

# *Mendel of Biometrie?*

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar in de Anthropogenetica aan de Faculteit der  
Medische Wetenschappen van de Katholieke Universiteit te  
Nijmegen op Vrijdag 29 januari 1999

door

Dr. H. G. Brunner

Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,

Erfelijke aanleg speelt een rol bij ongeveer alles wat ons in het leven op medisch gebied overkomt. Nu de genetica de laatste jaren op alle terreinen van de geneeskunde zichtbaar wordt, is er geen houden meer aan. De dokter van de toekomst is een geneticus. Vandaag wil ik U het één en ander vertellen over recente ontwikkelingen in de Anthropogenetica. Ik zal daarbij aangeven waar ik denk dat die ontwikkelingen toe zullen leiden. Dit betreft zowel de mogelijkheden van het wetenschappelijk onderzoek als het toepassen van deze nieuwe kennis in de geneeskunde.

#### *Het humane genoomproject en de biologie*

In de afgelopen 25 jaar is het aantal goed gekarakteriseerde genen bij de mens toegenomen van minder dan 10 tot enkele duizenden. Het moment komt in zicht dat alle menselijke genen bekend zullen zijn. Dat is niet vanzelf gegaan. Vele laboratoria over de hele wereld hebben hun steentje bijgedragen, de laatste jaren met financiële en organisatorische ondersteuning van de overheid. Het humane genoomproject is op te vatten als een internationaal gecoördineerde zoektocht naar de volledige DNA-volgorde bij de mens, waarin inbegrepen het identificeren van de naar schatting 100.000 genen. De verwachting is dat omstreeks 2003 het humane genoomproject zal zijn voltooid. Dat betekent niet dat dan ook de genetica zijn langste tijd heeft gehad. Wie de bouwstenen kent, kent nog niet het gebouw. Wie de noten kent is nog geen pianist. Vele vragen over de rol van ieder van de genen bij ziekte en gezondheid van de mens zullen dan nog moeten worden opgelost. Het humane genoomproject levert slechts het gereedschap om die vragen te kunnen gaan beantwoorden.

De functies van de meeste genen zijn nog maar zeer ten dele bekend, en vaak zelfs is er in het geheel geen informatie. Alleen verder onderzoek kan daar duidelijkheid in brengen. U moet zich daarbij realiseren dat het DNA van een gen codeert voor RNA wat op zijn beurt weer wordt vertaald in eiwit. Het is in de meeste gevallen het eiwit dat de biologische functie in de cel vervult. Vragen die bij ons opkomen als een gen gevonden is zijn: Wat is de functie van het eiwit dat door het gen wordt gecodeerd? Waar in de cel heeft dit eiwit zijn functie? In welke weefsels is het gen actief, en op welk moment in de ontwikkeling? Is de functie van dit gen bij andere diersoorten dezelfde? Deze vragen zijn in brede zin het terrein van de biologie en de biochemie. Een goed voorbeeld van genen die nog onopgehelderde functies hebben kan men vinden in de groep van de G-eiwit gekoppelde receptoren. Dit is een groep van eiwitten die allemaal een vergelijkbare structuur hebben. Ze spelen

een rol bij het doorgeven van signalen van buiten de cel naar binnen. Een groot aantal van deze G-eiwit gekoppelde receptoren is bekend. Voor een deel weten we ook al wat zij doen. Welk molecuul van buiten de cel zij kunnen binden en aan welk systeem binnen de cel zij de informatie doorgeven. Er zijn echter nog tientallen genen voor deze groep van receptoren waarvan gegevens over de functie nog ontbreken. Zij worden voorlopig aangeduid als Orphan@ receptoren. Nader onderzoek aan deze orphan receptoren dient te worden verricht (in wetenschappelijke weeshuizen) om de familie-relaties met andere receptoren en hun functie in de cel te ontrafelen. Dan kan het weesje zijn plaats krijgen in de stamboom van de eiwitten van de cel en zijn functionele relaties worden geplaatst in het sociogram van de cel. Dat laatste is datgene waar de celbioloog zich mee bezighoudt. Het voorbeeld van de G-eiwit gekoppelde receptoren geeft aan dat uit genetisch onderzoek altijd werk voortkomt op eiwitniveau. Hier is het de biochemicus die meestal het stokje overneemt van de geneticus. Een andere benadering van de genfunctie valt vooral binnen het terrein van de celbioloog. Om een idee te krijgen over de functie van een gen wordt vaak een experiment gedaan waarbij in een proefdier (meestal de muis) het gen volledig wordt uitgeschakeld. Deze Knock-out@ muizen laten zien wat er in de ontwikkeling misgaat als het gen-product ontbreekt. Het resultaat wordt geïnterpreteerd als een soort negatief-beeld van de normale functie van het gen. Ook de antropogenetica kan op min of meer dezelfde manier bijdragen aan de kennis over de functie van een gen. Waar de celbioloog een knock-out muis bestudeert, onderzoekt de humane geneticus de relatie tussen ontbrekende of veranderde gen-functie en erfelijke ziekten bij de mens. Ook hier geldt dat de verschijnselen van de erfelijke ziekte kunnen worden opgevat als een negatief-beeld van de normale functie van het gen. In de catalogus opgesteld door de Amerikaanse internist-geneticus McKusick staan duizenden erfelijke ziekten en kenmerken van de mens waarvoor het oorzakelijke gen-defect nog niet bekend is. Er is nog werk aan de winkel voor de humane genetici. Zoals uit het voorgaande blijkt, is het wetenschappelijk werk van de humane geneticus in belangrijke mate complementair aan dat van de celbioloog, de biochemicus, en aan dat van de genetici die zich met andere diersoorten bezighouden. Ook de technieken die worden gebruikt vertonen tussen verschillende laboratoria een vaak aanzienlijke overlap. Dat betekent dat er veel mogelijkheden zijn om samen te werken mits we van elkaar weten wat we aan het doen zijn, en de bereidheid tot samenwerking er is. Het is daarom verheugend dat binnen deze universiteit uit de Asynergie@ operatie een inhoudelijk sterk samenwerkingsverband is ontstaan tussen groepen met gedeelde interesses maar verschillende expertise. Met de onontbeerlijke steun op bestuurlijk niveau kan het Nijmeegs Centrum voor

Moleculaire Levenswetenschappen (of Nijmegen Center for Molecular Life Sciences; NCMLS) zich een sterke positie verwerven in de wetenschappelijke competitie, nationaal zowel als internationaal.

*Het humane genoomproject en erfelijke ziekten*

Bijna alle genen van de mens zijn polymorf. Dat houdt in dat er tussen mensen verschillen bestaan in de genstructuur. Een deel van deze variatie heeft geen gevolgen voor het functioneren van het gen. In andere gevallen is er wel degelijk een effect. De voortgang in het genetisch onderzoek van ziekten bij de mens is de afgelopen jaren enorm geweest. Vijftien jaar geleden waren nog maar enkele ziektegenen bij de mens bekend. Inmiddels is van meer dan 1.000 erfelijke ziekten bij de mens het gen geïdentificeerd. De achter ons liggende periode was vooral een zoektocht om nieuwe genen te vinden. Het boek van de genen moest nog worden geschreven. De vóór ons liggende tijd zal de aandacht verschuiven naar het leggen van verbanden tussen de vele genen die nu gecloneerd worden binnen het humane genoomproject en ziekten bij de mens.

De taak van de anthropogenetica als wetenschap ligt in het onderzoeken van de relaties tussen deze variatie in de genen en ziekten bij de mens. Er zijn vele verschillende strategieën die een verband tussen een gen en ziekte kunnen aantonen. De kern blijft daarbij altijd een vergelijking tussen personen met een ziekte en gezonde personen. Het ligt natuurlijk voor de hand om vooral aandacht te besteden aan ziekten die een duidelijk erfelijkheidspatroon hebben volgens de wetten van Mendel. Daar zijn de afgelopen jaren dan ook vele (en vaak spectaculaire) nieuwe vindingen gedaan.

Het is één van de bijzondere kenmerken van de anthropogenetica dat door onderzoek van één familie en soms zelfs van één enkele patiënt, tot fundamentele nieuwe inzichten omtrent ziekte en gezondheid kan worden gekomen. Één enkele patiënt bij wie een deel van chromosoom 5 ontbrak wees de weg naar het gen voor een erfelijke poliepziekte van de darm, polyposis coli. Individuele patiënten bij wie een klein deel van het X-chromosoom ontbrak, vormden de basis voor het vinden van het gen voor de Duchenne spierdystrofie. Hier in Nijmegen werden met een vergelijkbare strategie ziekte-genen voor erfelijke doofheid en blindheid gevonden. Dit onderzoek behoort nog steeds tot de speerpunten van deze afdeling. Een benadering die de komende jaren ons inzicht in de oorzaken van met name de aangeboren afwijkingen zal vergroten is het genetisch onderzoek van zeldzame erfelijke syndromen. Syndromen zijn patronen van meerdere aangeboren afwijkingen met één onderliggende oorzaak. Veel syndromen zijn erfelijk. Onderzoek van deze zeldzame syndromen kan de eerste stap zijn in het begrijpen van het ontstaan van een breed scala van ernstige aangeboren

afwijkingen bij de mens. Een enkel voorbeeld mag dit verduidelijken:

Bij ongeveer 1 op de 3.000 pasgeborenen is de slokdarm bij de geboorte niet goed doorgankelijk. Dit noemt men atresie. Het defect berust op een aanlegstoornis vroeg in de embryonale ontwikkeling. De oorzaken van deze ontwikkelingsstoornis zijn nog volledig onbekend. Op de één of andere manier is bij slokdarm-atresie het programma, dat tijdens de normale embryonale ontwikkeling wordt doorlopen, niet tot een goed einde gebracht. Men kan dan denken aan een verstoring van buitenaf, door geneesmiddelen of door ziekte van de moeder, maar daarvoor zijn tot nu toe eigenlijk in het geheel geen aanwijzingen gevonden. Een andere mogelijkheid is dat er een foutje zit in het genetisch programma dat in de vierde en vijfde week van de embryonale ontwikkeling wordt afgewerkt.

Wij hebben inmiddels in samenwerking met de afdeling kinderchirurgie een familie opgespoord waarin meerdere personen werden geboren met een afsluiting van de slokdarm. Alle personen met een slokdarm-atresie in deze familie hebben eveneens een vliesje tussen de tenen, syndactylie genaamd. De combinatie van slokdarm-atresie en syndactylie van de tenen vormt een zeldzaam erfelijk syndroom. Deze familie gaf ons de mogelijkheid om door genetisch onderzoek vast te stellen op welk chromosoom het gen is gelegen dat de slokdarm-atresie veroorzaakt. Zelfs is er nu een vermoeden precies welke van de 100.000 genen bij de mens de oorzaak is van dit probleem. Het is verbijsterend dat één enkele familie zo de sleutel kan zijn voor een wezenlijke vooruitgang in ons begrip van een ernstige en veel voorkomende aangeboren afwijking bij de mens.

Nog een tweetal voorbeelden uit het recente onderzoek hier in Nijmegen. Een familie met twee verschillende erfelijke oogziekten leidde tot een elegant nieuw model dat het verband tussen gendefect en ziekte verklaart. Een andere familie met een uitwisseling tussen chromosoom 2 en chromosoom 3 was de aanleiding voor een nieuwe verklaring voor het ontstaan van erfelijke nierkanker. Het loont, zeker binnen de anthropogenetica, de moeite om altijd bedacht te blijven op die ene familie of patient die het onderzoek een voldstrekt nieuwe wending kan geven.

#### *Biomoleculaire bioinformatica*

In zijn essay *A Thoughts on research* uit 1967 houdt de grote geneticus Curt Stern ons voor dat niet het wetenschappelijk succes ons enig streven moet zijn. Grote wetenschappelijke doorbraken zijn slechts voor weinigen weggelegd en dan nog vaak maar een enkele keer. Het is de zoektocht zelf die ons als wetenschappers gelukkig moet maken. Daar zit natuurlijk wel wat in. Het is in ieder geval van iemand die zelf veel belangrijk onderzoek deed

wel een troostende gedachte in tijden dat het met het eigen onderzoek niet wil vlotten. Toch blijft overeind dat we bij voorkeur zo snel en efficiënt mogelijk onze onderzoeksvragen oplossen. Hier dient zich de laatste tijd een nieuw probleem aan. Er komen op dit moment in zo'n hoog tempo nieuwe gegevens over genen en hun functies beschikbaar, dat niemand dat ook maar bij benadering allemaal kan lezen, laat staan er nog eens rustig over nadenken. Hoe kiezen we uit de 100.000 genen het handigst net dat ene gen dat de ziekte veroorzaakt die wij bestuderen? In de praktijk doen we dat op allerlei manieren. Stug doorwerken, een goede kennis van de literatuur, contacten met collega's elders (ook wel de clone-by-phone methode genoemd), en een beetje geluk spelen allemaal een rol. Omdat biologische, medische, en genetische kennis is opgeslagen in verschillende databanken, die overigens vaak niet op een zinvolle manier aan elkaar zijn gekoppeld, blijft veel voor ons belangrijke informatie verborgen. Deze verborgen informatie kan zichtbaar worden gemaakt door computerprogramma's die patronen en overeenkomsten herkennen tussen biologische gegevens in verschillende databanken, of ook wel binnen dezelfde databank. Het kiezen van het juiste gen voor een experiment in het laboratorium zal in de toekomst vooral een kwestie van handigheid met de computer zijn. De (moleculair) geneticus van de toekomst zal een groter deel van zijn tijd achter de computer doorbrengen dan in het laboratorium. Met name de eerder genoemde syndromen waarbij meerdere aangeboren afwijkingen betrokken zijn bieden ons nu al een unieke mogelijkheid om op basis van het syndromale patroon met de computer te zoeken bij andere diersoorten naar mutanten met vergelijkbare patronen van afwijkingen, of zelfs rechtstreeks naar het verantwoordelijke gen. Een gen dat selectief in die weefsels tot expressie komt waar ook de afwijkingen bij het syndroom zich voordoen is al meteen een goede kandidaat, nog vóór dat enig laboratorium-experiment is gedaan. Onderzoek van databanken behoort daarom nu al tot de essentiële vaardigheden van de biomoleculair onderzoeker. Ook in het laboratorium zelf worden steeds meer gegevens gegenereerd. Een belangrijke ontwikkeling daarbij is het parallel verrichten van een groot aantal experimenten tegelijk met behulp van de recent ontwikkelde biochip technologie. Deze technologie kent vele toepassingen en we wachten hier in Nijmegen dan ook met spanning op het moment dat een aanvraag om er mee te gaan werken zal worden gehonoreerd. Met de Abiochip@ kunnen in een enkel experiment honderden genen tegelijk worden geanalyseerd. Dat levert zoveel gegevens op dat geavanceerde computerprogramma's nodig zijn om weer orde te scheppen in de door de onderzoeker zelf gecreëerde chaos. Ook hier gaat het om patroonherkenning in biomoleculaire gegevens. Om deze redenen, en ook nog

om andere, is het van groot belang dat aan deze universiteit een sterke afdeling bioinformatica tot stand gebracht wordt.

### *Mendel en Galton*

Gedurende de eerste jaren van deze eeuw bleven met name in Engeland sommigen zeer skeptisch staan tegenover het belang en de algemene geldigheid van Mendels wetten. Het blad *Nature* bijvoorbeeld was in die jaren absoluut niet bereid om artikelen die waren besmet met Mendelisme te publiceren. In februari 1908 was er een bijeenkomst van de Royal Society of Medicine in Londen met als thema "Ade rol van Mendelisme bij ziekten". Hier werd een levendige discussie gevoerd tussen twee scholen, namelijk die van de Mendelians en de Biometristen. De vraag was wie van beiden het bij het rechte eind had voor wat betreft de interpretatie van erfelijke kenmerken bij de mens. De strijd eindigde onbeslist. Naar aanleiding van de discussie die avond stapte één van de aanwezigen naar de statisticus Hardy in Cambridge, die met een eenvoudige formule aantoonde dat de Mendeliaanse visie en de biometrische benadering elkaar niet (zoals werd gedacht) uitsluiten. Biometrie en Mendelisme bleken twee kanten van dezelfde munt. U weet allen wie Mendel was, maar waar kwamen die biometristen eigenlijk vandaan? De biometrische school was vóór 1900 gesticht door Galton, en bestond dus al ruim voordat wetten van Mendel in 1900 werden herontdekt. Galton berekende correlaties tussen ouders en kinderen als maat voor de erfelijkheid van geselecteerde kenmerken. Op basis van deze gegevens kwam Galton tot zijn *Law of ancestral heredity*. Deze hield in, dat kinderen gemiddeld voor de helft op hun ouders lijken, voor een kwart op hun grootouders en zo verder. De biometristen waren in feite niet bijzonder geïnteresseerd in een eenvoudig verklaringsmodel, zoals dat van Mendel. Ze bestudeerden de complexe relaties tussen allerlei meetbare kenmerken van de mens, zoals lengte enerzijds, en erfelijke aanleg anderzijds. Hiertoe ontwikkelden de biometristen nieuwe statistische methoden, met name de regressie (Galton), de chi-kwadraat toets (Pearson) en de Fisher exact test. Zo legden zij in maat en getal vast wat de relaties zijn tussen erfelijke en omgevingsfactoren en verschillende kenmerken (en ziektes) bij de mens. Het was Galton die al in 1869 de termen *Nature* en *Nurture* tegenover elkaar zette<sup>1</sup>. Galton vond dat erfelijkheid een rol speelde bij veel van de kenmerken die hij onderzocht. Hij beschreef de relatie tussen *Nature* en *Nurture* als volgt: "Wanneer de omgevingsfactoren tussen personen niet teveel verschillen, dan is de bijdrage van de natuur (*Nature*)

---

<sup>1</sup>Hij deed dat overigens in een boek over de erfelijkheid van genialiteit. Galton beschouwde zijn familie (hij was een neef van Charles Darwin) als een goed voorbeeld van "hereditary genius"

veel sterker dan die van de omgeving (Nurture)@. Laten we hier eens even bij stil staan. Is hier geen sprake van een open deur? En koos Galton daarmee voor Nature en tegen Nurture, zoals wel eens wordt beweerd? Het punt is natuurlijk dat de variatie tussen personen sterk genetisch bepaald kan zijn terwijl het kenmerk (of de ziekte) voor de populatie als geheel vooral door omgevingsfactoren is bepaald. De lichaamslengte kan hier als voorbeeld dienen.

Variatie in lengte bleek in Galton's studie sterk door erfelijke factoren bepaald. De heritability was 83%. Een duidelijke overwinning van Nature op Nurture zou je zo zeggen. Toch is dat niet het hele verhaal. De gemiddelde lengte (voor mannen) was in Galton's tijd ongeveer 170 centimeter, met een spreiding van 153 tot 188 centimeter. We hoeven alleen maar naar het Nederlands volleybal team te kijken om te zien dat er in de westerse wereld sindsdien het een en ander is veranderd. Anders gezegd, de lengte die Galton onderzocht (en die hij voornamelijk genetisch bepaald vond) is in deze eeuw door veranderde omgevingsfactoren (met name door betere voeding) meer verschoven dan alle genen bij elkaar 100 jaar geleden konden. Wat is nu belangrijker voor iemands lengte: zijn genen of zijn omgeving?

#### *Multifactoriële ziekten*

Aangezien de meeste genen natuurlijke variatie bezitten rijst de vraag of al deze variatie leidt tot ziekten met een duidelijk Mendeliaans patroon van erfelijkheid in de familie. Dat is zeker niet altijd het geval. Sommige variatie in onze genen leidt niet tot ziekte maar tot variatie in een normaal kenmerk zoals oogkleur. Andere genetische variatie heeft zelfs geen enkel voor ons merkbaar effect. Nog weer een ander deel van deze erfelijke variatie leidt op zich zelf niet tot ziekte, maar wel in combinatie met bijkomende factoren. We komen dan op het terrein van de genetische predispositie. Daarvan zijn al enkele voorbeelden bekend en er zullen nog vele volgen. Er is bijvoorbeeld een erfelijke aanleg op chromosoom 5 bij de mens die in belangrijke mate bepalend is voor de ernst en het beloop van tropische infectieziekten als malaria en schistosomiasis. Personen met de ene variant van chromosoom 5 worden minder ernstig ziek dan personen met de andere uitgave van chromosoom 5. Welk gen (of genen) hiervoor verantwoordelijk is, is nog niet bekend. Een ander voorbeeld. Er is een genetische variant van een receptorgen op witte bloedcellen die de vatbaarheid voor infectie met het humane immunodeficientie virus sterk vermindert. Personen met deze genetische variant zijn vrijwel resistent tegen infectie met HIV. Infectie is dus niet alleen een kwestie van het virus, de bacterie of de parasiet, maar ook heel nadrukkelijk van de individuele vatbaarheid. Ook sommige reacties op geneesmiddelen zijn genetisch bepaald.



Personen met een bepaalde mutatie in het mitochondrieel 12S-rRNA gen kunnen bij infecties beter niet met het antibioticum streptomycine behandeld worden omdat er anders bij hen blijvende gehoorbeschadiging optreedt. Personen met de aanleg voor acute porfyrie hebben vaak geen enkel ziekteverschijnsel, maar kunnen op een veelheid van medicijnen reageren met een acute crisis met onder andere buikpijn, psychische en neurologische verschijnselen. Het vinden van de genen die dit soort erfelijke overgevoeligheid (of ongevoeligheid) voor bepaalde geneesmiddelen veroorzaakt zal hopelijk leiden tot een accurater en gericht voorschrijven van geneesmiddelen. Ook dit is een belangrijke en nuttige toepassing van de kennis die voortkomt uit het humane genoomproject.

Samengevat zijn er een groot aantal genetische factoren die niet op zichzelf tot ziekte leiden, maar alleen in een bepaalde context, met andere genen of met specifieke omgevingsfactoren. Deze stelling kun je ook omdraaien: Voor veel van wat ons overkomt geldt dat er zowel sprake is van genetische vatbaarheid als van niet-genetische uitlokkende factoren. Soms zijn de omgevingsfactoren het meest belangrijk en soms de genetische factoren. Vaak is het onderscheid niet zinvol te maken. In de meeste gevallen blijft de vraag Nature of Nurture dus onbeantwoord en is het zelfs niet bijzonder zinvol om de vraag te stellen. Dat doet niet af aan de noodzaak om de genetische factoren die een rol spelen bij multifactoriële ziekten te onderzoeken. De opzet van het onderzoek en de analyses van de resultaten zijn daarbij noodzakelijkerwijs aanmerkelijk complexer dan bij de monogene ziekten die de wetten van Mendel volgen. Met wat goede wil kunnen we dit zien als de wraak van de biometristen. Jarenlang hebben ze soms hoofdschuddend toegezien hoe de genen-jagers ziektegenen opspoorde zonder eens een behoorlijke som te maken, en zonder zich af te vragen of de werkelijkheid niet wat complexer in elkaar zat. Voor het onderzoek van multifactoriële ziekten met hun complexe interacties tussen genetische en omgevingsfactoren is statistische en methodologische striktheid echter onontbeerlijk. De rekenaars zullen hun gelijk nog halen.

In tegenstelling tot de stamboom-onderzoeken die het onderzoek aan monogene Mendeliaans overervende ziekten kenmerkt, wordt voor het onderzoek van multifactorieel erfelijke ziekten gewerkt met vergelijkingen tussen populaties. Dit leidt tot schaalvergroting, aangezien nu in plaats van enkele tientallen vaak honderden patiënten moeten worden onderzocht. Het aantal testen dat moet worden uitgevoerd wordt daardoor veel groter, en daardoor ook de hoeveelheid gegevens die moet worden geanalyseerd. Wanneer geen enkel idee bestaat over de genetische oorzaken van de te bestuderen multifactoriële ziekte is het noodzakelijk het volledige DNA steeksproefsgewijs te

onderzoeken met een zogenaamde genomscan. De hoeveelheid gegevens die dan moet worden gegenereerd (en geanalyseerd) om ziektegenen op te sporen is gigantisch. Als illustratie hier mag gelden het IJslandse bedrijf deCODE genetics dat met steun van een groot farmaceutisch bedrijf genetisch onderzoek wil doen naar ziekten als astma en kanker. Ze willen daarvoor beschikken over de medische gegevens en het DNA van alle 270.000 inwoners van het land. Het IJslands parlement is inmiddels accoord. Dit zijn fascinerende ontwikkelingen, vooral door hun omvang en de grote hoeveelheden geld die er mee gemoeid zijn. Op IJsland gaat het om een totaalbedrag van meer dan 200 miljoen euro. Hoewel we ook in Nijmegen willen werken aan multifactoriële ziekten zullen we dat op een iets andere schaal gaan doen, met een andere strategie. Binnen de afdeling Anthropogenetica is onlangs de onderzoeksgroep multifactoriële ziekten van start gegaan. Deze groep zal zich voornamelijk richten op het gericht toetsen van hypothesen over de te bestuderen problemen, de zogenaamde kandidaat-gen benadering. Zo wordt in deze onderzoeksgroep de komende tijd onderzoek gedaan aan de rol van de stofwisseling van inositol en zink bij het ontstaan van aangeboren afwijkingen van de neurale buis, met name open rug en open schedel. Er zijn binnen het onderzoeksveld van de multifactoriële aandoeningen veel mogelijkheden om onderzoek te doen, dat we steeds zullen moeten bezien waar de beste mogelijkheden liggen. Bij deze keuzes speelt de beschikbaarheid van goed klinisch gekarakteriseerd patiëntenmateriaal een belangrijke rol. De onderzoeksgroep multifactoriële ziekten zal in de komende tijd behalve aan neuraalbuidefecten in ieder geval ook werken aan aneurysma van de aorta, aan schizis, aan dyslexie en aan de genetisch basis van menselijk karakter en gedrag.

#### *Genetica in het ziekenhuis*

Door de voortgang in het genetisch onderzoek ontstaan niet alleen nieuwe inzichten in erfelijke ziekten, maar ook in vele multifactoriële ziekten en problemen die we nu als niet erfelijk of als een beetje erfelijk beschouwen. Suikerziekte, kanker, hart- en vaatziekten, noem ze maar op. In zekere zin wordt de hele geneeskunde het terrein van de geneticus. Om dit te kunnen volgen zal iedere medicus ten minste ten dele een geneticus moeten worden. Dat vraagt om bijscholing en nascholing. Die zal er ongetwijfeld komen. Het belang van een goed inzicht in nieuwe genetische onderzoekstechnieken is zo groot, dat ik er niet aan twijfel dat de meeste artsen zich deze kennis op de één of andere wijze eigen zullen maken. Daar waar genetische vragen een belangrijke rol spelen, maar de orgaanspecialist niet over voldoende genetische expertise beschikt, kan in plaats van verwijzing worden gekozen voor gezamenlijke gesprekken. Daarvan zijn er in

dit ziekenhuis inmiddels al vele. Ik noem hier als voorbeeld de spreekuren voor erfelijke huidziekten, voor het syndroom van Marfan, voor erfelijke hersenziekten, en sinds kort de polikliniek familiare tumoren. Gezamenlijke spreekuren hebben met name zin bij die ziekten waar genetisch onderzoek al in de diagnostische fase een belangrijke rol speelt.

Maar niet alleen voor artsen in het ziekenhuis en de poliklinieken wordt genetische informatie steeds belangrijker. Over enkele jaren zal het onderzoek van genetisch materiaal binnen elk diagnostisch ziekenhuislaboratorium een rol spelen. Moleculaire diagnostiek is nu al van groot belang in de pathologie en de hematologie. Het gaat daarbij overigens in het algemeen om verworven -dus niet erfelijke- afwijkingen in het DNA. In de microbiologie wordt veel gebruik gemaakt van DNA-onderzoek om verschillende microorganismen te kunnen onderscheiden. De rol van de moleculaire diagnostiek zal de komende tijd alleen maar verder toenemen. Daarbij is er vanwege overlap van technieken of juist vanwege specialisatie binnen één van de laboratoria regelmatig aanleiding tot samenwerking en overleg. De in dit ziekenhuis bestaande brede werkgroep moleculaire tumordiagnostiek is hiervan een goed voorbeeld evenals het gezamenlijk laboratorium tumorgenetica van de afdelingen Pathologie en Anthropogenetica. Naast deze diagnostische DNA-onderzoeken, die niet op erfelijkheid zijn gericht bestaan er diagnostische onderzoeken van DNA en chromosomen waar erfelijkheid wel een belangrijk deel van de vraagstelling is. Dit diagnostisch onderzoek van erfelijke ziekten, waarin inbegrepen de erfelijke stofwisselingsziekten, is de opgave van de Klinisch Genetische Centra, waarvan we er zeven in Nederland hebben. De kracht van de Klinisch Genetische Centra ligt in de bundeling van kennis. Dit is van bijzonder belang bij erfelijke ziekten waarbij het immers gaat om de persoon in de context van zijn familie. Een genetische diagnose heeft niet alleen gevolgen voor de patient zelf, maar ook voor broers en zusters. Vaak heeft een genetische diagnose gevolgen voor keuzes omtrent het krijgen van kinderen, inclusief het doen van prenatale diagnostiek. Het beschikbaar komen van DNA-testen betekent bovendien dat voor een steeds groter aantal ziekten een voorspelling kan worden gedaan bij iemand die op dat moment gezond is, maar later de ziekte zeer waarschijnlijk zal krijgen. Dit geldt nu al voor sommige vormen van kanker, van dementie, van blindheid en van doofheid. Vraagt U zich maar eens af of, en zo ja op welke van deze ziekten U getest zou willen worden. Het laten doen van een voorspellend DNA-onderzoek bij een gezonde persoon dient steeds vooraf te worden gegaan door goede voorlichting, en soms door een periode van bezinning. Personen die daarna weloverwogen voor een voorspellende test kiezen blijken in het algemeen in

staat om de uitslag op een goede manier te verwerken. Sommigen hebben daarbij intensieve begeleiding en ondersteuning nodig. Anderen weinig of geen. Dat blijkt vanzelf. Waar het me om gaat is dat begeleiding en ondersteuning voor handen moeten zijn op de momenten dat dat nodig is. Een laboratorium dat een genetische test aanbiedt neemt samen met de aanvragend arts de verantwoordelijkheid dat ook de interpretatie van de uitslag, counseling, begeleiding en familieonderzoek adequaat verzorgd zullen worden. Voor genetisch diagnostisch onderzoek geldt naar mijn mening dat de kwaliteit van voorlichting en begeleiding van tenminste even groot belang zijn als de kwaliteit van de test zelf. Wanneer een algemeen ziekenhuis-laboratorium laat weten het BRCA1 borstkanker-gen te kunnen onderzoeken, zoals onlangs gebeurde, dan is dat geen nieuws. Iedere afgestudeerde bioloog heeft daar in principe de basisvaardigheden voor. De vraag is echter of de test wordt aangeboden inclusief de waarborgen er omheen die de patiënten en hun familieleden terecht van ons eisen. Zoals altijd in de geneeskunde is het stellen van de juiste indicatie en de interpretatie van het diagnostisch gegeven in het totale beeld van de patient, en in dit geval ook van de familie, het verschil tussen een goede en een slechte test.

Moet dan zonder uitzondering al het diagnostisch DNA-onderzoek binnen het laboratorium DNA-diagnostiek van de afdeling Anthropogenetica gebeuren? Dat is natuurlijk niet nodig. Met name DNA-testen voor bekende predisponerende genetische factoren bij multifactoriële ziekten kunnen heel goed binnen een algemeen diagnostisch laboratorium plaatsvinden. Het gaat dan om genetische testen waarvan de uitslag een bijdrage levert aan diagnosestelling en beleid voor de patient zelf, maar waarvan de uitslag geen directe gevolgen heeft voor zijn kinderen en verdere familie. Deze genetische testen zijn daarbij in het algemeen simpeler en makkelijker te automatiseren dan de vaak complexe mutatie-detectie bij monogeen erfelijke ziekten. De toekomstige diagnostiek van individuele risicofactoren voor multifactoriële ziekten kan met goede afspraken prima in een netwerk van verschillende laboratoria plaatsvinden. Het diagnostisch onderzoek van monogeen erfelijke ziekten daarentegen dient binnen de diagnostisch laboratoria van het Klinisch Genetisch Centrum blijven.

*De toekomst van het klinisch genetisch centrum in het AZN*  
Het Klinisch Genetisch Centrum Nijmegen is een samenwerking tussen de afdelingen Anthropogenetica, Kindergeneeskunde, Gynaecologie/Obstetrie, en Neurologie, die tesamen zorg dragen voor erfelijkheidsadviesing, onderzoek naar erfelijke stofwisselingsziekten, chromosomenonderzoek, DNA-diagnostiek, en prenatale diagnostiek. De hiervoor geschetste ontwikkelingen binnen

het humane genoomproject zullen er toe leiden dat deze activiteiten nog meer geïntegreerd kunnen gaan worden. Nu al wordt bij het onderzoek van erfelijke stofwisselingsziekten vaak DNA-onderzoek gedaan, en gebruikt het DNA-diagnostiek laboratorium enkele testen op eiwit-niveau. Verdere samenwerking, en het gebruik maken van elkaars expertise, kan nog veel moois opleveren. Het is daarom gelukkig dat de diagnostische laboratoria binnen het KGCN in de nieuwbouw allemaal naast elkaar gehuisvest zullen worden.

Er is in mijn visie wel wat voor te zeggen om in het binnenkort nieuw te schrijven ziekenhuis-beleidsplan het thema genetische en metabole ziekten in een van de topcentra te laten terugkomen. Verschillende afdelingen buiten het Klinisch Genetisch Centrum hebben een speerpunt in hun patientenzorg of in hun klinisch wetenschappelijk onderzoek dat gericht is op erfelijke ziekten. De activiteiten binnen het Klinisch Genetisch Centrum Nijmegen zijn samen met deze andere genetisch, moleculair en metabool gerichte onderdelen van de patientenzorg te beschouwen als de ziekenhuis-variant van het eerder genoemde Nijmeegs Centrum voor Moleculaire Levenswetenschappen. Met een topcentrum voor genetische en metabole ziekten in het Academisch Ziekenhuis, naast een sterk fundamenteel onderzoekscentrum voor AMolecular Life Sciences@ in het research-gebouw wordt opnieuw gekozen voor synergie.

#### *Mendel of Biometrie?*

Het fundamentele onderscheid tussen het erfelijkheidsmodel van en de biometrische benadering van Galton en zijn navolgers bleek al in het begin van deze eeuw niet te handhaven. Vrijwel alle monogene ziekten zijn op één of andere manier in hun expressie beïnvloed door modificerende genen of door de omgeving. Ook worden nu de individuele genen die bijdragen aan de complexe multifactoriële ziekten als kanker, hart- en vaatziekten en dementie stuk voor stuk geïdentificeerd. In de Anthropogenetica als wetenschap is het al lang niet meer mogelijk om een strikte keuze te maken tussen mendeliaans of multifactorieel genetisch onderzoek. We zullen beide moeten doen.

In de medische praktijk van de klinische genetica en de genetische laboratorium-diagnostiek liggen de zaken duidelijk anders. Hier geldt, dat de multifactoriële genetische diagnostiek waar dat maar mogelijk is onderdeel zal moeten zijn van het normale medisch diagnostisch proces. Elke dokter zal daar zoveel mogelijk zijn eigen geneticus moeten zijn. Monogene ziekten die belangrijke consequenties hebben op het gebied van de erfelijkheid, prenatale of presymptomatische diagnostiek dienen echter integraal benaderd te worden binnen de Klinisch Genetische Centra.

*Tot slot*

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik enkele personen en instanties noemen aan wie ik veel te danken heb, of van wie ik hoop dat ik ze in de toekomst dankbaar zal worden.

De besturen van de Katholieke Universiteit Nijmegen, van de Faculteit der Medische Wetenschappen, en van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Mijn voorganger op deze leerstoel, professor Ropers, bouwde deze afdeling in 14 jaar met veel aandacht voor de integratie van klinische en wetenschappelijke taken. Hooggeleerde Ropers, beste Hilger.

Ik geloof dat de goede samenwerking tussen klinische genetica, diagnostische laboratoria en wetenschappelijke laboratoria binnen onze afdeling gezien mag worden als één van je belangrijkste prestaties. Het is verheugend om te zien dat in de nieuwbouw deze integratie ook in de ruimtelijke verhoudingen is uitgedrukt. Ik ben blij dat je parttime aanstelling in Nijmegen betekent dat we de mogelijkheid hebben om de belangrijke samenwerking tussen onze Nijmeegse en Berlijnse instituten verder vorm te geven. Je vertrek naar Berlijn is nog niet volledig. Afscheid van Nijmegen heb je daarom terecht nog niet willen nemen. Misschien dat je voor je vertrek je afkeer van plichtplegingen zult overwinnen en op de valreep alsnog een inaugurele rede zult houden.

Prof. dr. S.J. Geerts. U was het die in 1953 de Anthropogenetica in Nijmegen begon. Het is goed dat U hier vandaag kunt zijn.

Ben Hamel nam na het betreurde overlijden van Ben ter Haar in 1985 de taak op zich mijn opleider te zijn in de klinische genetica. Beste Ben, ik ben je dankbaar. Niet alleen voor je kennis van zaken, maar bovenal voor de onnadrukkelijke manier waarop je mijn soms wilde ideeën aan de werkelijkheid toetste en relativeerde.

Sommigen van U zullen zich hebben afgevraagd waarom ik mij in deze lezing in het geheel niet over de tumorcelgenetica heb uitgelaten. Het antwoord is: Daar ga ik niet over.

Hooggeleerde Geurts van Kessel, beste Ad.

De recente omzetting van je bijzondere leerstoel tumorcelgenetica in een profileringsleerstoel betekent een erkenning van het belang van jouw vakgebied en van je eigen rol daarin. Wanneer over 5 jaar deze profileringsleerstoel in een structurele leerstoel wordt omgezet zal eindelijk de noodzakelijke tweede structurele leerstoel Anthropogenetica een feit zijn.

Beste collega=s van de afdeling Anthropogenetica. We kennen elkaar al wat langer dan vandaag. Ik wist dus wel ongeveer wat mij te wachten stond. Voor mij was deze wetenschap een reden om te solliciteren. Wanneer het ons lukt om ambitie en collegialiteit te blijven verbinden kunnen we nog veel bereiken.

Geachte collega=s van het Nijmeegs Centrum voor Moleculaire Levenswetenschappen. De individuele kwaliteiten zijn er, evenals de bereidheid om samen in de toekomst te investeren. Met deze uitgangsstelling moet toch wel iets heel moois kunnen ontstaan. Ik ben benieuwd.

Dames en heren studenten. Het nieuwe curriculum is een verbetering gebleken, niet alleen voor wat betreft Uw studeerplezier maar even goed voor het plezier van deze docent. Toch slaat mij nog wel eens de schrik om het hart als ik bij tentamens zie waartoe onze gezamenlijke inspanningen hebben geleid. Ik zal mij ervoor blijven inzetten om de kloof tussen dat wat wij U willen leren, en dat wat U mee naar huis neemt verder te verkleinen.

Mijn ouders, mijn gezin, en mijn familie wil ik graag op een andere manier toespreken dan vanachter het katheders. Wij spreken elkaar nog nader.

Ik dank U allen voor Uw aandacht.  
Ik heb gezegd.