



Bruggen bouwen in de genetica: van patiënt naar genoom en weer terug, aldus luidt de titel van de oratie van klinisch geneticus CONNY VAN RAVENSWAAIJ-ARTS. Een programmatische titel, want genetische kennis vergaren en onderzoek doen zijn prima, maar uiteindelijk moet het onderzoek ten goede komen aan de patiënt. In het geval van Van Ravenswaaij zijn dat patiënt én ouders, omdat zij is gespecialiseerd in kinderen met zeldzame chromosoomafwijkingen. Tekst Frans Meulenber

‘Publiceren over postzegels is steeds lastiger’

Chromosomen zijn de dragers van alle 20.000 erfelijke eigenschappen. In Nederland worden per jaar zo’n 175.000 kinderen geboren, bijna zeshonderd van hen (één op de driehonderd) hebben een chromosoomafwijking. Van deze zeshonderd kinderen hebben er bijna tweehonderd een zeer zeldzame chromosoomaandoening. Dat betekent elk jaar tweehonderd kinderen met allemaal een ander, klein foutje van de chromosomen. ‘Tijdens mijn opleiding tot klinisch geneticus merkte ik al dat over zeldzame chromosoomafwijkingen te weinig bekend is om ouders afdoende uitleg te kunnen geven over wat er precies aan de hand is met hun kind. Ook was er te weinig informatie om de jonge patiënten echt goed te kunnen volgen.’

Van Ravenswaaij doet veel onderzoek naar afwijkingen

in chromosoom 6. ‘Die zijn er in alle soorten en maten. De symptomen lopen, afhankelijk van de plaats en de grootte van de afwijking, uiteen van leer- en gedragsproblemen tot ernstige verstandelijke beperking. Tot op heden is vrijwel niet te voorspellen welk kind welke symptomen zal krijgen, en hoe ernstig die zullen zijn.’ ‘Onderschat de problemen niet’, waarschuwt Van Ravenswaaij, ‘want we hebben het over duizenden verschillende afwijkingen met elk wereldwijd maar vijf of tien patiënten. Veel kinderen zijn vrijwel uniek. Daar kan geen wetenschapper een studie van maken, zelfs in de vakliteratuur is hierover heel weinig te vinden. Een vaktijdschrift maakt trouwens nauwelijks ruimte vrij voor uitgebreide gevalsbeschrijving van een enkele patiënt of een uiterst klein groepje patiënten. Over ‘postzegels’

publiceren wordt steeds moeilijker, helaas. Dat komt omdat artikelen over weinig patiënten met een zeldzame aandoening vaak zelden worden aangehaald (geciteerd) in publicaties die later verschijnen. Dit resulteert in een lage citatiescore, een belangrijke graadmeter voor de kwaliteit van vaktijdschriften.’

Al eerder zette Van Ravenswaaij met collega's in Nijmegen, Zürich en Londen een via internet toegankelijke database op voor het verzamelen van klinische informatie over kinderen met zeldzame chromosoomafwijkingen: www.ecaruca.net. ‘Het idee was dat dokters dan de gegevens van de bij hen bekende kinderen toch toegankelijk konden maken zonder te publiceren in een vaktijdschrift. In de praktijk blijkt echter dat het veel dokters niet lukt om tijd vrij te maken voor het invullen van een dergelijke database.’ Daarom heeft Van Ravenswaaij het recent over een andere boeg gegooid: zet ouders *in the lead* in plaats van de dokters.

Moederhulp via Facebook

Hoe moet een wetenschapper dan de informatie achterhalen? De moeder van een patiënt wilde enkele jaren geleden graag meer informatie over de aandoening van haar zoon en vertelde over een groep op Facebook, speciaal voor (ouders van) mensen met een chromosoom 6-afwijking. Van over de hele wereld zijn honderden mensen lid van die pagina. Zou het niet een goed idee zijn om van al die mensen gegevens over het erfelijk materiaal te verzamelen? Zij wilde wel helpen. Voor Van Ravenswaaij was dit een unieke onderzoekskans.

Van Ravenswaaij zette een student erbij in en ontwikkelde een vragenlijst. Binnen een paar maanden hadden al vele tientallen patiënten van over de hele wereld meegewerkt aan het onderzoek. Allemaal met een afwijking aan chromosoom 6. ‘In *no time* hadden we meer informatie verzameld dan uit alle vakliteratuur samen. Van alle mensen brachten we twee dingen in kaart: hun genotype en hun fenotype. Het genotype is het erfelijk

materiaal waaraan we kunnen zien waar precies de afwijking zit op chromosoom 6. Het fenotype is het geheel van uiterlijke kenmerken, ontwikkeling en gedrag. Samen kunnen ze nieuwe kennis opleveren, bijvoorbeeld het verband tussen een zeker stukje van het chromosoom en een bepaald symptoom.’

Facebook heeft geen wetenschappelijk imago, maar het is mooi om te zien dat het medium als ontmoetingsplaats kan fungeren tussen wetenschappers en patiënten. Cruciaal bij de inbreng van de ouders is de gedetailleerdheid van elke casus. Want wat in geen enkele database staat, vinden de onderzoekers terug in de antwoorden van de ouders. Wanneer ging het kind praten, lopen of werd het zindelijk? ‘Al dat materiaal is een soort historisch archief met een schat aan informatie. Op die manier hopen we te achterhalen wat de oorzaak is van bijvoorbeeld afwijkend gedrag.’

Het is de bedoeling om chromosoom 6 helemaal in kaart te brengen. Zodat artsen straks tegen ouders kunnen zeggen: uw kind mist dit stukje van chromosoom 6, daarmee heeft hij of zij een grote kans op een hartafwijking, of een oogafwijking. Van Ravenswaaij: ‘Dat is niet alleen fijn om te weten voor ouders, maar het kan ook leiden tot een concreet behandeladvies. Bijvoorbeeld om jaarlijks een hartfilmpje te laten maken. Of de ogen te laten controleren.’

Inmiddels wordt hard gewerkt aan een onlineversie van de vragenlijst voor ouders in heel veel verschillende talen. Op termijn moet deze informatie ook weer “op maat” teruggegeven worden aan ouders die willen weten wat de mogelijke gevolgen van de chromosoom 6-verandering van hun kind zijn.

Ouders als ooggetuigen

De ouders spelen een belangrijke rol in de wisselwerking tussen wetenschap en maatschappij. Zij zien immers hun kind iedere dag, en zijn ooggetuigen van zijn of haar ontwikkeling. De liefde van een ouder is nu eenmaal on-

8

dwarsdenken

9

voorwaardelijk. Ze willen zelfs zich actief inzetten voor het vinden van onderzoeksgelden, bijvoorbeeld door het openen van een PayPal-account, zegt Van Ravenswaaij: ‘Dan druppelt er in totaal een bedrag binnen van, zeg, 5000 euro. Maar wat is nou 5000 euro? Nederlandse onderzoekers zijn ontzettend duur, omdat de overheadkosten in de UMC's zo hoog zijn. Maar dat is allemaal nauwelijks of niet uit te leggen aan ouders. In alles voel ik mij als onderzoeker verplicht iets terug te doen voor die inspanningen.’

Klinisch genetici zijn ook een beetje bijzondere specialisten: zij schrijven brieven naar (ouders van) patiënten, met een kopie naar verwijzer en huisarts.

Vragen

Niet te onderschatten valt wat het betekent om een kind met een chromosoomafwijking te krijgen. Meteen duiken allerlei vragen op: waarom overkomt ons dit? Wat betekent dit voor het kind? Wat is het toekomstperspectief van deze baby? Kan het ons nog eens overkomen? Van Ravenswaaij is zich daarvan zeer bewust: ‘De zekerheid van een diagnose geeft ouders een eerste houvast, hoe wankel dat houvast ook kan zijn. We hebben veel onderzoek gedaan naar het CHARGE-syndroom, waarbij kinderen in zeer wisselende mate aangeboren afwijkingen vertonen van onder andere oren, ogen en hart. Sinds 2004 weten we dat dit syndroom veroorzaakt wordt door een verandering in het gen dat CHD7 heet. Iedereen heeft twee CHD7-genen, één afkomstig van moeder en één van vader. Een verandering in één van de twee CHD7-genen van een kind leidt al tot het CHARGE-syndroom. Dit syndroom is echter heel variabel en het is niet mogelijk om te voorspellen aan de hand van het type verandering wat de gevolgen voor het kind zullen zijn. De ontdekking van de genetische afwijking maakte het mogelijk om alle kinderen te testen die we onder die diagnose behandelden. Toen bleek dat een aantal kinderen alsnog niet in die diagnosegroep viel. Voor ouders

viel toen dat ene houvast weg, en dat was heel moeilijk voor hen.’

Bij al haar onderzoeken vraagt Van Ravenswaaij aan patiënten en ouders: wat willen jullie dat er gebeurt? Zo kwam de wens naar voren om een expertisecentrum op te richten, want ‘zo komen de onderzoeksvragen vanzelf bovendrijven, en van het een komt het ander.’ Zo geschiedde: het expertisecentrum is er. De meerwaarde van dit expertisecentrum ligt in ‘de verplichting om klinisch wetenschappelijk onderzoek te doen en richtlijnen te maken. We hoeven niet noodzakelijkerwijs alles zelf te doen, maar we moeten wel openstaan voor ideeën. De verschillende medisch specialisten in het expertteam geven niet alleen adviezen, maar vergaren ook kennis.’

Testen

Met nieuwe technieken is het mogelijk om steeds nauwkeuriger chromosoomonderzoek te doen. Waar vroeger onder een microscoop alleen grote afwijkingen zichtbaar waren, zijn nu ook hele kleine afwijkingen te traceren. ‘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 de intensiteit van de stukjes DNA te meten kun je dan vaststellen welke stukjes chromosoom netjes in tweevoud aanwezig zijn, zoals het hoort, en welke stukjes chromosoom de patiënt te weinig heeft.’ Met deze techniek is het aanwezig zijn van een gen aan te tonen, maar niet of er in een gen een kleiner foutje, een mutatie zit. Met *next generation sequencing* is het echter mogelijk in een paar uur alle 20.000 genen in één test te analyseren.’

Van Ravenswaaij over de voor- en nadelen van deze testen: ‘Het voordeel van deze technieken is dat veel vaker een diagnose is te stellen. Het nadeel is dat je ook veel

en
DOORDOUWEN

dingen vindt waarvan we (nog) niet weten wat het precies betekent. Of dat je ontdekt dat iemand het gen mist dat hem of haar beschermt tegen darmkanker.’

Bijvangst

Van Ravenswaaij raakt hier aan een belangrijk punt: hoe om te gaan met nevenbevindingen? ‘In dit vak moet je niet bang zijn om iets te missen’, zegt Van Ravenswaaij doodnuchter. Daarom hanteert zij als stelregel: ‘als je gericht onderzoek kunt doen, houd het dan gericht, en ga niet nog breder zoeken.’

Ze licht dit graag verder toe. ‘Een probleem bij de bevindingen én bijbevindingen is: hebben de ouders de keuze om bepaalde informatie niet te krijgen? Vooralsnog lichten we de ouders niet in als een afwijking een grotere kans op dementie geeft. We doen dat omdat dementie niet behandelbaar is. Komt uit een test echter een verhoogde kans op bijvoorbeeld darmkanker, dan vertellen we dat wel, omdat darmkanker via controle en screening is op te sporen en te behandelen. Bedenk bovendien dat een afwijking gevonden bij het kind, ook bij de ouders kan voorkomen.’

Het zijn slechts enkele voorbeelden van de ethische dilemma’s die opdoemen bij genetisch onderzoek. Geen wonder dat in de adviesgroep die bezig is met het opstellen van een richtlijn over het counselen van adviesvragers voor en na het inzetten van de nieuwe vormen van genetische diagnostiek, ook ethici zitting hebben. Van Ravenswaaij is daar blij mee, maar stelt tevens: ‘Somme ethische overwegingen zou ik zelf veel korter formuleren ...’ Hier spreekt de *practicus pur sang* die de ‘kleine lettertjes’ graag overlaat aan ethici.

Awareness

De ontwikkelingen in de genetica gaan erg hard. Nog even, en we weten van ieder van ons precies hoe we genetisch in elkaar zitten. Indachtig de titel van haar oratie, stelt Van Ravenswaaij: ‘Kortom, van patiënt naar

genoom zijn we aardig op weg, maar de weg terug zal de echte uitdaging zijn.’

Wie denkt dat genetici techneuten zijn, vergist zich schromelijk. ‘Als klinisch geneticus moet je naar buiten gaan, en niet in dat ene academiegebouw of laboratorium blijven zitten.’ Luisteren, goed luisteren is belangrijk want ‘medici zijn erg geneigd te bepalen wat goed is voor de patiënt. Maar we weten nauwelijks wat patiënten zelf eigenlijk willen.’ Mensen kunnen pas een weloverwogen keuze maken als ze voldoende kennis hebben. Uitgebreide publieksvoorlichting is geen luxe, omdat het grote publiek slechts één chromosoomafwijking kent: het syndroom van Down.

Van Ravenswaaij: ‘Mensen moeten weten wat genetische informatie precies is. Wat je ermee kunt en wat het betekent voor familieleden. In veel gevallen van genetisch onderzoek gaat het namelijk om erfelijke vormen van bijvoorbeeld dementie of kanker. In dat geval heeft een arts niet één patiënt voor zich zitten, maar gaat het feitelijk om een hele familie die misschien nog niets weet van haar erfelijke aanleg.’

Daarbij moet men 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 hulpverlening voorafgaand aan genetisch onderzoek. Goed geïnformeerde toestemming van patiënten blijft een vereiste voordat genetisch onderzoek plaatsvindt. Of dat nu chromosomenonderzoek of de analyse van één of een paar duizend genen is.’

Goed kijken

Van Ravenswaaij werkt in een niche: de patiëntengroep zijn heel klein, een actieve patiëntenvereniging ontbreekt vaak, het ontwikkelen van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen is peperduur, de financiering van wetenschappelijk onderzoek is lastig te realiseren en de materie – genetica – buitengewoon complex, zeker

62

dwarsdenken

63

voor leken. Dit alles lijkt haar motivatie alleen maar te versterken. Tot het basisarsenaal van een klinisch geneticus behoort, behalve techniek, een klassiek instrument: goed kunnen kijken. In essentie komen haar werk en haar wetenschapsvisie op het volgende neer: ‘door goed te kijken naar patiënten en hun genoom, hebben we veel kunnen leren over onze erfelijke informatie. Daarna, opnieuw door goed te kijken naar onze patiënten, kunnen we leren wat de betekenis is van de variaties die we met nieuwe technieken vinden in het erfelijk materiaal. Het is o zo belangrijk hoe de patiënt zich presenteert. Juist de kleine verschillen zijn vaak veelzeggend.’

Van Ravenswaaij is iemand die graag visueel denkt (‘als kind deed ik dat al’) en dus graag tekeningen maakt om iets uit te leggen. Ook metaforen – genetica zit stampvol metaforen – vindt ze moeiteloos: ‘Vroeger zochten we naar een speld in een hooiberg. Nu zitten we met een berg spelden en moeten zien uit te vissen welke speld prikt.’

Het ‘goed kijken’ ervaart Van Ravenswaaij zelf ieder jaar in Suriname. ‘Ik ben nu voor de vierde keer twee weken naar Suriname gegaan, samen met een klinisch geneticus gespecialiseerd in neurologie, een kinderneuroloog en een arts-assistent. Goed kijken en goed luisteren zijn de essentiële instrumenten, want laboratoriumfaciliteiten heb je daar niet, noch is er enige vorm van therapie beschikbaar. Je kunt dus niets bewijzen met DNA-onderzoek. Waarom zou je dat trouwens moeten willen? Zo leren we om *à vue* een waarschijnlijkheidsdiagnose te stellen. We zagen bij ons laatste bezoek ongeveer 60 patiënten die echt uitkeken naar onze komst. En bij terugkomst is het prachtig om een waarschijnlijkheidsdiagnose bevestigd te zien in het laboratorium.’

Typisch Van Ravenswaaij, nooit maar dan ook echt nooit verliest ze het menselijke aspect uit het oog. En de liefde voor haar ‘weeskinderen’ is onmiskenbaar in de boodschap: ‘Blijf op de kleintjes passen, want je leert er zoveel van over anderen’.



Wie is Conny van Ravenswaaij-Arts?

Conny van Ravenswaaij-Arts (1961) studeerde medicijnen aan de Rijksuniversiteit Leiden. In 1993 promoveerde ze aan de Radboud Universiteit Nijmegen met het proefschrift *Heart rate variability: physiology and clinical applicability in very preterm infants*.

Ze vervolgde haar medische specialisatie in de klinische genetica en klinische cytogenetica. Sinds 2006 is Van Ravenswaaij-Arts verbonden aan het UMC Groningen als klinisch geneticus bij de afdeling Genetica. In 2011 werd ze benoemd tot hoogleraar in de Klinische syndromologie, in het bijzonder de genoomanalyse.

In haar onderzoek in zowel Nijmegen als Groningen heeft altijd de patiënt centraal gestaan, met als bijzondere aandachtsgebieden de zeldzame chromosoomaandoeningen en het CHARGE-syndroom.

en
DOORDOUWEN