

Geneeskunde, genetica en het toeval

Rede uitgesproken door

prof.dr. M.H. Breuning

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
aan de Faculteit der Geneeskunde om werkzaam
te zijn op het vakgebied van de klinische genetica
aan de Universiteit Leiden op vrijdag 11 juni 1999.

Meneer de Rector van de Universiteit Leiden, Leden van het College van Bestuur, Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, leden en adviseurs van het Bestuur van de Stichting Klinische Genetica, dames en heren.

De Franse filosoof en kunsthistoricus Hippolyte Taine schreef in het midden van de vorige eeuw een boek over de Engelse literatuur waarin hij vaststelde dat het ontstaan van een kunstwerk door drie factoren wordt bepaald: **race, milieu, moment**. Uit deze stelling is een belangrijke stroming in de Franse literatuur voortgekomen, het naturalisme, met schrijvers als Honoré de Balzac en Emile Zola. In dit college wil ik U aan de hand van enkele voorbeelden duidelijk maken dat **race, milieu, moment** ook geldig is in de geneeskunde van nu, mits vertaald naar **erfelijkheid, omgeving en toeval**. Om misverstanden te voorkomen wil ik met nadruk stellen dat hier met 'race' het totaal van erfelijke eigenschappen wordt bedoeld, en niet ras als onderdeel van een diersoort.

De kennis van de erfelijke eigenschappen van de mens is de afgelopen jaren explosief toegenomen. Bijna elke week is er weer een nieuwe belangrijke ontdekking te melden. Ook tot de media is deze ontwikkeling doorgedrongen, waarbij steeds vaker de sprongen voorwaarts flink worden overdreven.

Zo wordt de indruk gewekt dat de genetica kan voorspellen waar, wanneer en in wiens armen U gelukkig zult worden en – voor wat betreft de serieuze pers: hoe, wanneer en waarom U zult sterven.

In werkelijkheid gaat de vooruitgang van kennis en begrip nog steeds langzaam, met kleine stapjes. Zoals U hier op deze harde houten banken zit, banken die sinds kort met comfortabele kussens zijn uitgevoerd, is ongeveer één persoon per bank drager van het HLA B27 antigeen. Dit is een bijzondere vorm van een eiwit op de buitenkant van alle cellen.

In 1972 werd gevonden dat dragers van dit HLA B27 antigeen een 80 keer grotere kans hebben dan niet-dragers om een bepaalde ziekte te krijgen, de ziekte van Bechterew. Dit is een pijnlijke en langdurige ontsteking aan de gewrichten van de wervelkolom, waardoor deze op den duur gaat verstijven en gelijkenis gaat vertonen met een bamboestok.

Het vreemde is echter dat van alle HLA B27 dragers slechts één op de tien de ziekte krijgt. Dus van de 20-30 dragers hier aanwezig, krijgen er maar 2 of 3 die erge vorm van rugpijn.

De overige 90% heeft geen klachten en geen verschijnselen van de ziekte. Ook de leeftijd waarop de ziekte begint kan heel sterk variëren, van 8 tot 80.

Er is dus een erfelijke factor (**race**), die leidt tot een veel hogere kans op de ziekte van Bechterew, maar een andere factor, mogelijk in de omgeving (**milieu**) die zorgt voor het ontstaan van symptomen.

Er zijn aanwijzingen dat bepaalde typen darmbacteriën hierbij een rol zouden spelen. De eerste experimenten die hierop duiden werden in 1977 prominent gepubliceerd. Ontelbare pogingen zijn ondernomen om deze eerste bevindingen te reproduceren, veelal zonder succes. Na 28 jaar zoeken in vele laboratoria hebben we daarom een erfelijke factor, HLA B27, **race**, en mogelijk iets in het **milieu**. Maar wat er precies mis gaat en op welk '**moment**' is nog geheel onduidelijk.

Het voorbeeld kan nog iets anders illustreren. Sommige mensen zijn bezorgd over de snelle toename van kennis over erfelijkheid. Ze menen dat de kennis vaak zonder nadenken klakkeloos wordt toegepast. Als dit zo zou zijn, zou men de hele bevolking kunnen testen of ze het HLA B27 eiwit hebben. In de praktijk wordt dit niet gedaan, omdat een behandeling die het ontstaan van de ziekte kan voorkómen nog niet is gevonden. De HLA B27 bepaling wordt alleen gebruikt als hulpmiddel bij de diagnostiek van erge rugpijn.

In een volgend voorbeeld wil ik duidelijk maken hoe **race**, **milieu** en **moment** samen onze vroege ontwikkeling bepalen.

Om dit in te leiden wil ik U eerst een vraag voorleggen. Hoe komt het toch dat in de biologie zoveel systemen dubbel zijn uitgevoerd ?

In sommige gevallen is het antwoord gemakkelijk, bijvoorbeeld: waarom hebben wij twee ogen ? Om diepte te kunnen zien en een bewegend object goed te kunnen waarnemen. Het binoculaire zien gaf in de evolutie waarschijnlijk een duidelijk selectie voordeel. Hetzelfde kan gezegd worden van onze twee oren, nodig om te horen waar een geluid vandaan komt. Met twee handen kun je gemakkelijk iets pakken, met twee benen kan je heel hard lopen.

Maar waarom hebben wij een dubbel pakket erfelijke eigenschappen, verpakt in 23 paren chromosomen, waarbij steeds één van de twee chromosomen van een paar van vader en één van moeder afkomstig is. Is dat alleen zo geregeld omdat geslachtelijke voortplanting zo leuk is, of heeft het misschien een ander doel ?

In onze cellen worden voortdurend allerlei stoffen aangemaakt en weer afgebroken. De aanmaak van eiwitten wordt geregeld door de genen. Als een bepaald eiwit in de cel niet nodig is wordt het gen op non-actief gezet, afgeschakeld. Als het eiwit juist wel nodig is, wordt het gen aangezet. Van veel eiwitten en andere stoffen maakt het niet zo veel uit hoeveel ervan in de cel aanwezig is. Er zijn echter ook veel eiwitten die juist wel in een bepaalde cel op een bepaald **moment** in de juiste hoeveelheid, dus niet te veel en niet te weinig, aanwezig moeten zijn.

Het wordt steeds duidelijker dat de dubbele portie genen nodig is om de juiste hoeveelheid genproduct op elk **moment** te garanderen. Als een gen in enkelvoud aanwezig is, komt de productie van eiwit op een lager niveau te liggen en fluctuaties in de

genexpressie leiden ertoe dat er meer **momenten** zijn waarop er heel weinig of zelfs helemaal geen genproduct is. Recent hebben Cook en anderen hier aan gerekend en zij laten zien dat wanneer een gen slechts in enkelvoud aanwezig is, de kans dat er perioden van te lage expressie optreden sterk toeneemt.

Nu zult u vragen – komt dat dan zo vaak voor dat we maar één exemplaar van bepaalde genen hebben? Ja, dat komt voor en dat is ook niet zo verwonderlijk.

In elke celkern zitten 23 paren chromosomen. Wanneer we alle 23 chromosomen van één celkern aan elkaar plakken krijgen we een draad van drie meter lang, die bestaat uit drie miljard bouwstenen, de nucleotiden. Eén van mijn promovendi heeft eens berekend dat als die drie miljard bouwstenen de letters van een encyclopedie waren dan zou die encyclopedie 80 dikke delen bevatten.

Bij elke celdeling wordt die hele encyclopedie gekopieerd, waarna elke dochtercel weer een complete set van 23 paar chromosomen krijgt. Iedereen die wel eens een groot document heeft overgeschreven of gekopieerd weet dat daarbij van alles fout kan gaan.

Het geheel doet een beetje denken aan het sprookje van de drie spinsters. Het meisje moet een hele berg vlas tot draden spinnen, maar dat niet alleen: de nieuwe draad moet ook nog eens precies hetzelfde zijn als de oude.

De wet van Murphy zegt dat alles wat fout kan gaan ook inderdaad fout gaat. Dus bij het kopiëren van de chromosomen voor de celdeling treden inderdaad alle denkbare fouten op. Wat nog het vaakst gebeurt is dat er een stukje wordt overgeslagen. De dochtercel mist dan een stukje van een chromosoom. Dit wordt deletie genoemd. Hierdoor kunnen één of meer genen beschadigd of wegraken. Wanneer zo'n deletie via de geslachtscellen wordt doorgegeven, krijgt het kind een chromosoom waarin één of meer genen ontbreken. Van de andere ouder zal meestal ter plaatse een onbeschadigd stel genen geërfd worden, zodat bij het kind deze genen in enkelvoud aanwezig zijn. Dit kan leiden tot aangeboren afwijkingen of een erfelijke ziekte.

Een goed voorbeeld van zo'n deletie is die in chromosoom 22, die wordt gevonden in ongeveer 1 op 2000 pasgeborenen. Hierbij kan een uitgebreid scala van aangeboren afwijkingen optreden: een bijzondere vorm van de neus, een spleet van het gehemelte, leidend tot een nasale spraak, hartafwijkingen met name in het uitstroomgebied, de grote lichaamsslagader, onderontwikkeling van de thymus, de zwezerik, en immuunstoornissen.

Deze combinatie van afwijkingen wordt in de literatuur ook wel CATCH 22 genoemd, als afkorting van cardiale, aorta, thymus en chromosoom 22 afwijking. Hoewel zo'n afkorting in het gebruik gemakkelijk is, hebben vooral ouders van kinderen met dit probleem er ernstige bezwaren tegen. CATCH 22 is namelijk de titel

van een boek van Joseph Heller vol uitermate cynische humor. Het boek is zo bekend dat CATCH 22 in het gewone spraakgebruik is ingeburgerd en 'wurgbepaling in de kleine lettertjes van een contract' of 'valstrik' of 'gemene streek' is gaan betekenen. Nu zullen sommige ouders van heel erg stoute kinderen misschien af en toe wel eens zoiets negatiefs over hun eigen kind denken.

Als een arts, of een andere hulpverlener daarentegen zo'n beladen etiket plakt op een jong kind met aangeboren afwijkingen, is dat zonder meer kwetsend voor de ouders. Laten we daarom de meer neutrale term **deletie 22** gebruiken.

Tussen verschillende personen met dezelfde deletie kunnen de afwijkingen heel sterk verschillen. Zelfs tussen verschillende leden van dezelfde familie, die van één der ouders dezelfde deletie erfd, zijn zeer verschillende aangeboren afwijkingen beschreven. Het ene kind kan alleen een hartafwijking hebben, het volgende alleen een gehemeltepleet, een derde een combinatie van alle afwijkingen die ooit bij deze deletie beschreven zijn.

Hoe kan dit, terwijl ze toch dezelfde afwijking in het erfelijke materiaal hebben, met andere woorden hetzelfde **'race'** hebben ?

Is misschien een verschil in **milieu** de oorzaak?

Een goede manier om dit te toetsen is het onderzoek van eeneiige tweelingen. Zij hebben een identiek pakket aan genen en zitten samen in één baarmoeder. Nu zijn ook tussen eeneiige tweelingen met deletie 22 duidelijke verschillen gevonden.

We moeten daarom aannemen dat **'moment'**, ofwel het toeval de verschillen kan veroorzaken.

De lichaamsdelen die bij deletie 22 afwijkingen vertonen ontstaan heel vroeg in het embryo. Heel vroeg, als het kind nog maar enkele millimeters lang is, net nadat de rug is gesloten, gaat vanuit de omgeving van de neurale buis, die later het ruggemerg wordt, een groepje cellen op reis door het embryo en vormt het gehemelte, delen van het hart en de grote lichaamslagader en de thymus. Deze migratie van cellen wordt kennelijk voor een belangrijk deel geregeld door genen in het 22e chromosoom. Als van deze genen één exemplaar weg is, zal op bepaalde **momenten** in bepaalde cellen zich een tekort aan genprodukt doen gelden, waardoor deze cellen niet op tijd op hun bestemming komen.

Wanneer, bij welke en bij hoeveel cellen het echt misgaat is afhankelijk van de spontane fluctuaties in de genexpressie, die zoals eerder gezegd, wanneer er een deletie is, en er maar één gen werkzaam is, versterkt optreden. Afhankelijk van op welk **moment** en in welke cellen er een tekort optreedt zullen uiteindelijk afwijkingen ontstaan.

Dit wordt dus niet bepaald door de genen zelf, door **'race'**, of door omgevingsfactoren, **milieu**, maar door stochastische, toevallige fluctuaties in de genexpressie, door **'moment'**, ofwel toeval.

Wij kunnen concluderen dat naast gen en omgeving het toeval een cruciale rol speelt bij het ontstaan van aangeboren afwijkingen en erfelijke ziekten.

Nog duidelijker is de toevalsfactor bij het ontstaan van kanker.

We weten dat kanker in stappen ontstaat. Groei en rijping van cellen wordt geregeld door een groot aantal genen. We zagen eerder al dat bij de celdeling nogal eens veranderingen in de chromosomen optreden. De eerste stap op weg naar een tumor is een deletie van of een mutatie in een gen dat een belangrijke rol speelt bij de groei en de rijping van cellen. Wanneer in de nakomelingen van deze cel ook veranderingen in andere genen optreden, kan de geregelde groei van de cellen volledig verstoord worden, zo kan uiteindelijk een kwaadaardige tumor ontstaan.

Gedurende het leven neemt het aantal cellen met mutaties in de chromosomen toe. Je zou kunnen zeggen dat met het klimmen der jaren de kwaliteit van ons erfelijke materiaal, de kwaliteit van ons innerlijke '**race**' vermindert. Vandaar dat met het klimmen der jaren de kans dat iemand ergens een tumor ontwikkelt, toeneemt. Het is mogelijk dit proces aanmerkelijk te versnellen, bijvoorbeeld door de cellen te bestoken met giftige stoffen, zoals gebeurt tijdens roken. Het **milieu** gaat dan sterk bijdragen aan de kans op kanker.

Er zijn een aantal erfelijke ziekten waarbij de eerste stap naar tumorvorming al van het begin af aan aanwezig is. De oorzaak is een uitgeschakeld gen dat van één der ouders werd geërfd en dat zich daardoor in alle cellen bevindt. Alle cellen hebben dan door hun '**race**' al één stap in de verkeerde richting gezet.

Een tumor ontstaat echter pas nadat meer mutaties zijn opgetreden. Het is niet mogelijk te voorspellen in welke cel en op welk **moment** de volgende mutaties optreden. Dus kan men ook niet voorspellen wanneer en waar precies een tumor zal optreden. De kans daarop is echter wel sterk verhoogd.

De eerste tumor waarbij dit goed kon worden aangetoond is het retinoblastoom, dit is een tumor die bij jonge kinderen in het netvlies kan ontstaan. Bij de erfelijke vorm wordt vaak een deletie in het 13e chromosoom gezien. Hierdoor is één exemplaar van het retinoblastoom gen verdwenen. Een tumor begint echter pas te groeien als ook het andere overgebleven retinoblastoom gen weg raakt. Dit gebeurt in ongeveer 1 op de miljoen cellen. Omdat onze twee netvliesen tesamen ongeveer 2 miljoen cellen bevatten krijgen bijna alle kinderen met een deletie in chromosoom 13 één of meer netvlies tumoren. Wanneer en in welk oog een tumor gaat groeien, kan men echter niet voorspellen. Het is dus zaak de ogen regelmatig heel goed te controleren, omdat bij vroege behandeling het oog behouden kan blijven.

Bij erfelijke vormen van kanker leidt het '**race**' tot een verhoogde kans op tumoren, het '**moment**' waarop tweede en derde mutaties optreden bepaalt waar en wanneer de tumoren inderdaad ontstaan.

In Leiden wordt veel onderzoek verricht aan erfelijke vormen van borst, darm en huidkanker. We kunnen nu in veel families de mutaties die de problemen veroorzaken opsporen. Veel mensen die bang zijn voor kanker kunnen we nu gericht onderzoeken om na te gaan of hun angst terecht is.

Als een vrouw draagster is van een mutatie die leidt tot een hoge kans op bijvoorbeeld borstkanker komt ze voor een moeilijke keus te staan. Ze weet dat ze het 'race' heeft, maar het **moment** waarop een tumor ontstaat kan niet worden voorspeld. Ze kan zich periodiek laten controleren, maar wat als een begin van tumorgroei bij een controle net niet wordt opgemerkt en de tumor zich bij de volgende controle al heeft verspreid? Dan ben je alsnog te laat en is genezende behandeling niet meer mogelijk. Daarom besluiten veel draagsters het zekere voor het onzekere te nemen en het borstweefsel te laten verwijderen en te laten vervangen door een prothese. Omdat het **moment** dat een tumor optreedt niet kan worden voorspeld, is deze mutilerende ingreep de meest zekere manier om de kans op kanker echt te verkleinen.

Bij deletie 22 zagen we dat versterkte variatie in de genexpressie leidt tot een tekort aan eiwit op cruciale **momenten**, bij erfelijke vormen van kanker treedt er na de eerste mutatie eerst een tweede en een derde of nog meer mutaties op voordat het uit de hand loopt en er ziekteverschijnselen ontstaan. Het hierna volgende voorbeeld geeft aan dat ook beide effecten tesamen kunnen optreden.

In Leiden wordt al sinds 1983 onderzoek verricht aan een erfelijke nierziekte, cystenieren. De ziekte is dominant erfelijk, de patiënten erven van één van hun ouders een uitgeschakeld gen en van één ouder een normaal gen.

Bij cystenieren ontstaan vanaf de vroegste jeugd vochtblaasjes verspreid in de nieren die langzaam groeien. Afhankelijk van hoeveel cysten er zijn en hoe snel deze groeien, gaat steeds meer functionerend nierweefsel verloren. Het lijkt erop dat in het eerste begin louter een tekort aan eiwit, aan polycystine, een rol speelt, en dat dit leidt tot een iets versnelde celgroei, waardoor cellen die opgesloten horen te zijn in een buisje, een bolletje gaan vormen dat langzaam groeit. Later in het ziekteproces gaat in een deel van de cysten door een tweede mutatie ook het normale gen verloren en verandert de bekleiding van de cysten sterk. De cellen worden plat en uitgestrekt en de cyste dijt steeds verder uit.

Bij cystenieren lijken de twee toevalsprocessen, te lage genexpressie en tweede mutaties dus gecombineerd voor te komen. Dit leidt bij de patienten tot grote variaties in de progressie van het ziektebeeld naar nierinsufficiëntie. Iemand die al vroeg veel grote cysten heeft die relatief snel groeien, heeft al een verminderde nierfunctie voor hij 40 is, iemand die kleine cystetjes heeft die langzaam groeien kan tot na de 60 of 70 een goede nierfunctie behouden.

Het 'race', de mutatie, is niet de enige factor die het beloop bepaalt. Daarnaast speelt 'moment', het toeval, een belangrijke rol.

Zou het echt zo eenvoudig zijn of is het misschien nog iets ingewikkelder? Ik zei net dat bij de groei en rijping van cellen vele genen betrokken zijn. Het is heel goed mogelijk dat behalve de polycystine genen de groei van cellen in de wand van cysten nog door andere genen wordt beïnvloed. Dergelijke 'modifiers' zouden een gunstig of juist een ongunstig effect kunnen hebben. De grote uitdaging is nu het complexe gebeuren van interactie tussen genen en het toeval te ontrafelen. Alleen als dat lukt zullen we het ontstaan en de groei van cysten volledig begrijpen, waarna we kunnen trachten de groei te remmen, zodat de patienten langer gezond blijven.

Als toeval zo'n belangrijke rol speelt bij de uitkomst van allerlei biologische processen, dan heeft dit belangrijke praktische consequenties. Dan kunnen we niet precies voorspellen wanneer en hoe een bepaalde afwijking of ziekteverschijnsel zal optreden, we kunnen alleen iets zeggen over de kans dat zich afwijkingen gaan voordoen.

Het heeft ook consequenties voor medisch-biologisch onderzoek. Algemeen wordt bij de beoordeling daarvan ongeveer de volgende hiërarchie aangehouden. Zeer hoog in aanzien staat onderzoek waarbij in een bepaald biologisch systeem, of in een model daarvan, een biologisch mechanisme wordt bestudeerd. Bijvoorbeeld de expressie van hemoglobine genen, of het herstel van schade aan het DNA.

Een treetje lager maar toch nuttig, wordt beoordeeld het systematische, niet door hypothesen gestuurde onderzoek, zoals bijvoorbeeld het humane genoomproject en het ontwikkelen van nieuwe technieken. Nog een treetje lager, en ook duidelijk minder interessant wordt het klinisch beschrijvende en inventariserende onderzoek beoordeeld. Juist dit type onderzoek wordt in de klinische genetica zeer veel beoefend bij het beschrijven van aangeboren afwijkingen en allerlei ziekteverschijnselen.

Als nu de destinatie van de mens een drieëenheid is van **race, milieu, moment** ofwel gen, omgeving en toeval dan moeten we voor een volledig begrip van biologische processen proberen eenzelfde synthese tot stand te brengen. Juist het leggen van verbanden tussen genexpressie, omgevingsinvloeden en stochastische processen zal het mogelijk maken het ontstaan van aangeboren afwijkingen en erfelijke ziekten volledig te begrijpen.

Het specialisme klinische genetica, op het grensvlak van menselijke erfelijkheidsleer en klinische geneeskunde, kan daarbij uitstekend als intermediair optreden tussen laboratorium en ziekenhuis. De kennis opgedaan door fundamenteel onderzoek in modelsystemen en door systematisch genoom onderzoek kan door de klinische genetica goed worden toegepast bij klinische vraagstellingen, die voortkomen uit de interactie van '**race, milieu en moment**', gen, omgeving en toeval.

U heeft misschien gemerkt dat in mijn verhaal het **milieu** bij het ontstaan van erfelijke ziekten en aangeboren afwijkingen een beperkte rol is toebedeeld. Uiteraard is aandacht nodig voor stoffen die tijdens de zwangerschap aangeboren afwijkingen

kunnen veroorzaken, zoals alcohol, sommige geneesmiddelen, infecties in de baarmoeder, en maternale diabetes mellitus. Ook in het latere leven moeten we oppassen voor asbest en toxische oplosmiddelen. Toch ben ik van mening dat over het algemeen de invloed van het **milieu** op onze gezondheid veel te hoog wordt ingeschat. Naar mijn mening zijn er maar twee milieufactoren die onze gezondheid echt op grote schaal bedreigen en dat zijn de verslaving aan sigaretten roken en het verkeer.

Het **milieu** is wel van cruciaal belang voor het ontwikkelen van ons verstand en het tot bloei komen van onze talenten. Als medisch student begon ik mijn wetenschappelijke carrière in het Instituut voor Anthropobiologie en Menselijke Erfelijkheidsleer dat destijds was gevestigd in een houten noodgebouw aan de Sarphatistraat in Amsterdam. Als er niet een gracht tussen had gelegen, zou men gedacht hebben dat dit afgedankte dierenstallen van Artis waren. Het was collega Bijlsma die mij erop wees dat het gewenste **milieu** voor wetenschappelijk onderzoek niet daar, maar wel in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst te vinden was. Inderdaad heb ik mij aldaar onder de inspirerende leiding van de Zeergeleerde Ivanyi en de Hooggeleerde Engelfriet kunnen bekwamen in alle kneepjes van het wetenschappelijk onderzoek, niet alleen het doen van proeven, maar ook het rapporteren in artikelen in wetenschappelijke tijdschriften en het opstellen van subsidieaanvragen. Na een kort verblijf in Groningen heb ik vervolgens in de groep van Hooggeleerde Pearson, Hooggeleerde van Ommen en Zeergeleerde Bakker de DNA kennis explosie zelf kunnen meemaken. Gelukkig boden de Hooggeleerde Galjaard en Hooggeleerde Niermeijer mij de kans om al die nieuwe kennis ook zelf in de medische praktijk toe te passen door mij op te leiden tot klinisch geneticus. Dankzij heel goede analisten, zoals ingenieur Dauwse en twee voortreffelijke postdocs, de Zeergeleerde Peters en de Zeergeleerde Taschner kon intussen de onderzoeksgroep in Leiden gewoon doorgaan en verder groeien. Zo heb ik, steeds verkerend in het optimale **milieu** van topinstituten het **moment** dat allerlei nieuwe ontdekkingen mogelijk werden goed kunnen benutten.

Ik prijs mij gelukkig nu hier in Leiden benoemd te zijn tot Hoogleraar in de Klinische Genetica. Hier is de integratie van fundamenteel en klinisch onderzoek op vele terreinen vergevorderd. Het Klinisch Genetisch Centrum, nu nog een aparte rechtspersoon met een eigen bestuur, zal naar alle waarschijnlijkheid per 1-1-2000 opgaan in het Leids Universitair Medisch Centrum. De Klinische Genetica zal dan samen met de Anthropogenetica een Centrum voor Humane en Klinische Genetica gaan vormen, onder een tweehoofdige leiding, van de Hooggeleerde van Ommen en mijzelf.

Dit Centrum zal de kern van de Leidse geneeskunde vormen van waaruit de nieuw verworven kennis van al onze erfelijke eigenschappen zal worden uitgedragen naar alle andere specialismen.

Als aanvoerder van een ploeg jonge en zeer enthousiaste klinisch genetici, zal ik mij er met name voor inzetten de traditioneel sterke onderzoekslijnen in Leiden op het gebied van erfelijke vormen van kanker, neurologische ziekten, en prenatale diagnostiek te ondersteunen en verder te versterken. Daarnaast wil ik de toepassing versnellen van nieuwe DNA technieken bij diagnostiek van veel voorkomende problemen zoals mentale retardatie, aangeboren hartgebreken, groeistoornissen en diabetes mellitus.

Juist bij deze veel voorkomende aandoeningen ligt namelijk de grootste uitdaging, omdat het zo moeilijk is de bijdragen van '**race, milieu en moment**' te ontrafelen.

Tot slot is het mij toegestaan enkele woorden te wijden aan mijn eigen persoonlijke '**race, milieu en moment**'. Als zoon van drie generaties ingenieurs kreeg ik de genetica met de paplepel ingegoten, dankzij mijn oudste zuster, Annelies, in onze eigen gezin altijd 'schattig mongooltje' genoemd. Zij kon dit helaas niet meer meemaken, ze zou het prachtig gevonden hebben.

Al tijdens mijn studie, maar vooral tijdens mijn promotieonderzoek en helemaal tijdens de postdoctorale fase heb ik mij kunnen ontwikkelen tot de combinatie van wetenschappelijk onderzoeker en klinisch geneticus dankzij de financiële steun van de Nierstichting Nederland, die daarmee het **milieu** voor goed onderzoek hielp creëren juist op het **moment** dat zich een explosie voordeed in onze kennis over erfelijkheid.

Ik zal mij er nu toe zetten zo veel mogelijk van de opgedane kennis en ervaring over te dragen op de volgende generatie.

Ik heb gezegd.

M.H. Breuning

11 juni 1999

