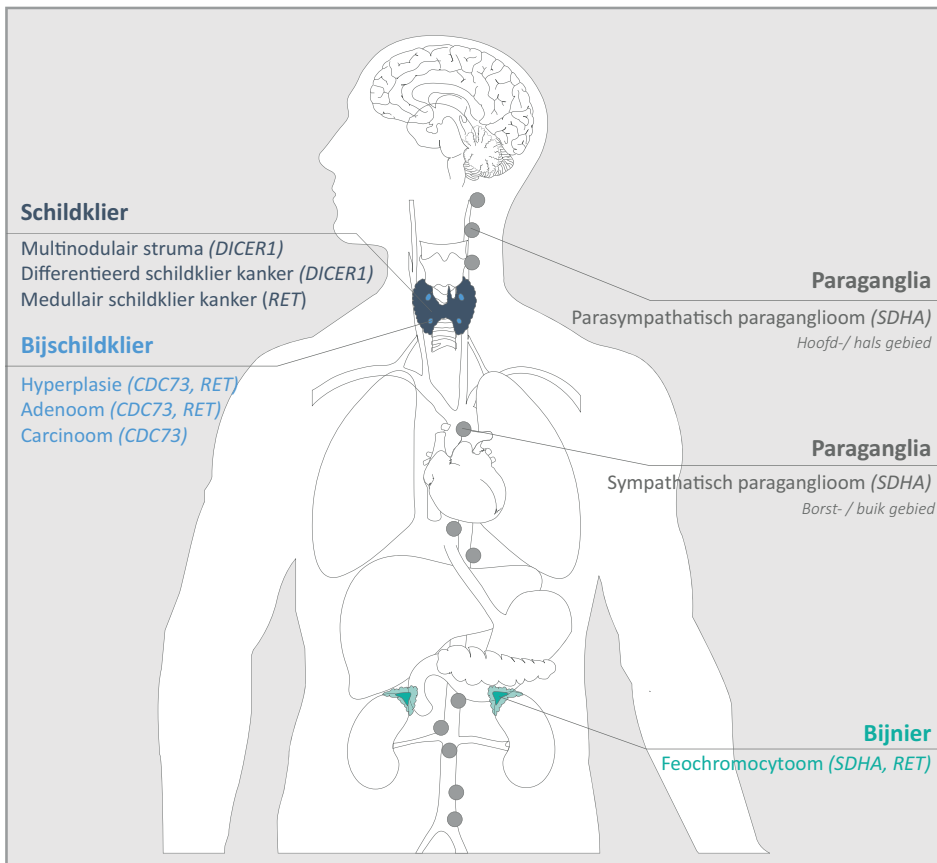


Een aantal jaren geleden ontmoette ik Julia¹ op de poli voor vragen over erfelijkheid (Klinische Genetica) in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Ik, net afgestudeerd, nog wat onwennig in mijn witte jas en zij in een fel gekleurde Disney trui. Julia is een meisje van net 12 jaar oud, waarbij schildklierkanker werd vastgesteld. Zij en haar ouders hadden drie belangrijke vragen voor mij. Julia vroeg: "Waarom heb ik schildklierkanker? Haar ouders vroegen: "Kunnen haar broer Jan, en zusje Anne dat ook krijgen? en zo ja, kunnen we dat dan voorkomen?" Deze vragen zijn de motivatie voor de onderzoeken beschreven in dit proefschrift (*hoofdstuk 2 t/m 7*) naar de erfelijke aanleg voor zeldzame tumoren van hormoon producerende organen (*endocriene tumoren*; o.a. schildklier, bijschildklier, bijnier en paraganglia zoals weergegeven in figuur 1).

Hoofdstuk 1 van dit proefschrift is een inleiding en beschrijft wat er al bekend is over de diagnostiek, behandeling en erfelijke aanleg voor zeldzame endocriene tumoren.

Om antwoord te geven op bovenstaande drie vragen moeten we eerst iets meer leren over het ontstaan van kanker en welke rol ons DNA daarbij speelt. Onze DNA-code bestaat uit 6 miljard



Figuur 1. Endocriene tumoren en erfelijke aanleg beschreven in dit proefschrift.

¹ Alle namen zijn fictief.

letters die er samen gedeeltelijk voor zorgen dat jij bent wie je bent, en ik ben wie ik ben. Je kunt onze DNA-code zien als een boek, waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn beschreven. Dit boek heeft ruim 20.000 hoofdstukken (*genen*). De gehele DNA-code (2 meter) zit in alle cellen van ons lichaam. We hebben de helft van ons DNA van onze vader (zaadcel) en de andere helft van onze moeder (eicel). Daardoor hebben we alle erfelijke eigenschappen dubbel. Op een kritieke plaats in de DNA-code kan 1 letterverandering het verschil betekenen tussen jou en iemand met een ernstige lichamelijke en/of verstandelijke beperking. Terwijl je op een andere plaats wel een hele bladzijde of zelfs meerdere hoofdstukken (*genen*) kunt missen zonder dat je daar direct problemen van ondervindt.

Kanker ontstaat doordat een aantal cellen zich ongecontroleerd gaan vermenigvuldigen. Dat komt omdat er 'foutjes' (*varianten*) in de DNA-code zijn ontstaan. Er zijn meerdere opeenvolgende DNA-fouten in één cel nodig voordat er kanker ontstaat. DNA varianten kun je overgeërfd hebben van je ouders maar ze kunnen ook gedurende het leven ontstaan (*somatisch*). Deze 'nieuwe' DNA varianten ontstaan door pech (*replicatiefouten*) of omgevingsfactoren.

Iedere keer wanneer een cel zich vermenigvuldigt moet de gehele DNA-code gekopieerd worden, zodat het DNA daarna opgesplitst kan worden in twee dochtercellen. Je kunt je voorstellen dat als je de gehele DNA-code (6 miljard letters) moet overschrijven, dat je dan weleens een foutje maakt. Dit soort fouten zijn pech en noemen we replicatiefouten. Hoe ouder je bent, hoe vaker je cellen vermenigvuldigd zijn, dus hoe meer DNA-fouten er zijn ontstaan en hoe groter de kans op kanker is. Om het aantal replicatiefouten te beperken heeft ons DNA een soort 'spellingschecker' en een reparatie mechanisme, maar helaas haalt die niet alle fouten eruit. De gevolgen van een DNA-fout kun je opdelen in drie categorieën. DNA-varianten die: 1) geen invloed op de functie van de eigenschap hebben, 2) de functie veranderen, of 3) de cel dusdanig schaden dat de cel dood gaat. De eerste en laatste categorie leiden over het algemeen niet tot tumor ontwikkeling. Varianten die de functie veranderen kun je vergelijken met de spellingcontrole van Word; als een woord wel bestaat maar niet past in de zin dan wordt de fout niet herkend. Er hoort bijvoorbeeld te staan: DNA is super interessant! Maar door een paar kleine letter veranderingen komt er te staan: DNA is super irritant! Dan heb ik wel een probleem.

Regelmatige en langdurige blootstelling aan schadelijke stoffen (zoals röntgenstraling, sigarettenrook of asbest) vergroot de kans op DNA-fouten. Deze stoffen beschadigen rechtstreeks het DNA. Deze DNA varianten kun je voorkomen met een gezonde leefstijl.

Krijgen dan alleen rokende bejaarden die naast een kolencentrale wonen kanker? Nee. En hoe komt het dat kinderen kanker krijgen? Dat komt omdat sommige kinderen een DNA variant hebben overgeërfd van hun ouders. Dit betekent dat deze (eerste) DNA variant in alle cellen van hun lichaam zit. De kans dat daar een tweede, derde en uiteindelijk vierde fout bij komt is veel groter dan als je geen overgeërfde DNA variant had. Bij kinderen en jongvolwassen spelen omgevingsfactoren en replicatiefouten een kleinere rol waardoor de rol van erfelijke factoren waarschijnlijk groter is. Kanker is niet erfelijk, maar de aanleg daarvoor wel. We spreken dan ook van een tumor predispositie syndroom. Kenmerken die kunnen wijzen op een erfelijke vorm van kanker zijn: 1) kanker op jonge leeftijd, 2) meerdere familieleden met dezelfde soort kanker, 3) vaker dan een keer kanker krijgen, en 4) combinaties van tumoren die passen bij een bepaald syndroom.

Zoals je inmiddels misschien wel duidelijk is geworden, betreft het een complex samenspel van vele factoren. Genetisch onderzoek levert niet alleen nieuwe inzichten op over tumorontwikkeling maar kan ook direct worden toegepast in de klinische praktijk. Hierbij is de samenwerking tussen de verschillende betrokken medisch specialismen essentieel (figuur 2).



Figuur 2. Verschillende aspecten van patiënt- en familie gerichte zorg voor endocriene tumoren. Geïnspireerd door de vragen van Julia en haar ouders: “Waarom heb ik kanker? [Wie?], kunnen familieleden dat ook krijgen? [Wie?], En zo ja, kunnen we kanker voorkomen? [Hoe?]”

De belangrijkste doelstellingen voor dit proefschrift waren:

1. Het onderzoeken van de rol van DNA tumor testen in de diagnostiek en behandeling van schildklierkanker.
2. Het verbeteren van onze kennis over de erfelijke aanleg voor schildklierkanker door:
 - > het bepalen van de bijdrage van varianten in bekende genen bij kinderen met schildklierkanker, en
 - > het zoeken naar nieuwe genen geassocieerd met schildklierkanker
3. Het gedetailleerd beschrijven van het klinische beeld van endocriene tumor predispositie syndromen (DICER1-syndroom, MEN2a-syndroom, CDC73-gerelateerde ziekte en SDHA-geassocieerde paragangliomen).

Deel 1 van dit proefschrift richt zich op de rol van moleculaire testen bij schildklierkanker diagnostiek en besluitvorming bij de behandeling.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we in samenwerking met Canadese collega’s 10 jonge patiënten met DICER1 syndroom en schildklierkanker. Een zeldzaam syndroom waarbij vooral kinderen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van verschillende soorten goed- en kwaadaardige tumoren. Gecombineerde analyse van medische gegevens, tumorweefsel en DNA liet zien dat deze tumoren zich anders gedragen dan schildkliertumoren bij kinderen zonder *DICER1*-variant en daarom mogelijk ook anders behandeld zouden moeten worden. Gezien de zeldzaamheid adviseren we om deze patiënten te behandelen in een expertisecentrum.

Terwijl schildklierkanker over het algemeen een goede prognose heeft, is er een kleine groep patiënten die geen profijt heeft van de standaard behandeling (operatie en radioactief

jodium). Behandelopties in deze groep patiënten zijn tot nu toe beperkt. Daarom verrichtten we in **hoofdstuk 3** uitgebreide DNA/RNA-analyse in schildkliertumoren van 132 volwassen patiënten met vergevorderde ziekte. In een specifieke subgroep vonden we frequent gen-fusies. Deze geselecteerde patiënten kunnen eventueel behandeld worden met nieuwe medicijnen, specifiek gericht tegen deze gen-varianten. Of dit ook in de praktijk goed werkt, moet uit vervolgonderzoek blijken.

Deel 2 van dit proefschrift richt zich op de genetische aanleg voor schildklierkanker bij kinderen.

... Terug naar de vragen van Julia en haar ouders. We hebben haar complete DNA-code bekeken, alle 6 miljard letters. Dit is een computerbestand van ongeveer 180Gb. Haar DNA-code hebben we vervolgens vergeleken met een 'standaard' code (*referentie*). Maar wat is eigenlijk 'normaal'? We zijn allemaal immers zo verschillend. Hoewel, jij en ik hebben meer dan 99.9% van ons DNA gemeenschappelijk. Gek hè? Of toch niet? Jij en ik hebben allebei twee ogen, tien vingers met tien nagels en twee longen. En we kunnen allebei lezen, eten, lachen en huilen. Die 0.1% verschillen in de DNA-code is omgerekend dus 4 miljoen DNA varianten. Dat is dan toch best veel! Zoeken naar die ene DNA variant die ervoor zorgde dat Julia schildklierkanker kreeg, lijkt misschien zoeken naar een speld in een hooiberg, ik vind dat juist een uitdaging!

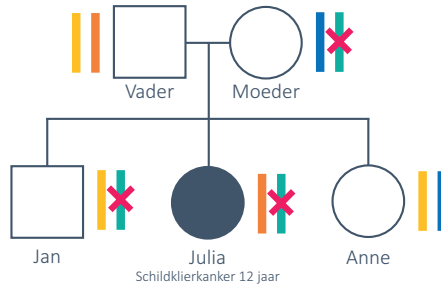
Het nadeel van zo breed DNA onderzoek, is dat je soms ook varianten vindt waarvan de betekenis onduidelijk is. Of varianten die geen relatie hebben tot de ziekte, dus waar je eigenlijk niet naar opzoek was (*nevenbevindingen*). Deze DNA varianten kunnen echter wel consequenties hebben voor iemands gezondheid, daarom is uitgebreide erfelijkheidsvoorlichting voor een DNA test ontzettend belangrijk.

Gelukkig hoeven we deze 4 miljoen varianten niet een voor een met de hand na te lopen maar konden we dit systematisch doen.

We hebben eerst gekeken naar erfelijke eigenschappen (*genen*) waarvan we al weten dat ze belangrijk zijn bij het ontstaan van kanker. We kijken daarbij alleen naar varianten die maar zelden (<0.1%) voorkomen in een grote DNA-database met gezonde personen. Immers, als veel mensen die variant zouden hebben dan zouden er ook veel meer mensen schildklierkanker krijgen. Vervolgens kijken we in het bijzonder naar varianten die de functie van het gen ernstig verstoren.

Een DNA variant kan ervoor zorgen dat een gen niet meer (goed) werkt. Dat is vervelend als het bijvoorbeeld gaat om het DNA reparatie apparaat. Deze genen zijn juist bedoeld om tumoren te voorkomen. Als deze niet goed werken, ontstaan er meer fouten dan 'normaal' en daardoor heb je een verhoogd risico op kanker. Gelukkig hebben we al onze erfelijke eigenschappen dubbel. Zo hebben we tenminste nog 1 goed werkende kopie. Vaak zie je dat in tumoren deze tweede kopie ook beschadigd is ('2-hit-model'). Aan de andere kant kan een DNA fout er ook voor zorgen dat een eigenschap juist overactief werkt. Als dit gebeurt bij een eigenschap is die er voor zorgt dat cellen zich gaan vermenigvuldigen of verspreiden door het lichaam, kan dit kanker veroorzaken. Dan helpt het hebben van een tweede (normale) kopie niet.

.... Bij Julia waren we in staat om de ziekte veroorzakende DNA variant (*mutatie*) te vinden. Zodra we de erfelijke DNA variant hebben gevonden kunnen we ook andere familieleden onderzoeken (zie figuur 3, stamboom). Nu hoefden we niet de gehele DNA-code te bekijken. We kijken direct op die ene specifieke plek waar de DNA variant bij Julia is gevonden. Uit aanvullend onderzoek bleek dat Julia deze DNA variant heeft overgeërfd van haar moeder. Haar moeder is gezond. Gek zou je denken? Nee dat is niet gek. Het is niet zo dat iedereen met deze DNA variant ook schildklierkanker ontwikkeld (*onvolledige penetrantie*). Zoals eerder gezegd, kanker ontstaat door een opstapeling van DNA veranderingen. Naast de erfelijke aanleg moeten er dus



Figuur 3. Stamboom familie Julia. Rondjes zijn vrouwen; vierkantjes mannen; iedereen heeft twee kopieën van het DNA aangegeven met gekleurde staafjes; één kopie overgeërfd van vader en één kopie van moeder; mutatie aangegeven met kruis. Kinderen van een mutatiedrager hebben 50% kans om de mutatie te erven.

nog nieuwe DNA veranderingen bijkomen om ook echt ziek te worden. In het geval van Julia is dit waarschijnlijk pech. Zij is voor zover bekend niet blootgesteld aan schadelijke stoffen. Haar broer Jan heeft dezelfde variant als Julia. Jan is gezond. We maken jaarlijks een echo van zijn schildklier om eventuele afwijkingen zo vroeg mogelijk op te sporen. Julia haar zusje Anne heeft de variant niet geërfd. Zij kan gerustgesteld worden en hoeft geen extra controles te krijgen.

Net als je de ene vraag beantwoord hebt, volgen er alweer een nieuwe vragen: hoeveel procent van de kinderen met schildklierkanker heeft een erfelijke aanleg? Welke erfelijke eigenschappen spelen een rol? En hoeveel procent van de mensen met deze erfelijke belasting wordt daadwerkelijk ziek? Dat weten we eerlijk gezegd niet, dus dat gaan we verder onderzoeken. De antwoorden op deze vragen kunnen direct worden toegepast in de klinische praktijk. Moeten alle kinderen met schildklierkanker verwezen worden voor DNA onderzoek? En wat moeten we zeggen tegen mensen die de erfelijke aanleg hebben maar nog niet ziek zijn? Hoe vaak moeten we hen controleren en vanaf welke leeftijd? Vragen die niet alleen belangrijk zijn voor de patiënt maar ook voor diens familie.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de eerste resultaten van een studie bij 100 kinderen vergelijkbaar met Julia. Dit was mogelijk vanwege een onderzoekssubsidie van Stichting Kinderen Kankervrij (KiKa). Bij 6 kinderen konden we tot nu toe de erfelijke aanleg aantonen. Bij deze patiënten viel op dat de tumor onder de microscoop bijzondere kenmerken had. Het herkennen van deze kenmerken door dokters die het weefsel onderzoeken (pathologen) is niet eenvoudig omdat het zo extreem zeldzaam is. Ervaren pathologen spelen mogelijk een belangrijke rol bij het herkennen van deze patiënten en verwijzing voor DNA onderzoek. Bij de andere 94 patiënten gaan we de komende periode nog specifieker naar de DNA-code kijken. Een enorme klus, 94x6 miljard letters, 94x180Gb aan data, maar ontzettend dankbaar werk!

Deel 3 van dit proefschrift richt zich op de erfelijkheidsvoorlichting bij endocriene tumor predispositie-syndromen (CDC73-gerelateerde ziekte, SDHA-geassocieerde paragangliomen en MEN2a syndroom). In dit deel geven we antwoord op een gedeelte van bovenstaande vragen ten aanzien van erfelijke bijschildkliertumoren, paragangliomen en een specifiek type schildklierkanker.

Hoofdstuk 5 beschrijft patiënten met een DNA variant in het CDC73 gen. Mutaties in dit gen verhogen het risico op het ontwikkelen van bijschildkliertumoren en, in mindere mate, kaak-, nier-,

en baarmoeder afwijkingen. Op basis van de verzamelde gegevens konden we een voorzichtige uitspraak doen over 1) bij welke patiënten DNA onderzoek verricht moet worden, en 2) hoe groot het risico op ziekte is bij patiënten met een *CDC73* variant en 3) hoe we deze patiënten het beste kunnen controleren.

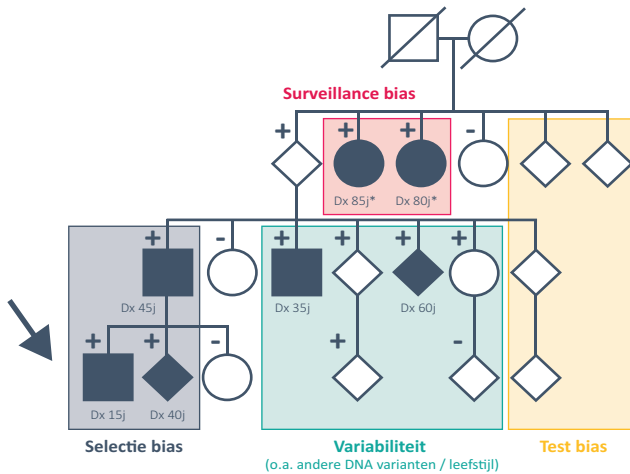
We onderzochten 89 patiënten met bijschildkliertumoren verwezen voor DNA onderzoek. Bij 11 patiënten werd een *CDC73* mutatie aangetoond (12%). Op basis van deze gegevens adviseren we DNA onderzoek bij patiënten met bijschildkliertumoren op jonge leeftijd (<35 jaar), bij familiäre belasting, bij kwaadaardig tumoren, en bij de combinatie van bijschildklier- en kaaktumoren. Door onze gegevens over kwaadaardige bijschildkliertumoren te vergelijken met het nationale pathologie archief (PALGA) konden we aantonen dat nog niet alle patiënten waarbij DNA onderzoek geadviseerd wordt op dit moment verwezen worden voor genetische analyse. Terwijl vroege opsporing en gerichte behandeling van kwaadaardige bijschildkliertumoren erg belangrijk is.

Analyse van 77 familieleden leverde nog eens 43 mutatie dragers op. Op dat moment hadden 24 van de 43 mutatie dragers (56%) ook *CDC73*-gerelateerde ziekte. De klachten van goedaardige bijschildkliertumoren zijn soms moeilijk te herkennen waardoor mensen lang met klachten rond blijven lopen. Herkennen van patiënten met verhoogd risico op bijschildkliertumoren kan bijdragen aan vroege opsporing en behandeling. Het risico op ziekte bij een *CDC73* mutatie wordt geschat op ongeveer 11% op de leeftijd van 25 jaar, 65% op leeftijd 50 jaar en 83% op leeftijd 70 jaar. Recent is ons richtlijnvoorstel voor diagnostiek en controle bij *CDC73* mutaties goedgekeurd door de Vereniging voor Klinische Genetica Nederland.

Het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 6** richtte zich op erfelijke vormen van paragangliomen veroorzaakt door mutaties in het *SDHA*-gen. Paragangliomen zijn zeldzame, over het algemeen langzaam groeiende, goedaardige vaatrijke tumoren die dicht tegen zenuwen en bloedvaten aanliggen. Het beloop van de ziekte is in de meeste gevallen gunstig, maar afhankelijk van hun plek in het lichaam of eventuele stresshormonen die ze aanmaken, kunnen ze wel klachten veroorzaken. *SDHA* mutaties werden aangetoond bij 30 uit 393 patiënten (7%) met een paraganglioom waarbij tot nu toe geen genetische oorzaak was aangetoond. Analyse van 94 familieleden leverde nog eens 56 mutatie dragers op. Opvallend was dat het risico op ziekte bij familieleden met de *SDHA* mutatie veel lager is dan voor de andere bekende paraganglioom-genen. Slechts 3 van de 56 mutatie dragers (5%) hadden *SDHA*-gerelateerde ziekte. Het risico op ziekte bij (gezonde familieleden die drager zijn van) een *SDHA* mutatie wordt geschat op 0% op de leeftijd van 25 jaar, 2% op leeftijd 50 jaar en 10% op leeftijd 70 jaar. Dit leidt tot discussie over de frequentie en leeftijd waarop gestart zou moeten worden met periodieke controles. We adviseren om de richtlijnen voor controles in de toekomst gen-specifiek te maken.

Hoofdstuk 7 beschrijft een familie met een *RET* mutatie (MEN2a syndroom). Tot nu toe werd gedacht dat iedereen met deze *RET* mutatie medullair type schildklierkanker ontwikkelt. Een 93-jarige mutatie drager had geen schildklierproblemen. Terwijl zijn zoon en kleinzoon op respectievelijk 51- en 19-jarige leeftijd wel geopereerd moesten worden. Dit onderzoek laat de variatie zien binnen families en het belang van DNA onderzoek bij gezonde familieleden.

Tot slot, bespreken we in **hoofdstuk 8** de belangrijkste bevindingen van de studies in dit proefschrift in de context van recente literatuur. De studies in **hoofdstuk 5 en 6** zijn retrospectieve studies (gegevens terugkijken in de tijd). Data in dit soort type studies kunnen vertekend zijn (*bias*) en moeten kritisch beoordeeld worden. Accurate berekening van het risico op ziekte is belangrijk voor het vaststellen van richtlijnen voor controle adviezen. In **hoofdstuk 8** gaan we dieper in op mogelijke vormen van bias (geïllustreerd in figuur 4). We bespreken bias veroorzaakt door 1) selectie van patiënten, 2) het testen van familieleden en 3) periodieke controles.



Figuur 4. Stamboom met mogelijke vormen van bias en variabiliteit binnen families. Rondjes zijn vrouwen; vierkantjes mannen; ruiten onbekend geslacht; mutatie drager (+); geen mutatie drager (-), index patiënt aangegeven met de pijl, Dx; leeftijd diagnose ziekte (ingekleurd); * ziekte ontdekt bij periodieke controle na DNA onderzoek

1. Families met veel aangedane familieleden en/of diagnose op jonge leeftijd worden eerder verwezen voor genetische analyse op basis van klinische verwijs criteria (*selectie bias*). Inclusie van enkel deze families geeft mogelijk een overschatting van het risico. Bij veel vormen van erfelijke kanker zien we dat, nu de verwijs criteria minder streng worden, ook de risicoberekeningen teruglopen.
2. Aangedane familieleden worden mogelijk eerder verwezen voor DNA onderzoek dan gezonde familieleden (*test bias*), ook dit leidt tot een overschatting van het risico. Daarnaast worden 'index' patiënten vaak meegenomen in risico berekeningen terwijl deze per definitie aangedaan zijn en derhalve geselecteerd zijn op de ziekte.
3. Als onderdeel van het erfelijkheid onderzoek worden mutatie dragers periodieke controles aangeboden. Dit leidt mogelijk tot identificatie van kleine, niet klinische relevante afwijkingen die anders niet aan het licht waren gekomen (*surveillance bias*).

Tevens blijkt **hoofdstuk 8** vooruit op de toekomst van DNA onderzoek in een bredere context.

De ontwikkelingen in de genetica gaan onvoorstelbaar snel. Zo snel dat moet worden opgemerkt dat de 'toekomst' hieronder beschreven na het drukken van dit proefschrift mogelijk alweer achterhaald is.

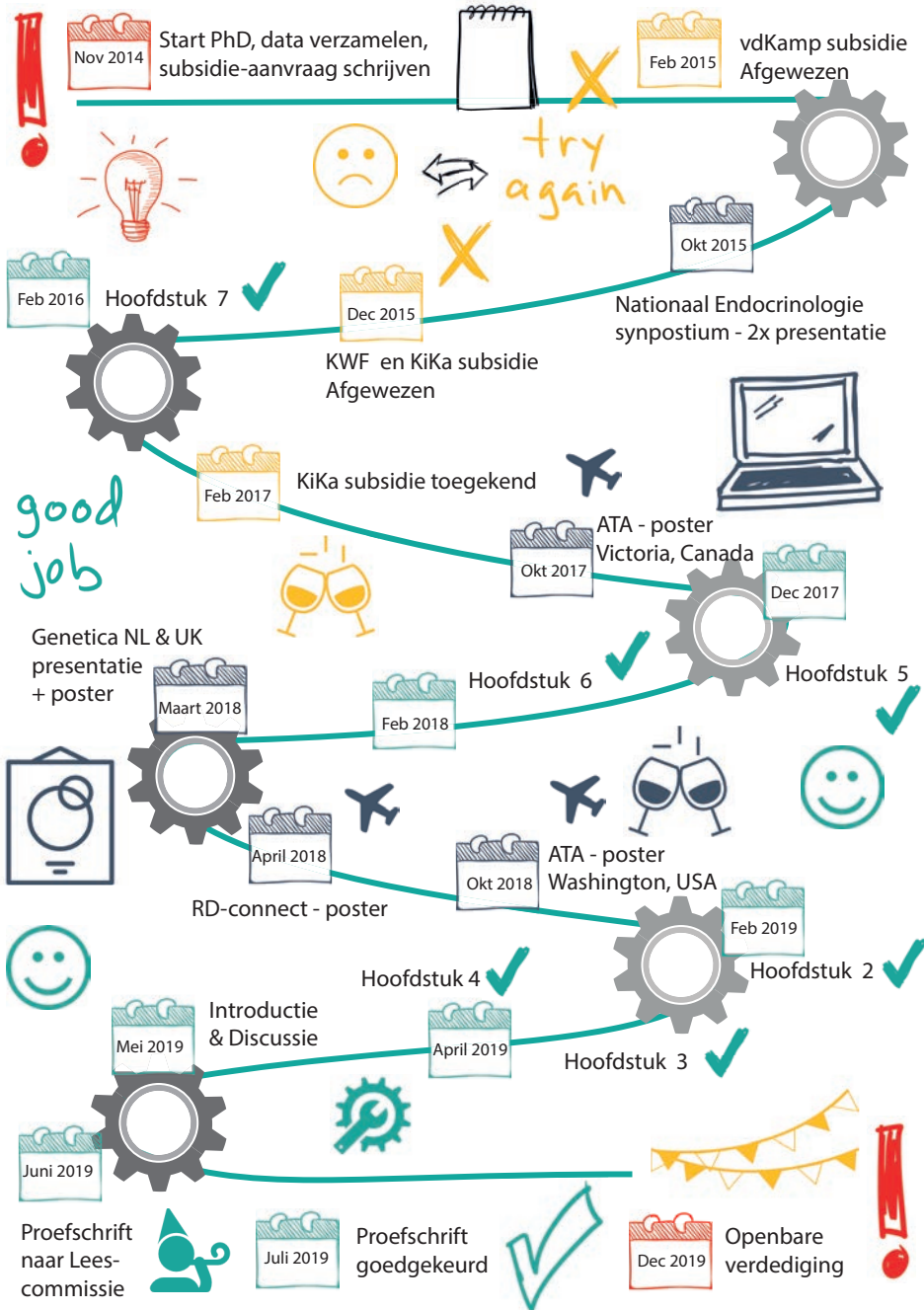
In 2003 werd voor het eerst de gehele DNA-code van de mens gepresenteerd. Dit baanbrekende project duurde bijna 15 jaar en kostte 3,4 miljard dollar. Nu, iets meer dan 15 jaar later, kunnen we de gehele code bekijken in minder dan een week, voor minder dan 1000 dollar. Ik kan me niet voorstellen hoe de situatie over 15 jaar zal zijn...

... Krijgen baby's in 2035 vlak na hun geboorte een genenpaspoort waar al je DNA-varianten in staan, of is dat geen goed idee? Wat zijn de consequenties van de uitslag voor het individu, voor diens familie en eventueel nageslacht? Wil je weten of je een verhoogd risico op ziektes hebt? Misschien wel als het gaat om een ziekte waarvoor preventie zinvol is of waar een goede behandeling voor is. Maar zou je het ook willen weten als je mogelijk op jonge leeftijd dement

wordt en we daar niets tegen kunnen doen? Heeft het zin om dat te weten? Maak je dan andere keuzes? Bijvoorbeeld over werk, carrière of het krijgen van kinderen? Of word je alleen maar heel erg ongelukkig van deze kennis? Dat zijn zeer persoonlijke afwegingen. De eenvoud van het opsturen van wat speeksel voor een commerciële DNA test voor 100 euro, doet geen recht aan deze lastige vragen. Hoewel we steeds meer weten van de DNA-code, is er is nog steeds meer dat we niet weten dan dat we wel weten. Hoe ga je om met die onzekerheid? Je kunt waarschijnlijk nog steeds meer over mij te weten komen als je 10 minuten met mij praat, dan wanneer je mijn complete DNA-code bekijkt. En zelf als we het wel weten, dan zegt ons DNA niet alles, omgevingsfactoren spelen ook een belangrijke rol bij het ontstaan van ziektes.

... “Dokter, wij willen graag een meisje met blond haar en blauwe ogen, bij voorkeur gaat ze naar het VWO, kan ze goed hockeyen en viool spelen” De aanstaande vader voegt toe: “Als het even kan heeft ze een talen- en wiskundeknobbel, want ja dan kan ze later nog alle kanten op”. Is dit complete fictie of toekomstmuziek? Afgelopen jaar werd er regelmatig geschreven over een techniek genaamd CRISPR-Cas. Een techniek waarmee het DNA eenvoudig, snel en goedkoop kan worden aangepast. Simpel gezegd is het een knip-en-plak tool, die heel specifiek een ‘fout’ stukje DNA verwijdert en er een ‘goed’ stukje terugplaatst. In de medische wereld werd enerzijds enthousiast gereageerd op de mogelijkheid om met deze techniek ziekte te behandelen of erfelijke aandoeningen te voorkomen. Anderzijds zijn er ook twijfels over de veiligheid en lange termijn gevolgen, nog los van de vraag of het ethisch verantwoord is om aan het menselijke DNA te sleutelen. De bovenbeschreven zogeheten ‘designer-baby’ is een illusie. De beschreven eigenschappen zijn te complex om met deze techniek te beïnvloeden maar er zijn zeker toepassingen waarvoor deze techniek ‘misbruikt’ kan worden. Er bestond dan ook consensus onder wetenschappers dat deze techniek (nog) niet gebruikt mag worden voor het aanpassen van het erfelijk materiaal (*kiembaan modificatie*). Daarnaast zou daarvoor de wetgeving in veel landen moeten worden aangepast. Des te meer was de wereld geschokt toen in november 2018 de Chinese wetenschapper Jiankui He via YouTube bekend maakte dat hij kiembaanmodificatie had toegepast op een (gezonde) tweeling. Misschien nog belangrijker dan de vraag “waar ligt de grens?”, is: “wie gaat die grens bepalen?”. Zijn dat de wetenschappers en artsen? Medisch ethici? Of zijn dat zorgverzekeraars? Welke rol speelt de overheid en ons rechtssysteem hierin? Richten we een commissie op met wijze dames en heren die daar beleid over gaan schrijven? Of hebben patiënten en (aanstaande) ouders hierin het laatste woord? Nu is het moment waarop jij en ik moeten nadenken over of we alle dingen die mogelijk zijn, ook wel moeten willen. De wetenschap geeft hier niet de antwoorden, maar stelt jou de vragen.

Concluderend, genetisch onderzoek levert niet alleen nieuwe inzichten op over tumorontwikkeling maar kan ook direct worden toegepast in de klinische praktijk. Om zodoende de diagnostiek en behandeling van patiënten met zeldzame endocriene tumoren te verbeteren en personen met een verhoogd risico te identificeren. Bovenbeschreven onderzoek heeft bijgedragen aan ontwikkeling van richtlijnen voor DNA-onderzoek en periodieke controles. DNA onderzoek is onderdeel van de geneeskunde, niet exceptioneel, speciaal of iets om bang voor te zijn. Het is net als bij andere onderzoeken belangrijk om de voor- en nadelen goed te bespreken. Nationale samenwerking tussen o.a. de afdelingen endocrinologie, pathologie en klinische genetica was essentieel voor het werk naar DNA varianten in zeldzame endocriene tumoren beschreven in dit proefschrift. Intensievere samenwerking met internationale onderzoeksgroepen en patiëntenorganisaties zou het onderzoek in de toekomst verder kunnen helpen. Tenslotte illustreert figuur 5 de mijlpalen bij de totstandkoming van dit proefschrift.



Figuur 5. Overzicht mijlpalen promotietraject (zie ook PhD portfolio in appendix)