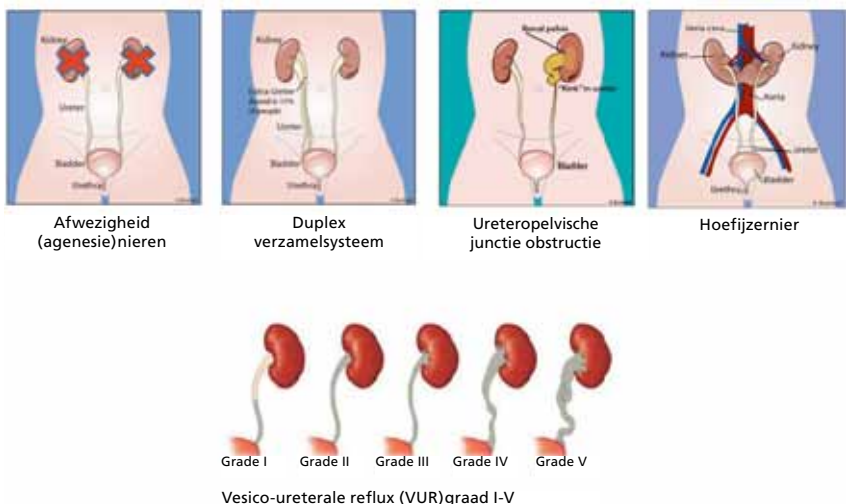


*Figuur 1*  
*Cilia in cellen van de verzamelbuis van de nier. Basaallichaam is groen, het ciliaire axoneem rood en de celkernen zijn donkerblauw.*  
*Aangepast naar Budde PP. Cell Biology Select. Cell 2007;130:391-393*

Bekend is dat het om een zeer heterogeen ziektebeeld gaat, d.w.z. dat mutaties in verschillende genen onafhankelijk van elkaar nefronoftise kunnen veroorzaken. Er zijn op dit moment zo'n 20 genen bekend die geassocieerd zijn met nefronoftise, maar het is de verwachting dat het er nog veel meer moeten zijn, omdat in 70% van alle patiënten geen mutaties in een van deze bekende genen wordt gevonden. Met de *nieuwe generatie* sequencingtechnieken heeft de zoektocht naar deze onbekende nefronoftise genen een enorme stimulans gekregen (3,4). Als aanvoerder van een recent gevormd nefronoftise consortium met Rachel Giles van de afdeling Nefrologie van het UMC Utrecht, Heleen Arts en Ronald Roepman van het UMC St Radboud in Nijmegen en Phil Beales van het Institute of Child Health in Londen, zal ik me de komende jaren inzetten om meer genen voor nefronoftise te vinden. Dit zal ons helpen meer inzicht te verwerven in de moleculaire mechanismen die ten

grondslag liggen aan deze ernstige ciliaire stoornis. Ons ultieme doel is om gerichte en op de individuele patiënt afgestemde behandelingen, ook wel genoemd personalized treatment, te ontwikkelen. Als eerste stap op weg naar dit ambitieuze doel zullen we in zebrevissen, waarin een nefronoftisegen is uitgeschakeld, bestuderen of toediening van bestaande, reeds goedgekeurde veilige medicijnen de cystevorming in de nieren remt of zelfs helemaal voorkomt. Een grote reeks medicijnen zal in deze diermodellen worden gescreend op hun mogelijkheid de cystevorming tegen te gaan. Daarnaast zullen we stamcellen maken van huidcellen of urinecellen van patiënten. Deze stamcellen worden vervolgens gereprogrammeerd tot niercellen, waarin we ziekte-mechanismen en ciliaire defecten kunnen bestuderen. Cellen met herkenbare afwijkingen zullen vervolgens getest worden met bovengenoemde goedgekeurde medicijnen. Zo wordt per patiënt bepaald welke medicijnen het meest geschikt zijn voor behandeling. Uiteraard is er nog een lange weg te gaan, maar ik heb goede hoop dat onze aanpak uiteindelijk uitkomst zal bieden voor alle patiënten met nefronoftise, voor wie op dit moment geen behandeling bestaat, anders dan nierdialyse en/of niertransplantatie.

Een flinke uitdaging ligt ook bij het onderzoek naar de erfelijke factoren die een rol spelen bij aangeboren afwijkingen van de nier en urine-wegen. Het betreft een spectrum van in ernst toenemende afwijkingen, die tezamen de belangrijkste oorzaak vormen voor eindstadium nierfalen bij kinderen (figuur 2). Op dit moment kunnen wij na de geboorte niet voorspellen welke kinderen met aangeboren nierafwijkingen uiteindelijk een ernstige achteruitgang in nierfunctie krijgen. Het vinden van genetische oorzaken voor deze aandoeningen is een belangrijke



**Figuur 2**  
*Congenitale afwijkingen van de nier en urinewegen; een spectrum van aangeboren afwijkingen. Bronnen: A. Boutwell, [childrensmemorial.org](http://childrensmemorial.org); [VURinfo.com](http://VURinfo.com)*

eerste stap op weg naar vroeger en juiste diagnose, voorspelling van de kans op achteruitgang in de nierfunctie, en, het belangrijkste doel, het ontwikkelen van op de patiënt afgestemde behandelingen om de achteruitgang in nierfunctie te voorkomen. De situatie en aanpak zijn vergelijkbaar met die voor de ciliaire stoornissen, die ik zojuist schetste, maar er is een belangrijk verschil. De aangeboren afwijkingen van de nier zijn in de meeste gevallen geen monogene aandoeningen, maar complexe ziektebeelden waarbij mutaties in meerdere genen in samen- spel met omgevingsfactoren de oorzaak vormen voor de afwijkingen. Dat maakt de zoektocht naar alle erfelijke factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van aangeboren afwijkingen van de nier ook complexer. Een recent verworven grote Europese subsidie biedt ons nu de mogelijkheid om met behulp van de Next Generation Sequencing

technieken de vele genetische oorzaken voor aangeboren nierafwijkingen te ontrafelen. Kirsten Renkema, postdoc in mijn onderzoeksteam, heeft in de afgelopen jaren 's werelds grootste cohort patiënten met aangeboren nierafwijkingen verzameld, en daarmee een prachtige basis gelegd voor dit uitdagende project. Het ligt ook in de bedoeling binnen dit Europese onderzoek een diagnostische DNA-chip te ontwikkelen die op den duur snelle en goedkope genetische diagnostiek van aangeboren nierafwijkingen mogelijk maakt.

Ik prijs me gelukkig dat de onderzoekslijn erfelijke nierziekten in het UMC Utrecht op vruchtbare bodem is geland. De inbedding van deze lijn in het speerpunt Child Health, de uitstekende infrastructuur voor klinisch, moleculair-genetisch en celbiologisch onderzoek in het UMC Utrecht, en de samenwerking op het gebied van stamcelonderzoek met het Hubrecht Instituut bieden uitstekende kansen om het fundamentele en translationele onderzoek op het gebied van erfelijke nierziekten naar een nog hoger plan te tillen. Geweldig is ook dat vlak na mijn komst in januari 2011 het initiatief ontstond om alle klinici en onderzoekers binnen het UMC Utrecht met knowhow en expertise op het gebied van nierziekten samen te brengen in een tweemaandelijks bijeenkomst. Tijdens deze bijeenkomsten bespreken wij bijzondere patiënten, successen en obstakels in het lopend onderzoek en worden plannen voorgelegd voor nieuwe onderzoeksprojecten. De synergie tussen wetenschappers en klinici met een hart voor nieren, die zo is ontstaan, heeft haar waarde reeds bewezen in het binnenhalen van gezamenlijke subsidies voor nieronderzoek.

Vóór de komst van de Next Generation Sequencing technieken duurde de zoektocht naar één nieuw ziektegen vaak jaren; nu kan het in enkele weken gepiept zijn. Sinds de publicatie in 2009 waarin de ontdekking van een nieuw ziektegen door exoomsequencing voor het eerst werd gemeld, is het aantal nieuwe ziektegenen voor erfelijke ziekten dat op die manier is opgespoord, exponentieel gegroeid, een ware explosie van nieuwe kennis. Ook werd door exoomsequencing ontdekt dat een aanzienlijk aantal patiënten met een verstandelijke handicap en/of autisme die verder in de familie niet voorkomt, mutaties hebben in genen die belangrijk zijn voor de ontwikkeling en/of functie van hersenen (5). Deze mutaties komen bij de ouders van deze patiënten niet voor en zijn de novo, ofwel nieuw, ontstaan in eicel of zaadcel. Deze bevindingen zijn baanbrekend, omdat tot nu toe altijd werd aangenomen dat verstandelijke handicaps worden veroorzaakt door een combinatie van fouten in meerdere genen met omgevingsfactoren. Nu blijkt dat vaak per persoon maar één gen verantwoordelijk is voor de handicap.

## *Toepassen van Nieuwe Generatie Sequencing technieken; van wetenschap naar patiëntenzorg*

Ook al is er voor veel van de erfelijke en aangeboren aandoeningen nog geen behandeling voorhanden, toch is het bepalen van de DNA volgorde met Next Generation Sequencing technieken nu al belangrijk voor de patiëntenzorg en zal naar verwachting steeds meer klinische waarde krijgen. Wanneer we eenmaal weten welke genen bij een bepaalde ziekte zijn betrokken, kunnen we bij alle patiënten met deze ziekte een genetische diagnose stellen door deze genen te onderzoeken op mutaties. Een genetische diagnose kan zo van belang zijn om een klinische diagnose te bevestigen. Soms is het zelfs de enige mogelijkheid om een diagnose te stellen. Ik kan niet genoeg benadrukken hoe belangrijk het stellen van een diagnose is bij een kind met een onbegrepen ziektebeeld. Ouders van deze kinderen leven in grote onzekerheid over het waarom van de ziekte, waarom het hen treft, wat de toekomst is van hun kind, of de aandoening erfelijk is, enzovoort. Door het stellen van een duidelijke diagnose kan op veel van deze vragen een antwoord worden gegeven. Wanneer er sprake is van een erfelijke aandoening met een verhoogd herhalingsrisico voor eventuele volgende kinderen en de fout in het gen bekend is, ontstaat ook de mogelijkheid voor betrouwbare prenatale diagnostiek en zelfs preïmplantatie genetische diagnostiek, ook wel embryoselectie genoemd. Voor ouders van kinderen met zeer ernstige aandoeningen, zoals de ouders van patiëntje Roos waarmee ik



mijn verhaal begon, is het beschikbaar komen van deze vormen van preventieve diagnostiek een zeer belangrijke aanwinst.

Het onderdeel van de geneeskunde dat ook zeer veel baat heeft bij de Next Generation Sequencing technologie is de oncologie. Met de nieuwe technieken kan steeds beter bestudeerd worden welke specifieke genetische veranderingen er zijn opgetreden in een individuele tumor, door het DNA van de tumorcellen te vergelijken met dat van gezonde cellen. Met deze gegevens kan men op zoek gaan naar medicijnen die zijn gericht op specifieke mutaties en dus meer kans hebben om een effect te hebben. Tot op heden wordt bij de behandeling van patiënten uitgegaan van de zgn. “gemiddelde kankerpatiënt”. Deze “one size fits all” behandeling slaat echter maar aan bij een deel van de patiënten met eenzelfde type tumor. Veel patiënten worden dus blootgesteld aan behandelingen zonder resultaat, met alle bijwerkingen van dien. Door uit te gaan van het individuele genetisch profiel van de tumor, zal straks veel beter op voorhand kunnen worden bepaald bij welke behandeling een patiënt baat zal hebben. Zo, bijvoorbeeld, is duidelijk geworden dat het geneesmiddel Cetuximab, dat veel wordt toegepast bij dikke darmkanker, niet werkt als het *KRAS* gen gemuteerd is, wat in ongeveer 40% van de dikke darmtumoren het geval is (6).

In het in 2010 opgerichte Centre for Personalized Cancer Treatment (CPCT) hebben het UMC Utrecht, het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam, en het Erasmus MC hun krachten gebundeld, met de ambitie om in 2020 elke patiënt een op de persoon afgestemde behandeling tegen kanker aan te kunnen bieden.

Vanuit de afdeling Medische Genetica speelt de Next Generation Sequencing onderzoeksgroep van Edwin Cuppen een essentiële rol in het verwezenlijken van deze ambitie.

Ik hoop u te hebben overtuigd van de enorme kansen die de nieuwe genetische technieken bieden niet alleen voor het wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe ziektegenen, maar ook voor de diagnostiek, genetische counseling, en op den duur hopelijk ook behandeling van patiënten. Het is een optimistisch verhaal en zo is het ook bedoeld. Zijn er dan helemaal geen knelpunten? Jazeker wel; op technisch en biologisch gebied, en ook op medisch-ethisch gebied liggen er nog vele uitdagingen. Een van de allerbelangrijkste is de interpretatie van alle onderzoeksgegevens: ik noemde het al eerder, van veel DNA veranderingen is niet meteen duidelijk wat ze betekenen; zijn het onschuldige varianten, zijn ze daadwerkelijk oorzakelijk voor de aandoening, of dragen ze bij aan het ontstaan daarvan? Om deze complexe puzzels op te lossen zijn supercomputers en hele slimme bioinformatici cruciaal. Vergelijking met genetische gegevens uit grote databases van gezonde personen kan helpen bij de interpretatie. Omdat deze databases steeds verder worden gevuld met genetische gegevens van gezonde personen zullen we steeds beter in staat zijn de ziekteveroorzakende mutaties te onderscheiden van de onschuldige variaties. Toch zal in sommige gevallen aanvullend functioneel onderzoek nodig zijn zoals ik schetste voor de mutaties in Cantú syndroom. Hoe we dergelijke functionele studies op een beetje betaalbare wijze kunnen implementeren in de diagnostiek, is een belangrijke vraag. Om hierop een antwoord te vinden zullen we samen met de afdelingen Metabole Ziekten, Medische Fysiologie en Celbiologie en met het Hubrecht

Instituut gaan bekijken welke functionele uitleessystemen zich hiervoor lenen.

Ook de uitdagingen op medisch-ethisch gebied zijn velerlei, en helder beschreven in het eind 2010 verschenen Gezondheidsraad signalement getiteld: “Het duizend dollar genoom: een ethische verkenning” (7). Het voert helaas te ver om vandaag op de ethische vragen en dilemma’s uit dit signalement in te gaan, maar ik wil er graag één uitlichten, en dat is de vraag: Wat te doen met de bijvangst oftewel onduidelijke of onverwachte bevindingen? Het kan immers voorkomen dat men op zoek naar een diagnose voor een bepaalde aandoening door genoomanalyse op het spoor komt van een aanleg voor een andere ziekte, waar men helemaal niet naar op zoek was, bijvoorbeeld erfelijke borstkanker of dementie, dus met ernstige consequenties. Moeten dergelijke onverwachte bevindingen worden besproken met de patiënt, en zo ja, wanneer en hoe en door wie? We moeten ons wel realiseren dat onverwachte bevindingen helemaal geen nieuw fenomeen zijn in de diagnostiek van ziekten, alleen de kans daarop is bij genoomanalyse groter en bovendien kunnen deze bevindingen ook gevolgen hebben voor familieleden. Op dit moment wordt binnen de afdelingen Klinische Genetica in Nederland heel verschillend omgegaan met onverwachte bevindingen. Er is dan ook behoefte aan aanvullend onderzoek, nieuwe modellen van counseling en uiteindelijk een richtlijn die aangeeft hoe op een ethisch verantwoorde en eenduidige manier kan worden omgegaan met niet-gezochte of onduidelijke bevindingen bij deze *nieuwe generatie* genetische technieken. Het Centre for Genome Diagnostics, een door de overheid gesubsidieerd onderzoeksprogramma, dat wordt geleid door Edwin Cuppen en waarin goede implementatie van de *nieuwe generatie* genetische technieken in de routine DNA-diagnostiek

centraal staat, heeft zich onder meer ten doel gesteld een dergelijke richtlijn te ontwikkelen. Dat zal gebeuren aan de hand van concrete pilots waarin alle klinisch genetische centra in Nederland participeren en waarmee we van de praktijksituatie kunnen leren. Daarnaast gaan wij in samenwerking met Ineke Bolt van het ethiekinstituut van de Universiteit van Utrecht en Marieke van Summeren van de afdeling kindergeneeskunde van het UMC Utrecht een vergelijkbaar, op de praktijk geënt, ethisch onderzoek uitvoeren, specifiek rondom exoom-sequencing diagnostiek bij kinderen.

Een andere belangrijke uitdaging betreft het duurzaam en veilig opslaan van de genetische onderzoeksgegevens die worden verkregen met de *nieuwe generatie* genetische testen. Aan de ene kant is er de wens, of zelfs noodzaak, om deze gegevens in combinatie met geanonimiseerde medische gegevens in centrale datasystemen neer te leggen zodat uitwisseling mogelijk is en we van elkaar kunnen leren, waardoor de betekenis van nieuwe genetische varianten beter kan worden geduïd. Anderzijds dient natuurlijk de privacy van de patiënten gewaarborgd te blijven. Wij hebben in Nederland een uitstekende basis om dit goed te regelen omdat de DNA-diagnostiek testen alleen worden uitgevoerd in de genetische centra in de UMCs en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam die daarvoor een vergunning hebben. Nergens in de wereld bestaat een dergelijke concentratie van genetische diagnostiek. Het eerder genoemde Centre for Genome Diagnostics, als ook een speciale werkgroep van de klinisch-genetische beroepsverenigingen, zijn onlangs voortvarend aan de slag gegaan om een werkzame en veilige strategie voor dataopslag en datasharing in Nederland uit te werken, rekening houdend met relevante technische, ethische en juridische aspecten.

## *Toepassen van Nieuwe Generatie Sequencing technieken; van wetenschap naar screening*

De mogelijke toepassingen van de *nieuwe generatie* sequencingtechnieken beperken zich niet tot de diagnostiek en behandeling van ziekten. Het lijkt geen twijfel dat uitgebreide genetische analyse uiteindelijk ook zal gaan plaatsvinden zonder directe medische aanleiding, dan is er dus sprake van screening. Nu al kun je via het internet voor een paar honderd dollar een deel van je DNA in kaart laten brengen bij een aantal commerciële bedrijven, de zogenaamde *direct-to-consumer* testen. Het is echt een fluitje van een cent. Een plastic buisje vol spugen en opsturen en een paar weken later krijgt u een rapport dat u vertelt of u een verhoogd risico heeft op ruim 200 aandoeningen zoals suikerziekte, hartritmestoornissen, of multiple sclerose. Op dit moment is de voorspellende waarde van deze testen zeker niet hoog genoeg, vaak niet eenduidig, en dat geeft risico op verkeerde interpretatie. Lucas Brouwers, wetenschapsjournalist van de NRC die zijn DNA bij een van deze bedrijven had laten analyseren, gaf het in een artikel treffend aan en ik citeer: “Een duidelijk genetisch portret heb ik niet gekregen. Voorlopig is het meer een genetische horoscoop” (8).

Ik ben ervan overtuigd dat een dergelijke genoomcheck in de toekomst betere voorspellingen zal kunnen geven. Uiteraard spelen ook omgevingsfactoren en leefstijl een rol bij het ontstaan van ziekten. Maar, op basis van de ervaring tot nu toe, verwacht ik dat we door het sequencen

van honderdduizenden genomen genetische varianten gaan vinden, die individueel of in combinatie met een klein aantal andere varianten, sterk bepalend zijn voor de ontwikkeling van veel voorkomende ziekten, zoals suikerziekte, reuma en astma. Hoe lang het allemaal gaat duren, is lastig te bepalen. De complexiteit van het genoom is namelijk veel groter dan we dachten. Zo is bijvoorbeeld door de studies van het 1000 Genomes project gebleken dat een gezond persoon gemiddeld 100 klassieke ziekteverwekkende mutaties heeft en 20 genen die helemaal zijn uitgeschakeld, zonder dat dit tot enige merkbare medische problemen leidt (9). Dat betekent dat ons genoom veel redundantie kent en wij veel robuuster zijn dan wij dachten.

Er is dus nog zeker een lange weg te gaan voordat we op basis van een genoom nuttige uitspraken kunnen doen met betrekking tot de ontwikkeling van veel voorkomende ziekten en daarmee vervolgens op de persoon toegesneden plannen voor preventie en behandeling kunnen maken. Ik ben verheugd dat we op die weg een aantal invloedrijke Nederlandse beleidsorganen op het gebied van wetenschap en gezondheidszorg gaan tegenkomen. Zo heeft de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW) recent de onderzoeksvraag “Wat hebben we aan het menselijke genoom” op de Nederlandse Wetenschapsagenda geplaatst als een van de belangrijke en kansrijke onderzoeksthema’s voor de komende jaren. Ook de Gezondheidsraad heeft het voornemen opnieuw aandacht te besteden aan de mogelijkheden van volledige genoomanalyse, waarbij de nadruk zal liggen op verantwoorde toepassingen daarvan in de diagnostiek en screening. Ik zal als lid van de beraadsgroep Genetica binnen de Gezondheidsraad mijn actieve bijdrage leveren aan dit nieuwe genoomsignalement.

Een van de punten die ik daarbij op de agenda wil hebben is dat goede genetische counseling rondom exoom- of genoomanalyse gegarandeerd moet zijn. Dit betekent dat we niet alleen voldoende klinisch genetici moeten opleiden, maar ook dat zij daarna in Nederland aan het werk kunnen. Thans dreigt echter een braindrain. Door de recent door de overheid voorgestelde beperkingen in financiering van Klinisch Genetische Zorg dreigen de door ons goed opgeleide klinisch genetici uit te moeten wijken naar de landen om ons heen. Ik doe een beroep op de overheid haar beleid te wijzigen zodat wij onze positie als één van de meest vooraanstaande landen op het gebied van kwalitatief hoogstaande Klinische Genetica niet gaan verliezen, en om te voorkomen dat ook onze patiënten straks moeten uitwijken naar de ons omringende landen.

De beschikbaarheid van de *nieuwe generatie* genetische technieken zal ook consequenties gaan hebben voor de screening van pasgeborenen en voor prenatale screening. In Nederland wordt bij de screening van pasgeborenen, de bekende hielprik, gekeken naar 18 behandelbare aandoeningen. Zij loopt daarbij helaas achter bij veel andere landen die veel meer ziekten bij de geboorte screenen. De *nieuwe generatie* sequencing technieken bieden een uitgelezen kans om ook in Nederland het aantal aandoeningen waarop gescreend wordt relatief eenvoudig en goedkoop uit te breiden. Het is niet ondenkbaar dat op termijn de hielprik zal worden gebruikt om het hele genoom in kaart te brengen waardoor vanaf de geboorte zoveel mogelijk gezondheidsinformatie over het kind bekend is en dit zal kunnen bijdragen aan op de persoon toegesneden preventie en behandeling. Het eerder genoemde signalement van de Gezondheidsraad benoemde terecht alle ethische vragen die aan een dergelijke genoombrede screening van pasgeborenen kleven.

De komende jaren zal het debat hierover moeten worden gevoerd, waarbij het uitermate belangrijk is niet alleen professionals en politici hierin te betrekken, maar vooral ook de samenleving, en in het bijzonder diegenen die er direct mee te maken hebben: ouders en toekomstige ouders.

Voor de prenatale screening zijn dit moment alle ogen gericht op de mogelijkheid van niet-invasief testen. Daarbij wordt het bloed van de moeder, dat foetaal DNA bevat, benut voor prenataal onderzoek. In een zeer recente Amerikaanse studie werd aangetoond dat het screenen van het moederlijk bloed op het syndroom van Down en bepaalde andere chromosomale aandoeningen bij de foetus zeer effectief en betrouwbaar is (10). Deze niet-invasieve test is nog niet beschikbaar in Nederland, maar er worden voorbereidingen getroffen voor een grote landelijke studie. Er bestaat weinig twijfel dat zo'n test verwelkomd zal worden door aanstaande ouders omdat deze het risico op een miskraam geassocieerd met invasieve testen, zoals een vlokkentest of vruchtwaterpunctie, voorkomt en een beslissing vroeg in de zwangerschap mogelijk maakt. Maar er zijn ook hier complexe ethische en maatschappelijke vraagstukken waarop een antwoord moet komen, zeker wanneer we op termijn met de nieuwe genetische technieken veel meer aandoeningen via deze non-invasieve test al in de prenatale fase kunnen opsporen. En dit laatste is geen science fiction. Technisch kan het al, zoals in een zeer recente studie werd aangetoond, alhoewel het nog wel zal even duren voordat deze non-invasieve screening van foetaal DNA voldoende betrouwbaar klinisch kan worden toegepast (11).



Nu we het toch over screening hebben, maak ik even een sprongetje om mijn hart te luchten over een vorm van screening die zijn waarde al heeft bewezen, maar waar we in Nederland veel te terughoudend in zijn. Het betreft hier dragerschapsscreening op recessief erfelijke ziekten. Dit zijn aandoeningen die men zelf niet heeft, maar wel aan het nageslacht kan doorgeven. Wanneer twee partners drager zijn van eenzelfde recessieve ziekte hebben ze samen 25% kans om een kind met deze ziekte te krijgen. Ieder van ons is drager van meerdere recessieve ziekten, maar dit wordt meestal pas duidelijk op het moment dat er een kind met een recessieve ziekte wordt geboren. Denkt u nog maar eens even aan terug het verhaal van Roos waarmee ik vandaag mijn verhaal begon. Veel landen kennen al jaren een aanbod van een preconceptionsscreening aan mensen in de reproductieve fase, waardoor partners al voordat een zwangerschap tot stand is gekomen, kunnen worden gescreend op veel voorkomende ernstige recessieve aandoeningen, zoals taaislijmziekte en bepaalde erfelijke vormen van bloedarmoede. Helaas is dit in Nederland nog steeds niet goed geregeld. Zelfs het advies van Gezondheidsraad in 2007 om de wenselijkheid en doelmatigheid van dragerschapsscreening voor deze twee groepen van aandoeningen in een proefonderzoek nader vast te stellen (12), werd door het ministerie van VWS niet overgenomen. Hier laat de Nederlandse overheid een belangrijke kans liggen om veel leed en kosten te besparen. Ik vind dit beleid onbegrijpelijk. Ook het afwijzende overheidsstandpunt ten aanzien van het door de Gezondheidsraad geadviseerde algemene preconceptionconsult voor alle paren met kinderwens, is teleurstellend en onacceptabel.

Professor Leo ten Kate, emeritus hoogleraar Klinische Genetica, beschrijft in een artikel in Medisch Contact van 8 juni 2012 een aantal voorbeelden van schrijnend leed dat had kunnen worden voorkomen door adequate preconceptionezorg (13). Ik zal als voorzitter van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) dan ook blijven pleiten voor een effectieve nationale aanpak van preconceptionezorg en preconceptionescreening.

## *Andere innovaties in de zorg*

Ik wil u nu meenemen naar de andere betekenis van nieuwe generaties in de titel van mijn rede, en ga het hebben over patiënten en adviesvragers, over mensen en hun wensen.

Ruim een jaar geleden vraagt een vrouw op het internetforum van de Viva of er iemand is die ervaring heeft met de Klinisch Geneticus. Zij heeft kinderwens, en onlangs is bij haar een ziekte geconstateerd, die mogelijk erfelijk is. De gynaecoloog heeft mevrouw verwezen naar de Klinisch Geneticus, maar zij heeft daar gemengde gevoelens bij.

Wat kan ze verwachten, ze ziet er erg tegenop en is bang dat er door genetisch onderzoek allerlei zaken worden gevonden waardoor zij haar kinderwens nooit meer in vervulling zal zien gaan.

*“Gewoon gaan”, schrijft een van de chatdeelnemers bemoedigend, “een Klinisch Geneticus zal je in het gesprek voorlichten over de voordelen van wel en niet weten en je de keuze laten of je überhaupt verder wil met dat onderzoek of niet”.*

*Een ander schrijft: “Ik vond zelf de gesprekken heel prettig en informatief. Ik heb er na die gesprekken voor gekozen om me te laten testen met gelukkig een goede afloop. Enige nadeel vond ik dat die testen echt gruwelijk lang duren.”*

Dames en heren,

Ik maak u deelgenoot van deze chat, niet om u te tonen wat er allemaal goed gaat in de Klinisch Genetische praktijk, maar vooral om te illustreren wat er beter moet. Op de eerste plaats moeten we veel beter inspelen op de *nieuwe generatie* patiënten, die grote behoefte heeft aan

optimale informatie, liefst digitaal aangeleverd, en liefst al voorafgaand aan een eerste contact met arts. Zo kunnen zij zich goed voorbereiden en de eigen regie over hun zorgproces voeren. Gelukkig is er ook een *nieuwe generatie* artsen aan het ontstaan die met grensverleggende *innovaties* inspeelt op deze wensen en behoeften van patiënten.

Een fraai voorbeeld van een dergelijke *innovatie*, is de educatieve website E-info Gene<sup>ca</sup> die is ontwikkeld door Margreet Ausems van de afdeling Medische Genetica van het UMC Utrecht en Sandra van Dulmen van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL). Vrouwen die willen weten of de borstkanker bij henzelf of in hun familie erfelijk is, kunnen een afspraak maken voor erfelijkheidsonderzoek. Ze weten echter vaak niet wat ze daarvan kunnen verwachten, of verwachten dat er altijd een DNA-test wordt gedaan. De website geeft vrouwen informatie op maat, gebaseerd op gegevens die zijzelf invoeren. Via een gerandomiseerd en gecontroleerd wetenschappelijk onderzoek werd de effectiviteit van deze *innovatie* aangetoond; voor het consult hadden vrouwen meer kennis over erfelijke borstkanker, de consulten verliepen beter; vrouwen uitten vaker de reden voor hun ongerustheid, brachten meer onderwerpen in en checkten vaker of ze geboden informatie goed begrepen hadden. Ook hadden ze meer realistische verwachtingen van het erfelijkheidsonderzoek en vonden dat er beter aan hun informatiebehoefte tegemoet was gekomen (14). Het succes van deze website werd begin dit jaar bekroond met de Medisch Contact communicatieprijs omdat het zoals de jury schreef “Een prachtig voorbeeld is van moderne media en persoonlijke communicatie waarvan de effectiviteit bewezen is en overtuigt”.

Op dit moment wordt alles in het werk gesteld om de E-info Gene<sup>ca</sup> website in het digitale zorgportaal “Mijn UMC Utrecht” te implementeren en ook beschikbaar te maken voor patiënten met andere erfelijke aandoeningen.

Een tweede verbeterpunt voor de Klinisch Genetische praktijk betreft de wacht- en doorlooptijden, door de laatste deelnemer van de forumchat zo treffend geschetst, en ik herhaal: *“Enige nadeel vond ik dat die testen echt gruwelijk lang duren.”*

Bij goede kwaliteit van zorg waarin de patiënt centraal staat kan het niet bestaan dat wacht- en doorlooptijden lang zijn. In lijn met de “Strategie 3.0” van het UMC Utrecht hebben we binnen de afdeling Medische Genetica in het afgelopen jaar dan ook alles op alles gezet om de wacht- en doorlooptijden van onze zorg drastisch te verlagen. Onder leiding van Carla van der Sijs, Marjon Wubbe en Hans Kristian Ploos van Amstel, en ondersteund door deskundigen van consultancybureau Vintura, werd projectmatig aan deze doelstellingen gewerkt. Met trots en buitengewone waardering voor het enthousiasme en doorzettingsvermogen van de medewerkers van de afdeling kan ik u vertellen dat dit gelukt is. Zo is bijvoorbeeld de doorlooptijd van alle complexe DNA diagnostiek met 70% afgenomen van gemiddeld 85 dagen naar 25 dagen. De verwachting is dat deze doorlooptijd met de introductie van de *nieuwe generatie* sequencing technieken dit jaar nog verder af zal nemen. Met het project “Wachten kan niet meer” werd de gemiddelde wachttijd voor Klinisch-Genetische zorg binnen een half jaar teruggebracht van 10 naar 3 weken en ook verminderde de totale doorlooptijd van erfelijkheidsadviesing met meer dan 50%. En dat alles gewoon door het werk slimmer te organiseren (figuur 3).



*Figuur 3  
Schilderij gemaakt door medewerkers sectie Klinische Genetica ter gelegenheid  
van de afsluiting van het project "Wachten kan niet meer".*

## Onderwijs en opleiding

Gezien de toenemende relevantie van genetica in de algemene gezondheidszorg zullen ook steeds meer niet-genetisch gespecialiseerde artsen hiermee te maken krijgen. Dames en heren studenten, u vormt de *nieuwe generatie* artsen; kennis van genetica wordt voor u allen een essentieel onderdeel van goede klinische praktijkvoering. U gaat een belangrijke rol spelen bij het communiceren met patiënten over genetische vraagstukken, het aanvragen van genetische testen en het verwijzen naar de Klinische Genetica.

Klinisch Geneticus Baars toonde in 2007 in haar promotieonderzoek aan de Vrije Universiteit Amsterdam aan dat er in de medische curricula van de 8 Nederlandse universiteiten erg weinig uren aan genetische educatie werd besteed en dat het vak genetica relatief onzichtbaar was doordat het geïntegreerd was in slechts een klein deel van andere onderwijsblokken. Ook liet zij zien dat tenminste 74% van de bijna afgestudeerde basisartsen in Nederland onvoldoende, voor de dagelijkse praktijk relevante, genetische kennis had (15). Helaas moeten we concluderen dat de situatie in 2012, ook hier in Utrecht, nog niet veel beter is. Als manager onderwijs binnen de divisie Biomedische Genetica zal ik mij de komende jaren inspannen om binnen de bestaande CRU en SUMMA curricula via de introductie van nieuwe keuzeblokken het aanbod van de genetica te vergroten. Het spreekt voor zich dat in een, op termijn te ontwikkelen, nieuw curriculum geneeskunde het percentage kernblokken genetica drastisch omhoog zal moeten.

Ook in de vervolgoopleidingen voor huisartsen en medisch specialisten wordt nog te weinig aandacht besteed aan onderwijs op het gebied van de genetica. Kortgeleden zijn door Eurogentest competenties geformuleerd, waaraan niet-genetisch geschoolde medische professionals zouden moeten voldoen (16). Dat in ieder geval huisartsen zich nog onvoldoende vaardig voelen om genetische problemen bij hun patiënten te onderkennen en behoefte hebben aan meer genetische scholing en training, bleek uit een recente studie van de Community Genetics groep uit het VUMC (17). Er is dus belangrijk werk aan de winkel om toekomstige huisartsen en medisch specialisten beter genetisch te scholen en Klinisch Geneticici zouden daarin het voortouw moeten nemen. Gelukkig zijn daarvoor al wat initiatieven genomen. Zo hebben collegae Oosterwijk, Beemer en Gomez-Garcia een landelijke cursus Klinische Genetica voor 2e -jaars arts-assistenten in opleiding tot internist ontwikkeld. Tijdens deze cursus leren de toekomstige internisten om de genetische oorzaken en bijbehorende risico's van een aantal ziekten die zij veel tegenkomen zoals kanker, nierziekten en hartziekten, te onderkennen, deze kennis toe te passen en waar nodig te verwijzen naar de Klinisch Geneticus. De cursus is een groot succes en binnen de VKGN gaan wij deze nu ook ontwikkelen voor arts-assistenten van andere specialismen.



# *De toekomst van de afdeling Medische Genetica in het UMC Utrecht*

“De toekomst, die moet je niet voorspellen, maar mogelijk maken”. Aldus een uitspraak van de Franse Schrijver Antoine de Saint-Exupéry in 1948, die mij uit het hart gegrepen is. Ik prijs mij dan ook bijzonder gelukkig hier in Utrecht te zijn benoemd tot Hoogleraar Klinische Genetica en leiding te mogen geven aan de creatieve en dynamische afdeling Medische Genetica, waar verbetering en vernieuwing hoog in het vaandel staan.

De afdeling heeft een centrale plaats in het UMC Utrecht en speelt een belangrijke rol in 5 van de 6 binnen strategie 3.0 gekozen ziekte-inhoudelijke speerpunten. Wij hebben de ambitie in de komende jaren het onderzoek en de daaraan gekoppelde patiëntenzorg op specifieke gebieden binnen deze speerpunten nog verder te versterken. Wij zullen daarbij volop gebruik kunnen maken van de technische expertise, knowhow, en innovatieve kracht op het gebied van het *nieuwe generatie* genoomonderzoek binnen de afdeling. Het afgelopen jaar is flink geïnvesteerd in het verzamelen van patiëntcohorten voor onderzoek, waarbij de naam van Mieke van Haelst, die van overal uit de wereld materiaal van patiënten heeft verkregen, niet onvermeld mag blijven. De beschikbaarheid van deze cohorten heeft de kans op succes bij het identificeren van nieuwe ziektegenen veel groter gemaakt.

Wij zijn gestart met de introductie van de *nieuwe generatie* technieken in de reguliere DNA-diagnostiek en wij zijn van plan dit groots aan te pakken. Naast het gebruik van volledige exoomsequencing voor volledig onbegrepen aandoeningen, zullen we ook DNA-chips inzetten waarop bijvoorbeeld alle genen, waarvan bekend is dat ze een immuun-deficiëntie kunnen veroorzaken, en dat zijn er heel veel, tegelijkertijd getest kunnen worden. Dat spaart heel veel tijd en geld en dat is goed nieuws niet alleen voor onze patiënten, maar ook voor ziektekosten-verzekeraars en de overheid, en dat moet hen in de huidige financiële crisis als muziek in de oren klinken.

De afdeling zal maximaal investeren in verdere samenwerking met andere specialismen in het UMC Utrecht, om, door gebruik te maken van elkaars kennis en expertise, de zorg voor patiënten verder te verbeteren en om gezamenlijke onderzoeksprojecten te starten. Daarnaast zullen we energie blijven steken in bestaande samenwerkingen met ziekenhuizen in de regio, maar ook met die in Suriname, Curaçao, en Aruba, waar een grote behoefte bestaat aan Klinisch Genetische zorg en educatie. Wij zullen als “flying geneticists” aan die behoefte invulling geven (figuur 4).

De recente plannen van het UMC Utrecht en het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam, om de krachten te bundelen en samen een nieuw nationaal oncologiecentrum op te richten, én de toekomstige vestiging van het Nationaal Kinderoncologisch Centrum (NKOC) in Utrecht, bieden uitstekende kansen om zowel de onco-genetische zorg als het oncogenetisch onderzoek te versterken. Ik vind het een eer en een grote uitdaging om aan alle genoemde ontwikkelingen sturing te mogen geven en ik zal niet schromen om me daarbij af en toe buiten de gebaande paden te begeven. Ik hou van het experiment, want dat maakt beter.



*Figuur 4*  
*"Flying geneticists" in Suriname.*

## *Dankwoord*

Voordat wij een drankje gaan drinken, wil ik graag een aantal mensen bedanken en enkele persoonlijke woorden uitspreken.

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Utrecht wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik beschouw het als een voorrecht om de Klinische Genetica binnen het UMC Utrecht in de komende jaren verder uit te mogen bouwen.

Een bijzonder woord van dank gaat uit naar professor Hans Bos. Hans, 2 jaar geleden deed jij me het voorstel om mijn carrière in Utrecht verder op te bouwen. Je raakte bij mij precies de juiste snaar en ik ben daardoor vol vertrouwen het nieuwe avontuur aangegaan. Dank voor die mooie uitdaging en voor de plezierige wijze waarop je me hier ontvangen hebt en coacht. We treffen het zeer met jou als leider van de divisie Biomedische Genetica en ik hoop van harte dat het volgende kabinet de pensioengerechtigde leeftijd meteen opschroeft naar 70 jaar.

Annette Fijn van Draat speelt een cruciale rol in het management van de afdeling en van de divisie. Annette, dank voor je hulp en wijze raad bij al die managementzaken waar dokters nu eenmaal geen verstand van hebben. Jij denkt in mogelijkheden, niet in problemen en bent echt een maatje voor me geworden.

Professor Dick Lindhout heeft begin 2011 het leiderschap van de afdeling aan mij overgedragen. Dick, écht belangrijke mensen zijn mensen voor wie belangrijk zijn onbelangrijk is! En daar ben jij er een van. Jij gaf met veel vertrouwen het stokje aan me over en vanaf het eerste moment heb je me alle ruimte gegeven om het op mijn manier te doen. Daar ben ik je zeer dankbaar voor.

Medewerkers van de afdeling Medische Genetica, heel veel dank voor de prettige wijze waarop jullie mij vorig jaar hebben ontvangen. Ik ben onder de indruk van het grote potentieel binnen de afdeling, de dynamiek, flexibiliteit en ambitie om er het allerbeste van te maken. Ik vind het geweldig om aan zo'n prachtig team mensen leiding te mogen geven en ik voel me thuis bij jullie.

Professor Edwin Cuppen, dr. Hans Kristian Ploos van Amstel en drs. Carla van der Sijs, vormen samen met mij het managementteam van de afdeling. Edwin, Hans Kristian en Carla, het gezegde “het is eenzaam aan de top” geldt zeker niet met jullie naast me. Dank voor jullie inzet bij het aansturen van de afdeling, voor de persoonlijke touch, het wederzijds respect, en de relativerende humor.

Marly Nijssen, mijn persoonlijke secretaresse, zonder wie ik reddeloos verloren zou zijn. Marly, dank dat je mijn agenda bewaakt, anticipeert, van alles en nog wat regelt, me opvangt als het even tegenzit, en voor alle voorbereidingen voor vandaag. Ik geniet van je humor, warmte en immer opgewekte humeur.

Dr. Margreet Ausems is al heel lang een bijzondere collega en vriendin. Margreet, vanaf de eerste afdaling op de kunstschaan in Rotterdam tot aan vandaag heb je mij steeds gesteund in mijn professionele en persoonlijke keuzes. Ook toen ik 10 jaar geleden de stap naar Utrecht nog niet kon maken! Dat wij nu wel samen in Utrecht werken voegt een nieuwe dimensie toe aan onze samenwerking en vriendschap. Dank voor je niet aflatende support en ook voor alle hulp vandaag en bij de voorbereidingen.

Dr. Ineke van der Burgt was de eerste en lang de enige in Nijmegen die wist van mijn Utrechtse plannen. Ineke, ondanks dat je het heel moeilijk vond dat ik uit Nijmegen weg zou gaan, heb je me vanaf het eerste begin aangemoedigd de stap te zetten omdat, zoals jij zei, het goed was voor mij, voor Utrecht en voor Klinisch Genetisch Nederland. Dat is vriendschap met een hele grote V. Dank dat je er onder alle omstandigheden voor me bent.

Mijn ouders wil ik bedanken voor alle kansen en stimulans die ze mij geboden hebben. Lieve Mama, het is heel verdrietig dat papa er vandaag niet bij kan zijn, maar ik weet zeker dat hij enorm trots is. Ik vind het geweldig dat jij er, samen met Peter en Marieke, vandaag wel bij bent en ik hoop dat deze feestelijke dag een kleine opsteker is in deze moeilijke periode.

Tenslotte mijn fantastische gezin, zonder wie ik niet zo lekker in mijn vel zou zitten.

Lieve Joyce, Iris, en Mark, het is fantastisch om te zien hoe jullie je eigen toekomst aan het maken zijn. Ik ben ongelooflijk trots op jullie! Rene, wat ben je een enorm fijne gozer voor Iris en voor ons.

Liefste Paul, we hebben samen al een lange en mooie weg afgelegd en je hebt me al die jaren onvoorwaardelijk gesteund en gestimuleerd om mijn ambities waar te maken. En er is altijd jouw arm die om me heen past. Zonder jou was het allemaal nooit gelukt!

Tenslotte wil ik u allen bedanken voor uw aanwezigheid en aandacht.

Ik heb gezegd.

# Referenties

1. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, He W, Chen YJ, Makhijani V, Roth GT, Gomes X, Tartaro K, Niazi F, Turcotte CL, Irzyk GP, Lupski JR, Chinault C, Song XZ, Liu Y, Yuan Y, Nazareth L, Qin X, Muzny DM, Margulies M, Weinstock GM, Gibbs RA, Rothberg JM. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008;452:872-6.
2. Harakalova M, van Harssel JJ, Terhal PA, van Lieshout S, Duran K, Renkens I, Amor DJ, Wilson LC, Kirk EP, Turner CL, Shears D, Garcia-Minaur S, Lees MM, Ross A, Venselaar H, Vriend G, Takanari H, Rook MB, van der Heyden MA, Asselbergs FW, Breur HM, Swinkels ME, Scurr IJ, Smithson SF, Knoers NV, van der Smagt JJ, Nijman IJ, Kloosterman WP, van Haelst MM, van Haafden G, Cuppen E. Dominant missense mutations in ABCC9 cause Cantú syndrome. *Nat Genet* 2012; May 18, Epub ahead of print
3. Gilissen C, Arts HH, Hoischen A, Spruijt L, Mans DA, Arts P, van Lier B, Steehouwer M, van Reeuwijk J, Kant SG, Roepman R, Knoers NV, Veltman JA, Brunner HG. Exome sequencing identifies WDR35 variants involved in Sensenbrenner syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;87:418-23.
4. Bredrup C, Saunier S, Oud MM, Fiskerstrand T, Hoischen A, Brackman D, Leh SM, Midtbø M, Filhol E, Bole-Feyssot C, Nitschké P, Gilissen C, Haugen OH, Sanders JS, Stolte-Dijkstra I, Mans DA, Steenbergen EJ, Hamel BC, Matignon M, Pfundt R, Jeanpierre C, Boman H, Rødahl E, Veltman JA, Knappskog PM, Knoers NV, Roepman R, Arts HH. Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19. *Am J Hum Genet* 2011;89:634-43.
5. Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, Janssen I, Steehouwer M, de Vries P, van Lier B, Arts P, Wieskamp N, del Rosario M, van Bon BW, Hoischen A, de Vries BB, Brunner HG, Veltman JA. A *de novo* paradigm for mental retardation. *Nat Genet* 2010;42:1109-1112
6. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
7. Gezondheidsraad. Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning. Signalering ethiek en gezondheid, 2010/2. Den Haag: Centrum voor ethiek en Gezondheid, 2010
8. Brouwers L. Analyse van mijn DNA-analyse. Wetenschapsbijlage NRC Weekend, 16&17 april 2011

9. MacArthur DG, Balasubramanian S, Frankish A, Huang N, Morris J, Walter K, Jostins L, Habegger L, Pickrell JK, Montgomery SB, Albers CA, Zhang ZD, Conrad DF, Lunter G, Zheng H, Ayub Q, DePristo MA, Banks E, Hu M, Handsaker RE, Rosenfeld JA, Fromer M, Jin M, Mu XJ, Khurana E, Ye K, Kay M, Saunders GI, Suner MM, Hunt T, Barnes IH, Amid C, Carvalho-Silva DR, Bignell AH, Snow C, Yngvadottir B, Bumpstead S, Cooper DN, Xue Y, Romero IG; 1000 Genomes Project Consortium, Wang J, Li Y, Gibbs RA, McCarroll SA, Dermitzakis ET, Pritchard JK, Barrett JC, Harrow J, Hurler ME, Gerstein MB, Tyler-Smith C. A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes. *Science* 2012;335:823-8.
10. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119:1270-71.
11. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, Gammill HS, Rubens CE, Santillan DA, Murray JC, Tabor HK, Bamshad MJ, Eichler EE, Shendure J. Noninvasive Whole-Genome Sequencing of a Human Fetus. *Science Transl Med* 2012; June 7, Epub ahead of print
12. Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad;2007:2007/19
13. Ten Kate L, Fransen van de Putte DE, Joosten M, Bouman K, Legdeur M, Frints S. Wees alert op erfelijk risico. *Medisch Contact* 2012;23:1418-20.
14. Albada A, Van Dulmen S, Lindhout D, Bensing JM, Ausems MGEM. A pre-visit tailored website enhances counselees' realistic expectations and knowledge and fulfills information needs for breast cancer genetic counseling. *Familial Cancer* 2012; 11:85-95
15. Baars M. Genetic knowledge, opinion and self-perceived competence of non-genetics health care providers. Proefschrift 2007. ISBN-13:978-90-5669-110-3
16. Beschikbaar via url:<http://www.eurogentest.org/professionals/>
17. Houwink EJF, van Luijk SJ, Henneman L, van der Vleuten C, Dinant GJ, Cornel MC. Genetic educational needs and the role of genetics in primary care: a focus group study with multiple perspectives. *BMC Family Practice* 2011;12:5



## *Colofon*

### **Uitgave**

© Universitair Medisch Centrum Utrecht/Universiteit Utrecht, juni 2012

### **Foto cover**

Chris Timmers, Multimedia, Facilitair Bedrijf, UMC Utrecht

### **Opmaak**

Multimedia, Facilitair Bedrijf, UMC Utrecht

### **Druk**

ZuidamUithof Drukkerijen, Houten

### **Oplage**

600

### **UMC Utrecht**

Bezoekadres:

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

Postadres:

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

**[www.umcutrecht.nl](http://www.umcutrecht.nl)**



**Universiteit Utrecht**



**Universitair Medisch Centrum**  
*Utrecht*