

Verslag NWG Wageningen-lezing 'Van DNA tot Diagnose: technologie als sleutel bij zeldzame aandoeningen' door moleculair geneticus Lisenka Vissers (Radboud UMC)

- dinsdag 3 maart 2026, Forum, Wageningen Campus

- door Gert van Maanen

'Eén foutje in het DNA in dezelfde regio op chromosoom 15 kan leiden tot het ernstige Angelman-syndroom of het Prader-Willi-syndroom. Of het foutje ontstaan is op het chromosoom van de vader of de moeder bepaalt welk syndroom het is. Heel fascinerend en bij mij is de fascinatie nooit meer weggegaan', vertelt de Nijmeegse moleculair geneticus Lisenka Vissers aan het begin van haar lezing. 'Graag neem ik u mee in 25 jaar onderzoek naar de diagnose van zeldzame ziekten. Het is de rode draad van mijn loopbaan. Toen ik als medisch bioloog begon was op 26 juni 2000 net het complete menselijke genoom gepresenteerd. De verwachtingen waren hoog gespannen, ook voor de relatie genetica en zeldzame ziekte', aldus Vissers. 'Wel wil ik u vooraf vast melden dat we het alléén gaan hebben over het vinden van diagnoses, en niet over therapieontwikkeling voor deze ziekte. Dat is ook iets dat nu pas gaat starten.'



Internationale Zeldzame ziektedag wordt jaarlijks op 28 februari gevierd, maar op schrikkeljaren op 29 februari. 'Heel bewust om het zeldzame te benadrukken. Zeldzame ziekten zijn weliswaar stuk voor stuk zeldzaam, omdat ze individueel bij minder dan 1 op de 2.000 mensen voorkomen, maar doordat er duizenden verschillende ziekten zijn, treffen ze samen verrassend veel mensen', aldus Vissers.

Ze geeft daarna een korte uitleg over de genetica waarbij DNA, via RNA, leidt tot de productie van eiwitten. 'We hebben 23 paar chromosomen en ons complete DNA heeft zo'n 3 miljard basenparen. Als je het DNA uit een cel zou uitrollen, heeft het ongeveer een lengte van 2 meter. Bij elke celdeling moeten alle 3 miljard basen – de A's, C's, T's en G's – worden overgeschreven. Je kunt er dus vergif op innemen dat er foutjes optreden. Verandert er iets in specifieke delen van de DNA-code, dan ontstaat er een ander eiwit en andere functie. Afhankelijk van waar en wanneer dat eiwit actief is, kan dat betekenen dat die functie verstoord raakt, met een zeldzame ziekte tot gevolg. Denk bijvoorbeeld aan verstoring van eiwitten tijdens de embryonale ontwikkeling of bij het waarnemen van geluidsgolven in het binnenoor, die respectievelijk tot verstandelijke beperkingen en doofheid kunnen leiden', legt Vissers uit. De code TGA staat bijvoorbeeld voor 'stop' en als door een verandering die stop te vroeg plaatsvindt, resulteert dat in geen eiwit, te weinig eiwit of een niet-functioneel eiwit. Er zijn tenminste 7.000 zeldzame ziekten bekend, en 1 op de 17 mensen krijgt er mee te maken: in 80 procent van de gevallen gaat het om zeldzame erfelijke ziekten en bij 75 procent uiten die zich op kinderleeftijd. Slechts 6 procent van de aandoeningen is te behandelen, en voor een deel van de zeldzame aandoeningen geldt dat patiënten al op jonge leeftijd overlijden (tot circa 30% vóór het vijfde levensjaar). Hoewel het merendeel dus genetisch is, kan maar bij één op drie patiënten de oorzaak gevonden worden.

‘Gemiddeld duurt het wel zes jaar voor een diagnose wordt gesteld, maar bij sommige patiënten duurt het meer dan twintig jaar’, vertelt Vissers. ‘Helaas is bij een op de drie patiënten ook sprake van een verkeerde diagnose, wat leidt tot nieuwe problemen voor de patiënten die mogelijk voorkomen kunnen worden, maar ook tot hoge kosten in de gezondheidszorg’.

Diagnose is vaak lastig door de grote genetische heterogeniteit: een foutje in verschillende genen leidt soms tot hetzelfde of een overlappend ziektebeeld, terwijl een foutje in hetzelfde gen ook kan zorgen voor een grote variatie in het ziektebeeld. ‘Het is soms echt een ingewikkelde puzzel’, signaleert Vissers.

Medische genetici beschikken tot 15 jaar geleden over drie technieken om de foutjes op te sporen: karyotypering (chromosomenportret) en microarrays om genoomwijd naar fouten te zoeken en met Sanger-sequencing gericht op genniveau. De gecombineerde inzet hiervan kon in 7 procent van de patiënten een genetische oorzaak vinden. Daar kwam in 2010 de mogelijkheid bij van exoomsequencing waarbij alle DNA-fragmenten die voor eiwitten coderen in één keer kunnen worden bekeken. ‘We vergelijken dan de DNA-sequentie van de patiënt met het referentiegenoom. Hierbij vinden we dan zo’n 25 duizend varianten, waarvan er slechts één of twee de oorzaak zijn van het ziektebeeld’, benadrukt Vissers. ‘Het is dus altijd nodig om de link te leggen naar het overervingspatroon van de ziekte in de familie.’

Daarnaast zijn er specifieke strategieën nodig om nieuwe (‘de novo’) mutaties te detecteren. ‘Dat sommige ziekten ‘de novo’ ontstaan is de belangrijkste reden dat sommige zeldzame ziekten zoals verstandelijke beperkingen altijd zullen blijven voorkomen’, vertelt Vissers. ‘In de humane genetica geldt de wet van de remmende voorsprong. Je moet veel huiswerk doen om verder te komen. De moderne genetica is een jong vakgebied. We kennen het humane genoom pas 25 jaar en worden iedere dag verrast met nieuwe kennis’. Inmiddels kan bij zo’n 30 procent van de patiënten een genetische diagnose worden gevonden. Daarbij wordt gebruik gemaakt van het delen van varianten in wereldwijde netwerken en databanken om kennis uit te wisselen, maar ook door het karakteriseren van deze varianten in bijvoorbeeld modelsystemen als zebrafissen. ‘We doen heranalyses aan bestaande data en we gebruiken nieuwe algoritmen voor het in kaart brengen en identificeren van varianten’.

Vissers constateert dat de kosten van genoomsequensen sterk afnemen. Rond 2000 kostte het sequensen van één humaan genoom nog honderden miljoenen dollars; inmiddels is dat gedaald tot minder dan duizend dollar. ‘We kunnen ook steeds beter sequensen, bijvoorbeeld door zogenaamde *long read sequencing*. Het blijft puzzelen, maar met minder – en betere – puzzelstukjes wordt het wel makkelijker om een compleet beeld te krijgen’, signaleert Vissers. Heel succesvol zijn ook de *Undiagnosed Hackathons*, waarbij multidisciplinaire experts uit de hele wereld samen – ‘met de deur op slot’ – puzzelen op data en binnen twee dagen tot wel tien nieuwe en mogelijke diagnoses opleveren. Een belangrijke boodschap blijft volgens Vissers wel dat het om zeldzame ziekten gaat, maar dat ze niet zeldzaam zijn (omdat er zoveel van zijn). Hoopvol is dat ‘het in 2000 nog 15 jaar duurde om één genoom te lezen en het nu in 24 uur kan’. Vissers schat dat het percentage genetische diagnoses nog wel flink omhoog kan. ‘Maar er zullen voorlopig altijd patiënten blijven waar de genetische diagnose niet gevonden wordt. Waar we wel hard aan werken is om de genetische diagnose meer vooraan in de zorgketen te krijgen. Het weten van de genetische diagnose heeft namelijk echt grote betekenis voor patiënten en hun families.’