



Het zit vast in de genen

Hans Kristian Ploos van Amstel



Het zit vast in de genen

Inaugurele rede
uitgesproken bij de aanvaarding
van de leerstoel Genoomdiagnostiek
van de Universiteit Utrecht
op 14 april 2016
Jhr. Dr. J.K. Ploos van Amstel

Academiegebouw Utrecht



Inhoudsopgave

Mijnheer de Rector Magnificus,

Het genoom	6
De variaties	8
De genoomdiagnostiek	9
Het opsporen	10
De vooruitgang	13
Genetics Clinic of the Future	15
Ziekten	17
Whole Genome Sequencing	20
FrameShift: blik naar binnen	22
De Utrechtse omgeving	23
De organisatie in Nederland	24
De stuurlui	25
De toekomst	26
Dankwoord	28

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders, beste familie en vrienden,

‘Het zit vast in de genen’. Wat er in de genen zit lijkt wel onbegrensd. En die genen zitten ook nog eens overal. ‘Geen woorden maar daden’ in de genen van Rotterdam, ‘Eigenwijs en brutaal’ in de genen van Amsterdam, ‘dominee en koopman’ in de genen van de Nederlandse samenleving. Eigenschappen worden toegedicht aan het DNA zoals ze vroeger in het bloed zaten, in hart en nieren of in de straten van de stad. Het DNA, ons genoom, kan gezien worden als een boek in het bloed, als een blauwdruk, als een kaart, als een lotsbeschikking, als een schutting waar je iets overheen kunt gooien, als een kristallen bol, als een doos van Pandora, als een goudmijn maar ook, ‘last but not least’, als bron van goede patiëntenzorg. De genetica is de tak van de biologie die zich bezighoudt met het onderzoek aan de erfelijke informatie, de overdracht in de familie, de variaties, en hoe deze tot expressie komen. De geneticus is de tovenaarsleerling die de doos opent. Wil ik het weten of niet weten? Dat is de vraag die velen bezighoudt.

Het in kaart brengen van de erfelijke informatie, niet eens zo lang geleden een *Terra Nullius*, kan worden vergeleken met de ontdekkingsreizen in de Gouden Eeuw waarin onderzoekers, gelukszoekers en ondernemers onze wereld in kaart brachten: met betere schepen, nieuwe landen ontdekten, zeeën, rivieren, steden en beschavingen - om deze vervolgens verder in detail te onderzoeken, zich toe te eigenen, te exploiteren. In de genetica is het in de afgelopen dertig jaar niet veel anders gegaan: genen als drukke steden en regelcentra zijn ontdekt, gen-arme gebieden als woestijnen gepasseerd, genen geëxploiteerd, patenten opgesteld, de technologie verbeterd. Scherper en scherper komen genoomvariaties in beeld en wordt hun betekenis zichtbaar.

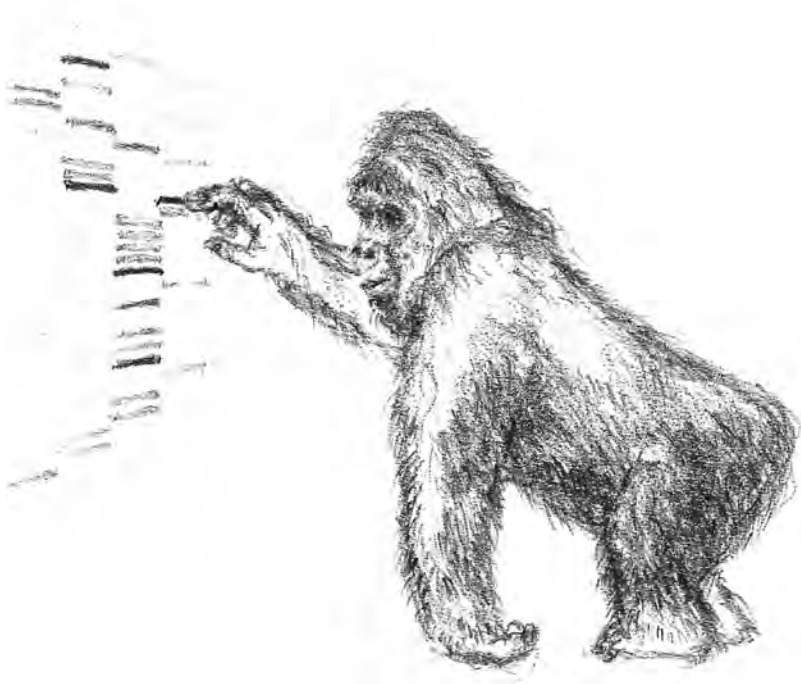
Ik heb het enorme voorrecht om deze periode van de Gouden Eeuw van het erfelijkheidsonderzoek en de toepassing in de patiëntenzorg te mogen meemaken. Graag wil ik u meenemen in die reis die is afgelegd, een reis die ik verder wil vervolgen met deze leerstoel Genoomdiagnostiek.

Het genoom

Wat is nu ons genoom? Het humane genoom is het totaal van onze erfelijke informatie, het DNA van de mens. De bouwstenen van het DNA zijn de vier basen die worden aangeduid met G, A, T en C. Van iedere ouder heb je de helft van het genoom gekregen. Die helft bevat informatie van 3 miljard van deze gepaarde basen. Het DNA is georganiseerd in dubbele helixen, u kent die vast wel, structuren als wenteltrappen, als jacobsladders. Omgeven door eiwitten vormen ze superstructuren de chromosomen. Deze zijn genummerd naar lengte van 1 tot en met 22. Daarnaast zijn er de geslachtschromosomen: X en Y. Een ouder geeft via de geslachtscellen in totaal 23 chromosomen door: de 22 autosomen en één geslachtschromosoom. Voor de beeldvorming: chromosoom 1 heeft bijna een kwart miljard basen. Het kleinste chromosoom telt 50 miljoen basen.

Het humane genoom kent ongeveer 21.000 genen. Een gen is een eenheid die via een boodschapper - het mRNA - codeert voor een eiwit. Van veel van deze eiwitten weten we de functie. Maar van vele nog niet. In totaal maken de genen slechts een paar procent van het genoom uit. De niet-eiwitcoderende gebieden, dus ruim 95 procent van het genoom, werden ooit beschouwd als een vruchteloze woestijn. Deze gebieden scheppen ruimte en verbergen regelsequenties die belangrijk zijn voor op welk moment een gen tot expressie komt, in welk weefseltype - zoals lever, hart, spier - en in welke mate, hoog of laag.

Tijdens de celdeling wordt de dubbele helix ontwonden en gelijktijdig wordt er een kopie gemaakt. De nieuwe dubbele helix wordt vervolgens doorgegeven aan de volgende cel of aan de geslachtscel. Tijdens de meiose wordt genetische informatie tussen chromosomen van de moeder en de vader uitgewisseld. Daarnaast gebeurt het overschrijven niet foutloos. Zou dat wel foutloos gebeuren, dan zouden we niet zo'n prachtige diversiteit aan mensen hebben zoals nu in de aula. Variatie en fouten maken, ze zijn de motor van de evolutie. Maar ook helaas de oorzaak van erfelijke ziekten.



Gorilla doorziet het verschil (tekening Elbert Ploos van Amstel, 1990)

De variaties

Welke variaties kennen we nu? Er zijn vele soorten. De meest voorkomende variaties zijn de CNV's en de SNV's. De CNV staat voor *Copy Number Variation*, het zijn varianten - deleties en duplicaties - waarbij het aantal kopieën van een stukje van het genoom verschilt tussen individuen. Ze variëren in grootte en die kan oplopen tot miljoenen basen. Daarnaast zijn er de SNV's, *Single Nucleotide Variations*, de variaties die een base behelzen. Van deze SNV's heeft ieder mens er ongeveer 3 miljoen. In totaal verschillen we zo'n 0,1 procent van elkaar.

Als gezegd ontstaan er tijdens de meiose ook nieuwe variaties, tientallen per individu. Daarnaast kunnen er tijdens de mitose zogenaamde somatische variaties optreden. Deze kunnen afhankelijk van het moment in de ontwikkeling en afhankelijk van het weefsel waarin ze optreden een groter of kleiner deel uitmaken van een orgaan of de celpopulatie die ons als individu maken. Dit noemen we mozaïcisme. Dus om het beeld te schetsen, we zijn 50 procent vader, 50 procent moeder, we hebben er nieuwe varianten bij gekregen die we in het DNA van al onze cellen dragen, en we hebben nieuwe varianten gekregen die aanwezig zijn in meer of mindere mate in verschillende weefsels. We zijn echt ieder voor zich, zelfs de eenige tweeling, genetisch uniek.

De genomdiagnostiek

Waarom nou deze nadruk op variaties? Het is de opdracht van de genomdiagnostiek ze op te sporen en de effecten te duiden: verstoren ze de normale expressie van het gen of de functie van het eiwit? Vervolgens wil de genomdiagnostiek de relatie leggen tussen het genotype - dus de genetische variant, de mutatie - en het fenotype, de klinische verschijnselen, de ziekte. Het zijn monogene ziekten waarbij één fout in één gen de ziekte verklaart. Ziekten waar de omgeving bijna geen invloed op heeft: denk aan de ziekte van Duchenne, de ziekte van Huntington en hemofilie. Er zijn in totaal zo'n 7.000 (!) van deze ziekten. Is de genetische oorzaak gevonden, dan kan in de familie verder worden gezocht naar dragers. Dat is genetica: je kijkt naar variaties die van de ene op de andere generatie kunnen worden doorgegeven. Dat is de paradox: je kijkt naar het allerindividueelste, maar weet ook dat je dan de familie in je vraag meetrekt. Zo worden erfelijkheidsvragen onderzocht die leven bij de patiënt, de ouders en leden van een familie waarin sprake is van een erfelijke ziekte.

Het gaat daarbij om een aantal vragen. Wat is de oorzaak? Ben ik drager? Wat is de kans op het doorgeven? Wat staat me te wachten? En kan deze kennis helpen bij een behandeling?

Het opsporen

De technologie waarmee genetische variaties kunnen worden opgespoord, is de drijvende kracht achter de genomdiagnostiek. In de jaren vijftig konden met behulp van de microscoop de chromosomen (Grieks voor gekleurde lichamen) in beeld worden gebracht. Tijo en Levan waren als eersten in 1955 in staat het juiste aantal chromosomen te bepalen. In 1959 ontdekte Jérôme Lejeune bij een patiënt met het syndroom van Down dat het syndroom wordt veroorzaakt door een extra chromosoom 21. Deze ontdekking was gedreven door de technologische mogelijkheid die de microscoop biedt door het objectief te richten op deze groep van patiënten. Met de introductie van de banderingstechnieken door Caspersson en Seabright in de jaren zestig, zeventig kwam er een manier om binnen het chromosoom regio's in beeld te brengen, kon preciezer worden gekeken naar microscopische afwijkingen binnen het chromosoom en de uitwisseling tussen de chromosomen. Tot in de jaren tachtig is het de manier geweest om diagnostiek uit te voeren bij patiënten met ernstige aangeboren afwijkingen. Je kijkt naar numerieke afwijkingen: dat zijn afwijkingen in het aantal chromosomen en naar structurele afwijkingen binnen de chromosomen.

Het is een bijzonder en ambachtelijk vak. Je moet op het juiste moment in de celdeling de kernen waarin de chromosomen zitten laten 'ploffen', zodat de chromosomen mooi vrijkomen. Je kan het vergelijken met het spel mikado waar de stokjes liefst gespreid liggen en niet kriskras door en over elkaar. En ieder deed dat op zijn eigen manier door het wrijven van de preparaten, door ze te verhitten met aanstekers. Ja, er werd toen nog gewoon gerookt op het lab.

Met de introductie in de jaren tachtig van FISH, waarmee je stukjes van het chromosoom kunt aankleuren, konden kleinere gebieden specifiek worden bekeken. De microscopische technieken zijn er nog steeds. Dit klassiek cytogenetische onderzoek heeft geresulteerd in een catalogus van zeldzame varianten met de daarbij behorende

zeldzame kliniek. Deze catalogus is voor de cytogeneticus en de klinisch geneticus een belangrijke bron om die variaties te duiden.

De bepaling van de basenvolgorde van het DNA kwam in 1973 in beeld dankzij Maxam en Gilbert, en Sanger in 1977. De methode van Sanger bleek uiteindelijk de winnende methode. Die wordt nog steeds op grote schaal gebruikt. Een volgende fase dus in de lange traditie van de toepassing van nieuwe technieken om met een steeds hogere resolutie afwijkingen in het erfelijk materiaal op te sporen.

Eind jaren zeventig en begin jaren tachtig kwam het DNA-onderzoek echt op gang. Genen werden gekloneerd met behulp van recombinant DNA-technieken. De uitvinding van de polymerasekettingreactie door Mullis in 1983 bracht de mogelijkheid om zeer gericht delen van genen te verrijken en de basevolgorde te bepalen. Maar de meeste genen waren nog niet bekend. Hiervoor was het nodig om met behulp van koppelingsonderzoek kandidaatgebieden voor een erfelijke ziekte te traceren en zo de genen te vinden die verantwoordelijk zijn voor een bepaalde ziekte. Dit staat bekend als *positional cloning*. Er ging geen genetisch congres voorbij of er was *breaking news* dat een gen was gekloneerd. Vervolgens werden deze genen opgenomen in de diagnostiek.

In die tijd is ook gestart met het Humane Genoomproject om het hele humane genoom in kaart te brengen. De mijlpaal kwam in 2000 toen op initiatief en in aanwezigheid van president Clinton de elkaar beconcurrerende partijen Francis Collins aan de ene kant namens het academische Humane Genoom Project en Craig Venter als zelfstandig genoomondernemer gezamenlijk de afronding van de kaart van het humane genoom proclameerden. Het werd een duidelijk en Amerikaans *new frontier statement*: “*Today, we are learning the language in which God created life. [...] It will revolutionize the diagnosis, prevention and treatment of most, if not all, human diseases.*” Hiermee

bracht de toenmalige president de twistende genetische partijen bij elkaar. “*The language in which God created life*”: hij wist de maastromen van Scylla en Charybdis, van creationisten en evolutionisten, ook nog eens fraai te bezeilen. Tevens geeft hij duidelijk aan dat er veel kracht zit in de kennis van het humane genoom voor diagnostiek, preventie en behandeling. Deze lijn werd recent doorgezet door president Obama met zijn *Precision Medicine Initiative*, zorg op maat met een belangrijke rol voor het genoom.

In dit millennium zijn er na die mijlpaal twee baanbrekende technologieën aan het palet toegevoegd. Allereerst in 2003 de array om met zeer hoge resolutie submicroscopische veranderingen, de eerder genoemde CNV's, op te sporen. Deze resolutie nam in afstandstermen toe van één paaltje per 5 kilometer tot één paaltje per 10 meter. Kopienummervariaties kwamen in hun volle omvang in beeld. Ieder individu bleek over honderd of meer van dergelijke kopievariëaties te beschikken.

De tweede doorbraak was de ontwikkeling van *Massively Parallel Sequencing*, de zogenaamde *Next Generation Sequencing*, afgekort tot NGS. Konden eerst alleen delen van genen los van elkaar en opeenvolgend met de genoemde Sanger-methode worden getest, met NGS zijn we in staat om honderden, duizenden, ja alle genen compleet en gelijktijdig te bekijken. De capaciteit van een apparaat is toegenomen van een paar duizend basen op één dag in de jaren negentig tot honderden miljoenen bij de introductie van NGS, tot enkele honderden miljarden nu. Deze technologie heeft een grote impact op de manier waarop we het DNA onderzoeken en dus op de genomdiagnostiek. Het maakt de mogelijkheden grenzeloos. Die variaties in beeld krijgen, zo volledig mogelijk, we zijn er bijna.

De vooruitgang

Hoe is nu de afgelopen jaren de genomdiagnostiek veranderd door deze enorme vooruitgang in technologie en wat levert het op? Allereerst de CNV-detectie. De arraytechnologie wordt met name toegepast bij patiënten met een verstandelijke beperking en ontwikkelingsstoornissen en heeft de microscopie hier zo goed als vervangen. De meerwaarde van deze nieuwe kijk op het genoom blijkt uit de opbrengst van het aantal diagnoses. Deze nam toe van rond de 5 procent met de microscoop tot 15 procent door CNV-detectie. Een aanzienlijke verbetering. Het gaat bij deze groep patiënten meestal om een nieuwe dominante genetische afwijking. Voor de interpretatie van deze *de novo* genomische afwijkingen wordt dankbaar gebruik gemaakt van groeiende kennis van de genen die in het gebied van de CNV liggen en de databestanden die deze archiveren, net zoals de eerder genoemde catalogi van chromosoomafwijkingen.

Next Generation Sequencing zet hierin nog een grote stap verder. Met een soort DNA-magneet worden uit het genoom voor deze patiënten alle ruim 20.000 bekende genen verrijkt. Dit staat bekend als *Whole Exome Sequencing*, afgekort tot WES. Vervolgens wordt er een filtering toegepast met software die zich richt op een geselecteerde groep van kandidaatgenen die ieder voor zich de oorzaak kunnen zijn van een verstandelijk beperking en/of congenitale afwijkingen en vervolgens als je hierin niks vindt, op het hele exoom - dus alle genen. Zo kom je bij deze groep patiënten tot 30 procent extra diagnoses. De laboratoriumspecialist, de behandelend arts, de klinisch geneticus, ieder speelt zijn onmisbare rol in die diagnose. De kliniek is zeer complex, de genomdiagnostiek eveneens met die veelheid aan bekende en nieuwe genen en een waaier aan varianten, zodat vele mogelijkheden moeten worden gewogen. Het gaat vaak om unieke of zeer zeldzame afwijkingen in het genoom. Ergens in de wereld zal er mogelijk, hopelijk, voor het kandidaatgen, voor de variant een vergelijkbare patiënt bekend zijn. Hiervoor zoek je in de

databanken. Deze, nu nog helaas erg versnipperd, vullen zich succesievelijk meer en meer met varianten. Bij talloze laboratoria verspreid over de wereld ligt nog een over vele jaren opgebouwd archief van varianten die nog niet zijn vrijgegeven. Ook nu is het delen van data niet vanzelfsprekend. Dat is iets waar echt meer vaart in moet komen. Dat is essentieel voor de ontwikkeling van de genoomdiagnostiek en de kwaliteit van de klinisch genetische zorg.

De consequentie van een goede, betrouwbare classificatie is groot voor patiënt en familie. Vanuit de beroepsgroep van laboratoriumspecialisten klinische genetica, de VKGL, is een basis gelegd om geclassificeerde varianten te delen - een aantal jaren geleden al voor de CNV's, er wordt gewerkt aan de SNV's. Als voorzitter van de VKGL wil ik hieraan alle steun verlenen. Het internet kan pas dan zijn volle kracht tonen, wanneer we die data kunnen delen; over een gen, een variant en een diagnose.

Genetics Clinic of the Future

Ruim een jaar geleden zijn we hier in Utrecht gestart met het project *Genetics Clinic of the Future*. De ambitie is om vroeg na de start van een diagnostisch traject en dicht bij de behandelaar de relevante genetische informatie in beeld te hebben en deze informatie te gebruiken om een diagnose te helpen stellen en zo mogelijk een behandeling te starten. Het is tot nu toe geen uitzondering dat de diagnostiek van een patiëntje jaren kan duren of dat nooit een diagnose wordt gesteld. Dit staat bekend als de diagnostische Odyssee. Een langdurige en soms eindeloze zoektocht naar de oorzaak van de ziekte. Het is ook een zwerftocht langs verschillende klinische disciplines en laboratoria.

Ter illustratie wil ik u een voorbeeld geven van geslaagde vroege diagnostiek. Een patiëntje van een maand oud op de intensive care, de NICU, toonde vele afwijkingen waaronder een dubbelzijdige schisis. De behandelaar stelde voor onderzoek te doen naar een panel van 250 genen die een rol spelen bij het ontstaan van schisis. Bijna à la minute kwam uit de DNA-gegevens één mutatie in het *SMAD4*-gen in beeld. De mutatie is de oorzaak van een zeer zeldzaam syndroom met de naam Myrhe-syndroom. Aangezien het ging om een zeer jong patiëntje, zijn de klinische verschijnselen nog niet allemaal herkenbaar. Wereldwijd zijn er zo'n dertig patiënten van gerapporteerd. Van deze patiënten is de kliniek uitvoerig beschreven. Nu deze mutatie is geïdentificeerd, kan worden gekeken naar die kliniek en kan gericht worden gekeken wat het klinisch beloop kan zijn en of er behandelingsopties zijn. Deze casus toont de kracht van NGS als je breed kijkt naar de genetische informatie zonder nog een precies beeld te hebben van de kliniek. En deze vroegdiagnostiek kan nu binnen een week worden afgerond.

Een tweede voorbeeld. Hier gaat het om een al tien jaar durende zoektocht door ouders van een ernstig gehandicapt kind. Kortgeleden hebben we via WES het gen en de mutatie eindelijk in beeld

gekregen. Er werd een afspraak gemaakt met de ouders om dit te bespreken. De klinisch geneticus vertelde opgelucht dat het genetisch defect was gevonden. De reactie van de moeder was: “Ik denk dat ik het al weet”, en ze noemde de naam van het juiste gen (NB *CTNNB1*, dat codeert voor bèta catenine). De klinisch geneticus was even van haar apropos. Op het schoolplein had ze, hoe toevallig, een jongen ontmoet met hetzelfde beeld en ook met een recente diagnose. Deze casus benadrukt de scherpe blik van de ouder, de motivatie om te weten, de kracht van het delen van informatie en de kracht van WES. Er zijn meer gevallen bekend van dergelijke individuele zoektochten maar dan via het internet, het wereldwijde schoolplein. Het doel van de genomdiagnostiek, die informatie die opgeslagen ligt in het genoom zo vroeg en snel mogelijk in beeld te krijgen en te benutten, is binnen ons bereik.

Ziekten

Genoomdiagnostiek richt zich niet alleen op verstandelijke beperkingen en ontwikkelingsstoornissen, maar ook op vele andere ziekten die te maken hebben met hart, nieren, bloed, hersenen, afweer, vaten of erfelijke vormen van kanker. Eigenlijk heel de mens. Speerpunten van het UMC Utrecht, samenwerking met expertisecentra en afstemming in het netwerk van de centra voor klinische genetica, zorgen voor verdere specialisatie met erfelijke weesziekten als rode draad. De patiënten en ook de testen voor de zeldzame genetische weesziekten tellen wel op. Ter illustratie, in 2015 is het totaal aantal genetische onderzoeken gegroeid tot 150.000 in Nederland: een verdubbeling in tien jaar tijd. Zeldzaam is normaal in de klinische genetica.

De opbrengst aan genetische diagnoses is sterk afhankelijk van de eenduidigheid van de relatie tussen kliniek en gen. Over de relatie die al is vastgesteld in het stollingslaboratorium tussen hemofilie A en een fout in het factor 8-gen, bestaat geen twijfel.

Voor genetisch heterogene ziekten als epilepsie ligt dat wel anders en moet worden uitgegaan van een klinische diagnose en worden vele tientallen genen bekeken. Bij 20 procent van de probanden komen we tot een harde genetische diagnose. Dat is een prachtig resultaat. Bij 60 procent vind je geen verandering in de onderzochte genen en kan je ze vrijwel uitsluiten. Lastiger is dat we bij 20 procent een variant vinden waarvan de klinische betekenis onduidelijk is. Dit is typerend voor het onderzoek naar genetisch heterogene ziekten. Hoe meer genen we onderzoeken, hoe meer varianten we vinden die moeten worden gedeut.

Hoe ga je om met een variant waarvan de betekenis onduidelijk is? De aanvrager krijgt dan een brief met een tekst als volgt - met excuses voor het jargon:

“Patiënt toont heterozygotie voor de missens mutatie in het *EPI*-gen. In de overige eiwitcoderende exonen van de 133 onderzochte, met epilepsie geassocieerde genen werd geen klinisch relevante variant gezien. De mutatie werd niet eerder beschreven maar werd wel tweemaal gezien in ruim 30.000 personen van Europese herkomst. Wij concluderen dat het hier een mutatie betreft die past bij de klinische diagnose, maar deze nog niet volledig bevestigd. Verwijzing naar een klinisch geneticus is geïndiceerd. Risico op overerving van deze mutatie is 50 procent.”

Het is een behoedzame tekst. En nu? De mutatie wordt geduid in het gen, er wordt vergeleken met gepubliceerde data. Maar je blijft hangen in een gevonden variant die mogelijk verklarend is. Deze ziektebeelden zijn minder scherp afgebakend, de genen en varianten ook. Moeten we die wel melden? Door laboratoriumspecialisten, behandelaars en klinisch genetici wordt er verschillend over gedacht. Hebben we de mutatie toch te pakken, maar wachten we nog op meer kennis? Liefst heb je experimenteel bewijs: functionele studies die de verandering imiteren, bijvoorbeeld via CRISPR/Cas9, in andere organismen, bij zebrafish, fruitvlieg of muis kijken om een fenotypisch effect te onderzoeken? Of moeten we toch verder kijken: meer genen onderzoeken, de intronen en andere niet-coderende gebieden, de eerder genoemde genetische woestijn intrekken?

Naar de ziekte van Rendu-Osler-Weber, een erfelijke vaatafwijking, doen we al bijna twintig jaar genetisch onderzoek samen met de collega's van het expertisecentrum in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein. Het is een unieke, homogeen geclassificeerde groep patiënten die lijden aan een vaatafwijking waarbij een directe verbinding ontstaat tussen ader en slagader. Bij ruim 90 procent van de families vinden we een genetisch defect in een van de twee genen *ENG*, *ALK1* en heel soms in het *SMAD4*-gen. Maar de laatste 10 procent? Hoe staat het daarmee? We zoeken wereldwijd al jaren naar

nieuwe kandidaatgenen, maar zonder echt succes. We hebben de complete gensequenties, dus de exonen maar ook de intronen, onderzocht met de groep van De Laat van het Hubrecht Instituut. Zonder resultaat. Is de test nog niet optimaal, missen we gewoon mutaties? Zien we de betekenis van niet-coderende varianten over het hoofd? Is de kliniek net iets anders? Is de klinische diagnose niet accuraat? Is er sprake van een somatische afwijking en kijken we in het verkeerde weefsel? Is deze groep toch niet monogeen en spelen meerdere genetische factoren een rol? Het is duidelijk dat er nog een weg te gaan is om het genetische beeld compleet te krijgen. De uitdaging voor het onderzoek in de komende jaren. Dit geldt voor de ziekte van Rendu-Osler-Weber, maar ook voor vele andere ziekten met een genetische verdenking. In belangrijke mate moeten we nu in ieder geval steunen op multidisciplinair overleg en de specifieke expertise in het ziekenhuis als belangrijkste ondersteuning - en natuurlijk op het delen van data.

Whole Genome Sequencing

Om het genoombeeld, de genetische informatie, volledig in handen te hebben en daarmee ook vragen als net beschreven dichter bij een antwoord te brengen, gaan we ons nu richten op *Whole Genome Sequencing*, afgekort tot WGS. WGS levert de informatie van alle 2 x 3 miljard basenparen van het genoom. Samen met de acht klinisch genetische centra in Nederland willen we een onderzoek starten met de titel *WGS-first approach: 'One-test-fits-all' to diagnose rare genetic disorders*. Doel van dit project is om de meerwaarde te onderzoeken van genoomsequencing (WGS) als eerste en meest complete diagnostische test in het zorgpad voor patiënten met verdenking op een zeldzame erfelijke aandoening. We kijken naar het aantal definitieve diagnoses, de doorlooptijd, de kosten per diagnose, kosten-effectiviteit, effect en impact op medische besluitvorming en behandeling. Hieruit zullen zorgpaden worden gedefinieerd alsmede de positionering van WGS hierin. Waarom deze weg? De WGS test is zo compleet, dat de huidige afzonderlijke genetische testen in meerderheid kunnen worden vervangen door deze ene bepaling. Afhankelijk van de klinische vraag kan worden gefilterd op relevante gebieden. Afhankelijk van voortschrijdend inzicht kan opnieuw worden gekeken. Je hoeft dus niet meer telkens nieuwe testen in te zetten. De data liggen klaar. De investeringen die nu nodig zijn voor WGS zijn nog fors. Door de snelle technologische vooruitgang hebben investeringen in de DNA-wereld een korte houdbaarheid, de laatste jaren krap drie jaar. Er zijn kamervullende sequencers, maar ook al ter grootte van een mobiele telefoon. We treffen het dat we via de Hartwig Medical Foundation de mogelijkheid hebben om WGS-data te genereren en zo het pad van implementatie van WGS in de klinisch genetische diagnostiek te effenen. Met het AMC, het VUmc, het NKI en het UMCG richten we nu een klinisch genetische diagnostiekschil in, zodat de test geschikt is voor toepassing in de genoomdiagnostiek. Het biedt de gelegenheid te komen tot een uniforme wijze van data genereren, variantdetectie en tot het delen van genetische informatie.

Als gezegd, het voordeel is dat op deze volledige genoomdata bij nieuwe ontwikkelingen ook kan worden teruggegrepen. Ze kunnen opnieuw gemijnd worden: voor de diagnostiek van monogene ziekten, voor het voorschrijven van medicijnen (de farmacogenetica), eventueel voor nieuwe klinische vragen. Bijvoorbeeld kan het genoom dienen als referentie voor het tumorgenoom dat zich kenmerkt door grote kankerspecifieke niet-erfelijke nieuwe veranderingen. Zo zie je de contouren van *personalized medicine*, geneeskunde op maat, opkomen. WGS zal daarin een centrale rol kunnen spelen. Genoomonderzoek schuift dan meer naar het centrum van de zorg en geeft de routekaart voor het doelmatig bewandelen van het zorgpad.

FrameShift: blik naar binnen

De sectie Genoomdiagnostiek van de afdeling Genetica van het UMC Utrecht prepareert zich voor die toekomst waarin WGS deze centrale positie kan innemen. Afgelopen zomer hebben we hiervoor de aftrap gedaan met het project *FrameShift* als onderdeel van de *Genetics Clinic of the Future*. De afgelopen decennia was er geen moment van verveling qua nieuwe testen en nieuwe technologieën. Individuele genen hebben we zien opgaan in genpanels, genpanels in het exoom. Het exoom gaat nu op in het genoom. Microscopie ruimt grotendeels haar plaats in voor moleculaire testen die nu ook opgaan in het genoom. Invasieve prenatale testen door chromosoom-onderzoek zijn nu deels vervangen door op WGS gebaseerde niet-invasieve prenatale testen, de NIPT. *One test fits all* door WGS wordt realiteit. Voor de analisten cytogenetica en DNA-diagnostiek en de laboratoriumspecialisten betekent dat een aanpassing. Het natte werk aan de labtafel zal deels verdwijnen en meer en meer vervangen worden door data-analyse. Het is een *shift*, een verschuiving van *bench* naar *desk*. Het is loslaten en afscheid nemen van een deel van het labwerk waarvoor je soms juist je opleiding bent begonnen. Niet het genereren van data komt op de voorgrond, maar het analyseren en interpreteren ervan. De bio-informatica is nu opgenomen vanuit het onderzoek in het zorgdomein en biedt nieuwe uitdagingen rond data-analyse en interpretatie. Dit vraagt aanpassing in een veranderende omgeving, geholpen door training en bijscholing. De kennis en kunde die met de klassieke technieken zijn opgedaan zijn echter van onschatbare waarde om deze nieuwe fase met vertrouwen in te gaan. Ik ben zeer trots op de wijze waarop mijn sectiegenoten hiermee omgaan.

De Utrechtse omgeving

In 2014 zijn we samen met de andere laboratoria binnen het UMC Utrecht gestart met een NGS-unit voor effectieve implementatie van deze technologie in de constitutionele genetica, maar ook in moleculaire diagnostiek van de pathologie en de medische microbiologie. De samenwerking heeft tot doel met elkaar de investeringen, het gebruik van de apparatuur, kennis en expertise te delen. Met name tussen het genoomonderzoek bij de pathologie en de genetica is veel overlap. Beide disciplines kijken naar het humane genoom - alleen de één naar weefsel-specifieke of somatische afwijkingen en de ander naar erfelijke kiembaanafwijkingen. Pathologie en genetica zijn in die zin natuurlijke partners voor onderzoek aan het menselijke genoom. Ik prijs me bevoorrecht in een excellente en unieke omgeving met het UMC Utrecht, het Prinses Máxima Centrum en het Hubrecht Instituut het onderzoek en de kennis rond het genoom te versterken en zijn weg te laten vinden in verbetering van de patiëntenzorg.

De organisatie in Nederland

Nederland heeft acht klinisch genetische centra die samen zorgen voor een zo volledig mogelijk aanbod van genetische testen en expertise. Zoals iemand eens opmerkte: “*De facto* is er in Nederland één klinisch genetisch centrum.” De verrichtingen vallen onder de Wet op bijzonder medische verrichtingen. Onder deze bescherming heeft Nederland gedurende de afgelopen decennia een unieke structuur van *state of the art* klinisch genetische zorg ontwikkeld. Deze omgeving kan niet genoeg worden gekoesterd. Onder deze paraplu vindt tussen de centra afstemming plaats van de samenstelling van de complexe, ziektespecifieke genpakketten (dus alsjeblieft geen tombola in de genetica zoals in wereld van de belpakketten), zorgen we voor kwaliteitscontrole, is er samenwerking bij het toetsen van nieuwe technologieën en bij de interpretatie van data. Het is een netwerk om trots op te zijn en voor het buitenland een systeem waar met jaloezie naar wordt gekeken. Het verschaft ons een ideale positie voor de introductie van WGS voor het doelmatig genereren van data waarbij geconcentreerd in expertisecentra, de gespecialiseerde klinische en genetische centra, we zorgdragen voor de verdere interpretatie van die data en de rapportage. Het is voor de komende jaren een uitdaging verder te werken aan een goede infrastructuur waar deze data van genomische omvang in plaats van het spreekwoordelijke astronomische, hun weg kunnen vinden en daadwerkelijk kunnen worden gedeeld.

De stuurlij

We leven als genetici niet op een eiland. Er worden in het UMC Utrecht fraaie nieuwe stappen gezet om de toekomstige behandelaar wegwijz te maken. Naast het bestaande onderwijs, zoals het onderwijs 'ziekte en erfelijkheid' en het theoretisch lijnonderwijs, wordt komend jaar in een blok met de Kindergeneeskunde en Obstetrie & Gynaecologie een co-schap Klinische Genetica gestart. Een enorme klus waarbij we als afdeling Genetica over het jaar ruim 300 geneeskundestudenten mogen ontvangen. Deze nieuwe ontwikkeling illustreert ook heel fraai de overgang van de klinische genetica van theorie naar praktijk voor de totale groep geneeskundestudenten.

De laboratoriumspecialisten uit andere disciplines zullen zich ook de kennis van het genoom moeten aanleren. De beroepsgroep laboratoriumspecialisten klinische genetica wil hier graag aan bijdragen. In het nabije verleden is de opleiding voor de disciplines klinische cytogenetica en klinische moleculaire genetica met succes ondergebracht in één opleiding omdat de grenzen vervaagden. Een volgende ontwikkeling die zich aandient, is die van een algemene basisopleiding tot laboratoriumspecialist, met daarop zuilen van verdere specialisaties zoals klinische chemie, metabole diagnostiek, immunologie, genoomdiagnostiek en moleculaire pathologie. Het is een misschien voorspelbare stap, maar ook een territoriumoverschrijdende, waarvoor de eerste diplomatieke gesprekken worden gevoerd voor de mogelijke weg naar een nieuwe opleiding in het volgende decennium.

De toekomst

Speuren in het DNA geeft een kijk op het verleden en een blik op de toekomst. De technologie dendert voort. De toepassingsgebieden zijn bijna onbegrensd: preconceptiescreening, pre-implantatie-diagnostiek, invasieve en niet-invasieve prenatale diagnostiek, de NIPT, neonatale diagnostiek, dragerschapsonderzoek, farmacogenetica, onderzoek naar kanker. De testen gaan sneller. De interpretatie van de varianten beter. De informatie opgeslagen in het genoom zal meer en meer een rol spelen bij diagnose en behandeling.

De patiënt zal zorgvuldig moeten worden voorgelicht over de consequenties, van het risico op mogelijke bijvangsten, de ongevraagde vondsten die niet direct met de primaire zorgvraag te maken hebben. Het is niet denkbeeldig dat in de toekomst 's avonds in de huiskamer tijd wordt vrijgemaakt om het eigen genoom via zoekmachines te bekijken op mutaties en op genetische risicofactoren. Het kijken naar de veelheid aan variaties draagt het risico van onjuiste, ongefundeerde interpretatie en daaruit voortvloeiend mogelijk onnodige bezorgdheid en een ongebreidelde zorgvraag. Hoe dit te voorkomen in een cultuur van recht op weten is best lastig. Hoe het individu te beschermen tegen onnodige zorg, letterlijk en figuurlijk? Op welk moment is wat van belang en voor wie? Voor de ouders, voor het individu, voor de familie? De patiënt en de familieleden moeten aan de hand worden genomen in dit onstuimige veld. De patiënt moet niet zijn genoom ervaren als een doos van Pandora, een kristallen bol voor waarzeggers of een goudmijn voor gelukszoekers. De klinisch genetisch zorg, erfelijkheidsadvisering en genoomdiagnostiek, onderzoek en onderwijs, staan nog belangrijke en bijzondere jaren te wachten. Daarvoor zijn Rotterdamse nuchterheid, Amsterdamse lef, het DNA van dominee en koopman zeer welkom.

De ontwikkeling van de genetica wordt soms met argwaan bekeken. Zoals onlangs in een ingezonden brief in een krant, waarin preconceptiescreening werd neergezet als een schijnzekerheid voor een gezond en daarmee gelukkig leven, als een verdeling tussen gezond-functioneel en ziek-waardeloos. Het is een draak die in het leven wordt geroepen en vervolgens bestreden. Het schuurt vaak een beetje met de genetica. De vragen zijn complex, de antwoorden allerindividueelst. Voor mij is het belangrijkste dat het een persoonlijke keuze is die goed geïnformeerd en vrij te maken is en zich gedragen weet door solidariteit in de maatschappij. De genoomdiagnostiek is er niet alleen om de diagnostiek uit te voeren, maar heeft ook medeverantwoordelijkheid voor een zachte landing in de praktijk. Het DNA leren waarderen als een hulpbron voor goede patiëntenzorg vraagt onderzoek, zoeken naar de menselijke maat, uitleggen en gewoon tijd. De patiënt, ook u en ik, wij blijven de regisseur van ons meest persoonlijke bezit: de informatie die vast in de genen zit.

Dankwoord

Graag wil ik mijn rede afsluiten met woorden van dank. Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Utrecht dank ik zeer voor hun vertrouwen mij te benoemen als Utrechtse hoogleraar Genoomdiagnostiek.

We hebben net de *Dies Natalis* achter de rug, de viering van 380 jaar Universiteit Utrecht. Dat jaar en hier vlakbij de Dom zijn voor mij als Ploos een historische sensatie. In de eerste grafkapel, gekocht in 1636, rechts bij binnenkomst in de Dom liggen verschillende van mijn zeventiende- en achttiende-eeuwse familieleden. In die week in 1636 van de inauguratie van de universiteit vond ook de metamorfose van de Plozen in Ploos van Amstel plaats. De dominante matador in de familie in die tijd was mijn naneef Adriaen Ploos. Hij staat aan de wieg van het onderzoek naar de bloedverwantschap van familie Ploos aan de familie van Amstel van Mijnden. Hij deed dat met de technologie van toen. Met vele, door sommigen bekritiseerde bewijsstukken aan prins Frederik Hendrik en zijn meesterknappen: het waren getuigenissen, een memorietafel, kerkglazen en zegels. En hij deed het met succes. Het zal een open vraag blijven of hij een DNA-test zou hebben verwelkomd. En dan de *Dies Natalis* zelf. Adriaen als voorzitter van de roerige Staten van Utrecht in die maanden, gunde Jacob van Asch van Wijk de eer als beloning voor zijn inspanningen om even als voorzitter op te treden bij het verlenen van het Octrooi van de Staten voor de verheffing van de *Illustre school* tot Hogeschool. Adriaens zoon Henrick schrijft hierover aan zijn boezemvriend Nicolaes Heinsius in een *appje* avant la lettre:

“[...] Ik heb er de aard niet naar om te zeggen: ik ben de oudste en de hoogste in waardigheid, want die dingen doen tussen vrienden niet ter zake. Maar het was alleen dat ik niets te schrijven had behalve dat ons gymnasium door een metamorfose zoals jij schrijft in een academie is veranderd. Ik zou je daarover wel eerder hebben ingelicht, als ik niet zo plotsklaps uit de stad was vertrokken. Wees er zeker van dat de inauguratie op 16 maart [26 maart nieuwe stijl] zal plaatsvinden en ik ben erg blij dat jij daarbij tegenwoordig zal zijn, want dan zal ik van jou en je gezelschap genieten, hetgeen ik vurig wens en waarschijnlijk acht. Jouw elegie die mij zeer welkom zal zijn moet je me liever niet zenden maar persoonlijk overhandigen. Kom dus en geef haar mij. Vaarwel! Je bekende H Ploos.”* Dat is nog eens app-taal!

** Brief van Henrick Ploos (1618-1639) aan Nicolaes Heinsius (1620-1681) [...] Non sum ejusmodi indolis ut dicerem: natu major sum major dignitatibus, quoniam illa inter amicos considerata non sunt, sed hoc solum fuit me nihil habuisse quod scriberem nisi Gymnasium nostrum, per Metamorphosim ut scribis in Accademiam esse mutatum de quo antea quidem te certiore fecissem si subito adeo ex urbe profectus non essem: inaugurationem 16 Martii futuram certum habe, cui te interfuturum summopere gaudeo tum enim te tuoque consortio fruar quod voveo et auguror. Elegiam mihi quam gratissimam nolo ut mittas at ipse tradas, veni igitur et trade. Vale*

M.DCXXXVI januar.

Tuus quem nosti

H Ploos.

M. Heinsij

Tuas libere factis scriptas accepit summoq; de lone legi
 sed ~~te~~ cont. edo. s. p. a. s. s. i. m. a. s. d. u. y. c. a. n. s. e. h. a. b. u. i. s. s. e. s. c. i.
 lib. e. u. y. h. e. u. e. o. l. e. t. u. r. a. y. e. s. a. h. e. u. a. y. l. a. n. g. u. i. s. t. e. l. i. t. e. r. a. y.
 t. u. y. l. i. t. t. e. r. a. r. u. m. n. e. g. l. i. g. e. n. t. i. a. y. o. b. h. e. f. a. c. t. a. i. n. t. e. r. i. t. o.
 a. t. e. s. p. e. n. o. t. a. u. i. m. u. y. e. u. y. m. e. m. y. n. o. s. t. r. i. a. m. i. c. i. t. a. t. u. m.
 i. n. t. e. l. u. e. b. d. u. y. h. e. n. i. t. e. n. t. a. y. d. u. b. o. n. q. u. a. m. s. e. p. e. m. i. s. s. i.
 d. i. c. i. t. u. r. a. y. a. u. i. c. H. e. i. n. s. i. o. q. u. e. d. a. m. o. a. c. d. e. l. i. g. o. a. d. e. s. s. e. y.
 d. e. s. i. d. e. a. m. y. e. u. y. t. u. e. o. u. i. u. m. q. u. e. t. u. r. a. y. L. a. p. d. i. m. u. y.
 e. v. e. n. i. t. i. s. u. b. e. t. t. a. n. t. a. e. u. y. l. i. b. r. a. r. u. m. q. u. e. t. i. b. i. c. o. m. m. e. n. d. a. t. a. c. i. n. g. r. a. t. i. t. u. d. i. n. e. e. n. o. b. e. l. i. n. i. p. r. o. t. e. n. t. a. n. d. e. c. u. p. i. d. i. t. a. t. a. m. i. u. m. i. n. v. a. s. i. t. e. u. i. q. u. i. d. i. y. a. n. i. m. o. s. e. t. p. l. a. n. e. i. g. n. o. r. e. t. e. f. u. g. i. t. m. i. s. i. n. o. y. s. e. r. v. i. t. q. u. i. i. l. l. e. r. e. s. p. o. n. s. a. d. e. d. i. d. e. l. i. g. e. n. t. i. a. y. r. o. g. a. r. i. u. t. a. m. i. c. i. t. a. t. a. y. a. t. a. t. e. n. d. i. s. i. b. i. u. t. i. t. a. d. e. a. y. i. n. c. o. n. t. a. y. a. u. i. c. p. u. l. a. b. s. e. n. t. i. a. e. t. i. n. t. a. y. l. i. t. t. e. r. o. s. q. u. i. a. m. c. o. r. a. y. n. o. y. l. i. c. e. t. e. n. o. v. a. r. e. t. s. e. t. a. n. t. i. p. r. o. b. u. s. t. u. y. s. u. p. m. e. a. n. o. y. n. o. i. n. d. i. g. e. t. a. n. t. e. r. i. a. i. n. t. n. o. y. i. n. d. i. g. e. o. H. e. i. n. s. i. o. h. e. d. e. h. e. u. e. o. l. e. n. t. a. c. a. c. i. n. g. r. a. t. i. t. u. d. i. n. e. s. u. f. f. i. c. i. a. n. t. a. c. a. d. l. i. t. t. e. r. a. r. u. m. n. e. g. l. i. g. e. n. t. i. a. y. t. r. a. n. s. a. c. t. u. s. N. u. l. l. a. s. m. e. t. e. a. d. t. e. d. i. d. e. s. s. i. l. i. t. t. e. r. a. s. s. e. d. r. e. s. p. o. n. s. a. t. r. u. n. t. a. y. i. g. n. o. r. o. N. o. y. s. u. y. i. n. d. i. g. e. n. t. i. s. s. e. l. m. o. d. o. i. n. d. o. l. e. b. u. t. d. i. c. e. d. u. m. u. n. t. i. n. i. m. a. y. o. b. s. e. r. v. a. t. i. o. n. e. s. i. g. n. i. f. i. c. a. t. i. b. u. s. q. u. i. a. m. i. l. l. a. e. n. t. i. t. a. m. i. c. i. t. a. t. a. c. o. n. s. i. d. e. r. a. n. d. a. n. o. y. s. u. n. t. s. e. d. h. o. c. s. o. l. u. y. f. u. i. t. m. e. u. i. n. t. e. l. h. a. b. u. i. s. s. e. q. u. a. s. s. c. r. i. b. e. r. e. d. y. u. n. d. e. G. r. a. m. m. a. t. i. c. a. y. n. o. s. t. r. a. y. p. e. r. M. i. t. a. m. o. r. p. o. r. y. u. t. s. c. r. i. b. e. d. i. s. d. e. c. e. r. a. d. e. n. i. a. y. e. s. s. e. i. m. i. t. a. t. u. m. d. e. q. u. e. a. n. t. e. q. u. e. d. a. m. o. t. e. t. e. c. t. i. o. n. e. y. f. e. c. i. s. s. e. y. s. i. s. u. b. i. t. o. a. d. i. t. o. e. x. u. t. h. e. p. r. o. f. e. c. t. u. s. n. o. y. e. s. s. e. y. i. n. a. u. g. u. r. a. t. i. o. n. e. y. 16 M. a. r. t. i. i. f. u. t. u. r. a. y. e. r. t. u. y. h. a. b. e. e. u. i. t. e. i. n. t. e. l. f. u. t. u. r. u. m. s. u. m. i. m. p. e. r. b. g. a. n. d. e. t. u. y. e. u. y. t. e. t. i. o. q. u. e. c. o. n. s. o. r. t. i. o. s. o. n. a. s. q. u. o. d. v. o. v. e. e. t. a. u. g. u. r. o. s. e. l. l. e. g. i. a. y. m. i. s. i. q. u. a. y. g. o. t. t. i. s. s. i. m. a. y. n. o. l. o. u. t. m. i. t. t. a. b. a. t. i. p. s. e. t. r. a. d. a. b. x. v. i. i. i. g. i. t. u. s.

4 trad. val.

Cl. DCXXXVI. Janua.

omnib. quam liberrimam
 tuos nonnulli salutaris
 profectus patriam amicitiam
 fovendū. Cum hinc videret
 vis quae ut antiquitatis
 huiusmodi conservanda

ACAD.
 LUGD. BAT.
 BIBL.

Tuud quibus nostri
 p. Ploos.

Brief van Henrick Ploos (1618-1639) aan zijn vriend Nicolaes Heinsius (1620-1681) Universiteitsbibliotheek Leiden, Westerse Handschriften, Codices Burmanniani in folio BUR F6a Epistolari, januari 1636 waarin de inauguratie van de Hogeschool op 26 maart 1636 (S.N.) wordt aangekondigd.

Het is voor mij speciaal om hier als eerste Ploos na 380 jaar de metamorfose tot Utrechtse hoogleraar te mogen ondergaan en ook ik geniet van dit gezelschap. Daarvoor mijn bijzondere dank.

Voor deze metamorfose wil ik professor Nine Knoers in het bijzonder danken, voor haar initiatief om deze leerstoel in gang te zetten en mij voor te dragen. Nine, jij hebt met je gevoel voor de menselijke maat, je enthousiasme en scherpte, en je betrokkenheid met de genomdiagnostiek, dit vak in het volle licht gezet. Professor Edwin Cuppen, je bent een uitzonderlijk energiek genomonderzoeker, een bron van vernieuwing, recht-toe-recht-aan en een opschudder. Je hebt een prachtige onderzoeksectie die onze genomdiagnostiek geweldig voedt. Carla van der Sijs-Bos, Nanda Verhoeven-Duif, Margreet Ausems en Annette Fijn van Draat, we hebben een rijkgeschakeerd MT om zo de uitdagingen voor de afdeling Genetica verder te brengen.

Utrecht was begin jaren negentig een nieuwe, vreemde eend in de bijt van klinisch genetisch Nederland. Ik dank professor Frits Beemer en de heer Frans Wevers dat ze gesteund door de omgeving, het AZU, het WKZ, hebben doorgezet om de DNA-diagnostiek met mij vanuit het toenmalige KGCU te starten. Twee meter labtafel bij de Pathologie was de start. Met Rumo Jansen, Conny Diepstraten, Richard Zewald en later Patrick van Zon hebben we in die jaren samen de prille basis van de DNA-diagnostiek gelegd. Samen deelden we de droom dat er toekomst zat in dit vak. Hoe waar is dat gebleken. In dit millennium is de al veel langer bestaande sectie cytogenetica vanuit de ABC-straat aangesloten, mede dankzij professor Dick Lindhout als hoofd van de afdeling en professor Peter Pearson als hoofd van het onderzoek. Een geweldige groep gespecialiseerde analisten, ik noem speciaal Tiny Tammer, inmiddels ruim veertig jaar in dienst. Samen hebben we een schat aan kennis en ervaring in huis van chromosoom tot genoom.

Ik prijs me bevoorrecht dat Richard Sinke, nu hoogleraar Genoomdiagnostiek in Groningen, en Rob van der Luijt, laboratoriumspecialist en nu ook bevlogen onderwijscoördinator, halverwege de jaren negentig zijn aangehaakt. De staf met de laboratoriumspecialisten klinische genetica, met de bio-informatici en met de laboratoriummanagers gesteund door het lab- en stafsecretariaat, vormt een geweldige betrokken groep met een gezamenlijk doel, genoomdiagnostiek, zorg en vernieuwing. Het is absoluut teamwerk. Met de analisten zijn we een organisme, het hart en de nieren, het bloed, de vaten, de hersenen, ja het DNA van de sectie Genoomdiagnostiek.

Samen met de klinisch genetici, de behandelaars, de onderzoekers van de Divisie Biomedische Genetica, van de Divisie Laboratorium & Apotheek en van het Hubrecht Instituut, een prachtige basis voor de toekomst.

Mijn collega-laboratoriumspecialisten van de VKGL, we vormen een uitzonderlijk netwerk van kennis, kunde en vriendschap. Om vast te houden voor goede genetische zorg nu en straks.

Mijn academische wortels liggen in Leiden, bij de Hemostase- en Trombosegroep van professor Rogier Bertina. Ik heb daar onder leiding van professor Pieter Reitsma kennisgemaakt met de moleculaire genetica in een klinische, multidisciplinaire en zelfbewuste onderzoekomgeving. Een spannende en zeer bepalende tijd die ik koester als voorbeeld.

En dan, hoe kan het ook anders in de genetica, mijn familie. Als jongste in een gezin met zeven kinderen, zes jongens en één meisje, heb ik mogen meemaken hoe verschillend mensen zijn en je als gezin een bijzonder verband vormt, gesproken uit de genomen van onze ouders. Ik heb geboft met deze *Nature* en *Nurture*.

Evenzeer vormend en warm is mijn schoonfamilie. Ik ben blij dat mijn schoonvader Jan de la Hayze bij deze plechtigheid aanwezig is.

Mijn eigen dochters Evelien en Iris en jullie maatjes Nathalie en Vico. “*We embrace our children to be folded in the arms of the future [...]*”, schrijft Coetzee. Hoe waar is dat!

Tenslotte, mijn liefste Hes, sinds Middelburg veertig jaar geleden, trekken we samen op. Tsjja, wat dan nog toe te voegen. Alleen dit:

Ik heb gezegd

Colofon

Vormgeving en opmaak

Multimedia, UMC Utrecht

Drukwerk

Drukkerij Libertas Pascal, Utrecht

Uitgave

UMC Utrecht, mei 2016

Prof. dr. Hans Kristian Ploos van Amstel is hoogleraar Genoomdiagnostiek aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht. Hij is hoofd van de sectie Genoomdiagnostiek van de afdeling Genetica in het UMC Utrecht en onder andere voorzitter van de Vereniging van Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL).

In zijn oratie 'Het zit vast in de genen' gaat hij in op de recente geschiedenis, de huidige praktijk en de toekomstige rol van zijn vakgebied, de genoomdiagnostiek. Genoomdiagnostiek richt zich op het vinden en interpreteren van variaties in het genoom en hun rol bij het ontstaan van ziekte. Doel is erfelijkheidsvragen die leven bij patiënten en hun familieleden te beantwoorden en een bijdrage te leveren aan de behandeling van patiënten met een erfelijke aandoening.

De technologie in de genoomdiagnostiek vernieuwt zich zeer snel. Daarnaast neemt de kennis van het genoom en van de rol van erfelijke factoren bij ziekten sterkt toe, waardoor sneller en meer diagnoses kunnen worden gesteld. De mogelijkheden voor genetisch onderzoek zijn vrijwel onbegrensd. Ploos van Amstel richt zich op de vraag hoe deze innovaties het beste kunnen worden benut voor verdere verbetering van de patiëntenzorg.

Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT

Postadres:
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

www.umcutrecht.nl
T. +31 (0)88 75 555 55