

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

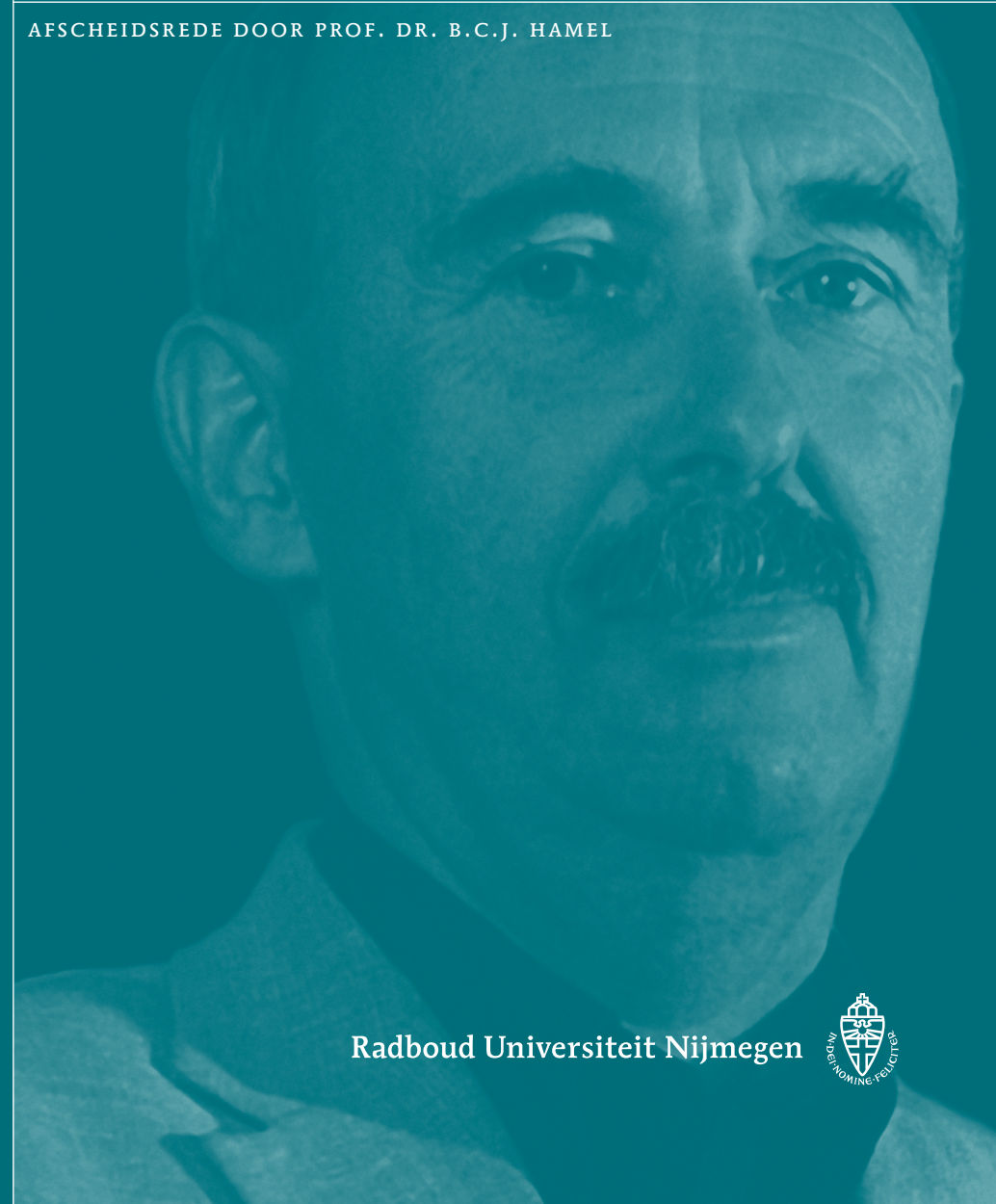
For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/83286>

Please be advised that this information was generated on 2020-11-26 and may be subject to change.

Klinische genetica in perspectief

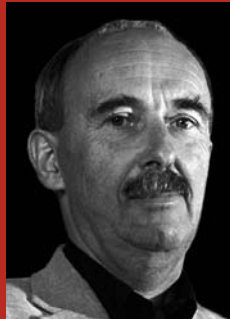
AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. B.C.J. HAMEL



Radboud Universiteit Nijmegen



AFSCHEIDSREDE PROF. DR. B.J.C. HAMEL



De ontwikkelingen in de klinische genetica volgen elkaar in hoog tempo op. Nieuwe technieken maken het mogelijk om steeds meer genetische afwijkingen met steeds meer zekerheid te kunnen vaststellen. De vraag blijft echter telkens: wat heeft zo'n afwijking te betekenen? Ben Hamel schetst bij zijn afscheid als

hoogleraar Klinische genetica, in het bijzonder van erfelijke verstandelijke handicaps een beeld van een vakgebied dat zindert van de activiteit. Maar onder die omstandigheden, misschien wel juist onder die omstandigheden, blijft het van belang dat genetici beide benen op de grond houden, hun aandacht gericht houden op de patiënt en diens belangen, en voorbereid zijn op een toekomst waar meer mogelijkheden ook meer vragen oproepen – van patiënten, aan hun artsen.

Prof. dr. B.C.J. (Ben) Hamel (1944) is sinds 2004 hoogleraar Klinische genetica, in het bijzonder van erfelijke verstandelijke handicaps aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Ben Hamel specialiseerde zich in de kindergeneeskunde en klinische genetica. Sinds 1986 is hij hoofd van de sectie klinische genetica van de afdeling antropogenetica. Hamel hield zich bezig met patiëntenzorg in de vorm van erfelijkheidsadviesing en diagnostiek van erfelijke en aangeboren afwijkingen, met wetenschappelijk onderzoek naar geslachtsgebonden geestelijke handicaps (X-gebonden mentale retardatie) en met onderwijs.

KLINISCHE GENETICA IN PERSPECTIEF

Klinische genetica in perspectief

Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar Klinische genetica, in het bijzonder van erfelijke verstandelijke handicaps aan het UMC St Radboud/ de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 3 april 2009

door prof. dr. B.C.J. Hamel

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-9024312-2

© Prof. dr. B.C.J. Hamel, Nijmegen, 2009

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,
Lieve en beste familie, vrienden, vriendinnen en collegae,*

Enkele weken geleden zei een van onze arts-assistenten naar aanleiding van een bepaalde verwijzing: wij hebben hier niets te bieden. Zij bedoelde daarmee te zeggen dat er geen laboratoriumtest is die de verwijsdiagnose zou kunnen bewijzen, laat staan dat bij kinderen, broers of zussen, kortom verwanten van degene met de betreffende aandoening iets zou kunnen worden aangetoond.

Dat deed mij terug denken aan mijn start in oktober 1981 bij wat toen nog heette de werkgroep erfelijkheidsadviezen van de afdeling Kindergeneeskunde, onder leiding van de kinderarts Ben ter Haar. Met enige overdrijving zou je kunnen zeggen dat wat nu een uitzondering is, toen de regel was. Wat konden wij aantonen? Met de microscoop zichtbare afwijkingen in aantal of vorm aan de chromosomen en een behoorlijk aantal erfelijke stofwisselingsziekten. En dat konden wij ook prenataal vaststellen en daarvoor verwezen wij onze patiënten toen nog naar Rotterdam. Van moleculaire diagnostiek was nog geen sprake: het woord DNA werd spaarzaam gebruikt en altijd met ontzag en eerbied uitgesproken. Maar hadden wij ook niets te bieden? Zeker wel: klinische diagnostiek en daarop gebaseerde erfelijkheidsadvisering – dat gebeurt nu ook nog. Wel was het echter vaak frustrerend dat er geen mogelijkheid bestond om onderzoek te doen tijdens de zwangerschap bij ernstige erfelijke aandoeningen als spinale spieratrofie of taaislijmziekte, terwijl bij de geslachtsgebonden erfelijke en dus alleen bij jongens voorkomende Duchenne spierdystrofie soms gekozen werd voor prenatale diagnostiek op geslacht – dat wil zeggen afbreken van mannelijke zwangerschappen – wetend dat de helft van hen niet aangedaan zou zijn. Toch hadden wij toen niet het gevoel niets te bieden te hebben. Aan de criteria van goede erfelijkheidsadvisering¹, zoals relevante en objectieve informatie-overdracht, non-directiviteit (tenzij ongepast), steun bij besluitvorming waar nodig en gevoel voor de ethische, psychologische en maatschappelijke aspecten, voldeden wij toen ook. Maar er is wel ongelooflijk veel veranderd sindsdien.

Tijdens het verdere college wilde ik het met u hebben over twee ontwikkelingen binnen het vakgebied van de genetica:

- het genetisch-diagnostisch proces van de mentale retardatie en de implicaties daarvan nu en in de nabije toekomst. Ik beperk mij daarbij tot de genoomwijde diagnostiek.
- de op het individu toegesneden voorspellende en preventieve geneeskunde (genomic, personalized medicine). Niet dat wij daar nu al echt mee te maken hebben, maar dat gaat wel veranderen.

En ik zal hier en daar kleine uitstapjes maken. Vanwege de aanwezigheid van niet-Nederlands sprekenden in de zaal gebruik ik waar mogelijk Engels in mijn dia's, er van uitgaande dat de Nederlands sprekenden daar geen moeite mee hebben. Anders vraagt u uw buurman/buurvrouw maar even.

*Zoals ieder jaar is ook 2009 gewijd aan personen of zaken. Het is 550 jaar geleden dat Adrianus VI werd geboren en 500 jaar geleden Calvijn. Händel stierf 250 jaar geleden en Haydn 200 geleden. Ook is het het jaar van de sterrenkunde (in 1609 deed Galilei zijn eerste waarneming) en van de tradities (als dat maar geen traditie wordt), maar het is natuurlijk vooral het jaar van Charles Darwin, die 200 jaar geleden werd geboren en 150 jaar geleden zijn *On the origin of species* publiceerde. Een man van enorm gewicht over wie men nog niet is uitgepraat. Ons eigen universiteitsblad *Vox* wijdde er een nummer aan (12 februari 2009), evenals de *Groene Amsterdammer* (9 januari 2009) en de *Lancet* gaf een alleraardigste boekje uit (*Darwin's gifts*, december 2008), waarin veel disciplines hun licht over hem laten schijnen. Behalve een uiterst bescheiden tentoonstelling in het Huygensgebouw, die vorige week al weer afliep, wordt er in Nijmegen van dit Darwinjaar voor zover ik kon nagaan, niet veel werk gemaakt, al zit de agenda van onze wetenschapsfilosoof Chris Buskes er kennelijk wel helemaal vol door. Over Darwin ga ik het verder niet hebben op een curieus feitje na, uit het *Lancet*-boekje: hij heeft toen hij in Cambridge studeerde - na in Edinburgh gestopt te zijn met geneeskunde - met anderen het *Veelvraat Genootschap* ('*Glutton club*') opgericht; dat zich wijdde aan de consumptie van '*birds and beasts which were before unknown to the human palate*', een merkwaardige hobby voor een evolutionair-bioloog in wording!*

Voor ik aan mijn eerste onderwerp begin, eerst een korte inleiding.

Erfelijke aandoeningen kunnen grofweg gerangschikt worden in vier groepen:

1. chromosomale aandoeningen, zoals Downsyndroom en 4p-syndroom (Wolf-Hirschhornsyndroom).
2. genomische aandoeningen, zoals 17q21.31-syndroom (zie later).
3. monogene aandoeningen, zoals Ter Haar-syndroom (zie later), taaislijmziekte, Marfansyndroom, fragiele X-syndroom, Leber hereditaire opticusneuropathie.
4. multifactoriële aandoeningen
 - a. aangeboren afwijkingen, zoals open rug, gespleten lip en/of verhemelte, aangeboren hartafwijkingen
 - b. veelal later in het leven optredende, veel voorkomende aandoeningen, zoals suikerziekte, hart- en vaataandoeningen, schizofrenie, ziekte van Crohn, Alzheimer, kanker, astma, reuma.

Ik ga het voornamelijk hebben over groep 2 en 4b.

Wat wordt met genomewijd onderzoek bedoeld? Het tegenovergestelde is gericht onderzoek. In het algemeen wordt in antwoord op de vraag 'wat is de oorzaak van de mentale retardatie?', genomewijd onderzoek ingezet, als je geen idee hebt wat de oorzaak zou kunnen zijn. Er wordt dan gekozen voor methoden waarbij al het erfelijk materiaal wordt onderzocht, zoals conventionele karyotypering, moleculaire karyotypering of - in de nabije toekomst - *whole genome sequencing*, waarbij het genoom base voor base in kaart wordt gebracht. Is er wel een goed idee over wat de oorzaak zou kunnen zijn, dan

Table 1. Changes in Cytogenetic Technology over Decades.^a

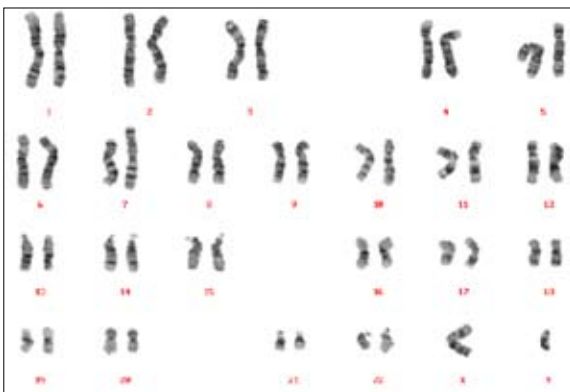
Category	1960s	1970s	1980s	1990s	2000s
Technology	Prebanding cytogenetics	Banding techniques	High-resolution banding	FISH	Cytogenetic arrays
Resolution	10–20 Mb	5–10 Mb	3–5 Mb	100 kb†	50–500 kb
Known phenotype found to have a specific genotypic basis	Down's syndrome Klinefelter's syndrome Turner's syndrome		Prader-Willi syndrome Miller-Dieker syndrome DiGeorge syndrome	Williams' syndrome	
Known genotype found to have a specific phenotypic manifestation	Trisomy 18 Trisomy 13 5p- 4p-	WAGR syndrome Jacobsen's syndrome	Smith-Magenis syndrome	1p36 22q13	17q21.3

^a FISH denotes fluorescence in situ hybridization, and WAGR Wilms' tumor, aniridia, genitourinary abnormalities, and mental retardation.
[†] In clinical cytogenetics, FISH has a resolution of approximately 100 kb but is limited to a targeted approach involving individual genomic clones, as compared with the genomewide assessment achievable through cytogenetic arrays (equivalent to thousands of FISH probes).

Tabel 1. Verandering in de cytogenetische technieken²

ligt gerichte diagnostiek voor de hand en wordt slechts een klein deel van het erfelijk materiaal onderzocht, zoals FISH voor de goed herkenbare syndromen met een bekende microdeletie, maar vooral mutatieanalyse van afzonderlijke genen, zoals dat op grote schaal gebeurt in de sectie DNA diagnostiek van onze afdeling, of voor aandoeningen waarbij de oorzaak in één van een aantal genen kan liggen (genetisch heterogene aandoeningen), zoals het Ushersyndroom of mitochondriële aandoeningen met de Usher- of mito-chip (alleen de reeds bekende mutaties) en in de nabije toekomst resequencing (bekende en nieuwe mutaties).

Pas in 1959 werd de eerste chromosomale diagnose gesteld (namelijk trisomie 21 = Downsyndroom), nadat in 1956 werd vastgesteld dat de mens 46 chromosomen heeft en geen 48 zoals tot dan toe werd gedacht. Je kunt zeggen dat vanaf 1960 iedere decade zijn stap voorwaarts heeft gekend² (tabel 1): vanaf 1970 de bandering, 1980 de hogere-



Figuur 1. Conventionele karyotypering: 46, XY, dup(7)(p21p13)

resolutiebandering, 1990 de FISH techniek (meer een gerichte techniek dan een genomewijde) en vanaf 2000 de microarrays. Ik ga niet op de technieken in van de array, maar straks wel op wat je er mee kunt. Tot 2000 is er sprake van conventionele, microscopische karyotypering (figuur 1): genomewijd, maar met een lage resolutie – het is een betrekkelijk grove manier van kijken naar het erfelijk



Figuur 2. SNP array met ~ 250.000 meetpunten over het gehele genome

materiaal – en dus leidde het tot relatief weinig diagnoses. Vanaf 2000 doet de array zijn intrede met als gevolg een enorme toename van de resolutie: tussen 1980 en nu met minstens een factor 50! En dus is er ook een hogere diagnostische opbrengst: er worden meer diagnoses gesteld. Deze werkwijze wordt ‘genotype first’ genoemd: na het vinden van de afwijking bij moleculaire karyotypering (het genotype) wordt overgegaan tot het goed in kaart brengen van de uiterlijke verschijnselen (het fenotype). Vervolgens kan in cohorten van patiënten met een vergelijkbaar fenotype gekeken worden of dezelfde afwijking aanwezig is en zo ja, dan kan gekeken worden of het ook een herkenbaar fenotype is. Is dat het geval dan is er een syndroom geboren. Deze hogeresolutietechnieken hebben ook duidelijk gemaakt dat er in het erfelijk materiaal een enorme variatie bestaat tussen gezonde individuen. Deze variatie speelt zich af op het niveau van de afzonderlijke basen (single nucleotides), maar ook op grotere verdubbelde stukken DNA (duplicaties) en zelfs op het niveau van ontbrekende stukken DNA (deleties). De huidige in de diagnostiek gebruikte array maakt gebruik van de variatie op het niveau van de afzonderlijke basen: single nucleotide polymorphisms, afgekort SNP (uit te spreken als ‘snip’). Er wordt gesproken van moleculaire karyotypering of moleculaire cytogenetica. Wat kun je er mee? Vaststellen of er sprake is van een teveel (microduplicatie) of een te weinig (microdeletie) aan erfelijk materiaal (DNA). Omdat het erfelijk materiaal steeds in tweevoud aanwezig is en in enkelvoud wat betreft het X en Y chromosoom bij de man, wordt ook gezegd dat er veranderingen in het aantal kopieën worden opgespoord (*copy number variations; CNV’s*). Dat betekent ook dat afwijkingen waarbij het aantal kopieën niet verandert, zoals gebalanceerde chromosoomtranslocaties, waarbij delen erfelijk materiaal zijn uitgewisseld zonder dat er iets te veel of te weinig is, niet worden opgespoord. In het algemeen is dat niet zo erg.

De thans in de diagnostiek gebruikte SNP-array bevat ongeveer 250.000 meetpunten (figuur 2). Vrijwel altijd vind je bij een met de SNP-array onderzochte persoon meerdere afwijkingen. De vraag is dan natuurlijk welke relevant zijn en welke niet.

Ter beantwoording van die vraag wordt een protocol afgewerkt waarbij onder andere argumenten voor relevantie zijn:

- afwezigheid bij de gezonde ouders en dus nieuw ontstaan (de novo).
- afwezigheid in controles.
- niet bekend zijn als een normale variant (<http://projects.tcag.ca/variation>).
- bekend zijn in literatuur of databestanden (Pubmed, www.ecaruca.net; <https://decipher.sanger.ac.uk>) met een vergelijkbaar patroon aan kenmerken.
- aanwezigheid in de deletie of duplicatie van een dosisafhankelijk gen dat indien gemuteerd mentale retardatie veroorzaakt.
- de grootte van de afwijking en de hoeveelheid genen daarin.

Dit onderscheid maken tussen relevante en niet-relevante afwijkingen, is de moeilijkste en meest tijdrovende stap in het proces. De meeste afwijkingen blijken op die manier als hoogst waarschijnlijk niet-relevant bestempeld te kunnen worden. Onderzoek met bijdragen van klinisch genetici, cytogenetici, moleculair genetici, bioinformatici en analisten heeft veel kennis opgeleverd op dit terrein en ook nieuwe genomische syndromen. Een fraai voorbeeld daarvan is het 17q21.31-microdeletiesyndroom, zoals in 2006 beschreven door David Koolen in *Nature Genetics*³, tegelijk met twee andere publicaties daarover, en twee jaar later gevolgd door een publicatie⁴ met 22 patiënten (en 47 auteurs), waarin met name de klinische verschijnselen goed in kaart gebracht werden. In beide publicaties was Bert de Vries de laatste auteur (voor niet-ingewijden: dat is de plaats voor de hoofdonderzoeker). Vele nieuwe beelden zijn beschreven en Nijmegen heeft daar een belangrijke bijdrage aan geleverd. In het onderzoek blijft het natuurlijk niet bij de beschrijving van nieuwe syndromen, maar gaat het om het vinden van betrokken genen en daar zijn het vinden van mutaties in het EHTM1-gen als verantwoordelijk voor de verschijnselen van het 9q34 deletiesyndroom door Tjitske Kleefstra⁵ en mutaties in het CHD7-gen in wat tot dan toe bekend stond als de CHARGE-associatie door Lisenka Vissers⁶ mooie voorbeelden van.

Is de rol van de klinisch geneticus nu teruggebracht tot het invullen van het aanvraagformulier en als er iets gevonden wordt de patiënt nog eens goed nakijken en naar vergelijkbare gevallen zoeken, dus een soort rol achteraf? Nee, zeker niet, hij/zij kan wel degelijk mede richting geven aan de interpretatie van het gevonden SNP-profiel als het vooraf goed in kaart gebrachte fenotype extra aandacht voor een bepaalde genomische regio rechtvaardigt, bijvoorbeeld ter opsporing van een kleinere deletie dan tot dan toe bekend (aangenomen dat de genomische architectuur dat mogelijk maakt) met als mogelijk positief gevolg dat het identificeren van het betrokken gen aanzienlijk vereenvoudigd wordt.

Geneeskunde is een breed vak en niet iedere arts voelt zich even thuis bij dit soort technologisch geweld. De vraag is of we elkaars taal nog wel begrijpen. Daarom wil ik u een citaat uit een brief die ik eind december 2008 van een kinderarts ontving, niet onthouden: ‘...Uitwendig zou hij zaken als Hypericum en citroen kunnen gebruiken om te toniseren. Bij eventueel weer optredende luchtweginfecties kwark als het vooral vochtig is en gember als er beweging in het proces moet komen...’. Een compleet andere wereld lijkt het.

Terug naar de moleculaire karyotypering. Zijn er nog problemen eigenlijk? Ja zeker, meerdere. Niet steeds is het mogelijk de gevonden array-afwijking goed te duiden: is het een onschuldige, normale variant of verklaart het de verschijnselen van de patiënt? Of zit het daar ergens tussenin en levert het een al of niet bescheiden bijdrage aan de verschijnselen van de patiënt? Of levert het een bijdrage aan de aanleg voor iets anders, dat zich mogelijk later zal openbaren? De kennis over dit laatste staat nog in de kinderschoenen en ik kom er bij mijn tweede onderwerp nog op terug. Omdat we in een fase zitten waarin veel gegevens nog verzameld worden, is er nu in de patiëntenzorg vaak een groot gebrek aan kennis over de feitelijke betekenis van gevonden afwijkingen in termen van prognose, comorbiditeit (wat valt er nog meer te verwachten aan problemen?) en dus management. Genoomwijde arrays worden in het buitenland ook gebruikt in de prenatale diagnostiek, nog niet in Nederland, maar dat lijkt een kwestie van tijd. Dan speelt dat gebrek aan kennis nog veel pregnanter. Ik zou er een voorstander van zijn in de prenatale diagnostiek te starten met onderzoek naar die microdeletie-/duplicatiesyndromen waarvan – binnen zekere kaders – wel bekend is wat er de betekenis van is. Ik weet dat klinisch genetici en genetisch consulenten goed zijn in het verhelderen van ingewikkelde zaken, maar voor aanstaande ouders betekent moeten beslissen in onzekerheid een afschuwelijk dilemma.

Postnatale erfelijkheidsadvisering is al ingewikkeld genoeg gezien de vaak zeer wisselende ernst van de gevonden afwijking (variabele expressie) en het feit dat er ook personen zijn met de gevonden afwijking die helemaal niks hebben (incomplete penetrantie), maar dat alles is gesneden koek voor counselors.

Omdat er genoomwijd gekeken wordt, worden er soms afwijkingen gevonden die weliswaar niets met de vraagstelling (wat is de oorzaak van de mentale retardatie of meerdere aangeboren afwijkingen?) te maken hebben, maar wel relevant kunnen zijn. Het is van belang – liefst landelijk – afspraken te maken over wat wel en niet gerapporteerd moet worden.

Het is volstrekt duidelijk dat het antwoord op de geschetste problemen zal moeten komen van goed wetenschappelijk onderzoek. Dat de Nijmeegse Antropogenetica met Joris Veltman en Hans Scheffer als technologieontwikkelaars en de vele andere gekwalificeerde onderzoekers daar een belangrijke bijdrage aan zal blijven leveren, lijdt voor mij geen twijfel.

Een ander punt is dat het goed is ons te realiseren dat we langzaam maar zeker ook in een

gebied terecht aan het komen zijn waar de grens tussen normaal en abnormaal, tussen ziek en gezond, aan het vervagen is. Bevinden we ons dan nog in het medisch domein? Moeten we het ziektebegrip gaan aanpassen? Boeiende vragen, dus tijd voor een goed gesprek daarover, waarbij de bijdrage van patiëntenorganisaties zeer welkom is.

Een voorbeeld van een onverwachte bevinding is een deletie van een deel van de lange arm van chromosoom 13 bij een tienjarig mentaal geretardeerd meisje. In die deletie ligt een borst- en eierstokkankergen. En dat betekent voor haar een hoog risico op borstkanker en een minder hoog risico op eierstokkanker op relatief jonge leeftijd. Dit heeft forse behandelingsconsequenties en het lijkt geen twijfel dat deze bevinding besproken dient te worden met de ouders en op een gegeven moment en op een aangepaste manier met het meisje, maar zo duidelijk liggen de kaarten natuurlijk niet altijd.

Een voorbeeld van een bevinding met een onbekende of op zijn minst onzekere betekenis is de volgende. Bij een mild mentaal geretardeerd veertienjarig meisje wordt een deletie van 15q13.3 gevonden. Familieonderzoek laat zien dat dezelfde deletie ook bij haar vader en twee zussen aanwezig is. In een tweede familie wordt hetzelfde patroon gezien en in de daarop volgende internationale studie⁷ van achttien patiënten met dezelfde of vergelijkbare deletie blijkt het volgende: liefst elf maal is de deletie geërfd van een van de ouders en van de acht ouders met de deletie van wie gegevens beschikbaar zijn, heeft er één een milde mentale retardatie, hebben er drie leerproblemen gehad op school en waren er dus twee volkomen normaal. Van de zeven broers/zussen met de deletie heeft er één een milde mentale retardatie, hadden er vier leerproblemen voor kortere of langere tijd en twee waren volkomen normaal. De fenotypen die tot nu toe beschreven zijn bij deze 15q13.3-deletie^{7,8}, lopen enorm uiteen: patiënten met zeer ernstige mentale retardatie, epilepsie zonder mentale retardatie, schizofrenie, autisme en andere neuropsychiatrische aandoeningen – en deze laatste drie meestal ook zonder mentale retardatie –, en niet-aangedane familieleden van patiënten met een van de bovengenoemde aandoeningen. Zeer opvallend is dat in grote controlegroepen deze deletie niet of nauwelijks (<0,02%) wordt aangetroffen. Dit alles duidt er op dat de 15q13.3-deletie noodzakelijk, maar op zich onvoldoende is voor het ontstaan in die families van de bovengenoemde aandoeningen. Aangezien al deze 15q13.3-deletie-aandoeningen het centrale zenuwstelsel betreffen is het een aantrekkelijke hypothese te veronderstellen dat er iets gemeenschappelijks is in de wijze waarop deze aandoeningen ontstaan, maar ook laat het zien dat er voor eenvoudige modellen geen plaats meer is.

De goede ervaring met moleculaire karyotypering in de afgelopen jaren heeft geleid tot een beleidswijziging. Per 1 januari 2009 wordt voor de indicatie mentale retardatie of multiple aangeboren afwijkingen niet meer conventionele, maar moleculaire karyotypering als eerste onderzoek ingezet. Er mag van worden uitgegaan dat met moleculaire karyotypering in ongeveer 25 procent van de gevallen een oorzakelijke diagnose kan worden gesteld. En dit is nog maar het begin van de technologische ontwikkeling: de volgende generatie array voor diagnostisch gebruik (in de research gebruiken

wij deze al) met 1.800.000 meetpunten staat er aan te komen met weer een toename van de resolutie en dus meer afwijkingen waarvan duidelijk gemaakt dient te worden wat er de betekenis van is. En tegen de tijd dat we dat onder de knie hebben kan het – bij wijze van spreken – allemaal de prullenbak in omdat de volgende techniek, die nu in de research wordt geïntroduceerd, dan bruikbaar zal zijn voor de diagnostiek, namelijk de *whole genome* of *next generation sequencing*, waarbij het genoom op het niveau van de basen in kaart wordt gebracht met dus de – in principe – maximale resolutie en weer de vraag wat betekenis heeft en wat niet. En wederom moet wetenschappelijk onderzoek het antwoord geven op deze en andere vragen.

Ook op het terrein van de monogeen veroorzaakte mentale retardatie is natuurlijk veel vooruitgang geboekt, met name op dat van de X-gebonden⁹. Aardig is dat te illustreren aan de hand van de in mijn proefschrift uit 1999 beschreven families. Van de elf families waarin met koppelingsonderzoek regio's op het X-chromosoom waren gevonden waarin de verantwoordelijke genen moesten liggen, zijn er negen inmiddels opgelost, allemaal door het EUROMRX-consortium, dat belangrijke en succesvolle samenwerkingsverband van Berlijn, Leuven, Parijs, Tours en Nijmegen. De resterende twee zullen ongetwijfeld worden opgelost met behulp van *whole X chromosome sequencing*, waarvoor Arjan de Brouwer het voortouw zal nemen. Opvallend blijven natuurlijk de nog spaarzame resultaten wat betreft de autosomale niet-syndromale mentale retardatie. En dan is daar ineens die publicatie in het *New England Journal of Medicine* van dit jaar¹⁰ met een 3 procent opbrengst in sporadische patiënten met een niet-syndromale mentale retardatie in een kandidaat gen SYNGAP1. Van dat soort resultaten dromen wetenschappers en dokters als je je realiseert dat de opbrengst van analyse van individuele genen – met uitzondering van het fragiele X-syndroomgen – op zijn hoogst 1 procent is en veelal veel lager!

Toepassing van de SNP-array beperkt zich niet tot het opsporen van microdeleties en microduplicaties. Behalve voor genoomwijde associatiestudies, en daar kom ik zo op terug, kan deze ook gebruikt worden voor zogenaamde *homozygosity mapping*: een manier om genen betrokken bij autosomaal recessieve aandoeningen op te sporen – en dat brengt mij bij het volgende uitstapje.

Het doet mij intens plezier dat in Nijmegen nog voor mijn vertrek de oorzaak van het Ter Haar syndroom is gevonden. De redenen zijn dat de veel te vroeg overleden Ben ter Haar mij na aan het hart ligt en het een Nijmeegs syndroom betreft. In 1982 beschreef Ben ter Haar¹¹ een drietal patiënten behorend tot één familie met naar hij toen dacht een bepaalde vorm van het Melnick-Needles syndroom. Ik ben van die publicatie coauteur maar dat was voornamelijk omdat mijn Engels beter was dan dat van Ben. Jaren later zagen Han Brunner en ik op de kindercardiologie een joch met hetzelfde beeld die genealogisch vast bleek te zitten aan de in 1982 door Ben ter Haar beschreven familie. Wij waren er inmiddels van overtuigd dat het geen Melnick-Needles syndroom was en sinds

onze publicatie van 1995¹² heet dit het Ter Haar syndroom, een vrij zeldzaam, autosomaal recessief beeld. Van alle beschreven en een behoorlijk aantal niet-beschreven patiënten en hun ouders beschikken wij over DNA. En dat heeft met behulp van homozygosity mapping door Zafar Iqbal en Hans van Bokhoven geleid tot identificatie van het gen en mutaties daarin in ongeveer de helft van de bij ons bekende patiënten, onder wie alle Nederlandse patiënten en dus ook die uit de publicatie van Ben ter Haar. Hopelijk deelt u mijn vreugde.

Het tweede deel van dit college gaat over genomische, op de persoon toegesneden geneeskunde en wat die belooft. Waar gaat het over? Zoals al eerder aangegeven in de classificatie van erfelijke aandoeningen is er een groep van zogenaamd multifactoriële aandoeningen, waartoe veelvoorkomende ziekten behoren zoals hart- en vaatziekten, Alzheimer, veel vormen van kanker, astma en auto-immuunziekten zoals suikerziekte, reuma en ziekte van Crohn. Deze multifactoriële aandoeningen vinden hun oorzaak in een samenspel van erfelijke en niet-erfelijke factoren. Zo zijn bij hart- en vaatziekten de niet-erfelijke factoren goed bekend: roken, weinig bewegen en vet eten. Maar niet iedereen die rookt, weinig beweegt en vet eet, krijgt hart- en vaatproblemen; kennelijk moet er ook een aanleg voor zijn en die aanleg dat is een veelal complex geheel van erfelijke factoren. Met genomwijde associatiestudies is het mogelijk inzicht te krijgen in die erfelijke factoren en indien succesvol een genomisch profiel op te stellen waarmee iemands genetische risico op een of meerdere multifactoriële aandoeningen kan worden vastgesteld. In het ideale geval geeft dat mogelijkheden om maatregelen te nemen teneinde dat risico omlaag te brengen; om bij het voorbeeld te blijven: niet roken, veel bewegen en gezond eten, al hoeft je voor deze adviezen uiteraard niet eerst je genomisch profiel te laten bepalen. De belofte van *personalized medicine* is voor een belangrijk deel van behandeling over te kunnen schakelen op voorspelling (predictie) en preventie. Farmaco-genetica is een onderdeel van dit alles: wij verschillen in de manier waarop wij geneesmiddelen verstoffwisselen en farmacogenetica kan helpen om op individuele basis en gericht het juiste geneesmiddel te selecteren in de juiste dosering.

In het eerder genoemde Darwinnummer van *Vox* stond ook een artikel (9:16-19, 2009) onder de kop 'Op naar de nieuwe mens' waarin onder anderen de hoogleraren Brunner en Zwart aan het woord kwamen. Han Brunner – zo wordt hem in de mond gelegd, want het staat niet tussen aanhalingstekens – is ervan overtuigd dat we massaal gebruik gaan maken van zo'n persoonlijk DNA-profiel. Niemand minder dan Darwin en zijn *struggle for life* liggen daaraan ten grondslag: in het leven draait het uiteindelijk om competitie. Hub Zwart zegt: 'Op je genoom kun je zien wat je kwetsbare plekken zijn. Met die kennis kun je allerlei degradatieprocessen tegengaan'. Zodat je nog lang en gelukkig kunt leven staat er vervolgens.

En we zijn al zoveel gezonder geworden de laatste tijd. Om dat te illustreren ben ik – naar de geest van de tijd – maar even dicht bij mijzelf gebleven. In de eerste klas van de

RAPPORT

van *Benjamin Hamel*

betreffende het jaar van de
ST. ALDUISSERSCHOOL
in de maand van 1871-72

Verzuimen	72	71	7	Waarschuwing
Wekelijks	3	3	3	<i>Geen</i>
Maand	3	3	3	
Wekelijks	3	3	3	
Maand	3	3	3	
Wekelijks	3	3	3	
Maand	3	3	3	
Wekelijks	3	3	3	
Maand	3	3	3	
Wekelijks	3	3	3	
Maand	3	3	3	
Wekelijks	3	3	3	<i>Geen</i>
Maand	3	3	3	
Wekelijks	3	3	3	
Maand	3	3	3	
Met goed gevolg				
<i>Mijnheer</i>				
<i>Geen</i>				

Figuur 3. Rapport eerste klas lagere school



Figuur 4. De trap des levens (met dank aan Agnes Kortmann-Huysmans)

lagere school heb ik niet minder dan 119 dagen verzuimd (figuur 3) en aan kerkbezoek ben ik dan ook niet toegekomen. In de tweede en derde klas was dat verzuim gemiddeld ook nog steeds 65 dagen. En zie mij nu, blakend van gezondheid, want maar één dag verzuimd in de laatste zeven jaren. De onderwijzer had Darwin ook al begrepen en onderschrijft wat Han Brunner al zei: door nadrukkelijk te vermelden dat ik de tweede van de klas was joeg hij de competitie fors aan. Sterker nog: ik kan mij geen enkele naam uit die klas herinneren, behalve die van nummer één! Die lage cijfers voor schrijven en tekenen, die mij natuurlijk die tweede plaats hebben bezorgd, werden veroorzaakt door mij toen rechtshandig te maken. Met schrijven en tekenen is het ook nooit meer wat geworden.

U kent ongetwijfeld 'de trap des levens' (figuur 4). Duidelijk is dat ik al geruime tijd aan het afdalen ben, dus de heren Brunner en Zwart moeten wel een beetje opschieten om mij (en als het kan ook Anne-Marijke) dat beloofde lange en gelukkige leven te bezorgen.

In tabel 2 staan voorbeelden van bedrijven die nu al testen aanbieden via internet. Er is volop reden om je hier zorgen over te maken. Ik noem een aantal punten dat in dit kader van belang is^{13,14}:

1. Beschikbaarheid van pre- en posttest counseling: goede uitleg vooraf over de zin en onzin van de test en achteraf over de betekenis van de uitslag lijkt een voorwaarde, maar die oorsmeertest mag wel zonder.
2. Klinische validiteit en bruikbaarheid: sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarden van de test zijn cruciaal, worden weinig gebruikt en zijn veel belangrijker dan de relatieve risico's (odds ratios), die altijd wel genoemd worden. En logisch: er moeten ook doeltreffende en doelmatige interventies voorhanden zijn.

3. Kwaliteitsborging: Janssens en collega¹⁵ toonden in 2008 overtuigend aan dat er veel schort aan de wetenschappelijke validering van aangeboden testen door commerciële bedrijven, bijvoorbeeld wat betreft de vereiste statistisch significante associatie. Vaak is een vergunning niet vereist en is ook certificering van de betrokken laboratoria gebrekkig geregeld. Ik ben een tegenstander van onnodige regelgeving, maar hier moet wel iets gebeuren ter bescherming van de consument. Overigens hebben Frankrijk en Zwitserland een verbod uitgevaardigd op dit soort testen, maar vanwege het internet werkt dat natuurlijk maar ten dele.
4. Kennisniveau over de aard van de aangeboden testen van zorgverleners en gebruikers en hoe uitslagen te interpreteren: hoe lager dit niveau is, hoe gevaarlijker het is. Zo blijft het van belang te wijzen op de belangrijke rol van de niet-erfelijke factoren en dat dus een laag genetisch risico geen vrijbrief voor ongezond leven inhoudt.
5. In academia kan de druk tot patenteren en vermarkten (valorisatie) mogelijk leiden tot voortijdige introductie van testen. Hopelijk is dit in ons land nu geen punt, maar een gewaarschuwd mens telt voor twee.
6. Individuele versus volksgezondheidsbelangen: ook een potentiële bron van conflicten, met name indien er economisch veel mee te winnen zou zijn als er niet alleen massaal gebruik gemaakt zou worden van testen, maar ook de interventies consequent worden toegepast. Gaan overheden en/of verzekeraars dan drang of zelfs dwang op ons, burgers, uitoefenen? Het beroepsgeheim zou dan ook wel eens onder druk kunnen komen te staan en het is om deze en andere redenen verheugend dat de Commissie Ethiek het initiatief heeft genomen in het najaar een symposium te wijden aan de positie van het beroepsgeheim in een veranderende wereld.
7. Gebruik in prenatale screening en diagnostiek of pre-implantatie genetische diagnostiek ('embryoselectie'): voorlopig zal daar geen sprake van zijn en dat is maar goed ook. Maar je hoeft ook geen helderziende te zijn om te voorspellen dat de vraag er naar wel ooit gesteld gaat worden. En dan kun je er maar beter op voorbereid zijn.

Soort test	Bedrijven	Aangeboden testen (voorbeelden)
'Whole genome' SNP test	23andMe, Knome, deCODEme, Navigenics	kanker, suikerziekte, Alzheimer, hart- en vaatziekten, aard van oorsmeer
Single- or multiple trait SNP test	DNAdirect, Genelex, ProDNA, Smart Genetics	atletische prestaties, detoefificatie stoornissen, borstkanker, prostaatcancer
Verwantschapstest	DNA tribes, Family Tree DNA, Genelex, Identigene	vaderschap, familie verwantschap
Andere	Dermaogenetics, Salugen, Sciona, Suracell	produkten/aanbevelingen voor huid (anti-aging!), voeding of lichaamsgewicht

Tabel 2. Voorbeelden van bedrijven die genetische testen via internet aanbieden¹³

De conclusie voor nu is dat het aanbieden van dit soort testen veel te prematuur is. De directeur van een van die bedrijven komt natuurlijk ook niet mee weg met zijn uitspraak dat het 'geen medische testen' betreft, 'maar slechts als doel heeft om te informeren'. Hunter en collegae¹⁶ hebben het over 'recreational genomics' en dat spreekt ook boekdelen. In een recent nummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*¹⁷ schrijft de Leidse hoogleraar Martijn Breuning in een commentaar: 'Het kannog wel even duren voor het tijdperk van op het individu toegesneden preventie en behandeling ('personalized medicine') aanbreekt'. En daar kan ik het geheel mee eens zijn.

In het algemeen ben ik een positief ingesteld mens, laten we dus eens kijken of er ook voordelen te behalen zijn en die zijn er natuurlijk. Het is goed voorstelbaar dat personen met een hoog risico op een bepaalde aandoening

- meer gezondheidbevorderend gedrag gaan vertonen – ook al is bekend dat niets lastiger is dan gedrag te veranderen – want zo persoonlijk en concreet als via een genetische test is de boodschap natuurlijk ook nog nooit geweest.
- zich meer verantwoordelijk voelen voor enerzijds het handhaven van de eigen privacy en anderzijds voor het – gemakkelijker – delen van de informatie met verwanten.

Hopelijk is de hete adem van de commercie een aansporing om het noodzakelijke onderzoek te starten ten inde te zijner tijd tot de best mogelijke invoering in de praktijk te komen. Dus wederom zal het antwoord van de wetenschap dienen te komen, uiteraard als het op toepassing aankomt in samenspraak met maatschappelijke organisaties, waaronder patiëntenorganisaties en de politiek.

De editors van de *Lancet* – in het algemeen kritisch en bezonnen in hun oordeel – spreken de hoop uit dat met behulp van genetische testen op termijn de geneeskunde zal opschuiven van behandeling naar voorspelling en preventie¹⁸. Ik deel met hen die hoop.

Aan het eind gekomen van dit college zijn er voor ik het dankwoord ga uitspreken nog twee dingen die ik kort genoemd wil hebben.

Ten eerste betreft dat het onderwijs in de genetica. Al jaren zitten genetica en immunologie aan elkaar vast in een vier weken durend blok. Dit wordt door alle betrokkenen, te weten blokcoördinatoren, docenten en studenten als ongewenst beschouwd. Ik ben dan ook blij dat het BAMA-kerngroep nu serieus gaat kijken of dat niet kan veranderen, waarbij ik hoop dat de klinische genetica de kans krijgt zelf die vier weken te gaan vullen. Ik wens Luuk Hilbrands en mijn opvolgster in dit blok Tjitske Kleefstra veel succes bij de uitwerking daarvan.

Ten tweede betreft dat kwaliteit en veiligheid. Het lijkt geen twijfel dat dit beide uiterst belangrijke onderwerpen zijn. Maar als je ziet wat er om de zoveel jaar repeterend op je af komt dan slaat de schrik je om het hart:

- Opleidingsvisitatie (MSRC)
- Kwaliteitsvisitatie (VKGN)
- NIAZ-accreditatie
- Interne UMC-audit
- En dan is er ook nog het: Individueel Functioneren van Medisch Specialisten (OVMS).

Graag ook even uw aandacht voor voorbeelden van het gebruikte jargon: evaluatiegesprekken, bijhouden van portfolio, 360° feedback, persoonlijk ontwikkelingsplan, *Appraisal & Assessment*, *Multi Source Feedback*.

In een recent en lezenswaardig artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, pleit Giard¹⁹ er voor dat artsen vanuit de gedachte dat de patiënt het middelpunt van het medisch universum is, moeten kiezen voor het nemen van hun verantwoordelijkheid, hetgeen gericht is op de patiënt, boven het afleggen van verantwoording, hetgeen gericht is op toezichthouders. Ik ben dat van harte met hem eens: de balans dient hersteld te worden, met menslievendheid als basis.

Uit het voorgaande zou u wellicht al kunnen opmaken dat ik bepaalde woorden na vandaag niet zal gaan missen: maatstafconcurrentie, portfolio, competentie, prestatie-indicator, marktwerking, valorisatie, persoonlijk ontwikkelingsplan, resultaatverantwoordelijke eenheid. Niet onmogelijk dat er onder u zijn die nu denken 'goed dat ie weggaat'.

DANKWOORD

Aan het eind gekomen van dit college spreek ik graag nog een dankwoord uit.

Met grote voldoening kijk ik terug op al die jaren die ik hier heb doorgebracht. Dat is zo omdat de contacten met u allen en vooral met ouders en patiënten voor mij een bron van inspiratie en plezier zijn geweest. Daarvoor ben ik alle betrokkenen zeer veel dank verschuldigd. En dat is ook wat ik het meest zal gaan missen.

Als u vanmiddag gedacht heeft 'het is toch nog maar kort geleden dat hij daar ook stond' dan heeft u gelijk. Volgens de thans vigerende regels had ik er toen zelfs helemaal niet gestaan: hopelijk wel goed genoeg, maar te oud en ook al geen vrouw. Daarom juist wil ik de leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud danken voor het in mij gestelde vertrouwen en tevens wil ik hen allen, maar met name de Raad van Bestuur van ons UMC, veel succes toewensen bij het uitoefenen van hun complexe taak.

De afdeling antropogenetica

De grote kracht van de afdeling Antropogenetica is het ontbreken van muren tussen de vier secties en de keuze voor researchprojecten waar verschillende secties bij betrokken zijn. Hilger Ropers is daarmee begonnen en onder leiding van Han Brunner is dat beleid krachtig en met succes voortgezet. En natuurlijk het kunnen beschikken over zeer goede wetenschappers en analisten en een bedrijfsleider, Wil Groenen, die – bij wijze van spreken – zijn gewicht in goud waard is. Beste Han, ik bewonder je als persoon, wetenschapper, manager, docent en dokter. Ik dank jou bijzonder voor je betrokkenheid en steun bij mijn wel en wee. Hopelijk verliezen we elkaar niet uit het oog en dat geldt ook voor Hetty en jullie drie dochters. In jou dank ik de hele afdeling en ik wens jou en de hele afdeling een inspirerende en productieve toekomst toe zonder al te veel ruimteproblemen.

De sectie Klinische Genetica

Als een vis in het water heb ik mij altijd gevoeld en dat kan alleen als de omgeving dat toelaat, kortom wat was ik een geluksvogel met jullie allen te kunnen werken. Lieve Nine, jou dank ik voor je steun en loyaliteit al die jaren en ik twijfel er niet aan dat onder jouw leiding met steun van Nicoline Hoogerbrugge en vele anderen de sectie zal floreren. Mijn dank gaat ook uit naar Ineke van der Burgt: bij moeilijke momenten hoorde ik graag jouw oordeel. En uiteraard zeer veel dank aan Mary van der Linde, als secretaresse jarenlang mijn steun en toeverlaat. De hele sectie wens ik een toekomst toe met veel hoogtepunten en verenigd op één locatie.

De Nijmeegse (xL)MR groep

Werken met deze groep is altijd een waar genoegen geweest en jullie allen ben ik dan ook veel dank verschuldigd, met name noem ik Hans van Bokhoven, Arjan de Brouwer, Bert de Vries en Tjitske Kleefstra. Alle deelnemers wens ik nog vele fraaie successen toe.

Members of the EUROMRX consortium

Since its foundation in 1996 the consortium has been very successful. I always enjoyed cooperating with all of you. Therefore I thank Jamel Chelly, Jean-Pierre Fryns, Martine Raynaud and Hilger Ropers and their teams very much and I wish all of you a bright future for the benefit of the patients and families we care for.

Semarang, Indonesia

Specials thanks go to Sultana and Iin for their hospitality when we are in Semarang: terima kasih. I admire your motivation and efforts to promote genetics in Indonesia. Hopefully, we will be successful in supervising and coaching Adith, together with Helger IJntema, up to his PhD-defence in this auditorium

Het Klinisch Genetisch Centrum Nijmegen en de Stichting Prenatale Screening Nijmegen

Beide aan het UMC St Radboud gelieerde stichtingen heb ik met veel plezier als voorzitter mogen dienen. Ik dank mijn medebestuurders voor hun steun en vertrouwen. Ik wens mijn opvolgers en hun medebestuurders veel succes en plezier bij het verwezenlijken en verder uitbouwen van de KGCN- en SPN-doelstellingen. Wat betreft de SPN gaat mijn speciale dank uit naar Annette Stolwijk die het gelukt is in korte tijd de SPN goed op de kaart te zetten.

Het Nijmeegse kinder- en volwassenen Marfanteam

Met zeer veel genoegen heb ik geparticipeerd in beide poliklinieken. Veel dank voor de inzet van alle betrokkenen en veel succes en plezier toegewenst met de diagnostiek en zorg voor deze groep inspirerende patiënten.

De collegae in het land

Het werken met velen van jullie in besturen, commissies en werkgroepen en aan gezamenlijke publicaties heeft mij altijd veel voldoening en plezier gegeven: veel dank daarvoor. Jullie allen wens ik het allerbeste toe.

De families

Wij zijn niet met velen en lopen bij elkaar de deur niet plat. Maar genegenheid en aandacht is er genoeg en zo hoort het ook: veel dank daarvoor. Ik verheug me op ons familie-weekend in Zeeland, waarmee een traditie wordt voortgezet die mijn vader begonnen is. Ook mijn schoonfamilie dank ik voor hun liefdevolle aandacht.

En dan Anne-Marijke, de liefste,

Zoals velen al weten gaan Anne-Marijke en ik in juli voor twee jaar naar Tanzania. Ik bewonder het elan waarmee je dat Tanzania project te lijf bent gegaan. Soms voelde ik me geroepen je wat af te remmen want ook al is het het land van de zwarte Eva, het paradijs zul je er niet aantreffen. Maar ik weet met Leo Vroman: 'mijn hemel is het zoet gezicht/van Anne-Marijke die naast mij ligt'.

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. Rantanen E, Hietala M, Kristoffersson U, Nippert I, Schmidtke J, Sequeiros J, Kääriäinen H. 'What is ideal genetic counselling? A survey of current international guidelines' *Eur J Hum Genet* 2008; 16:445-452.
2. Ledbetter DH. 'Cytogenetic technology - genotype and phenotype' *N Engl J Med* 2008; 359:1728-1730.
3. Koolen DA, Vissers LE, Pfundt R, de Leeuw N, Knight SJL, Regan R et al. 'A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common polymorphism' *Nat Genet* 2006; 38:999-1001.
4. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJ, Goldenberg A et al. 'Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome' *J Med Genet* 2008; 45:710-720.
5. Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, Oudakker AR, Nillesen WM, Magee A et al. 'Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome' *Am J Hum Genet* 2006; 79:370-377.
6. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM et al. 'Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome' *Nat Genet* 2004; 36:955-957.
7. van Bon BWM, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM et al. 'Further delineation of the 15q13.3 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome' *J Med Genet* 2009 in press.
8. Helbig I, Mefford H, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A et al. 15q13.3 'Microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy' *Nat Genet* 2009; 41:160-163.
9. Ropers HH. 'Genetics of intellectual disability' *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18:241-250.
10. Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, Noreau A, Yang Y, Pellerin S et al. 'Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation' *N Engl J Med* 2009; 360:599-605.
11. ter Haar B, Hamel B, Hendriks J, de Jager J. 'Melnick-Needles syndrome: indications for an autosomal recessive form' *Am J Med Genet* 1982; 13:469-477.
12. Hamel BC, Draaisma JM, Pinckers AJ, Boetes C, Hoppe RL, Ropers HH et al. 'Autosomal recessive Melnick-Needles syndrome or ter Haar syndrome? Report of a patient and reappraisal of an earlier report' *Am J Med Genet* 1995; 56:312-316.
13. Offit K. 'Genomic profiles for disease risk' *JAMA* 2008; 299:1353-1355.
14. Kraft P, Wacholder S, Cornelis MC, Hu FB, Hayes RB, Thomas G et al. 'Beyond odds ratios - communicating disease risk based on genetic profiles' *Nat Rev Genet* 2009; 10:264-269.
15. Janssens AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ. 'A critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions' *Am J Hum Genet* 2008; 82:593-599.
16. Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. 'Letting the genome out of the bottle - will we get our wish?' *N Engl J Med* 2008; 358:105-107.
17. Breuning MH. 'Genetische associatiestudies bij multifactorieel erfelijke ziekten' *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153:428-429.
18. Editorial. 'Control of direct-to-consumer genetic testing' *Lancet* 2008; 372:1360.
19. Giard WMG. 'De kwintessens van kwaliteitszorg' *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153:47-49.