

ZIEKTE EN GEZONDHEID: VERBORGEN VERSCHILLEN

*Genomics slaat een brug tussen disciplines*

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt

van hoogleraar Humane Genetica

aan de Universiteit Utrecht

op vrijdag 17 september 2004

door

CISCA WIJMENGA

**Universiteit Utrecht**



## **Colofon**

### **Uitgave**

© Universitair Medisch Centrum Utrecht/Universiteit Utrecht,  
september 2004

### **Productie**

Communicatie Service Centrum/Universiteit Utrecht

### **Fotografie**

voorzijde: Cisca Wijmenga

achterzijde: Ivar Pel

### **Grafische verzorging**

GeoMedia - Faculteit Geowetenschappen/Universiteit Utrecht

### **Druk**

AD-druk - Zeist

### **ISBN**

90-393-3830-2

## **Inhoudsopgave**

Inleiding	4
Van koppelingsonderzoek naar associatiestudie	8
Hoe ziet de toekomst eruit?	12
Hoe gaan wij genetische varianten van ziekten opsporen?	13
Terug naar de genen	15
Hoe stellen we vast wat de impact is van een genvariant betrokken bij chronische en ouderdomsziekten?	18
Wat betekent de verschuiving van Mendeliaans-overervende ziekten naar chronische en ouderdomsziekten voor de toekomst van de klinische genetica?	19
Epiloog	20
Dankwoord	21

## Inleiding

*Mijnheer de rector,  
zeer gewaardeerde toehoorders,*

Ongetwijfeld heeft ook u via de media vernomen dat het biomedisch onderzoek in een stroomversnelling is gekomen. Deze ontwikkelingen zullen de gezondheidszorg in de nabije toekomst ingrijpend gaan beïnvloeden. Het ontrafelen van het menselijk genoom vormt de basis van deze ontwikkelingen. Ik hoop u de komende vijfenveertig minuten inzicht te geven in wat deze ontwikkelingen betekenen voor mijn vakgebied, de humane genetica, en voor de kerntaak die ik voorzie voor de genetica op vele terreinen van de geneeskunde.

Op 20 april 2004 stond op de achterpagina van *NRC Handelsblad* de volgende anekdote in de populaire rubriek ik@nrc.nl, getiteld 'Grote gok'. De tekst luidde als volgt: *"Plastische chirurgie is een leuk vak. Een half jaar na een neusoperatie komt mevrouw ter controle nog eens langs op mijn spreekuur. Ze ziet er stralend uit, is erg tevreden en heeft haar man ook meegenomen. Blij vertelt ze me dat ze na jaren wachten op de operatie nu eindelijk zwanger mocht worden. Sinds twee weken weet ze dat ze zwanger is. Op mijn vraag wat dat wachten met de neusoperatie te maken had antwoordde ze, dat ze samen besloten hadden te wachten met kinderen tot na de operatie. Beiden waren ze doodsbang dat hun kind anders ook zo'n lelijke grote neus zou krijgen."*

Meneer en mevrouw hebben zich blijkbaar niet gerealiseerd dat het hebben van bepaalde uiterlijke kenmerken – zoals een grote neus – in onze genen ligt opgeslagen. En dat daarmee deze aanleg van generatie op generatie kan worden doorgegeven aan het nageslacht. Het meest bekende voorbeeld van een uiterlijk kenmerk dat als een dominante aandoening binnen een familie overerft, is de Habsburger kin. De Habsburger kin heeft zich gedurende honderden jaren kunnen verspreiden. Doordat vele erfgenamen zich hebben laten portretteren is vandaag de dag nog vast te stellen wie binnen het geslacht Habsburg deze kin hebben geërfd. Genen spelen een belangrijke rol in de overerving van de kin. Maar overerving heeft niet altijd met genen te maken, want in de Habsburger stamboom zien we dat ook 'titels' worden doorgegeven van generatie op generatie. Lange tijd zijn deze titels nauw gekoppeld geweest aan het hebben van de Habsburger kin, maar op een bepaald moment zijn die twee van elkaar losgeraakt en is de kenmerkende kin ook terechtgekomen in minder adellijke families in Europa.

Historisch gezien zijn adellijke en koninklijke families zeer interessant voor iedereen met belangstelling voor stambomen en erfelijkheid. Met name door de sterke mate van inteelt – er werd vooral binnen de eigen vorstelijke families getrouwd – hebben deze families bijgedragen aan onze vroege inzichten in allerlei genetische aandoeningen die verder reiken dan uiterlijke kenmerken, zoals een grote neus of een vooruitstekende kin. Zo blijken veel nakomelingen van koningin Victoria van Engeland te lijden aan hemofilie, een ziekte waardoor de bloedstolling niet goed werkt. Hemofilie is een geslachtsgebonden erfelijke aandoening, waarbij een fout is opgetreden in het X-chromosoom, één van de twee geslachtschromosomen. Hemofilie komt daardoor met name voor bij jongens en wordt doorgegeven door een ogenschijnlijk gezonde moeder welke twee X-chromosomen heeft en daarmee kan compenseren voor het foutieve X-chromosoom dat aanleiding geeft tot hemofilie. Deze ziekte is uiteindelijk door de vrouwelijke lijn ook in de familie van Tsaar Nicolaas terechtgekomen.

Veel ziekten zijn genetisch bepaald. De voorbeelden die ik zojuist heb gegeven zijn overduidelijk omdat we hier te maken hebben met klassieke dominante of recessieve genetische aandoeningen. Dit zijn ziekten waarbij een mutatie – een fout – in één gen voldoende is om ziek te worden. Ieder mens heeft van elk gen twee kopieën. Soms zijn twee foute kopieën nodig, we spreken dan van een recessieve aandoening. Als zo'n gen in het X-chromosoom ligt dan kunnen we ook begrijpen waarom jongetjes daar vaker last van hebben, omdat zij maar één X-chromosoom hebben. En soms is een fout in één van de twee kopieën voldoende en dan spreken we van een dominante aandoening. Deze ziekten gedragen zich qua overerving volgens de principes die Mendel meer dan honderd jaar geleden ontdekte aan de hand van proeven die hij deed met erwtenplanten. We kennen meer dan vierduizend ziekten die zich houden aan de wetten van Mendel en veel van deze aandoeningen zijn invaliderend en vaak zelfs letaal, zoals duidelijk blijkt uit het voorbeeld van de hemofilie. Maar de meeste mensen zullen nooit van hun leven te maken krijgen met deze ziekten omdat ze ook relatief zeldzaam zijn.

Waar het merendeel van u en ik echter wel mee geconfronteerd zullen worden, zijn de chronische en ouderdomsziekten zoals kanker, hoge bloeddruk, diabetes, hart- en vaatziekten, en psychiatrische aandoeningen zoals depressie en angststoornissen. Ongetwijfeld schaaft u deze voorbeelden niet direct onder de categorie erfelijke ziekten, maar dan moet ik u toch uit de droom helpen. Paul Berg, één van de Nobelprijswin-

naars in de scheikunde in 1980, heeft vroeger al geponeerd dat *'alle ziekten genetisch zijn'*, en momenteel twijfelt niemand daar meer aan.

Wat betekent de uitspraak 'alle ziekten zijn genetisch'? De meest eenvoudige uitleg is dat bij het ontstaan van alle ziekten genen een rol spelen. Maar we moeten ons daarbij wel realiseren dat de rol die genen hebben bij het ziekteproces nogal kan variëren. Mendeliaans-overervende ziekten zijn 100% genetisch bepaald. Maar voor chronische en ouderdomsziekten is de bijdrage van genen veel minder duidelijk. Ten eerste is er altijd meer dan één gen bij betrokken. Hoeveel genen dat zijn weten we niet. We mogen aannemen dat minstens 10 tot 50 verschillende genen betrokken zijn, waarbij ieder gen afzonderlijk slechts in geringe mate bijdraagt aan de totale genetische gevoeligheid voor ziekte. Ten tweede spelen ook onze leefomstandigheden een rol en deze zijn mede bepalend of iemand wel of niet ziek wordt, wanneer dat gebeurt en in welke mate.

Een voorbeeld van één van de meest voorkomende chronische aandoeningen in Nederland is type 2 diabetes oftewel ouderdomssuikerziekte. Diabetes zelf vormt een belangrijke risicofactor voor het krijgen van een hartinfarct of een beroerte. Jaarlijks komen er zo'n 60.000 patiënten bij, en geschat wordt dat op iedere gediagnosticeerde diabetespatiënt ook een niet-gediagnosticeerde patiënt rondloopt. Tot voor kort was dit een ziekte die met name bij vijftigplussers voorkwam, maar een zorgwekkende ontwikkeling is dat het aantal kinderen en jongeren met type 2 diabetes thans sterk toeneemt. Deze kinderen zullen al rond hun dertigste last kunnen krijgen van de complicaties van diabetes met kans op blijvende schade aan de ogen, nieren en bloedvaten. Genen veranderen niet zo snel, maar de afgelopen tien tot twintig jaar hebben we echter een grote verschuiving gezien in leef- en eetgewoonten. Maaltijden zijn veel calorierijker geworden, maar minder voedzaam en de gemiddelde lichamelijke activiteit is drastisch teruggelopen. Overgewicht en het gebrek aan lichamelijke inspanning zijn twee heel belangrijke risicofactoren voor het krijgen van diabetes. In Nederland is momenteel bijna 50% van de volwassen mannen en 40% van de volwassen vrouwen te zwaar. Als we naar mensen kijken die diabetes hebben dan zijn deze patiënten bijna allemaal te dik. Wanneer niemand meer ernstig overgewicht zou hebben, zou het voorkomen van diabetes bij mannen reduceren met 53% en bij vrouwen met 26%. Het aantal hartinfarcten zou in dat geval dalen met 17% bij mannen. Dat zijn aanzienlijke percentages en dat alleen al zou voldoende reden moeten zijn om te

voorkomen dat overgewicht ontstaat. Zoals u ongetwijfeld hebt gemerkt is niet alleen de Nederlandse overheid zich daar van bewust maar proberen zelfs bedrijven als McDonalds het imago te verbeteren door het aanbieden van gezondere maaltijden. In een persbericht van 4 maart 2004 deelde de Amerikaanse hamburgerketen mee dat ze zich genoodzaakt voelde de 'supersizes' uit het assortiment te schrappen en het aanbod aan te vullen met salades, yoghurt en fruit. Maar gewicht verliezen in welvarende landen is niet gemakkelijk, omdat eten in overvloed aanwezig is waardoor men in de verleiding komt ongezond en te veel te eten. Vers fruit en groenten zijn vaak duurder dan friet en snoep. Daarnaast is afvallen moeilijk, laat staan het behouden van een gezond lichaamsgewicht.

Intussen begrijpen we steeds beter dat ziekten zoals diabetes het gevolg zijn van een samenspel tussen genetische en omgevingsfactoren. Met name de veranderende omgevingsfactoren hebben de afgelopen jaren geleid tot een groeiende epidemie van chronische aandoeningen. U dient zich te realiseren dat dit met name het geval is bij mensen met een genetische gevoeligheid. Het wegnemen van slechte omgevingsfactoren bij genetisch gevoelige mensen zal in een groot aantal gevallen voorkomen dat de ziekte zich ontwikkelt. Het is daarom van groot belang goed inzicht te krijgen in alle risicofactoren van ziekten: welke genen en welke omgevingsfactoren. *De kennis van onze genen in relatie tot ziekte is dus essentieel voor preventie.*

U vraagt zich wellicht af waarom er genen bestaan die ons gevoelig maken voor dik worden en daarmee voor diabetes. Want in wezen zijn genen er immers niet om ons ziek te maken. Er zijn echter goede verklaringen waarom we nu last hebben van genen die vroeger juist gunstig waren. Toen de mensheid nog afhankelijk was van de jacht, was het niet zeker of er wel iedere dag eten op tafel zou staan. Om toch te overleven was het noodzakelijk zo zuinig mogelijk om te gaan met de calorieën die genuttigd werden. Met andere woorden: die mensen moesten beschikken over een zeer efficiënte stofwisseling. Individuen met de gunstigste genvariant hadden de grootste kans om te overleven en om zich voort te planten. Zo'n proces van natuurlijke selectie is reeds in 1859 beschreven door Darwin in zijn beroemde boek '*On the origin of species by means of natural selection*'.

Echter, door de overvloed aan voedsel zijn die voor de stofwisseling gunstige eigenschappen niet meer nodig en potentieel zelfs nadelig. Vandaag de dag betekent een

efficiënte stofwisseling al snel dat er meer calorieën geconsumeerd worden dan nodig zijn, en dat resulteert in overgewicht. Omdat de negatieve gevolgen van overgewicht zoals hartinfarct en beroertes veelal pas tot uiting komen na de reproductieve leeftijd, worden deze efficiënte genvarianten doorgegeven aan het nageslacht. In het algemeen kunnen we stellen dat genvarianten die in essentie gunstig waren, opeens minder gunstig of zelfs ongunstig worden als de omstandigheden zich drastisch wijzigen. Dergelijke genvarianties die al heel lang bestaan, vormen voor genetici belangrijke hulpmiddelen bij het vinden van ziektegevoeligheidsgenen. Ik kom later in mijn betoog hierop terug.

### **Van koppelingsonderzoek naar associatiestudie**

Wanneer we het DNA van twee willekeurige individuen vergelijken dan zien we dat het voor 99,9% overeenkomt. De 0,1% die wel verschillend is, bevat de genetische variatie die bepalend is voor het ontstaan van ziekten. Het opsporen van deze DNA-varianties zal ons hierin inzicht geven en mogelijkheden bieden mensen vroegtijdig op te sporen die daar aanleg voor hebben. Het merendeel van de genetische verschillen tussen mensen is het gevolg van veranderingen in enkele DNA-bouwstenen, de basenparen. In het Engels noemen we deze veranderingen *single nucleotide polymorphisms*, kortweg SNP's. Een SNP betreft een verandering van één DNA-bouwsteen, een A, C, G of T. Zo heeft u bijvoorbeeld op een bepaalde plaats in het chromosoom een A terwijl uw buurman of buurvrouw daar een G heeft. Iedere persoon heeft ongeveer 2 miljoen SNP's, egaal verdeeld over zijn of haar DNA. Dat maakt dat van iedere 1500 bouwstenen er eentje variabel is.

De grote vraag is nu: hoe gaan we genen opsporen die betrokken zijn bij chronische en ouderdomsziekten en welke rol spelen SNP's daarin? Ik heb u eerder verteld dat er per ziekte wellicht tientallen verschillende genen betrokken zijn. De betrokkenheid van een groot aantal genen is ook de voornaamste reden dat we chronische en ouderdomsziekten niet keurig volgens de regels van Mendel zien overerven in families. Ouderdomsziekten maken het nog een beetje lastiger, want als een ziekte zich pas na het vijftigste levensjaar openbaart, betekent het dat de ouders veelal niet meer in leven zijn, en dat de kinderen van de patiënten nog te jong zijn om de ziekte eventueel tot uiting te brengen. En dat is een groot probleem voor genetici, want de klassieke manier om ziektegenen op te sporen maakt gebruik van families waarin zo'n ziekte voorkomt.

De afgelopen twintig jaar heeft klassiek genopsporingsonderzoek gebruik gemaakt van zogenaamd koppelingsonderzoek in grote families waar de betreffende ziekte in meer-



dere generaties voorkomt. Dit koppelingsonderzoek is vergelijkbaar met wat ik eerder beschreef voor de Habsburgers waar de prominente kin altijd samen met de titel lijkt over te erven, hoewel we weten dat de titel niet de oorzaak is van de vooruitstekende kin, maar die twee zijn wel aan elkaar gekoppeld. Op dezelfde manier kunnen we ook SNP's koppelen aan ziekten: we zoeken naar die SNP's die altijd samen met de ziekte overerven binnen een familie. Omdat we van deze SNP's weten waar deze gelokaliseerd zijn in het genoom kunnen we ook vaststellen op welk chromosoom het ziektegen ligt. Waar op het chromosoom is veel minder duidelijk en vaak resulteert dit in het lokaliseren van een ziektegen in een gebied zo groot dat er ook ongeveer 100 andere genen liggen. Het menselijk genoom bevat in totaal zo'n 30.000 verschillende genen en met koppelingsonderzoek kan deze zoektocht worden gereduceerd tot minder dan 1% van het totale menselijk genoom. Dergelijk koppelingsonderzoek is uitermate succesvol geweest. Het heeft geresulteerd in het vinden van de genlocaties en in veel gevallen ook de genen van meer dan 1400 Mendeliaans-overervende ziekten. Om uw geheugen nog even op te frissen: dit zijn zeldzame ziekten waarbij een fout in één enkel gen voldoende is om ziek te worden.

Maar het is de vraag of dit koppelingsonderzoek ook lukt bij complexe erfelijke aandoeningen zoals diabetes, waarbij meerdere genen en omgevingsfactoren een rol spelen. Hier vinden we immers geen echte grote families met patiënten in meerdere generaties waarmee we de overerving van de ziekte en de SNP's van generatie op generatie kunnen volgen. Bovendien wordt familieonderzoek sowieso steeds lastiger doordat gezinnen kleiner worden. Om nog maar niet te spreken van het grote aantal verschillende gezinsvormen waaraan recent door prof. Pessers werd gememoreerd in haar oratie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Een gezin kan tegenwoordig immers heteroseksueel of homoseksueel zijn, biologisch of kunstmatig, tijdelijk of duurzaam. Het traditionele huwelijk verbindt de verticale afstammingsas, de generaties, waarlangs genen worden doorgegeven van ouder op kind. In de nieuwe vormen van ouderschap zal er echter niet altijd sprake zijn van bloedverwantschap nu we naast de biologische ouder ook de sociale ouder, de juridische ouder, de stiefouder en de adoptiefouder kennen. Deze nieuwe vormen van ouderschap vereisen op dit moment nog geen aanpassing van onze onderzoeksstrategie, maar op termijn zal hier wel degelijk rekening mee moeten worden gehouden. Gelukkig is onderzoek van grote families niet de meest aangewezen manier om genen op te sporen die betrokken zijn bij chronische en ouderdomsziekten.

Wat is dan de beste strategie? In het moderne genetische onderzoek richten wij ons op het verzamelen van kleine families die uit niet veel meer bestaan dan zieke broer-broer, zus-zus of broer-zus paren. Wanneer er binnen een gezin namelijk meerdere nakomelingen zijn met dezelfde ziekte dan komt dat waarschijnlijk doordat de zieke kinderen dezelfde mutante ziektegenen van één of beide ouders hebben gekregen. Gemiddeld zijn broers en zussen voor 50% genetisch identiek, maar als ze beiden dezelfde ziekte hebben dan kun je aannemen dat ze voor het gen of de genen die verantwoordelijk zijn voor de ziekte 100% genetisch identiek zijn. Door het hele menselijk genoom – het DNA – stukje voor stukje te vergelijken binnen broer-zus paren kun je nauwkeurig vaststellen welke gebieden veel meer gelijkenis vertonen dan de 50% die je door toeval verwacht. Dit klinkt relatief eenvoudig en dat is het eigenlijk ook, zolang je maar de beschikking hebt over een groot aantal van die broer-zus paren en kennis over het DNA.

Recent hebben wij een dergelijk broer-zus onderzoek uitgevoerd om genen op te sporen die betrokken zijn bij diabetes. In totaal hebben we daarvoor het DNA van 312 broer-zus paren op 400 verschillende plaatsen met elkaar vergeleken. Jonathan van Tilburg heeft tijdens zijn promotieonderzoek in nauwe samenwerking met dr. Timon van Haeften via deze methode zeven verschillende gebieden aan kunnen wijzen waar genen kunnen liggen die betrokken zijn bij diabetes. Maar wat betekent dat: zeven gebieden aanwijzen? Dat betekent dat op 7 van de 23 verschillende chromosomen die de mens heeft, een gen ligt dat in de Nederlandse bevolking de kans op diabetes vergroot. Die zeven gebieden afzonderlijk zijn zo groot, dat ze naast het ziektegen ieder ongeveer ook 100 andere genen bevatten. In totaal moeten we dus uit ongeveer 700 genen die 7 zien te vinden die betrokken zijn bij het ontstaan van diabetes.

Hoe gaan we dat doen? De echte ziekteveroorzakende genen vinden nadat we succesvol koppelingsonderzoek hebben gedaan en het gebied waarin een ziektegen ligt hebben teruggebracht tot een relatief klein deel van het menselijk genoom? Zoals ik al eerder opmerkte, zal er geen sprake zijn van één grote fout, maar eerder van een opeenstapeling van kleine fouten in verschillende genen. Als er sprake is van een opeenstapeling van kleine fouten zoals bij diabetes het geval is, dan verwachten we dat ieder van die fouten op zich maar een beperkte rol speelt bij het ontstaan van de ziekte. Deze fouten rekenen wij tot de genetische variatie die normaal gesproken bij iedereen aanwezig is. Deze variatie heb ik eerder aangeduid als SNP-variatie. Er zijn

in totaal meer dan 10 miljoen verschillende SNP's. Aangezien slechts 5% van ons DNA codeert voor genen zullen de meeste SNP's buiten de genen liggen en daardoor redelijk onschuldig zijn. SNP's die in genen liggen kunnen ook onschuldig zijn, maar in voorkomende gevallen ook leiden tot een verandering van het genproduct, het eiwit. Een SNP kan ertoe leiden dat er bijvoorbeeld net een klein beetje meer of minder eiwit wordt gemaakt dan normaal gebruikelijk is of dat er een eiwit gemaakt wordt dat minder actief is of juist te actief is. De genvarianten, de SNP's, zijn in het verre verleden ontstaan. Bijvoorbeeld, zoals ik eerder in mijn betoog opmerkte, door een destijds heersend effect op overleving en voortplanting. Dit betekent dat het merendeel van de mensen dat tegenwoordig ziek is door hetzelfde gen, naar alle waarschijnlijkheid ook dezelfde SNP-variant heeft die voor de ziekte verantwoordelijk is. Wat we in feite dus moeten doen, is zoeken naar een SNP welke vaker voorkomt bij patiënten in vergelijking met niet-patiënten. Dit is wat we associatieonderzoek noemen.

Ik zal u een voorbeeld geven uit de praktijk waarmee ook direct duidelijk wordt wat de betekenis is van het vinden van een associatie. Het is al lang bekend dat de ziekte van Alzheimer, een bekende vorm van dementie, geassocieerd is met een SNP-variantie in het apolipoproteïne E gen dat op chromosoom 19 ligt. Deze bepaalde SNP geeft aanleiding tot de vorming van de zogenaamde E<sub>4</sub>-variant van het apolipoproteïne – afgekort ApoE<sub>4</sub>. In de Nederlandse bevolking is 15% drager van deze SNP, terwijl van alle Alzheimer patiënten zo'n 50% drager is van deze SNP. Omdat deze bepaalde SNP vaker voorkomt bij Alzheimer patiënten kunnen we concluderen dat ApoE<sub>4</sub> geassocieerd is met het hebben van deze ziekte. Maar wat betekent dat in de praktijk? Ik heb net verteld dat 15% van de bevolking ook drager is van ApoE<sub>4</sub> en dat maar ongeveer de helft van de Alzheimer-patiënten ApoE<sub>4</sub>-drager is. Heel concreet komt het erop neer dat iedereen die drager is van de ApoE<sub>4</sub>-genvariant een 4 tot 10 maal grotere kans heeft om de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen. Maar tegelijkertijd betekent het ook dat er dus een reële kans bestaat dat je geen Alzheimer ontwikkelt ondanks het feit dat je ApoE<sub>4</sub>-drager bent. Daarnaast biedt het ontbreken van een ApoE<sub>4</sub>-variant geen bescherming tegen de ziekte van Alzheimer. Het enige wat we kunnen constateren is dat de ApoE<sub>4</sub>-variant de kans op het krijgen van deze ziekte vergroot. Dit ontstaan van de ziekte wordt dus mede bepaald doordat andere genen – en wellicht ook leefomstandigheden – ook een belangrijke rol spelen.

### **Hoe ziet de toekomst eruit?**

Binnen de divisie Biomedische Genetica stellen wij ons ten doel de genetische factoren van complexe erfelijke aandoeningen te ontrafelen. Onder leiding van prof. Peter Pearson is het onderzoek naar de genetica van complexe erfelijke ziekten negen jaar geleden in Utrecht van start gegaan door middel van de oprichting van de toenmalige vakgroep Humane Genetica. Intussen zijn we drie fusies en vijf verhuizingen verder en uitgegroeid tot de Complexe Genetica Groep die momenteel uit ongeveer dertig mensen bestaat en onderdeel uitmaakt van de afdeling Medische Genetica. Sinds een jaar zijn we gehuisvest in het Stratenum en vormen wij een onderdeel van het Genomics Centrum Utrecht. Samen met dr. Bobby Koeleman, dr. Richard Sinke en dr. Jacques Giltay wordt gewerkt aan de genetica van een groot aantal ziekten waaronder psychiatrische en neurogenetische aandoeningen, coeliakie, ovariële veroudering, diabetes en ziekten van het kopermetabolisme. Tot nu toe hebben we veel energie gestoken in het verzamelen van families met bovenstaande ziekten en in het opzetten van een infrastructuur om koppelingsonderzoek met deze families mogelijk te maken. Alle begin is moeilijk en dat gold zeker voor ons, maar het gezegde 'een goed begin is het halve werk' gaat gelukkig ook op. Vanaf het begin zijn we ons bewust geweest van de noodzaak veel aandacht te besteden aan de klinische diagnose van de ziektebeelden. Voor sommige ziekten zoals diabetes is dat relatief gemakkelijk, omdat de bloedsuikerspiegels een betrouwbare maat zijn voor diagnostiek, maar voor andere ziekten zoals schizofrenie en ADHD – hyperactiviteit bij kinderen – is dat veel lastiger. Verder is het noodzakelijk met alle betrokkenen tot goede afspraken te komen omtrent gestandaardiseerde diagnostische criteria. Goede samenwerking met klinische groepen is dan ook noodzakelijk om uiteindelijk goed genetisch onderzoek te kunnen doen. De afgelopen jaren is er een aantal goede samenwerkingsverbanden opgestart met klinische groepen binnen en buiten Utrecht en hebben we met ons genetisch koppelingsonderzoek gebieden aan kunnen wijzen waar genen liggen voor type 2 diabetes, coeliakie, ADHD, menopauze-leeftijd en bepaalde vormen van ataxie. De uitdaging waar we nu voor staan, is om vanuit die gebieden met hun tientallen genen de echte ziekteveroorzakers op te sporen en om te leren begrijpen hoe die genen en genvarianten bijdragen aan het ontstaan van de ziekten.

Wat mogen we in vijf tot tien jaar van de genetica verwachten? Ik verwacht dat we inderdaad veel inzicht gaan krijgen in welke mate genetische variatie bijdraagt aan ziekte. Deze kennis is essentieel wanneer we nieuwe mogelijkheden willen ontwikke-

len voor diagnostiek, preventie en behandeling van deze ziekten. Ik voorzie dat genetische risicoprofielen met name gebruikt gaan worden voor vroegtijdige identificatie van genetisch gevoelige mensen, en daarmee preventie van ziekten mogelijk maakt door bijvoorbeeld het aanpassen van omgevingsfactoren of leefgewoonten, door preventieve behandeling met gerichte medicatie, of door gerichte periodieke controle. Daarnaast zal genetische informatie een steeds belangrijker rol gaan spelen in het bepalen van de juiste behandeling van ziekten met medicijnen. Deze zogenaamde farmacogenetica is geen toekomstmuziek. Het gezaghebbende tijdschrift *Science* rapporteerde op 4 juni 2004 dat behandeling van bepaalde vormen van longkanker met het geneesmiddel Igressa alleen werkt bij patiënten met een nieuwe mutatie in het EGFR-gen. Het resultaat van de Igressa-behandeling wordt van ‘volledig onvoorspelbaar’ opeens ‘100% effectief’ indien vóór de behandeling wordt vastgesteld of een patiënt een EGFR-mutatie heeft. Vergelijkbare resultaten zijn te verwachten met betrekking tot het voorspellen of een patiënt wel of geen ernstige bijwerkingen zal ontwikkelen.

### **Hoe gaan wij genetische varianten van ziekten opsporen?**

Aan de hand van ons onderzoek naar coeliakie zal ik u proberen dit duidelijk te maken. Wellicht begint coeliakie nu beter bekend te raken, zeker nu de grootste krant van Nederland op 8 november 2003 een artikel met de titel ‘Pastoor stopt om allergie voor hosties’ publiceerde. De samenvatting van het artikel luidde als volgt: *Pastoor Stefan van Dierendonck van de parochie St. Jan Evangelist in Den Bosch heeft zijn priesterschap vaarwel gezegd, omdat hij een allergie voor hosties heeft. De 31-jarige priester lijdt aan de zeldzame ziekte coeliakie.* Helaas is coeliakie geen allergie voor hosties, maar betreft het een intolerantie voor gluten, een eiwit dat voorkomt in alle graanproducten. Mensen met een genetische gevoeligheid voor coeliakie krijgen – wanneer ze graanproducten consumeren – een ontstekingsreactie in de darm waardoor deze niet meer in staat is alle bestanddelen uit het voedsel goed op te nemen. Ondervoeding en alle daaraan gerelateerde problemen zijn het gevolg, tenzij de patiënt voor de rest van zijn of haar leven een dieet gebruikt waarin gluten niet meer voorkomen. Het klinkt relatief eenvoudig om brood en andere deegproducten zoals pasta’s uit uw dagelijks dieet te weren, maar wat u zich wellicht niet realiseert is dat veel producten bindmiddelen met gluten bevatten zoals soepen, kant-en-klaar producten en worst. Helaas is coeliakie ook geen zeldzame ziekte, het komt juist heel vaak voor. Recente studies laten zien dat ongeveer 1% van de bevolking aan coeliakie leidt. Het grote probleem is echter dat maar 1 op de 7 patiënten als zodanig wordt herkend. Het is dus van groot belang dat we de genetische

sche factoren opsporen om op die manier te kunnen vaststellen wie wel en wie niet de genetische gevoeligheid heeft om coeliakie te krijgen. Bovendien is het belangrijk om te begrijpen hoe coeliakie precies ontstaat, omdat dat ons nieuwe mogelijkheden zou kunnen geven voor het ontwikkelen van alternatieve behandelmogelijkheden, waaronder medicatie. Om nieuwe geneesmiddelen te kunnen ontwikkelen is het nodig inzicht te krijgen in de processen welke verstoord zijn geraakt door coeliakie. Genetische studies zullen hiervoor slechts losse componenten aanleveren. Het is daarom belangrijk om genetisch onderzoek te combineren met andere vormen van onderzoek, waardoor we een beter inzicht krijgen in de onderliggende processen.

Hoe kunnen we inzicht krijgen in de moleculaire basis van coeliakie? Deze belangrijke vraag proberen we in mijn onderzoeksgroep op te lossen. Hiervoor kunnen we gebruik maken van stukjes dunne darmmateriaal, de zogenaamde darmbipten, welke routinematig worden afgenomen om de diagnose coeliakie te kunnen stellen. In bipten van meer dan 80 coeliakiepatiënten hebben wij naar de genactiviteit gekeken. Het meten van genactiviteit is een systematische analyse waarbij van 20.000 verschillende genen wordt vastgesteld of deze actief zijn in de darm en in welke mate. Als een gen actief is dan kan het een eiwit maken. Eiwitten zijn de eigenlijke werkpaarden van de cel, aangezien zij allerlei belangrijke functies vervullen. Het is ook mogelijk om naar de eiwitactiviteit te kijken en dr. Frits Koning in Leiden – waar wij nauw mee samenwerken – doet zulke studies. In Utrecht bestaat veel expertise om genactiviteit te meten binnen de groep van dr. Frank Holstege, waar wij ook nauw mee samenwerken. Door de genactiviteitsprofielen van darmbipten van gezonde mensen met die van coeliakiepatiënten te vergelijken, krijgen we inzicht in welke processen in de darm verstoord zijn geraakt en dit kan ons vervolgens iets leren over het ziekteproces. U moet zich echter wel realiseren dat dergelijk onderzoek grote en zeer complexe hoeveelheden gegevens oplevert. Het experiment dat ik net schetste – 80 bipten, 20.000 genen en uitgevoerd in duplo – levert meer dan 3 miljoen meetpunten op. U zult begrijpen dat dit niet meer op de achterkant van een enveloppe verwerkt kan worden. Een groot deel van ons huidige onderzoek speelt zich dan ook af achter de computer. Het is niet alleen van belang die grote hoeveelheid gegevens te kunnen verwerken, maar veel belangrijker is het om te begrijpen wat dit ons vertelt. Het vakgebied van de bio-informatica – een kruising tussen informatica en biologie – is niet voor niets een zich snel ontwikkelende discipline en is een aantal jaren geleden door drs. Harm van Bakel in mijn lab geïntroduceerd. Maar zonder biologische kennis is het onmogelijk te begrijpen wat die

3 miljoen meetpunten ons vertellen. In de biopten van de coeliakiepatiënten vonden wij dat het gedrag van ongeveer 200 genen was veranderd. Deze verandering wees op een verstoorde delingssnelheid van bepaalde darmcellen, waardoor teveel cellen worden aangemaakt. Bovendien zijn deze darmcellen hun vermogen kwijtgeraakt om voedingsstoffen op te nemen uit voedsel. Uiteraard gaat mijn onderzoeksgroep hier verder onderzoek naar doen, waarbij we hopen dat deze nieuwe inzichten ook nieuwe aanknopingspunten opleveren om de ziekte te behandelen. Hiervoor is diepgaander functioneel onderzoek nodig. Binnen mijn eigen onderzoeksgroep is het functionele werk in het kader van een tweede onderzoekslijn, die zes jaar geleden is gestart met het promotieonderzoek van dr. Bart van de Sluis, dat zich richt op het ontrafelen van het kopermetabolisme, in nauwe samenwerking met dr. Leo Klomp goed op gang gekomen. De beschikbare gereedschappen worden ook aangewend voor ons coeliakie-onderzoek. Daarnaast zorgt onze inbedding in het Genomics Centrum Utrecht voor veel van de noodzakelijke expertise en bovendien zijn samenwerkingsverbanden essentieel. Vorig jaar heb ik samen met dr. Frits Koning en dr. Luud Gilissen het 'Coeliakie consortium' opgericht, een samenwerkingsverband van academische onderzoeksgroepen en industriële partners. Door middel van een toegekende ICES/KIS-subsidie wordt de komende zes jaar 15,8 miljoen euro geïnvesteerd in functioneel genomics onderzoek naar coeliakie. ICES/KIS is een omvangrijk fonds voor versterking van de kennisinfrastructuur, dat wordt gevoed met aardgasbaten die de Nederlandse staat ontvangt. Deze subsidie geeft mijn eigen onderzoeksgroep de unieke mogelijkheid in de komende jaren het coeliakie-onderzoek te verbreden en verder uit te bouwen.

### **Terug naar de genen**

Inzicht in ziekteprocessen kan ook tot stand worden gebracht door identificatie van een enkele belangrijke component. Deze belangrijke component kan voortkomen uit genetische studies en deze blijven dan ook onontbeerlijk. Zoals ik eerder in mijn betoog schetste, zullen deze genetische factoren deels opgespoord kunnen worden met broer-zus onderzoek. Voor coeliakie heeft dr. Martine van Belzen tijdens haar promotieonderzoek in nauwe samenwerking met dr. Roderick Houwen en prof. Chris Mulder drie nieuwe chromosoomgebieden ontdekt waar coeliakiegenen moeten liggen. Deze gebieden liggen in de lange arm van chromosoom 6, in de korte arm van chromosoom 9 en in de korte arm van chromosoom 19. Samen bevatten deze gebieden naast de drie ziektegenen ook nog 300 andere genen. De volgende stap is om door middel van associatiestudies die drie genen te vinden die echt betrokken zijn bij het

ontstaan van coeliakie. Ieder van de drie chromosomale gebieden zal SNP voor SNP moeten worden getest, hetgeen betekent dat we voor elke SNP moeten onderzoeken of deze vaker voorkomt bij patiënten in vergelijking met controles. Per gebied moet u dan denken aan het testen van minstens 1000 verschillende SNP's. Dat lijkt misschien niet veel, maar wanneer we dat bij 500 patiënten én bij 500 controles gaan doen, betekent het toch dat er 1000 keer 1000 testen gedaan moeten worden en dat zijn er 1 miljoen in totaal. Iedere test kost momenteel tien eurocent en u kunt dus uitrekenen dat het vinden van één geassocieerde SNP een kostbare zaak is, waarvoor je minstens 100.000 euro op tafel moet kunnen leggen.

Welke recente doorbraak heeft ervoor gezorgd dat dit onderzoek nu mogelijk gaat worden? Na het afronden van het Human Genome Project is twee jaar geleden het zogenaamde HapMap Project van start gegaan. Het Human Genome Project had zich ten doel gesteld de basenpaarvolgorde van het menselijk genoom te ontrafelen en daarmee ook een catalogus te maken van alle genen die in dit genoom aanwezig zijn. Het HapMap Project is een 120 miljoen dollar kostend internationaal samenwerkingsverband dat zich ten doel stelt om alle 10 miljoen verschillende SNP's die naar verwachting aanwezig zijn in het menselijk genoom, te beschrijven. De planning is het HapMap Project volgend jaar rond deze tijd af te ronden. Net als ten tijde van het Human Genome Project worden alle resultaten direct beschikbaar gesteld aan de wetenschappelijke wereld en dat betekent dat we nu al de beschikking hebben over een catalogus met zo'n 7 miljoen verschillende SNP's. Deze catalogus – die beschikbaar is via het internet – kunnen we dus gebruiken om op zoek te gaan naar genen voor coeliakie en naar genen voor de andere ziekten waar we ook aan werken, zoals diabetes en ADHD. De catalogus is uiteraard een prima begin en door middel van investeringen vanuit het Genomics Centrum Utrecht en het Academisch Biomedisch Centrum van de Universiteit Utrecht hebben we nu ook de apparatuur in huis om op grote schaal SNP-testen te kunnen uitvoeren. Met deze apparatuur zijn we in staat 150.000 SNP-testen per dag uit te voeren. Op deze manier vergt het genereren van gegevens van 1000 personen met 1000 verschillende SNP's slechts tien werkdagen. Maar uiteraard zullen we veel meer tijd kwijt zijn met het uitwerken van deze gegevens.

We verwachten de komende jaren onze drie coeliakie-genen op te sporen en daarmee nieuwe inzichten te verwerven in het onderliggende ziekteproces. Toch weten we ook dat we hiermee nog niet alle genetische variatie van coeliakie kunnen verklaren.



Er moeten dus nog meer coeliakie-genen zijn. Onze nieuwe SNP-apparatuur stelt ons in staat om deze genen te vinden. We kunnen namelijk een associatiestudie uitvoeren waarbij we ieder van de 30.000 genen in het menselijk genoom als mogelijk ziektegen beschouwen. Ieder gen zal moeten worden getest met ongeveer 5 SNP's, hetgeen uiteindelijk resulteert in het testen van zo'n 150.000 verschillende SNP's per persoon. Op dit moment is dit nog niet praktisch uitvoerbaar, omdat we niet precies weten hoe we de gegevens moeten analyseren, nog los van de vraag of we het geld hebben om dit te doen. Nieuwe data-analysetechnieken komen echter snel voorhanden en het is mijn ambitie om een infrastructuur te creëren waarmee het mogelijk wordt genomewijde associatiestudies uit te kunnen voeren. Dit betekent onder andere dat we in staat moeten zijn om de verkregen genetische data te analyseren en te interpreteren. Het doen van grootschalige associatiestudies zal daarmee de komende jaren één van de belangrijkste kerntaken van ons lab worden.

Wat mogen we verwachten als we de huidige technologische ontwikkelingen proberen te extrapoleren naar de toekomst? Ik acht het niet uitgesloten dat binnen afzienbare tijd de technologie zodanig ontwikkeld is, dat we efficiënt en met beperkte kosten alle SNP-variantie in een individu kunnen bepalen. Daarmee kunnen we inzicht verwerven in iemands gevoeligheid voor chronische en ouderdomsziekten. Velen zullen deze ontwikkelingen met argusogen volgen en dit wellicht zien als een belangrijke stap op weg naar een genetisch paspoort. Het genereren van genetische kennis roept veel vragen op vanuit de maatschappij en het is dan ook van groot belang hierover vroegtijdig na te denken. U moet zich echter wel realiseren dat genen betrokken bij chronische en ouderdomsziekten niet alleen opereren, maar afhankelijk zijn van interactie met andere genen en omgevingsfactoren. De kennis omtrent onze genetische variatie vertelt ons niet – ik zou bijna willen opmerken 'gelukkig' niet – wat de kans is om ook daadwerkelijk ziek te worden. Dit laat onverlet dat het in kaart kunnen brengen van alle SNP-variantie van een individu min of meer vergelijkbaar is met het bepalen van de gehele basenpaarvolgorde van iemands DNA. Het is immers de genetische variatie die bepalend is voor onze eigenschappen, waaronder onze gevoeligheid voor ziekte en gezondheid. Met de mogelijkheid om alle SNP-variantie te bepalen wordt een belangrijke brug geslagen tussen fundamentele kennis van het genoom en de gezondheidszorg. Ik verwacht namelijk dat deze kennis veel nieuwe vragen en toepassingen zal oproepen. Daarbij valt te denken aan het ontrafelen van de genetische gevoeligheid voor infectieziekten, de gevoeligheid voor bepaalde medicatie of andere therapeutische interventie,

de gevoeligheid voor toxische reacties op bepaalde voedingsmiddelen, voor de kans op een te vroeg geboren kind en bijvoorbeeld voor de leeftijd waarop een vrouw in de menopauze zal raken.

### **Hoe stellen we vast wat de impact is van een genvariant betrokken bij chronische en ouderdomsziekten?**

In mijn betoog heb ik een aantal keren aangegeven dat de kennis die we hopen te vergaren over chronische en ouderdomsziekten van belang is voor diagnostiek, preventie en nieuwe mogelijkheden voor therapie. Wanneer we echter denken aan het gebruik van genetische variatie als voorspeller voor kans op ziekte, dan is het noodzakelijk goed inzicht te hebben in deze voorspellende waarde. De meeste chronische en ouderdomsziekten komen voor met een frequentie van ongeveer 1% in de bevolking. Om te begrijpen wat de kans is dat iemand met een genetische gevoeligheid ook daadwerkelijk ziek wordt en welke rol omgevingsfactoren daarin spelen, is grootschalig populatieonderzoek nodig. Honderdduizenden personen zullen moeten worden gevolgd over een groot aantal jaren om binnen een redelijke termijn over voldoende aantallen patiënten te kunnen beschikken. De patiënten die uit dit prospectieve onderzoek voortkomen maken het mogelijk het ontstaan van ziekten te correleren aan genetische predispositie en de blootstelling aan omgevingsfactoren. Verder is het van belang te leren begrijpen wat de invloed van de verschillende ziektegenen op elkaar is en tevens in relatie met omgevingsfactoren. Hoewel dit soort studies meer thuishoort binnen de genetische epidemiologie, is een nauwe samenwerking met de humane genetica essentieel, omdat mijn vakgebied voor een deel de kennis omtrent de oorzakelijke ziektegenen zal leveren.

Helaas vindt er in Nederland geen groot nationaal prospectief onderzoek plaats waarin de relatie tussen genen, omgevingsfactoren en ziekte bestudeerd kan worden. Het UMC Utrecht en het Julius Centrum voor patiëntgebonden onderzoek zijn recent het Leidsche Rijn Gezondheidsproject gestart. Het betreft een populatiecohort waarbij de komende vijf jaar informatie wordt verzameld over gezondheid en ziekte. Het is echter de vraag of het Leidsche Rijn Gezondheidsproject toegerust is om gen, omgeving, gen-gen en gen-omgevingsinteracties te kunnen bepalen voor een groot aantal chronische en ouderdomsziekten. Het is belangrijk om een voldoende groot cohort te hebben waarbij rekening wordt gehouden met de verschillen in leeftijd waarop ziekten optreden, met de etnische achtergrond van mensen en waarbij naast klinische gegevens

ook informatie over eet- en leefgewoontes wordt verzameld. Daarnaast is het essentieel biologische monsters van iedereen te bewaren. Helaas wordt in het Leidsche Rijn Gezondheidsproject coeliakie niet meegenomen als ziektebeeld. Desalniettemin is het voor ons van groot belang nauw samen te werken met de genetische epidemiologie en ik kijk er dan ook naar uit om de reeds bestaande samenwerking met prof. Rick Grobbee en het Julius Centrum, waar een lange historie bestaat in grootschalig populatieonderzoek, de komende jaren verder uit te bouwen. Het feit dat beide onderzoeksgroepen nu gesitueerd zijn in het Stratenum maakt dit alleen maar makkelijker.

### **Wat betekent de verschuiving van Mendeliaans-overervende ziekten naar chronische en ouderdomsziekten voor de toekomst van de klinische genetica?**

Traditioneel houdt de klinische genetica zich bezig met de Mendeliaans-overervende ziekten. Binnen dit aandachtsgebied zal de klinische genetica de komende jaren haar activiteiten blijven ontplooiën. Onder leiding van prof. Dick Lindhout en prof. Frits Beemer wordt veel vernieuwing tot stand gebracht door onderzoek te verrichten naar onder andere epilepsie en de psychosociale aspecten van erfelijke aandoeningen.

Met het verkrijgen van nieuwe inzichten in de genetica van chronische en ouderdomsziekten en de mogelijkheid diagnostiek te bedrijven op grond van genetische varianten, zal het domein van de genetica dat van de klinisch genetische afdelingen overstijgen. Het ligt voor de hand dat patiënten met chronische en ouderdomsziekten nooit bij de klinisch geneticus terechtkomen. Er is dus behoefte aan een nieuwe soort clinicus, te weten een clinicus met veel verstand van genetica. Deze genetische clinicus onderscheidt zich van zowel de traditionele klinisch specialist en van de traditionele klinisch geneticus. Het opleiden van artsen met voldoende genetische kennis kan deels gerealiseerd worden door agiko-constructies, waarbij artsen in opleiding tot klinisch specialist tijdens hun onderzoeksperiode werken aan de genetica van complexe aandoeningen. Om een voorbeeld te noemen: momenteel doet AGIKO Ynte Ruigrok, die wordt opgeleid tot neuroloog onder leiding van prof. Rinkel, gedegen kennis op van de genetica van complexe aandoeningen in ons lab, waar ze werkt aan het vinden van genen voor hersenaneurysma.

Artsen met voldoende kennis van genetica zijn essentieel. Zij kunnen de bruggebouwers zijn. Aan de ene kant zullen zij de kennis die onderzoekers vergaren vertalen

naar de patiënt en aan de andere kant zullen zij de onderzoekers voorzien van datgene waarop het genetisch onderzoek drijft: goede gediagnosticeerde patiënten. Gelukkig zijn de afgelopen jaren zeer goede samenwerkingen tot stand gekomen met een groot aantal klinici binnen en buiten Utrecht. Daarmee is de basis gelegd voor al het onderzoek dat we op dit moment doen en ik wil dan ook alle artsen en de patiënten hiervoor bedanken.

## **Epiloog**

*Dames en heren,*

Ik hoop dat het u intussen duidelijk is dat het verschil tussen u en uw buurman of buurvrouw te vinden is in uw DNA. U zult voor zo'n twee miljoen SNP's verschillend zijn en dat maakt niet alleen dat u er anders uitziet, maar deze SNP's verbergen ook uw gevoeligheid voor ziekte. Het is aan ons, genetici, om deze verborgen verschillen op te sporen en in samenwerking met andere disciplines te leren begrijpen hoe ziekten ontstaan, hoe ziekten vroegtijdig opgespoord kunnen worden en op welke manier de beste behandeling tot stand kan worden gebracht. Hoewel ik in deze oratie met name heb gesproken over mijn coeliakie-onderzoek, vindt er binnen mijn onderzoeksgroep ook ander belangrijk onderzoek plaats. Zoals ik al kort memoreerde betreft dit onderzoek naar type 2 diabetes, kopermetabolisme en hersenaneurysma. Uiteindelijk hoop ik dat de kennis die wij de komende jaren zullen vergaren ten goede zal komen aan patiënten met deze ziekten.

## Dankwoord

Aan het eind van mijn oratie wil ik graag enige woorden van dank uitspreken. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het college van bestuur van de Universiteit Utrecht wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen bij mijn benoeming tot hoogleraar Humane Genetica.

Een bijzonder woord van dank wil ik richten aan prof. Peter van der Vliet. Beste Peter, sinds mijn komst naar Utrecht, al weer bijna negen jaar geleden, kan ik rekenen op je steun. Jij hebt er tevens voor gezorgd dat mijn onderzoeksgroep werd opgenomen in het Genomics Centrum Utrecht, een multidisciplinaire omgeving welke de essentiële inbedding levert voor de stormachtige ontwikkelingen die momenteel plaatsvinden binnen de genetica.

Voor mijn wetenschappelijke opvoeding zijn een aantal mensen belangrijk geweest. De interesse voor de genetica is in 1985 gewekt tijdens een wetenschappelijke stage in het laboratorium van prof. Charles Buys in Groningen. Deze interesse is verder tot bloei gekomen tijdens mijn promotieonderzoek in Leiden, onder leiding van prof. Rune Frants. Beste Rune, jij gaf me als aio veel vrijheid en leerde me mijn zelfvertrouwen te ontwikkelen. Ik kan je daar niet genoeg voor bedanken. Mijn verdere kennis en enthousiasme van de genetica is gelegd door mijn helaas veel te vroeg overleden mentor drs. Lodewijk Sandkuijl. Ik beschouw het als een voorrecht mijn genetische opvoeding van Lodewijk te hebben gekregen en twaalf jaar met hem te hebben mogen samenwerken. Ik hoop dat ik de integere manier waarop Lodewijk wetenschappelijk onderzoek beoefende kan evenaren en op mijn beurt aan mijn promovendi kan doorgeven. Daarnaast heeft prof. Peter Pearson mij de kans gegeven hier in Utrecht mijn eigen onderzoek op te zetten. Beste Peter, ik wil je heel erg bedanken voor alle ruimte die je mij altijd gegeven hebt, hetgeen uiteindelijk heeft geresulteerd in deze benoeming.

Met Martine, Bart en Jonathan als promovendi is het allemaal begonnen in Utrecht. Jullie waren de echte pioniers. Ik wil jullie ontzettend bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Jullie durfden destijds de uitdaging aan om vanuit het niets jullie promotieonderzoek te starten. Hiermee hebben jullie een belangrijke basis gelegd voor het huidige onderzoek. Intussen zijn jullie alle drie heel goed gepromoveerd en bezig eigen onderzoekscarrières op te bouwen.

Ik wil alle mensen van mijn huidige onderzoeksgroep en de rest van de Complexe Genetica Groep heel hartelijk danken voor hun inzet en enthousiasme. Onderzoek doen is teamwerk waarbij niet alleen postdocs, aio's en analisten betrokken zijn, maar ook mensen achter de schermen. De afgelopen jaren zijn Jackie Senior, Harry van Someren en Tineke Rigtters onmisbare schakels gebleken. Ik hoop dat jullie nog vele jaren betrokken zullen blijven bij de Complexe Genetica Groep.

Ik zou hier echter niet hebben kunnen staan zonder de onvoorwaardelijke steun en liefde van mijn ouders door de jaren heen. Jullie weten als geen ander wat een lange weg ik heb afgelegd. Lieve heit en mem, bedankt voor alles!

Samen staan we sterk. Lieve Marten, dit geldt zeker voor ons. Ik prijs me gelukkig dat ik al vijftien jaar lief en leed met je mag delen en ik hoop dat er nog veel jaren bij mogen komen.

Ik heb gezegd.



