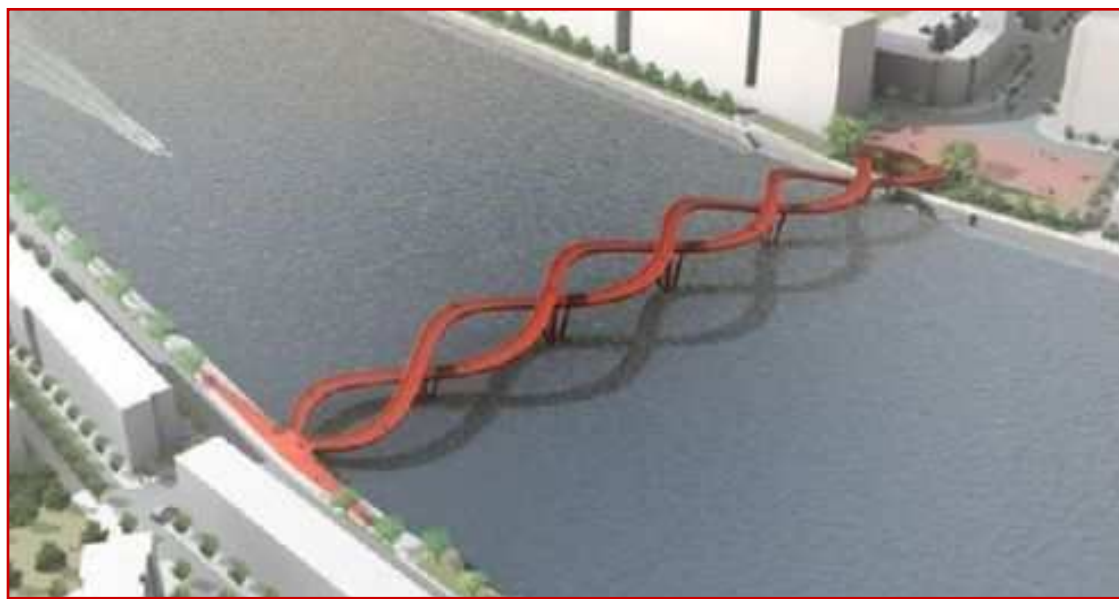


# ORATIE



**Bruggen bouwen in de genetica,  
van patiënt naar genoom en weer terug**

Conny M.A. van Ravenswaaij-Arts

# Bruggen bouwen in de genetica, van patiënt naar genoom en weer terug

Rede uitgesproken door

**Dr. Conny M.A. van Ravenswaaij-Arts**

bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar 'Klinische Syndromologie,  
in het bijzonder de genoomanalyse'  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op dinsdag 15 mei 2012



**umcg**



**rijksuniversiteit  
groningen**

*Meneer de Rector Magnificus,  
zeer gewaardeerde toehoorders,*

## **Het kind met aangeboren problemen of ontwikkelingsachterstand**

Als ouders een kind krijgen met aangeboren problemen of een ontwikkelingsachterstand, dan zijn hun belangrijkste vragen:

- Waarom overkomt dit ons?
- Wat betekent dit voor ons kind?
- Kan het ons nog eens overkomen?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden is het belangrijk dat de oorzaak voor de problemen bekend is. Gelukkig lukt het ons steeds vaker een oorzakelijke diagnose te stellen. De ontwikkelingen in de genetica gaan erg hard. Nog even, en we weten van ieder van ons precies hoe we genetisch in elkaar zitten. Wat we dan echter nog niet weten is wat de kleine variaties in ons erfelijk materiaal precies voor gevolgen hebben. Welke variaties verklaren de aangeboren problemen en welke hebben er alleen maar een beetje aan bijgedragen of staan er helemaal los van, en zijn gewoon toevallig aanwezig?

Kortom, van patiënt naar genoom zijn we aardig op weg, maar de weg terug zal de echte uitdaging zijn.

## **De verschillende vormen van overerving**

Er wordt binnen de genetica onderscheid gemaakt in aandoeningen die het gevolg zijn van een verandering van de chromosomen; aandoeningen die het gevolg zijn van een verandering in één enkel gen; en de zogenaamd multifactoriële aandoeningen, die veroorzaakt worden door een combinatie van omgevings- en erfelijke invloeden.

Er is berekend dat elk kind gemiddeld één nieuwe verandering, een mutatie, in één van zijn of haar 20.000 erfelijke eigenschappen, de genen, heeft. Een verandering die dus niet al bij de ouders aanwezig was. Gelukkig kunnen de meeste van deze mutaties geen kwaad, maar soms zitten ze op een plek, waar het wel directe gevolgen heeft voor het kind. Dit noemen we een *dominante* mutatie.

Maar daarmee zijn we er nog niet. Kinderen krijgen ook vele variaties van hun ouders overgeërfd en de combinatie van een mutatie in één bepaald gen, dat van zowel vader als moeder wordt overgeërfd, kan ook ziekteveroorzakend zijn. We noemen dat *recessieve* overerving.

En nog complexer: de combinatie van variaties in meerdere genen en van omgevingsinvloeden samen zijn nodig om het klinisch beeld te verklaren, de zogenaamde *multi-factoriële* overerving.

## **Waar gaan we het over hebben?**

In deze openbare les wil ik u laten zien hoe we door goed te kijken naar patiënten en hun genoom, veel hebben kunnen leren over onze erfelijke informatie. Daarna, hoe we opnieuw door goed te kijken naar onze patiënten kunnen leren wat de betekenis is van de variaties die we met nieuwe technieken vinden in het erfelijk materiaal. Tevens zal ik bespreken wat de nieuwe diagnostische mogelijkheden betekenen voor de patiëntenzorg.

Ik zal het daarbij vooral hebben over de array-techniek en de next generation sequencing technieken, waaronder de niet-invasieve prenatale diagnostiek en exome-sequencing. Van groot belang is daarbij de vertaling te maken naar verwijzers en patiënten. De klinisch geneticus vormt daarbij in mijn ogen een onmisbare brug tussen de moleculair biologen, bioinformatici, medisch specialisten, patiënten en hun vertegenwoordigers.

## **Chromosoomafwijkingen**

Laten we beginnen met de chromosomen, de dragers van alle 20.000 erfelijke eigenschappen. Toen ik in 1992 met de opleiding tot klinisch geneticus begon, was er voor ouders van een kind met een chromosoomverandering erg weinig informatie voorhanden. Op heel veel verschillende plaatsen kan een stukje chromosoom ontbreken. Elk stukje chromosoom is uniek en dus zijn de gevolgen van te weinig erfelijke informatie voor elk stukje chromosoom anders. Veel ouders kregen daardoor, nadat een chromosoomafwijking bij hun kind was vastgesteld, beperkte informatie te horen met als opmerking dat het zeldzaam was en er weinig bekend was, met name over hoe deze kinderen het doen bij ouder worden. Dat is niet alleen onbevredigend

voor de ouders, maar ook voor de klinisch geneticus. Dat heeft geleid tot een aantal belangrijke initiatieven.

Het eerste initiatief was het starten van een *follow-up polikliniek* voor kinderen met een zeldzame chromosoomaandoening. Deze polikliniek bleek een zeer waardevolle bron van informatie voor ouders en patiënten, en voor wetenschappelijk onderzoek. Met het invoeren van nieuwe technieken, waarmee steeds kleinere chromosoomfouten opgespoord kunnen worden, wordt follow-up steeds belangrijker. Inmiddels zijn er meerdere chromosomenpoliklinieken in Nederland.

Ten tweede zorgde de polikliniek ervoor dat ouders van kinderen met een vergelijkbare chromosoomaandoening elkaar konden ontmoeten. En mede daardoor ontstonden meerdere *ouderverenigingen* waaronder de oudervereniging Zeldzaam.

Als laatste werd samen met o.a. prof. Albert Schinzel uit Zurich, prof. Robin Winter uit Londen en Bert de Vries uit Nijmegen, een via internet toegankelijke database opgezet voor het verzamelen van klinische informatie over kinderen met zeldzame chromosoomaandoeningen, de *ECARUCA database*<sup>1</sup>, thans onder leiding van Nicole de Leeuw.

De combinatie van het opvolgen van patiënten en de technische vooruitgang in de moleculaire genetica creëerden mogelijkheden tot het beter begrijpen van het genoom. De grootste revolutie binnen het chromosomenonderzoek was de introductie van de array-techniek, nu ongeveer 10 jaar geleden.

## **Van microscoop naar array**

Bij het traditionele chromosomenonderzoek worden de chromosomen onder de microscoop bestudeerd. Hiermee kunnen alleen relatief grote afwijkingen worden opgespoord. Als bij microscopisch onderzoek een stukje chromosoom ontbreekt, dan mist de patiënt al snel een paar honderd genen. Bij de array-techniek wordt heel anders naar de chromosomen gekeken. Eerst worden de chromosomen, ofwel het DNA van de patiënt in heel kleine stukjes geknipt en van een fluorescerende kleur voorzien. Vervolgens laat je die stukjes plakken aan heel veel unieke stukjes DNA die in rijen, de arrays, op een glaasje zitten. Door

---

<sup>1</sup> [www.ECARUCA.net](http://www.ECARUCA.net)

de intensiteit van de stukjes DNA te meten kun je dan vaststellen welke stukjes chromosoom netjes in tweevoud aanwezig zijn, zoals dat hoort, en welke stukjes chromosoom de patiënt te weinig heeft.

### **Een voorbeeld: Het DeGrouchy syndroom**

We hebben al vanaf 2002 in Nijmegen met deze nieuwe techniek kinderen met het DeGrouchy syndroom onderzocht. Het DeGrouchy syndroom wordt veroorzaakt door het ontbreken van een stukje chromosoom 18. Één van de kenmerken van het syndroom is het niet goed aangelegd zijn van de uitwendige gehoorgang, waardoor deze kinderen ernstig slechthorend zijn. Met de array-techniek konden we aantonen welk gebiedje op chromosoom 18 belangrijk is voor de ontwikkeling van de gehoorgang<sup>2</sup>. En uiteindelijk lukte het Ilse Feenstra de erfelijke aanleg voor de uitwendige gehoorgang aan te wijzen: het gen met de prachtige naam Teashirt Zinc Finger Homeobox 1<sup>3</sup>.

### **CHARGE syndroom en het CHD7 gen**

Het grote voordeel van de array-techniek is dat je niet van te voren een vermoeden hoeft te hebben waar het chromosoomfoutje zit. Op het array-glaasje zitten immers van alle chromosomen de unieke stukjes DNA. Aanvankelijk dachten we dat de kans op het vinden van een klein chromosoomfoutje het grootste was bij kinderen die afwijkingen in meerdere organen hadden, zoals we dat ook kenden van het DeGrouchy syndroom. Het lag daarom voor de hand om kinderen met CHARGE syndroom te onderzoeken met de array-techniek.

CHARGE syndroom is een syndroom waarbij kinderen in zeer wisselende mate aangeboren afwijkingen hebben van o.a. oren, ogen en hart. Ik dacht dat dit het gevolg moest zijn van een chromosoomfout. Achteraf hebben we veel geluk gehad, want ik had het helemaal fout. CHARGE syndroom wordt veroorzaakt door een verandering in één enkel gen, een verandering die helemaal niet met array is op te sporen. Het geluk wil dat één van de twee CHARGE patiënten die we met array onderzochten niet een mutatie in dit gen had, maar een klein chromosoomfoutje op chromosoom 8 waardoor het gen ontbrak. Door alle genen in dit kleine stukje chromosoom 8 bij andere patiënten met

---

<sup>2</sup> Joris Veltman e.a. Am J Hum Genet 2003;72:1578

<sup>3</sup> Ilse Feenstra e.a. Am J Hum Genet 2011;89:813

CHARGE syndroom nauwkeurig te onderzoeken kon Lisenka Vissers aantonen dat het CHD7 gen verantwoordelijk is voor CHARGE syndroom<sup>4</sup>.

Het vinden van een genetische oorzaak is niet alleen van belang voor het beantwoorden van vragen van de ouders, maar ook voor verder klinisch onderzoek. Met de vondst van het CHD7 gen konden we meer inzicht krijgen in de kliniek van CHARGE syndroom. Dit lukte vooral door kinderen uit heel Nederland binnen het UMC Groningen op te volgen op een speciale polikliniek, waar samen met andere medisch specialisten veel inzicht werd verkregen in de variatie, het natuurlijke beloop en de behandelingsmogelijkheden bij dit syndroom. Jorieke Bergman focuste daarbij op reuk en puberteitsontwikkeling en Nicole Janssen op de hartafwijkingen door CHD7 mutaties<sup>5</sup>. Samen hebben zij het effect van heel veel CHD7 veranderingen in kaart gebracht en voor iedereen toegankelijk gemaakt in een database<sup>6</sup>. Binnenkort hopen we een nieuwe studie te starten waarbij we onderzoeken wat de rol van CHD7 bij afweerproblemen is.

Met de CHARGE polikliniek laten we zien hoe een expertise centrum voor zeldzame aandoeningen enorm kan bijdragen aan de kennis over die aandoening, niet alleen door de CHD7 database, maar ook door het schrijven van artikelen en richtlijnen. Een niet onbelangrijk uitgangspunt daarbij is dat het onderzoek grotendeels gestuurd wordt door vragen vanuit de patiëntengroep zelf.

### **Array-onderzoek en multifactoriële overerving**

Door de array-techniek kunnen we niet alleen veel nauwkeuriger de plaats en grootte van een chromosoomverandering bepalen, we kunnen ook veel kleinere chromosoomfoutjes, die *ziekte-veroorzakend* zijn, op sporen. Dit betekent dat we bij veel meer kinderen met aangeboren problemen een diagnose kunnen stellen.

Maar met de array vinden we ook kleine veranderingen waarvan we de betekenis nog niet kennen. Gelukkig wordt er internationaal veel informatie verzameld, zodat we een steeds beter inzicht krijgen in welke variaties in het genoom onschuldig zijn, de *normale variaties*.

---

<sup>4</sup> Lisenka Vissers e.a. Nat Genet 2004;36:955

<sup>5</sup> Jorieke Bergamn, Nicole Janssen e.a. J Med Genet 2011;48:334

<sup>6</sup> [www.CHD7.org](http://www.CHD7.org)

Het lastigste zijn de variaties die vaker gevonden worden bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand dan bij controle personen. Het is heel moeilijk om dan te bepalen of de gevonden verandering voldoende verklaring is voor de problemen van het kind, of dat verder gezocht moet worden. Ook geeft zo'n verandering geen duidelijk inzicht in het herhalingsrisico voor de ouders. Dergelijke kleine chromosoomvariaties dragen zeer waarschijnlijk bij aan de *multifactoriële overerving*, maar er is nog veel onderzoek nodig om de exacte bijdrage van elk van deze veranderingen te bepalen.

### **Een voorbeeld: de 15q11.2 deletie**

Een voorbeeld van zo'n onduidelijke variatie is een kleine verandering in chromosoom 15. Wij publiceerden 9 patiënten met vergelijkbare problemen en een dergelijke deletie<sup>7</sup>. Echter 7 van de ouders hadden dezelfde chromosoomverandering, van wie slechts één leerproblemen had. Inmiddels lijkt het erop dat deze deletie twee keer zo vaak voor komt bij personen met leer- en gedragsproblemen dan bij gezonde controles. Maar wat zegt dat? Hoe goed zijn de controles nagekeken op leerproblemen? En welke andere variaties hadden de patiënten? Wij hopen hier meer inzicht in te krijgen door binnen families broers en zussen met en zonder de chromosoom 15 verandering met elkaar te vergelijken. Daarnaast willen we proberen erachter te komen welke andere factoren ertoe bijdragen dat iemand met deze verandering leer- of gedragsproblemen krijgt.

Dergelijk onderzoek kan een klinisch geneticus niet alleen. Klinisch genetici zijn goed in het herkennen van syndromen op basis van aangeboren afwijkingen en uiterlijke kenmerken, maar voor het juist waarnemen van gedrag en ontwikkeling zijn er veel betere experts: orthopedagogen, psychologen en psychiaters. Multidisciplinair onderzoek is daarom onontbeerlijk voor het krijgen van de juiste antwoorden.

---

<sup>7</sup> Marianne Doombos e.a. Eur J Med Genet 2009;52:108



## Array-onderzoek in de prenatale diagnostiek

De grote voordelen van de array-techniek heeft er voor gezorgd dat deze nu al 5 jaar het microscopisch chromosomenonderzoek vervangt bij kinderen met aangeboren problemen. In de prenatale diagnostiek, waarbij in vlok materiaal of vruchtwatercellen naar de chromosomen van het ongeboren kind wordt gekeken, zijn we veel terughoudender met het gebruik van arrays<sup>8</sup>. Dat komt omdat de onduidelijke bevindingen die de array kan geven, prenataal tot een lastige situatie kunnen leiden. Daarnaast vindt je met het array-onderzoek bij 1 tot 2 op de 1000 onderzoeken een verandering die gevolgen heeft voor het kind op latere leeftijd, bijvoorbeeld het ontbreken van een gen dat beschermt tegen darmkanker. Wil je deze informatie voor de geboorte al weten? Hoe luidt je dergelijke moeilijke keuzes aan toekomstige ouders voor?

De meest voorkomende reden om prenataal onderzoek te doen is het opsporen van Down syndroom, en dat kan prima met microscopisch onderzoek. Array-onderzoek kan echter duidelijke voordelen hebben als er bij het ongeboren kind structurele echo-afwijkingen worden gezien waarvan de gevolgen voor het kind sterk afhangen van de onderliggende oorzaak.

Maar moet je ook array-onderzoek doen als de vraag van de ouders is: heeft mijn kind Down syndroom? Ik denk het niet. Maar is dat wel de vraag van de ouders? Luidt die vraag niet: is mijn kind gezond? En als je dan vlok- of vruchtwatercellen en dus DNA van het kind in handen hebt, moet je dan niet de beste test doen? Maar wat is de beste test? Is dat de test waarmee je het meeste opspoor? Bij een kind met ernstige echo-afwijkingen is het antwoord duidelijk. In dat geval moeten we met elkaar ons best doen om een duidelijke diagnose te stellen, waarmee we ouders de mogelijkheid geven op grond van optimale informatie een keuze te maken.

Maar als er geen echo-afwijkingen zijn en de ouders alleen maar zoveel mogelijk potentiële afwijkingen uitgesloten willen hebben. Wat is dan goede zorg? Dit is een moeilijk te beantwoorden vraag. Momenteel buigt een internationale Task Force, zich over hoe je de array-techniek zorgvuldig moet implementeren in de prenatale diagnostiek. Maar mede door cultuurverschillen zal deze Task Force nooit het antwoord kunnen geven op de vraag aan welke zwangere je deze techniek moet

---

<sup>8</sup> Annalisa Vetro e.a. 2012;33:923

aanbieden: aan alle zwangeren, aan alle zwangeren die om wat voor reden dan ook een vlok- of vruchtwaterafname krijgen, of alleen bij echo-afwijkingen.

Belangrijk punt hierbij is, dat om de array-techniek te kunnen toepassen er vlok- of vruchtwatercellen van het kind nodig zijn. Afname van deze cellen geeft een kans op een miskraam van een half tot één procent. Dit lijkt niet veel, maar bij een verder gezonde zwangerschap is deze kans gelijk aan de kans op het vinden van een afwijking met het array-onderzoek.

Artsen en onderzoekers discussiëren internationaal over wat goede prenatale zorg is, maar het wordt hoog tijd dat we in een zorgvuldig opgezet onderzoek eens gaan vragen wat de zwangeren er nu eigenlijk *zelf* van vinden.

De discussie over het gebruik van arrays in de prenatale diagnostiek wordt naar alle verwachting snel ingehaald door weer een nieuwe techniek: de niet-invasieve prenatale diagnostiek.

## **Niet-Invasieve Prenatale Diagnostiek**

U heeft er ongetwijfeld al over gelezen: de mogelijkheid om in bloed van de moeder te kijken of zij zwanger is van een kind met Down syndroom, doordat er in het bloed van de zwangere altijd een beetje DNA van het ongeboren kind aanwezig is. Het vrij DNA wordt uit het bloed gehaald, vervolgens heel nauwkeurig gekarakteriseerd en geteld. Hiermee kan met grote betrouwbaarheid voorspeld worden of het ongeboren kind Down syndroom heeft.

De grote voordelen van deze techniek zijn de hoge betrouwbaarheid, de kleine kans op niet-interpreteerbare of onverwachte bevindingen en vooral het ontbreken van het risico op een miskraam door de test. Ik ben blij dat er in Nederland door alle klinisch genetische centra samen met het RIVM gewerkt wordt aan een onderzoeksopzet om te kunnen bepalen hoe we deze nieuwe test op een verantwoorde en efficiënte wijze kunnen invoeren in de routine zwangerenzorg.

Door de test aan te bieden als aanvulling op de nu gebruikte combinatietest kunnen veel onnodige invasieve ingrepen voorkomen worden, terwijl door aanpassing van de indicatiegrens en wellicht op

termijn aanbieden aan alle zwangeren veel meer zwangerschappen met Down syndroom opgespoord kunnen worden, mits uiteraard de zwangere en haar partner dit wensen. Want ook hier staat, net als overall in de patiëntenzorg, centraal wat de patiënt wil, na goed geïnformeerd te zijn.

### **Next generation sequencing**

Maar laten we even terug gaan naar het kind met aangeboren problemen. Ook hier stoppen de ontwikkelingen niet met de array-techniek. Zoals ik al noemde is een nadeel van de array dat wel het afwezig zijn van een gen kan worden aangetoond, maar niet of er in een gen een kleiner foutje, een mutatie zit. Bij een kind met een duidelijk vermoeden op een syndroom, zoals het CHARGE syndroom, kan met gericht DNA onderzoek naar fouten in het CHD7 gen gezocht worden. Echter heel veel verschillende fouten in het genetisch materiaal kunnen een ontwikkelingsachterstand geven. En de meeste van die fouten leiden niet tot een klinisch herkenbaar beeld. Of er is wel een klinisch herkenbaar beeld, maar het bijbehorende gendefect is nog niet bekend. Gericht DNA-onderzoek is dan niet mogelijk. Net zoals het opsporen van kleine chromosoomfoutjes met de array tegenwoordig genoom-breed kan, dus zonder vermoeden vooraf waar het foutje op de chromosomen zou kunnen liggen, wil je ook genoom-breed naar mutaties in alle genen zoeken.

Met next generation sequencing is het mogelijk in een paar uur alle genetische variaties van een persoon in kaart te brengen. Nog nieuwere technieken, gebaseerd op de nanopore-technologie, zou dit zelfs in 15 minuten mogelijk maken. Als hierbij alleen gekeken wordt naar de 1% van het DNA dat codeert voor eiwitten, de 20.000 genen, dan wordt dit exome-sequencing genoemd.

Ik zal het nu eerst hebben over de interpretatie van alle variaties die met exome-sequencing gevonden worden, en daarna wat deze techniek betekent voor de patiëntenzorg.

## Het analyseren van de resultaten van exome-sequencing

Exome-sequencing vereist een zeer goede bioinformatische ondersteuning. Waarom? Het in kaart brengen van alle bouwstenen van de 20.000 genen, in totaal zo'n 30 miljoen baseparen, levert een enorme hoeveelheid data op die geanalyseerd en op kwaliteit getoetst moet worden. Vervolgens blijkt ons DNA veel variabeler dan we dachten. Bij de analyse van het DNA van 1 persoon worden steeds 10 tot 15.000 varianten gevonden. Door projecten als het 1000 genomen project, weten we wat onschuldige variatie is, dus dat kan eruit gefilterd worden. Datzelfde geldt voor alle variaties waarvan te verwachten is dat ze de code van het gen niet verstoren. Na dergelijke filterstappen blijven er nog 200 tot 500 varianten over. En nu wordt de klinisch geneticus belangrijk. Die bepaalt de laatste stappen in het filterproces waardoor het uiteindelijke kandidaatgen aangewezen kan worden. Dit kan op een aantal manieren.

Op de eerste plaats door goed bestuderen van stambomen om het juiste *overervingpatroon* te bepalen. Als het vermoeden bestaat dat een aandoening recessief overerft, dan verwacht je dat het kind van beide ouders een verandering in één en hetzelfde gen heeft overgeërfd. Daar kan je op filteren. Twee onafhankelijke families met een identiek beeld kunnen genoeg zijn om het verantwoordelijke gen voor de aandoening op te sporen.

Dus op de tweede plaats door heel goed patiënten te selecteren met klinisch een *identiek ziektebeeld*. Je verwacht dat deze patiënten dan allemaal, of bijna allemaal, een variatie in hetzelfde gen hebben.

## Exome-sequencing en trio-analyse

Maar wat nu als je een ontwikkelingsachterstand hebt zonder duidelijke aanknopingspunten? Dus geen mogelijkheden om te zoeken naar identieke patiënten? We weten dat ontwikkelingsachterstand heel veel verschillende oorzaken kan hebben, dus is het aantrekkelijk om daarnaar te zoeken met behulp van exome sequencing. Maar hoe identificeer je het juiste gen?

Bij matig tot ernstige ontwikkelingsachterstand, waarbij het kind de enige in de familie is, kan dit door aan te nemen dat er sprake moet zijn van een nieuwe fout in het erfelijk materiaal. Zoals ik in het begin

vertelde is berekend dat elk kind gemiddeld één nieuwe verandering, in één van zijn of haar 20.000 erfelijke eigenschappen heeft. Dat betekent dat als je de variaties van een kind vergelijkt met die van de ouders, je 0 tot 6 variaties overhoudt. Als zo'n variatie zich in een gen bevindt waarvan bekend is dat mutaties in dat gen een ontwikkelingsachterstand geven en dat nooit mutaties gevonden worden bij gezonde personen, dan mag je aannemen dat je de oorzakelijke diagnose hebt en kun je de ouders daarover counselen en, niet onbelangrijk, geruiststellen over het herhalingsrisico. Het ging immers om een nieuw foutje.

Als de variant in een gen zit waarvan de functie niet bekend is, of waarin nooit eerder mutaties bij mensen zijn beschreven, dan wordt het lastiger. Je kunt dan proberen uit te zoeken wat de functie van het gen is, bijvoorbeeld door in een muismodel te kijken. Maar je moet voorzichtig blijven. Het feit dat net in deze van de 20.000 genen een verandering zit, kan toeval zijn en helemaal los staan van de problemen van het kind.

### **Exome-sequencing bij recessieve aandoeningen: microcefalie**

Lang niet alle ontwikkelingsachterstanden zijn het gevolg van nieuwe dominante veranderingen. Bijvoorbeeld ontwikkelingsachterstand door een aanlegprobleem van de hersenen, waardoor de hoofdomtrek veel te klein is. We noemen dit een *microcefalie*. Bij slechts een klein deel van de kinderen met een microcefalie kan een oorzaak gevonden worden. Bovendien kunnen die oorzaken weer heel divers zijn.

Bekend is dat de kans op een tweede kind met een microcefalie binnen een gezin ongeveer 20% bedraagt. Dit geeft aan dat de meeste microcefalieën een recessieve overerving kennen. Immers bij recessieve overerving, als beide ouders drager zijn van éénmaal de aanleg, bedraagt de herhalingskans 25%.

In Groningen zijn Patrick Rump en Birgit Sikkema begonnen met exome-sequencing bij klinisch goed gekarakteriseerde patiënten met een ernstige microcefalie. We vinden daarbij in een deel van de patiënten mutaties in een reeds bekend microcefalie gen. Dat is niet erg, want we willen met ons onderzoek ook aantonen dat exome-sequencing van alle genen tegelijk goedkoper en efficiënter is dan het één voor één analyseren van de al bekende microcefalie-genen.

Daarnaast verwachten we nieuwe genen te identificeren. Voor die genen wordt het heel belangrijk om de kinderen klinisch zo nauwkeurig mogelijk in kaart te brengen. Immers het sterkste bewijs dat een genverandering verantwoordelijk is voor de aandoening, is het vinden van een onafhankelijke patiënt met een identieke klinische presentatie en een verandering in hetzelfde gen. Dit betekent multidisciplinair fenotyperen in samenwerking met onder andere orthopedagogiek, kinderneurologie en neuroradiologie.

### **Kunnen we met exome-sequencing alles oplossen?**

De vraag of we met exome sequencing uiteindelijk bij elk kind een oorzaak voor de ontwikkelingsachterstand kunnen vinden zullen we voorlopig nog met “nee” moeten beantwoorden. Simpelweg omdat sommige oorzaken niet in het erfelijk materiaal gelegen zijn. Denk maar aan ernstig zuurstoftekort rond de geboorte of alcoholgebruik tijdens de zwangerschap.

Daarnaast bestaat er nog steeds de multifactoriele overerving: de combinatie van een aantal ongunstige erfelijke en omgevingsfactoren. In die groep zal in de toekomst de grootste uitdaging liggen. Dat vraagstuk kunnen we alleen oplossen door multidisciplinaire fenotypering, in combinatie met het zorgvuldig in kaart brengen van omgevingsinvloeden en alle varianten in het gehele genoom. We zullen daarvoor heel veel informatie, die nu nog vaak in aparte databases aanwezig is, moeten combineren. Denk daarbij bijvoorbeeld aan de Eurocat en Lifelines informatie.

Het nauwkeurig genotyperen kunnen we inmiddels. Gestructureerd en eenduidig fenotyperen met de juiste specialisten zullen we daaraan toe moeten voegen, samen met wat bekend is aan omgevingsinvloeden en informatie uit controlepopulaties. Het mag duidelijk zijn dat ondersteuning door bioinformatici, statistici en epidemiologen daarbij onmisbaar is.

## **Exome-sequencing in de diagnostiek: epilepsie**

Moeten we exome-sequencing al invoeren in de diagnostiek? Mijn antwoord daarop is simpel: ja, en wel zo snel mogelijk en zo vroeg mogelijk in het diagnostisch traject. Graag illustreer ik dat aan de hand van epilepsie, een belangrijk onderzoeks- en patiëntenzorg-gebied binnen het UMCGroningen.

Epilepsie op de vroege kinderleeftijd kan veel verschillende oorzaken hebben. Het tijdig vaststellen van de onderliggende oorzaak is belangrijk voor het instellen van de meest optimale behandeling. Het diagnostisch traject bestaat dan meestal uit een anamnese, familieanamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, urine-onderzoek, een EEG, een CT- of MRI-scan en soms zelfs een ruggeprik. Vervolgens wordt op basis van de resultaten min of meer gericht DNA-onderzoek van één of meerdere genen aangevraagd. Veel van de genoemde onderzoeken zijn duur, belastend voor het kind en bovendien duurt dit traject lang met de nodige onzekerheid voor kind en ouders en de kans op vertraging voor het instellen van de juiste therapie.

Binnen 2 jaar moet het er anders uit zien. Bij het eerste bezoek worden de klachten geïnventariseerd en een beetje speeksel afgenomen. Uit het speeksel wordt DNA gehaald. Alle 20.000 genen worden gesequenced waarna vervolgens alleen die kleine honderd genen worden geanalyseerd waarvan bekend is dat mutaties epilepsie kunnen geven. De uitslag is binnen een paar weken bekend waarna de ouders gecounseld kunnen worden over prognose, behandeling en herhalingsrisico.

Mocht de eerste analyse van de gefilterde exome-data geen diagnose opleveren dan kan, na goede counseling van de ouders, verder gezocht worden in de complete exome-data. We komen dan echter in het grijze gebied tussen diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek.

## **Exome-sequencing: het belang van pre-test counseling**

Met ouders moet besproken worden dat er veranderingen in het genetisch materiaal gevonden kunnen worden die niet de epilepsie verklaren, maar waarvan de kennis wel van belang kan zijn voor de gezondheid van het kind. Bijvoorbeeld omdat door de juiste

maatregelen een later in het leven optredende aandoening voorkomen kan worden.

In Nederland bestaan helaas nog geen nationale richtlijnen hoe hiermee om te gaan. Ook de verschillende medisch ethische commissies lijken hierin verschillend te adviseren. Centraal hierbij staat de vraag of ouders mogen beslissen of zij wel of niet geïnformeerd willen worden over bijbevindingen die van belang zijn voor de gezondheid van hun kind.

Er gaan ook stemmen op om te zorgen dat er een filter over de exome-data wordt gelegd waardoor mutaties in bijvoorbeeld kankergenen niet gezien zullen worden. Dat lijkt een elegante oplossing, maar zal uiteindelijk niet werkbaar blijken. Immers vele genen hebben meerdere functies en spelen niet alleen een rol bij kanker maar kunnen indien gemuteerd ook een syndroom geven.

### **Het effect van exome-sequencing op de diagnostiek**

Het invoeren van exome-sequencing zal het diagnostisch traject dus aanzienlijk veranderen en op den duur zal dit de eerste test worden bij elk kind met aangeboren problemen of een ontwikkelingsachterstand. Hierbij is een belangrijke rol voor de klinisch geneticus weggelegd. Het is echter ondoenlijk en in mijn ogen ook niet gewenst om eerst alle kinderen te verwijzen naar de klinische genetica.

Als we willen dat exome-sequencing vooraan in het diagnostisch traject zit, dan moeten wij de aanvrager ondersteunen bij het efficiënt aanvragen van genetisch onderzoek, met het aanleveren van de informatie die belangrijk is voor het filteren en interpreteren van de data en met het pre-test counselen van de ouders. Daarbij moeten we optimaal gebruik maken van de mogelijkheden van ICT en nieuwe media.

We moeten er rekening mee houden dat een belangrijk deel van de ouders een lager opleidingsniveau heeft of de Nederlandse taal niet goed beheerst. Korte heldere filmpjes op internet kunnen een enorme ondersteuning zijn bij de pre-test counseling. Goed geïnformeerde toestemming van de ouders blijft een vereiste voordat genetisch onderzoek plaats vindt, of dat nu chromosomenonderzoek, de analyse



van één of van een paar duizend genen is. Klinisch genetici zullen de verwijzers daarvoor de tools moeten geven.

Een andere belangrijke rol van de klinisch geneticus zal het interpreteren van de exome-data zijn. In een groot deel van de aanvragen zal dat eenvoudig zijn: er wordt een eenduidige verklaring voor de problemen gevonden. De rol van de klinisch geneticus is dan dat de ouders hierover goed gecounseld worden en dat adviezen aangereikt worden tot optimale begeleiding, vooral indien het een zeldzame aandoening betreft.

Als er varianten gevonden worden met een onduidelijke klinische betekenis, dan dient een team van medisch specialisten de puzzelstukjes van klinische verschijnselen en genoom-veranderingen in elkaar te passen. Dit onderstreept het belang van goede fenotypering en het combineren van fenotype en genotype data van zoveel mogelijk patiënten, bij voorkeur internationaal.

### **En wat na de diagnose? Phelan-McDermid syndroom**

Ik begon mijn verhaal met uit te leggen waarom het stellen van een oorzakelijke diagnose zo belangrijk is. Het antwoord op de vragen “hoe?, waarom? en wat nu?”. Het stellen van een diagnose opent ook de mogelijkheden van optimale begeleiding en behandeling, zoals bij CHARGE syndroom en epilepsie. Daarnaast kan inzicht in de pathogenese van een aandoening belangrijke handvaten voor behandeling geven.

We zijn heel blij dat ZonMw ons een subsidie heeft toegekend om te onderzoeken wat het effect is van insuline neusspray bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom. Deze kinderen missen het SHANK3 gen. Dit gen codeert voor een eiwit dat een rol speelt bij de insulinereceptor in de hersenen. Het eiwit kunnen we niet in de hersenen brengen, maar wel extra insuline via het neusslijmvlies. De eerste resultaten laten zien dat kinderen die insuline neusspray krijgen minder gedragsproblemen hebben en zich beter lijken te ontwikkelen. We hopen dit in een groot placebo-gecontroleerd onderzoek te kunnen bevestigen.

## De brug naar het algemene publiek

Tot slot moeten we niet de brug naar het algemene publiek vergeten. Onlangs betoogde Luc Bonneux in *Medisch Contact* dat “Kennis van genetica niets toevoegt aan het ouder worden van de mens, want er bestaan geen verouderingsgenen”. We zullen Luc Bonneux en het publiek duidelijk moeten maken dat het doel van de genetica niet zozeer is om mensen ouder te laten worden, maar vooral om mensen *gezond oud* te laten worden.

Inzicht in zeldzame, erfelijke aandoeningen, kan ook inzicht geven in meer frequent voorkomende aandoeningen. Bij erfelijke kanker spelen immers grotendeels dezelfde mechanismen als bij niet-erfelijke kanker. Variaties in genen die betrokken zijn bij ontwikkelingsachterstand kunnen ook een rol spelen bij ontwikkelingsachteruitgang, ofwel dementie. En kennis over variaties in het erfelijk materiaal, die in combinatie met omgevingsfactoren een belangrijk gezondheidseffect hebben, geven de mogelijkheid om persoonlijke *leefstijl adviezen* te geven, waarmee mensen wellicht niet ouder, maar wel gezonder oud kunnen worden.

## Bruggen bouwen in de genetica

Het is duidelijk dat we wat betreft de interpretatie van alle variaties in het genetisch materiaal nog een lange weg te gaan hebben. Daar ligt voor mij de uitdaging.

Voor de brug van patiënt naar genoom-analyse en van genoom-analyse terug naar de betekenis voor de patiënt is *multidisciplinaire syndromologie* essentieel. Ik hoop dit binnen het UMC Groningen met een pas opgestart onderzoeksprogramma meer gestalte te kunnen geven. De focus zal daarbij liggen op de *neurogenetica*, in het bijzonder ontwikkelingsachterstand, epilepsie en bewegingsstoornissen.

Daarbij streef ik, samen met collega's van veel verschillende disciplines, naar optimaliseren van de diagnostiek, gedetailleerde fenotypering en het bestuderen van het effect van vroege interventie. De klinische genetica zal daarbij niet alleen de brug tussen patiënt, verwijzer en laboratorium vormen, maar ook naar vele andere medisch specialisten en wetenschappelijk onderzoekers.

Zes jaar geleden bedacht ik dat het tijd werd voor verandering. Ik verhuisde van Nijmegen naar Groningen waar ik buitengewoon warm werd ontvangen. Ik ben blij met de door mij en de afdeling Genetica gemaakte keuze.

Omdat het niet gebruikelijk is aan deze universiteit om een uitgebreid dankwoord uit te spreken, wil ik in het kort iedereen bedanken die mijn benoeming mogelijk heeft gemaakt, in de meest ruime zin van het woord, waaronder de Rijksuniversiteit Groningen, maar in het bijzonder mijn gezin.

Ik heb gezegd.