

# De volgende generatie: in de hoogste versnelling

Rede uitgesproken door

dr. Richard J. Sinke  
bij de aanvaarding van het ambt  
van hoogleraar 'Genoomanalyse'  
aan de Rijksuniversiteit Groningen  
op vrijdag 4 maart 2011



## **Colofon**

### **Uitgave**

Universitair Medisch Centrum Groningen / Rijksuniversiteit Groningen,  
Maart 2011

### **Fotografie**

Omslagfoto: Co Stam

Foto omslagflap: Pieter van der Vlies

### **Druk**

Drukkerij J. van Denderen BV, Groningen

**Kunstwerk omslag**

“Wielrenners”

Kunstenaar: Co Stam

Brons

[www.costam.nl](http://www.costam.nl)

*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer geachte collega's, vrienden en familie,*

De technologische vernieuwingen volgen elkaar in hoog tempo op. Dit geeft grote uitdagingen voor de genetische diagnostiek van erfelijke aandoeningen. Het toekomstbeeld van een supersnelle, instant-DNA test, dat in films en televisieseries zoals CSI geschetst wordt, begint een realistisch scenario te worden. Levert dit binnenkort echt diagnostiek in de hoogste versnelling op? Kan iemand die 's ochtends bij de dokter komt 's middags al een diagnostische uitslag krijgen op basis van genoomonderzoek? Nu nog niet in ieder geval, maar ik zal u vertellen hoe de diagnostiek zich ontwikkelt.

Toen ik begin jaren 80 als student biologie voor het eerst met de genetica in aanraking kwam had ik geen flauw idee welke toekomst dit mij zou brengen. De colleges gingen over de verschillende vormen van overerving, op basis van de wetten van Mendel. En tijdens practica probeerden we te begrijpen hoe het zat met de erfelijkheid van oogkleur bij fruitvliegjes. Nog zie ik mezelf door een binoculair, een soort microscoop, turen. De opdracht was - of ten minste om te proberen - om onderscheid te maken tussen vliegjes met vermiljoen of gewone rode oogjes. De microscoop werd in die tijd veel gebruikt. Moleculaire technieken waren nog nauwelijks beschikbaar. Pas jaren later stapte ik in het fantastische onderzoeksgebied van de genetica bij de mens. Ik kreeg de kans om mezelf als onderzoeker bij professor Ad Geurts van Kessel in Nijmegen te scholen in het kijken naar chromosomen en het werken met moderne DNA technieken. Daarna leerde dr. Hans Kristian Ploos van Amstel in Utrecht mij de fijne kneepjes van de DNA diagnostiek.

Nu, 30 jaar later sta ik hier voor u om mijn ambt als hoogleraar genomanalyse binnen de afdeling Genetica van het UMCG te aanvaarden. Diverse familieleden hebben hun zorg over mijn oratie uitgesproken: “Het wordt toch niet weer zo’n onbegrijpelijk verhaal, net als toen bij de verdediging van je proefschrift? Je praat rustig, en je legt het vast duidelijk uit, maar we begrepen er geen snars van!”. U begrijpt het, de lat ligt hoog.

De afdeling Genetica houdt zich bezig met het geven van voorlichting aan patiënten en familieleden en het beantwoorden van erfelijkheidsvragen zoals: Is mijn spierziekte erfelijk? Of, wat is de kans dat mijn kind deze ziekte krijgt? Of, ben ik drager van dezelfde afwijking als mijn broer met darmkanker en heb ik dan een verhoogd risico op het krijgen van de ziekte? Enzovoort.

Maar wat is nu precies een genoom en wat is een erfelijke ziekte?

Het woordenboek, de ‘Dikke Van Dale’ geeft als betekenis van het woord genoom: het geheel van alle genen van de chromosomen van een individu. Ik zal proberen dit iets uitgebreider en hopelijk duidelijker uit te leggen.

De biologische drager van onze erfelijke informatie is ons DNA. DNA bestaat uit ketens van vier verschillende bouwstenen die aangegeven worden met de letters A, C, G en T. Met het genoom wordt het complete DNA van een individu bedoeld. In totaal bestaat een genoom uit 6 miljard DNA bouwstenen. Een klein deel hiervan bevat onze genen ofwel onze erfelijke factoren. Onze genen bepalen mede hoe we eruit zien, bijvoorbeeld hoe lang we zijn en welke kleur ons haar heeft. Het genoom van de mens bevat ongeveer 21.000 genen. Lang heeft men gedacht dat dit er zeker 80 tot 100.000 zouden moeten zijn, maar sinds 2000, toen voor het eerst het genoom van de mens bepaald was, weten we dat de mens toch echt niet meer genen heeft dan bijvoorbeeld een minuscuul wormpje.

Het DNA is met eiwitten verpakt in chromosomen in de celkern. Iedere normale cel bevat 46 chromosomen die in paren voorkomen. Zo heeft iedereen 23 chromosoomparen, 22 paar zogenaamde autosomen en 1 paar geslachtschromosomen; bij vrouwen zijn dit 2 X chromosomen, bij mannen een X en een Y chromosoom. In de geslachtscellen is 1 chromosoom van ieder paar aanwezig zodat na de bevruchting van een eikel met een zaadcel weer een complete set van 23 paren gevormd wordt.

Een erfelijke ziekte ontstaat wanneer er een fout in ons erfelijke materiaal optreedt, en deze fout via de geslachtscellen van ouder naar kind wordt doorgegeven. Dit kan een fout zijn waardoor het aantal chromosomen of de structuur van de chromosomen verandert. We spreken dan van een chromosomale afwijking. Maar de fout kan ook een fout van 1 enkele bouwsteen in een gen zijn. We spreken dan van een mutatie en van een ziektegen.

Om fouten in het erfelijk materiaal aan te tonen voeren wij laboratoriumonderzoek uit voor een groot aantal erfelijke en aangeboren aandoeningen. Dit heet met een mooi woord genomdiagnostiek en bestaat uit chromosomenonderzoek en DNA-onderzoek.

Genomdiagnostiek gebeurt dus bij patiënten met een erfelijke aandoening of een mogelijk erfelijke aandoening, bij hun eventuele familieleden, en bij ouderparen met een kinderwens die een verhoogde kans hebben op het doorgeven van een erfelijke aandoening. Daarnaast is het chromosomenonderzoek een belangrijk hulpmiddel bij het diagnostisch onderzoek van diverse typen leukemie, maar ook om het effect van de behandeling te volgen en de prognose voor de patiënt te schatten.

Door de elkaar voortdurend opvolgende technische vernieuwingen is de genomdiagnostiek snel gegroeid. In het begin, sinds ongeveer 1960, was er in

Nederland alleen chromosomenonderzoek mogelijk. De chromosomen zijn in een bepaalde fase van de celdeling, de metafase, zo compact dat deze via kleuringstechnieken zichtbaar gemaakt kunnen worden. Onder de microscoop kan dan worden vastgesteld of het aantal chromosomen klopt en of de structuur van de chromosomen normaal is.

Een bekend voorbeeld is dat patiënten met het Downsyndroom bijna altijd drie chromosomen 21 hebben, in plaats van twee, en bij patiënten met leukemie treden er vaak uitwisselingen tussen bepaalde chromosomen op. Chromosomenonderzoek is vooral geschikt voor het aantonen van grotere afwijkingen, waarbij u zich moet voorstellen dat dit afwijkingen zijn van ten minste 5 tot 10 miljoen bouwstenen.

Pas begin jaren negentig werd ook DNA diagnostiek in Nederland geïntroduceerd, nadat de sequentieanalyse uitgevonden was. Met sequentieanalyse kan de volgorde van de DNA bouwstenen - en dus de precieze samenstelling van individuele genen - bekeken worden. De DNA diagnostiek heeft sindsdien een enorme groei doorgemaakt. Werden er in 2000 nog 1600 onderzoeken door onze afdeling uitgevoerd, in 2010 waren dit er al bijna 7000. Meer dan het vierdubbele dus in tien jaar tijd.

U vraagt zich misschien af waar deze groei vandaan komt? Dat heeft verschillende redenen. Het grootste deel van onze groei komt doordat er voor steeds meer aandoeningen ziekteveroorzakende genen bekend worden en dus diagnostiek mogelijk is.

Zo begonnen wij in 2002 met 1 gen - het LMNA gen - en 36 onderzoeken voor de erfelijke hartspierziekten, nu doen we al meer dan 1000 onderzoeken per jaar en analyseren we al 14 verschillende genen. Maar dit is nog steeds maar ongeveer de helft van de genen die we zouden willen kunnen onderzoeken voor deze aandoening.

Daarnaast neemt de kennis over het voorkomen van erfelijke aandoeningen en de daarbij behorende diagnostische mogelijkheden toe, bij zowel klinici als ook het grote publiek. Maar ook de invoering van nieuwe technieken leidt tot groei. Een goed voorbeeld hiervan is de introductie van de zogenaamde array-CGH techniek. In plaats van onder een microscoop kan er nu via DNA onderzoek naar chromosoomafwijkingen gezocht worden die veel kleiner zijn dan 5 tot 10 miljoen bouwstenen. Met array-CGH kunnen afwijkingen vanaf ongeveer 150.000 bouwstenen betrouwbaar aangetoond worden. Hiermee kunnen we nu bij bijna 2 keer zoveel patiënten met aangeboren afwijkingen en/of ontwikkelingsachterstand een diagnose stellen.

Om aan alle nieuwe vragen tegemoet te komen zijn wij als laboratorium constant in beweging. We lopen echter wel tegen een belangrijk knelpunt aan en dat is de financieringssystematiek voor genoomdiagnostiek. In Nederland gelden er eenheidstarieven die door de jaren heen bijna constant zijn gebleven. Daarbij kunnen we slechts een beperkt aantal rekeningen voor dezelfde patiënt indienen. Met enerzijds een forse toename van de kosten van personeel en materialen, en anderzijds een sterke toename van het aantal te testen genen, lopen onze kosten alsmaar verder uit de pas met onze inkomsten. Wij moeten steeds meer doen voor hetzelfde geld, en liefst ook steeds sneller.

Ik denk dat de meesten van u niet weten hoelang bijvoorbeeld een DNA onderzoek duurt? Tot voor kort was een uitslagtermijn voor een volledige genanalyse van 3 maanden met een uitloop naar 6 tot 9 maanden normaal. Daarbij geldt dan ook nog eens dat er voor ziektebeelden waarvoor een groot aantal verschillende genen onderzocht moet worden meestal geen concrete uitslagtermijn te noemen is. Dit komt dan omdat er gekozen wordt voor zogenaamde cascade-diagnostiek. Dit betekent dat de verschillende genen tragsgewijs onderzocht worden. Bij een bepaald type hartspierziekte wordt eerst het PKP2 gen onderzocht, omdat hierin bij ongeveer de helft van de patiënten een mutatie gevonden wordt. Als er echter geen mutatie gevonden wordt, wordt



daarna het volgende gen aangevraagd, enzovoort. Het resultaat is te vaak dat er na 2 jaar van diagnostisch testen misschien wel 5 verschillende genen zijn onderzocht, maar dat dan nog steeds bij ongeveer 40% van de patiënten geen mutatie is aangetoond waarmee de diagnose kan worden bevestigd. Voor andere ziekten kan dit nog ongunstiger uitvallen. Deze getallen klinken misschien saai, maar ik kan u verzekeren dat het in de praktijk voor ons bijzonder frustrerend is om een arts te spreken over bijvoorbeeld de 28-jarige meneer Pieterse bij wie plotse dood in de familie voorkomt en wiens echtgenote inmiddels zwanger is, terwijl het onderzoek al meer dan een jaar loopt. Hoe graag zou je dan hun ongerustheid weg willen nemen.

Een andere belangrijke drijfveer om de diagnostiek te versnellen is het feit dat er steeds vaker diagnostiek in het kader van de behandeling van een patiënt wordt gevraagd. Zoals bij de 34-jarige mevrouw Jansen, bij wie borstkanker is vastgesteld. Om te kunnen kiezen voor een borstsparende operatie moet er vastgesteld worden dat zij geen draagster is van een mutatie in een van de twee bekende borstkankergenen. Is dit wel zo, dan wordt een volledige borstamputatie geadviseerd. Te lang wachten met opereren is natuurlijk risicovol en snelheid is dus van het allergrootste belang.

Het is onze ambitie om alle diagnostiek, dus ook voor het voorbeeld van meneer Pieterse binnen 1 maand uit te voeren. En zo nodig nog sneller, zoals voor mevrouw Jansen.

U vraagt zich vast af hoe ik denk dat wij dat kunnen bereiken? Zeker nadat ik u net geschetst heb dat voor veel ziekten alleen maar meer genen bekend worden? Ik kom daar straks op terug.

Door een forse extra inzet van onze medewerkers is het ons in het afgelopen jaar gelukt om de alsmaar groeiende werkvoorraden weg te werken en onze uitslagtermijnen met zeker 50% terug te brengen.

Dit is een heel goed resultaat, maar een tandje bijschakelen is nog niet genoeg. We moeten in de hoogste versnelling zien te komen!

Maar dat gaat niet vanzelf. Je kunt wel een Formule 1-auto kopen, maar dat betekent nog niet dat je erin kunt rijden. Naast investeringen in nieuwe snellere analyseapparatuur moeten wij ook het werk in het laboratorium verder automatiseren en leren hoe we met sterk groeiende hoeveelheid resultaten moeten omgaan.

Onze versnellingsoperatie moet zich niet alleen tot het laboratorium beperken. Ik zie er een grote uitdaging in om, via een tandem met de sectie Klinische Genetica onder leiding van professor Irene van Langen, samen de toegankelijkheid en doorlooptijd van onze zorg verder te verbeteren.

Ook hiervoor is geld nodig. De investeringsruimte staat echter zwaar onder druk in de huidige tijd van forse bezuinigingen in de gezondheidszorg. Zoals president Obama stelde in zijn State of the Union, is investeren in onderzoek en innovatie absoluut vereist voor de economie van een land. Dit geldt zeker voor de micro-economie van onze gezondheidszorg. Het is goed dat het UMCG ondanks de beperkingen blijft investeren in toptalent en doelmatigheidsonderzoek. Daarbij prijs ik mij zeer gelukkig dat het UMCG in ieder geval voor dit en volgend jaar besloten heeft tot extra investeringen in onze afdeling waarmee wij meer slagkracht krijgen en meer snelheid kunnen bieden. Ik hoop dat wij ook in de toekomst voldoende investeringsruimte zullen krijgen.

Wij investeren ook in verdere professionalisering van onze beroepsgroep. Nederland is koploper voor het aantal en de verscheidenheid van diagnostische testen die worden aangeboden. Dit is het resultaat van landelijke afstemming van het diagnostiekaanbod door de stafleden genomdiagnostiek.

Deze genomediagnostici worden via een eigen opleiding en vanuit eigen financiering opgeleid. Sinds 10 jaar zijn wij verenigd in de Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek, de VKGL. Een belangrijk doel van de VKGL is om in te spelen op de veranderende behoefte waarbij genomediagnostici nodig zijn, die op de hoogte zijn en blijven op alle terreinen van het genomonderzoek. Daarom wordt er dit jaar een nieuwe opleiding tot klinisch genetisch laboratoriumspecialist geïntroduceerd. Geheel volgens de moderne maatstaven zal dit een competentiegerichte opleiding zijn. Het zou zeer terecht zijn als hiermee onze beroepsgroep de erkenning via een BIG-registratie zou krijgen.

Snel schakelen, dus inspelen op de ontwikkelingen, bepaalt de kracht van onze diagnostiek. Maar snelheid is niet alles, je kunt jezelf echt wel voorbijrennen. We moeten namelijk wel blijven voldoen aan onze kwaliteitsnormen. De diagnostieklaboratoria zijn erkend door de Raad voor Accreditatie. Dit betekent dat al onze werkzaamheden worden uitgevoerd onder de ISO-normen. Hoe aantrekkelijk het misschien moge zijn om tot snelle invoering over te gaan als er een nieuwe techniek beschikbaar komt, voordat dit kan moeten de regels gevolgd worden en dus eerst de testgevoeligheid, testbetrouwbaarheid en robuustheid beoordeeld worden. Dit geldt zeker ook voor het zogenaamde genomsequencing.

Met genomsequencing wordt bedoeld dat het hele genoom van 1 individu, ofwel, alle 6 miljard bouwstenen van het DNA kunnen worden bepaald. Ik zie genomsequencing als de spannendste ontwikkeling van de laatste 10 jaar. Hiermee zouden wij onze ambities van supersnelle diagnostiek waar moeten kunnen maken.

In de actualiteit krijgt deze ontwikkeling nu regelmatig aandacht.

Kort geleden verscheen er een signalement van de Gezondheidsraad getiteld: "Het 'duizend dollar genoom': een ethische verkenning". Hierin stellen de auteurs - De Wert en Dondorp - dat het voor artsen en onderzoekers al snel aantrekkelijk wordt om bij ingewikkelde diagnostiek en bij screening meteen maar het hele genoom te bepalen wanneer iedereen voor duizend dollar zijn erfelijke informatie kan verkrijgen. Ik citeer:

"Na een volledige genoombepaling weet je álles over genmutaties en genvarianten die met zekerheid latere ziekten voorspellen, of die verhoogde kansen op ziekten laten zien". Ik wil hier even stilstaan bij de gebruikte termen. Naast diagnostiek, ofwel onderzoek bij patiënten met een bepaalde ziekte, wordt er nu ook over screening gesproken. Met screening wordt bedoeld dat het genoom bij een willekeurig gezond individu bepaald wordt, zonder dat er een klinische indicatie is. De auteurs benadrukken in hun signalement vooral diverse ethische en morele problemen die van belang zijn bij het uitvoeren van screening. Maar ik vind de discussie over screeningsmogelijkheden erg voorbarig, vooral omdat het bepalen van een heel genoom nog geen bewezen diagnostische test is.

Door de nadruk op de problematiek rondom screening van een heel genoom op alle mogelijk voorkomende mutaties te leggen, en niet op de mogelijkheden die de toepassing biedt voor diagnostiek, ontstaat er een erg negatief beeld. Verder is ons DNA lang niet zo voorspellend als gesteld wordt. Monogene ziekten, aandoeningen die door een afwijking in één enkel gen worden veroorzaakt, kunnen goed voorspeld worden op voorwaarde dat het ziektegen bekend is. Maar zelfs in de bekende ziektegenen worden er varianten gevonden waarvan de klinische relevantie onduidelijk is en die dus niet direct als mutatie kunnen worden geklassificeerd.

U kunt begrijpen dat een aanvragend arts weinig heeft aan een conclusie zoals: we zien een afwijking die we nog niet eerder gezien hebben, maar we weten niet wat dit betekent voor de patiënt. Dat is dan net zoiets als het opzoeken van een woord dat nog niet in het woordenboek staat. Bovendien wordt er gesuggereerd dat met een genomanalyse alle toekomstige ziekterisico's bepaald kunnen worden. Dit is ook niet realistisch. Voor steeds meer bekende aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en diabetes, zijn genetische risicofactoren geïdentificeerd. Maar de invloed van deze risicofactoren is vaak veel kleiner dan de invloed van onze leefstijl.

Het negatieve beeld dat zo geschetst wordt, wordt verder versterkt in kranten en televisieprogramma's. Zie bijvoorbeeld de wetenschapsbijlage van NRC Handelsblad van 8 januari jongstleden, waarin de stellingen uit het signalement nog eens herhaald worden alsof het al 2 voor 12 is; alsof er dreigingen van ongekende omvang op de loer liggen. De afgelopen decennia zijn er verschillende schaalvergrotingen binnen de genetische diagnostiek geweest, de invoering van array-CGH is daar een goed voorbeeld van. Geen daarvan heeft geleid tot een onaanvaardbare publieke verontrusting over "onverwachte uitslagen over dragerschap" of tot een enorme groei van het aantal zwangerschapsafbrekingen. Vanwaar dan nu opeens deze angst voor een crisissituatie? Doemscenario's krijgen meestal geen vervolg, simpelweg omdat de voorspelde ramp uitblijft omdat er adequaat gehandeld wordt. Toen ik nog student was, was er veel te doen over de zure regen. Het beeld dat de maatschappij voorgespiegeld werd, was dat binnen enkele tientallen jaren alle bossen in West-Europa verdwenen zouden zijn als gevolg van de zure regen. Door een brede politieke discussie over het klimaat en wereldwijde afspraken om onder andere de CO<sub>2</sub>-uitstoot te reduceren kunnen we nu toch nog steeds lekker in het bos rennen en lees of hoor je eigenlijk niets meer over de zure regen.

Ik ben het er wel mee eens dat ook nu een goede discussie nodig is, maar dan wel graag over de consequenties die deze techniek heeft voor de diagnostiek en dan bovenal samen met de betrokken professionals. Hiermee zijn we vanuit onze afdeling en onze beroepsgroepen dan ook al gestart.

Het allerbelangrijkste vind ik echter dat er veel meer positieve aandacht komt voor de nieuwe mogelijkheden die genomsequencing biedt. *Denk in kansen en mogelijkheden en niet in beperkingen! Voer geen ja-maar discussies!* Want er zijn ook grote voordelen van deze nieuwe technologie.

De toepassing in de diagnostiek zal zeker leiden tot een ongekennde toename van onze diagnostische mogelijkheden. De huidige diagnostiek zal op diverse fronten vervangen kunnen worden door een veel snellere test.

Dit zal direct leiden tot een verdere uitbreiding van testen voor ziektebeelden waarbij preventie mogelijk is. Denk hierbij bijvoorbeeld aan betere mogelijkheden voor het voorkomen van plotse dood op jonge leeftijd. Als risicodragers tijdig herkend worden is gerichte medische interventie via het plaatsen van een soort pacemaker mogelijk. Maar ook zie ik betere mogelijkheden voor toepassingen die gericht zijn op het afstemmen van het juiste medicijngebruik op basis van genetica. Door patiënten te testen op specifieke risico DNA-varianten, kan voorkomen worden dat het toedienen van bepaalde cytostatica hartfalen veroorzaakt.

Ik vind dat de vooruitgang van de genomdiagnostiek via de invoering van deze baanbrekende medische ontwikkeling niet onnodig belemmerd moet worden. Dit is mijn belangrijkste drijfveer en uitgangspunt voor mijn onderzoek. Mijn onderzoek bestaat uit translationeel onderzoek vanuit de genomdiagnostiek. Dit betekent dat wij via wetenschappelijk onderzoek proberen om inzicht te krijgen in of, en hoe, nieuwe technieken toepasbaar zijn voor de diag-

nostiek. Zoals ik al eerder noemde, is het bepalen van een heel genoom nog niet geschikt voor toepassing in de diagnostiek. Wij onderzoeken nu of afgeleide methodes wel toepasbaar zijn. Ik zal u twee voorbeelden geven van dergelijke studies.

Wij onderzoeken, samen met onze Leidse collega's, of het mogelijk is om niet-invasieve prenatale diagnostiek via genoomsequencing aan te bieden. Dit betekent dat wij onderzoek doen in bloed van een zwangere vrouw in plaats van in vruchtwater of chorionvlokken, waarvoor dan geen ingreep meer nodig is waaraan toch, zij het beperkt, risico's zijn verbonden.

In het bloed van een zwangere vrouw komt namelijk in lage hoeveelheden ook DNA van haar ongeboren kind voor. Dit is veel te weinig om naar nieuwe afwijkingen van 1 enkele bouwsteen te zoeken, maar bij gebruik van genoomsequencing wel voldoende om te bepalen of een vrouw zwanger is van een kindje met een afwijkend aantal chromosomen, zoals bij een kindje met het Downsyndroom.

Een tweede onderzoek richt zich op het bepalen van het exoom, ofwel exomsequencing. Bij exomsequencing wordt niet een heel genoom van een individu bepaald, maar wordt er alleen gekeken naar de complete genen-set. Met deze methode zou het mogelijk zijn om voor patiënten met erfelijke hartziekten, maar ook voor heel veel andere aandoeningen, via 1 snelle test genoomdiagnostiek uit te voeren. Het maakt dan niet meer uit of er 1, 10 of 100 genen voor een bepaald ziektebeeld moeten worden onderzocht, want dat kan allemaal tegelijk. Via subsidies, van onder andere het UMCG, onderzoeken wij de doelmatigheid van exomsequencing. De ervaring die we nu hebben, is dat met onze huidige genoomsequencer de analyse ongeveer 8 dagen duurt en de hele procedure in het laboratorium 2 weken. Dit kan binnenkort nog sneller: begin mei hopen wij als eerste afdeling in Nederland de

nieuwste genomsequencer van Illumina, de zogenaamde MiSeq, te krijgen. Hiermee duurt de analyse dan nog maar 8 uur en de hele procedure minder dan 1 week.

Na het laboratoriumwerk volgt echter de grootste uitdaging, namelijk de data-analyse. Dit is echt een forse klus. Bij exoomsequencing worden alle 21.000 genen gevangen in de vorm van ongeveer 200.000 genfragmenten. Die 200.000 fragmenten komen qua hoeveelheid redelijk in de buurt van het aantal woorden dat in de 'Dikke Van Dale' opgenomen is. Na analyse van alle fragmenten wordt er bij ieder persoon gemiddeld 300 varianten gevonden die nog niet eerder beschreven zijn.

Als er dus **géén** gerichte vraag is, zoals bij screening het geval zou zijn, of er **niet** naar een specifieke groep van genen gekeken kan worden, zouden er dus 300 varianten bestudeerd en aan de patiënt uitgelegd moeten worden. Ook de bio-informatica schiet hier tekort. Het is niet voldoende om alleen op basis van computerprogramma's te voorspellen wat het effect van iedere afzonderlijke variant mogelijk zou kunnen zijn. Om die ene ziekteveroorzakende mutatie met zekerheid vast te stellen is er in veel gevallen functioneel onderzoek nodig, en dat kost nu nog veel tijd. Bovendien weten we nu, doordat er intussen van een paar honderd gezonde mensen hun genoom bepaald is, dat ook ieder gezond persoon drager is van meerdere ziekteveroorzakende mutaties. Er is vaak meer voor nodig dan alleen het hebben van een mutatie om ziek te worden. U kunt zich dus vast goed voorstellen dat het praktisch onuitvoerbaar is om zonder klinische context uit honderden varianten met zekerheid te benoemen welke daarvan ziekteveroorzakend zijn.

Voor de diagnostiek is het dus heel belangrijk om goed geïnformeerd te zijn over de klinische symptomen van een patiënt en kennis te hebben over welke genen er bij het betreffende ziektebeeld betrokken kunnen zijn. Alleen dan is



een juiste interpretatie van genoomgegevens en daarmee behalve een snelle ook een betrouwbare uitslag mogelijk.

De mogelijkheden van genoomsequencing zijn inmiddels een belangrijk onderwerp in onze colleges voor biologie- en geneeskunde- studenten. Goed onderwijs nu garandeert later een betere communicatie tussen laboratorium en kliniek, en dús betere zorg.

Ook verandert deze innovatie wat er van de genoomdiagnosticus gevraagd wordt. De genoomdiagnosticus van de toekomst zal zich verder moeten bekwamen in de bio-informatica en het ontwerpen van functionele testen, zodat er ook een snelle, stellige en betrouwbare interpretatie van de bevindingen mogelijk is.

De afdeling Genetica biedt hiervoor een heel goed onderdak. Via dr. Morris Swertz is er een groeiend team van bio-informatici die ons helpt om sequentiedata om te zetten in klinisch relevante informatie en om te bepalen hoe deze informatie het best beschikbaar gesteld, en ook bewaard kan worden. Voor het functionele vervolgonderzoek hebben we via professor Robert Hofstra, dr. Dineke Verbeek en dr. Ellen Nollen toponderzoekers in huis die ons kunnen helpen bij het opzetten van verschillende testsystemen, variërend van specifieke cellijnen tot vlieg-, worm- of muismodellen.

Mijn voorspelling is dat de snelle ontwikkeling van DNA analysetechnieken zal leiden tot breed inzetbare en complete diagnostiek voor alle ziekten.

Ik zie nieuwe mogelijkheden voor de genoomdiagnostiek voor patiënten en familieleden op alle leeftijden.

Zoals vóór de geboorte, via niet-invasieve testen om het risico te bepalen op het krijgen van een kind met een afwijkend aantal chromosomen.

Of vlak na de geboorte, door genomdiagnostiek parallel aan bijvoorbeeld de hielprik in te zetten. De resultaten van de nu gebruikte biochemische testen zijn niet altijd eenduidig waardoor er meerdere testen nodig zijn. Vervolgens wordt er bij een afwijkende uitslag meestal om een bevestiging via DNA onderzoek gevraagd. Ook hier leidt het sequentieel onderzoeken mijns inziens tot onnodige extra wachttijd.

Op latere leeftijd kan er méér dan alleen diagnostiek ter vaststelling van een klinische diagnose of ter beantwoording van dragerschapvragen. Ik zie een belangrijke rol voor het gebruik van genetische risicobepalingen, vooral daar waar dit bepalend is voor medicatiekeuzes; ook al zal het nog wel een aantal jaren duren voordat alle hierbij betrokken genen en genvarianten bekend zijn.

Vragen over hoe uw genomgegevens bewaard moeten worden en of, en zo ja onder welke voorwaarden, deze voor uw behandelaar beschikbaar moeten komen zonder dat uw privacy in het geding komt, zullen de komende tijd een belangrijk punt zijn op diverse agenda's.

Door te starten met de toepassing van deze techniek in de diagnostiek kunnen we in ieder geval ervaring opdoen en inzicht krijgen in de omvang en consequenties van de zogenoemde niet-gezochte bevindingen. Tegelijkertijd kunnen we dan nieuwe richtlijnen vaststellen om verantwoord met deze complexe informatie om te gaan.

Ik wil hier nogmaals benadrukken dat het voor de beantwoording van diagnostische vragen essentieel is om resultaten van genetische testen niet op zichzelf staand te bekijken, maar altijd in relatie tot lichamelijke kenmerken, omgevingsfactoren, en de medische voorgeschiedenis van de patiënt en zijn familie. De afdelingen klinische genetica hebben hierin een jarenlange, professionele ervaring. Commerciële partijen die genetische testen aanbieden houden hier echt nog onvoldoende rekening mee.

Ik werd volledig verrast toen professor Cisca Wijmenga, mij drie jaar geleden vroeg om de afdeling Genetica in Groningen te komen versterken. Na het verwerken van de eerste schok kreeg ik alle steun van mijn lieve vrouw Yvonne en mijn drie kinderen, Maaïke, Wouter en Jasper, die toch heel wat op hebben moeten geven, en zijn wij supersnel naar het Hoge Noorden verhuisd. Het is voor mij een enorm inspirerende uitdaging om samen met mijn collega's en de betrokken specialisten uit het UMCG de genoomdiagnostiek van de toekomst vorm te geven. Genoomdiagnostiek die een plaats vooraan in de behandelingsketen krijgt. Genoomdiagnostiek die mogelijk maakt dat er voor zoveel mogelijk patiënten een diagnose gesteld kan worden. Genoomdiagnostiek die als uitgangspunt dient voor een individueel beleid voor de patiënt en gericht onderzoek bij zijn familieleden. En dat alles in de hoogste versnelling.

Ik heb gezegd.