

# Het zorgzame genoom

# Het zorgzame genoom

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Genoomdiagnostiek, i.h.b. de Epigenetica van Ziekten,  
aan de Faculteit der Geneeskunde  
van de Universiteit van Amsterdam  
op vrijdag 23 januari 2015

door

Marcel Mannens

Dit is oratie 522, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam  
Foto auteur: Jeroen Oerlemans

© Universiteit van Amsterdam, 2015

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3051, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de Rector Magnificus,  
Mijnheer de Decaan,  
Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum,  
Beste collega's, familie en vrienden.*

## **Basenparen**

Al het leven op aarde wordt bepaald door een eenvoudig romantisch gegeven namelijk het paren van basen. De 4 basen guanine, adenine, thymine en cytosine zijn de essentiële componenten van de drager van onze erfelijke eigenschappen het DNA. Samen vormen ze, in afwisselende volgorde, de genetische code voor de ongeveer 2 miljoen eiwitten die de cellen in ons lichaam vorm en functie geven. We spreken van een gen als het gaat om de genetische informatie voor een enkele eigenschap en van het genoom als we het hebben over de totale genetische informatie van een cel.

Het simpele feit dat een adenine alleen met een thymine een interactie aangaat, het zogenaamde baseparen, en een guanine alleen met een cytosine, zorgt er voor dat het DNA bestaat uit twee complementaire strengen die elkaars spiegelbeeld zijn. Dit is een belangrijk gegeven. Het dubbelstrengs DNA molecuul bevat nu namelijk een DNA streng waarin de genetische code gelegen is maar ook een gespiegelde DNA streng die als matrijs kan dienen bij het overschrijven van de genetische code. Het DNA kan aldus gekopieerd worden door speciale enzymen waardoor de cel in staat is te delen en beide nieuwe cellen een exacte kopie van het originele DNA bezitten. Na vele celdelingen is er dan sprake van een individu bestaande uit diverse celtypen elk met een eigen functie zoals levercellen, hartcellen, zenuwcellen, maar steeds weer met dezelfde DNA code.

De genetische code in het DNA wordt echter niet alleen gekopieerd maar uiteraard ook uitgelezen in de vorm van messenger RNAs. In deze messenger RNAs wordt deze code per afzonderlijke eigenschap gekopieerd en naar de eiwitsynthetiserende fabrieken in de cel getransporteerd. In deze ribosomen vindt de synthese van eiwitten plaats elk met zijn eigen specifieke functie. Deze eiwitten bepalen in belangrijke mate de eigenschappen van de cel. Som-

mige eiwitten zorgen voor stevigheid van de cel; anderen hebben enzymatische of hormonale eigenschappen; zorgen voor signaaloverdracht of hebben bijvoorbeeld een functie in de immunologische afweer. Er zijn zelfs eiwitten die er voor zorgen dat het DNA correct gekopieerd wordt en onbeschadigd blijft. Het genoom zorgt goed voor zichzelf en dus ook voor ons.

## Een foutje is snel gemaakt

Het DNA in de kern is verdeeld over 23 chromosoomparen en bestaat uit ruim 3 miljard baseparen die coderen voor ongeveer 23.000 genen. De totale lengte van dit DNA is ruim 2 meter. U begrijpt dat er bij het kopiëren van dit DNA wel eens een fout gemaakt wordt. Het genoom zorgt echter voor de productie van eiwitten die deze fouten herstellen. Allereerst corrigeert het enzym dat het DNA molecuul kopieert zelf kopieerfouten door steeds te controleren of de ingebouwde base klopt. Fouten die dan alsnog gemaakt worden in de DNA synthese worden hersteld door de zogenaamde DNA “mismatch repair” eiwitten. Hierdoor wordt slecht 1 fout per miljard baseparen geïntroduceerd, per celdeling dus slechts enkele fouten. Als u als individu dan vervolgens besluit om het genoom bloot te stellen aan teveel zonlicht, sigarettenrook en andere DNA beschadigende reagentia dan heeft het genoom ook een set eiwitten achter de hand die dit kunnen repareren. Kortom het genoom lijkt zijn zaken goed voor elkaar te hebben.

U en ik verschillen in veel opzichten van elkaar. Mensen verschillen in uiterlijk, huidskleur, lengte en steeds meer mensen helaas ook in breedte. Ook de manier waarop we reageren op medicijnen, dieet of hormonen verschilt. Dit is grotendeels te wijten aan variatie in de DNA code. Elk individu is uniek. De variatie in de DNA code bedraagt echter niet meer dan 0,1%. Veel van deze genetische variëteit heeft geen effect of slechts een marginaal effect. Soms leiden DNA veranderingen echter wel tot gezondheidsproblemen. We spreken dan van ziekteverwekkende of pathogene mutaties.

## De juiste hoeveelheid eiwit

De benodigde hoeveelheid van een specifiek eiwit kan erg verschillen. Zo hebben verschillende celtypen elk hun eigen specifieke eiwitten nodig en kan eiwitproductie in de tijd variëren. Denk aan het zich ontwikkelende kind versus

volwassenen of de snelle productie van stresshormonen die noodzakelijk zijn bij ontstaan gevaar.

De cel regelt de productie van eiwitten op verschillende niveaus waarbij genregulatie een belangrijk mechanisme is. Het genoom regelt de mate waarin een gen uitgelezen wordt d.m.v. regulerende DNA-eenheden in en rondom het gen. De zogenaamde promoter sequenties bepalen wanneer het gen wordt afgelezen. Of er veel of weinig RNA geproduceerd wordt bepalen de enhancer- en silencer sequenties. Het genoom zorgt dus voor eiwitproductie op maat afhankelijk van de behoefte van de cel of het individu.

Deze “gas- en rempedalen” van het gen worden geactiveerd door eiwitcomplexen. Hiervoor moet het DNA toegankelijk zijn voor deze eiwitcomplexen. Deze toegankelijkheid wordt gereguleerd door epigenetische veranderingen. Epigenetische veranderingen zijn omkeerbare veranderingen waardoor de functie of activiteit van een gen verandert zonder dat de genetische code verandert. Het zijn chemische veranderingen aan het DNA en de eiwitstructuren waar het DNA omheen gewonden zit, genaamd histonen, waardoor het DNA meer of minder gecondenseerd wordt. De aanhechting van een methylgroep aan de base cytosine in het DNA is zo’n chemische verandering. Er zijn tientallen verschillende chemische veranderingen mogelijk die de structuur van de histonen bepalen.

Een “open DNA structuur” gaat gepaard met een verhoogde genactiviteit, een “gesloten DNA structuur” gaat gepaard met een verminderde genactiviteit. Het totaal aan epigenetische veranderingen aan het genoom noemen we het epigenoom.

## Genoomdiagnostiek

In het jaar 2000 werd, in aanwezigheid van de Amerikaanse president Bill Clinton en de Engelse premier Tony Blair, de ruwe kaart van het genoom van de mens gepresenteerd. Ons laboratorium heeft met diverse Europese subsidies een bijdrage geleverd aan het tot stand komen van deze kaart m.n. de kartering van de korte arm van chromosoom 11. De ontrafeling van de genetische code heeft 15 jaren na dato nog niet alle hooggespannen verwachtingen waargemaakt m.b.t. behandeling en genezing van ziekten. De genoomdiagnostiek heeft echter succesvol geprofiteerd van het genoom-project zowel bij het stellen van diagnoses als in de preventie van ziekten. Mondiaal zijn al enkele duizenden ziektegenen als zodanig te herkennen en dit aantal wordt snel uitgebreid door de kennis van het genoom-project in combinatie met nieuwe technologie waarbij het DNA van patiënten steeds sneller en goedko-

per in het laboratorium uitgelezen wordt. Dit uitlezen noemen we sequencen en het simultaan uitlezen van vele DNA fragmenten of hele genomen tegelijk noemen we Next Generation Sequencing. Dit vakgebied kent een snelle ontwikkeling en leidt tot nieuwe diagnostiek en nieuwe diagnostische methoden. Nederland speelt een vooraanstaande rol in de Genoomdiagnostiek. Door slim samen te werken door de jaren heen konden de Nederlandse academische centra een diagnostiekpakket aanbieden dat het aanbod van de ons omringende landen ver overtrof. Het werkveld verandert echter door grootschalige automatisering snel waardoor het verdelen van taken onder druk komt te staan. De uitdagingen waar we voor staan zijn echter zo groot dat ik mij kan voorstellen dat intensieve samenwerking vereist blijft. Binnen de diagnostische laboratoria zijn hier ook nog veel voorbeelden van te vinden. De infrastructuur en bereidheid om dit te blijven doen is er ondanks de soms lokaal verhoogde druk vanuit de kliniek en beleidsmakers om deze taakafbakening los te laten met als argument efficiency en marktwerking. Beide argumenten lijken me echter op landelijk niveau in het voordeel te pleiten van taakafbakening zoals dat ook elders in de gezondheidszorg gebeurt.

Bio-informatica hulpmiddelen en functionele testen zorgen er voor dat het verschil tussen normale genetische variatie en pathogene mutaties helder wordt en deze informatie wordt mondiaal gedeeld in genetische en klinische databases. Kennis van het genoom levert m.b.v. de genoom-diagnostiek grote gezondheidswinst en besparingen in de zorg op.

De groeiende mogelijkheden om het genoom per individu snel en met lage kosten te analyseren roept echter ook vragen op. Niet alle informatie uit het persoonlijke genoom is al te duiden en niet alle informatie is zinvol voor de patiënt en in sommige gevallen schadelijk. Een ieder heeft het recht om kennis over zijn genoom te weigeren. Met name bij kinderen dient men dit zorgvuldig af te wegen aangezien zij zelf deze keuze nog niet kunnen maken. Goede, landelijke en internationale, afspraken tussen laboratoria, ethici, juristen, beleidsmakers en artsen zijn zeer gewenst.

Met name op het gebied van interpretatie van genoomvarianten is nog veel werk te verrichten.

De genetische code voor de 23.000 humane genen maakt maar 2 procent uit van de complete DNA volgorde. Deze 23.000 genen coderen op een slimme manier voor ruim 100.000 messenger RNA's en meer dan 2 miljoen eiwitten. Het niet-coderende deel van het DNA speelt echter een belangrijke rol in de genregulatie zoals o.a. door het ENCODE project is aangetoond. In de genoomdiagnostiek wordt dit deel van het genoom nog nauwelijks onderzocht. Ten onrechte. Steeds meer DNA-motieven betrokken bij genregulatie

worden herkend en complete genomkaarten hiervan zijn beschikbaar. Ik verwacht dat deze informatie de komende jaren meegenomen wordt in de genomdiagnostische testen. Onttrafeling van het complexe samenspel tussen DNA-RNA-eiwit en regulatie van deze macromoleculen is een grote uitdaging voor de toekomst.

Het laboratorium voor genomdiagnostiek onderzoekt jaarlijks, naast reguliere uitgekristalliseerde diagnostiek, patiënten waarvan de ontstaanswijze van het ziektebeeld nog onvoldoende begrepen is. Meermaals zijn nog niet alle genen die betrokken zijn bij het ziektebeeld bekend. Soms begrijpen we de correlatie tussen de mutatie en de kans op manifestatie van de ziekte binnen en tussen families niet. Vaak is het nog moeilijk om een DNA variant als pathoog dan wel als een onschuldige variant te duiden.

Nieuwe technologie als next generation sequencing genereert nieuwe mogelijkheden om snel en met veel minder kosten in ziektebeelden causale genen op te sporen. Het laboratorium is succesvol in de researchmatige toepassing van deze technologie waardoor nieuwe genen betrokken bij een breed scala van aandoeningen worden opgespoord. Het soort aandoening varieert sterk van plotse hartdood tot bijvoorbeeld Hennekam syndroom, een aandoening waarbij sprake is van problemen bij de aanleg van lymfevaten. Het eerste voorbeeld heeft geleid tot diagnostiek en preventie voor een groot aantal risicopatiënten voor plotse hartdood. In het laatste voorbeeld kon bijv. door identificeren van het causale gen ook inzicht verkregen worden in het ontstaan van het lymfevatstelsel, een tot dan toe onbegrepen moleculair proces.

Het genomicsonderzoek van het laboratorium richt zich momenteel voornamelijk op het identificeren van ziektegenen m.b.v. exoomsequencing en next generation sequencing van kandidaatgenen of genomloci. Aanvullend is er sprake van samenwerking met software- en bioinformatica bedrijven zoals Cartagenia in Leuven en Bioproduct in Nijmegen om de analyse van sequencing data te verbeteren, data te delen en nieuwe methoden te ontwikkelen om sequence varianten te kunnen duiden. Er zijn al stappen gezet om met in-silico analyse deze varianten te kunnen duiden zonder hiervoor functionele testen te hoeven opzetten. Het snel kunnen vaststellen van de pathogeniciteit van DNA varianten wordt steeds belangrijker voor de diagnostiek nu de genomdiagnostiek steeds meer sequentie en dus steeds meer varianten oplevert die geïnterpreteerd moeten worden.

Innovatie in ons laboratorium richt zich in belangrijke mate op de AMC speerpunten cardiologie en metabole ziekten i.s.m. de afdelingen cardiologie en genetisch metabole ziekten. Met name voor deze categorie ziektebeelden worden grote genpakketten samengesteld en nieuwe genen gezocht om de



diagnostiek te verbeteren. Aanvullend is er nadrukkelijk aandacht voor onderzoek naar dysmorfologische aandoeningen, i.s.m. de afdeling kinder-geneeskunde, en is de implementatie van next generation sequencing technologie in de niet-invasieve prenatale diagnostiek, met de collega's van het VUMC, werkelijkheid geworden. Met deze laatste techniek kan door afname van een bloedmonster bij de zwangere moeder getest worden of de foetus numerieke chromosomale afwijkingen vertoont. Een voorbeeld hier van is het Syndroom van Down.

Het feit dat we in het laboratorium uit onderzoek opgedane kennis over het ontstaan van ziektebeelden zónder vertraging direct kunnen aanbieden aan betrokken patiënten geeft veel voldoening. Voor andere disciplines geldt vaak dat bevindingen in de research pas jaren later in de gezondheidszorg geïmplementeerd worden.

Voorkomen is echter beter dan genezen! In het DNA van velen van ons komen mutaties voor die een ernstige ziekte kunnen veroorzaken. We weten dat niet omdat het betreffende gen in twee kopieën voorkomt, afkomstig van vader en moeder, en we vaak gezond zijn als een van de twee genkopieën intact is. Een kind uit een huwelijk van twee partners met dergelijke mutaties heeft echter 25% kans om de ziekte te krijgen. Het is dan ook belangrijk om te bepalen of mensen drager zijn van dergelijke mutaties. Momenteel biedt onze afdeling testen aan voor ziekten die frequent voorkomen in bepaalde bevolkingsgroepen zoals Ashkenazi Joodse adviesvragers of aan adviesvragers woonachtig in Nederlandse gebieden waar bepaalde aandoeningen hoog frequent voorkomen. In de nabije toekomst zal deze screening echter ongetwijfeld uitgebreid worden m.b.t. het aantal te testen aandoeningen en de doelgroep. Dit type test kan steeds goedkoper en sneller aangeboden worden. Hoe dit aanbod in de praktijk vorm zal krijgen is nog onderwerp van discussie. Op welke ziektebeelden is testen voorafgaand aan de zwangerschap gewenst en is dit economisch haalbaar?

## Genetica is niet alles

De snelle ontwikkelingen op het gebied van genomics en bio-informatica hebben echter ook aangetoond dat de genetische code alleen onvoldoende de ontwikkeling en functie van cellen verklaart zowel in relatie tot gezonde ontwikkeling als ziekte. Omgevingsfactoren in brede zin spelen hier ook een cruciale rol. De epigenetica beschrijft de manier waarop genen gereguleerd wor-

den door omgevingsfactoren. Uit tweeling onderzoek blijkt dat erfelijke aanleg voor een ziekte lang niet altijd bepaalt of je die ziekte ook krijgt. Dat wordt mede bepaald door deze omgevingsfactoren.

Genexpressie lijkt gemoduleerd te worden door het samenspel tussen “nature” en “nurture”.

Met “nature” bedoelen wetenschappers de invloed van de genetische informatie in de overerfbare DNA code. Deze code verschilt, zoals eerder gezegd, maar weinig tussen individuen. De DNA varianten kunnen veranderingen in eiwitexpressie en functie veroorzaken die tot uitdrukking komen in de eigenschappen van het individu zowel fysiek, fysiologisch als gedragsmatig. Ook kan de gevoeligheid voor omgevingsfactoren door deze varianten veranderen. Het begrip “nature” wordt geassocieerd met de klassieke evolutietheorie van Charles Darwin waarin gesteld wordt dat voor de soort voordelige eigenschappen in de evolutie van deze soorten prevaleren. “Survival of the fittest” is een uitspraak die velen kennen. Selectie gedurende vele generaties zorgde voor het aanpassen van soorten aan de omstandigheden. Ten tijde van het “Human Genome” project was de overheersende mening dat we met de sequentie van het genoom de gouden sleutel in handen zouden hebben voor het begrijpen van het leven op aarde maar ook het ontstaan van ziekte.

We hebben echter in belangrijke mate nog hetzelfde genoom als holbewoners millennia geleden. Een erg snel adaptatiemechanisme aan snel veranderende omstandigheden is de DNA code dus niet met enkele uitzonderingen daargelaten. Daar is iets anders voor nodig.

Met “nurture” refereert men aan de invloed van persoonlijke ervaringen op de gezondheid van het individu zoals lifestyle; opvoeding; blootstelling aan milieu; stress en voeding. Lange tijd geloofden maar weinig wetenschappers dat onze omgeving invloed uitoefent op de werking van onze genen. Jean-Baptiste de Lamarck, een negentiende-eeuwse evolutiebioloog en voorganger van Charles Darwin, werd om een dergelijk idee tot zeer recent nauwelijks serieus genomen.

Omgevingsfactoren hebben effect op de genregulatie doordat het ingepakte DNA in de kern chemisch gemodificeerd wordt door de eerder genoemde DNA cytosine methylering en/of chemische veranderingen aan de histonen. Het betreft een, steeds beter begrepen, complex systeem waar veel enzymen en macromoleculen bij betrokken zijn. Epigenetische genregulatie zorgt er voor dat de cel deelt en onze lichaamscellen hun eigen functie krijgen, dat de foetus zich gezond ontwikkelt, dat we in staat zijn te reageren op een plotseling veranderende omgeving en dat we ouder worden. Ontaarding van deze

epigenetische genregulatie leidt bijvoorbeeld tot miskramen, groeimalformaties, kanker, hart en vaatziekte en psychiatrische ziektebeelden.

Uit wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat blootstelling aan een veranderend milieu en voeding van invloed is op het epigenoom.

Zo toont de groep van Andy Jirtle aan dat honger of een dieet dat deficiënt is voor foliumzuur, een belangrijke bron voor methylgroepen, in muizen de epigenetische genregulatie van het agouti locus verstoort. Dit locus bepaalt onder andere de kleur van de vacht. De methylering van de genen in dit locus vermindert door aangepaste voeding waardoor ook de kleur van de vacht verandert. Veranderde methylering van andere genen in het muizengenoem leidt tot obesitas, diabetes en kanker. Het effect werd nog versterkt als deze muizen in het dieet bisfenol A tot zich namen. Dit is een stof die interfereert met DNA methylering, overal in het milieu voorkomt door vervuiling en in veel plastics zoals spenen gebruikt wordt. Foliumzuur in het milieu had een beschermend effect voor blootstelling aan bisfenol A. Bedrijven als Toys “R” us en Walmart accepteren momenteel geen producten meer waarin bisfenol A verwerkt is maar u en ik eten en drinken waarschijnlijk nog steeds uit verpakkingen met een coating waarin dit wel verwerkt is.

Er is tegenwoordig veel literatuur over voeding en ziekte gebaseerd op epigenetische mechanismen. Zo zijn ingrediënten terug te vinden in voeding die aantoonbaar van invloed zijn op genexpressie en een positief effect lijken te hebben op het voorkomen van alzheimer, cardiometabole ziekten, prostaat kanker en vroegtijdig sterven. Steeds meer studies laten zien dat het hier epigenetische effecten betreft zoals een recente studie in Nature Neuroscience naar de ziekte van Alzheimer.

In het AMC is onderzoek naar de late effecten van de Hongerwinter mondiaal een van de spraakmakendste onderzoeken op het gebied van voeding en epigenetica. Dit grootschalige onderzoek onder leiding van Tessa Roseboom laat zien dat langdurige ondervoeding van zwangere moeders tijdens deze Hongerwinter voor veel gezondheidsproblemen zorgt bij hun nageslacht vooral als er sprake was van ondervoeding in het begin van de zwangerschap. Onze collega’s in Leiden toonden vervolgens aan dat er een epigenetische associatie bleek te zijn tussen blootstelling aan honger en veranderde activiteit van genen die groei bevorderen. Ons laboratorium werkt momenteel samen met de groep van Tessa en met de divisie epigenetica van het Johns Hopkins Institute in Baltimore om genetische en epigenetische verklaringen voor de gezondheidsproblemen in het grote Amsterdamse cohort op te sporen.

Een andere grote studie in het AMC is de RODAM studie o.l.v. Charles Agyemang en Karien Stronks. In dit project onderzoeken we waarom obesitas

en type 2 diabetes met zo'n opvallend hoog percentage voorkomen in Afrikaanse immigranten.

Met nieuwe array- en sequencing technologie, waarbij grootschalig onderzoek naar methylering van het epigenoom mogelijk is, en technologie waarbij de eiwit-DNA interactie ontrafeld kan worden is het mogelijk om epigenetische verschillen tussen verschillende patiëntcohorten en controles op te sporen. Het AMC, in samenwerking met het VUmc, de Bascule, afdelingen van de Universiteit van Amsterdam en diverse kenniscentra, beschikt over grote cohorten patiënten en over de infrastructuur om onderzoek te verrichten naar de gevolgen van epigenetische veranderingen in relatie tot ziekte. Het afgelopen jaar is dan ook een jaar geweest waarin veel onderzoek gestart is. Het zijn veelal grootschalige en langlopende onderzoeken waarvan de resultaten medio 2015 of zelfs later verwacht worden. Zo veel geduld hebben we natuurlijk niet vandaar dat we ook een aantal kleinere pilot studies hebben uitgevoerd. Een voorbeeld daarvan is een onderzoek naar het Foetaal alcohol syndroom. Omdat alcohol in potentie effect heeft op de aanleg van het epigenoom, hetgeen we weten uit dierexperimenten, hebben we de invloed van alcohol misbruik gedurende de zwangerschap onderzocht. Collega Jan Maarten Cobben van de afdeling kindergeneeskunde verzamelde materiaal van kinderen met het Foetaal alcohol syndroom en varianten hier van. De belangrijkste klinische kenmerken van dit syndroom zijn: vertraagde groei, gezichtsafwijkingen en ernstige neurologische afwijkingen.

Het uitlezen van het humane epigenoom van deze patiënten kan bijvoorbeeld met behulp van array technologie zoals de 450k Illumina methyleringsarray. Op een dergelijk glaasje zijn 450.000 stukjes DNA gespot waarvan de methyleringsstatus vergeleken wordt met de methyleringsstatus van het DNA van een patiënt in een enkel hybridisatie-experiment.

De resultaten van dit experiment zijn schokkend te noemen. Voor een groot aantal genen bleek de methylering sterk veranderd te zijn soms wel met 50%. Dit suggereert dat de activiteit van deze genen ook sterk veranderd is. Het betrof met name genen die inderdaad betrokken zijn bij de neurologische ontwikkeling en groei, maar ook genen die betrokken zijn bij de regulatie van genen en dus een breed effect kunnen hebben. Door deze bevindingen in een grotere groep patiënten nader te bestuderen hopen we inzicht te krijgen in het ontstaan en de ernst van de verschillende klinische eigenschappen van dit syndroom. Deze epigenetische veranderingen kunnen mogelijk ook gebruikt worden als biomarkers voor de diagnose, die niet altijd even makkelijk gesteld wordt, of voor het inschatten van een prognose.

Naast voeding spelen andere omgevingsfactoren een belangrijke rol bij het ontstaan van ziekte door epigenetische veranderingen zoals lifestyle; opvoeding en stress.

In een groot onderzoek onder 17.000 personen toonde Vincent Felitti in de jaren 90 aan dat een opeenstapeling van traumatische jeugdervaringen, genaamd Adverse Childhood Experiences of ACEs, leidt tot veel problemen op latere leeftijd op het gebied van sociale, emotionele en cognitieve ontwikkeling en risicovol gedrag. Het betreft hier o.a. vormen van kindermishandeling en verwaarlozing. Er was echter ook sprake van een sterk verhoogd risico voor cardiovasculaire en metabole aandoeningen, als ook disfunctioneren van het immuunsysteem, de neurologische ontwikkeling, de stress respons en diverse psychiatrische aandoeningen zoals bipolaire stoornis en post traumatisch stress syndroom. Het spreekt voor zich dat de wens tot demping van de emotionele pijn die deze kinderen dagelijks ervaren vaak leidt tot ongezond en risicovol gedrag als drugsgebruik, sociaal onwenselijk of risicovol gedrag en voedingsstoornissen. Er is echter ook een directe biologische verklaring voor hun gezondheidsproblemen.

De afgelopen jaren is uit dierexperimenteel onderzoek en onderzoek aan pathologisch weefsel van zelfmoordslachtoffers bekend geworden dat traumatische stress op de kinderleeftijd veelvuldig leidt tot een blijvende deregulering van de HPA stressrespons door demethylering van genen betrokken bij deze stressrespons. Door deze veranderde epigenetische programmering is het basale stressniveau van deze slachtoffers vaak blijvend te hoog met veel gezondheidsproblemen als gevolg. Aanvullend onderzoek toonde aan dat een groot aantal genen betrokken bij belangrijke biologische processen zoals het immuunsysteem blijvend ontregeld werden bij veel slachtoffers van kindermishandeling. Omdat epigenetische genregulatie in utero en op jonge leeftijd een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van het kind, de ontwikkeling van het hart is bijvoorbeeld in grote mate epigenetisch, ligt het voor de hand om te veronderstellen dat verstoring van deze epigenetische regulatie op jonge leeftijd dan ook leidt tot gezondheidsproblemen. Waar bij volwassenen nog maar sprake is van vernieuwing van enkele hersencellen per dag, groeit het brein van een kind in wording met 20.000 cellen per seconde. Het jonge leven is kwetsbaar en zo ook het jonge epigenoom.

## Hoe werkt dit dan precies?

Indien er sprake is van een stresssituatie treedt de zogenaamde HPA stress respons in werking samen met het centrale zenuwstelsel. HPA is de Engelse afkorting voor “Hypothalamus-Pituitary gland-Adrenal gland”, in het Nederlands de Hypothalamus-Hypofyse-Bijnier-as. Deze gespecialiseerde gebieden van de hersenen en de bijnier produceren opeenvolgend een cascade van hormonen zoals corticotropine, adrenocorticotropine en cortisol. Dat laatste hormoon zorgt er voor dat ons lichaam optimaal voorbereid wordt om te reageren op de stresssituatie door ons immuunsysteem te activeren, ons te focussen op het ontstane gevaar en de longactiviteit te verhogen zodat de spieren meer zuurstof krijgen. Omdat in deze evolutie de keuze vaak bestond uit vechten of vluchten noemt men dit ook de “fight or flight respons”, ook al ervaren we momenteel misschien wat vaker stress van leidinggevende managers of moeilijke medewerkers dan van sabeltandtijgers of roofridders. Ons genoom zorgt echter nog steeds goed voor ons in tijden van stress.

Deze stressrespons is tijdelijk van groot belang om adequaat te kunnen reageren. Aanhoudende stress is echter een van de meest destructieve invloeden op het lichaam. Het heeft bijvoorbeeld negatieve effecten op het functioneren van ons centrale zenuwstelsel en immuunsysteem. Het is dan ook belangrijk dat het verhoogde cortisol niveau snel verlaagd wordt als dit hormoon niet meer nodig is. Dit gebeurt door aanmaak van een eiwit genaamd de glucocorticoid receptor. Deze receptor verwijdert cortisol uit de circulatie en zorgt er voor dat de stress verdwijnt. Bij slachtoffers van langdurige kindermishandeling blijkt, naast vele andere genen, het gen voor deze receptor blijvend gemethyleerd te zijn waardoor deze receptor niet voldoende gemaakt wordt en deze kinderen ook blijvend gestrest zijn met alle gezondheidsrisico's van dien.

We zijn recentelijk gestart met onderzoek naar de gevolgen van stress op het epigenoom.

Naast patiënten die in de kinderleeftijd aanhoudende stress hebben ervaren door mishandeling of verwaarlozing worden ook patiënten onderzocht die op latere leeftijd acute stress hebben ervaren of leiden aan post traumatisch stress syndroom. In het AMC worden dergelijke patiënten onder leiding van Miranda Olf experimenteel behandeld met oxytocine maar andere therapeutische interventies zijn beschikbaar. Oxytocine wordt ook wel het knuffelhormoon genoemd omdat het hormoon vrij komt bij veilige en prettige sociale interacties. Het doel van al deze onderzoeken is het opsporen van epigenetisch biomarkers voor specifieke vormen van stress die in de reguliere diagnostiek gebruikt kunnen worden voor diagnosestelling en het monitoren van het effect

van de therapeutische interventie. Dergelijke biomarkers zijn ook belangrijk voor het ontwikkelen van nieuwe farmaceutische middelen.

Niet iedereen die blootgesteld is aan ernstige of langdurige vormen van stress ondervindt hier ook nadeel van in de zin van een slechtere gezondheid. Dit verschijnsel noemen we “resilience”, in het Nederlands veerkracht. In onze studies zoeken we naar genetische en epigenetische verschillen tussen slachtoffers die dit verschijnsel verklaren. De eerste resultaten uit het onderzoek naar vatbaarheid voor post traumatisch stress syndroom duiden er op dat er sprake is van een wisselwerking tussen genetische predispositie en epigenetische risicofactoren. Hoopvol is ook het feit dat de betrokken genen heel goed passen bij dit syndroom. Voor we vergaande conclusies trekken horen we deze experimenten echter volledig af te ronden maar u merkt ik ben ongeduldig.

De tegenhanger van de stressrespons wordt omschreven als de “relaxation respons”. Ook hier blijkt uit onderzoek dat ontspanningstechnieken als yoga en mindfulness leiden tot veranderde genexpressie m.n. bij genen betrokken bij metabolisme en oxidatieve stress. In een studie in samenwerking met de afdeling forensische orthopedagogiek van de UvA willen we onderzoeken of mindfulness training, op maat gemaakt voor jongeren, effectief kan zijn bij het verminderen van crimineel gedrag bij jongeren.

In Amsterdam wordt de gezondheid van grote cohorten kinderen en volwassenen gevolgd door de academische centra. Voorbeelden hiervan zijn de ABCD studie van het AMC onder leiding van Tanja Vrijkotte waarin de gezondheid van 8000 Amsterdamse kinderen gevolgd wordt. De Generatie 2 studie van het VUmc, onder leiding van Carlo Schuengel, onderzoekt moeder-kind relaties bij 1300 zwangere Amsterdamse vrouwen. Veel kinderen worden ook gezien in het reguliere medische circuit zoals in de Bascule/Kinderpsychiatrie, de afdeling Kindergeneeskunde, of komen in aanraking met justitie en worden gezien door afdeling forensische orthopedagogiek. Met laatstgenoemde afdelingen is dan ook recentelijk een samenwerking gestart met de UvA onderzoekers Ramon Lindauer en Geert Jan Stams.

Het laboratorium werkt samen met bovengenoemde onderzoeksgroepen aan stress gerelateerde patiëntenpopulaties. Naast genen die reeds geassocieerd zijn met de stressrespons worden nieuwe biomarkers gezocht. Gezien de, door stress veroorzaakte, late termijn effecten op de gezondheid zal dit onderzoek op termijn ook leiden tot meer inzicht in het ontstaan van belangrijke volksziekten. Amsterdam en met name het AMC heeft veel te bieden maar ook veel te winnen als het gaat om onderzoek naar kindermishandeling en verwaarlozing. Belangrijke onderzoeksthema's van dit academisch cen-

trum zijn direct gekoppeld aan de gezondheidsproblematiek rondom kindermishandeling en verwaarlozing en komen terug in de epigenetische studies rondom stress.

## Genomic Imprinting

Een bijzondere vorm van epigenetische genregulatie is genomisch imprinting. Genomisch imprinting is het verschijnsel waarbij, bij gezonde personen, slechts een van de twee ouderlijke genkopieën in een individu actief is. De mens kent ongeveer 75 geïmprinte genen. Deze genen spelen een belangrijke rol bij de normale ontwikkeling van de foetus en placenta. Verstoring van de imprinting, bijvoorbeeld door dat geen of juist twee genkopieën actief zijn, leidt tot miskramen, abnormale foetale en postnale groei, verstoorde neurologische ontwikkeling, verstoord metabolisme en verhoogde kans op obesitas en kanker.

Imprinting laat op een fraaie manier zien hoe het genoom gedurende de evolutie steeds beter voor ons zorgt. Geïmprinte genen die we van onze vaders erven zorgen vooral voor groei. Geïmprinte genen die we van onze moeder erven zorgen juist voor onderdrukking van die groei. De meest logische verklaring hiervoor wordt verwoord in de “parental conflict theorie” van David Haig waarin hij wijst op het tegengestelde belang van vader en moeder. De vader is in de evolutie gebaad met goed gevoed nageslacht terwijl de moeder zichzelf hiertegen moet beschermen in verband met problematische baring van haar kinderen.

Een achttal imprinting ziekten zijn beschreven en worden in het laboratorium gediagnosticeerd. Het Beckwith-Wiedemann-syndroom is een van de bekendste voorbeelden. Het is een syndroom gekenmerkt door afwijkende groei. Kenmerkend zijn de grote gestalte bij de geboorte, de vergrootte tong, buikwanddefecten en eenzijdige vergroeiingen van het lichaam. Kinderen met het Beckwith-Wiedemann-syndroom hebben een duizend-voudig verhoogd risico op kindertumoren. De afdeling Klinische Genetica verricht sinds de jaren 80 onderzoek aan het verschijnsel genomisch imprinting in relatie tot ziekte. In 1989 publiceerde het laboratorium, als eerste ter wereld, een verband tussen chromosoom 11p allel verlies en het ontstaan van kinderkanker. In de navolgende jaren werd in het AMC de complexe moleculaire genetica die ten grondslag ligt aan het ontstaan van het Beckwith-Wiedemann-syndroom, grotendeels ontrafeld. Epigenetische DNA-testen werden ontwikkeld om de kinderen met een hoog en laag tumorrisico te onderscheiden. Dit risi-



co bleek afhankelijk te zijn van de plek in het genoom waar de epigenetische regulatie verstoord is.

In ongeveer 20% van de Beckwith-Wiedemann-syndroom patiënten is een moleculaire diagnose op dit moment niet mogelijk omdat het epigenetisch of genetisch defect niet bekend is. Het genomisch imprinting onderzoek van de afdeling richt zich op het opsporen van epigenetisch of genetische veranderingen in deze laatste groep patiënten. De afdeling beschikt over unieke patiëntencohorten en werkt samen met Europese partners binnen een COST EU subsidie om de diagnostiek te verbeteren. Nieuwe, veelbelovende kandidaatgenen, betrokken bij histonmodificaties zijn op deze manier geïdentificeerd.

Imprinting ziekten zijn relatief zeldzaam als ook kindertumoren. Epigenetische veranderingen spelen echter een cruciale rol in waarschijnlijk alle typen tumoren inclusief hoog frequent voorkomende tumoren bij volwassenen zoals borst- of darmkanker.

M.b.v. wederom EU subsidies werkt het AMC samen met Europese onderzoekers om epigenetische markers te ontdekken die inflammatoire darmziekten veroorzaken zoals de ziekte van Crohn en colitus ulcerosa. In deze laatste darmontstekingsziekte is ook sprake van een verhoogde frequentie van darmkanker hetgeen door de ziekte moeilijk te ontdekken valt. Ons laboratorium is gevraagd de leiding te nemen in het opzetten van een diagnostische test voor deze ziekte die in de niet-academische ziekenhuizen in Europa kan worden overgenomen.

## Quo Vadis?

Men heeft geen vooruitziende blik nodig om de ontwikkeling van de genoomdiagnostiek voor de komende jaren te kunnen voorspellen, ook al ontwikkelt dit vakgebied zich razendsnel.

Nu analyseren we nog op z'n best de 2% van het genoom die de code voor onze eiwitten bevat. Op korte termijn zullen we hele genomen gaan analyseren zodat we ook alle regulatoire elementen, de gas- en rempedalen van de genen, kunnen analyseren. De structurele eigenschappen en ruimtelijke verdeling van chromosoomregio's bepalen in hoge mate de activiteit van genen. Regulatoire elementen en bijbehorende transcriptie factoren kunnen door chromosoomvouwing in de nabijheid van een gen komen en daardoor de activiteit van het gen beïnvloeden. De technologie om eiwit-DNA interacties op grote schaal te bestuderen is ruim voorhanden. Onze kennis over deze gas- en rempedalen zal dus snel toenemen. Er zijn al grove genoomwijde kaarten

hiervoor beschikbaar en het enthousiasme binnen de beroepsgroep om dit in de diagnostiek te implementeren is groot.

Een DNA test zal steeds vaker aangevraagd worden en in de nabije toekomst veelal de eerste test zijn om de arts te ondersteunen bij zijn diagnose.

Uiteraard kan dit alles slechts voorspoedig verlopen als er aan randvoorwaarden voldaan is. De enorme hoeveelheid data moeten snel en betrouwbaar geanalyseerd kunnen worden. Het toverwoord is hier bio-informatica. Vervolgens zijn betrouwbare databases nodig om al deze informatie zinvol te kunnen duiden. Hiervoor is veel onderzoek nodig en het zal tijd kosten voor we volledig geautomatiseerd pathogene mutaties van onschuldige varianten kunnen onderscheiden. Tot die tijd is het belangrijk dat uitvoerende laboratoria over voldoende expertise beschikken om een verantwoorde uitspraak te kunnen doen. Genoomdiagnostiek is kosteneffectief maar daarmee nog niet goedkoop. Financiering van de vele nieuwe mogelijkheden en grotere aantallen bepalingen is een punt van zorg. Het is van belang om mogelijkheden voor efficiëntie te zoeken. In Nederland onderzoekt men dan ook of de noodzakelijke dure infrastructuur gecentraliseerd kan worden. Ik steun dat van harte.

Samenwerking was en is belangrijk in ons vakgebied. Om tot resultaten te komen is interdisciplinaire samenwerking vaak vereist. Ik kijk terug op vele succesvolle voorbeelden van samenwerking waarin ons laboratorium een belangrijke rol mocht spelen. Het resultaat hiervan is tastbaar in de vorm van betere patiëntenzorg, initiatie van succesvolle onderzoekslijnen en vaak fraaie publicaties. De meer dan intensieve samenwerking met de collega's van het VUmc is niet alleen effectief op vele gebieden maar vooral ook leuk. Op korte termijn zullen de diagnostische medewerkers van de laboratoria van Frank Baas en Joep Defesche zich bij het laboratorium genoomdiagnostiek voegen. Er gaan mooie dingen gebeuren!

Toch is samenwerking niet altijd vanzelfsprekend en zelden makkelijk. Het is dan ook aan te bevelen om samenwerkingsverbanden te stimuleren. Het AMC meet de wetenschappelijke waarde van haar onderzoek vooral af aan een score voor de hoofdonderzoeker en niet zozeer bijvoorbeeld de onderzoeksgroep of beter nog de samenwerking. Dit bemoeilijkt samenwerking en is nadelig voor de zichtbaarheid van andere onderzoekers uit de onderzoeksgroep, met name de jongere gepromoveerde onderzoekers. Het meetinstrument is daarom soms meer geschikt om een sociologisch experiment uit te lezen dan om het uitgevoerde wetenschappelijk onderzoek te beoordelen. Daar houden wij laboratorium specialisten niet van. Een meetinstrument moet datgene uitlezen waar het voor bedoeld is. Het is ook vreemd dat alleen eerste of laatste auteurschappen van een hoofdonderzoeker op de AMC inter-

netpagina van deze persoon mogen verschijnen ook al zijn de eerste auteurschappen van dezelfde onderzoeksgroep. Het lijkt mij geen optimale manier om het AMC-onderzoek buiten de organisatie te promoten. De Universiteit van Amsterdam stelt geld ter beschikking voor onderzoek tussen verschillende faculteiten. Dit laatste helpt ons al bij het onderzoek naar kindermishandeling. Deze Universiteit stelt ook dat als beoordelingscriterium de productiviteit niet meer uitsluitend als criterium geldt maar ook inhoud en maatschappelijk belang. Dat het AMC dit nu op korte termijn implementeert stemt hoopvol. Ik hoop dat dit ook de opmaat is voor verder faciliteren van interdisciplinaire samenwerking.

## Dames en heren,

Het blijft vermakelijk om op de kermis de waarzegster met haar glazen bol te bezoeken. We kunnen onszelf als rationele mensen voorhouden dat het wel niet zo'n vaart zal lopen. Maar wat als die glazen bol nu eens echt de toekomst gaat voorspellen?

Nu al is het mogelijk om als individu het hele genoom te laten uitlezen voor 1000-2000 dollar. Talloze internetbedrijfjes bieden aan om u adviezen te geven op basis van uw DNA. Wat dacht u van DNAFit een bedrijfje dat op basis van uw DNA adviseert hoe u het beste kunt eten en sporten? Dit soort zaken zijn nauwelijks serieus te nemen maar een écht serieuze analyse van uw volledige persoonlijke genoom zal niet meer lang op zich laten wachten. Wilt u als individu dan weten welke gezondheidsrisico's u loopt ook als er geen behandeling mogelijk is? Wilt u die informatie voor uw kinderen weten of zelfs voor u aan kinderen begint? Welke voorwaarden stelt u aan deze kennis. Hoe compleet, zeker en betrouwbaar moet het advies zijn? Kennis over uw genoom is ook kennis over uw familieleden. Omgaan met deze nieuwe technologie is dus zeker geen zaak van laboratoriumspecialisten alleen maar juist een onderwerp dat ons allen aangaat.

Het samenspel tussen genetica en epigenetica zal verder ontrafeld worden. Dat is goed want er is een groot maatschappelijk belang mee gediend. Ik ben het eens met Alexander Rinnooy Kan, verbonden aan de UvA en voorzitter van de Agenda voor de Zorg dat preventie de topprioriteit voor de gezondheid in Nederland is. Ongezonder eetgedrag, stress gerelateerde gezondheidsproblemen, het zijn voorkombare oorzaken van veel gezondheidsschade. Lange termijn denken is meestal niet de sterkste eigenschap van politici en zorgverzekeraars dus een stevige wetenschappelijke onderbouwing voor dit

thema is welkom. We zijn het verplicht aan de 118.000 kinderen in Nederland die jaarlijks blootgesteld zijn aan kindermishandeling, aan al die personen met obesitas en andere welvaartsziekten. We onderkennen steeds meer de kwetsbaarheid van de foetus en het jonge kind als het gaat om lange termijn gezondheidsschade door een problematische jeugd. De zorgconsumptie van dergelijke kinderen is ongeveer drie keer zo hoog als bij diegenen die opgroeien in een veilige omgeving en bedraagt volgens een conservatieve schatting ruim meer dan 1 miljard euro op jaarbasis.

Aandacht voor het onderwerp epigenetica is er voldoende. Het aantal publicaties over dit thema stijgt exponentieel. Het is een gewild thema in de populair wetenschappelijke bladen en het verbindt de beta en gamma wetenschappen. Talloze ziektebeelden waaronder niet de minsten zoals Alzheimer, psychiatrische ziektebeelden, kanker en obesitas zijn in verband gebracht met epigenetische processen. Er zijn sterke epigenetische dwarsverbanden tussen stressgerelateerde aandoeningen, verslavingszorg en verhoogd risico op gezondheidsschade. Daar waar de moleculaire biologie vooral pleit voor individuele behandeling van kanker laat de epigenetica ook belangrijke overeenkomsten zien tussen totaal verschillende vormen van kanker zoals een fraaie publicatie van de groep van Andrew Feinberg liet zien. De farmaceutische industrie heeft al enkele jaren veel vertrouwen in het epigenetisch onderzoek gezien de vele miljarden die geïnvesteerd worden in nieuwe farmaceutische targets. De eerste resultaten van onze eigen recent gestarte onderzoeken stemmen mij hoopvol dat we onze kennis rondom het epigenoom in relatie tot ziekte snel zullen uitbreiden en aantoonbaar kunnen maken hoe belangrijk onze leefomgeving en lifestyle zijn voor onze gezondheid. Ons epigenoom is flexibeler dan ons genoom hetgeen nieuwe mogelijkheden biedt voor behandeling. Maar laten we vooral goed blijven zorgen voor ons genoom. Dat zijn we aan ons zorgzame genoom verplicht.

## Woorden van dank

Nog maar net afgestudeerd, kreeg ik in 1984 de mogelijkheid om aan een onderzoek te beginnen dat toch wel bijzonder genoemd kon worden. Er was een idee, basisfinanciering, geen laboratorium en geen onderzoeksmateriaal. Het AMC was nog in aanbouw en ik begon als gastmedewerker in het Sylvius laboratorium in Leiden bij de groep van Peter Pierson. Twee jaren later was er een bescheiden laboratorium, een onderzoekscohort, het eerste KWF project en de eerste analiste die zich overigens tegenwoordig zeergeleerd mag

noemen. Daarna ging het snel voorwaarts met fondsenwerving, uitbreiding van het laboratorium, wetenschappelijk output en uiteindelijk de diagnostiek.

Ik heb bijzonder veel geluk gehad dat mijn leidinggevenden door de jaren heen, te weten Rosalyn Sweeting, Andries Westerveld, Nico Leschot en Hanne Meijers, mij steeds hebben toegestaan zelf te bouwen terwijl ze op de achtergrond beschikbaar waren als dat nodig was. Een dergelijke manier van werken is buitengewoon stimulerend en haalt het beste uit mensen. Dat ik zowel door biologen als medici gevormd werd is mooi meegenomen in een academisch medische setting. Ik ben jullie zeer erkentelijk voor de warme contacten door de jaren heen.

Het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam, de decaan en de leden van de Raad van Bestuur van het AMC wil ik bedanken voor mijn benoeming. Het is een voorrecht en een eer om aan deze gerenommeerde Universiteit aangesteld te worden.

Mijn dank gaat ook uit naar al die AMC medewerkers die door de jaren heen hebben samengewerkt met ons laboratorium. Ik heb het voorrecht gehad om, als een van de weinige laboratoriumhoofden, een langdurig “management and development” traject te volgen in het AMC. In die periode heb ik kennis gemaakt met een veelvoud aan functies binnen de organisatie maar buiten het mij zo bekende laboratorium areaal. Er is veel kennis, enthousiasme en creativiteit beschikbaar op de werkvloer en ik hoop van harte dat de dialoog tussen al deze mensen er voor zorgt dat we ook in moeilijke tijden nog steeds de kwaliteit van zorg kunnen leveren waar we al jaren voor staan.

Als docent en begeleider heb ik veel geleerd van de studenten die vanuit diverse opleidingsinstituten ons laboratorium weten te vinden en aan wie we binnen het curriculum les geven. Les geven wordt vooral leuk als het onderwerp niet zo zeer basale kennis betreft maar de praktische toepassing van het vak en in het bijzonder de epigenetica. Dat vakgebied spreekt tot de verbeelding vanwege nieuwe inzichten over omgevingsfactoren en gezondheid. “Non scholae, sed vitae discimus”. Niet voor de school, maar voor het leven leren we.

Het laboratorium Genoomdiagnostiek is geen specieel laboratorium en heeft vele partners. Voor mijn vakgebied is er nog veel winst te behalen door de samenwerking met de afdelingen Anatomie/Embryologie, Biochemie en Genetisch metabole ziekten te intensiveren, vooral daar waar het de ontwikkeling van het jonge kind betreft. Veel heb ik geleerd van mijn gesprekken met

gerenommeerde AMC wetenschappers van deze afdelingen zoals Antoon Moorman, Hans Aerts en Ronald Wanders. Een intensieve samenwerking tussen bijvoorbeeld Anatomie/Embryologie en Klinische Genetica zou een Landelijk unieke uitstraling hebben. Dergelijke expertise wordt in snel tempo zeer zeldzaam.

Door de jaren heen hebben we zelf echter ook veel klinische en basale onderzoeksgroepen kunnen helpen met het starten van onderzoeksprojecten naast onze eigen research. Dat opstarten is buitengewoon leuk omdat het een periode is waarin men bij uitstek enthousiast is. Ik wil met name twee succesvolle samenwerkingsverbanden noemen omdat ze me dierbaar zijn, langdurig en succesvol.

Het toeval bracht mij in contact met Arthur Wilde. Hij was geïnteresseerd in de genetica van hartritmestoornissen en een dergelijk gen bleek te liggen in een chromosomaal gebied waar mijn laboratorium veel kennis over had, nl de epigenetisch gereguleerde Beckwith-Wiedemann-regio. Nu 15 jaren later is er veel bereikt. Samen met de even zo succesvolle onderzoeksgroepen uit zijn afdeling van Connie Bezzina en Yigal Pinto staat het cardiogeneticaonderzoek in Amsterdam stevig op de kaart en is de genomdiagnostiek van cardiale aandoeningen de belangrijkste vorm van diagnostiek van mijn laboratorium. Dat alles door de jaren heen gelardeerd met vele “high impact” publicaties. Wat goed Arthur dat toeval bestaat en ik voorspel je dat de epigenetica ook zijn intrede zal doen in jouw vak. Dank voor alle wijze lessen.

In een tijd dat projecten vooral gefinancierd worden wanneer grote cohorten patiënten onderzocht worden, liefst met schrikbarend dure technologie, blijft één persoon stug datgene doen wat in de Klinische Genetica altijd belangrijk is geweest en zal blijven, nl. het bestuderen van zeldzame aandoeningen. Het ontrafelen van de genetische defecten van deze witte raven in de geneeskunde is een specialiteit van Raoul Hennekam. Raoul, je weet de onderzoekers van mijn laboratorium makkelijk te vinden en de samenwerking is meer dan succesvol. Ik hoop dat je weet dat je ook na je pensioen nog even door mag werken?

En dan de mensen die er dagelijks weer toe doen. De vele collega's van het laboratorium waar ik samen met Lia Knegt leiding aan mag geven. Dat jullie onder eufemistisch gesteld suboptimale omstandigheden toch telkens weer hoge kwaliteit bieden, professioneel en klantgericht werken, de dagelijkse problemen opgewekt te lijf gaan en ook nog eens goed onderzoek verrichten is een teken dat jullie een sterk team zijn. De multiculturele samenleving is in

ons laboratorium gewoon gelukt. Ik kijk elk jaar uit naar het jaarlijkse wereldse kerstdiner. Goed dat onze research nu versterkt is en alle tekenen staan op groen voor nieuwe Principal Investigators de komende jaren. Dank voor jullie steun door de jaren heen.

Dank ook aan de leden en het bestuur van de patiëntenvereniging Beckwith-Wiedemann-syndroom. Het was voor mij een eer om samen te werken en door jullie warme contacten gemotiveerd te worden in mijn onderzoek.

De boog kan niet altijd gespannen zijn. Te veel stress is ongezond, hebt u vandaag weer geleerd. Ontspannen doe ik dan ook graag bij mijn vrienden in de Franse Alpen.

“Chers amis de la Haute Savoie, merci pour tant d’années de cordialité Française et de plaisir. Patrick, je suis très content de te revoir aujourd’hui en bonne santé.”

Genetici onderzoeken beroepsmatig de stambomen van patiënten. Dat is privacy gevoelige informatie. Het is dan ook niet meer dan fair dat ik u een inkijkje gun in mijn eigen stamboom. Ik licht er twee markante personen uit. In 1853 overleed Monseigneur Dr. Paulus Mannens, Hoogleraar en president van het Groot-Seminarie in Rolduc, een plek waar genetici elkaar tegenwoordig ontmoeten tijdens een jaarlijks congres. Toeval bestaat. Hij had vele eretitels en stond bekend als een erudiet, gezag uitstralend organisatietalent wiens mening er toe deed. Ik zou graag met hem van gedachte hebben gewisseld over recente gebeurtenissen in de katholieke kerk.

Een kleine eeuw eerder overleed Anton Brassé, een voorvader van mijn moeders kant. Ook deze persoon was voor zijn tijd geletterd, maar koos voor een bijzondere manier van leven. Hij werd lid van het bokkerijdersgenootschap. Dit genootschap stelde zich tot doel “alle goederen gemeen te maken” of wel een socialist avant la lettre. Nivelleren noemen we dat tegenwoordig. Het liep slecht met hem af, maar men mag stellen dat hij een groot gevoel voor rechtvaardigheid had en zeker lef.

Een deel van mijn genen deel ik met beide heren. Betekent dat nu ook dat ik de bovengenoemde eigenschappen mogelijk met hun deel? Dat zou fijn zijn niet waar? U begrijpt natuurlijk dat geen geneticus ter wereld hier een zinvolle uitspraak over kan doen. Allereerst kennen we het genoom van beide heren niet en al zouden we die informatie wel hebben dan nog is onze kennis van het genoom volstrekt ontoereikend om een uitspraak te doen over dergelijke complexe eigenschappen.

Wat ik wel met zekerheid durf te stellen is dat mijn epigenoom in mijn jeugd een goede start heeft gehad. Als nieuwsgierig kind met interesse in de natuur ben ik opgegroeid in een prachtig stukje zuidelijk Nederland met twee liefhebbende ouders die mij de juiste waarden en normen hebben bijgebracht en er altijd voor me waren. Ik gun dat elk kind maar de realiteit is helaas heel anders.

Ik hoop dat ik in mijn eigen gezin deze opvoeding heb kunnen voortzetten maar het is niet aan mij om daar over te oordelen. Wel wil ik vermelden dat de Universiteit van Amsterdam, in de personen van mijn zonen, twee dubbele bachelor studenten aan de bèta faculteit rijker is. Voor u staat een trotse vader die steeds minder vertelt over zijn eigen studietijd en wat heb ik toch veel plezier met jullie.

En dan mijn allerliefste. Marga, het lege nestsyndroom is absoluut epigenetisch van oorsprong. We slaan ons er echter heel goed door heen. Wat fijn dat we, door jouw werk bij de Augeo Stichting nu een gemeenschappelijk onderzoeksthema hebben ondanks onze volstrekt verschillende vooropleidingen. Ik heb zoveel geleerd de afgelopen tijd. Blijf voor altijd mijn coach.

Ik heb gezegd.



## Bronnen

- J. Baynes and M.H. Dominiczak. *Medical Biochemistry* 4th edition Elsevier ISBN-10: 1455745804, February 2014.
- Marcel Mannens en Nico J. Leschot. *Genen in beweging; erfelijkheid in de 21e eeuw*. Elsevier Gezondheidszorg ISBN 90 3522373, 2001.
- Marcelina Párrizas, Rosa Gasa, Perla Kaliman. *Epigenetics of lifestyle*. Bentham ebooks ISBN 978-1-60805-534-01, 2012.
- Simon Tripp and Martin Grueber. *Economic impact of the human genome project*. How a 3.8 billion dollar investment drove 796 billion dollar in economic impact, created 310.000 jobs and launched the genomic revolution. Battelle Memorial Institute Technology Partnership Practice, 2011 ([http://battelle.org/docs/default-document-library/economic\\_impact\\_of\\_the\\_human\\_genome\\_project.pdf](http://battelle.org/docs/default-document-library/economic_impact_of_the_human_genome_project.pdf)).
- The encode project consortium. *An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome*. *Nature* 489, 57-74, 2012.
- Alders M, Koopmann TT, Christiaans I, Postema PG, Beekman L, Tanck MW, Zepfenfeld K, Loh P, Koch KT, Demolombe S, Mannens MM, Bezzina CR, Wilde AA. *Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring DPP6 in familial idiopathic ventricular fibrillation*. *Am J Hum Genet*. Apr; 84 (4): 468-76 2009.
- Alders Marielle, Hogan Benjamin M., Gjini Evisa, Salehi Faranak, Al-Gazali Lihadh, Hennekam Eric A., Holmberg Eva E., Mannens Marcel M. A. M., Mulder Margot F., Offerhaus G. Johan A., Prescott Trine E., Schroor Eelco J., Verheij Joke B. G. M., Witte Merlijn, Zwijnenburg Petra J., Vikkula Mikka, Schulte-Merker Stefan, Hennekam Raoul C.: *Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans*. In: *Nature Genetics* 41 (12), p. 1272-1274, 2009.
- Dane C. Dolinoy, Dale Huang and Andy L. Jirtle. *Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development*. *PNAS* 104, 32, p 13056-13061, 2007.
- Bie B, Wu J, Yang H, XU JJ, Brown DL, Naguib M. *Epigenetic suppression of neurologin 1 underlies amyloid-induced memory deficiency*. *Nature Neuroscience* 17 (2), 223-31, 2014.
- Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, van der Post JA, Gluckman PD, Hanson MA, Roseboom TJ. *Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine*. *BJOG*. Apr; 120 (5): 548-53, 2013.
- Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, Slieker RC, Stok AP, Thijssen PE, Müller F, van Zwet EW, Bock C, Meissner A, Lumey LH, Eline Slagboom P, Heijmans BT. *DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism*. *Nat Commun*. 2014 Nov 26;5:5592. doi: 10.1038/ncomms6592.
- Agyemang C, Beune E, Meeks K, Owusu-Dabo E, Agyei-Baffour P, Aikins Ad, Dadoo F, Smeeth L, Addo J, Mockenhaupt FP, Amoah SK, Schulze MB, Danquah I, Spranger J, Nicolaou M, Klipstein-Grobusch K, Burr T, Henneman P, Mannens MM, van Straalen JP, Bahendeka S, Zwinderman AH, Kunst AE, Stronks K. Ra-

- tionale and cross-sectional study design of the Research on Obesity and type 2 Diabetes among African Migrants: the RODAM study. *BMJ Open.*, Mar 21; 4 (3) 2014.
- Muralidharan P, Sarmah S, Zhou FC, Marrs JA. Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD) Associated Neural Defects: Complex Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Brain Sci.*, Jun 19; 3 (2): 964-91, 2013.
- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* May; 14 (4): 245-58, 1998.
- Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004 Aug; 7 (8): 847-54. Epub 2004 Jun 27.
- Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science.* 1999 Nov 5; 286 (5442): 1155-8.
- McGowan PO, Suderman M, Sasaki A, Huang TC, Hallett M, Meaney MJ, Szyf M. Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats. *PLoS One.* 2011 Feb 28; 6 (2): e14739. doi: 10.1371/journal.pone.0014739.
- Patrick O. McGowan, Matthew Suderman, Aya Sasaki, Tony C. T. Huang, Michael Hallett, Michael J. Meaney, Moshe Szyf. Broad Epigenetic Signature of Maternal Care in the Brain of Adult Rats. *PLoS One.* 2011; 6 (2): e14739. Published online 2011 February 28. doi: 10.1371/journal.pone.0014739.
- Monika Eckstein, Benjamin Becker, Dirk Scheele, Claudia Scholz, Katrin Preckel, Thomas E. Schlaepfer, Valery Grinevich, Keith M. Kendrick, Wolfgang Maier, René Hurlmann, Oxytocin Facilitates the Extinction of Conditioned Fear in Humans, *Biological Psychiatry*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.015>
- Sundquist J, Lilja A, Palmér K, Memon AA, Wang X, Johansson LM, Sundquist K. Mindfulness group therapy in primary care patients with depression, anxiety and stress and adjustment disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2014 Nov 27. pii: bjp.bp.114.150243. [Epub ahead of print]
- Whitaker RC, Dearth-Wesley T, Gooze RA, Becker BD, Gallagher KC, McEwen BS. Adverse childhood experiences, dispositional mindfulness, and adult health. *Prev Med.*, Oct; 67: 147-53, 2014
- Jo Peters. The role of genomic imprinting in biology and disease: an expanding view. *Nature Reviews Genetics*, aug, 15 (8): 517-30, 2014.
- Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-war. *Trends Genet.*, Feb; 7 (2): 45-9, 1991.
- Hoovers JMN, Dietrich AJJ, Mannens M. An imprinting model for the etiology of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Lancet* 339: 1228, 1992.
- Bliëk J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RCM, Alders M. Westerveld A, Mannens MMAM. Increased tumour risk in BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Hum. Mol. Genet.* 10 (5): 467-476, 2001.
- Alexander Rinnooy Kan. *Leren van de Chinezen, een andere kijk op gezondheid.* VOZ magazine, sept. 2014.

de Volkskrant 2014, Kabinet pakt “promotiefabriek” aan. 25 nov., p 1.  
de Volkskrant 2014, Verzet bij topwetenschappers over onderzoeksgelden. 12 dec., p 5.  
Is het echt twee voor twaalf? Folia magazine nr 26 april 2014.  
Ditty Eimers. Gevolgen van kindermishandeling. Wat kost een mishandeld kind? Tijdschrift Kindermishandeling, Jan., 2012. <http://www.nji.nl/nl/Databanken/Cijfers-over-Jeugd-en-Opvoeding/Adviezen-en-Meldingen-over-Kindermishandeling>  
Timp W, Bravo HC, McDonald OG, Goggins M, Umbricht C, Zeiger M, Feinberg AP, Irizarry RA. Large hypomethylated blocks as a universal defining epigenetic alteration in human solid tumors. *Genome Med.*, Aug 26; 6 (8): 61, 2014.