

VOORSTEL VOOR EEN VERKENNING “MULTIFACTORIËLE AANDOENINGEN IN HET GENOMICS TIJDPERK”

Inleiding

In 2002 bereidde de Raad voor Medische Wetenschappen (RMW) een aantal nieuwe activiteiten voor op basis van door de leden ingediende onderwerpen. Een aantal werkgroepen werd gevraagd de activiteiten nader uit te werken. In dit kader heeft een werkgroep, bestaande uit de leden prof. dr. J.M.W. Hazes, prof. dr. J.H.J. Hoeijmakers, prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen, prof. dr. D.S. Postma, prof. dr. S.P. Verloove-Vanhorick en Prof. dr. Ch. Van Weel, een voorstel voor een wetenschapsinhoudelijke verkenning op het terrein van de multifactoriële aandoeningen nader uitgewerkt. Dit voorstel is in twee achtereenvolgende plenaire vergaderingen van de Raad besproken.

Omschrijving en afbakening van het wetenschapsgebied

Chronische ziekten als hart- en vaatziekten, reuma, dementie, diabetes, astma, COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) en kanker, bepalen in overwegende mate de ziektelast van de bevolking en de kosten van de zorg in de westerse samenleving. De oorzaak van deze aandoeningen is nog maar ten dele bekend. Aan de meeste chronische ziekten liggen meerdere oorzaken ten grondslag. Ze zijn multifactorieel, hetgeen betekent dat ze niet door één enkele genetische mutatie of één specifieke omgevingsfactor worden veroorzaakt. Ze zijn dikwijls het gevolg van de gecombineerde invloed van verschillende genen en omgevingsfactoren, met inbegrip van leefstijlfactoren als roken, dieet en alcoholconsumptie. De ontwikkelingen op het terrein van *genomics*¹ hebben de mogelijkheden van wetenschappelijk onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen sterk uitgebreid. De verwachting is dat toepassing van kennis vanuit het genoomonderzoek op de langere termijn zal leiden tot een beter inzicht in de oorzaken van ontstaan (etiologie), het beloop en de prognose van vele multifactoriële chronische aandoeningen, waardoor nieuwe mogelijkheden voor diagnose, behandeling en preventie zullen ontstaan. Zo zullen subpopulaties die gevoelig zijn voor preventie, die verschillen in therapierespons of in bijwerkingen van geneesmiddelen geïdentificeerd kunnen worden.

Gebieden waar al concrete toepassingen van *genomics* voor de gezondheidszorg aanwijsbaar zijn - of op relatief korte termijn te verwachten - zijn onlangs door de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) beschreven². Deze betreffen de DNA-diagnostiek, bepaalde onderdelen van de farmacogenetica en een aantal monogenetische ziekten (met één bekende erfelijke component) die zich op volwassen leeftijd voordoen en waarbij preventieve of therapeutische interventies mogelijk zijn. Naar de mening van de RGO valt niet te verwachten dat binnen afzienbare tijd op grond van iemands genetische constitutie betrouwbare en bruikbare voorspellingen over het optreden van multifactoriële aandoeningen kunnen worden gedaan, niet in de laatste plaats vanwege de complexe rol van omgevingsfactoren hierbij. Dit aandachtsgebied is in het RGO-rapport daarom buiten beschouwing gelaten.

De Raad voor Medische Wetenschappen meent dat het onderzoeksterrein van de multifactoriële aandoeningen zich leent voor een KNAW-verkenning, waarin de toekomstige

¹ Onder *genomics* wordt verstaan het grootschalig onderzoek naar de DNA-sequentie en de functie van genen van mensen, dieren, planten en micro-organismen, alsmede naar de manier waarop erfelijke eigenschappen worden vertaald naar het functioneren van een cel en uiteindelijk het gehele organisme. Ook high throughput technologieën als *proteomics* en *metabolomics* en de bio-informatica worden tot *genomics* gerekend.

² Nieuwe toepassingen van genetische kennis in de gezondheidszorg: welke kennis is nodig? Adviesnr. 35, Raad voor Gezondheidsonderzoek, Den Haag, 2002.

wetenschappelijke ontwikkelingen en trends en de randvoorwaarden in dit onderzoeksgebied worden verkend.

Het onderzoek op het terrein van multifactoriële aandoeningen heeft zich de laatste jaren steeds meer gericht op gen- en omgevingsfactoren die een rol spelen bij het ontstaan van chronische ziekten bij de mens. Samenwerking tussen klinici, epidemiologen en (klinisch) genetici is voor de toekomst van dit onderzoek noodzakelijk. Enerzijds zal de informatie uit het humaan genoom en de daarvoor ontwikkelde nieuwe technieken een aanvulling vormen voor het klinisch en epidemiologisch onderzoek naar oorzaken van ziekten. Anderzijds is informatie verkregen uit klinisch en epidemiologisch onderzoek noodzakelijk om na te gaan wat de werkelijke impact is van een bepaalde genafwijking of polymorfisme en hoe daarin het best geïnterveneerd kan worden (primaire of secundaire preventie, prenatale of latere screening, interventie in omgeving of via geneesmiddelen). Door contrasten te zoeken tussen groepen gezonde en groepen zieke personen kunnen verbanden worden gelegd tussen genen, omgevingsfactoren en ziekte. Deze groepen dienen daartoe vaak van aanzienlijke omvang te zijn. Bovendien is essentieel dat groepen personen in de tijd worden gevolgd.

Stand van zaken

Klinisch gebonden en epidemiologisch onderzoek is in Nederland sterk ontwikkeld en heeft bewezen een goede interactie met basaal wetenschappelijk onderzoek aan te kunnen gaan. Het Nederlandse (klinisch) genetisch onderzoek staat internationaal in hoog aanzien. Bovendien bezit Nederland een goed georganiseerd stelsel van gezondheidszorg met een goede patiëntenregistratie en is er een groot aantal ziekteregistraties (zoals bijvoorbeeld de kankerregistratie). Ook bezit Nederland diverse biobanken, waarin goed gedocumenteerd materiaal over perioden van 20 tot 30 jaar is verzameld. Tevens is er een flink aantal (klinisch) epidemiologische bestanden. Samen met de geringe populatiemigratie maakt dit dat er in principe een goede infrastructuur aanwezig is voor het onderzoek aan multifactoriële aandoeningen dat gebruik maakt van grote patiëntenbestanden en/of groepen gezonde personen uit de populatie (cohorten). Patiëntendossiers, lichaamsmateriaal en databestanden zijn echter niet altijd makkelijk toegankelijk of beschikbaar wegens juridische en ethische redenen.

Financiering van onderzoek op de terreinen van multifactoriële aandoeningen en genomics vindt in Nederland grotendeels plaats via de tweede geldstroom (NWO: programma's Genomics en Biomoleculaire informatica, en Regie-Organ Genomics: Innovatiegerichte Onderzoeksprogramma (IOP) Genomics en zwaartepunten) en de derde geldstroom (fondsen als Nederlandse Kankerbestrijding, Hartstichting, Astmafonds, Reumafonds).

Aanleiding tot de verkenning

De ontwikkelingen in *genomics* zullen hun invloed hebben op het onderzoek aan multifactoriële aandoeningen. Daarbij is van belang dat nieuwe inzichten, inclusief nieuwe methoden en technieken, die voortkomen uit het genoomonderzoek worden toegepast in dit onderzoek. Dit vraagt om een doelmatige multidisciplinaire samenwerking waarbij tevens de hierboven beschreven unieke mogelijkheden die de Nederlandse infrastructuur biedt, zo goed mogelijk worden ingezet. Zoals eerder aangegeven zijn grote patiëntengroepen en/of cohorten nodig, omdat de genetica (vaak verschillende genen met elk een relatief lage prevalentie in de populatie) een complexe rol speelt in de context van omgevingsfactoren. Ook bestaat voor een aantal chronische ziekten veelal geen eenduidige diagnose, maar worden verschillende klinische uitingsvormen (fenotypen) en terminologieën gehanteerd binnen die aandoening. Dat betekent dat de juiste cohorten of patiëntengroepen voor wetenschappelijk onderzoek moeten worden gedefinieerd en geïdentificeerd. Daarbij moet ook aandacht worden

geschonken aan zaken als onderzoeksdesign, selectie van de onderzoekspopulatie, keuze van te verzamelen lichaamsmateriaal, toepassing van nieuwe technologieën op reeds verzameld lichaamsmateriaal, veranderende samenstelling van de populatie qua etnische achtergrond en risicofactor informatie. Bovendien is het noodzakelijk zulke groepen lang te volgen, niet alleen omdat sommige aandoeningen zich pas op latere leeftijd klinisch uiten, maar ook door de chroniciteit van veel van deze aandoeningen. De veelal lange overleving brengt met zich mee dat late bijwerkingen van behandeling pas op termijn aan het licht kunnen komen. Een belangrijk struikelblok bij het opzetten van gedegen longitudinaal onderzoek is de financiering. Voor de subsidiegevers ligt het perspectief van dit type onderzoek voorbij de gangbare subsidietermijnen van projectaanvragen. Nieuwe onderzoeksvragen zouden voor een belangrijk deel met behulp van reeds bestaande cohorten/patiëntenpopulaties, registraties en opgeslagen lichaamsmateriaal kunnen plaatsvinden. Dit heeft als voordeel dat een lange observatieperiode kan worden overbrugd, zodat een langdurig ziektebeloop in de analyses kan worden betrokken. In deze situaties zou ook de subsidietijd kunnen worden teruggedrongen. De reeds bestaande cohorten en registraties kunnen echter alleen breder worden gebruikt, als voldoende gedetailleerde gegevens routinematig zijn vastgelegd. Op basis van de bestaande gegevens kunnen dan vervolgens aanvullende gegevens worden verzameld. Dit vergt een gestructureerde aanpak waarbij een goede afstemming tussen verschillende disciplines vereist is. Mogelijke problemen bij het gebruik van gegevens en lichaamsmateriaal van bestaande bestanden zijn onder meer onvoldoende klinische fenotypering, gebrekkige dataopslag en inadequaaf of onvoldoende lichaamsmateriaal. Verder zijn aspecten als privacybescherming, toestemming voor gebruik van lichaamsmateriaal en eigendom van gegevensbestanden van belang.

Algemene doelstelling

Een verkenning in internationaal perspectief van de kansen en mogelijkheden van Nederlands onderzoek naar het ontstaan en beloop van multifactoriële chronische ziekten en de preventie daarvan in het genomics tijdperk. Het creëren van een draagvlak voor samenwerking tussen de betrokken disciplines. Het maken van een analyse van de infrastructurele voorzieningen en randvoorwaarden die nodig zijn om in Nederland dergelijk onderzoek uit te kunnen voeren.

Verkenningvragen

1. Welke wetenschapsinhoudelijke ontwikkelingen zijn te verwachten die de aanpak van het onderzoek naar de multifactoriële etiologie en prognose van chronische ziekten, op het grensvlak met de basale wetenschappen en gebruik makend van grote patiëntenbestanden bepalend zullen beïnvloeden? Welke nieuwe benaderingen en technologieën - bijvoorbeeld in de bioinformatica en op het terrein van proteomics - doen zich voor?
2. Wat is de stand van zaken van het Nederlandse onderzoek op het terrein van multifactoriële chronische aandoeningen; wat zijn de sterke en zwakke punten?
3. Op welke wijze kan het Nederlandse onderzoek het beste inspelen op de onder punt 1. genoemde ontwikkelingen, benaderingen en technologieën en hoe kan hiervan optimaal gebruik worden gemaakt? Welke lijnen van onderzoek en samenwerking tussen disciplines zouden daartoe moeten worden gestimuleerd?
4. Welke maatregelen zijn noodzakelijk om cohorten, databestanden, patiëntendossiers en lichaamsmateriaal optimaal te kunnen inzetten voor dit type wetenschappelijk

onderzoek?³ Welke juridische en ethische aspecten spelen hierbij? Welke afspraken zouden in nationaal en internationaal (in het bijzonder Europees) verband op dit vlak moeten worden gemaakt?

5. Welke toepassingsmogelijkheden, bijvoorbeeld in de sfeer van preventieprogramma's, zijn te verwachten van het onderzoek naar multifactoriële aandoeningen, en hoe kunnen deze toepassingen worden gestimuleerd? Welk wetenschappelijk onderzoek is hiervoor nodig?
6. Welke mogelijkheden voor nationale en internationale (Europese) samenwerking op dit terrein van onderzoek moeten worden benut?
7. Welke voorzieningen op het gebied van personeel, organisatie en financiering van onderzoek zijn nodig om de gewenste ontwikkeling van het onderzoek naar multifactoriële chronische aandoeningen in Nederland mogelijk te maken?

Doelgroepen waarop de verkenning zich zal richten

1. Onderzoeksgroepen aan universiteiten/universitair medische centra
2. Ministeries van OCenW en van VWS
3. ZonMw / NWO
4. Ziekteregistrerende organen

Plan van aanpak

De verkenning zal worden verricht aan de hand van geselecteerde voorbeeldaandoeningen. Multifactoriële aandoeningen die in deze verkenning model zullen staan zijn:

- Chronische aandoeningen met toenemende prevalentie zonder eenduidige uitkomstmaten in de tijd (disease outcome): bijvoorbeeld astma, COPD
- Chronische aandoeningen met een prominent mortaliteitsaspect en lange termijn effecten van behandeling: bijvoorbeeld kanker
- Chronische aandoeningen sterk geassocieerd met veroudering: bijvoorbeeld dementie, Alzheimer

De methoden die zullen worden gehanteerd zijn onder meer:

- een inventarisatie van het Nederlands onderzoek op de te bestuderen onderzoeksterreinen; voor deze inventarisatie zal samenwerking met RGO en Gezondheidsraad worden gezocht
- een inventarisatie van bestaande cohorten in Nederland
- consultaties van nader door de commissie te selecteren experts
- brainstormsessies met onderzoekers uit het veld
- één of meer workshops met onderzoekers en andere actoren uit het onderzoeksveld voor het verkrijgen van draagvlak en afstemming in het veld

³ Daarbij kan worden gedacht aan: keuze van de te bestuderen populatie (algemene populatie/patiënten/families) en logistiek; internationale vergelijking en synchronisatie; inventarisatie bestaande cohorten, ook m.b.t. informatie bruikbaar voor onderzoek; mogelijkheden van verkrijgen van aanvullende informatie, c.q. nieuw lichaamsmateriaal van bestaande cohorten; verkrijgen van toestemming voor gebruik van (reeds verzameld) lichaamsmateriaal, patiëntendossiers en databestanden; mogelijkheden en problemen bij koppeling met Nederlandse ziekteregistraties

Samenstelling verkenningscommissie

De RMW heeft het Akademielid mw. prof. dr. D.S. Postma, hoogleraar Pathofysiologie van de ademhaling, Academisch Ziekenhuis Groningen, bereid gevonden de verkenningscommissie voor te zitten. De RMW stelt als overige leden van de verkenningscommissie voor:

- Mw. prof. dr. ir. F.E. van Leeuwen, hoogleraar Epidemiologie van kanker VUA, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- Mw. prof. dr. C. van Broeckhoven, hoogleraar Moleculaire Genetica, Universiteit Antwerpen
- Prof. dr. ir. H.G. Stunnenberg, hoogleraar Moleculaire Biologie, Katholieke Universiteit Nijmegen
- Prof. dr. E.F.M. Wouters, hoogleraar Pulmonologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. dr. P. van der Valk, hoogleraar Pathologie, VU Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. mr. J.C.J. Dute, UHD gezondheidsrecht, Universiteit Maastricht
- Prof. dr. T.W.J. Huizinga, hoogleraar Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Zoals eerder vermeld zal de verkenningscommissie door middel van consultatie van experts voorzien in ontbrekende expertise.

Voor de verkenning wordt ondersteuning in de vorm van een projectmedewerker op postdoc niveau gevraagd.

Tijdschema

De verkenning zal een looptijd van maximaal één jaar hebben.