

Ons genetisch landschap

**Afscheidsrede Radboudumc
en Maastricht UMC+**

**Han Brunner
1 september 2023**



Colofon

Auteur

Han Brunner

Ontwerp

Menno Roosjen, Rosaforma

Ons genetisch landschap

**Afscheidsrede Radboudumc
en Maastricht UMC+**

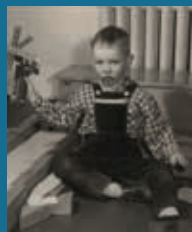
**Han Brunner
1 september 2023**



© Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd bestand of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.



Klasfoto 3^{de} klas Houtman Prey 1966



Waar ik vandaan kom



Beste aanwezigen,

Ik sta hier na 25 jaar hoogleraarschap om u te vertellen wat ik zoal geleerd heb over de toepassing van genetica in de geneeskunde.

Prelude afscheid

Niet lang geleden stond bij het koffieapparaat tegenover mijn kamer een jonge vrouw. Ik vroeg of ze bij ons werkte. Dat bleek het geval. Ze deed een onderzoeksstage waarbij ze in het laboratorium hersencellen maakte van stamcellen van patiënten. Zij onderzocht vervolgens die gemaakte hersencellen op hun biologische kenmerken. Dat leek mij allemaal reuze interessant en dat vond zij ook. Ik meende dat het nu tijd was om ook iets over mijzelf te zeggen. Dus ik zeg: "Ik ben Han Brunner."

Zij kijkt mij aan. En dan zegt ze: "Echt waar?"

Die had ik niet zien aankomen. Dus ik mompel zo iets van "Ja, echt." Pas dan valt bij mij het kwartje en begrijp ik wat hier aan de hand is. Deze stagiaire deed onderzoek met cellen van een patiënt met het Brunner syndroom. En omdat het Brunner syndroom ver voor haar geboorte was beschreven (al in 1993) had zij zich niet gerealiseerd dat Brunner echt bestond, en al helemaal niet dat Brunner nog in leven was! Zij leek daar overigens hoewel verbaasd, niet erg van geschrokken.

Dit was zo'n moment dat ik dacht, is het niet eens tijd om over je afscheidsrede na te denken? Ik neem u graag mee op mijn persoonlijke reis door de genetica.

Rotterdam 1956-Groningen 1984

Ik ben geboren in Rotterdam in een prettig gezin met twee broers en een zus, met wie ik gelukkig nog steeds goed ben. Op de lagere school was ik het eerste jongetje met een bril, reden waarom ze me wel de professor noemden. Het kan soms raar lopen in het leven.

Geneeskunde ging ik in Groningen studeren, waar ik een aantal vrienden voor het leven maakte. Groningen was ook waar ik Hetty trof. We zijn al meer dan 30 jaar gelukkig getrouwd.

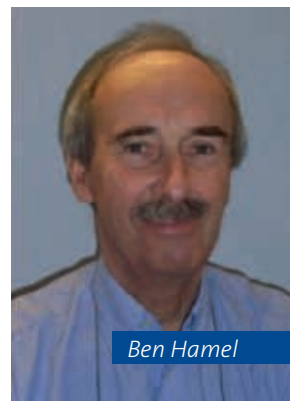
Ik studeerde met wat vijven en zessen geneeskunde en moest aan het einde een vak verzinnen. Dat werd de klinische genetica. Het puzzelen over diagnoses en verklaringen sprak mij aan, evenals de gezamenlijke zoektocht om met mensen in de spreekkamer antwoorden te vinden op voor hun leven heel wezenlijke vragen.

Nijmegen 1984-1998

Na opnieuw wat vijven en zessen werd ik in 1984 in Nijmegen aangenomen voor een opleidingsplek (er bestond weliswaar nog geen opleiding, maar ik mocht als junior meewerken) en een promotieonderzoek.

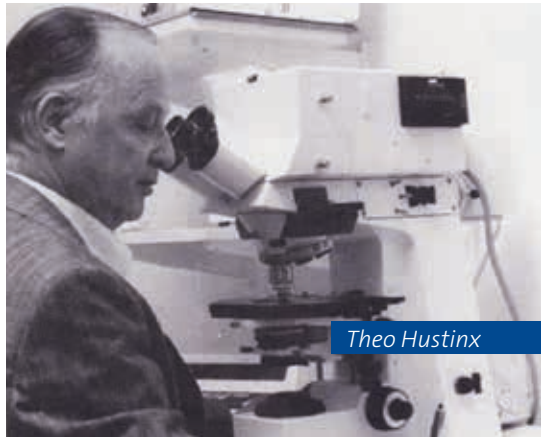
Ik bofte enorm met mijn vier mentoren, die een grote invloed hebben gehad op hoe ik het vak zie en hoe ik het ben gaan uitoefenen. Be Wieringa leerde mij dat je een wetenschappelijke vraag pas hebt beantwoord, als je ook het laatste detail zorgvuldig hebt uitgewerkt. Hilger Ropers liet ons allen zien dat je ook als 'new kid on the block' best de ambitie kunt hebben om in Nature te publiceren. In de wetenschap gaat het naast kennis ook om energie en passie.

Ben Hamel liet zien hoe je zonder drukte en handgebaren je punt kunt maken. Beter zelfs. Hij onderhandelde als voorzitter van de Stichting Klinische Genetica met een inkoper namens de zorgverzekeraars. We hadden een voorstel op tafel gelegd. De zorgverzekeraar keek Ben aan en zei: "Dus dit is jullie voorstel?", duidelijk wachtend op een toelichting. Ben keek hem minzaam aan, en zei niks. De zorgverzekeraar bladerde wat heen en weer en humde wat. Ben zei nog steeds niets. Nu wist de zorgverzekeraar het ook niet meer: "Dat moesten we dan maar doen", sprak hij. Hiermee waren de onderhandelingen voltooid.



Ben ter Haar was een wegbereider in de kunst van de syndromologie. Zijn grootste gave was echter het unieke vermogen om binnen een minuut het volledige vertrouwen te krijgen van zijn patiënten. Hij sprak en deed enigszins onconventioneel, met droge humor en straalde daarbij uit dat hij oprecht interesse had in het probleem waarvoor ze kwamen. Mensen voelden zich begrepen en gezien. Ze vergaten hem ook nooit meer. Ik keek daar met grote bewondering naar en ook wel met afgunst. Ik had die vaardigheid toen nog lang niet.

Ben ter Haar is al in 1986 jong overleden. De Ben ter Haar-prijs van de VKGN draagt terecht zijn naam.



Theo Hustinx

Andere collega's die ons ontvielen waren Theo Hustinx, onze eerste cytogeneticus en daarmee de grondlegger van het diagnostieklab in Nijmegen. Diny Rozendal was een gepassioneerd maatschappelijk werkende. Zij en ik waren het zelden eens en dat vonden we allebei heel leuk. Cor van Bennekom was een analist van het eerste uur, nog uit de tijd van het eerste afdelingshoofd Sipke Geerts. Cor heeft mij bij mijn eerste wetenschappelijke onderzoekjes zeer geholpen. Jan Schepens kon in de eerste jaren van het DNA-onderzoek alles aan de praat krijgen. Hij had gouden handjes en een zachtmoedig karakter. Marga Coerwinkel-Driessen was een van de eerste analisten in de nieuwe DNA-onderzoeksgroep van Be Wieringa. Zij was energiek en openhartig. We hebben veel gelachen. Tot slot noem ik mijn voorganger in Maastricht Joep Geraedts. Hij was grondlegger en wegbereider van de Klinische Genetica in het MUMC+. Joep overleed eind 2022.



Cor van Bennekom



Diny Rozendal



Joep Geraedts



Dierbare wetenschappelijke vrienden



Klinische genetica is een vak dat klinische observaties verbindt met fundamentele inzichten in genfunctie en de interacties tussen genen in het organisme. Het verbindt wetenschap en medische zorg in toepassingen met grote maatschappelijke impact. Dit alles bracht mij op congressen in binnen- en buitenland. Ik heb er dierbare wetenschappelijke vrienden aan overgehouden.

Afdelingshoofd Nijmegen 1998

Hilger Ropers kreeg in 1994 een eervol verzoek om de eerste directeur te worden van het Max Planck Instituut voor menselijke genetica in Berlijn. Na zijn vertrek leidde Ad Geurts van Kessel de afdeling met vaardige hand. Onderwijl werd gezocht naar een opvolger. Na wat vijfen en zessen werd ik in april 1998 benoemd tot afdelingshoofd en hoogleraar genetica van de mens.



De gouden jaren van de genetica

De volgende jaren explodeerde de kennis van de genen. Het was vaak adembenemend om het allemaal te mogen meemaken. Maar hoe is dat eigenlijk in zijn werk gegaan?

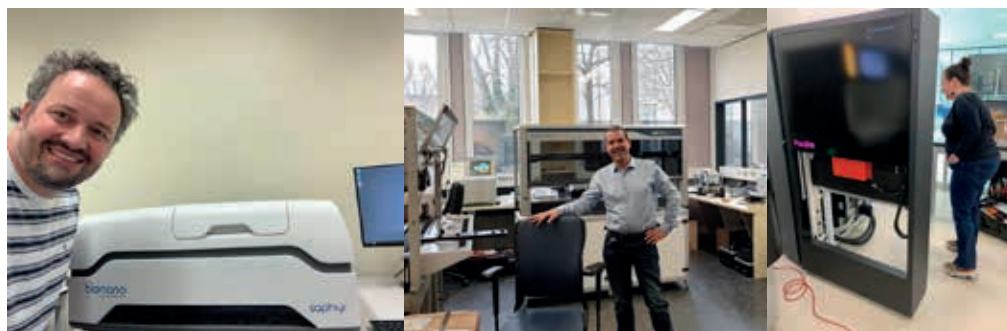
Er zijn af en toe doorbraken geweest volgens het adagium 'je gaat het pas zien als je het doorhebt' dat wordt toegeschreven aan Johan Cruyff. Inzicht en inspiratie dus. Toch blijkt dat romantische beeld van de wetenschap eerder uitzondering dan regel. Verreweg de meeste vooruitgang werd geboekt doordat wij nieuwe technieken konden inzetten. Het ging daarbij vooral om DNA-sequencers en de daarbij

passende bioinformatische analyses. Nobelprijswinnaar Sydney Brenner zei daarover eens: "Progress in science often depends on new techniques, new discoveries and new ideas, probably in that order". Hij had gelijk. Door de nieuwe methoden zagen we in de genetica de dingen ineens veel scherper. Met een nieuwe technologische bril op vonden we antwoorden op vragen, die wij eerder alleen tastenderwijs en met complexe redeneringen konden benaderen. Soms bleken die antwoorden verrassend simpel.

De eerste grote stap was de revolutionaire techniek van de DNA-array. Ad Geurts van Kessel zag de mogelijkheden en verwierf met veel moeite en eindeloos geduld een aanzienlijke som geld vanuit het Mibiton fonds om een apparaat te kopen. In het Mibiton fonds had de overheid een klein deel van de aardgasbaten gestopt om nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen mogelijk te maken. Lisenka Vissers en Joris Veltman deden met de microarray vele ontdekkingen, samen met Bert de Vries, Bregje van Bon en David Koolen.



Joris Veltman en Hans Scheffer haalden de eerste next generation sequencer naar het Radboudumc in 2008. Joris Veltman zorgde op aanwijzing van mr. Bob de Jonge dat een subsidie van de provincie kon worden gebruikt voor een supercomputer. Hiermee kon Christian Gilissen de bioinformatica op poten zetten. Het repro-team uit Maastricht (onder anderen Arthur van den Wijngaard, Merryn Macville, Jos Dreesen, Edith Coonen, Masoud Zamani Esteki) ging aan de slag met next generation sequencers om NIPT en PGT op een modernere manier vorm te geven. Alex Hoischen raakte verslingerd aan de long read sequencers, waarvan we er nu vele hebben. Ook pionierde hij met Konny Neveling de Bionano optical mapping.



Genetica verandert de hele geneeskunde

Als een patiënt de dokter bezoekt, ontrolt de medische diagnostiek zich volgens een vast stramien. Eerst brengt de deskundige dokter het klinisch probleem nauwkeurig in kaart. Vervolgens wordt de patiënt (lichamelijk) onderzocht. Met enig nadenken volgt een voorlopige diagnose of differentiaaldiagnose. Hierna wordt door de arts gericht aanvullend onderzoek aangevraagd, waarmee de definitieve diagnose kan worden vastgesteld. Deze diagnose wordt met de patiënt besproken en leidt tot een plan. Vanuit dit paradigma worden alle artsen opgeleid. Door de genetische diagnostiek wordt dat dogma toenemend vervangen door een benadering, waarbij niet meer de dokter de diagnostiek kiest, maar de diagnostiek het eerst komt, gevolgd door interpretatie en weging door de arts. 'DNA-first' dus.

Een mooi voorbeeld is het onderzoek dat de Nijmeegse kinderneurologen Jolanda Schieving en Michel Willemsen uitvoerden met Lisenka Vissers. Zij vergeleken de traditionele route van diagnostiek op geleide van de beoordeling door de arts, met een benadering waar het diagnostisch proces meteen begint met een DNA-test. Zij deden dat voor kinderen met een mogelijk neurologische stoornis zoals spierziekte, ontwikkelingsachterstand of epilepsie. Ook al kon een handvol diagnoses alleen door de klinische route worden gevonden, toch gaf de genetica-eerst-route van diagnostiek bijna vier maal zo veel diagnoses. De tevredenheid van families voor de genetica-eerst benadering was daarbij goed. Het loont dus om het diagnostisch proces bij deze kinderen te beginnen met een DNA-test. Je kunt dit samenvatten als: 'doctors are great but exomes are better'. We zien steeds vaker dat in de medische praktijk de genetische test het begin is en niet het sluitstuk van de diagnostiek.



Bijvoorbeeld, bij een patiënt met een spierziekte wordt eerst DNA-onderzoek gedaan, zodat een pijnlijke spierbiopsie vaak niet meer nodig is. Bij patiënten met een erfelijke nierziekte idem. Jonge vrouwen

met borstkanker krijgen tegenwoordig allemaal een DNA-test om het behandelbeleid te bepalen. Alle vrouwen met eierstokkanker krijgen tegenwoordig ook zo'n DNA-test. Mensen die bepaalde vormen van chemotherapie nodig hebben krijgen eerst een genetische test om te zien of ze wellicht overgevoelig zijn voor het medicijn. Kortom: de genetica heeft de geneeskunde veranderd en blijft dat nog wel even doen. Die brede toepassing van de genetica leidt als vanzelf tot een groot aantal verbindingen met andere klinische afdelingen. Er is bijna geen vak te bedenken waar de genetica niet een rol in heeft. Wat een verschil met toen ik begon in 1984 en mijn studiegenoten mij bij mijn feestelijke afstudeerborrel beklaagden, omdat ik zo'n saai en onbelangrijk vak had gekozen.

Inmiddels hebben meerdere collega's een dubbele aanstelling, namelijk bij Genetica en bij een tweede afdeling. Hiermee is Genetica bij uitstek een afdeling van bruggenbouwers geworden. Ik vind dat heel mooi. Zo werkt Alex Hoischen sinds een paar jaar bij zowel de afdeling Genetica als bij Interne Geneeskunde, in het bijzonder immuunstoornissen. Marjolijn Lichtenberg verbindt Genetica en Pathologie waar zij met heel haar hart het gedeelde laboratorium voor tumorgenetica bestiert. Hannie Kremer is hoogleraar erfelijke doofheid bij KNO en Genetica. Dirk Lefeber onderzoekt glycosyleringsziekten bij Neurologie en doet diagnostiek bij het laboratorium TML van Genetica. Nael Nadif Kasri onderzoekt de moleculaire mechanismen van ons brein bij Genetica en Neuroscience. Barbara Franke was voordat zij hoofd werd van de afdeling Neuroscience aangesteld bij zowel Genetica als bij Psychiatrie. In Maastricht onderzoekt Job Verdonschot erfelijke hartziekten bij de afdeling Klinische Genetica en bij de vakgroep Cardiologie. Bestuurders zien in deze dubbele aanstellingen soms een nadeel. Zij prefereren organisatorische eenduidigheid. Dat is een jammerlijk misverstand. Dubbele aanstellingen hebben het voordeel van samen uit en samen thuis voor de betrokken afdelingen. Daar wordt iedereen beter van, niet in het minst de onderzoeker zelf.

Een gezamenlijke afdeling voor MUMC+ en Radboudumc

In 2013 aanvaardde ik een dringend verzoek van de Raden van Bestuur van MUMC+ en Radboudumc om de afdelingen Genetica van beide umc's te leiden en te integreren. Dat is in 2013 ook vastgelegd in een opdracht, die ik na het pensioen van oprichter en afdelingshoofd Joep Geraedts in Maastricht per januari 2014 heb aanvaard en die ik heel serieus heb genomen. De samenwerking en inhoudelijke integratie heeft de twee afdelingen veel moois gebracht. De afdelingen bleken duidelijk complementair. De afstand was te overzien (Ik heb meer dan 1.000 treinreizen gemaakt) en er was vanaf het begin chemie tussen de professionals op de werkvloer. Er waren grote innovaties zoals de NIPT en er werden meer dan 100 samenwerkingsprojecten opgetuigd en uitgevoerd. Dat is nogal wat. Ik ben de vele medewerkers veel dank verschuldigd voor alle energie en vertrouwen om van zo iets complex iets moois te maken. Zoals de bestuurders steeds zeiden: de integratie van de afdelingen Genetica is de motor van de Academische Alliantie die de umc's met elkaar aangingen en die vanaf 2016 ook bestuurlijk is gekaderd. Samen sterk dus.





Het aanvaarden en vastleggen van de oplossingen die wij met zijn allen vonden voor de grotere en kleinere uitdagingen heeft veel meer moeite en vooral meer tijd gekost, dan ik van tevoren had gedacht. Gelukkig wist ik dat niet, toen ik de opdracht aanvaardde. Ik zou de medewerkers niet hebben kunnen uitleggen, dat iets waar bestuurlijk om wordt gevraagd, in de uitvoering met zoveel kleine en een enkele keer ook met grote organisatorisch/bestuurlijke hobbels zou worden geconfronteerd.



Waarom vernieuwen bestuurlijk zo moeilijk is

Deze ervaring heeft mij enig inzicht gebracht. Dat inzicht laat zich makkelijk vangen in de parabel van de bibliothecaris. In de 80'er jaren van de vorige eeuw hadden we in het Radboudumc een mooie bibliotheek met een uitstekende en zeer betrokken bibliothecaris. Ik kwam er graag om iets na te kijken of uit te zoeken. Er was nog geen internet en van e-journals had nog niemand gehoord.



Bibliotheek Rijksmuseum



Bibliothecaris (BRON: INTERNET)



Former Charles Tisdale library, Jackson, Mississippi library (WBLT)

Wat mij opviel was dat de bibliothecaris niet altijd blij leek om mij te zien. Ik was ervan uitgegaan, dat het uitlenen van boeken aan enthousiaste jonge onderzoekers de bibliothecaris vreugde zou verschaffen. Dat bleek echter niet het geval. Zorg en argwaan was mijn deel. Ik dacht daar over na en kwam tot de conclusie dat de bibliothecaris en ik voor de bibliotheek in praktische zin een verschillend doel voor ogen hadden. Waar ik dacht, dat uitlenen het doel was van een bibliotheek, zag de bibliothecaris juist het ordenen en op planken hebben staan van de boeken als hoofdtak. Uiteindelijk vonden wij elkaar natuurlijk wel en kreeg ik mijn boeken. Maar enig wantrouwen bleef bestaan en dat vond ik eerlijk gezegd ook billijk. Er bestond immers wel degelijk een risico dat ik een boek zou beschadigen, of dat ik het op de verkeerde plank zou terugzetten. Het viel zelfs niet uit te sluiten dat ik het boek helemaal zoek zou maken. Wij keken op verschillende wijze naar dezelfde zaak. Ik wilde steeds iets nieuws. De bibliothecaris verlangde naar rust en orde.

Dit is het eeuwige dilemma van bestuurders, directeurs van ondersteunende diensten en ook van anderen die ervoor hebben te zorgen dat het geheel van een umc functioneert. Hoe houd je de boel stabiel in een organisatie die qualitate qua op vernieuwing is gericht? Organisatie is een groot goed en moet worden behouden en verzorgd. Overorganisatie is daarbij het gevaar. Overorganisatie heeft twee nadelige gevolgen. Op de eerste plaats duurt alles langer. Dat kan betekenen dat belangrijke inhoudelijke kansen niet of te laat worden benut en dat vernieuwingen achterblijven. Daarmee doen we onze patiënten tekort. Naar mijn mening minstens zo belangrijk is de geslotenheid van een sterk georganiseerd systeem voor nieuwkomers. Mensen van buiten en ook onze eigen jonge mensen kunnen per definitie het systeem niet kennen en vaak ook niet begrijpen. Regelmatig zien we dat onze jonge talenten in de umc's slechts met veel moeite en volharding erin slagen zich een plek te bevechten. Laten wij bedenken dat de jeugd de toekomst heeft en dat wachten tot iemand oud genoeg is om door alle hoepels te springen, niet de juiste oplossing is om een umc beter en toekomstbestendig te maken.



Academische Alliantie Genetica: AAG als afdeling

Het heeft al met al tien jaar geduurd. En ik ben mijn collega's van Genetica Radboudumc en van Klinische Genetica MUMC+ bijzonder dankbaar voor het geduld en vertrouwen dat zij mij gaven als ik weer eens in een afdelingsbrede bijeenkomst stond uit te leggen dat het allemaal nog iets langer ging duren dan beloofd.

Per september 2023 is er een voorgenomen besluit van beide Raden van Bestuur om de afdeling Genetica Radboudumc en Klinische Genetica MUMC+ samen te voegen. Dat is een belangrijke mijlpaal. Hiermee ontstaat niet alleen inhoudelijk maar ook organisatorisch een geïntegreerde afdeling. Ik wil allen die daar vanuit de organisaties aan hebben bijgedragen bijzonder voor bedanken. Waar wij vanuit de werkvloer en de patiënt het nut zien en ook de voordelen van samenwerking ervaren, is dat voor anderen in de organisatie niet altijd vanzelfsprekend. Voor hen zijn die voordelen soms ook minder duidelijk, of niet van toepassing. Ik ben al deze mensen heel dankbaar voor geduld, doorzettingsvermogen en vertrouwen.



Met dank aan de directeurs van Financiën, Strategie, ICT, HRM, centradirecteurs D&A, Ondernemingsraad, Raden van Bestuur



Het genetisch landschap van verstandelijke beperking

Counseling voor verstandelijke handicaps ging in mijn eerste jaren vrijwel uitsluitend over empirische risico's. Destijds schatten wij de kans voor een volgend kind om ook zo'n handicap te hebben ergens tussen de 1% en de 10%. Maar eigenlijk wisten we het niet. Behalve evident syndromale aandoeningen beschouwden we bijna alles als multifactorieel, althans complex. Dat was niet zo. Het leek maar zo, omdat we zo weinig wisten. Als inzicht ontbreekt, lijkt alles ingewikkeld.

Toen ik in 1984 begon was er een grote nadruk op mogelijke verstoringen in de zwangerschap. Die kunnen inderdaad een rol spelen, maar de focus op de zwangerschap gaf een gesprek over een kind met een ernstige verstandelijke beperking wel een bepaalde lading. Onze vragen versterkten daarbij het al aanwezige schuldgevoel bij de ouders, met name bij de moeder. Ik denk dat we dat niet goed hebben gedaan. Naarmate er meer kennis kwam van de genen en we dus vragen beter konden beantwoorden, ging dat geleidelijk beter. Uiteindelijk bleken externe factoren tijdens de zwangerschap zoals infecties, geneesmiddelen en alcohol maar zelden doorslaggevend. Het zat hem bij ernstige verstandelijke handicaps toch vooral in de genen.

In mijn eerste jaren vanaf 1984 hadden we alleen chromosomaal onderzoek in het lab van Theo Hustinx en (na diens vroege overlijden) van Dominique Smeets. We mochten dat chromosomaal niet zo maar doen. Voor iedere patiënt moest eerst schriftelijk toestemming gevraagd worden bij de medisch adviseur van de zorgverzekeraar. We deden in die tijd maar bij een klein deel van de patiënten een genetisch onderzoek van de chromosomen. Genafwijkingen waren nog volstrekt buiten beeld.

Dat is allemaal enorm veranderd. De microarraytechnologie maakte in 2006 duidelijk dat 15% van de personen met een verstandelijke handicap een kleine chromosomale afwijking hebben. Die afwijkingen waren meestal bij het kind zelf ontstaan, en dus niet erfelijk. Een paar jaar later liet exoomsequencing zien dat nog eens 40% van de oorzaken lag in spontane foutjes in de genen. Uitgebreid genetisch onderzoek is nu de eerste stap in de diagnostiek. Met het nieuwe genetisch onderzoek kunnen we nu in de meerderheid van de mensen met een ernstige verstandelijke beperking de oorzaak vinden en meestal is de oorzaak een spontane mutatie bij het kind. Niet de zwangerschap, niet erfelijke factoren uit de familie maar een toevallige genetische verandering. Niemands schuld dus.

Nieuwe mutaties

Bij de aanmaak van eicellen en zaadcellen moeten alle 3 miljard (3.000.000.000) DNA-bouwstenen worden gekopieerd. Dat gaat bijna foutloos. Er worden per kind slechts 100 schrijffoutjes gemaakt. Daarvan komt er gemiddeld 1 in een gen terecht. Anders gezegd: bijna elk kind heeft wel ergens een gen met een foutje, terwijl dat gen bij de ouders nog intact was. Als de nieuwe mutatie in een gen valt dat belangrijk is voor de functie hersenen, kan verstandelijke handicap het gevolg zijn. Dit maakt het krijgen van kinderen tot een genetische loterij.

Na jaren onderzoek is onze conclusie, dat verstandelijke handicaps meestal niet kunnen worden verklaard uit erfelijke aanleg bij de ouders en ook niet door problemen of blootstellingen in de zwangerschap,

maar door nieuwe spontane mutaties. Zij zijn daarmee ook niet te voorspellen of te voorkomen. De ouders hebben niets verkeerd gedaan. Ernstige verstandelijke handicaps kunnen vanwege nieuwe mutaties elk paar en elke zwangerschap treffen. Gelukkig is dit niet heel vaak. Maar toch, ongeveer 1 op de 300 kinderen heeft een verstandelijke handicap vanwege een nieuwe mutatie.

Er is één risicofactor gevonden voor het optreden van nieuwe mutaties en dat is de leeftijd. Met name geven oudere vaders duidelijk meer nieuwe mutaties door dan jonge vaders. De verklaring ligt waarschijnlijk in het feit dat mannen levenslang spermacellen blijven maken en dat elke volgende celdeling weer opnieuw een kleine kans op een foutje meebrengt. Om deze reden wordt wel eens gedacht over de mogelijkheid om op jonge leeftijd sperma op te slaan, zodat als het leven anders loopt dan eerst gedacht, kindervens op latere leeftijd niet tot een verhoogd genetisch risico op verstandelijke handicaps of autisme bij het kind hoeft te leiden.

Selectie op geslachtscellen met een foutje

Niet elke genetische vorm van verstandelijke handicaps komt evenveel voor. Dat komt doordat sommige genen heel groot zijn en dus vaker door een mutatie zullen worden getroffen terwijl kleine genen maar zelden gemuteerd raken. Maar op deze regel bestaan een paar interessante uitzonderingen.

Het is opmerkelijk dat één specifiek genetisch foutje in het PACS1 gen veel vaker wordt gevonden bij mensen met een verstandelijke beperking, dan je op grond van toeval zou verwachten. Wat zou daarmee zijn? Het PACS1 syndroom werd in 2012 voor het eerst beschreven door Janneke Schuurs-Hoeijmakers. Voor het PACS1 gen ligt deze hoge frequentie niet zozeer in een hogere mutatiesnelheid van het gen, maar in een snellere delingssnelheid van zaadcellen die deze specifieke verandering in PACS1 dragen. Wellicht hebben zaadcellen voordeel van het dragen van de PACS1 mutatie, terwijl het nadelig is voor het brein. Je kunt dat positieve selectie

noemen. Dit mechanisme waarbij mutaties zich in de testis ophopen, wordt voor PACS1 nog onderzocht. Het is eerder overtuigend aangetoond voor een aantal andere genetische syndromen, met name FGFR3 bij dwerggroei (achondroplasie) en bij het syndroom van Noonan. Er bestaat dus aantoonbaar positieve selectie voor zaadcellen met één van deze mutaties.

Negatieve selectie bij zaadcellen zagen we overigens al eerder. In 1993 constateerde Bert Smeets met onder anderen Christine de Die-Smulders en Chris Höweler uit Maastricht dat in twee families een vader de aanleg voor de spierziekte myotone dystrofie had doorgegeven, maar dat het gen toch in normale vorm bij het kind bleek aangekomen. Blijkbaar was bij

passage door de zaadcel het gen gecorrigeerd van te lang naar normale lengte. Dat bleek later door onderzoek van Gert Jansen op zaadcellen van mannen met myotone dystrofie ook aantoonbaar. Zaadcellen met een sterke verlenging van het gen waren niet te vinden. Blijkbaar is er negatieve selectie op zaadcellen met de meest ernstige aanleg voor myotone dystrofie en wordt dit door mannen niet makkelijk doorgegeven. Dat komt overeen met de al langer bekende observatie dat de ernstigste vorm van myotone dystrofie altijd van de moeder is geërfd en nooit van de vader. Blijkbaar hebben eicellen minder last dan zaadcellen van het afwijkend gen voor de myotone dystrofie.



Human genes can mutate to correct defects
By Tim Friend
USA TODAY

Scientists have found a new phenomenon in human genetics — nature's own gene therapy — in which a defective gene mutates and becomes normal.

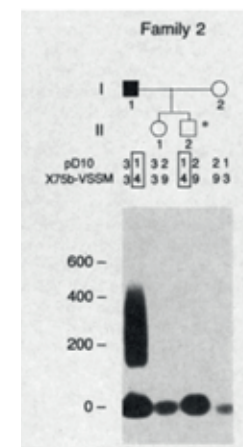
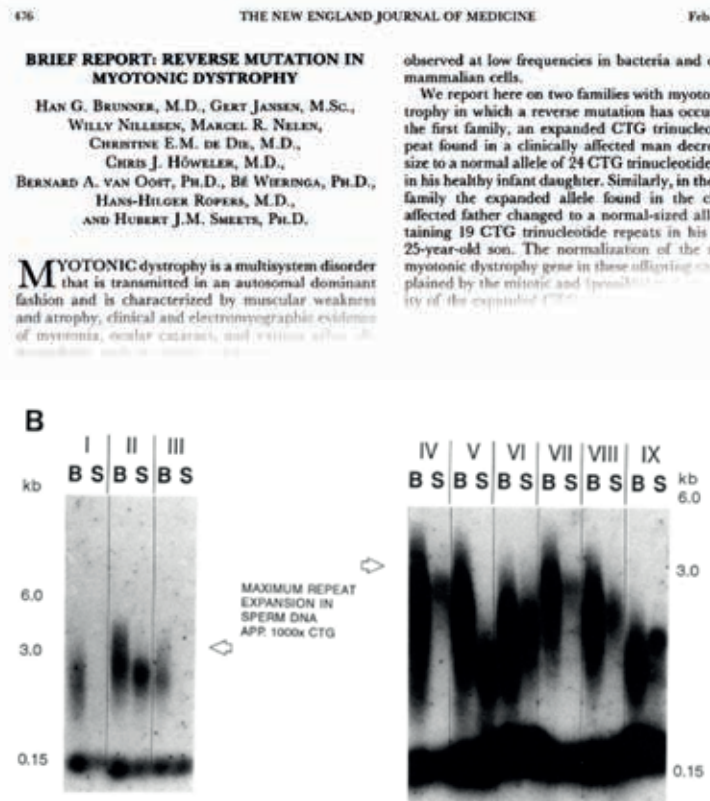
The phenomenon — reverse mutation — was observed in two people who should have inherited muscular dystrophy. Usually, parents pass copies of their genes to their offspring, even if the genes are defective.

But in two cases cited in today's *New England Journal of Medicine*, fathers' defective genes were repaired before being passed on, or soon after, sparing the kids the disease.

The two subjects are examples of complete spontaneous corrections of myotonic dystrophy mutations," writes Dr. Han Brunner, University Hospital Nijmegen, the Netherlands.

Myotonic dystrophy causes severe muscle weakness. It strikes one in 5,000 people, usually in early adulthood.

Scientists had not observed reverse mutation in humans before, but say it may occur in about 1 in 1,000 cases of myotonic dystrophy.



Christine de Die-Smulders



Gert Jansen

Am. J. Hum. Genet. 54:575-581, 1994

Gonosomal Mosaicism in Myotonic Dystrophy Patients: Involvement of Mitotic Events in (CTG)_n Repeat Variation and Selection against Extreme Expansion in Sperm

Gert Jansen,* Patrick Willems,[‡] Marga Coerwinkel,* Willy Nillesen,[‡] Hubert Smeets,[‡] Lieve Vits,[‡] Chris Höweler,[‡] Han Brunner,[‡] and Bé Wieringa*

Is er ook selectie op dragerschap voor recessief erfelijke ziekten?

Dat er meer dan 300 genen zijn voor recessieve verstandelijke handicap, maar dat we het in de praktijk zelden tegenkomen vind ik opvallend. Best vreemd als je daar over nadenkt. Recessief betekent dat dragers de aanleg in enkelvoud hebben en daar geen nadelige gevolgen van ondervinden. Alleen als iemand van beide ouders de aanleg krijgt, ontstaat de verstandelijke handicap. Recessieve overerving is voor andere aandoeningen juist frequent. Denk aan aangeboren doofheid, erfelijke blindheid of taaislijmziekte, die allemaal recessieve overerving hebben. Wij vroegen ons dus af waarom we zo weinig recessieve verstandelijke handicap zien. Is er misschien negatieve selectie op de erfelijke aanleg voor verstandelijke handicap? Zijn de dragers misschien een klein beetje in het nadeel op de huwelijksmarkt?



Mate selection (The Guardian)

We hebben dit de afgelopen jaren onderzocht in drie populaties; in Nederland, Estland en Groot-Brittannië. Het werk is voor een groot deel gedaan door postdoc Hila Fridman in Jeruzalem onder begeleiding van Christian Gilissen en Ephrat Levy-Lahad. De laatste tijd heeft Gelana Khazeyeva ook een belangrijke bijdrage geleverd. Eerst bekeken we alle erfelijke ziekten samen, van spierziekten tot nierziekten tot taaislijmziekte. Wat blijkt? We zijn allemaal drager van gemiddeld twee erfelijke ziekten. Als we ons beperken tot de genen voor verstandelijke handicaps is 1 op de 7 mensen drager. We bekeken welke ziektes veel voorkomen en welke juist weinig. Het genetisch landschap blijkt vrijwel identiek voor Nederland en Estland. Wat in Nederland veel voorkomt, zien we ook veel in Estland, en wat in Estland ultra-zeldzaam is, is dat hier ook. Je zou kunnen denken dat we allemaal van dezelfde bevolkingsgroep afstammen die 8.000 jaar geleden vanuit Azië naar het westen trok. Maar dat is niet zo. We waren niet één stam die zich duizenden jaren geleden heeft gesplitst waarbij een deel naar het noorden ging en Tallinn stichtte en een deel door trok naar het westen tot ze in Leiden uitkwamen. De overeenkomst van het genetisch landschap is het gevolg van een veel dynamischer proces. Aan de ene kant komt er voortdurend nieuwe erfelijke aanleg bij door mutatie. Anderzijds raken we aanleg kwijt doordat varianten niet worden doorgegeven.

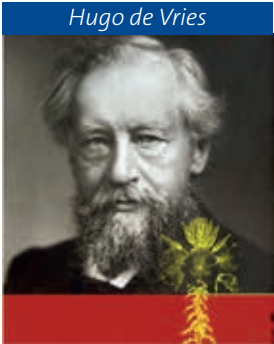
Onderzoek dat wij deden van gegevens over genen en voortplanting bij bijna een half miljoen mensen in een biobank in Groot-Brittannië heeft dit evolutionaire scenario bevestigd. We kunnen zien dat dragers van een aanleg voor verstandelijke beperking een licht nadeel ondervinden bij de voortplanting. Voor andere recessieve aandoeningen is het allemaal minder duidelijk. Dragere met een aanleg voor verstandelijke beperking hebben een kleinere kans om een opleiding af te maken. Ook hebben ze een kleinere kans om een partner te vinden. Darwin noemde dit scenario sexual selection: “the combination of male competition and female choosiness”.

Selectie is al met al de factor die ons genetisch landschap bepaalt. Het is een geluk bij een ongeluk, dat dragers minder succesvol zijn bij de voorplanting. Gevolg is namelijk dat er uiteindelijk aanzienlijk minder kinderen geboren worden met een ernstige beperking.

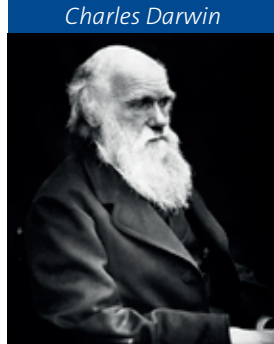
Gregor Mendel



Hugo de Vries



Charles Darwin



inheritance

mutation + selection
= evolution

What explains the rare disease landscape?

Ik ben heel blij dat ik na 40 jaar meer snap van de oorzaken van verstandelijke handicap, omdat we die kennis kunnen vertalen in nuttige informatie voor ouders, aanstaande ouders en voor artsen. Ik ben elke keer onder de indruk als ik zie wat de enorme impact is op ouders als ze eindelijk kunnen begrijpen wat de oorzaak is van de verstandelijke handicap bij hun kind.

Het zijn de mensen die het doen

Voor de genetica-afdelingen in MUMC+ en Radboudumc gaat het al tien jaar om gezamenlijkheid. Dat partnerschap is er gekomen, omdat professionals elkaar op de inhoud gemakkelijk vinden. Veelzijdige teams op de werkvloer en af en toe een feestje.





Ik prijs mij gelukkig dat mijn opvolger Wendy van Zelst-Stams al voor mijn afscheid is benoemd. Zij heeft alle kwaliteiten om de gezamenlijke afdeling Academische Alliantie Genetica (AAG) van MUMC+ en Radboudumc naar de toekomst te leiden.



1989

2023

Ik ben al die jaren omringd geweest door lieve mensen, die mij ondersteunden, aanmoedigden en mij bij gelegenheid iets vergaven. Dan is werken leuk. Enkele namen staan hieronder. Mijn secretaresse Ineke Zaalmlink was daarvan de belangrijkste. Zij heeft mij van begin tot eind onvoorwaardelijk gesteund en geholpen. Dat was fantastisch. Ineke, ik kom volgend jaar graag op jouw feestje.



Samen met Ineke Zaalmlink



Ik ben al mijn collega's in de umc's, de verschillende Raden van Bestuur door de jaren heen, bestuur van de stichting KGCM, collega's buiten het eigen umc en bovenal mijn gezin heel dankbaar. Ik verlaat de academische wereld in dankbaarheid. Ik wens u allen veel geluk.

Ik heb gezegd.

