

# WAT IS DE WAARDE VAN ONS DNA?

Rede uitgesproken door bij de aanvaarding van het ambt

van hoogleraar 'Humane Genetica'

aan de Rijksuniversiteit Groningen

op vrijdag 12 december 2008

door

DR. CISCA WIJMENGA

**Colofon****Uitgave**

Universitair Medisch Centrum Groningen / Rijksuniversiteit Groningen,  
december 2008

**Fotografie**

Omslagfoto's: Marten Hofker

Foto's van Cisca tijdens de oratie: Inge Davelaar en Harry Kooi

**Druk**

Drukkerij Van Denderen BV, Groningen

**waar-de** *de; v -s, -n* **1** betekenis in het economisch verkeer, als ruilmiddel: *in ~ verminderen; aanschaffingswaarde, aanschafwaarde, marktwaarde, nieuwwaarde, verkoopwaarde, winkelwaarde* **2** betekenis in morele, geestelijke, sociale enz. zin: *iem in zijn (eigen) ~ laten hem nemen en waarden zoals hij is*<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Van Dale, Groot woordenboek van hedendaags Nederlands

*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Geachte toehoorders,*

Kenden wij twee jaar geleden een handjevol genen voor chronische en ouderdomsziekten, vandaag zijn dat er al een paar honderd. Het wordt daarom hoog tijd om na te gaan wat deze kennis betekent voor de geneeskunde van de toekomst. En met name wat deze kennis betekent voor een afdeling zoals die waarvan ik hoofd ben en die zich nu nog voor een groot deel bezighoudt met de diagnostiek van zeer ernstige en veelal zeldzame erfelijke aandoeningen. Mijn voorspelling is dat deze diagnostiek zich de komende jaren zal verbreden naar chronische en ouderdomsziekten. Ik wil u vandaag schetsen voor welke uitdagingen wij staan als afdeling Genetica en welke kansen ik zie.

Voorspellen is lastig, zeker als het de toekomst betreft. Dat geldt ook voor mij. Maar soms is het goed om je fantasie de vrije loop te laten. Bij mij leidde dat tot het volgende - extreme – toekomstscenario.

Een echtpaar komt bij de voortplantingsdeskundige om de ideale samenstelling van hun kind te bespreken. Van beide echtlieden worden geslachtscellen afgenomen om een reageerbuisbevruchting in te zetten, gevolgd door bepaling van de DNA-sequentie van iedere embryo. Op grond van deze informatie besluit het echtpaar embryo nummer 3 uit te laten broeden in een kunstmatige baarmoeder. Na 9 maanden komt een gezond kind ter wereld, aldus een berichtje in de digitale krant van maandag 12 december 2033.

Voor sommigen van u zal dit scenario onmiddellijk een associatie oproepen met de roman "*Brave new world*" uit 1932 van de Britse schrijver Aldous Huxley. De roman beschrijft een toekomstige wereld die geheel beheerst wordt door technologie en rationalisme. De mensen die in deze wereld leven zijn volledig gezond en gelukkig en zijn niet op de ons bekende wijze ter wereld gekomen - maar zijn uitgebroed in laboratoria waarin embryo's worden gemanipuleerd om te passen in een bepaalde stand of kaste.

Toen Huxley zijn roman schreef deed hij dat zonder kennis over de mogelijkheden om embryo's te kunnen selecteren en reageerbuisbevruchting uit te kunnen voeren. Twee technieken die vandaag de dag maatschappelijk aanvaardbaar en praktisch uitvoerbaar zijn. In 1978 was Louise Brown de eerste reageerbuisbaby en nu, 30 jaar later, zijn er wereldwijd naar schatting al 3 miljoen reageerbuisbaby's geboren. De ontwikkeling van de reageerbuisbevruchting was in eerste instantie alleen bedoeld als hulpmiddel voor onvruchtbare echtparen, maar heeft in de loop der jaren pre-implantatie genetische diagnostiek mogelijk gemaakt, afgekort PGD. Normaal kunnen erfelijke aandoeningen bij het ongeboren kind pas vanaf de 10e week van de zwangerschap worden onderzocht waarna eventueel een abortus plaatsvindt. PGD maakt het mogelijk om embryo's voorafgaande aan de implantatie te selecteren op afwezigheid van een ziekmakend gen, om daarmee de geboorte van een kind met een ernstige erfelijke aandoening te voorkomen.

PGD is daarmee een uitkomst voor echtparen die een grote kans lopen op het krijgen van een kind met zo'n aandoening, maar die de last van een abortus niet kunnen dragen.

Het toepassen van PGD is voornamelijk beperkt tot ernstige onbehandelbare aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington. Verdere uitbreiding lijkt voor de hand te liggen maar is ook omstreven. U kunt zich vast nog de commotie herinneren die afgelopen zomer in het huidige kabinet ontstond toen staatssecretaris Jet Bussemaker een brief naar de Kamer stuurde waarin ze voorstelde PGD ook toe te staan voor bepaalde vormen van erfelijke kanker, zoals borst- en dikke darmkanker.

De belangrijkste reden voor de commotie was dat, hoewel dragers van een gen voor erfelijke kankers een sterk verhoogd risico hebben, zij ook een reële kans hebben om geen kanker te krijgen. Zo hebben vrouwen die draagster zijn van een fout BRCA1 een 55 tot 85% kans om borstkanker te ontwikkelen. Waarschijnlijk komt dit doordat bepaalde omgevingsfactoren beschermend werken.

Fouten in de twee bekende borstkankergenen verklaren helaas maar voor een klein deel waarom vrouwen borstkanker krijgen. Waarschijnlijk krijgen veel vrouwen de ziekte omdat ze draagster zijn van een groot aantal verschillende genetische risicofactoren. Het genenpakket van een ieder van ons is zodanig van samenstelling dat wij allemaal een verhoogd risico hebben om kanker te ontwikkelen, of andere chronische en ouderdomsaandoeningen zoals hart- en vaatziekten, reuma of diabetes. De resultaten van werkzaamheden in mijn onderzoeksgroep en vele groepen wereldwijd hebben de afgelopen jaren de basis gevormd tot het ontrafelen van genetische risicofactoren van veel voorkomende chronische en ouderdomsaandoeningen.

Een voorbeeld van één van de meest succesvolle speurtochten naar ziektegenen betreft de ziekte van Crohn, een ernstige ontsteking van de dikke darm, die iedereen kan treffen. Intussen kennen wij meer dan 30 genen voor de ziekte van Crohn. U zou kunnen denken dat wij nu snappen hoe het komt dat iemand de ziekte van Crohn krijgt, maar niets is minder waar. Stel u het volgende voor. Alle genen samen, die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de ziekte, zijn te vergelijken met de stukjes van een legpuzzel. Legpuzzels zijn te krijgen in allerlei groottes, variërend van eenvoudige puzzels met 4 stukken tot moeilijker puzzels met 1.500 stukjes of meer. De legpuzzel van de ziekte van Crohn is nog verre van compleet, want ik schat dat deze uit minstens 250 stukjes bestaat en daarmee bedoel ik minstens 250 genen.

Mijn visie is dat het nog een aantal jaren zal duren voordat alle ontbrekende stukjes verzameld zijn. Het opsporen van meer puzzelstukjes is daarom één van de speerpunten voor mijn onderzoeksgroep in de komende jaren. Maar dit kan alleen als wij samenwerken met klinici die de beschikking hebben over grote groepen patiënten waarvan DNA kan worden verzameld. Gelukkig is iedereen zich hiervan steeds beter bewust.

Recent heeft de Nederlandse overheid 35 miljoen euro beschikbaar gesteld voor het opzetten van een landelijke onderzoeksbank voor een achttal veel voorkomende chronische en ouderdomsaandoeningen, het zogenaamde parelsnoer initiatief, waarin alle universitaire medische centra samenwerken.

Een eenmaal gelegde puzzel maakt niet alleen duidelijk uit hoeveel stukjes de puzzel bestaat, maar toont ook een afbeelding. De aard van de afbeelding vertelt ons hoe ziekten ontstaan. Soms hebben wij te maken met een simpele afbeelding, maar puzzels kunnen ook zeer ingewikkelde afbeeldingen tonen, die wij niet begrijpen. Het is net als met schilderkunst: iedereen zal kunnen uitleggen wat het onderwerp is op het schilderij *Het Straatje* van Johannes Vermeer, maar dat wordt een stuk lastiger in het geval van de *Victor Boogie Woogie* van Piet Mondriaan. Uitgebreid onderzoek naar functies van genen en hun onderlinge relaties zal nodig zijn om hun rol in ziekteprocessen te leren begrijpen.

Hoewel het aantal stukjes van de legpuzzel gelijk staat aan het aantal verschillende genen dat mogelijk betrokken is bij het ontstaan van een bepaalde ziekte, is het niet zo dat je alle stukjes nodig hebt om ziek te worden. Immers met een deel van de puzzelstukjes krijg je vaak al een goede impressie van de afbeelding. Maar: hoe meer puzzelstukjes, hoe groter het risico. Ondanks dat wij nog maar weinig puzzelstukjes kennen is het voorspellen van risico op ziekte nu al commercieel aantrekkelijk. Zo zijn er tegenwoordig talloze bedrijfjes actief waar u een genetisch profiel kunt laten maken. Laat ik u een paar voorbeelden geven.

Het eerste voorbeeld betreft het bedrijf HairDiagnostics<sup>2</sup> dat uitkomst moet bieden aan mannen die vroegtijdig kaal worden. Een positieve DNA-test door dit bedrijf betekent dat je 60% kans hebt om op je 40<sup>e</sup> kaal te zijn. Daarbij krijg je ook advies welk haargroeimiddel te gaan gebruiken.

---

<sup>2</sup> <http://www.hairdx.com/>



Een verdere zoektocht op internet brengt me op de website van het bedrijf 23andMe<sup>3</sup>. Voor slechts \$ 399 kunt u voor meer dan 90 ziekten uw risicoprofiel laten bepalen. Maar de situatie hier is nogal verschillend van die van HairDiagnostics. Het gaat hier immers niet meer om een onschuldige aandoening als kaalheid, maar om serieuze ziekten zoals borstkanker, MS, reuma en diabetes. Helaas hebben de resultaten van de test ook nauwelijks voorspellende waarde, omdat voor de meeste van de 90 te testen ziekten slechts één puzzelstukje wordt bekeken. En dat is uiteraard veel en veel te weinig!

Toch zijn er mensen die, ondanks de beperkte voorspellende waarde, blij zijn met de geboden informatie. Zoals te lezen was in het *NRC Handelsblad* van zaterdag 20 september 2008 voelde de nu 35-jarige Sergey Brin, medeoprichter van Google, zich bevoorrecht te weten dat hij een kans loopt van tussen de 20 en 80% om de ziekte van Parkinson te krijgen.

In zijn weblog schrijft hij: *“Ik heb nu de kans om mijn leven aan te passen om de kans op ziekte te verkleinen. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat lichaamsbeweging beschermt tegen Parkinson”*. Voor Brin is het weten van zijn toekomstperspectief rustgevend, want het stelt hem in staat zijn leven op een passende manier in te richten. Ondanks dat hij beter is voorbereid, heeft hij geen zekerheid over zijn toekomst: de ondergrens van 20% risico betekent immers 80% kans om de ziekte van Parkinson niet te krijgen.

---

<sup>3</sup> <https://www.23andme.com/>

Maar ook ik zie wel degelijk een toegevoegde waarde van het gebruik van genetische risicobepalingen. Als u maandag naar uw huisarts gaat en uw cholesterol blijkt een waarde van 8 mmol/l te overschrijden, zal uw arts onmiddellijk een behandeling met statines starten, een cholesterol-verlagend geneesmiddel. Die grens van 8 mmol/l is zo gekozen dat uw risico om hart-en vaatziekten te ontwikkelen 2 tot 4 keer verhoogd is. Vaak worden in deze afweging ook andere risicofactoren meegenomen zoals leeftijd, roken, gewicht, bloeddruk en het voorkomen van hart- en vaatziekten in uw familie. Maar het is bekend dat ongeveer 80% van de mensen die met statines worden behandeld nooit hart-en vaatziekten zal krijgen. Op dit moment krijgen 1,3 miljoen Nederlanders statines, hetgeen op jaarbasis 312 miljoen euro kost.

Recent onderzoek in Engeland laat zien dat een test van 10 genetische risicofactoren, samen met de bekende risicofactoren die ik u net noemde, een veel betere voorspeller is om vast te stellen wie voor behandeling met statines in aanmerking zou moeten komen, dan alleen de klassieke risicofactoren.

Het zou heel mooi zijn als in de toekomst de overbehandeling met statines gereduceerd zou kunnen worden door mede gebruik te maken van genetisch testen. Bovendien draagt dit ook bij aan een significante reductie in de kosten voor de gezondheidszorg.

Maar dit voorbeeld laat ook goed zien dat het essentieel is om resultaten van testen op genetische risicofactoren niet geïsoleerd te bekijken maar altijd in relatie tot andere kenmerken.

Om beter inzicht te krijgen in andere factoren die mede bepalend zijn of iemand wel of niet ziek wordt, wanneer dat tijdens het leven gebeurt en in welke mate, is prospectief populatie onderzoek nodig. Dat houdt in dat mensen uit de algemene bevolking gedurende vele jaren worden gevolgd om gedetailleerde gegevens te verzamelen over hun eet- en leefgewoonten, medicatiegebruik, welke risicogenen ze dragen en welke ziekten ze ontwikkelen en wanneer. Het opzetten van zo'n studie vereist moed, want het vergt een enorme financiële investering en het duurt bovendien erg lang voordat het zijn vruchten afwerpt.

In een recent interview ter gelegenheid van het afscheid van Francis Collins, mijn post-doc mentor maar bovenal directeur van het humane genoom project, uitte hij zijn frustratie dat dit één van de dingen is die in de Verenigde Staten maar niet van de grond lijkt te komen. Ik wil het UMCG en de Rijksuniversiteit Groningen dan ook complimenteren met de verstandige strategische keuze die ze enige jaren geleden hebben gemaakt om het LifeLines-programma te starten, een grootschalige studie van 165.000 personen die gedurende dertig jaar zullen worden gevolgd. Met het LifeLines-programma is uiteindelijk zo'n 100 miljoen euro gemoeid. Dat lijkt misschien veel geld, maar u moet zich realiseren dat voor dat geld slechts twee van de geplande 85 Joint Strike Fighters kunnen worden aangeschaft.

LifeLines zal ons uiteindelijk helpen uit te zoeken waarom bepaalde mensen met risicogenen ziek worden en anderen niet. Laat ik u een voorbeeld geven.

Recent is ontdekt dat baby's met een mutatie in het *FLG*-gen tweemaal zo veel kans hebben op eczeem. Echter, de aanwezigheid van een kat in huis leidt ertoe dat het risico 11 keer is verhoogd. Dit voorbeeld geeft goed aan waarom het zo belangrijk is om te weten welke omgevingsfactoren het risico op ziekte beïnvloeden, want daar zit immers een deel van de oplossing: je genen kun je niet veranderen maar in het geval van de *FLG*-mutatie kan het risico op eczeem enorm worden gereduceerd door de kat de deur uit te doen.

Programma's zoals LifeLines zullen uiteindelijk helpen te ontrafelen welke omgevingsfactoren echt van belang zijn, maar daarmee zullen chronische en ouderdomsaandoeningen nog niet direct verdwijnen. Het is immers niet zo makkelijk om niet-genetische risicofactoren te beïnvloeden. Denkt u maar aan roken en overgewicht.

Ondanks de scepsis die er leeft is de verwachting hoog wat betreft het gebruik van DNA-kennis in de gezondheidszorg. Zonder meer zal deze kennis ons inzicht in het ontstaan van ziekten vergroten en daarmee aanknopingspunten bieden voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Daarnaast zal DNA-kennis een ondersteunende rol gaan spelen in de differentiaaldiagnose van ziekten en in behandeltrajecten, zoals ik u eerder schetste voor de behandeling met statines.

In hoeverre DNA-kennis gaat worden gebruikt in het vroegtijdig en voortijdig voorspellen van risico's op ziekten om daarmee preventief ziekten te voorkomen, zal de tijd ons leren.

Ik hoop u over 20 jaar in mijn afscheidscollege te kunnen vertellen of de beloften zijn waargemaakt. Of dat het allemaal veel ingewikkelder is en wij nu een fantasiebeeld voor ogen hebben.

Maar wat absoluut geen fantasiebeeld is, is de mogelijkheid om de genoomsequentie van een ieder van ons te ontrafelen. De eerste keer dat de volledige 4-letter code van het DNA van een mens werd ontrafeld markeerde de afronding van het Humane Genoom Project, een klus die 13 jaar heeft geduurd en 2,7 miljard dollar heeft gekost. Met die kosten en tijdsinspanning leek het meer een utopie dan een mogelijke werkelijkheid om dit op grote schaal te kunnen doen. Maar zoals vaker, is ook hier de technologische vooruitgang verbazingwekkend, zoals ook op 6 juni 2008 bleek toen prof. GertJan van Ommen van het Leids Universitair Medisch Centrum in het NOS Journaal meldde dat zijn instituut in een periode van 6 maanden het volledige genoom van een vrouw had gesequenced voor een bedrag van ongeveer € 40.000. In slechts 5 jaar tijd zijn de kosten dus gedaald tot minder dan 1‰ van de toenmalige kosten en kon het worden uitgevoerd in slechts 3% van de tijd. Als deze versnelling zich de komende 5 jaar blijft doorzetten, kost het straks ongeveer € 500 en kan het binnen een dag worden uitgevoerd. Daarmee komen wij dicht bij het scenario dat ik u aan het begin van mijn oratie schetste: het bepalen van de volledige DNA-sequentie van een individu, op enig moment in zijn of haar leven.

Een afdeling Genetica besteedt een groot deel van haar huidige activiteiten aan DNA-diagnostiek. Dit betreft het opsporen van fouten in DNA van mensen die vragen hebben over een erfelijke ziekte bij henzelf, in hun

familie of bij hun ongeboren of pasgeboren kind. De technologische revolutie die voor ons ligt, zal leiden tot een enorme schaalvergroting van dit onderzoek. Niet alleen zullen wij steeds meer ziektegenen kunnen onderzoeken, ook neemt de groep patiënten toe waarvoor DNA-onderzoek is gewenst. Zo heeft de afgelopen jaren de grootste groei plaatsgevonden in de groep patiënten met erfelijke vormen van kankers en hartfalen. Hiermee wordt het gebruik van genetische informatie verbreed en wordt het een belangrijk hulpmiddel voor bijvoorbeeld de oncoloog en internist, die mede op grond van een gevonden DNA-afwijking de behandeling van zijn of haar patiënten bepaalt. De Minister van VWS heeft in het planningsbesluit Klinische Genetisch Onderzoek van januari 2003 al opgemerkt dat het in de lijn van de verwachting ligt dat een deel van de huidige methoden van laboratoriumonderzoek, vervangen zal worden door DNA-onderzoek. Ik denk dat wij mogen verwachten dat op langere termijn DNA-onderzoek gemeengoed is op een zeer breed terrein van de gezondheidszorg, variërend van het inschatten van risico's op ziekten en het kiezen van de juiste behandelstrategie, tot het vaststellen van de soort en dosis van uw medicatie.

Deze technologische ontwikkeling - en de daarmee samenhangende schaalvergroting - biedt enorm veel kansen voor de afdeling Genetica van het UMCG. Ik wil twee van deze kansen meer in detail met u bespreken.

De eerste kans betreft de technologische innovatie. Uiteindelijk zullen wij DNA op de hoogste resolutie gaan ontrafelen en informatie verkrijgen van 3 miljard DNA letters.

U moet zich realiseren dat dit qua informatie overeenkomt met 400 edities van de nieuwe bijbelvertaling: ongeveer 1 miljoen bladzijden tekst. En dat per persoon. Wij doen momenteel DNA-diagnostiek voor enkele duizenden personen per jaar.

Willen wij deze diagnostiek aanbieden aan veel meer patiënten en meer informatie per patiënt verzamelen, dan kan dit alleen als wij onze laboratoriumprocessen volledig standaardiseren en automatiseren. Dit vereist een voortdurende investering in de allernieuwste laboratoriumapparatuur. De uitdaging zit in het automatiseringsproces: de opslag en analyse van die grote hoeveelheden persoons- en laboratoriumgegevens. Momenteel ontbreekt het ons aan snelle dataverbindingen en voldoende opslag- en rekencapaciteit.

Maar juist in Groningen liggen unieke kansen vanwege de aanwezigheid van verschillende disciplines, die individueel erg sterk zijn op hun eigen vakgebied. Naast de Genetica zijn dat onder andere de Bioinformatica, de Epidemiologie en het Reken Centrum.

Eerder dit jaar heb ik samen met prof. Ritsert Jansen, hoogleraar Bioinformatica aan deze universiteit, een ambitieus plan ingediend voor het opzetten van het Genomics Coordination Centre. Dit centrum zou de aanwezige infrastructuur en de verschillende voorzieningen op genomics-gebied moeten bundelen, inclusief de activiteiten binnen het LifeLines-programma. Met dit centrum kan Groningen zich onderscheiden van de rest van Nederland.

Uitvoering van dit centrum vereist lef van de bestuurders van de participerende faculteiten en het College van Bestuur van de Universiteit. Zij moeten namelijk zorgen voor de noodzakelijke financiële investering, met als enige garantie de kwaliteit van de mensen die het plan hebben ingediend.

Maar het is net als met topsport: als je vertrouwen hebt in je team dan moet je zorgen voor de beste coaches, de beste trainingsprogramma's en de beste faciliteiten. Ik heb er alle vertrouwen in dat het Genomics Coordination Centre op termijn een unieke samenwerking wordt van UMCG, Universiteit, Hanzehogeschool en het bedrijfsleven, waar wij allen trots op kunnen zijn.

Het Genomics Coordination Centre is niet uitsluitend bedoeld als ondersteunend centrum, maar moet ook hoogstaand wetenschappelijk onderzoek mogelijk maken, juist omdat het mensen en middelen bundelt. Deze samenwerking biedt ook unieke kansen voor mijn onderzoek, dat zich met name richt op het verder ontrafelen van de genetica van IBD, diabetes en coeliakie. De kennis daarover willen wij op termijn gebruiken om ziekten te voorkomen of te behandelen.

Hiervoor zullen wij de complexiteit van het systeem moeten leren begrijpen: niet alleen hoe de puzzelstukjes samen de legpuzzel vormen, maar ook wat de getoonde afbeelding betekent. Dat kan alleen als wij samenwerken met andere disciplines die expertise leveren die wij niet hebben. De meerwaarde van zo'n samenwerking vertaalt zich in wetenschappelijk onderzoek van hoge kwaliteit en publicaties in wetenschappelijke toptijdschriften.



De tweede kans betreft de verdere ontwikkeling van de afdeling Genetica tot wetenschappelijk kenniscentrum in het UMCG. Prof. Robert Hofstra als hoofd van de sectie research en prof. Richard Sinke als hoofd van de sectie genomdiagnostiek, spelen een essentiële rol in het begrijpen en vertalen van genetische kennis vanuit onderzoek naar patiënten en verschillende klinische disciplines. Maar dat lukt alleen als wij voldoende talentvolle mensen hebben met ambitie voor wetenschappelijk onderzoek<sup>4</sup>. De uitdaging waar wij als afdeling voor staan is het combineren van hoogstaand wetenschappelijk onderzoek met uitmuntende patiëntenzorg, onder leiding van een nog aan te trekken hoogleraar klinische genetica.

Klinisch genetici zullen in de toekomst nog veel meer dan nu, met andere klinische en niet-klinische disciplines samen in multidisciplinaire verbanden werken<sup>5</sup>. Niet alleen vanwege de behandeling van patiënten maar ook voor het bundelen van kennis. Wij zullen immers straks op basis van persoonlijke en beschikbare genetische gegevens, willen voorspellen welke risico's mensen lopen om bepaalde ziekten te ontwikkelen. De afdeling Genetica hoopt in de toekomst dan ook een belangrijke kennis partner te worden voor een groot aantal klinische afdelingen.

In het vertalen van wetenschappelijke kennis naar de patiënt, speelt de eerstelijns gezondheidszorg een zeer belangrijke rol. De huisarts zal in

---

<sup>4</sup> Groningen biedt hiervoor unieke kansen vanwege de vele en verschillende stimuleringsprogramma's, variërend van programma's voor geneeskundestudenten zoals de Junior Scientific Masterclass, tot specifieke programma's voor talentvolle gepromoveerde vrouwen, zoals het Rosalind Franklin Fellowship programma.

<sup>5</sup> De afdeling Genetica prijst zich gelukkig met de nauwe samenwerking met vele klinische groepen en met niet-klinische groepen, zoals de bioinformatica en de (genetische) epidemiologie.

toenemende mate betrokken raken bij het vroegtijdig of voortijdig opsporen van ziekten aan de hand van genetische risicoprofielen, om daarmee ziekten te voorkomen. Maar veelal ontbreekt het hem of haar aan noodzakelijke kennis. Hoewel de huisarts een belangrijke rol heeft als poortwachter, zal de klinisch geneticus de brug moeten zijn tussen de poort en het kennisveld. De klinisch geneticus heeft immers kennis over ons genoom en de daarmee samenhangende risico's en is als geen ander getraind in de uitleg hiervan.

De voorzitter van het Forum Biotechnologie en Genetica, drs. Dick Dees, heeft op 6 maart 2008 een brief gestuurd aan het Nederlandse Huisartsen Genootschap waarin hij zijn zorg uit over de beperkte kennis van de genetica binnen de beroepsgroep van artsen. Dit naar aanleiding van een signalement document met de titel '*Diagnostiek van genetische aandoeningen*'. De commissie Dees doet een dringend beroep op de opleidingsinstituten om meer aandacht te schenken aan de klinische genetica in de opleiding van geneeskundestudenten en in de nascholing. Hoewel de nadruk in het document sterk ligt op de klinische genetica, zal er ook meer aandacht moeten komen voor de moleculaire genetica. Zoals collega Kluin opmerkte tijdens zijn oratie uitgesproken op 15 april 2002, worden pathologen en andere specialisten niet of onvoldoende opgeleid in de moleculaire diagnostiek. Hij roept op om die lacunes binnen zijn vakgebied, de pathologie, op te vullen. Ongetwijfeld zal hetzelfde gelden voor andere specialismen. Mijn afdeling zal daar graag een bijdrage aan leveren.

Laat ik nog even voor u samenvatten voor welke uitdagingen wij als afdeling Genetica de komende jaren staan:

- verdergaande technologische innovatie en daarmee samenhangende informatisering;
- verdergaande ontwikkeling van onze genetisch wetenschappelijke kennis en
- verdergaande integratie van genetica in het geneeskunde onderwijs.

Maar de cruciale vraag die u zich als toehoorder nu waarschijnlijk stelt is: *“maar wat betekent dit alles voor mij als individu?”*.

Als eerste zou dit moeten betekenen dat uw huisarts of specialist beter in staat is uw vragen te beantwoorden over risico's op ziekte en uw kansen om gezond ouder te worden. Hiervoor is het nodig dat de genetische kennis van de huidige en nog op te leiden artsen voortdurend up-to-date is.

Maar als wij technologisch in staat zijn om relatief goedkoop alle 3 miljard letters van uw DNA te ontrafelen, dan beschikt een ieder van u straks over een blauwdruk van zijn of haar genoom.

Zoals ik u al eerder vertelde is deze informatie zonder gerichte analyse betekenisloos. Wat ik me op termijn zou kunnen voorstellen is dat bij een bezoek aan apotheek, huisarts of specialist deze genomische informatie wordt gebruikt ter ondersteuning, voor het stellen van een diagnose, de mogelijkheid uw leefstijl aan te passen, het bepalen van de beste behandeling of de juiste medicatiekeuze. Dit past volledig in het concept van *“personalized medicine”*.

Er bestaat geen goede vertaling voor deze Engelse term maar het betekent dat de persoon en zijn of haar kenmerken de behandeling bepaalt, in plaats van de ziekte.

Ik ben van mening dat uw genetisch patiëntendossier alleen aan u toebehoort en nooit gedwongen mag worden gebruikt, zoals bijvoorbeeld bij het afsluiten van een levensverzekering. Dat vereist goede wetgeving en voorlichting en een drastische aanpassing van de manier van werken van zorgverleners en zorginstellingen. En tijd. Tijd om te leren omgaan met deze nieuwe kennis en na te denken over de individuele en maatschappelijke gevolgen van dit soort ontwikkelingen. Daarvoor kunnen wij ook veel leren van ervaringen elders, zoals in de Verenigde Staten. Laat ik u twee voorbeelden geven.

Op de beroemde John's Hopkins University wordt momenteel geëxperimenteerd met een service waarbij patiënten een risicoprofieltest krijgen aangeboden, vergelijkbaar met wat ik u schetste voor 23andMe. Men is daar met name geïnteresseerd in de sociale aspecten en wil weten hoe mensen met deze kennis omgaan.

Op Harvard Medical School is recent het "*Personal Genome Project*" gestart. Hierbij wordt van een grote groep proefpersonen de DNA-sequentie van alle 23 duizend genen bepaald en deze informatie wordt openbaar gemaakt samen met allerlei persoonskenmerken. Hiermee wordt met name het hele aspect van privacy van gegevens aan de kaak gesteld. Gelukkig is recent in de Verenigde Staten een wet aangenomen die discriminatie op basis van genetische factoren verbiedt en dat zal het

ongetwijfeld makkelijker maken voor proefpersonen om aan deze studie mee te doen.

Zoals ik eerder heb opgemerkt draait alles om kennis. Zonder kennis geen voortgang. Hoewel het doen van wetenschappelijk onderzoek de primaire taak is van een academicus, doe je onderzoek vaak niet alleen maar in een team. Ik prijs mij gelukkig met een onderzoeksteam dat topprestaties weet af te leveren. En daarmee is wetenschap goed te vergelijken met topsport: er moet heel hard worden getraind onder leiding van een goede coach. Maar net als de liefde voor sport die vaak al jong wordt gewekt, geldt dat ook voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Als student raakte ik door prof. Charles Buijs geïnspireerd voor het vakgebied van de humane genetica. Ik vind het daarom des te meer een voorrecht dat ik het stokje van hem heb mogen overnemen als hoofd van de afdeling Genetica.

Als hoogleraar aan deze universiteit hoop ik ook een inspirator voor studenten en promovendi te kunnen zijn.

Het is ontzettend leuk om met jonge en enthousiaste mensen te werken en ik hoop dat ik op hen een klein beetje van mijn eigen enthousiasme voor het vak over kan brengen. Ik vind het belangrijk dat ze zelfstandig worden en tijdens hun opleiding voldoende bagage verzamelen om verder te gaan in de wetenschap. Het is fantastisch om te zien dat van de 12 mensen, die bij mij zijn gepromoveerd, er 10 een wetenschappelijke carrière aan het opbouwen zijn.

*Wat is de waarde van ons DNA?*

Normaal begin je met een titel, maar ik wil ermee eindigen.

Ik hoop dat ik u duidelijk heb kunnen maken dat het vakgebied van de genetica van de mens momenteel sterk in beweging is en zich verbreedt naar de meer chronische en ouderdomsaandoeningen. Het meten van risico's op ziekten wordt belangrijk en ik zie daarin een belangrijke rol weggelegd voor onze afdeling.

Daarmee krijgt DNA *economische waarde*. Maar dat is niet de enige waarde.

DNA heeft ook *voorspellende waarde*, hoewel deze in het geval van chronische en ouderdomsaandoeningen vooralsnog beperkt is. Ik kijk ernaar uit om samen met andere groepen in het UMCG en daarbuiten LifeLines te gebruiken om uit te zoeken welke *andere* factoren deze risico's beïnvloeden, om op die manier zicht te krijgen op mogelijke preventie-maatregelen.

Ten slotte heeft DNA *educatieve waarde*. Ik heb u geschetst dat genetica een nog belangrijker vak wordt, dat door alle klinische disciplines heen gebruikt gaat worden. Hierin zit een enorme uitdaging voor ons als afdeling – de behoefte aan artsen met gedegen kennis van het vakgebied zal blijven toenemen in onze vergrijzende maatschappij waarin iedereen uiteindelijk gezond oud wil worden.

En dat heeft enorme *meerwaarde*!

## Dankwoord<sup>6</sup>

Aan het eind van mijn oratie wil ik graag enige woorden van dank uitspreken. Het Universitair Medisch Centrum Groningen en het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen bij mijn benoeming tot hoogleraar 'Humane Genetica'.

Dat ik het zover heb weten te schoppen is te danken aan mijn wetenschappelijke opvoeding waarin een groot aantal mensen een belangrijke rol hebben gespeeld. Een aantal daarvan wil ik in het bijzonder noemen. Als student was prof. Charles Buijs mijn inspirator. Tijdens mijn promotieonderzoek (1989-1993) onder leiding van prof. Rune Frants, prof. George Padberg en prof. GertJan van Ommen leerde ik op mijn eigen wetenschappelijke benen te staan. Toen heb ik ook Lodewijk Sandkuijl leren kennen, die mijn fascinatie voor genetisch onderzoek verder heeft weten aan te wakkeren. Hij heeft helaas het verdere verloop van mijn carrière niet meer mogen meemaken<sup>7</sup>. Mijn verdere wetenschappelijke vorming heb ik gekregen tijdens mijn postdoc-periode (1994-1995) in de Verenigde Staten, in het laboratorium van prof. Francis Collins. Hij was het ook die me waarschuwde dat het opbouwen van een eigen onderzoeksgroep 5 jaar kost. Ik heb in de jaren daarna vaak aan zijn woorden terug moeten denken toen ik in Utrecht de kans kreeg mijn eigen onderzoeksgroep op te bouwen. Hoewel de eerste jaren zwaar waren ben ik prof. Peter Pearson erg dankbaar voor alle kansen en ruimte die hij mij

---

<sup>6</sup> Het dankwoord is niet uitgesproken tijdens de oratie

<sup>7</sup> Lodewijk A. Sandkuijl, M.D. (31 juli 1953 – 4 december 2002)

heeft gegeven. Uiteindelijk heeft dat geleid tot mijn transfer van Utrecht naar Groningen. Maar mijn succes is met name te danken aan mijn AIOs en postdocs. Bart van de Sluis was de eerste die bij mij promoveerde op 19 november 2002 en sindsdien zijn er nog 11 gevolgd<sup>8</sup>.

Een nieuwe start biedt nieuwe kansen. Voor mij persoonlijk zijn die kansen tweeledig: als afdelingshoofd en als groepsleider van een onderzoeksgroep op het gebied van de ontstekingsgerelateerde ziekten.

De positie van afdelingshoofd was een geheel nieuwe. Dankzij de steun van alle medewerkers van de afdeling Genetica kan ik met voldoening terugkijken op de afgelopen twee jaar. Ik heb enorm veel bewondering voor de manier waarop iedereen is omgegaan met de vele veranderingen waarmee de afdeling is geconfronteerd en dat geeft heel erg veel vertrouwen voor de toekomst. Want zoals u in deze rede heeft kunnen horen staat er nog meer te gebeuren.

Mijn rol als groepsleider is een voortzetting van datgene wat ik met succes in Utrecht heb opgebouwd. De recente overstap naar Groningen heeft echter nieuwe mogelijkheden geschapen en geleid tot samenwerking met diverse klinische en pre-klinische collega's. Ik kijk ernaar uit gezamenlijk mooie topprestaties af te leveren.

---

<sup>8</sup> Jonathan van Tilburg, Martine van Belzen, Harm van Bakel, Begona Diosdado, Ynte Ruigrok, Martin Wapenaar, Alienke Monsuur, Prim de Bie, Rinse Weersma, Patricia Muller, Lude Franke.



Maar voor dit toekomstig succes zullen ook de AIOs en postdocs in belangrijke mate verantwoordelijk zijn: Alexandra Zhernakova, Clara Elbers, Florianne Bauer, Erik Knauff, Albertien van Eerde, Victorien Wolters, Willianne Vonk, Jihane Romanos, Gosia Trynka, Agata Szperl, Joanna Smolonska, Lude Franke, Cleo van Diemen, Morris Swertz en Jingyuan Fu. Het blijft een voorrecht om met zoveel jonge enthousiaste mensen te mogen werken.

Maar om wetenschappelijk onderzoek te kunnen doen is geld nodig. Ik prijs mij gelukkig door de jarenlange steun van NWO, Zon-MW, de Maag Lever Darm Stichting, het Diabetes Fonds Nederland, IOP genomics, FES<sup>9</sup> gelden, Celiac UK, de Wellcome Trust en de EU.

Wat heeft echt waarde?

De jarenlange, onvoorwaardelijke steun en liefde van mijn ouders is erg waardevol. Het is een voorrecht dat mijn ouders onze dubbeloratie mogen meemaken hoewel het erg jammer is dat mijn vader door ziekte er vandaag niet bij kon zijn. Hij zou enorm genoten hebben.

Wat deze dag extra waarde geeft is dat ik het samen mag doen met mijn partner, Marten Hofker. “*Samen staan wij sterk*”, dat waren de slotwoorden van mijn vorige oratie, uitgesproken op 17 september 2004. Het woord ‘samen’ heeft sinds onze komst naar Groningen een veel bredere betekenis gekregen. Ik hoop dat wij nog vele jaren met heel veel plezier samenwerken en samenwonen. Dat is pas echt meerwaarde! Ik heb gezegd.

---

<sup>9</sup> Fonds Economische Structuurversterking