

# ERFELIJKHEIDSLEER

---

## Les 1:

*Chromosomen en celdeling*

## 1. BOUWSTENEN VAN HET MENSELIJK LICHAAM

=> Menselijk lichaam ( $10^{14}$  cellen = 100 biljoen)

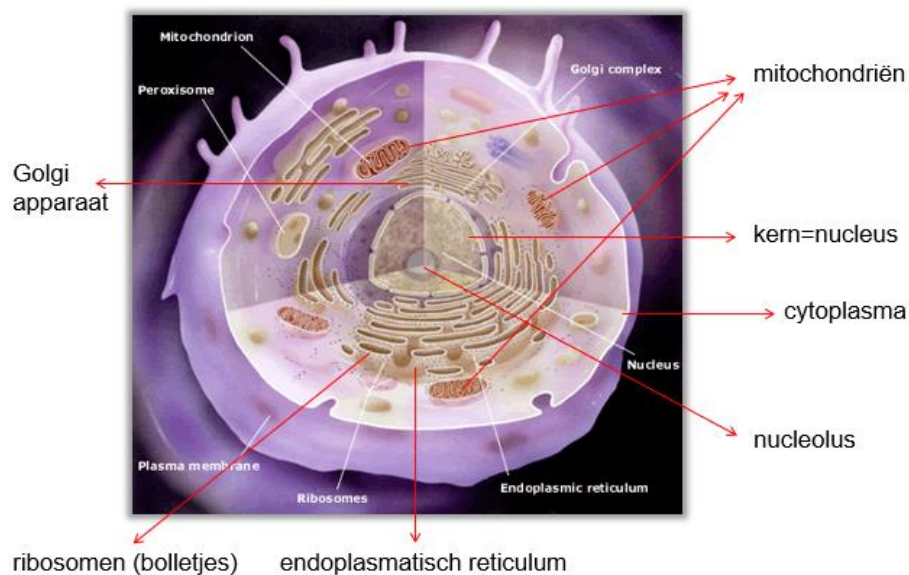
=> Organen (bv: longen, lever, maag, appendix)

=> Weefsel: hoopje cellen met zelfde uitzicht + functie

- Bindweefsel (bv: bloed)
- Epitheliaal weefsel: vernieuwd voortdurend (bv: schilferde huid)
- Spierweefsel (bv: hart)
- Zenuwweefsel (bv/ hersenen = centraal zenuwweefsel) worden niet hernieuwd

=> Cel: kleinste unit van het weefsel, receptoren: uitsteeksels van de cel die info uit de omgeving opvangen (bv: tijd om te groeien/sterven)

### Onderdelen van de cel



Cel:

- Nucleus: opslagplaats DNA
- Cytoplasma: vloeibare beschermende omgeving voor het inwendige van de cel
- ⇒ Mitochondriën: energiecentralen, niet-buikbare suikers worden omgezet in bruikbare suikers
- ⇒ Endoplasmatisch reticulum: netwerk van buizen en vaten, belangrijk bij eiwitproductie
- ⇒ Ribosomen: vertalen DNA, zetten DNA om naar eiwitten
- ⇒ Golgiapparaat: assemblage van proteïnen en afvoer van afvalstoffen

## 2. CHROMOSOMEN

Wat? Chroma: kleur, soma: lichaam => gekleurde lichaampjes (afwisselend licht en donkere bandjes)  
Op de chromosomen bevinden zich de genen of erfelijke factoren.

Waar? In de celkern( nucleus) van IEDERE cel

Hoe waarnemen? Chromosomen-elektronen microscopie, enkel zichtbaar bij **celdeling!!!**

=> Indien de kern in rust is spreken we niet over chromosomen maar over **chromatine**

Studie van chromosomen = **cytogenetica**

Hoeveel? In de menselijke celkern: 46 chromosomen (= het genoom) die worden gerangschikt in 23 paar chromosomen

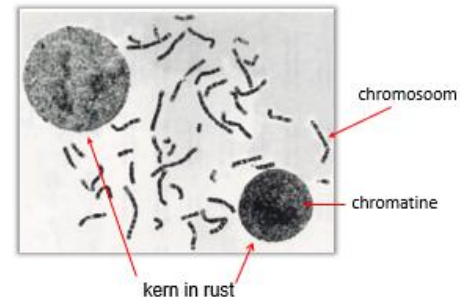
=> 44 van de 46 zijn autosomen (= chromosoom dat GEEN geslachtschromosoom is)

=> 2 van de 46 zijn geslachtschromosomen of gonosomen (X of Y en vormen samen XX voor meisje of XY voor jongen)

=> 1 paar identische chromosomen = homologe chromosomen

Somatische cellen = alle cellen die niet tot de geslachtscellen behoren, ze bevatten 46 chromosomen (2n) en zijn dus **diploïd**

Geslachtscellen = eicel en zaadcel, ze bevatten 23 chromosomen (n) en zijn dus **haploïd**

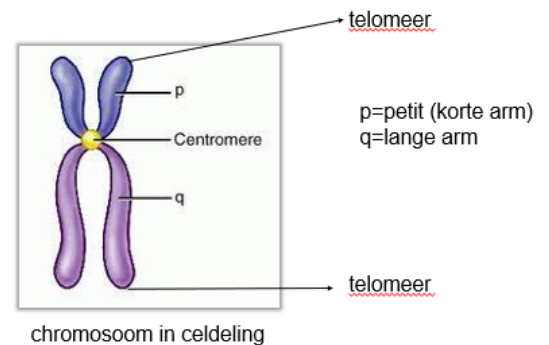


### 2.1 STRUCTUUR CHROMOSOMEN

Centromeer: waar de 2 zusterchromatiden aan elkaar hangen

Telomeer: een zich herhalend stuk DNA aan de uiteinden van de chromosoomarmen

Waarvoor staat Q? komt na de P (van petit) in alfabet en heeft dus geen betekenis



### TELOMEREN

Wat? Een zich herhalend stukje DNA aan de uiteinden van de chromosoomarmen.

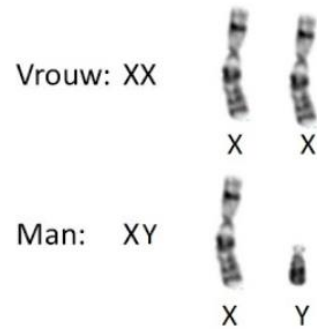
Functie? Het houdt bij hoe oud een cel is (hoe vaak deze dus heeft gedeeld)

Werking? Na elke celdeling worden de nieuwe chromosomen korter, niet de genen maar de telomeren worden steeds kleiner. Wanneer een telomeer te klein wordt is het tijd voor de cel om te sterven. (kankercellen blijven hun telomeren verlengen om te kunnen blijven delen)

## WAT VALT OP?

Tegenover X bevat het Y chromosoom niet zoveel gen, betekent het dan vrouwen veel meer gen hebben aangezien de combinatie voor vrouwen XX is en dus geen Y bevat?

=>NEE, in vrouwelijke cellen wordt meestal één X uitgeschakeld en komt niet tot expressie



## HET IN KAART BRENGEN VAN CHROMOSOMEN

In kaart gebracht via een chromosomenkaart of het **karyotype**

Ze worden gerangschikt volgens:

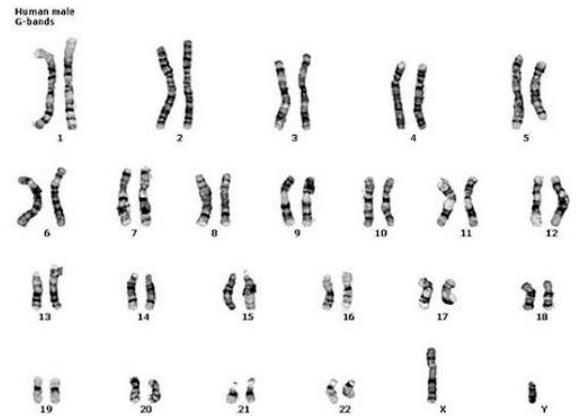
- Grootte
- Positie van de centromeer

=> Metacentrische chromosomen: centromeer ongeveer in het midden, korte arm = lange arm

=> Submetacentrische chromosomen: centromeer ligt meer naar boven, Q is langer

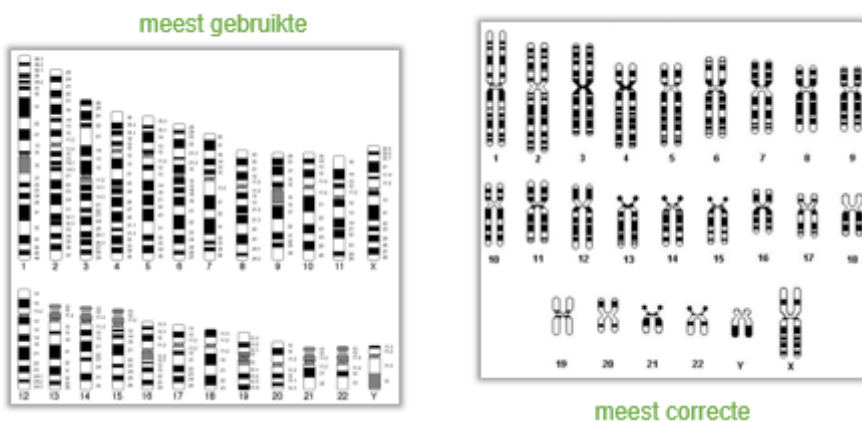
=> Acrocentrische chromosomen: centromeer ligt nog meer naar boven, zeer korte p-arm. Kan geen kwaad als de p-arm verloren gaan, deze bevat niet veel genen die coderen voor eiwitten

- Het bandingspatroon: lichte en donkere banden

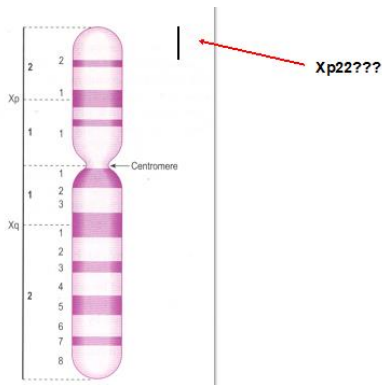


ISCN 1995 International System for Human Cytogenetic Nomenclature = internationale naamgeving

Ideogram is een schematische voorstelling van het karyotype, via deze voorstelling kunnen mensen chromosomen leren herkennen:



De meeste gebruikte is NIET de meest correcte, bij deze schematische voorstelling kan je de 2 zusterchromatiden niet zien



X = chromosoom X

P = korte arm, boven centromeer

2.2 = de locatie

=> chromosoom afwijkingen kunnen makkelijk teruggevonden worden in de databank

### 3. CELDELING EN CELCYCLUS

#### 3.1 DE MITOSE

Celdeling is essentieel voor de groei van het menselijk lichaam en weefselhomeostase (= bijmaken van cellen als er afsterven)

Iedere somatische cel doorloopt een celcyclus en bestaat uit:

1. **Mitotische fase**
2. **De interfase**  
=> G1-fase  
=> S-fase  
=> G2-fase
3. **Mitose**
4. **De celdeling (cytokinese)**

=> Duurt ongeveer 24 uur

#### 1. MITOTISCHE FASE

- Duur: ongeveer 1 uur
- Aan het begin van de mitose heeft elke cel 46 ontdubbelde chromosomen, aan het einde van de mitose heeft elke cel 46 chromosomen die bestaan uit 1 chromatide.

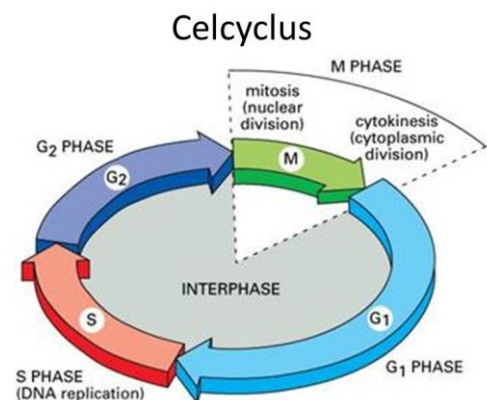
#### 2. DE INTERFASE (fase tss 2 opeenvolgende mitosen)

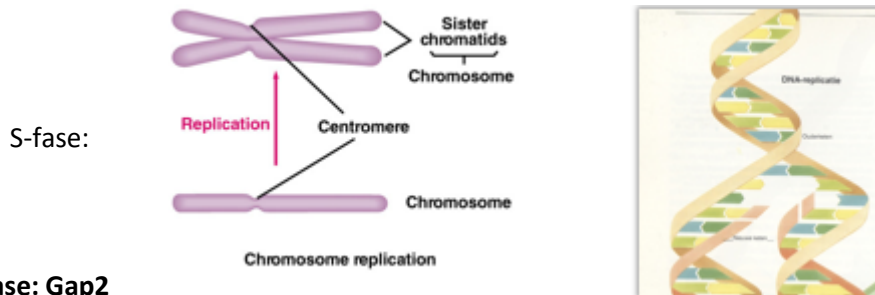
##### • G1-fase : Gap 1

- Duur: ongeveer 10-12 uur tot jaren
- Decondenserende chromosomen zijn niet meer individueel herkenbaar, de kern bestaat uit chromatine waarin de informatie van elk chromosoom in enkelvoud aanwezig is
- RNA- en eiwitsynthese ter voorbereiding voor de S-fase

##### • S-fase: synthese fase

- Duur: ongeveer 6-8 uren
- Verdubbeling van het DNA (replicatie)
- Chromosoom bestaat nu 2 zuster**chromatiden** die samen blijven ter hoogte van het centromeer





- **G2-fase: Gap2**

- Duur: ongeveer 2-4 uren
- Verdere aanmaak RNA en eiwitten
- Cel volume neemt verder toe
- Voorbereiding op mitose en celdeling

### 3. MITOSE (VORMING VAN HET LICHAAM)

We onderscheiden 2 soorten celdelingen: de mitose voor somatische cellen en de meiose voor geslachtscellen. Hier kort het verschil:

MITOSE	MEIOSE
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somatische celdeling (van de lichaamscellen)</li> <li>- Vorming van het menselijke lichaam</li> <li>- 1 diploïde moeder cel worden 2 diploïde dochtercellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geslachtsdeling/reductiedeling</li> <li>- Vorming van gameten of geslachtscellen (eicel en sperma)</li> <li>- 1 diploïde moeder cel worden 4 haploïde gameten</li> </ul>

Mitose: Spermacel (n) + eicel (n) => bevrucht ei of zygote (2n) => ontwikkelt door mitose naar embryo en een volwassen lichaam

Mitose is dus een celdeling NA de bevruchting. De bevruchte eicel bevat al het erfelijk materiaal en moet zich blijven delen voor de groei => volwassen individu met 10 biljoen cellen

Tijdens deze celdeling deelt één diploïde (46 chromo) moeder cel uit in 2 diploïde (46 chromo) dochtercellen, het aantal chromosomen blijft dus constant

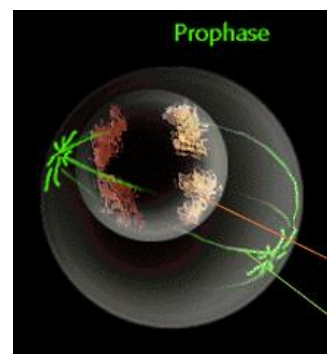
Duur mitose: 1 à 2 uur (kortste fase van de cyclus)

Voor aanvang: elk chromosoom bestaat uit 2 zusterchromatiden die zich zullen splitsen

#### DE 5 FASEN VAN DE MITOSE CELDELING

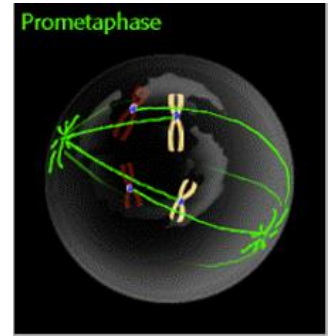
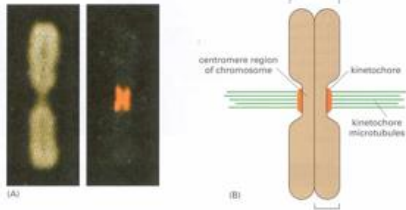
##### 1. Profase

- Start van de mitose
- Nucleolus desintegreert (verdwijnt)
- **Chromatine** condenseert (gaat zich opwinden, wordt korter en dikker) => chromosomen verschijnen
- Het centrosoom splitst in 2 centriolen en migreren naar beide polen van de cel => ontstaan mitotische spoelfiguur



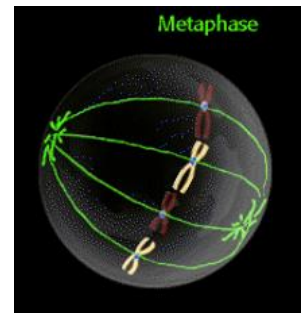
## 2. Prometafase

- Verdere condensatie van chromatine
- Chromosomen worden zichtbaar
- Nucleair membraan desintegreert
- Vorming **kinetochore** (= eiwitcomplex dat een vasthechtingsplaats vormt voor de spoeldraden ter hoogte van het centromeer)



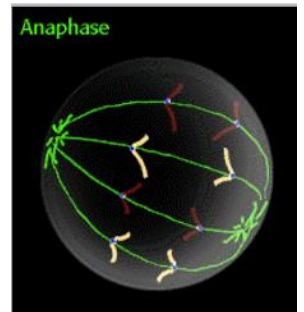
## 3. Metafase

- Maximale condensatie van de chromosomen (best zichtbaar)
- Chromosomen schikken zich op het evenaarsvlak
- Vanuit de centriolen wordt microtubuli gevormd die zich vasthechten aan de kinetochoor t.h.v het centromeer van de spoeldraden.



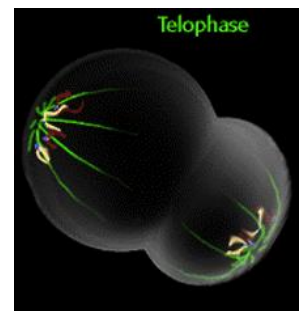
## 4. Anafase

- De 2 zusterchromatiden van elk chromosoom worden gescheiden => kracht microtubuli zorgt ervoor dat het centromeer splitst en de 2 sets van chromatiden naar tegenovergestelde polen bewegen
- De cel wordt langer ter voorbereiding op de celdeling



## 5. Telofase

- Chromosomen bereiken het uiteinde van de cel
- Decondensatie van de chromosomen => worden terug rafelachtige bol wol + microtubuli verdwijnen
- Vorming van het kernmembraan
- Cel snoert in

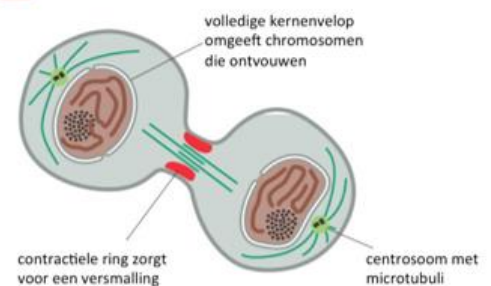


## 4. CYTOKINESE (CELDELING)

De celkern omringt de decondenserende chromosomen en de nucleolus verschijnt opnieuw. De cel splitst zich op in 2 dochtercellen

Eindresultaat: er zijn 2 dochtercellen ontstaan uit één cel (segregatie). Het volledige erfelijk materiaal dat tijdens de S-fase gekopieerd werd, wordt aan de 2 dochtercellen doorgegeven.

## 6 CYTOKINESE



## 4.2 DE MEIOSE (geslachtsdeling, reductiedeling)

De vorming van de geslachtscellen (=gameten) eicellen en spermacellen

Het aantal chromosomen wordt gehalveerd aangezien er uit één diploïde cel ( $=2n$ ), 4 haploïde ( $n$ ) dochtercellen gevormd worden

Essentieel voor:

- Doorgeven genetisch materiaal
- Genetische diversiteit
- Constant houden van het gen materiaal generatie na generatie

**Meiose 1:** reductiedeling (scheiding van de homologe paren)

⇒ Profase 1, metafase 1, anafase 1, telofase 1

**Meiose 2:** te vergelijken met mitose (scheiding van de zusterchromatiden)

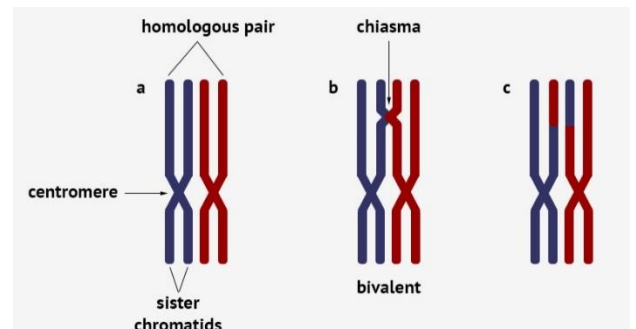
⇒ Profase 2, metafase 2, anafase 2, telofase 2

### MEIOSE 1: reductiedeling, scheiding homologe paren

Eerst een interfase met zowel G1, S en G2 fase

1. **Profase 1:** er wordt hierin een onderverdeling gemaakt tussen 5 fasen:

- *Leptoteen*: chromosomen condenseren, zusterchromatiden worden zichtbaar
- *Zygoteen*: paring/synapsis van de homologe chromosomen, ontstaan van het synaptenomaal complex dat de homologe chromosomen samen houdt. De paring van homologe paren noemt men de bivalenten
- *Pachyteen*: verdere condensatie, de synaps/paring is volledig. De 2 homologe chromosomen bestaan uit elks 2 zusterchromatiden, het lichtmicroscopisch beeld van zogezegd '4' zusterchromatiden naast elkaar wordt een tetraade genoemd. De zusterchromatiden aan de binnenzijde gelegen kleven aan elkaar waardoor ze genetisch materiaal gaan uitwisselen (= crossing over)
- *Diploteen*: na crossing over verdwijnt het synaptenomaal complex, de chiasmata wordt zichtbaar (= zichtbare X-vormige gebieden bij homologe paren waar crossing over heeft plaatsgevonden)
- *Diakinesis*: maximale condensatie



2. **Prometafase 1:** nucleair membraan verdwijnt, vorming van de spoelfiguren, kinetochoorvorming en vasthechting van de bivalenten aan de spoeldraden

3. **Metafase 1:** spoelfiguur is gevormd, bivalenten gaan naar het evenaarsvlak

4. **Anafase 1:** segregatie van de maternale (mama) en paternale (papa) homologe chromosomen voor elk van de bivalenten

5. **Telofase 1:** de migratie van de chromosomen is volledig, nieuwe kernmembranen worden gevormd.

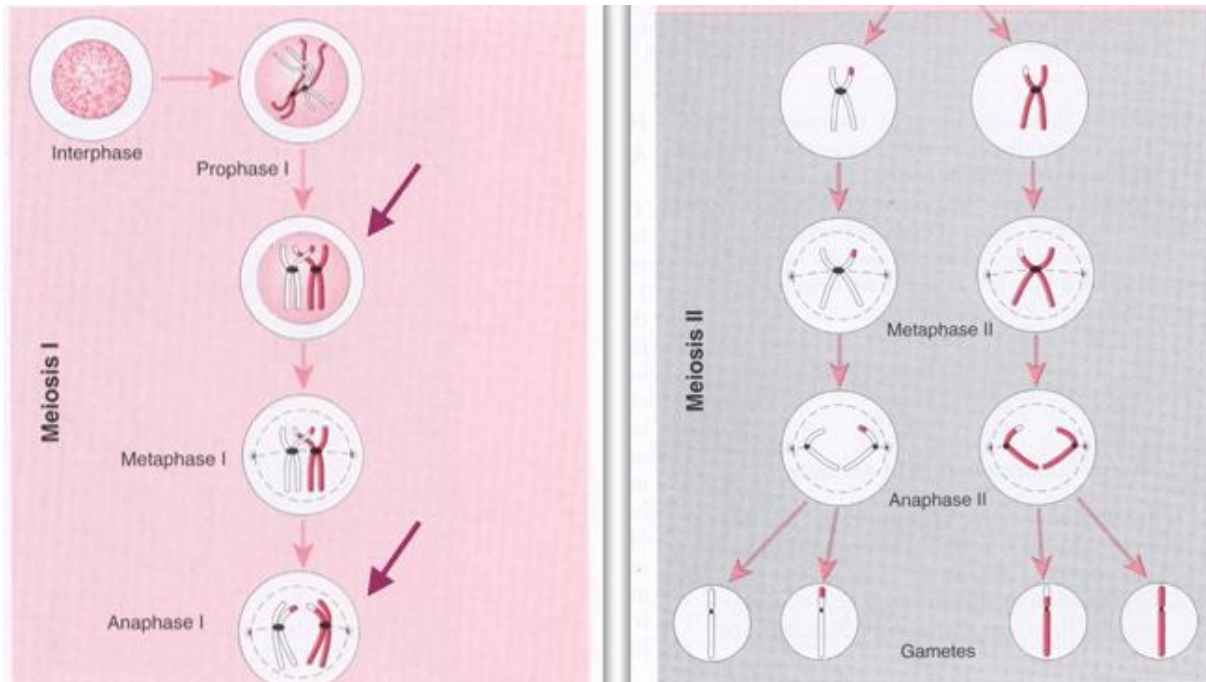


CYTOKINESE: vorming van 2 haploïde dochtercellen (23 chromosomen) uit diploïde kiembaancellen (46 chromosomen) gevolgd door een korte meiotische interfase zonder S-fase

### MEIOSE 2: scheiding van de zusterchromatiden

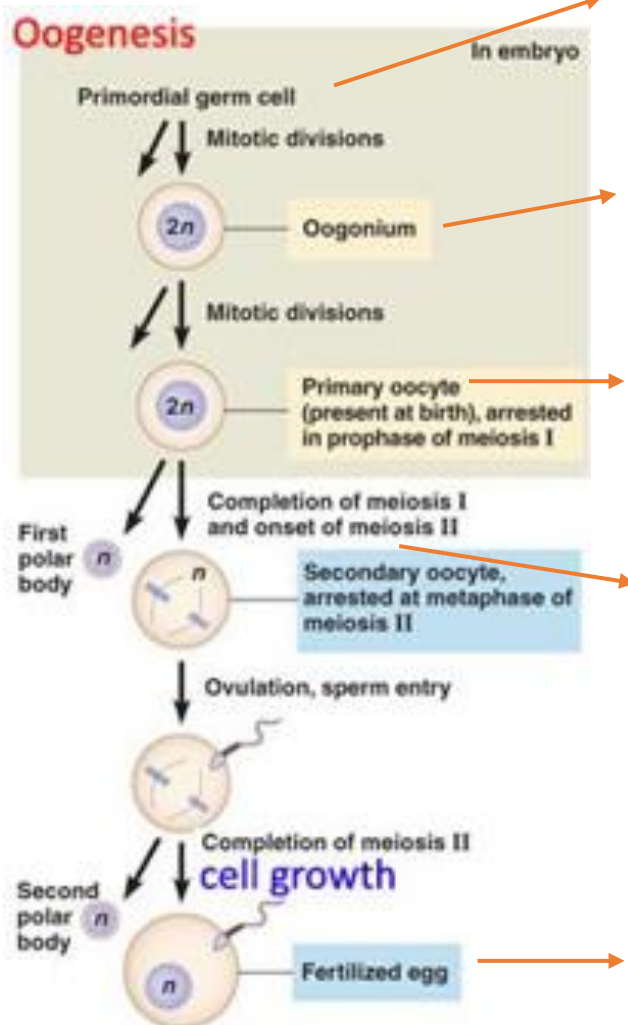
Voor de start van meiose 2 is er een korte interfase **zonder** de S-fase!

- ⇒ 2 haploïde dochtercellen bestaande uit 2 chromosomen => 4 haploïde gameten bestaande uit 1 chromatide
- ⇒ In meiose 2 kunnen dezelfde stadia als in meiose 1 onderscheiden worden. Profase, metafase, anafase en telofase 2 (eerste 3 zoals bij mitose)



## 5. GAMETOGENESE BIJ DE MENS (= vorming van de geslachtscellen)

### 4.1 OOGENESE (proces waarbij eicel gevormd wordt)



Tijdens de 4<sup>de</sup> week van de embryonale ontwikkeling komen primordiale geslachtscellen in de endoderm van de vruchtzak

8<sup>ste</sup> week: na een 30-tal mitotische delingen ontwikkelen de primordiale geslachtscellen tot oögonia

Derde maand: oögonia ontwikkelen zich tot primaire oöcyten. De meiose 1 bij deze prim. oöcyten start al voor de geboorte maar wordt stilgelegd tijdens het diploten stadium tijdens profase 1. Pas bij de puberteit (menstruatie) zal voor het eerst één van de primaire oöcyten de eerste meiotische deling voltooien.

Een snelle beëindiging van meiose 1 en start van meiose 2 vormen een secundaire oöcyt (krijgt bijna al het cytoplasma) en het eerste poollichaampje (bevat niks meer dan een kern)

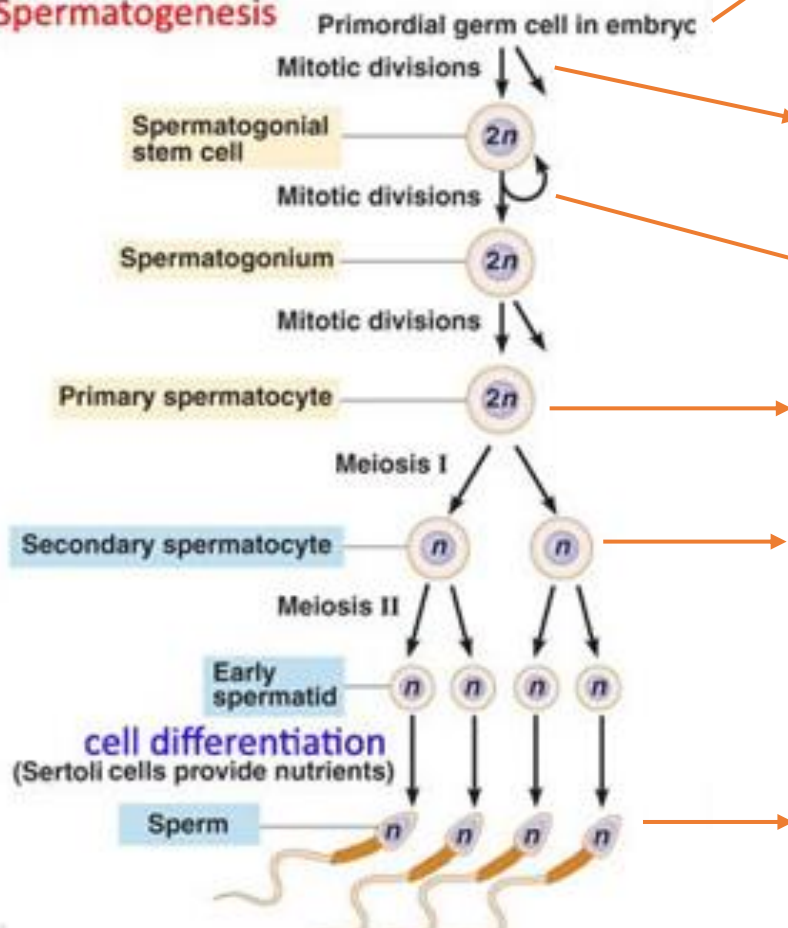
Een tweede meiotische deling volgt alleen wanneer de secundaire oöcyt bevrucht wordt door een zaadcel. Het cytoplasma wordt weer ongelijk verdeeld waardoor er zowel een bevruchte eicel als een tweede poollichaampje ontstaan.

Als de secundaire oöcyt niet bevrucht wordt, gaat deze verloren bij de volgende menstruatiebloeding

- ⇒ Dit cyclisch proces gaat door tot de menopauze, bij de meeste vrouwen is dat tot hun 50ste
- ⇒ De toename van het aantal kinderen met chromosale afwijkingen ten gevolge van meiotische delingsstoornissen op oudere leeftijd van de vrouw kan worden toegeschreven aan de extreem lange duur van het diploten stadium (meiose 1).

## 5.2 SPERMATOGENESE (proces waarbij de zaadcel gevormd wordt)

### Spermatogenesis



Tijdens de 4<sup>de</sup> week van de embryonale ontwikkeling komen primordiale geslachtscellen in de endoderm van de vruchtzak. Tijdens de 6<sup>de</sup> week migreren deze naar de genitale groeven in het embryo

8<sup>ste</sup> week: primordiale geslachtscellen ontwikkelen zich tot spermatogonia door mitotische delingen. Gevolgd door rustperiode

Ook bij de puberteit wanneer de spermatogenese begint, blijven mitotische delingen doorgaan

Door de laatste mitotische deling ontstaat een primaire spermatocyt

Deze primaire spermatocyt ondergaat een meiotische deling bij aanvang van de puberteit. Het resultaat van deze meiose 1 bij de primaire spermatocyt (2n) zijn 2 secundaire spermatocyten (n). Er is een gelijke verdeling van het cytoplasma en hebben ze dezelfde vorm

Deze secundaire spermatocyten ondergaan meiose 2 en vormen spermatiden, deze rijpen verder tot spermatozoa (zaadcellen).

⇒ Uit één primaire spermatocyt worden 4 spermatozoa gevormd

⇒ Dit hele proces duurt ongeveer 60 dagen

### 5.3 VERGELIJKEND KADER OÖGENESE EN SPERMATOGENESE

	Oögenese	Spermatogenese
begin meiose	intra-uterien (1e trim)	vanaf puberteit
duur meiose	12-45 jaar	60-65 dagen
aantal mitosen	20-30	30-500
aantal gameten per meiose	1 eicel (3 poollichaampjes)	4 zaadcellen
gametenproductie	1 per menstruele cyclus	100-200 miljoen per ejaculaat

# Les 2: Chromosomale afwijkingen

## 2. CHROMOSOMALE AFWIJINGEN

Wanneer kunnen we zeggen dat iemand een afwijking heeft aan de chromosomen?

Na geboorte:

1. De moeder heeft een herhaaldelijk miskraam (meer dan 3X)
2. Een vroeg of doodgeboren kind, met afwijkingen
3. Een onverklaarbare mentale beperking zonder specifieke reden (bv: extra vinger)
4. Abnormale geslachtelijke ontwikkeling en functie (bv: onvruchtbaar blijven)
5. Men heeft het vermoeden van een chromosomaal syndroom (= verschillende afwijkingen te samen)

Prenataal:

6. Leeftijd van de moeder is ouder dan 35 jaar => haperende meiose
7. Chromosomale afwijking bij het vorige kind => herhalingskans
8. Één van de ouders heeft een chromosomale afwijking
9. Op de echografie is een echografische afwijking te zien
10. Nekoedeem: opstapeling vocht ter hoogte van de nek
11. Maligniteiten: kankercellen, deze hebben geen controle over hun deling, ze blijven delen en sterven niet af. Zo ontstaat er een tumor

Chromosomale afwijkingen komen voor in:

- 10% van de zaadcellen
- 20% van de eicellen => door de haperende meiose

→ Chromosomale afwijkingen zorgen voor een frequente oorzaak van een spontaan miskraam, een mentale/fysische beperking

→ 0,5 – 1% van de **levend** pasgeborenen heeft een chromosomale afwijking

→ 1/100 van de geboren baby's heeft een chromosomale afwijking, maar niet elke afwijking heeft effect op het fenotype

### 2.1 VERSCHILLENDE TYPES CHROMOSOMAFWIJINGEN

Chromosoom afwijkingen kunnen ofwel numeriek of structureel zijn:

#### 2.1.1 NUMERIEKE CHROMOSOMALE AFWIJINGEN

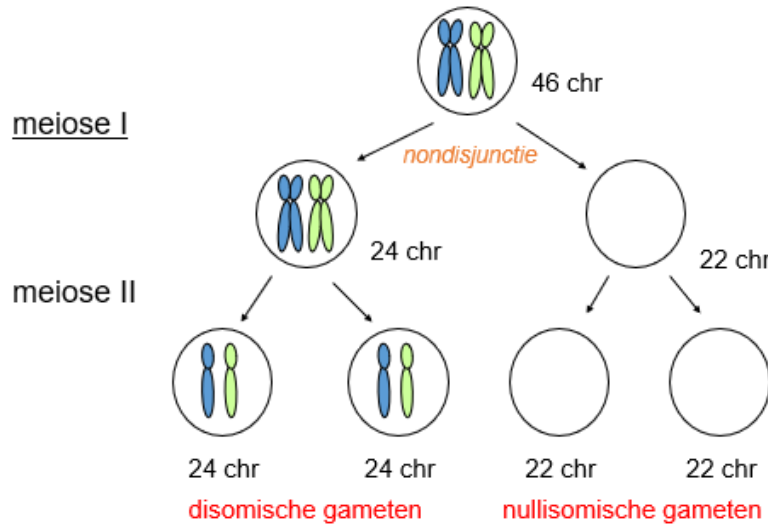
= een afwijking in het **aantal** chromosomen

1. **Euploidie** = het normale aantal chromosomen, 46 chromosomen = diploïd
2. **Aneuploidie** = een verlies of winst van het aantal chromosomen
  - *Trisomie*: drie exemplaren van een bepaald chromosomen (i.p.v. 2)
    - ⇒ Bv: syndroom van Down: trisomie 21 = 3 exemplaren van chromosoom 21 => 47 chrom
  - *Monosomie*: slechts één exemplaar van een bepaald chromosoom (i.p.v. 2)
    - ⇒ Bv: monosomie 22: één exemplaar van chromosoom 22 => in totaal 45 chromo
    - ⇒ Er is geen leefbare monosomie van de autosomen, wel geslachtscellen
  - *Tertasomie*: vier exemplaren van een bepaald chromosoom (i.p.v. 2)
    - ⇒ Bv: tetrasomie 16 = 4 exemplaren van chromosoom 16 => in totaal 48 chromosomen
    - ⇒ Niet bij levendgeborenen, wel bij kankercellen + geslachtshormonen

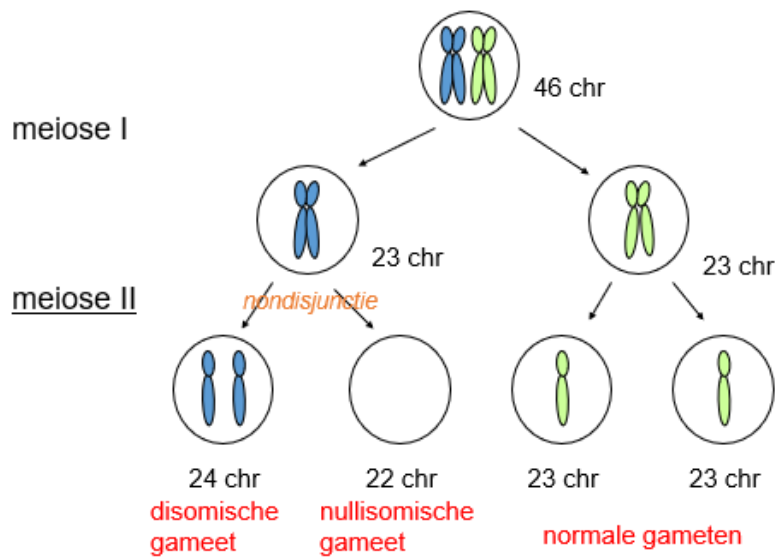
Aneuploidie is de meest voorkomende en klinisch significante chromosoomafwijking bij de mens. Het komt voor in 5% van alle herkende zwangerschappen.

Aneuploidie kan ontstaan door 3 belangrijke mechanismen:

- **Non-disjunctie (slechte separatie van de chromosomen) in meiose 1 (meest frequent):**

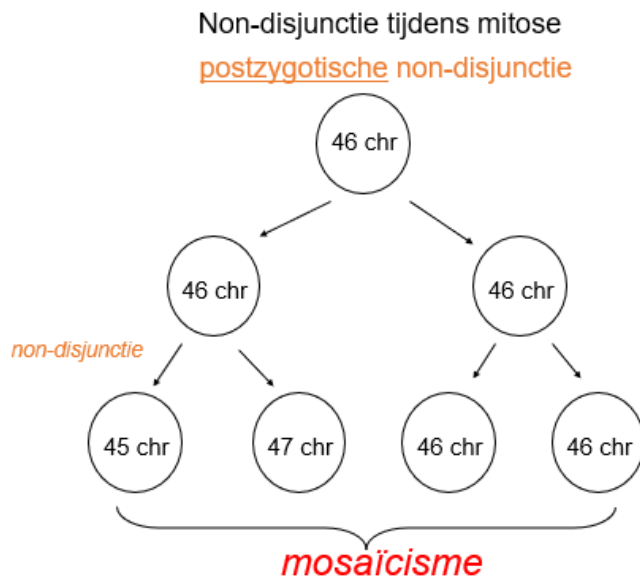


- **Non-disjunctie in meiose 2:**



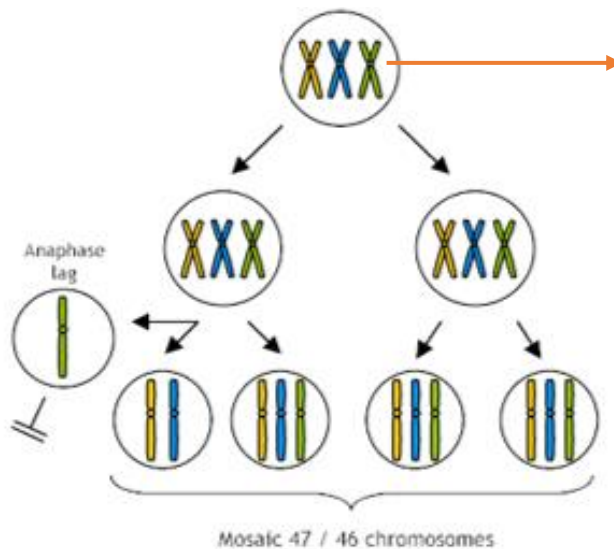
- ⇒ Nullisomische gameet (22 chromo) + normale gameet (23 chromo) => MONOSOMIE (45 chromo)
- ⇒ Disomische gameet (24 chromo) + normale gameet (23 chromo) => TRISOMIE (47 chromo)

- **Non-disjunctie na de bevruchting, in mitose (minder frequent):**



- ⇒ De 2 zusterchromatiden wijken niet van elkaar af, hierdoor ontstaat een cel met 45 chromosomen en een cel met 47 chromosomen. De cel met 45 chromosomen sterft meestal af
- ⇒ Ontstaan **mosaïcisme** (= het voorkomen van 2 of meer genetisch verschillende cellijnen, afkomstig van éénzelfde zygote)

Mosaïcisme kan ook ontstaan door anafase lag:



We gaan ervan uit dat we vetrekken van een abnormale trisomische zygote

- ⇒ Tijdens de anafase wordt één chromosoom niet geïncorporeerd in de dochtercel en vergaat.
- ⇒ Mosaïcisme voor trisomie kan dus ontstaan bij een abnormale trisomische zygote

3. **Polyploidie** = toename volgens een veelvoud van een haploïde set ( $3n, 4n, \dots$ )
- **Triploidie**: één extra volledige set ( $n$ ) aan chromosomen, dus  $3n = 46 + 23 = 69$  chromosomen
    - ⇒ 66%: 1 haploïde eicel wordt bevrucht door 2 haploïde zaadcellen (=dispermie)
    - ⇒ 24%: 1 haploïde eicel wordt bevrucht door een diploïde zaadcel
    - ⇒ XXX (extra maternale set): embryo is relatief goed ontwikkelt, placenta onderontwikkeld
    - ⇒ XXY (extra paternale set): de placenta is overontwikkeld en het embryo onderontwikkeld
    - ⇒ 1/10 000 triploïde zygoten leidt tot een levend geboorte, meesten sterven binnen de dag
  - **Tetraploidie**: twee extra sets aan chromosomen ( $n$ ), dus  $4n = 46 + 23 + 23 = 92$  chromosomen
    - ⇒ Ontstaat door cel duplicatie maar geen celdeling

### 2.1.1.1 VOORBEELDEN NUMERIEKE AFWIJINGEN VAN DE AUTOSOMEN

#### HET DOWN SYNDROOM OF TRISOMIE 21

Werd voor het eerste beschreven in 1866 door Dr. Down, de verantwoordelijke chromosomale afwijking werd pas in 1959 gevonden door Lejeune. Incidentie bij de geboorte 1/1000 (veel sterven af bij de bevruchting wat leidt tot miskraam)

- a) 95% van de gevallen: vrije of losse trisomie 21
  - ⇒ Deze is voor 90% meestal het gevolg van een non-disjunctie in de **maternale** meiose (1) => oud eimodel: spoelfiguren werken niet goed waardoor er teveel in de dochtercellen terecht komt
  - ⇒ 10%: non-disjunctie in de paternale meiose (2)
  - ⇒ In het geval van een losse trisomie 21 hebben beide ouders een normaal karyotype en is het herhalingsrisico laag (1%)
- b) 4%: 46 chromosomen waarvan één Robertsoniaanse translocatie
  - ⇒ Meestal tussen 21q en de lange arm van een ander acrocentrisch chromosoom (meestal 14 of 22) => patiënt is dan trisomisch voor 21q
  - ⇒ De ouders kunnen drager zijn van deze Robertsoniaanse translocatie, het karyotype van deze ouder is dan 45XX, rob(14:21) of 45 XY, rob(14:21)
  - ⇒ Er kunnen 6 gameten gevormd worden waarvan maar 3 leefbaar zijn: een normale gameet, een gameet met gebalanceerde Robertsoniaanse translocatie en een gameet met een ongebalanceerde Robertsoniaanse translocatie (= trisomie 21)
  - ⇒ Herhalingsrisico als moeder drager is: 10-15%
  - ⇒ Herhalingsrisico als vader drager is: slechts enkele procenten
  - ⇒ Herhalingsrisico bij Down patiënten met rob(21:21) = 100%
- c) 1%: mosaïcisme
  - ⇒ Mosaïcisme voor trisomie 21 kan ontstaan door een postzygotische anafase lag
  - ⇒ Het fenotype bij mosaic down Syndroom kan minder zijn

Het fenotype van iemand met Down syndroom:

- Hypotoon bij de geboorte (slappe spieren)
- Faciaal dysmorfisme: opwaartsgerichte oogspalten (mongoloïde oogstand), vlak aangezicht, kleine oren, epicanthische vouwen aan oogleden, brushfield spots in de ogen, mond is vaak open met het naar buiten steken van de tong
- Laag IQ (tussen de 40-45)
- Nek is kort met overtollige nekplooiën
- Hand met één dwarsplooi/apenplooi (horizontale plooi over heel de handpalm)
- 40% kans op hartafwijking
- Sterk verhoogd risico op leukemie en vroegtijdig begin van Alzheimer

Hoe Down syndroom prenataal diagnosticeren?

- Gestoorde serumtest in het eerste trimester van de zwangerschap
- Afwezigheid van het neusbeentje
- Verdikte nekplooi

Waarom toch een chromosomenkaart maken voor iemand met het syndroom van Down?

- Verklaren van de waargenomen fenotypische defecten
- Het herhalingsrisico voor de volgende zwangerschap bepalen
- Programma voor zorg en behandeling: oogonderzoek, hartonderzoek, aangepast schoolprogramma
- Wetenschappelijk onderzoek: identificatie van ziektegenen

### **HET PATAU SYNDROOM OF TRISOMIE 13**

Het patausyndroom is een ernstige aandoening met vaak overlijden bij of na de geboorte. De incidentie bedraagt 1/20 000 bij levendgeborenen. Het risico dat een kind met trisomie 13 levend geboren wordt is minder dan 2%

Meestal hebben patiënten met het Patau syndroom een vrije of losse trisomie 13 => ouders met een normaal karyotype. In 20% van de gevallen is er een ongebalanceerde translocatie, deze is de novo of overgeërfd. Er is zelden mosaïcisme.

Fenotype:

- Gespleten lip met of zonder het verhemelte
- Huid-of botdefecten op de schedel
- Extra vingers of tenen
- Afwezigheid van de ogen
- Holoprosencefalie: aangeboren ontwikkelingsafwijking van de hersenen
- Groeiachterstand
- Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel
- Malformaties van andere inwendige organen



## **HET EDWARDS SYNDROOM OF TRISOMIE 18**

Het Edwards syndroom is een ernstige aandoening met vaak overlijden bij of na de geboorte. De indicatie bedraagt 1/10 000. 95% van deze trisomieën 18 leidt tot een spontaan miskraam.

Patiënten met het Edwards syndroom hebben meestal een vrije trisomie 18, in ongeveer 20% van de gevallen is er een translocatie. Deze translocatie kan de novo ontstaan zijn of kan overgeërfd zijn van een drager met een gebalanceerde translocatie. Mosaïcisme komt weinig voor.

Typische fenotypische kenmerken zijn:

- Kort borstbeen
- Rocker-bottom feet (soort schommelvoeten)
- Clenched fingers (overlappende vingers)

Mensen met trisomie 18 hebben een ernstige mentale beperking en een serieuze groeiachterstand. Aangeboren afwijkingen zoals vaak hartafwijkingen.

### **2.1.1.2 VOORBEELDEN NUMERIEKE AFWIJINGEN VAN DE GESLACHTSCHROMOSOMEN**

#### **KLINEFELTER SYNDROOM (XXY)**

Mannen met een X-chromosoom teveel. De incidentie bedraagt 1/1000 levend geboren jongens. Gezien de relatief milde klinische tekenen wordt het Klinefelter syndroom pas gediagnosticeerd naar aanleiding van onvruchtbaarheid

De chromosomale afwijking is voor 85% afkomstig in alle mitosen (=> 47 XXY) en voor 15% is er mosaïcisme (46, XY / 47 XXY)

Kenmerken:

- Kleine teelballen
  - Onvruchtbaarheid
  - Onderontwikkeling van de mannelijke geslachtskenmerken
  - Borstontwikkeling
  - Eerder groot gestalte met lange ledematen
  - Lager IQ
  - Verhoogd risico op borstkanker en osteoporose (broze botten)
- ⇒ Behandeling bestaat uit het toedienen van testosteron rond de puberteit

#### **TRIPLE X SYNDROOM (XXX)**

Vrouwen met een X- chromosoom teveel. De incidentie bedraagt 1/1000 vrouwelijke pasgeborenen. De chromosoomafwijking is meestal het gevolg van maternale non-disjunctie in meiose 1 (= vrije trisomie X). Mosaïcisme is mogelijk.

Kenmerken:

- Iets groter gestalte
- In de regel een normale vruchtbaarheid
- Geen verhoogd risico op chromosomale afwijkingen bij de kinderen
- Vaker leerproblemen, lager IQ
- Onhandig en slecht coördinatie

Hoe meer X chromosomen aanwezig zijn, hoe slechter dat is voor het IQ

## **47, XYY SYNDROOM (Jacobs syndroom)**

Mannen met een Y chromosoom teveel ('supermales'). De incidentie bedraagt 1/1000 mannelijke pasgeborenen. Wanneer er geen mosaïcisme is, is de chromosoomafwijking het gevolg van paternele non-disjunctie in meiose 2.

Kenmerken:

- Iets groter gestalte
- In de regel normale vruchtbaarheid
- Geen verhoogd risico op chromosomale afwijkingen bij de kinderen
- Vaker leerproblemen, lager IQ
- Tonen meer crimineel en impulsief gedrag en een slechte psychosociale adaptatie

## **TURNER SYNDROOM OF MONOSOMIE X**

Het Turner syndroom werd in 1938 beschreven door Dr. Turner, de onderliggende chromosoomafwijking werd pas in 1959 gedetecteerd. De incidentie bij de geboorte bedraagt 1/2000 tot 1/5000 => de incidentie is groter bij de bevruchting maar leidt vaak tot miskramen

- 50% van de gevallen: chromosoomafwijking is 45, X
- 20% mosaïcisme: 46,XX/ 45,X
- 30% structurele afwijkingen van het X chromosoom (bv: deletis (Xp – Xq), isochromosoom (i(Xq)), ringchromosoom (r(X))

Voor de geboorte is er soms een veralgemeend oedeem of een nekoedeem. Hierdoor vertonen pasgeborenen met het Turner syndroom vaak gezwollen handen/voeten en een brede hals.

Aangeboren afwijkingen:

- Nierafwijking
- Cardiovasculaire afwijkingen (vernauwing van de grote slagader)

Fenotypische afwijkingen:

- Ongewoon gelaat
- Webbed neck
- Uitstaande ellebogen
- Grote afstand tussen de tepels
- Klein gestalte => missen het SHOX gen dat op de korte arm van het X-chromosoom ligt
- Onvruchtbaar: sinds de geboorte zijn de ovaria afwijkend (= streak ovaries => ovaria zonder eierstokken, enkel bindweefsel). Hierdoor gaat de menstruatie niet starten en is er een onderontwikkeling van de vrouwelijke geslachtskenmerken
- ⇒ Behandeling: toediening van groeihormoon en oestrogeen
- Osteoporose op volwassen leeftijd
- Het globaal IQ is rond of boven het gemiddelde, het non-verbaal IQ is lager dan het gemiddelde.

## 2.1.2 STRUCTURELE CHROMOSOOM AFWIJINGEN

= afwijkingen in de structuur van de chromosomen

Structurele afwijkingen zijn minder frequent dan numerieke afwijkingen

Chromosale herschikkingen kunnen gebalanceerd of ongebalanceerd zijn

- Gebalanceerd: er is geen winst of verlies van het chromosoom materiaal
  - ⇒ Niet geassocieerd met fenotypische afwijkingen aangezien al het chromosoom materiaal aanwezig is
  - ⇒ Dragere van een gebalanceerde herschikking kunnen ongebalanceerde gameten vormen en hebben een verhoogd risico op abnormale nakomelingen, een miskraam en onvruchtbaarheid
- Ongebalanceerd: er is wel winst of verlies van het chromosoom materiaal
  - ⇒ 85% eindigt in een spontaan miskraam

### 2.1.2.1 GEBALANCEERDE HERSCHIKKINGEN

#### TRANSLOCATIES

##### RECIPROKE TRANSLOCATIE

= ontstaat door een breuk op niet homologe chromosomen, met een reciproke uitwisseling van de gebroken chromosoomfragmenten als gevolg.

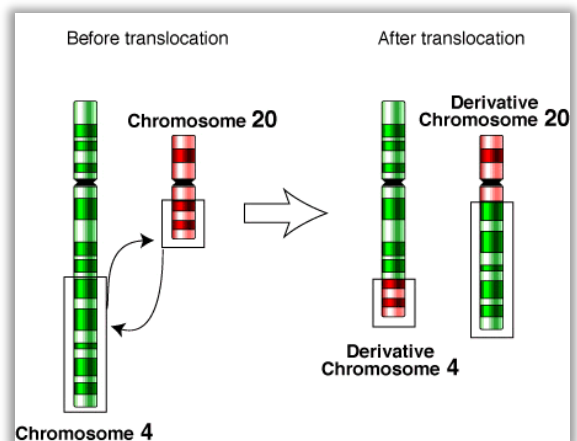
- ⇒ Meest voorkomende reciproke translocatie is  $t(11;22)$

Reciproke translocaties zijn redelijk frequent en komen bij 1/600 pasgeborenen voor.

Dergelijke translocaties zijn vaak onschuldig, hoewel ze vaker voorkomen bij mensen met een mentale beperking dan in de algemene populatie.

Mensen met gebalanceerde translocaties lopen een hoger risico op de vorming van ongebalanceerde gameten en afwijkingen bij het nageslacht.

Wanneer de chromosomen van de drager van een gebalanceerde translocatieparen tijdens de meiose 1 wordt een quadrivalente figuur gevormd: tijdens de anafase wijken de chromosomen uit elkaar in één van volgende 3 richtingen:

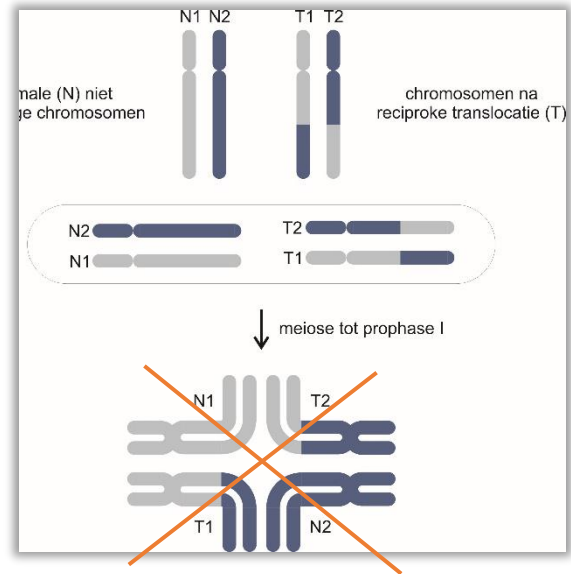


- **Alternerende segregatie:**

Er worden gebalanceerde gameten gevormd die ofwel beide normale gameten ofwel beide getransloceerde chromosomen bevatten

- ⇒ N1 en N2 gaan naar de ene kant van de dochtercel, T1 en T2 gaan naar de andere kant van de dochtercel

De alternerende segregatie is de meest frequente (50%) en is leefbaar

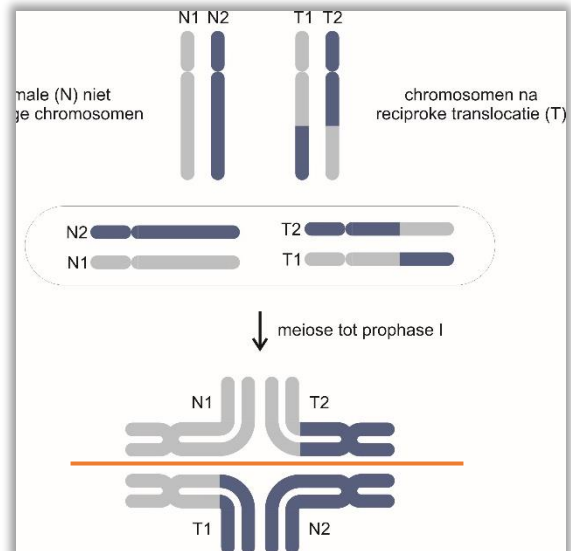


- **Nabuur 1 segregatie:**

De homologe centromeren gaan naar verschillende dochtercellen

- ⇒ N1 en T2 gaan naar de ene dochtercel (teveel grijs, blauw tekort) en N2 en T1 gaan naar de andere dochtercel (teveel blauw, grijs tekort)

Deze nabuur 1 segregatie is meestal niet leefbaar. Er ontstaan ongebalanceerde gameten

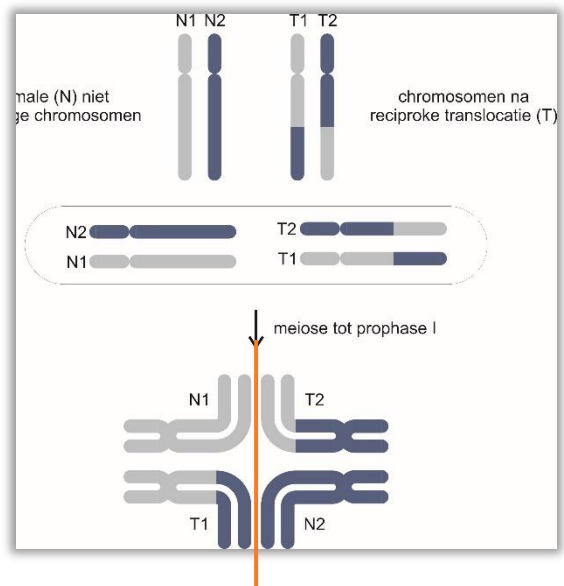


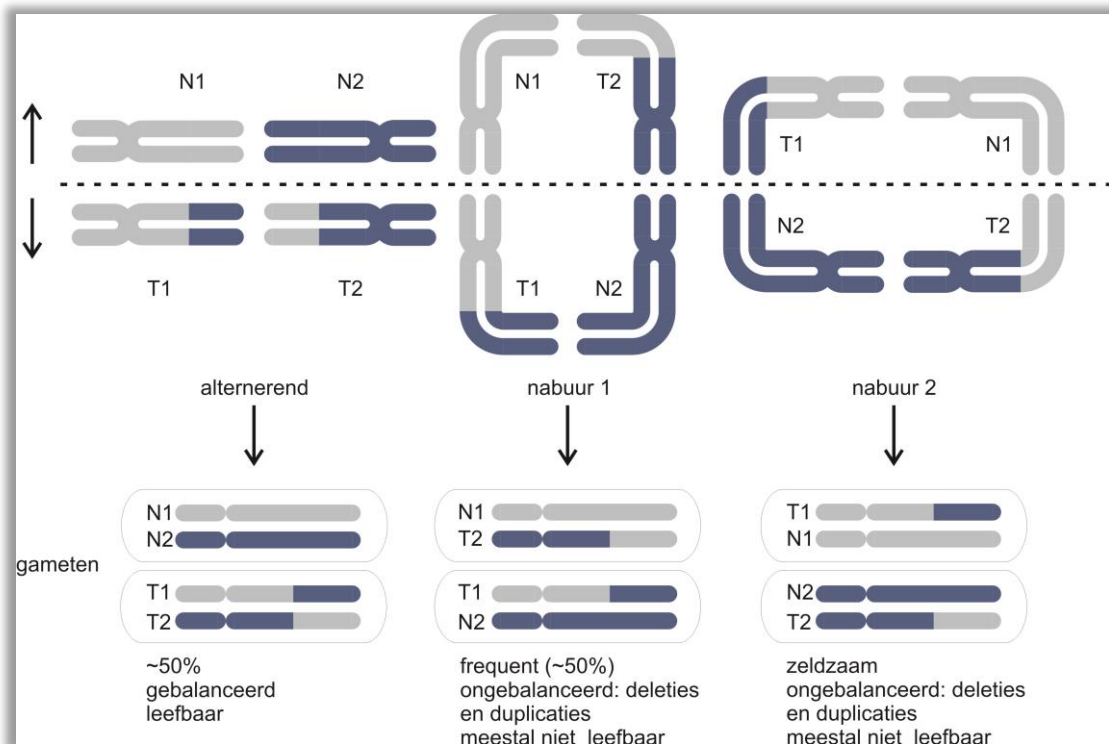
- **Nabuur 2 segregatie:**

De homologe centromeren gaan naar andere dochtercellen

- ⇒ N1 en T1 gaan naar de ene dochtercel, N2 en T2 gaan naar de andere dochtercel

Deze nabuur 2 segregatie is zeer zeldzaam en niet leefbaar. Er ontstaan ongebalanceerde gameten





Mensen die drager zijn van translocatiedragers hebben een verhoogd risico op:

- Repetitief miskraam
- Gereduceerde vruchtbaarheid
- Levend geboren kinderen met MR/CA (congenitale afwijkingen)

### **ROBERTSONIAANSE TRANSLOCATIE**

= translocaties tussen 2 acrocentrische chromosomen met fusie nabij het centromeer en verlies van de korte armen

⇒ Het resulterende gebalanceerde karyotype bevat 45 chromosomen waaronder het translocatiechromosoom opgebouwd uit de lange armen van 2 chromosomen

Aangezien de 5 acrocentrische chromosomen dezelfde genen bevatten, is het verlies van de 2 korte armen geen probleem

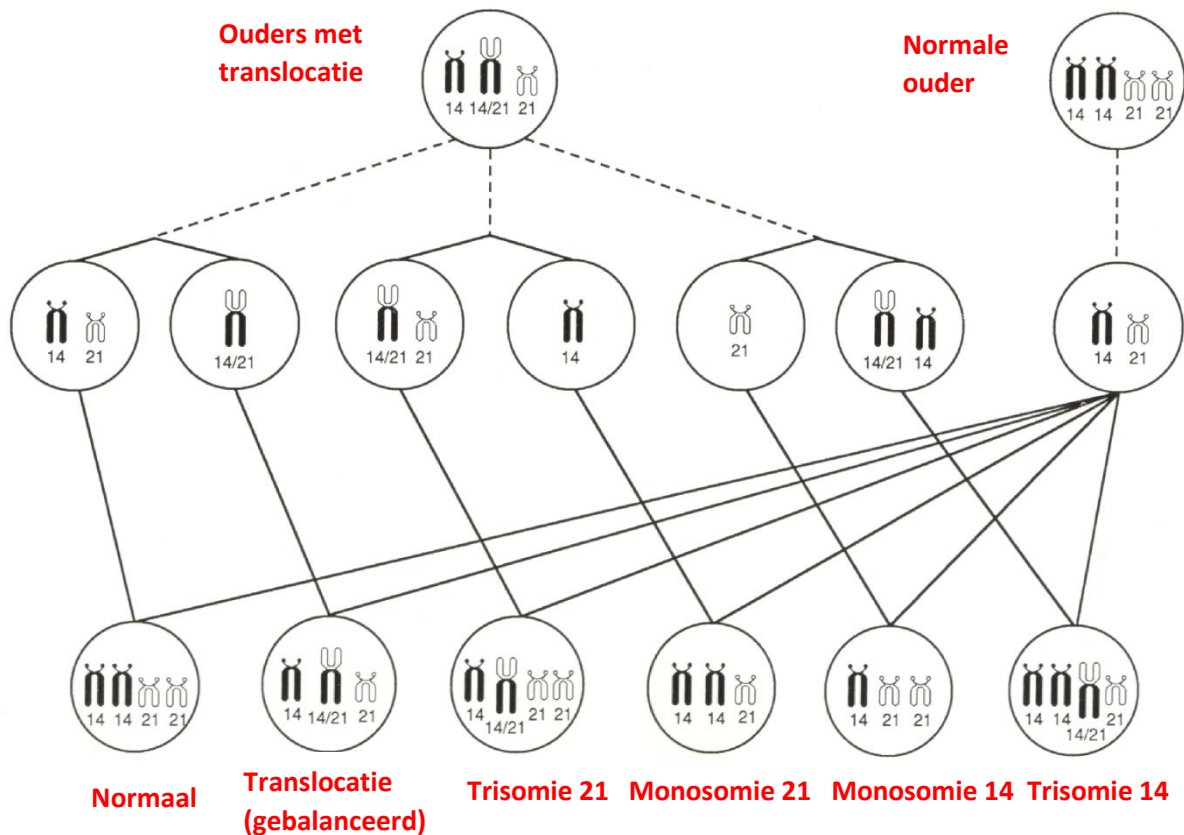
- Monocentrische Robertsoniaanse translocatie
- Pseudocentrische Robertsoniaanse translocatie

Robertsoniaanse translocaties komen voor bij 1/1000 levend geboren. De meest frequente locaties zijn 13q14q en 14q21q

Dragers met Robertsoniaanse translocaties zijn gezond maar:

- Soms vruchtbaarheidsproblemen
- Verhoogd risico op vorming ongebalanceerde gameten

Er kunnen mogelijk 6 gameten gevormd worden, waarvan er maar 2 aanleiding geven tot normale gameten



## INVERSIE

Inversies ontstaan door het voorkomen van 2 breukpunten op éénzelfde chromosoom met inversie van het chromosoomfragment tussen de 2 breukpunten als gevolg. We kunnen twee soorten inversies onderscheiden:

- **Paracentrische inversies:** beide breukpunten zijn in dezelfde arm gelegen, het centromeer is niet betrokken
- **Pericentrische inversies:** er is een breukpunt op elke arm, het centromeer is betrokken en kan soms van ligging veranderen.

Voor de drager van inversies is er geen probleem, maar wel voor het nageslacht. Er kunnen ongebalanceerde gameten gevormd worden.

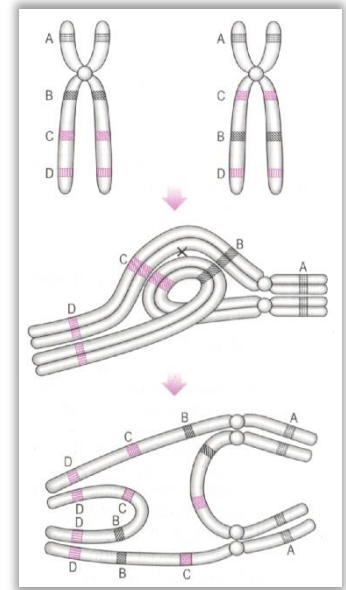
- ⇒ Tijdens de meiose 1 wordt er een lus gevormd, crossing over binnen deze geïnverteerde loop leidt tot ongebalanceerde gameten
- ⇒ Tijdens deze crossing over kunnen zowel normale gameten als gameten met gebalanceerde inversies als ongebalanceerde inversies gevormd worden

Crossing over bij paracentrische inversies kan leiden tot:

- Normale gameten
- Gebalanceerde inversie
- Acentrisch/dicentrisch chromosoom => niet levensvatbaar
  - ⇒ Een acentrisch chromosoom bevat geen centromeer en is dus niet betrokken bij de celdeling
  - ⇒ Een dicentrisch chromosoom bevat 2 centromeren

Crossing over bij pericentrische inversies kan leiden tot:

- Normale gameten
- Gebalanceerde inversie
- Duplicatie of deletie van de niet-geïnverteerde segmenten
  - ⇒ Hoe kleiner het geïnverteerde segment, hoe groter de kans op een miskraam. Hoe groter het geïnverteerde segment, hoe groter de kans op levend geboren met mentale/fysische afwijkingen



## INSERTIE

= de integratie van een chromosoom segment van het ene chromosoom in een ander chromosoom.

Dragers van inserties hebben 50% kans op abnormale nakomelingen

Inserties zijn meestal te klein om op in te grijpen

### 2.1.2.2 ONGEBALANCEERDE HERSCHIKKINGEN

## DELETIES

= het verlies van een chromosomaal fragment

De drager van een deletie is monosoom voor dat deel van het chromosoom

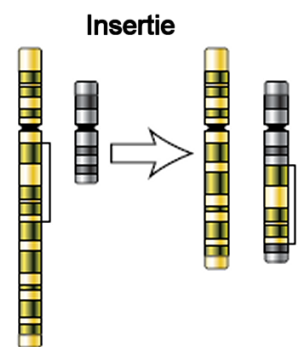
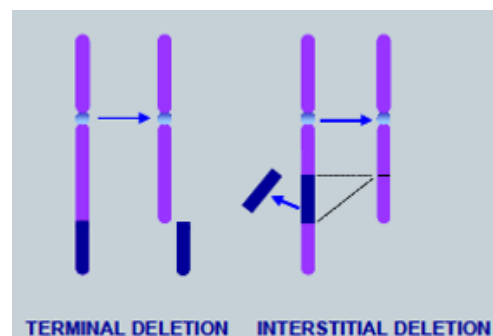
- ⇒ GEVOLG: haploïnsufficiëntie (= het onvermogen van één kopij om een functie uit te voeren die normaal gerealiseerd werd door twee kopijen)
- ⇒ Deze is zeer afhankelijk van de grootte van het gedeleteerde fragment en de functie van de genen die het omvat

Een deletie welke meer dan 2% van het genoom omvat, leidt tot een spontaan miskraam

Deleties zijn vaak geassocieerd met mentale beperkingen. Er liggen dus op elk chromosoom genen die belangrijk zijn voor de ontwikkeling van de hersenen.

We onderscheiden terminale en interstitiële deleties

- Terminale deleties: verlies van een gedeelte van het chromosoom op het uiteinde van de arm
- Interstitiële deleties: verlies van een gedeelte van het chromosoom op gelijk welke plaats op het chromosoom



Microscopisch detecteerbare deleties:

- Wolf-Hirschhorn syndroom: terminale deletie op 4p (korte arm chromosoom 4)
- Cri du Chat syndroom: terminale deletie op 5p (korte arm chromosoom 5)
  - ⇒ Ontstaat in 85-90% van de gevallen de novo
  - ⇒ Ze wenen als een kat, hart defect, kleine schedel, laag ingeplante oren, huidplooi aan de ogen...

Microdelities (niet detecteerbaar met microscoop => FISH-analyse):

- Velocardiofaciaal syndroom (VCFS): interstitiële deletie op 22q
  - ⇒ 1/4000 levend geboren
  - ⇒ Klinisch variabel met onvolledige penetratie: moeder heeft het syndroom maar je kan het veel beter zien aan het kind
  - ⇒ Mentale beperking, kleine mond, nasale spraak, typische hartdefecten...
- Angelman syndroom: interstitiële deletie op 15q
- Prader-willi syndroom: interstitiële deletie op 15q
- Smith-Magenis syndroom: interstitiële deletie op 17p
- Williams-Beuren syndroom: interstitiële deletie op 7q

## DUPLICATIES

= de winst van een chromosomaal fragment. Een drager van een duplicatie is trisomisch voor dat deel van het genoom

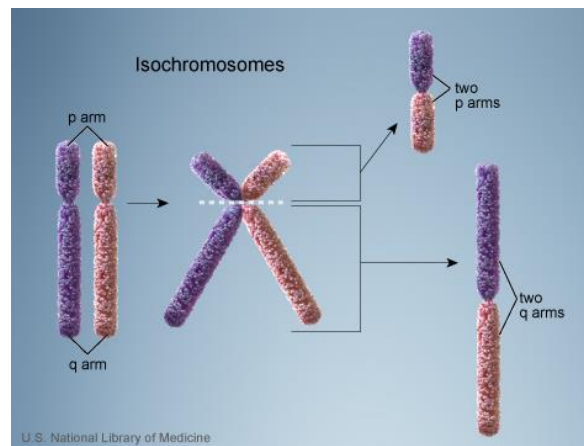
- ⇒ Deleties en duplicaties ontstaan ten gevolge van oneven crossing over tijdens de meiose.
- ⇒ Op sommige plaatsen in het genoom komen zowel deleties als duplicaties voor en geven aanleiding tot verschillende fenotypes (bv: velocardiofaciaal syndroom)

Bv: cat-eye syndroom => triplicatie 22q11 (coloboma = pupil loopt door in de iris)

## ISOCHROMOSOOM

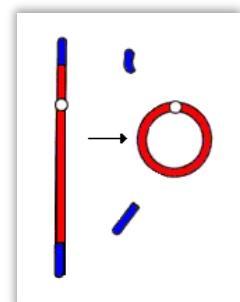
Een isochromosoom ontstaat door een horizontale breuk ter hoogte van het centromeer. Hierdoor heeft de ene dochtercel 2 korte armen en de andere dochtercel 2 lange armen.

Je hebt hier dus zowel winst als verlies van chromosoom materiaal.



## RINGCHROMOSOOM

Een ringchromosoom ontstaat wanneer er zowel een breuk optreedt in de lange als in de korte arm, het chromosoom klapt toe en maakt een ringvorm. De stukken die van het chromosoom zijn afgebroken gaan verloren.





# Les 3: Chromosomenonderzoek

---

Er zijn 3 manieren om aan chromosomenonderzoek te doen:

- 1) Klassieke cytogenetica-karyotypering
- 2) Fluorescentie in situ hybridisatie (FISH)
- 3) Ondiepe genoom sequencer (sWGS)

## 1. KLASSIEKE CYTOGENETICA-KARYOTYPERING

Er zijn verschillende indicaties waarom karyotypering aangewezen kan zijn.

### a) Constitutionele indicaties

= chromosoomafwijking is in alle cellen van het lichaam aanwezig

- Onverklaarde mentale beperking
- Aangeboren afwijkingen (bv: extra vinger)
- Maternale leeftijd: oude eimodel, spoelfiguur werkt niet goed => trisomie
- Verstoorde puberteitsontwikkeling (bv: Turner, Kleinefelter)
- Verminderde vruchtbaarheid
- Herhaalde miskramen
- Familiale anamnese: gekende chromosomale afwijkingen bij eerste graadsverwant
- Segregatie ongebalanceerde translocatie in familie

### b) Indicaties in het voorkomen van maligniteiten (bv: kanker)

= chromosoomafwijkingen zitten enkel in de chromosomen van de kankercellen (behalve bij een erfelijke kanker zit het in het gen)

- Vaste tumoren
- Hematologische ziekten (leukemie, lymfoom...) => vloeibare kankers

Welk weefsel is nodig om een weefsel cytogenetisch te onderzoeken?

- Het weefsel moet makkelijk te verkrijgen zijn (niet-invasief).
- Het weefsel moet kunnen groeien en delen in cultuur, ofwel gebeurd dit spontaan, ofwel worden er externe producten gebruikt om de cellen te stimuleren om in mitose te gaan.

Welke type weefsel komen hiervoor in aanmerking?

### a) Postnataal (na geboorte)

- Perifeer bloed (bloedstaal)
- Huidfibroblasten
- Kwaadaardige (maligne) cellen via bloed, beenmerg, tumor...

### b) Prenataal (voor geboorte)

- Navelstrengbloed (week 20)
- Vruchtwatercellen (= amniocellen) => gebeurd meestal op 15 à 16 weken van de zwangerschap, maakt het moeilijker om abortie te overwegen
- Vlokken (= chorion villi) => week 10-12 => kan leiden tot een valse positieve test: Er kunnen afwijkingen in de chromosomen van de placenta zijn die niet voorkomen in de chromosomen van het ongeboren kind

Cytogenetisch onderzoek of karyotypering:

- Is het onderzoek van het aantal en de structuur van de chromosomen.
- Aan de hand daarvan wordt een karyotype of chromosomen kaart opgesteld.
- Het resolutievermogen is echter beperkt, er is geen onderzoek van individuele genen mogelijk wat betekent dat heel kleine afwijkingen niet kunnen worden opgespoord.

Het tellen van het aantal chromosomen blijkt makkelijker gezegd dan gedaan:

- 1923: Painter: aantal humane chromosomen is 48
- 1953: Watson en Crick: ontdekking van de dubbele trap structuur (dubbel helix) van het DNA
- 1956: Tijo en Levan: het correcte aantal chromosomen is 46

De procedure van karyotypering:

- Er wordt een **bloedafname** verricht, het bloedtaal is voorzien van een groene dop met heparine om bloedstolling te voorkomen.
- Het bloedstaal wordt toegevoegd aan een vloeistof rijk aan voedingsstoffen en stimulators. In een **steriele omgeving** met een temperatuur van 37°C laat men de **cellen** gedurende enkele dagen **delen**. (=groei-medium)
  - ⇒ PHA: een stof uit witte of rode bonen die de witte cellen of de T-cellen stimuleren om te delen. PHA mag niet worden toegevoegd in een kankerstaal, er zitten daar namelijk ook normale cellen in waardoor deze ook gestimuleerd worden om te delen.
- Het toevoegen van **colchicine** zorgt ervoor dat de celdeling stopt in de metafase van de mitose. Colchicine zorgt er namelijk voor dat de vorming van microtubuli geïnhibeed wordt. Hierna wordt de bloedtaal gecentrifugeerd waardoor een palet op de onderkant ontstaat. Nadien volgt een **hypotonische behandeling (KCI)** waardoor de cellen opzwellen, belangrijk hierbij is dat de cellen niet mogen breken (= hypotone shock)
- De chromosomen worden nu **gefixeerd** d.m.v. methanol en azijnzuur, we kunnen alleen maar met de witte bloedcellen werken. Rode bloedcellen hebben namelijk geen kern en bevatten dus geen chromosomen. We gaan 3x deze stoffen toevoegen en telkens centrifugereren dan is de palet voldoende zuiver zonder eiwitten
- Hierna worden de **preparaten** gemaakt. Wanneer de cel het preparaat raakt, zal de cel openbarsten en de chromosomen vrijkomen. Op elk preparaat moet de identificatie van de patiënt staan.
- Er wordt een **kleurstof** toegevoegd aan de chromosomen, ze zullen niet egaal kleuren. De bandjes zullen zichtbaar worden
- De chromosomen zijn nu klaar voor **digitale beeldvorming** en het opstellen van een chromosomenkaart

Chromosomen hebben weinig kleur of contrast, hierdoor moet men de chromosomenpreparaten nog kleuren of banderen. De bandering van chromosomen werd pas in 1970 ontdekt.

De bandering reflecteert de base samenstelling van een bepaalde regio (DNA) en de mate van condensering.

Er is een ganse variëteit aan banderingstechnieken:

### 1) G-banding: Giesma bandering

= meest frequent gebruikte banderingstechniek in cytogenetica

De chromosomen worden eerst behandeld met trypsine om de chromosomale eiwitten af te breken en worden vervolgens met Giesma (paarse vloeistof) gekleurd.

Donkere G-banden: zijn rijk aan AT en dus gen-arm

Lichte G-banden: zijn rijk aan GC en bevatten dus veel genen => vroeg replicerend

### 2) Q- banding: quinacrine bandering

Deze banderingstechniek wordt minder vaak gebruikt. Men gaat de chromosomen kleuren met quinacrine (een fluorescerende stof) waarvoor bij onderzoek een fluorescentie microscoop nodig is.

Q-banden zijn gelijkaardig aan G-banden. De banden die in G donker zijn, gaan in Q oplichten.

⇒ De oplichtende stukken zijn rijk aan AT en dus gen-arm

### 3) R-banding: reverse bandering

De chromosomen worden speciaal behandelen (bv: verhitten) vooraleer ze te kleuren.

Ook hierbij krijg je een patroon van donkere en lichte banden, maar deze zijn het omgekeerde van de Q en G banden

Donkere R-banden: zijn rijk aan GC en bevatten dus veel genen => vroeg replicerend

Lichte R-banden: zijn rijk aan AT en dus gen-arm

### 4) C-banding: centromeer bandering

Techniek die specifiek je centromeren gaat kleuren maar ook soms de regio onder de centromeren (heterochromatine)

Heterochromatine: blok aan repetitieve stukken DNA die niet coderen voor het gen maar gewoon bijdragen aan het chromosoom structuur

Heeft ons toegelaten om non-paterniteit op te sporen: een man beweert dat hij de vader van een ongeboren kind is, maar hij is eigenlijk niet de biologische vader.

⇒ Bv: vader zijn blok heterochromatine op het Y-chromosoom is veel groter dan bij de blok op het Y-chromosoom van het ongeboren jongetje.

Resolutie van bandering:

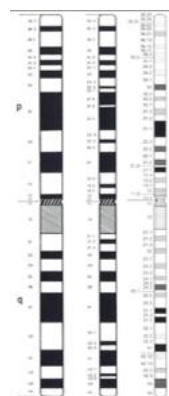
1) Klassieke bandering: tonen slechts 400-500 banden per haploide set

⇒ D.w.z. we kunnen een afwijking die ongeveer 5 miljoen lettertjes bevat opsporen=> lager dan dat kunnen we een afwijking niet zien

2) Pro metafase banding: hoge resolutie: we kunnen 550-850 bandjes zien

⇒ D.w.z. we kunnen een afwijking die 1000 lettertjes bevat gaan opsporen

In het pro-metafase niveau (rechts) zijn de chromosomen nog weinig gecondenseerd en dus langer. Maar hoe langer de chromosomen zijn, hoe moeilijker het wordt om ze te ontrafelen.



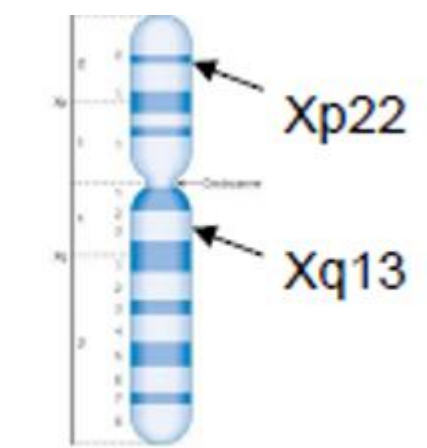
links: 400 banden niveau  
midden: 500 banden niveau  
rechts: 850 banden niveau

Chromosoom 1

Wereldwijd is er een **chromosomen nomenclatuur** ontwikkeld zodat iedereen dezelfde regio bedoeld bij de beschrijving van het karyotype

Een specifieke chromosoomband wordt aangeduid door:

- 1) Over welk chromosoom gaat het? (bv: chromosoom X)
- 2) Op welke arm is er iets mis? (p of q)
- 3) Welke chromosoom regio
- 4) Welk chromosoom bandje en sub-bandje?



De afwijking wordt beschreven in een formule:

- 1) Het chromosomen aantal gevolgd door een komma (bv: 48,)
- 2) De geslachtcellen (bv: XY)
- 3) Iets zeggen over de abnormaliteiten
  - Chromosomen van klein naar groot noteren (1-22)
  - Eerst de numerieke en dan de structurele

Bv: 48, XY, +5, add(5)(p11), del(5)(q13), +21

- ⇒ 48 chromosomen want + 5 en +21
- ⇒ Op de korte arm van chromosoom 5 is een additie op bandje 11
- ⇒ Op de lange arm van chromosoom 5 is een deletie in bandje 13

del	- deletion	der	- derivative
dic	- dicentric	dup	- duplication
fra	- fragile site	h	- heterochromatin
i	- isochromosome	ins	- insertion
inv	- inversion	mat	- maternal origin
p	- short arm	q	- long arm
r	- ring	t	- translocation

T(11;22) => translocatie tss chromosoom 11 en 22

Der = ongebalanceerde translocatie => één translocatie chromosoom is weggevallen

Karyotypering in de praktijk:

Voor ieder staal worden 20 chromosoomkaarten gemaakt door 2 verschillende personen, zo wordt er vermeden dat er bepaalde afwijkingen over het hoofd worden gezien.

Het resultaat is meestal pas binnen een maand gekend, in dringende gevallen kan het resultaat binnen de 3 dagen bekend zijn.

Voordelen karyotypering:

- Goedkoop
- Volledige genoom analyse
- Mogelijk om gebalanceerde chromosoomafwijkingen op te sporen
- Mosaïcisme opsporen: er worden 20 chromosoomkaarten gemaakt, als deze niet hetzelfde zijn is er mosaïcisme

Nadelen karyotypering:

- Delende cellen zijn vereist
- Beperkte resolutie: gedetailleerdheid waarmee je afwijkingen kan opsporen zal variëren tussen 5 en 10 miljoen
- Veel training nodig, 6-tal maanden eerder iemand in staat is chromosomenkaart op te stellen

Eén haploïd genoom bestaat uit 23 chromosomen

- 22 000 eiwit coderende genen
- 3 miljard van de lettertjes in ons DNA

Eén chromosoom

- 1000-2500 eiwit coderende genen

Eén bandje op een chromosoom

- 25-75 eiwit coderende genen

## 2. FLUORESCENTIE IN SITU HYBRIDISATIE

Procedure van FISH:

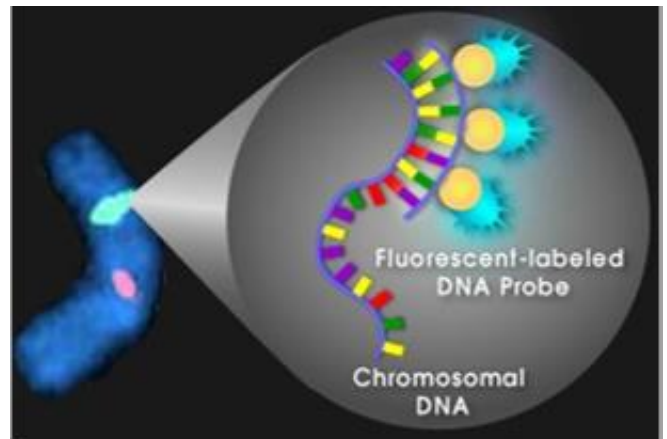
- a) Een stukje DNA (probe) dat dubbelstrengig is
- b) We geven het een **fluorescerende** kleur
- c) We gaan het DNA **denaturieren**: door middel van opwarming de 2 DNA-strengen uit elkaar laten vallen
- d) We hebben ons chromosoompreparaat maar er zitten zowel chromosomen in als kernen die niet gedeeld hebben (nog in interfase)
- e) Willen we onze probe verbinden met het materiaal van de patiënt dan moeten we het chromosomenpreparaat ook gaan denatureren => preparaat op een warme plaat
- f) De probe met zijn fluorescerende kleur gaat zijn complementair stukje vinden op de chromosomen en gaat er een hybride mee vormen

Hybride DNA streng= één streng van je chromosomen en één streng van je probe vormen een dubbele streng

We laten een nacht de reageren, 's anderendaags gaan we het preparaat wassen. Alle niet gebonden-probe gaan we wegwassen. De chromosomen gaan we bij FISH niet banderen maar we gaan ze wel tegenkleuren, zo zijn de probes makkelijk terug te vinden.

⇒ Speciale microscoop nodig die in staat is fluorescerende moleculen te zien

Als we het fluorescerende stuk gaan uitvergroten zien we dat de streng van het chromosoom gaat hybridiseren met je probe. Aan de probe hangen fluorescerende moleculen

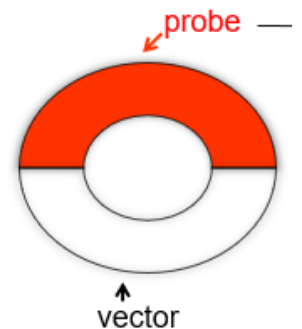


Wat is nu juist een probe?

= een stukje dubbelstrengig DNA

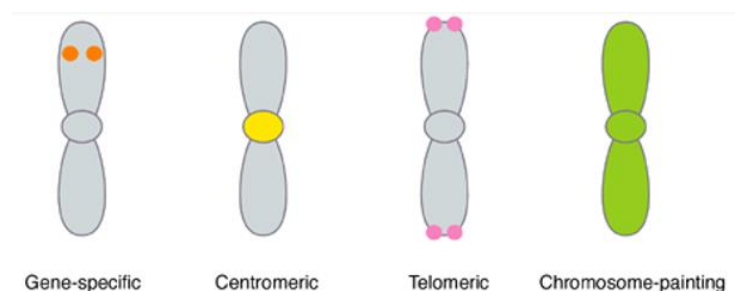
Die probe brengt men meestal in een soort vector (= cirkeltje waarin je vreemd DNA mag plakken) hierin kan je 1000 – 200 000 lettertjes steken. Hoe meer er van het rode is aangeduid, hoe beter je de fluorescerende delen kan zien.

Kweken van een probe?: je kan het cirkeltje binnenbrengen in een onschuldige bacterie (E coli bacterie). De E coli bacterie deelt in een bepaalde vloeistof 1 keer om de 20 minuten. We laten hem de hele nacht groeien, in het witte deel hebben we een soort antibioticum gestoken zodat alleen enkel de bacteriën die de probe hebben gaan groeien. Als laatste gaan we weer die probe uit de bacterie halen.



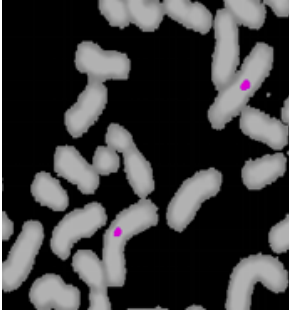
Soorten probes:

- 1) Gen of locus specifiek probes
- 2) Centromeer probe
  - ⇒ Zal een groter signaal geven
- 3) Telomeer probe
  - ⇒ Zijn repetitieve stukken die voor alle chromosomen hetzelfde zijn (TTAAGGG)
- 4) Chromosoom-painting-probe
  - ⇒ Chromosoom specifieke bank



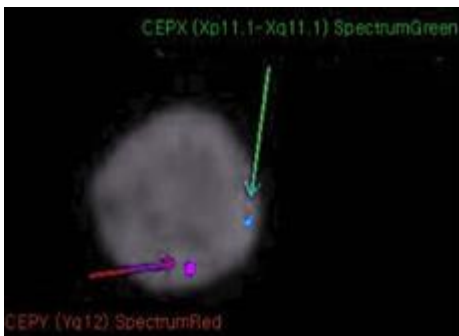
## FISH-soorten kleuring:

### 1) 1-kleur FISH



Normale situatie: 2 chromosomen met één fluorescerend signaal

### 2) 2-kleur fish



Rood: probe voor het chromosoom X

Blauw: probe voor chromosoom Y

Deze kern is dus afkomstig van een mannelijk individu

### 3) Fiber FISH

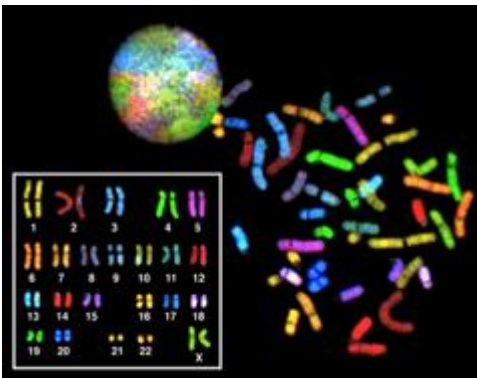


Geen chromosomen en geen kernen  
maar je gaat het DNA op het  
chromosoom preparaat uitsmeren

Je gaat het DNA hybridiseren met een probe

Fiber FISH wordt vooral gebruikt voor de oriëntatie van genen, welke genen liggen naast elkaar en welke liggen ver van elkaar?

### 4) Multi-kleur FISH (M-fish)

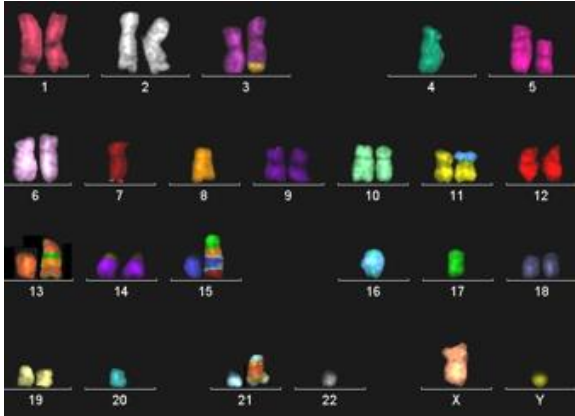


Alle chromosomen krijgen een verschillend kleurtje. Je zou in totaal  $2^{23}$  verschillende kleuren moeten hebben

LET OP: dit ga je bij interfase kernen niet kunnen gebruiken, de kleuren liggen door elkaar

Je moet dus echt met chromosomen tewerk gaan en zo kijken of er afwijkingen te zien zijn.

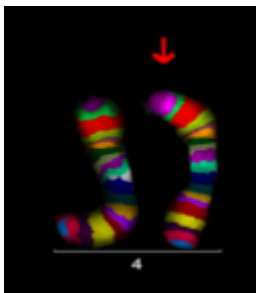
⇒ De mix van al die probes kost tamelijk veel geld waardoor we deze techniek niet routinematig gaan gebruiken



We kunnen dus een karyotype maken op basis van de kleur alleen

Je ziet onmiddellijk dat er veel afwijkingen zijn

Chromosoom 15 is een mix van verschillende chromosoom stukken



Je kan nog verder gaan, je kan ook voor elk type bandje een verschillende kleur gebruiken (= multikleuren banding FISH)

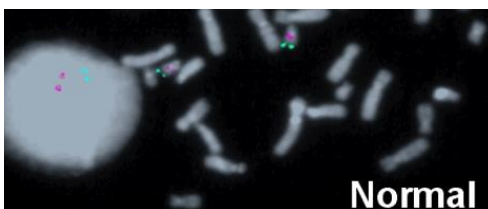
Je kan direct zien of je een bandje mist, of er een te veel is.

Toepassingen van FISH:

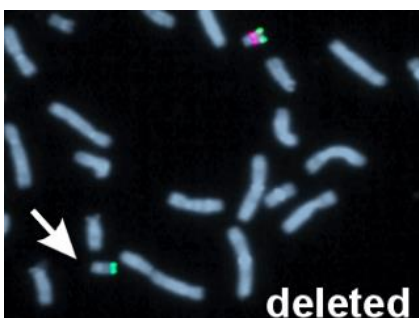
- **Diagnose van aandoeningen veroorzaakt door een microdeletie**
  - ⇒ Bv: Velocardiofaciaal syndroom => deze mensen hebben een interstitiële deletie op chromosoom 22 maar dat zien we niet op een normale chromosomenkaart.

Wat gaan we doen: we gebruiken 2 kleuren, een probe voor het gebied dat meestal weg is bij de patiënten in het **rood** en een controleprobe in het **groen** om makkelijk chromosoom 22 te gaan herkennen.

Bij de normale patiënt zien we dat bij beide chromosomen zowel een groen als rood signaal hebben:



Bij een patiënt met het VCF syndroom zien we een normaal chromosoom 22, maar ook een chromosoom waarin het rood weggevallen is:





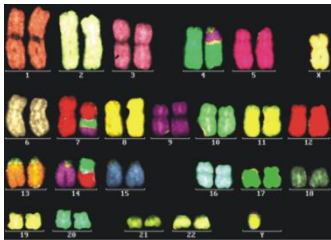
- **Het opsporen van subtelomerische deleties bij mentale beperking**

Bij mensen met een mentale beperking zullen vaak subtelomerische deleties optreden. Een deletie die net onder de telomeren ligt. Als we daar een goede probe voor hebben kunnen we deze afwijking dus perfect opsporen met FISH.

- **Karakterisatie van structurele chromosoomafwijkingen**

⇒ Bv: multicolour FISH

Een mix van chromosomen zijn makkelijk te detecteren



- **Cytogenetisch onderzoek op niet-delende cellen (interfase kernen)**

Het laat ons toe om een snelle diagnose te stellen bv bij prenataal onderzoek. We hebben een kern en we gaan probes gebruiken voor de meest voorkomende trisomieën (13, 18 en 21) en ook voor X en Y



Er is zowel een X als Y chromosoom dus het is een jongen

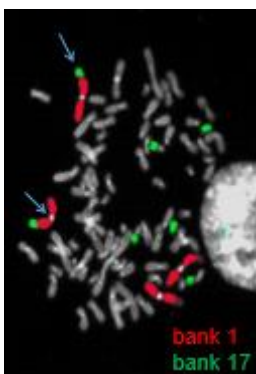
2 signalen voor chromosomen 13 en 18

3 signalen voor chromosoom 21

⇒ 47, XY, +21

- **Kankeronderzoek: opsporen van translocaties**

In heel veel kankers worden translocaties aangetroffen, deze kunnen makkelijk worden opgespoord met behulp van FISH



Ongebalanceerde translocatie tussen chromosoom 17 en chromosoom 1

Er zitten groene signalen op rood maar er zitten geen rode signalen op groen

Voordelen van FISH:

- Interfase detectie is mogelijk! (prenatale, tumoren...)
- Multipele doelwitten (multi-kleur FISH)
- Snelheid – 48 uur
- Niet delende cellen: amniocyten, wang brush, archiefmateriaal, tumorcellen
- Hogere resolutie

Beperkingen van FISH:

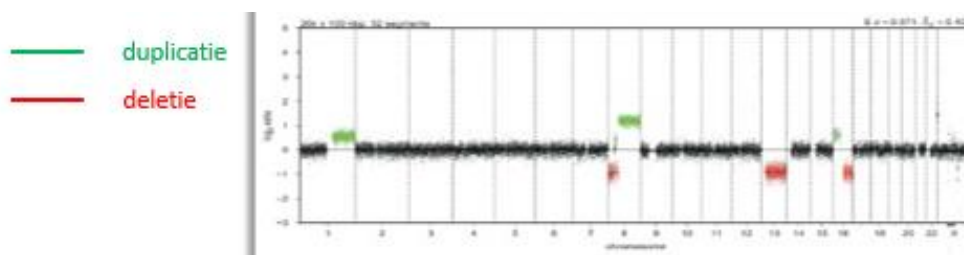
- Kostprijs commerciële probes = duur
- Niet genoomwijd maar gericht onderzoek

### 3. ONDIEPE GENOOM SEQUENCERING (sWGS)

Ondiepe genoom is een techniek die gebruikt wordt om deleties en duplicaties in patiënten op te sporen. Deze techniek wordt soms ook moleculaire karyotypering of kopie nummer sequencering genoemd.

Procedure van sWGS:

- Er wordt bloed vanuit het DNA van de patiënt geïsoleerd.
- Dit DNA wordt in stukken gebroken, gefragmenteerd
- Daarna worden deze stukjes DNA gekoppeld aan een stukje gekend DNA (library preparation) en vermeerderd (amplificatie)
- Het resulterend product wordt in het next generation sequenceringstoestel gestoken, die zal de volledige volgorde van het DNA af lezen.
- Het NGS toestel is in staat de DNA van een cel 15 miljoen keer af te lezen, maar op een zeer ondiepe manier. D.w.z. dat hij kleine afwijkingen niet gaat kunnen opsporen



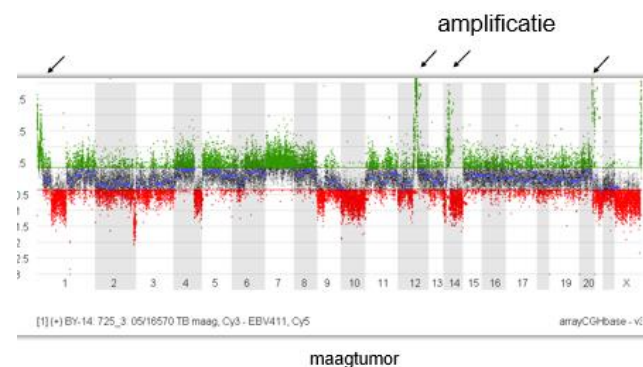
Toepassingen van sWGS:

In het kader van de constitutionele cytogenetica:

- Detectie van submicroscopische deleties (bv: VCFS, cat-eye syndroom)
- Detectie van submicroscopische duplicaties

In de kankergenetica:

- Detectie van genamplificatie (100 kopieën van een gen waar je er normaal 2 van moet hebben)
- Detectie van chromosoom winsten of verliezen



In een onderzoek met 900 patiënten met mentale beperking en afwijking werd deze toegepast. In 20% van de gevallen werd een chromosomale afwijking gevonden met sWGS.

- De afwijkingen bleken volledig verspreid te liggen over het ganse genoom
  - Deleties bleken het vaakst voor te komen
  - Het overgrote deel van de afwijkingen was de novo ontstaan.
- ⇒ Het is voor mensen met een mentale beperking zeer nuttig om sWGS als diagnostische test aan te bieden

Maar uit onderzoek blijkt ook dat normale individuen chromosoom afwijkingen dragen. Maar omdat deze afwijkingen geen fenotypisch gevolg geven noemen we deze afwijkingen **kopie nummer variaties**.

- ⇒ Kopie nummer variaties worden geschat op **12%** van het volledige humaan genoom, wat overeenkomt met 400Mb

Een belangrijke uitdaging bij sWGS is om na te gaan welke afwijkingen **causaal** zijn (die een fenotype veroorzaken):

- Hoe groter de afwijking, hoe meer kans dat het causaal is
  - Kopie nummer veranderingen die ook bij de normale populatie worden teruggevonden zijn niet causaal
  - Overerfbare afwijkingen zijn meestal goedaardig. Terwijl de novo afwijkingen meestal causaal zijn
  - Terugkerende of recurrente afwijkingen die geassocieerd zijn met hetzelfde fenotype, zijn meestal causaal
- ⇒ **Ecaruca en decipher**: databanken waarin onderzoekers hun sWGS bevindingen kunnen deponeren gekoppeld aan zijn klinische afwijkingen

Voordelen sWGS:

- Geen delende cellen nodig
- Snel
- Hoge resolutie

Nadelen sWGS:

- Geen detectie van gebalanceerde afwijkingen
- Oppikken van genomische varianten die kunnen zorgen voor moeilijkheden bij de interpretatie van de resultaten

# Les 4: Het menselijke genoom en onze genen

---

## 1. HET MENSELIJK GENOOM

“Genetica is niet zwart of wit” => er zal altijd een grijze zone blijven, we kunnen nooit alles weten over onze genen. Er zijn veel ziektes die we niet kunnen doorgronden (bv: psychiatrische aandoeningen)

Ons lichaam bestaat uit 100 biljoen cellen, deze bevatten allemaal **DNA**. Het DNA bevindt zich in de **celkern** (nucleus) en komt voor als **chromosomen** met een DNA-dubbele helix structuur. Deze is opgebouwd uit 4 letters, **nucleotiden**. Een bepaald geheel van deze letters vormen een **gen**.

Het menselijke genoom is een boek:



Het menselijk genoom bestaat uit DNA op 2 plekken:

- 1) DNA in de mitochondriën (**NIET DEZE LES BESPROKEN**)
- 2) DNA in de celkern (nucleair genoom)
  - ⇒ 23 paar chromosomen: 22 paar autosomen + 2 geslachtschromosomen
  - ⇒ 22 000 genen
  - ⇒ 3 miljard basenparen of 6 miljard nucleotiden

Wat zijn nucleotiden?

## 2. DNA, DRAGER VAN ERFELIJKE INFORMATIE

DNA = deoxyribonucleïnezuur

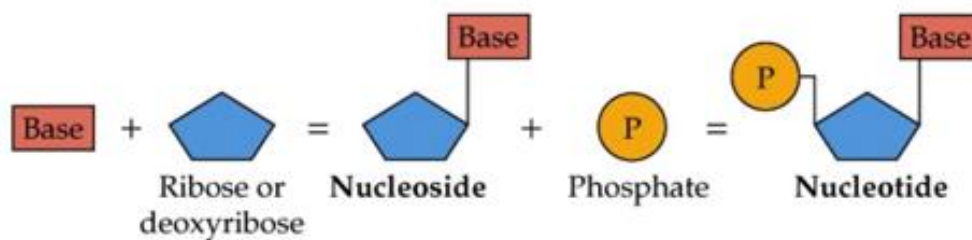
⇒ Naam is afgeleid van het feit dat de moleculen een zuur karakter hebben en in de kern (nucleus) zijn ontdekt

DNA is opgebouwd uit een polymeer (streng) van **nucleotiden**

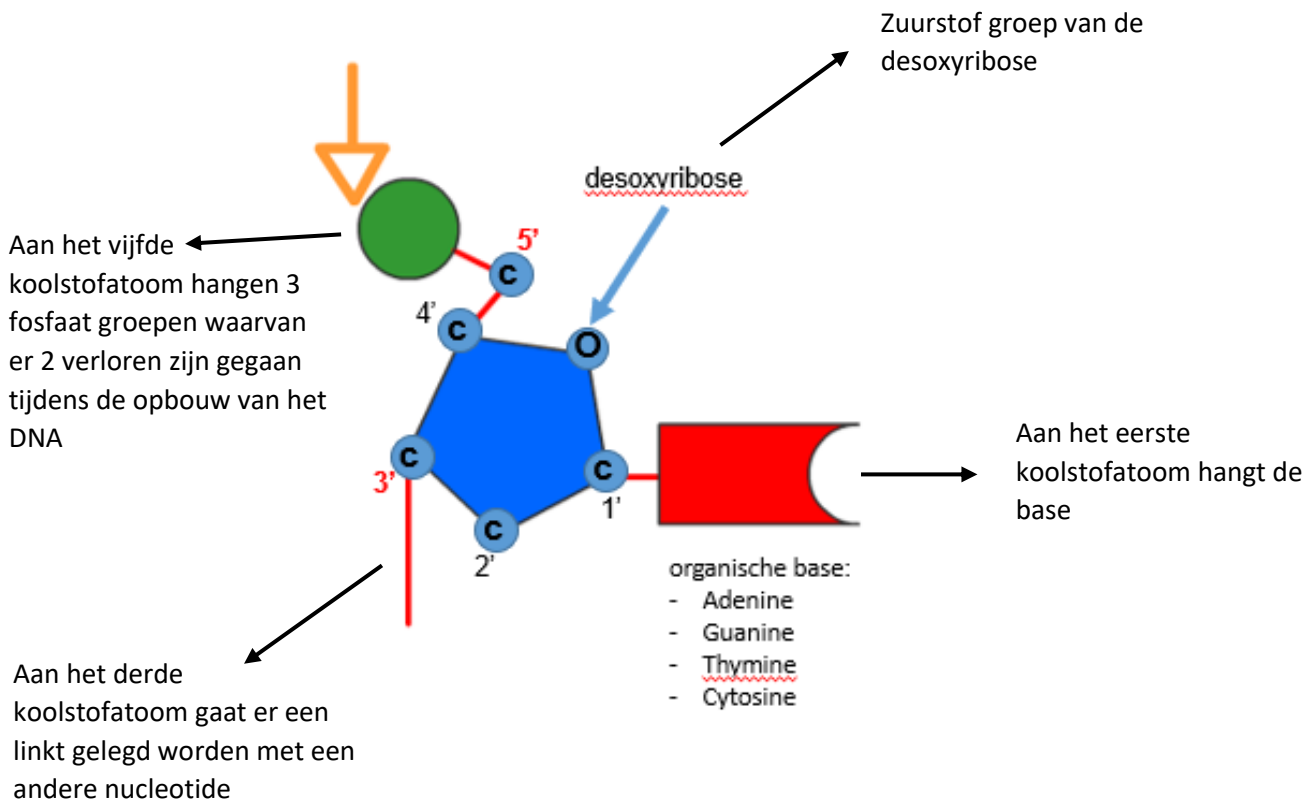
Opbouw nucleotide = nucleoside + fosfaatgroep

Opbouw nucleoside: Pentose suiker (deoxyribose) met daaraan N (stikstof) bevattende basen:

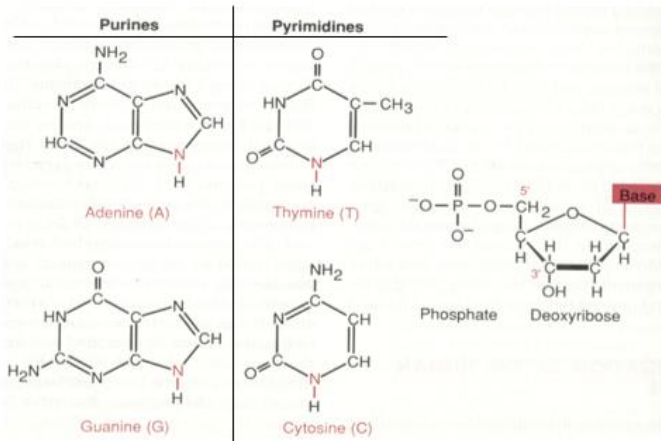
- C: Cytosine } PYRIMIDINES
- T: Thymine } PYRIMIDINES
- A: Adenine } PURINES
- G: Guanine } PURINES



Nucleotide uitvergroot:



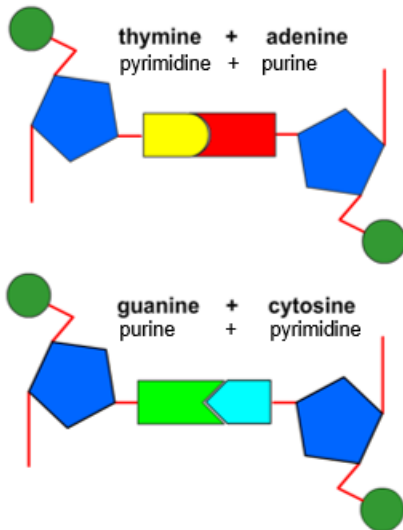
De organische basen:



STRUCTUREN NIET VANBUITEN KENNEN

Purines bestaan uit 2 koolstofringen (adenine + guanine)

Pyrimidines bestaan uit 1 koolstofring (thymine + cytosine + uracil)



Adenine en thymine passen mooi in elkaar (T + A)

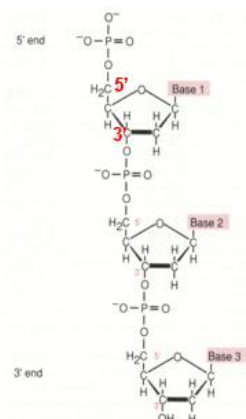
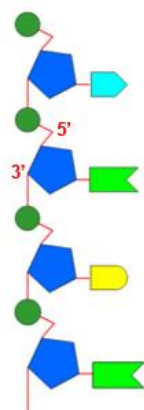
Guanine en cytosine passen mooi in elkaar (G + C)

=> de nucleotiden vormen paren met elkaar via de **basen**

=> het zijn altijd paren tussen purines en pyrimidines

=> dit zorgt voor de dubbele helix structuur

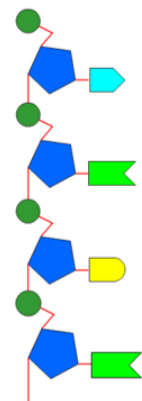
Er moet nog een streng gevormd worden, dit kan door middel van het enzym **DNA-polymerase**. De nucleotiden kunnen zo via de fosfaatgroepen aan elkaar gekoppeld worden



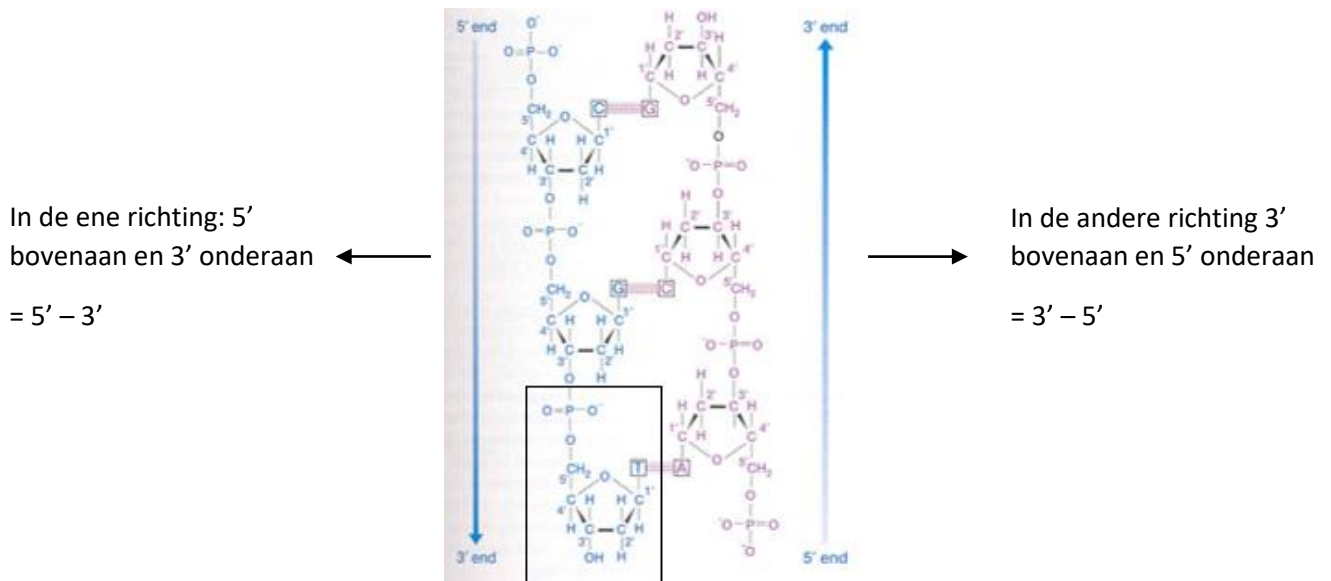
=> Nucleotiden polymeriseren via **3' – 5' fosfodiësterbindingen**

=> De fosfaatgroep hangt aan het vijfde koolstof atoom van de suiker

=> Het derde koolstofatoom maakt de verbinding met de fosfaatgroep van de volgende nucleotide



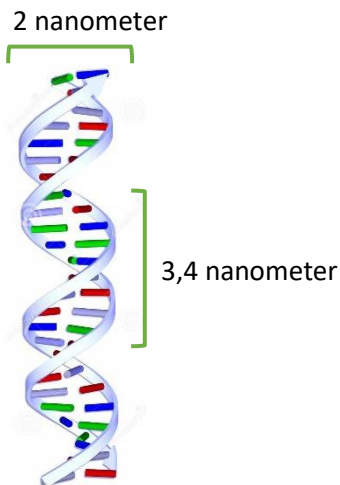
2 polynucleotideketens in een **tegenovergestelde richting** vormen een dubbele helix structuur



Francis Crick, James Watson en Maurice Wilkins kregen in 1962 de nobelprijs voor fysiologie omdat zij de DNA helix structuur hebben onttrafeld

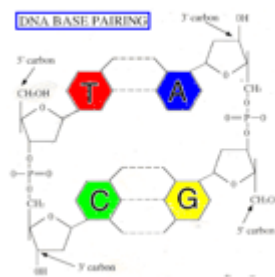
⇒ Belangrijke invloed van **Rosalind Franklin**: ze heeft met behulp van X-stralen de structuur ontdekt en vormde de basisideeën van Crick en Watson

Grootte van DNA



Hoe worden de basen verbonden?

Dmv waterstofbruggen tussen de 2 polynucleotidestrengen



Adenine = Thymine

Cytosine = Guanine

Tussen adenine en thymine 2 waterstofbruggen (= minder sterk)

Tussen cytosine en guanine 3 waterstofbruggen

De basecomplementariteit (A+T) en (G+C) is belangrijk bij:

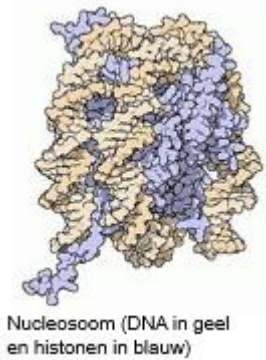
- Replicatie
- Herstel van fouten (mutaties)

## Structuur van een chromosoom

DNA zit in de celkern en komt voor onder de vorm van chromosomen, hoe komen we tot deze vorm?

De DNA-streng gaat zich opwinden rond een eiwittencomplex (histonen) = **nucleosoom(vezel)**

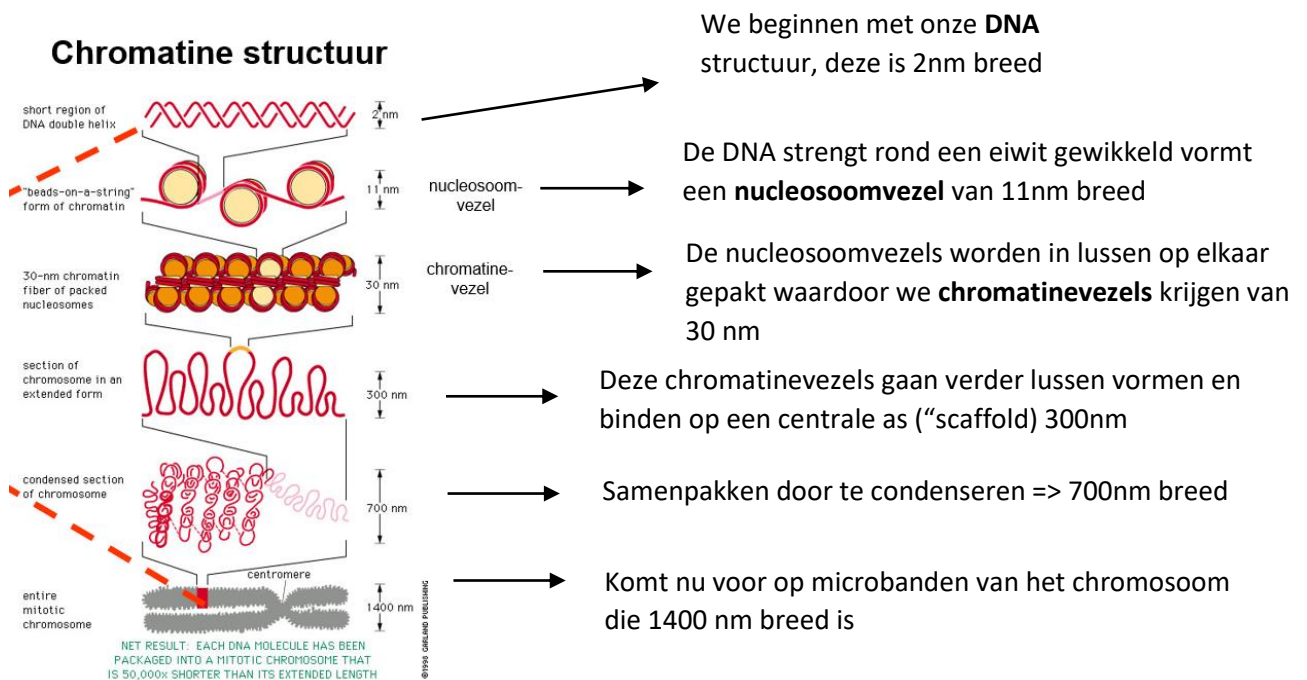
Een chromosoom is dus heel gecondenseerd chromatine waarbij eiwitten (zowel histonen als niet-histonen) een cruciale rol spelen bij het samenvakken van het DNA



- ⇒ Zonder eiwitten zou de chromosoom een lengte hebben van 15cm
- ⇒ Met eiwitten hebben we een lengte van 1,5 cm => nog altijd veel te groot om in een cel te krijgen

We gaan dus verder moeten opwinden:

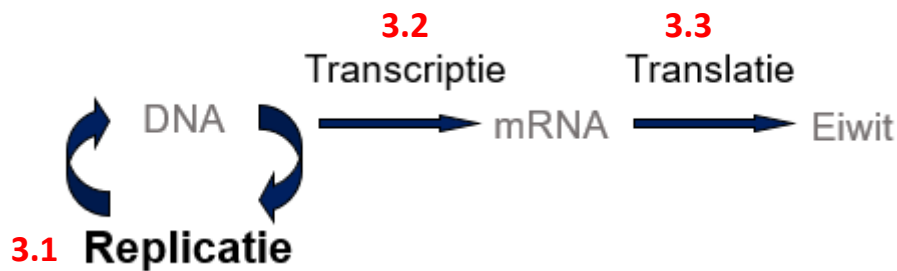
- De nucleosoomvezel gaat zich opwinden in een helixvormige structuur: chromatinevezel
- Elke winding van deze chromatine vezel telt ongeveer 6 nucleosomen => 1/5 reductie van de lengte
- Chromatinevezel vormt lussen door te binden op een centrale stelling ("scaffold")
- Microbanden op de chromosomen



=> Bij maximale condensatie is de DNA-streng gereduceerd naar ongeveer 1/50 000 van zijn oorspronkelijke lengte



### 3. HET CENTRALE DOGMA VAN DE MOLECULAIRE BIOLOGIE



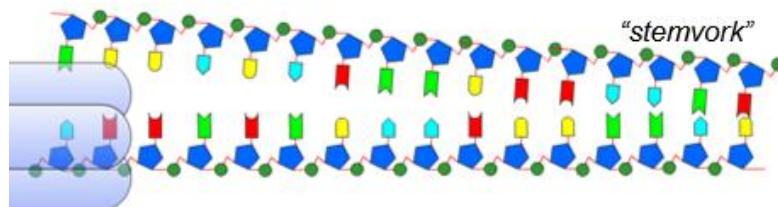
Als het DNA zo nauw samengepakt is, kunnen we er niet goed aan. Toch moet er heel wat met het DNA gebeuren:

#### 3.1 REPLICATIE

De DNA replicatie vindt plaats tijdens de S-fase van de cel cyclus

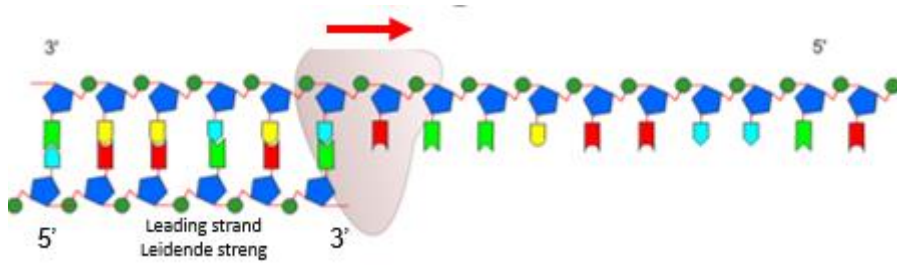
**Stap 1:** de ketens worden gesplitst door het enzym **helicase**

- Helicase breekt de waterstofbruggen tussen de twee strengen van de dubbele helix, zodat de strengen elkaar loslaten
- Elke enkele streng zal nu een sjabloon/template zijn voor het maken van een nieuwe streng. Elke base kan enkel met de complementaire base paren!



**Stap 2:** met behulp van **DNA-polymerase** worden nieuwe ketens gemaakt

- Op de plek waar de replicatie moet beginnen (ORI = origin of replication) hecht zich een stukje **RNA-primer**. Deze ORI start op verschillende plaatsen tegelijkertijd, het proces moet vooruit gaan
- **DNA-polymerase** beweegt vanaf de primer langs de sjabloonstreng (de originele streng), en leest de streng af van de **3' kant naar de 5' kant** van die streng, en koppelt nucleotiden aan elkaar tot een nieuwe streng
- De DNA-polymerase brengt de 3' – 5' fosfodiësterverbinding tot stand en voegt dus telkens nieuwe nucleotiden toe aan de 3' kant van de nieuwe streng.
- De DNA replicatie verloopt op beide strengen op verschillende wijzen

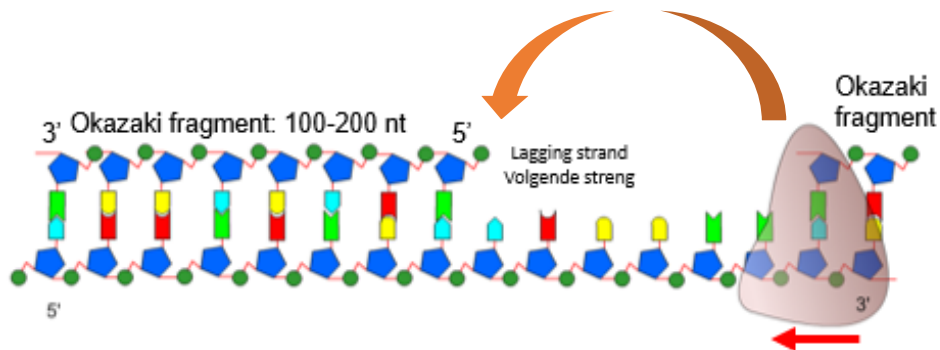


Je ziet dus de oorspronkelijke streng gaan van de 3' kant naar de 5' kant, deze kan de DNA polymerase makkelijk aflezen

De nieuwe streng die gevormd moet worden zal van de 5' kant naar de 3' kant gaan => complementair aan originele streng (**leading strand**) => dit is een continu proces

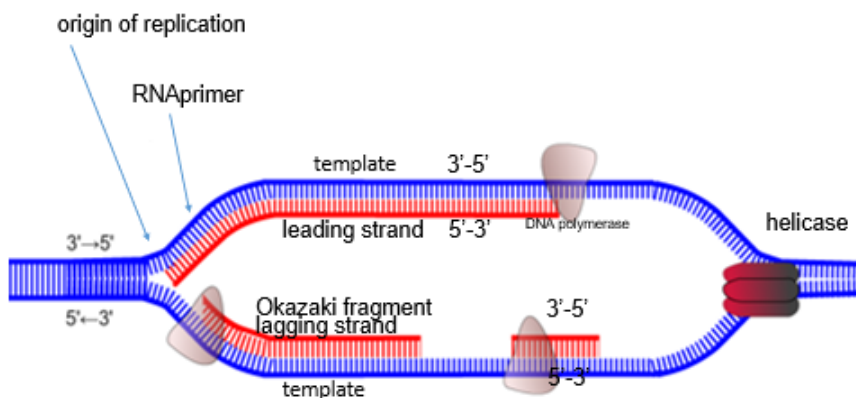
Maar ook op de andere oorspronkelijk streng die gesplitst was moet een nieuwe streng gemaakt worden. Dit is een 5' – 3' streng maar het DNA polymerase kan enkel in de richting van de **rode pijl** werken. (**lagging strand**)

Er zullen maar kleine stukjes per keer gemaakt worden (=okazakifragmentjes) => niet continu



Wanneer de stukjes Okazakifragmentjes gemaakt zijn, moeten ze nog aan elkaar verbonden worden. Dat gebeurt door middel van het enzym **DNA-ligase**.

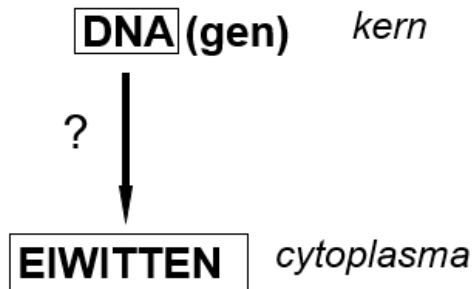
Overzicht:



Resultaat van de replicatie: 2 DNA-moleculen die bestaan uit een nieuwe keten en een oude keten van nucleotiden → het is dus **semi-conservatief**, de ene helft van de keten maakt deel uit van het oorspronkelijke DNA-molecule, de andere helft is nieuw aangemaakt

Tijdens de replicatie gebeuren weinig fouten: ongeveer  $1/10^9$  gekopieerde basen gaat er een fout gebeuren. D.w.n.z dat deze behouden worden, er zijn ook DNA-herstelmechanismen

### 3.2 TRANSCRIPTIE



**Gen** = afgebakend stukje DNA op een chromosoom dat informatie bevat voor één of meerdere specifieke eiwitten. Met andere woorden, een gen codeert voor een eiwit.

- ⇒ Elke gen heeft een vaste plaats op een chromosoom = **locus**
- ⇒ Op die plaats kunnen van hetzelfde gen, verschillende varianten voorkomen = **allelen** (bv: oogkleur: bruin, blauw, groen...)

**Eiwit** = genproduct dat een erfelijke eigenschap tot uiting kan brengen (bv: bloedgroep, kleur ogen)

Het product kan er verschillend uitzien:

- Structureel eiwit van de extracellulaire matrix => geeft structuur van bv de botten, de huid
- Membraaneiwit → bepalen welke stoffen binnen en buiten gaan
- Transportermolecule → zaken transporteren doorheen ons hele lichaam
- Enzymen
- Transcriptiefactoren → factoren die bijdragen dat een gen transcriptie ondergaat (overgang van DNA naar mRNA)

Regulatie van:

- Embryogenese
- Ontwikkeling en groei
- Stofwisseling
- Reproductie/voortplanting

De eerste stap om van DNA naar eiwit te gaan, is om het DNA om te zetten in RNA

Verschillen DNA en RNA:

RNA	DNA
Ribonucleïnezuur	Deoxyribonucleïnezuur
Suiker: ribose	Suiker: deoxyribose
Enkelstrengig (minder stabiel)	Dubbelstrengig
Purines: adenine, guanine	Purines: adenine, guanine
Pyrimidines: uracil, cytosine	Pyrimidines: thymine, cytosine

Van DNA naar RNA: transcriptie

Op een bepaald moment moet het DNA weten dat hij zich klaar moet maken om eiwit aan te maken

**Stap 1: Transcriptiefactoren:** geven signaal welk stukje DNA zich moet omzetten naar eiwit

⇒ Gaan zich binden in de promoter regio, aan de 5' kant, van het gen om een signaal te geven

**Stap 2:** Binding van **RNA-polymerase** met initiatie om transcriptie te starten

**Stap 3:** De enkelvoudige DNA streng ("**anti-sense streng**") wordt afgelezen in de 3' => 5' richting. De complementaire, niet-overgeschreven DNA-streng wordt "**sense streng**" genoemd omdat ze gelijkenissen vertoont met de mRNA streng

**Stap 4:** De RNA streng wordt in 5' => 3' richting aangemaakt → complementair aan de anti-sense streng

**Promoter** = specifieke DNA sequentie aan het begin van een gen, hieraan kunnen transcriptiefactoren binden. Zij zorgen voor de regulatie van de transcriptie:

- **Activerende transcriptie factoren:** RNA polymerase gaat binden en de transcriptie start
- **Inhiberende transcriptie factoren:** blokkeren de binding van RNA polymerase en er is geen transcriptie meer

In de promoter regio zijn verschillende sequenties:

TATA box	}	Weefsel-specifieke genen
CCAAT box		
GC box	}	"housekeeping" genes = genen die overal tot expressie komen

= **Cis-acting** elementen (⇔ **trans-acting** elementen)

## Posttranscriptionele modificaties van mRNA:

Capping, polyadenylatie en RNA-splicing zijn 3 stappen die noodzakelijk zijn om het primaire RNA transcript om te vormen naar matuur mRNA. De streng moet gestabiliseerd worden.

### 1) Capping

= het blokkeren van het 5' uiteinde (kop) van het mRNA transcript door het toevoegen van 7-methylguanosine aan de eerste nucleotide

### 2) Polyadenylatie

= toevoegen van een polyA staart aan het 3' uiteinde van het mRNA transcript

=> de 5' capping en 3' polyadenylatie beschermen de uiteinden van de RNA transcripten tegen cellulaire exonucleases (afbraak enzymen) en zorgen voor een correcte functionering van de RNA transcripten

### 3) RNA-splicing

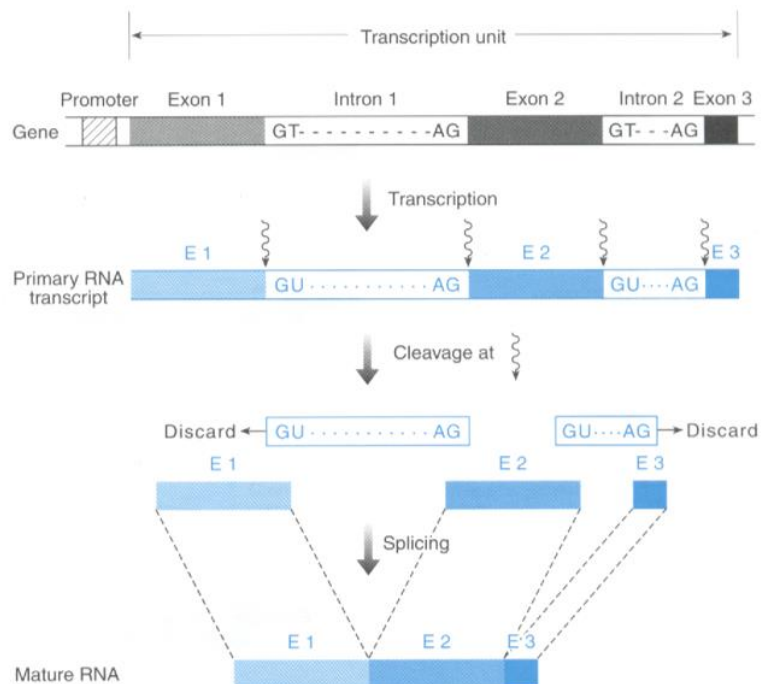
= het uitsplitsen van de intronen uit het primaire RNA transcript

Er staan vaste nucleotiden aan het begin van elk intron en exon

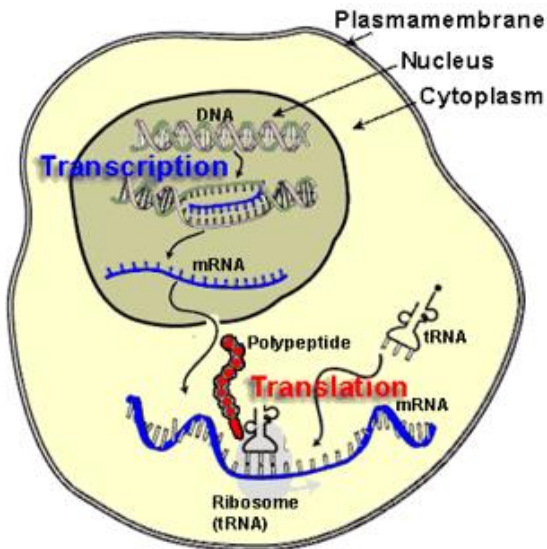
Elk intron begint met: GT (GU op RNA niveau)

Elk intron eindigt met: AG

Het mRNA bestaat dus uit verschillend exonen aan elkaar geplakt



### 3.3 TRANSLATIE: VAN mRNA NAAR EIWIT



De bouwstenen van een eiwit zijn aminozuren, er moet dus een lange keten aminozuren worden gemaakt bij translatie (deze aminozuren worden bepaald door de codons)

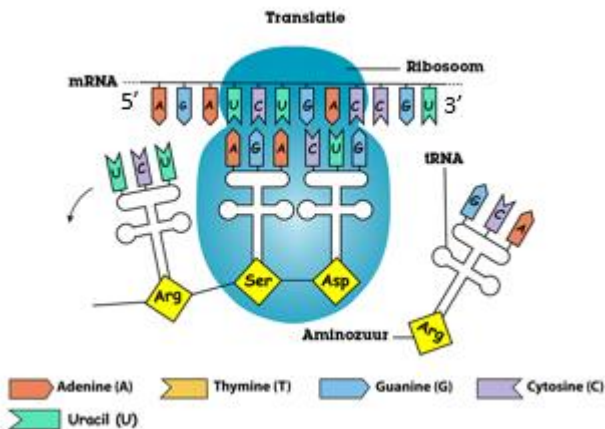
Waar? Aan de ribosomen, in het cytoplasma

Wat? De nucleotidenvolgorde van het mRNA wordt herkend, en de bijbehorende aminozuren worden aan elkaar gekoppeld tot een eiwit

Translatie grijpt dus plaats aan de ribosomen

Ribosoom bestaat uit 1/3<sup>de</sup> uit een groot eiwitcomplex en voor 2/3<sup>de</sup> uit ribosomaal RNA.

⇒ Er zijn ongeveer 10 miljoen ribosomen aanwezig in één cel. Dat is nodig om op een efficiënte manier de eiwitten te maken. Ze zijn ongeveer 20sec – een paarminuten om een mRNA te vertalen in aminozuren



mRNA gaat binden op de ribosomen. Dit mRNA wordt in de **5' naar 3' richting** gelezen door de ribosomen

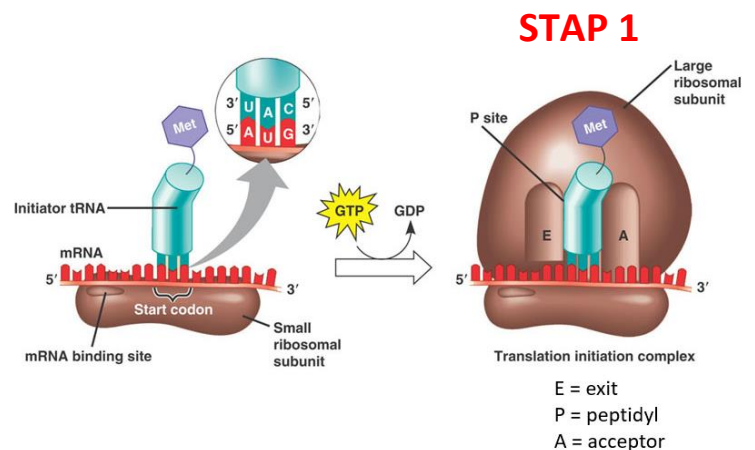
Per codon (3 letters) wordt een aminozuur ingebouwd aan het carboxyterminaal uiteinde van de groeiende eiwitten

#### Initiatie van translatie

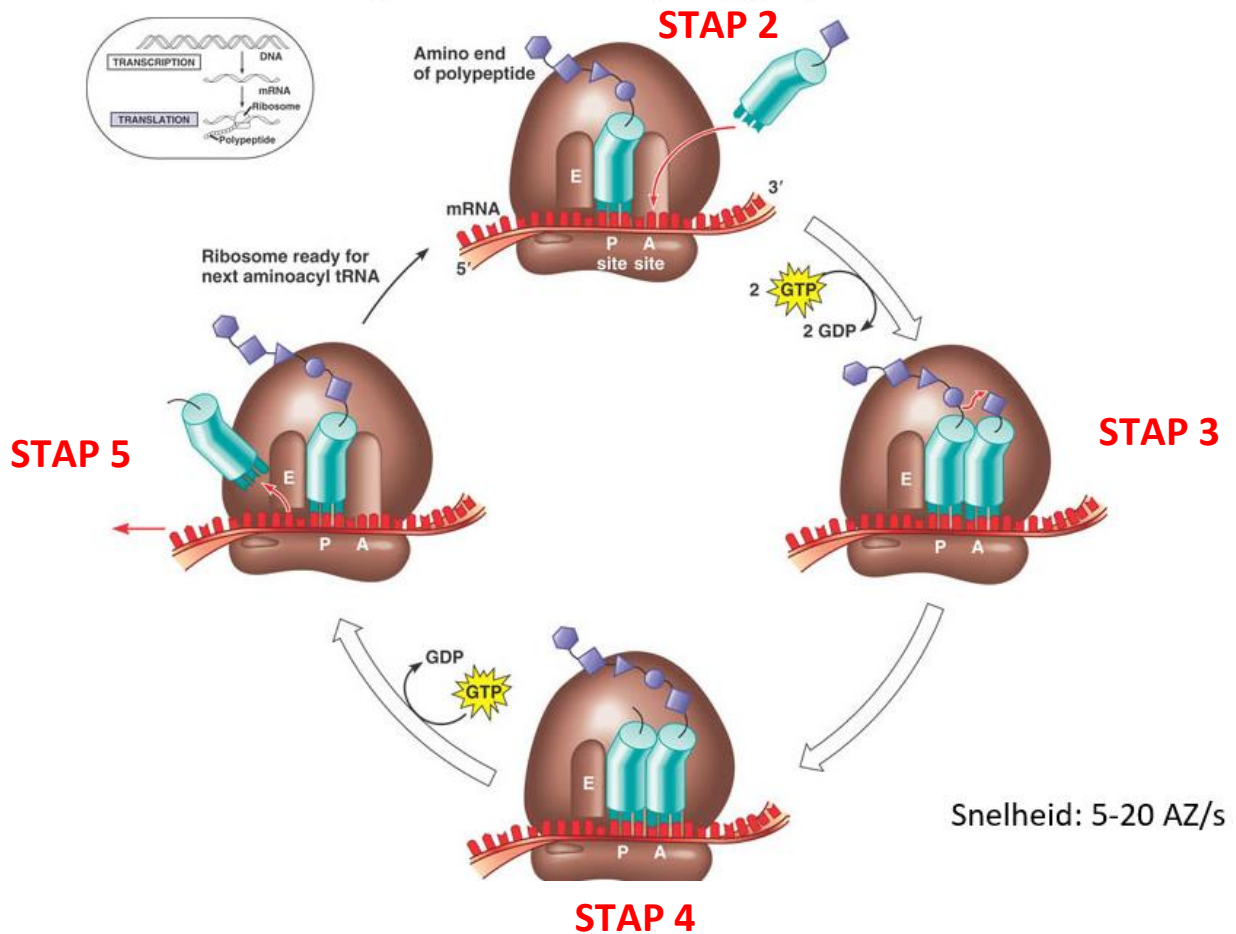
Op een bepaald moment moet de translatie starten

Start aan het startcodon: AUG (op dna-niveau ATG)

Initiator transfer RNA gaat binden op het startcodon, deze bevat een bepaald aminozuur



## Elongatie van de polypeptideketen



Aanmaak van de aminozuurketen is een volcontinue proces:

**Stap 1:** eerste binding tRNA (blauw) met een aminozuur op de P-site

**Stap 2:** nieuw tRNA komt aan op A-site met een aminozuur

**Stap 3:** de aminozuurketen op de P-site wordt overgebracht naar het tRNA op de A-site

**Stap 4:** het nieuwe tRNA op de A-site bevat de hele aminozuurketen

**Stap 5:** het proces schuift op, het tRNA zonder aminozuurketen gaat naar de E-site en wordt verworpen. Het tRNA met de verlengde aminozuurketen gaat naar de P-site

**Stap 6:** er komt een nieuw tRNA aangevlogen met een aminozuur

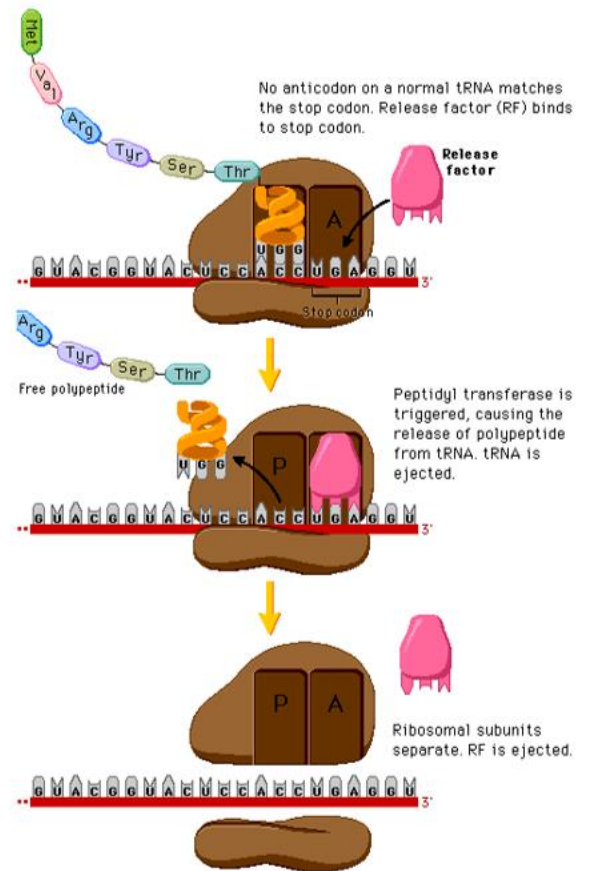
Zo blijft het proces continue doorgaan en ontstaat er een steeds groeiende **polypeptide keten** => nog geen eiwitten

## Terminatie van translatie

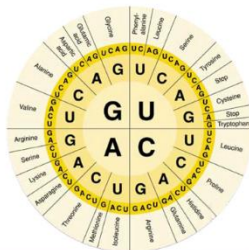
De moment wanneer de translatiemachinerie een stopcodon tegenkomt, weten ze dat de translatie moet stoppen. Er gaat op de A-site een release factor gebonden worden, het stopcodon zal loslaten en er gaat geen verder proces meer door. De ribosomale subunits zullen loslaten van het mRNA

Een stopcodon kan 3 verschillende vormen aannemen:

- UAA
- UAG
- UGA



## De genetische code



Abbreviations for amino acids:		
ala (A)	alanine	leu (L)
arg (R)	arginine	lys (K)
asn (N)	asparagine	met (M)
asp (D)	aspartic acid	phe (F)
cys (C)	cysteine	pro (P)
gln (Q)	glutamine	ser (S)
glu (E)	glutamic acid	thr (T)
gly (G)	glycine	trp (W)
his (H)	histidine	tyr (Y)
ile (I)	isoleucine	val (V)
Other abbreviation:	stop	termination codon

Het genetische alfabet telt 4 letters (A, T/U, G, C)

In totaal zijn er dus  $4^3$  mogelijke codons, maar er zijn maar 20 soorten aminozuren

'the genetic code is degenerate' => er zijn meer mogelijkheden, samenstellingen van codons dan dat er aminozuren zijn

## Posttranslationele modificaties van het eiwit

Na translatie is het eiwit nog niet helemaal af! De polypeptide keten is dus geen volwaardig eiwit

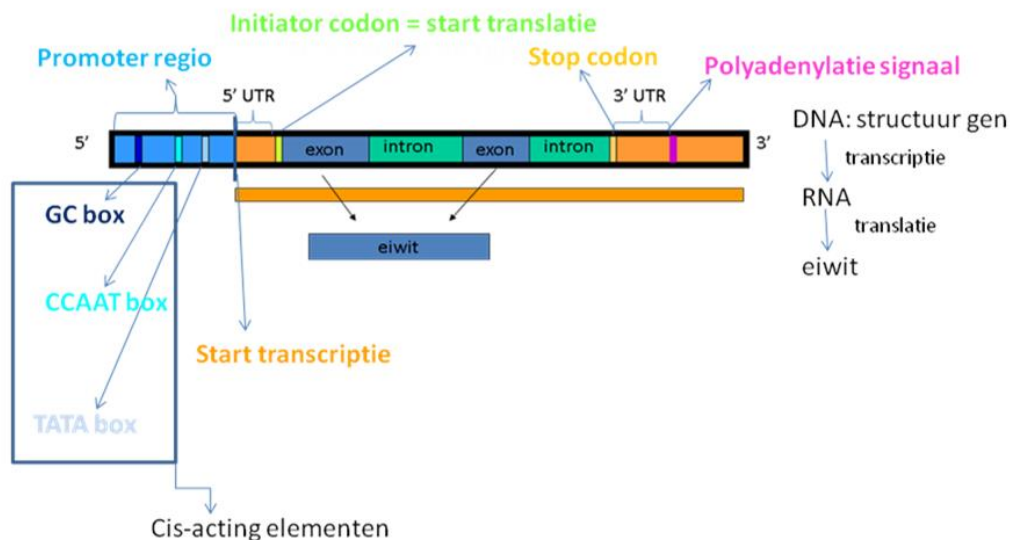
- 1) Het moet nog gemodificeerd, aangepast, gevouwen of opgeslagen worden in het endoplasmatisch reticulum
- 2) Daarna kan het eiwit getransporteerd worden naar het Golgi-systeem en wordt daar verder gemodificeerd, opgeslagen of getransporteerd



Mogelijke modificaties:

- Vorming van een driedimensionale structuur
- Associatie met andere polypeptideketens
- Toevoegen van suikers
- Klieving van het eiwit

Overzicht van de elementen uit een gen die belangrijk zijn bij translatie en transcriptie



#### 4. HET HUMANE GENOOM

In elke cel: 3 miljard basenparen (6 miljard nucleotiden) en 22 000 genen

- Een gen is gemiddeld 3000 basenparen
- Van 50% van deze genen is de functie onbekend

Het grootste chromosoom 1 telt ongeveer 250 megabasen

Het kleinste chromosoom 22 telt ongeveer 50 megabasen

Die 22 000 genen is slechts 5% van ons genetisch materiaal

- 1,5% exonen
- 3,5% intronen

De andere 95% = 'junk' (afval) DNA

- Deel van dit DNA bestaat uit 'repeats' => ideaal voor crossing over, zodat individuen niet identiek op elkaar gelijken

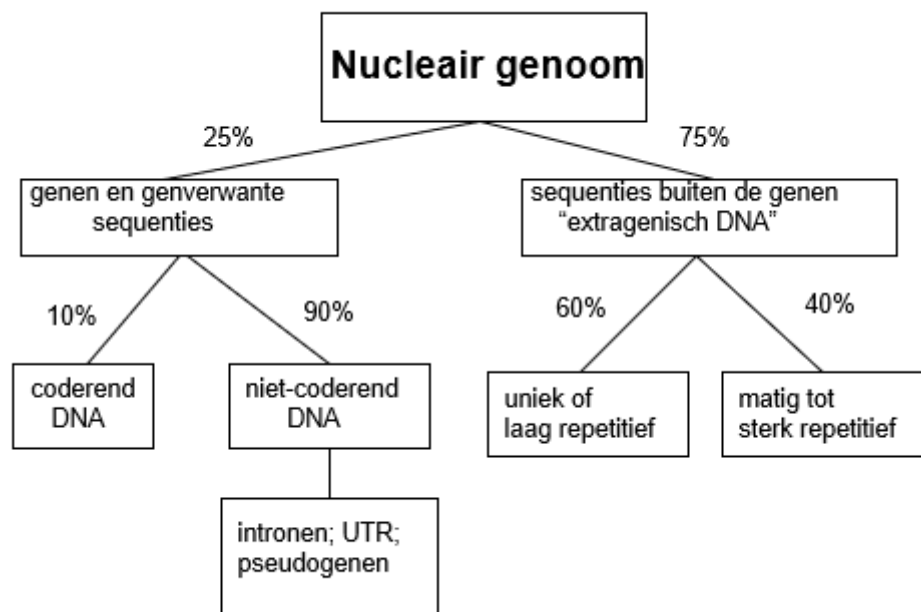
Lage variabiliteit tussen het menselijke genoom: individuen zijn voor 99,8% identiek

- Variatie is op 10 miljoen plaatsen mogelijk
- gemiddeld zijn er 6 miljoen verschillen tussen 2 individuen
- Chimpansees voor 98% gelijk met ons genoom
- Muizen voor 70% identiek genoom

Polymorfismen/neutrale varianten= de meerderheid van de variaties in de genomen leiden niet tot een ziekte, ze zorgen ervoor dat we uniek zijn

De organisatie van ons genoom zegt niets over de complexiteit van een organisme

- Mens heeft relatief weinig genen ( 22 000) maar toch een complexe structuur van het genoom
- Muizen en planten hebben meer genen dan mensen!



#### Variaties in het genoom bepalen normale kenmerken

- Uiterlijke verschillen
- Mannen groter dan vrouwen

#### Variaties in genoom kunnen ziekten veroorzaken

- Eenvoudige ziektes; één fout in één gen gaat gepaard met één ziekte → goede genetische test beschikbaar  
⇒ Bv: albinisme, mucoviscidose
- Aandoeningen waarvan sommigen geassocieerd zijn met genetische factoren  
⇒ Bv: dementie, Parkinson, gespleten lip/verhemelte
- Aandoeningen waar we als genetici niet veel over weten → zijn juist de meest frequente aandoeningen → geen genetische test beschikbaar  
⇒ Bv: ADHD, schizofrenie, obesitas

# Les 5: Deel 1 - varianten in het humane genoom

## 1. PATHOGENE VS NIET- ZIEKTEVEROORZAKENDE VARIANT

### Pathogene variant:

- is een verandering in het DNA die bijdraagt aan het ontstaan van een ziekte (= pathogenese)
- is een verandering in het DNA die leidt tot (g)een veranderd eiwit met (g)een andere functie
- Germinaal (kiembaanvariant → aanwezig in alle cellen + doorgegeven) VS somatisch (in beperkt aantal cellen + niet doorgegeven)

### Niet-ziekte veroorzakende variant:

- Normale variaties die niet geassocieerd zijn met een fenotype

## 2. CLASSIFICATIE VAN VARIANTEN – IN DE EXONEN

Welke varianten komen voor in ons genoom?

### 2.1 SUBSTITUTIES

= één nucleotide (letter) wordt vervangen door een andere nucleotide (letter)

Transities (purine → purine; pyrimidine → pyrimidine) Bv: A => G



Transversie (purine → pyrimidine; pyrimidine → purine) Bv : A => T

Substituties in de exonen op eiwitniveau

#### 1) Missense

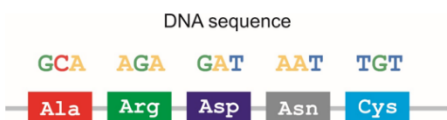
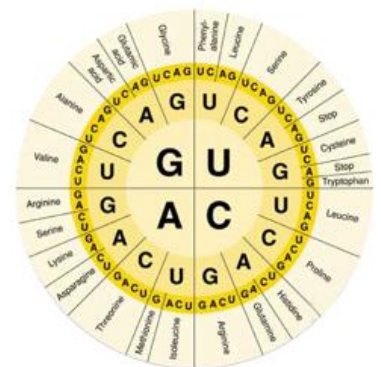
Normaal: TAT TGG CGA ATG

Variant: CAT TGG CG ATG

=> TAT (=UAU) = tyrosine

=> CAT (=CAU) = histidine

Er wordt een ander aminozuur gevormd



protein



Kan ervoor zorgen dat je aminozuur op een andere manier opvouwt



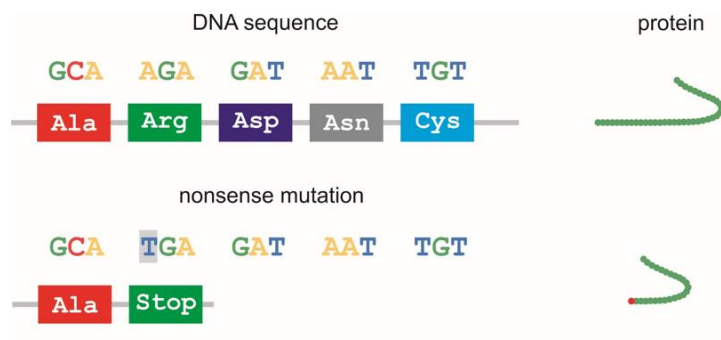
## 2) Nonsense

Normaal: TAT TGG **CGA** ATG

Variant: TAT TGG **TGA** ATG

=> TGA = stopcodon

De translatie stopt vroeger waardoor we een verkort eiwit krijgen, deze zal vaak zijn functie niet uitvoeren of wordt zelfs niet aangemaakt



## 3) Silent

= het laatste nucleotide van het eerste codon wordt gewijzigd

Normaal: TAT TGG CGA ATG

Variant: TAC TGG CGA ATG

=> TAT = tyrosine } ze geven hetzelfde aminozuur, er  
=> TAC = tyrosine } is netto niets veranderd

### Substituties in de intronen (vlak bij de coderende exonen)

De posities vlak aan het begin en einde van een intron zijn belangrijk voor een goede splicing van de exonen

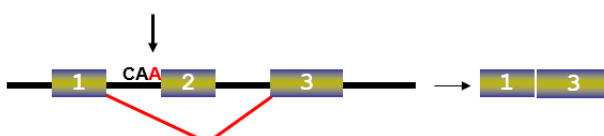
Exon skipping

**normaal**



Door de substitutie herkent de splicing-machinerie de plaats niet waar het intron eindigt waardoor hij gewoon verder gaat naar het volgende intron

**mutant**



Er wordt een exon mee uitgewipt

Intronen zijn dus belangrijk voor een correcte splicing

## 2.2 DELETIES/INSERTIES

### 1) Frameshift (out of frame)

= een deletie/insertie van een aantal nucleotiden dat GEEN veelvoud is van 3 waardoor een *verschuiving* van het leesraam optreedt. Dit leidt bijna altijd tot een vervroegd stopcodon.

Normaal: TAT TGG CGA **ATG ACC**

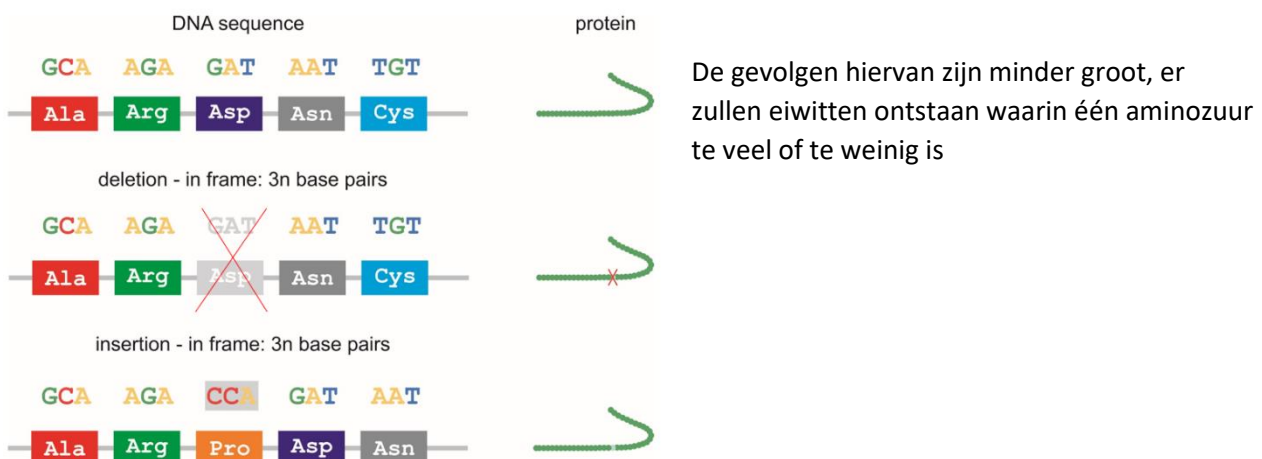
Variant: TAT TGG CGA **TGA CCT**

=> TGA = vervroegd stopcodon



### 2) In frame

= een deletie/insertie van een aantal nucleotiden dat WEL een veelvoud is van 3



Alle substituties, deleties en inserties zijn **stabiele mutaties** en worden op dezelfde manier doorgegeven aan de volgende generatie.

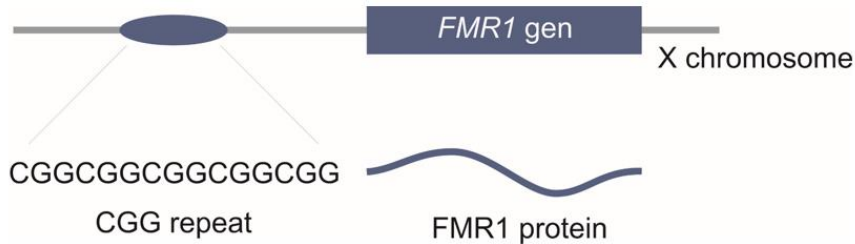
## 2.3 TRIPLETREPEAT EXPANSIES

Triplet repeats zijn herhalingen die opgebouwd zijn uit 3 nucleotiden (letters)

- ⇒ Zijn heel vaak dynamische varianten: **onstabiel** doorgegeven
- ⇒ WAAR: buiten de coderende functie

Triplet repeat expansies bij normaal persoon: 5-35

- ⇒ > 35 triplet repeats zal het gepaard gaan met een aandoening
- ⇒ Anticipatie: ernst neemt toe en de aanvangsleeftijd af in opeenvolgende generaties

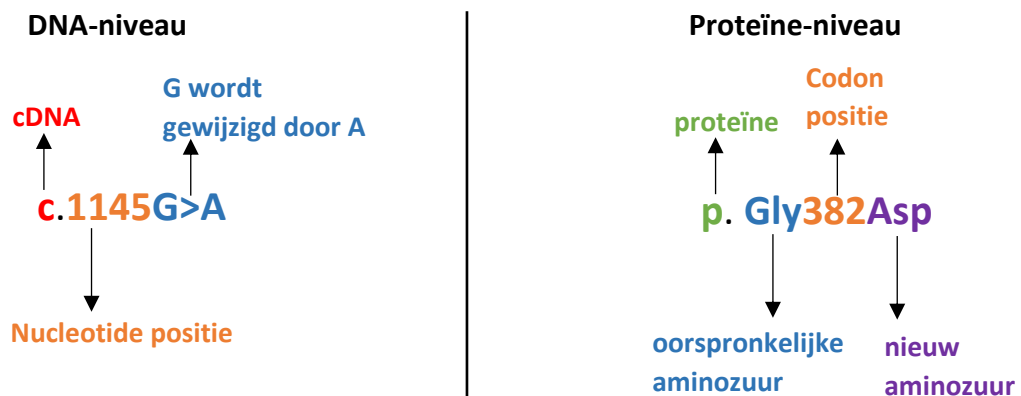


## 3. BENOEMEN VAN VARIANTEN

We moeten varianten op een universele manier benoemen

We kunnen ze benoemen op 2 niveaus:

- cDNA niveau
- Proteïne niveau (eiwitniveau)



Nummering in de exonen (zie foto onder)

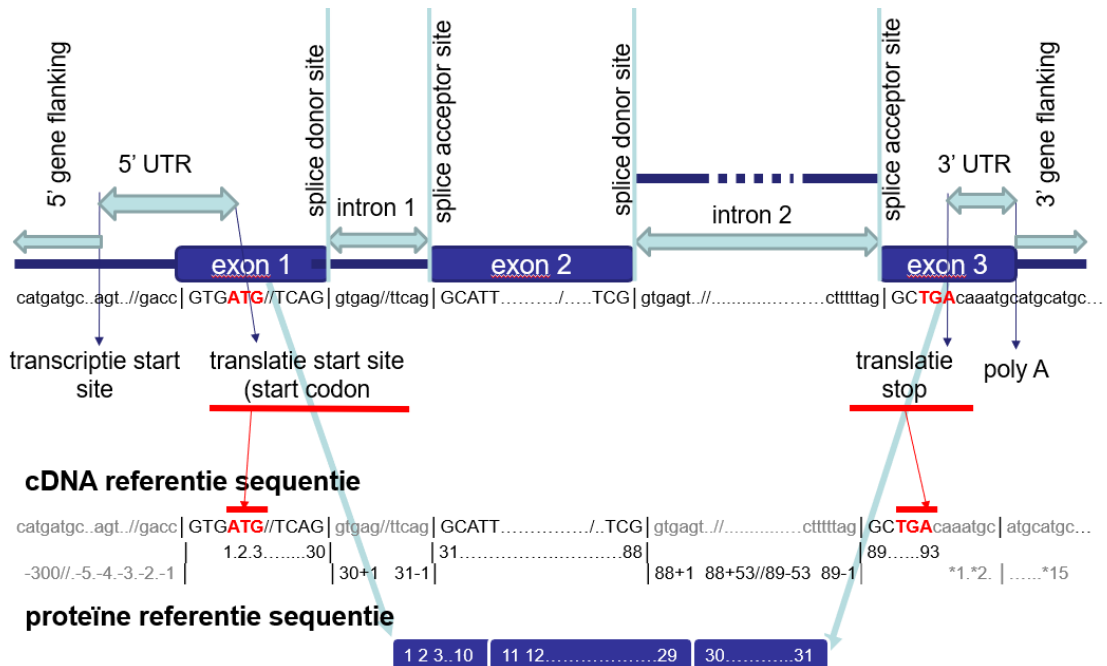
We zien ons **startcodon** en **stopcodon**. We starten onze nummering bij de A van het startcodon, zo gaan we verder blijven nummeren tot het laatste nucleotide van het eerste exon (bv: 30)

Nucleotide 31 wordt NIET het eerste nucleotide van intron 1 maar is de eerste nucleotide van exon 2. Het einde van exon 2 is nucleotide 88, nucleotide 89 zal het eerste nucleotide op exon 3 zijn (G).

## Nummering in de intronen

Het laatste nucleotide van exon 1 is nucleotide 30 => het eerste nucleotide van intron 1 zal **30+1** zijn. Zo gaan we door tot aan het midden, dan moeten we veranderen. Het laatste nucleotide van intron 1 noemt **31-1** (G), hetgeen daarvoor ligt **31-2** (A)...

Het tellen van de aminozuren begint bij het startcodon ATG en loopt door tot het stopcodon TGA



Type	cDNA	proteïne
<u>substitutie</u>	c.78G>T	
	c.88+2T>G <b>2<sup>de</sup> nucleotide van een intron</b>	p.Trp26Cys
	c.89-1G>T <b>Laatste nucleotide van intron</b>	p.Trp26Ter
<u>deletie</u>	Frameshift	Frameshift
	c.13del	p.Arg4fs
	c.13_16del <b>Deletie 13 t.e.m. 16</b>	
<u>duplicatie</u>	In frame	In frame
	c.12_14del	p.Gly4del <b>Deletie aminozuur glycine</b>
	c.12_20del	p.Gly4_Gln6del
<u>insertie</u>	c.13dupT	p.Gly4dup
	c.92_94dupGAC	p.Gly4_Gln6dup
<u>recessieve aandoening</u>	c.[76C>T];[87G>A] c.[76C>T];[=]	p.[Trp13Ter];[Cys28Arg] p.[Trp13Ter];[=]

# Deel 2 - functionele effecten van varianten

## 1. EFFECTEN VAN VARIANTEN

### 1.1 LOSS OF FUNCTION

= inactiverende mutatie/variant: het genproduct heeft geen of verminderde functie; zijn vaak variaties die leiden tot een vervroegd stopcodon (nonsense, frameshift,)

⇒ kan zowel een kwalitatief als kwantitatief effect geven

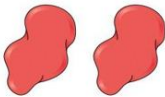




**Haploinsufficiëntie** = wanneer verlies van 50% van het eiwit niet meer voldoende is voor een normale functie en leidt tot ziekte

### 1.2 GAIN OF FUNCTION

= activerende mutatie/variantie: het genproduct leidt tot een toename van de normale eiwit functie/activiteit; vaak missense varianten, triplet repeat expansies

### 1.3 DOMINANT NEGATIEF EFFECT

= het mutante genproduct/eiwit, afkomstig van een heterozygote mutatie, blokkeert de werking van het normale eiwit, afgeschreven van het andere allel. Vooral bij eiwitten die multimeren vormen

		Haploinsufficiency	Dominant negative	Phenotype	
2 normale kopijen	+/+	 2 "doses" of product	 Dimer	Wild type	→ We hebben 2 normale kopijen die netjes op elkaar gaan binden
2 mutante kopijen	M/M	0 "dose"		Mutant	→ Bij 2 mutante kopijen zullen we in het geval van haploinsufficiëntie geen eiwitten aanmaken. Bij het DN effect zijn de eiwitten krom maar passen nog in elkaar
1 wild type + 1 mutante kopij	+/M	 1 "dose" (inadequate)		Mutant	→ Bij haploinsufficiëntie ontstaat 1 normale kopij. Voor het DN effect je mutant eiwit zal krom worden waardoor het normale eiwit er niet goed op kan binden en zijn functie beperkt wordt

Haploinsufficiëntie VS dominant negatief effect : osteogenesis imperfecte (brittle bone disease)

Kinderen komen het ziekenhuis binnen met botbreuken en blauwe plekken. Er zijn verschillende types:

- Haploinsufficiëntie leidt tot een matige aandoening van de ziekte: je hebt minder bouwstenen om een bot te maken, er wordt een minder stevige structuur gemaakt
- Dominant negatief effect leidt tot een ernstige aandoening: de bouwstenen passen niet goed in elkaar

Pleiotropsime = verschillende allelen van een gen leiden tot verschillende fenotypes



## 2. MONOGENISCHE AANDOENINGEN EN MENDELIAANSE OVERERVING

### Historiek Mendeliaanse overerving

Afkomstig van Gregor Medel (= vader van de genetica)

- ⇒ Heeft principes van de erfelijkheid afgeleid uit experimenten met erwten
- ⇒ Wetten van Mendel

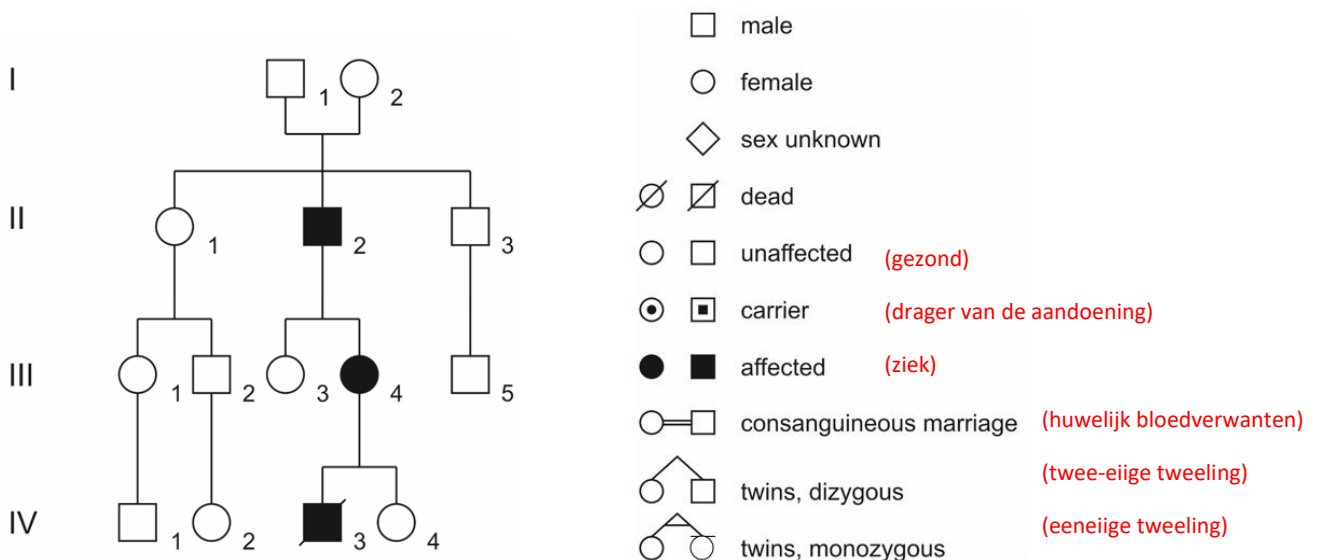
### Monogenische aandoeningen

= genetische aandoeningen als gevolg van een defect in één gen

Deze aandoeningen kennen in de regel een Mendeliaanse overerving:

- Autosomaal dominant
- Autosomaal recessief
- X-gebonden dominant
- X-gebonden recessief
- Y-gebonden

Het eerste wat we doen is de **stamboom** van een patiënt tekenen



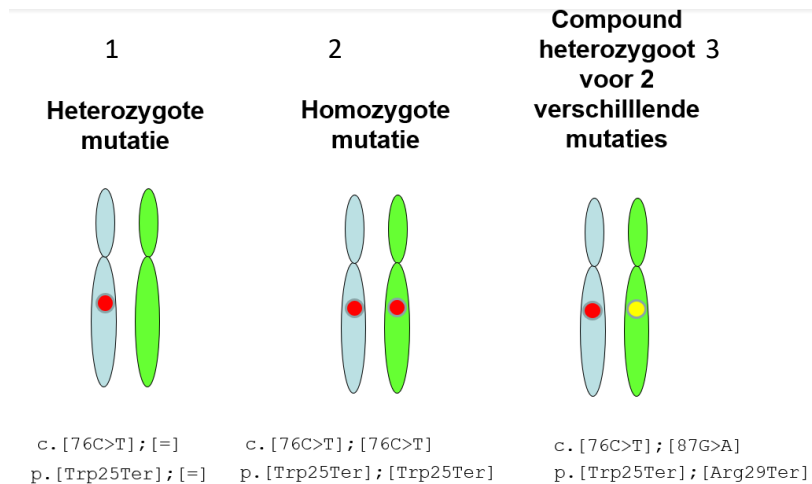
We willen uit een stamboom informatie halen:

- De verwantschappen
  - ❖ *Eerstegraadsverwant*: je kinderen, ouders en broers/zussen (je deelt 50% genetisch materiaal)
  - ❖ *Tweedegraadsverwant*: kinderen van je broers en zussen, broers en zussen van ouders en grootouders (je deelt 25% van genetisch materiaal)
  - ❖ *Derdegraads verwant*: kinderen van de nonkels en tantes (je deelt 12,5%)
- Aangetast/niet aangetast
- Proband (= de persoon die als uitgangspunt gebruikt wordt)

## Heterozygoot VS homozygoot

Voor elk gen op een autosoom heeft elk individu 2 exemplaren (allelen)

- Homozygoot: de 2 allelen zijn identiek
- Heterozygoot: de 2 allelen zijn verschillend



- 1) Het ene chromosoom heeft een variant, bij het andere chromosoom is er niets aan de hand
- 2) Op beide allelen van de chromosomen is dezelfde variant aanwezig
- 3) Op beide allelen van de chromosomen is een verschillende variant aanwezig (=compound)

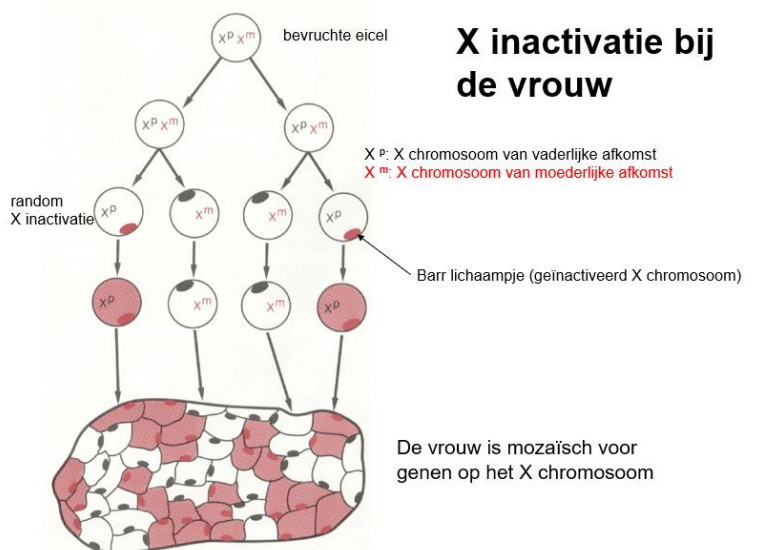
- ⇒ Elke man is HEMIZYGOOT voor genen op het X-chromosoom (hij heeft maar één X-chromosoom)
- ⇒ Elke vrouw heeft 2 allelen voor een gen op het X-chromosoom MAAR in elke cel wordt één X-chromosoom geïnactiveerd (= Lyon hypothese)

## Lyon hypothese (lyonisatie)

- Het condenserende X chromosoom is genetisch inactief (microscopisch: Barr lichaampje in de interfase)
- De X-inactivatie vindt vroegtijdig plaats in de embryogenese: +/- 4 dagen na de bevruchting.
- De X-inactivatie gebeurt at random (50% van de gevallen inactivatie vaderlijk X-chromosoom, andere 50% moederlijk X-chromosoom)

Soms niet random (skewed): kan een beschermingsmechanisme zijn. Stel de vader heeft een pathogene variant op het X chromosoom dan kan de natuur kiezen de vaderlijke X-chromosoom te inactiveren.

Het sterk gecondenseerde Barr lichaampje zorgt ervoor dat het inactief X-chromosoom later zal klaar zijn in de replicatie van de mitose



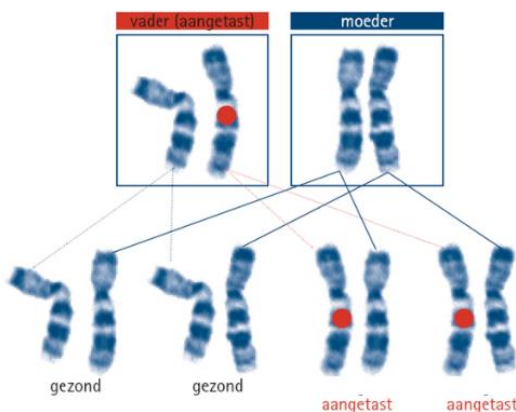
Er zijn 5 Mendeliaanse overervingspatronen:

## 2.1 AUTOSOMAAL OF NIET-GESLACHTSgeboden Aandoeningen

### Autosomaal dominant VS autosomaal recessief

Een aandoening is **dominant** wanneer het ziektebeeld tot uitkomst komt zodra *één van beide allelen afwijkend* is

- Geeft een fenotype in een heterozygote vorm, dus bij een persoon die zowel een abnormaal als een normaal allel draagt
- Seks ratio: gelijk aantal mannen en vrouwen
- Verticale transmissie: de aandoening is aanwezig in alle generaties
- Herhalingsrisico 50%
- Voorbeelden: ziekte van Huntington, ziekte van Steinert

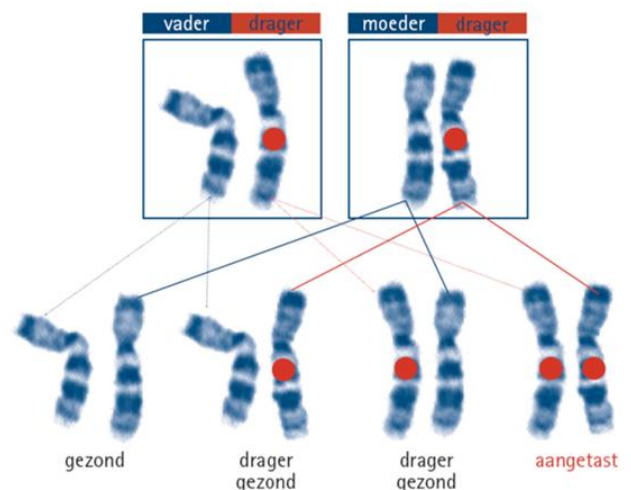


Het betekent niet dat als je 4 kinderen hebt, dat 2 gezond zullen zijn en 2 niet-gezond

Bij elke geboorte is er 50% kans op een kind met de aandoening

Een aandoening is **recessief** wanneer het ziektebeeld tot uitkomst komt enkel wanneer *beide allelen afwijkend* zijn

- Geeft alleen een fenotype in homozygote vorm of compound heterozygote vorm
- Heterozygoten voor een recessieve variatie vertonen geen ziekte maar zijn wel *drager* van de aandoening
- Seks ratio: gelijk aantal mannen en vrouwen
- Horizontale presentatie: kenmerk kan aanwezig zijn bij *siblings* maar meestal niet in de vroegere generaties
- Vooral in consanguin huwelijk
- Herhalingsrisico: 25%
- Voorbeeld: mucoviscidose



## Mucoviscidose

Mucus = slijm; viscidose = kleverig (=> taaislijmziekte)

= een multisystemische aandoening leidend tot insufficiëntie van ademhalings- en verteringsfuncties

- Diagnose wordt gesteld door zweettest: ze hebben overdreven zoutverlies in de secreties van de zweetklieren
- Meest ernstige gevolg: taaie slijmen door onvoldoende hydratatie, kunnen moeilijk opgehoest worden waardoor ze kunnen infecteren

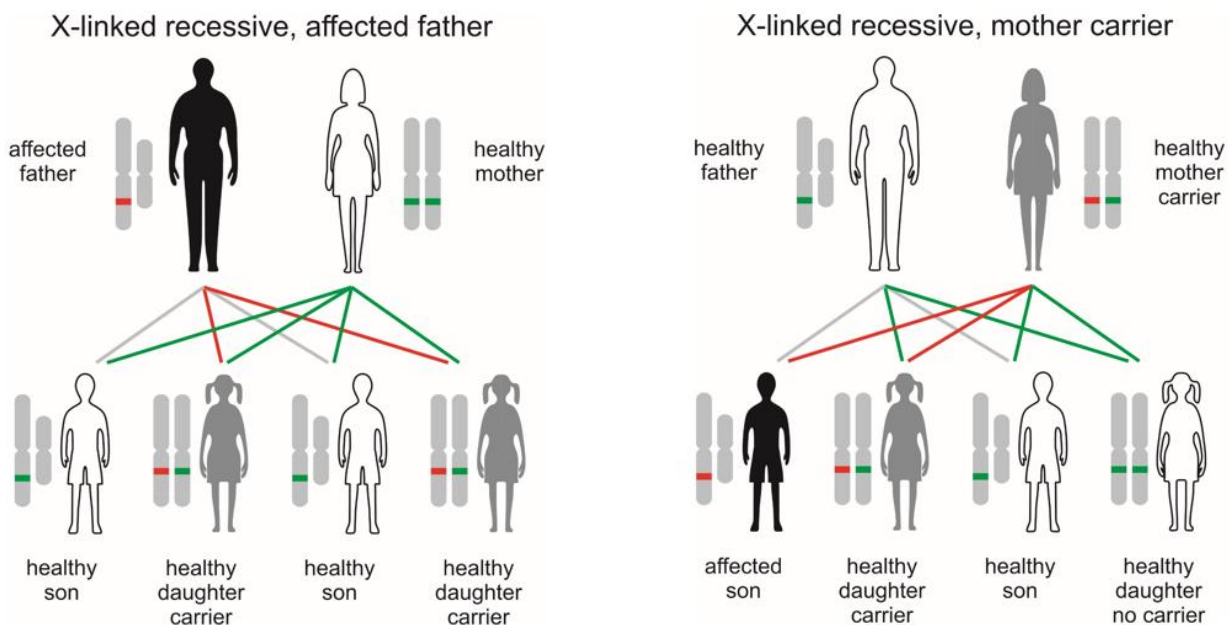
Ziektefrequentie is populatie afhankelijk! Vooral bij caucasische origine (1/2500)

⇒ Ziekte veroorzaakt door mutaties in CFTR gen

## 2.2 GELACHTSGEBONDEN AANDOENINGEN

### X-gebonden recessief

- Seks ratio: gewoonlijk enkel mannen met aandoening
- **Maternele** transmissie: aangedane mannen zijn verwant via de vrouwelijke lijn
- Aangedane vader: transmissie naar al zijn dochters (meestal drager door gezond X chromosoom moeder), geen aangedane zonen
- Moeder drager: ½ zonen aangedaan (ziekte tot uiting), ½ dochters aangedaan (ziekte niet tot uiting, drager)
- Herhalingsrisico: afhankelijk van het ouderlijk genotype
  - Vader aangedaan: enkel dochters at risk
  - Moeder aangedaan: 50% risico voor zonen, 50% risico dochters drager
- Voorbeelden: hemofilie, fragile X syndroom, (rood-groen) kleurenblindheid



## Hemofilie B (= royal disease)

= bloedstollingsziekte bij de Britse royale familie

Mannen hebben de aandoening en zijn verwant aan de moederlijke dragers

## Duchenne musculaire dystrofie

DMD/BMD = Duchenne en Becker musculaire dystrofie

Progressieve spierziekte (wordt erger naarmate je ouder wordt)

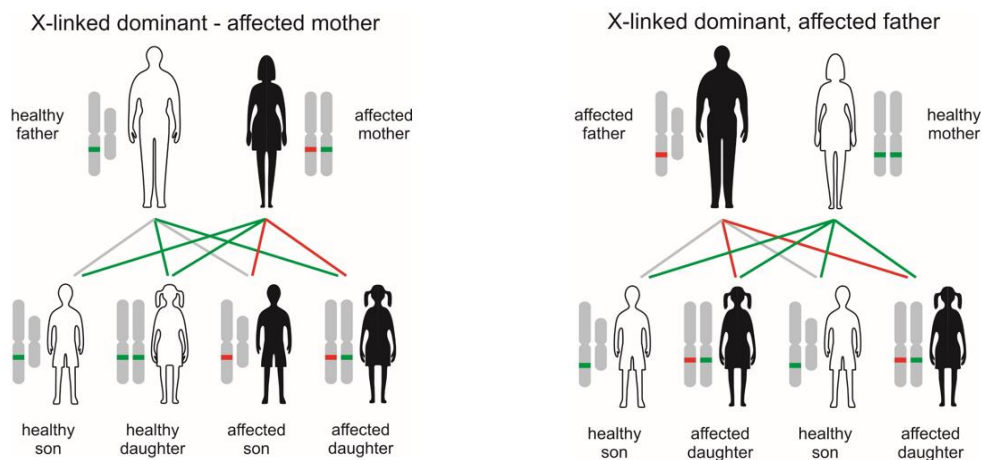
- Aanvang vroeger kindertijd, snel progressief, patiënten rolstoel gebonden rond 12 jaar
- Oorzaak: mutatie/variant in het DMD gen

Fenotype afhankelijk van de expressie genproduct dystrofie (genotype-fenotype correlatie)

- DMD: ernstige vorm veroorzaakt door frameshift of nonsense mutaties: afgebroken eiwitten
  - BMD: mildere vorm veroorzaakt door in-framemutaties: korter eiwit
- ⇒ **Haploinsufficiëntie**: te weinig van het eiwit (DMD) krijg je een ernstiger beeld dan een eiwit dat een beetje korter is door verdwenen eiwitten (BMD)

## X-gebonden dominant

- Sex ratio: meer vrouwen dan mannen aangedaan (lethaal voor mannen, worden niet geboren)
  - o Aangedane moeders: transmissie  $\frac{1}{2}$  naar zonen en dochters
  - o Aangedane vaders: transmissie enkel naar dochters
- Zeldzaam
- Voorbeeld: Rett syndroom



## Rett syndroom

Zeldzame aandoening die voornamelijk voorkomt bij vrouwen

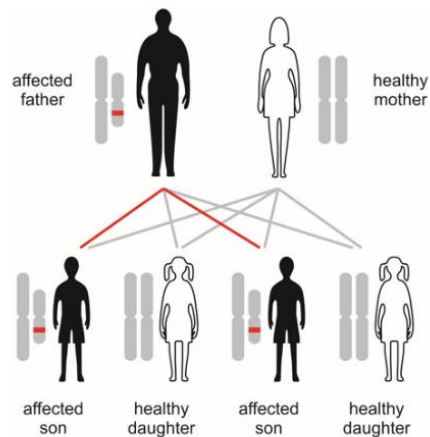
Typische tekenen:

- Kinderen evolueren de eerst 6 maand normaal
- Daarna; stereotiepe handbewegingen, epilepsie, autistiforme kenmerken,...

Oorzaak: mutaties in het MECP2 gen

## Y-gebonden

- Dominant: fenotype in hemizygoot (mannen hebben één Y-chromosoom)
- Seks ratio: enkel aangedane mannen
- Paternele transmissie
- Zeldzaam



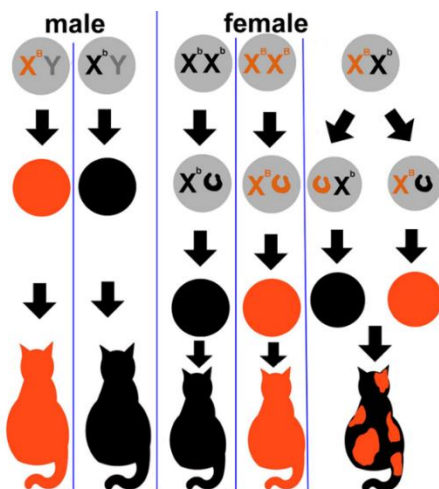
## **Geslachtsgebonden overerving: Calico kat**

X-chromosoom:

- Mannen: 1 kopie (XY)
- Vrouwen: 2 kopijen (XX)

Vrouwen hebben 1 inactief X chromosoom en zijn mozaïc voor het X chromosoom. Bij mensen is dit niet zichtbaar maar bij katten wel

⇒ kleur van de vacht wordt bepaald door een gen op het X-chromosoom



Een kater: hebben een X-chromosoom die ofwel voor bruin of voor zwart codeert => niet mozaïc

Vrouwelijke poes: op het ene chromosoom allel bruin op het andere allel zwart => random X-activatie => helft codeert voor zwart en andere voor zwart

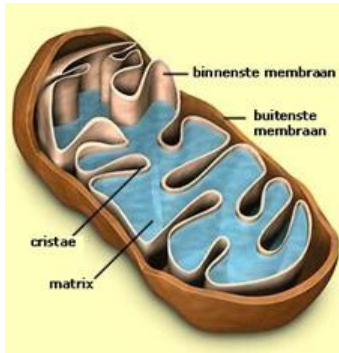
## Enkele begrippen

- **Locus heterogeniteit:** een ziekte of fenotype wordt veroorzaakt door mutaties op verschillende loci  
=> bv: erfelijke doofheid/blindheid
- **Allelische heterogeniteit:** vele verschillende ziekte veroorzakende allelen zijn mogelijk op één locus  
=> bv: mucoviscidose
- **Klinische/fenotypische heterogeniteit:** 2 of meer aandoeningen veroorzaakt door mutatie in één gen  
=> bv: Duchenne en Becker musculaire dystrofie (worden beiden veroorzaakt door mutaties in DMD gen)

# Les 6: mitochondriale aandoeningen, genetica en kanker

## 1. MITOCHONDRIALE AANDOENINGEN

### 1.1 WAT IS HET MITOCHONDRIMUM?



**WAT?** Mitochondrium zijn overblijfselen van bacteriën die zich in een menselijke cel genesteld hebben

**Symbiose:** twee organismen leven samen en hebben profijt van elkaar

**OPBOUW?** Bestaat uit een buitenste en binnenste membraan. Het binnenste is sterk opgevouwen, de oppervlakte er van kan heel groot worden. Daar binnenin zit een vloeibare substantie: de matrix

**FUNCTIE?** Het zijn de energiecentrales van onze cel, ze zorgen ervoor dat voedsel dat opgenomen wordt in een bruikbare vorm voor de cel wordt omgezet

Het aantal mitochondrium per cel hangt af van het celtype:

- meeste lichaamscellen: 100-10 000
- witte bloedcellen: 1000
- eicellen: 100 000
- spermacellen: slechts 100-en

=> Dus niet in: rode bloedcellen + terminaal gedifferentieerde huidcellen

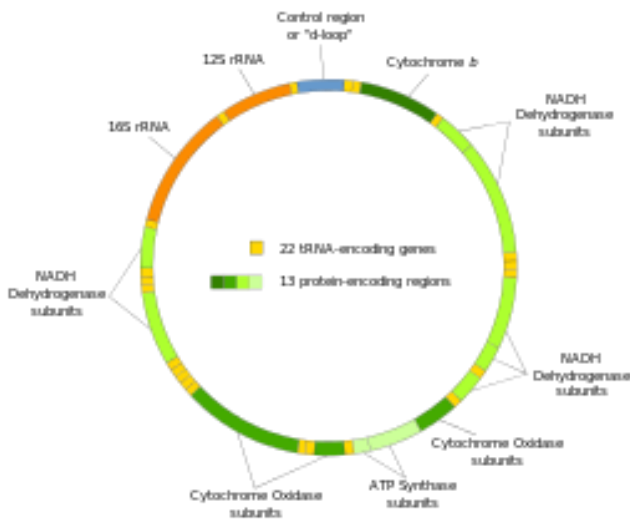
### 1.2 MITOCHONDRIAL DNA

Het mitochondrium bevat DNA!

	NUCLEAIR GENOOM	MITOCHONDRIAL GENOOM
GROOTTE	3200 MB	16,5 KB
AANTAL VERSCHILLENDE DNA-MOLECULEN	23 (bij XX) of 24 (bij XY): lineair	Één <b>circulaire</b> DNA molecule
TOTAAL AANTAL DNA MOLECULEN PER CEL	46 in de diploide (lichaams-) cellen MAAR variatie afhankelijk van de ploïdie (niet bij mensen)	Vaak duizenden
GEASSOCIEERDE EIWITTEN	Verschillende klassen van histonen en non histonen	Grotendeels vrij van proteïnes (niet beschermd door eiwitten)
AANTAL GENEN	22 000	37 genen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 vormen rRNA</li> <li>- 22 tRNA</li> <li>- 13 eiwitten belangrijk in de celademhaling</li> </ul>
GEN DENSITEIT (hoeveel genen dichtbij elkaar)	1/100 KB 1 gen op 100 000 van de baseparen	1 gen op 450 baseparen



## Structuur



Een dubbelstrengige cirkelvormige structuur

Geel: coderen voor tRNA => liggen verspreid en tussen andere genen in

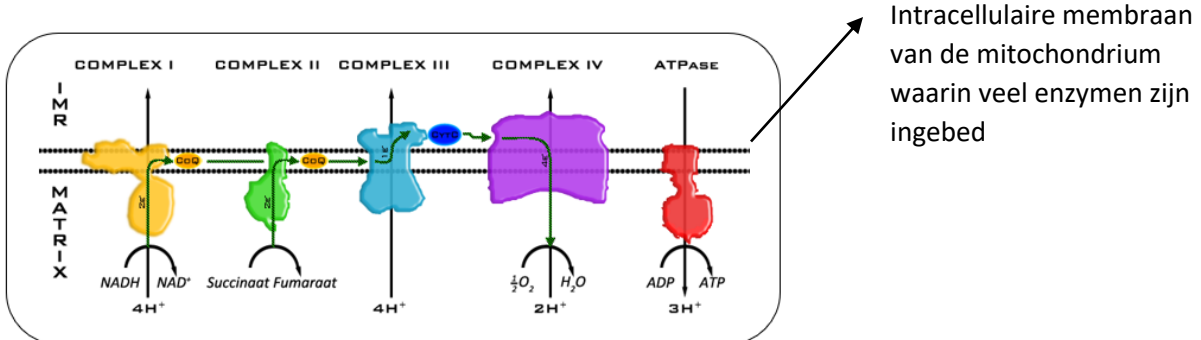
Oranje: 12S rRNA en 16S rRNA coderen voor de kleine en grote subunit van de ribosomen

Groen: de 13 genen die bijdragen tot de productie van enzymen die betrokken zijn bij de ademhaling

## Celademhaling – oxidatieve fosforylatie

= belangrijkste mechanisme van energieproductie die plaats vindt in de cel

+ speelt een rol in een geprogrammeerde celdood (**apoptose**)



1 glucose (voeding) → 32 ATP molecules

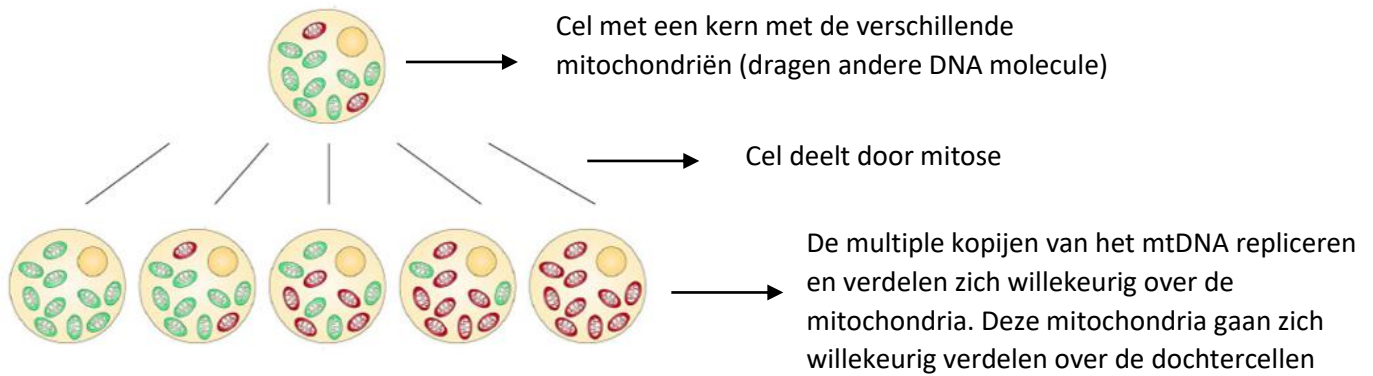
De cel neemt één glucose op deze moet door de oxidatieve fosforylatie naar 32 ATP-moleculen worden omgezet. Tijdens dit proces wordt er een zuurstofmolecule gebruikt en wordt er water geproduceerd

Mitochondriaal DNA kan verschillend coderen: ze kunnen verschillende genetische codes dragen

Mitochondriaal DNA muteert frequenter dan het nucleair DNA (10x zo veel)

- Door de oxidatieve fosforylatie ontstaan vrije zuurstof radicalen: zijn zeer agressief en maken fouten in het DNA
- Het mtDNA is niet omringd door eiwitten: externe invloeden brengen makkelijker schade toe

## Replicatieve segregatie



Je dochtercellen zullen dus NIET dezelfde samenstelling hebben dan de moedercel

## Homoplasmie en heteroplasmie

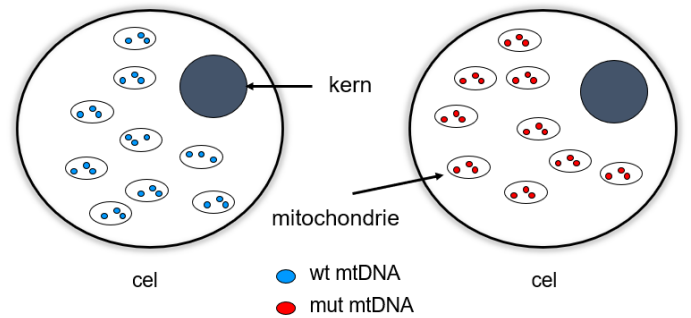
### **HOMOPLASMIE**

= Alle mitochondriën bevatten dezelfde mitochondriale DNA-moleculen

De hele cel draagt uitsluitend mitochondriën met wildtype DNA (draagt geen mutatie)

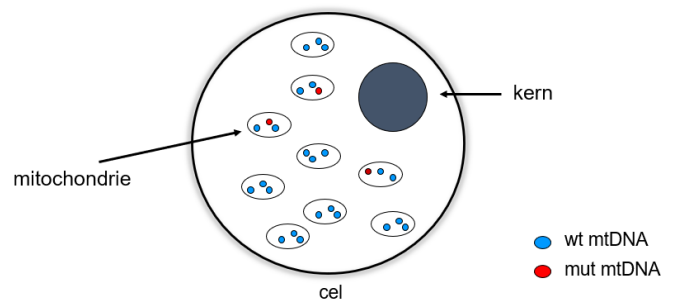
OF

De hele cel draagt enkel mitochondriën die een mutant mitochondriaal DNA molecule hebben



### **HETEROPLASMIE**

= De mitochondriën bevatten verschillende mtDNA moleculen



Hoe een patiënt een mitochondriale aandoening gaat hebben/net niet hebben is afhankelijk van de aard van de mutatie en de hoeveelheid van de mutante mtDNA moleculen die hij zal hebben per cel

## **1.3 MITOCHONDRIALE AANDOENINGEN**

Mitochondriale aandoeningen treffen vooral organen die veel energie nodig hebben, er kunnen zowel één of meerdere organen getroffen zijn

- Hersenen
- Ogen (netvlies)/oren (binnenoor)
- Nieren/hartspier

De graad en in welk orgaan de heteroplasmie voorkomt bepaalt de **fenotypische variabiliteit**

⇒ Door de fenotypische variabiliteit is het moeilijk om mitochondriale ziekten te identificeren, omdat het kan gaan van een vrij milde tot zware aantasting

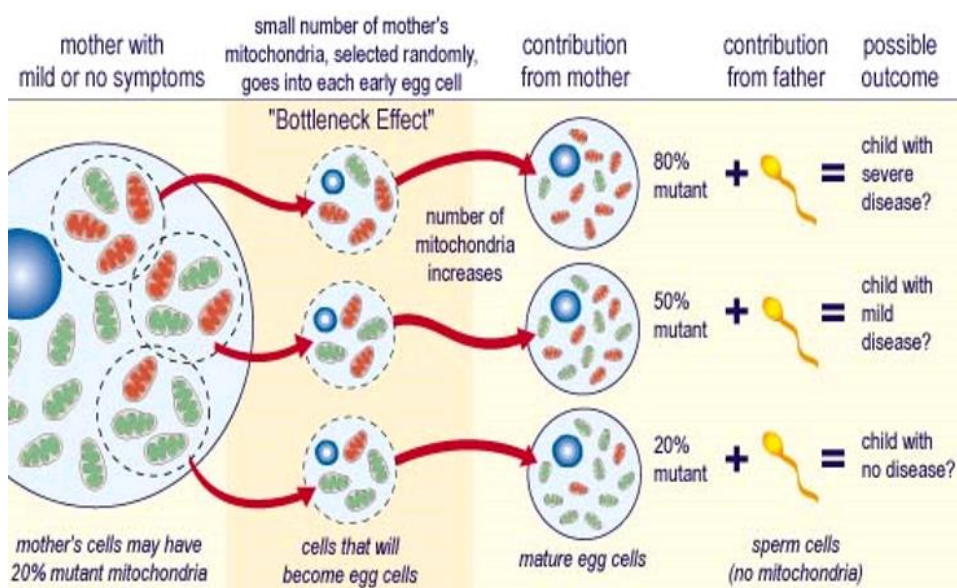
De symptomen kunnen aanwezig zijn bij de geboorte of kunnen je plots overvallen

⇒ Plotse blindheid

Incidentie: 1/5000

Moeilijke of zelfs onmogelijke behandeling: we kunnen de mitochondriën niet uitschakelen, zijn nodig voor de energieproductie

### Variabele expressie



De moedercel bevat 20% mutante mitochondria (ROOD)

**Bottleneck effect:** de mitochondriën en de mtDNA moleculen gaan random geselecteerd worden en komen terecht in de eicel

Spermcel brengt bijna geen mitochondriën met zich mee, het grootste deel v.d. mitochondriën is dus afkomstig van de eicel

De moeder heeft een mutatie van 20% maar heeft geen symptomen. Het is hierdoor zeer moeilijk om te voorspellen of de nakomelingen een aandoening gaan hebben en of deze een milde of zware symptomen zullen vertonen

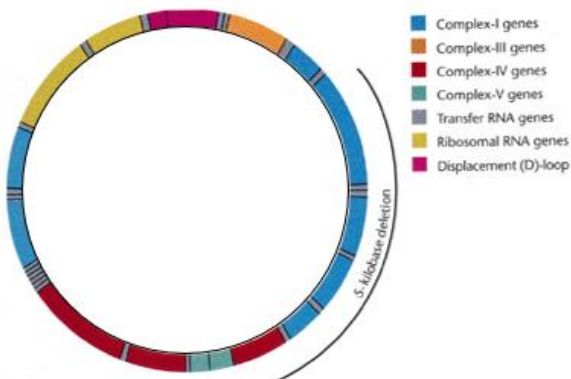
### 1.4 MITOCHONDRIALE DEFECTEN

3 verschillende types van defecten

- 1) Deleties of duplicaties
- 2) Missense mutaties in genen die coderen voor de oxidatieve fosforylatie
- 3) Puntmutaties in tRNA of rRNA genen

## Mitochondriaal deletie

### mtDNA deletion



Meestal een deletie van 5 KB groot (5000 lettertjes)

Meestal **sporadisch** defect: niet overgeërfd van de moeder

⇒ slechts 5% gevolg van maternale transmissie

Aandoeningen:

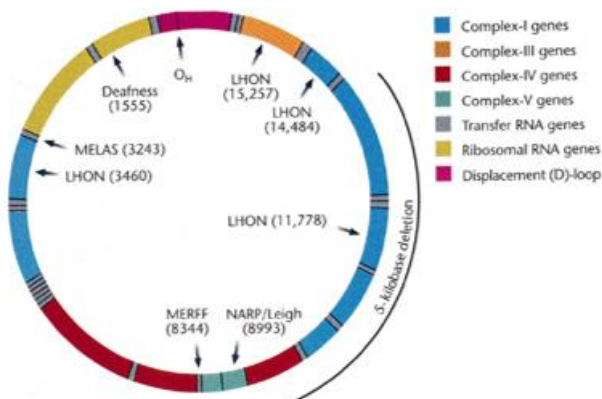
- Bij deletie van 5 KB: Kearns-Sayre syndroom
- Grotere deletie: Pearson syndroom

Kearns-Sayre syndroom (heteroplasmisch): progressieve myopathie (spierzwakte), het naar beneden blijven gaan van de oogleden, ataxie (onregelmatige gang), diabetes

Pearson syndroom (heteroplasmisch): onvoldoende werking van de pancreas, melkzuuropstapeling in bloed, tekort aan witte bloedcellen

## Missense mutaties in de genen van oxfos

### missense mutaties in genen van oxfos



Één letter van het DNA wordt vervangen door een andere letter waardoor een ander aminozuur wordt gevormd

Aandoeningen:

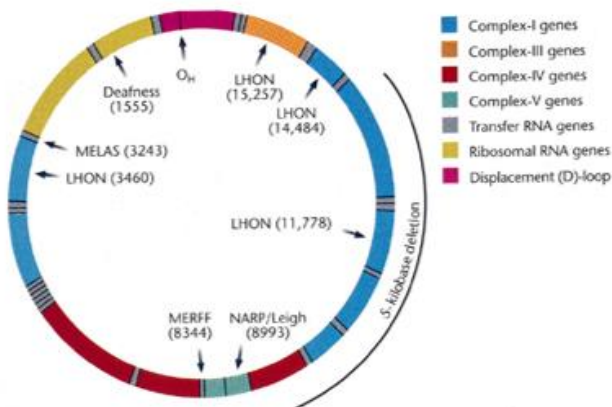
- LHON (meest bekend)
- NARP/Leigh

LHON (Leber Hereditary Optic Neuropathy): plotse blindheid op volwassen leeftijd

- Incidentie: 12/100 000
- 3 hotspot mutaties (95%): mutaties bij verschillende mensen met dezelfde ziektes
- Meerderheid homoplasmisch (allemaal drager mutatie)
- Meer mannen dan vrouwen aangetast

## Puntmutaties in tRNA of rRNA genen

### puntmutaties in tRNA of rRNA genen



Aandoeningen:

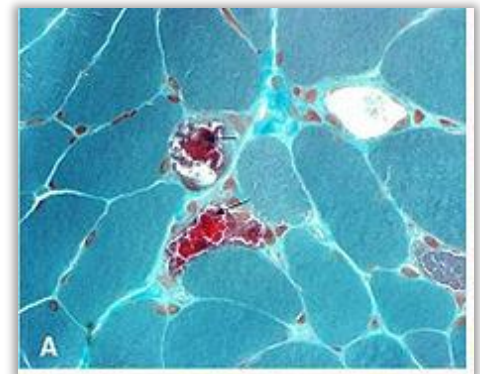
- MELAS
- MERFF
- Bepaalde vorm van doofheid

MELAS: gevolg van een mutatie in tRNA coderend voor **leucine** (heteroplasmisch, maternele transmissie)

- ⇒ Variabele expressie: mutatie aanwezig in 10-30% van de witte bloedcellen: type 2 suikerziekte al dan niet geassocieerd met doofheid
- ⇒ Zelfde mutatie aanwezig in meer dan 70% van mtDNA dan heeft de patiënt MELAS

MERFF (myoclonie epilepsie met ragged red fibers): gevolg van een mutatie in het tRNA coderend voor **lysine** (heteroplasmisch, maternele transmissie)

- ⇒ Ragged red fibers: geclusterde mitochondrion tussen de spiervezels die kunnen aangekleurd worden met rode vloeistof
- ⇒ Zo wordt meestal de diagnose gesteld

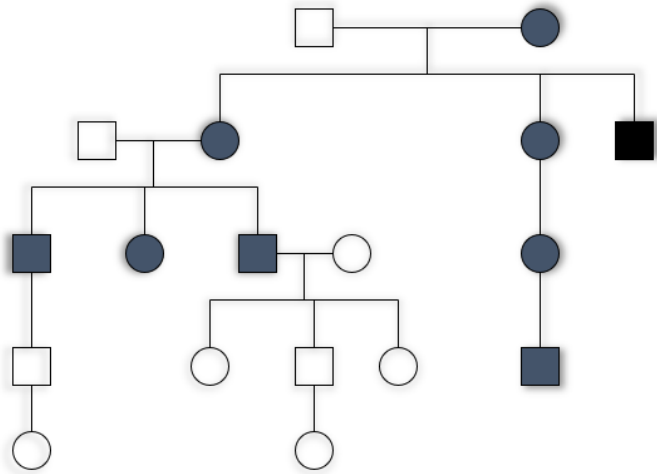


Doofheid (progressieve sensorineural, niet-syndromische sensorineurale doofheid): veroorzaakt door een mutatie in het 12sRNA gen (homoplasmisch, maternele transmissie)

- ⇒ Niet-syndromisch: enkel doofheid, geen andere symptomen

## 1.5 MITOCHONDRIALE OVERERVING

- Verticale transmissie: gaat over van generatie op generatie
- Zowel mannen als vrouwen kunnen aangetast zijn
- NOOIT man op kind transmissie, enkel via de vrouwelijke lijn



De mannen geven het niet door aan de volgende generatie. Altijd via de vrouwelijke lijn

Als een moeder niet aangetast is, maar wel de mutatie draagt. Dan hangt het af van hoeveel mutanten mtDNA moleculen in haar eicellen terecht komen om te weten om een kind al dan niet aangetast zal zijn

Mitochondriale aandoeningen zijn moeilijk te behandelen, maar we kunnen wel een aandoening bij een baby met het risico op een aandoening vermijden (**3-parent baby**)

- ⇒ De kern uit de eicel van de moeder die de mutante mtDNA moleculen draagt wordt verwijderd en overgebracht naar een eicel van een andere gezonde moeder. Deze eicel zal geen mutante mtDNA moleculen bevatten en wordt via 'in-vitro' bevrucht met het sperma van de vader
- ⇒ Probleem: er zijn zodanig veel mitochondriën aanwezig in een cel, dat aan de kern van de biologische moeder nog mutante mtDNA moleculen zouden kunnen vasthangen

## 2. GENETICA EN KANKER

Kanker = belangrijk gezondheidsprobleem!

- ¼ van de mensen zal in de loop van zijn leven kanker vastgesteld worden
- Ouderdomsziekte, maar ook bij jongere leeftijd/kinderen (leukemie)
- Verschillen in de werelddelen: deels beïnvloed door de omgeving (dieet/voeding)

Meest voorkomende vormen van kanker:

- Vrouwen: borstkanker, darmkanker, longkanker
- Mannen: prostaatkanker, longkanker, darmkanker

Borstkanker en prostaatkanker voornamelijk in de westerse landen, maagkanker voornamelijk in landen waar men zeer pikant voedsel eet

### 2.1 WAT IS KANKER EN HOE ONTSTAAT HET?

Ontstaan?

Cellen in ons organisme werken samen, de gecontroleerde groei van de cellen wordt door meerdere **genetische mechanismen** gereguleerd

- ⇒ Wanneer deze mechanismen wegvallen kan kanker ontstaan. Meestal zijn hier **verschillende** genetische afwijkingen voor nodig

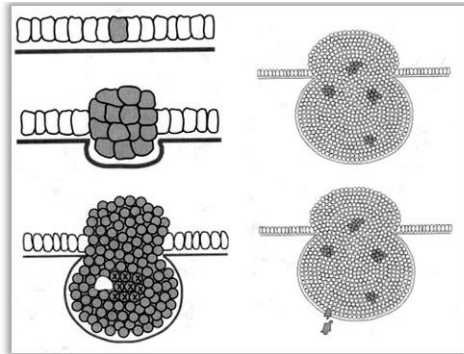
Het optreden van één genetisch defect is niet voldoende om van een gewone cel een kankercel te maken. Het is dus een meerstapproces, vandaar dat vooral ouderen kanker krijgen

## Wat?

Een kanker of gezwel is het gevolg van een snelle en ongecontroleerde groei van abnormale cellen:

- We krijgen de vorming van een lokaal gezwel
- Soms een invasie van het omliggende gezonde weefsel
- En soms zelf een uitzaaiing naar andere weefsels op afstand (metastase)

Deze ongecontroleerde celdeling zorgt voor een verstoring van verschillende lichaamsfuncties



**benigne tumor**

**maligne tumor**

**Benigne tumor:** een cel gaat delen maar blijft op de plaats zitten en breekt niet door zijn celwand (bv: vetbolletje)

**Maligne tumor:** de donkergekleurde tumorcellen breken door de celwand en gaan zo doorheen het lichaam op verschillende plaatsen een andere tumor vormen

## Classificatie van kanker

### **VOLGENS CELTYPE**

- *Vaste tumoren* (gezwellen):
  - => Carcinomen (ontstaan uit epitheel weefsel, bv: aflijning in de darmen of longen)
  - => Sarcomen (tumor uitgaande van mesenchymaal weefsel, bv: bot/spieren)
- *Bloedkankers* (vloeibaar): cellen bevinden zich doorheen gans het lichaam
  - => Leukemieën (defect in witte bloedcellen/beenmergcellen)
  - => Lymfomen (defect in lymfeklier)

### **VOLGENS ORGAANTYPE**

- Borstkanker
- Huidkanker (melanoom)
- Botkanker (osteosarcoom)
- ...

## Hoe treden de veranderingen in de genen op?

- Omgevingsfactoren: roken, voeding, Uv-straling, virussen
- Spontane DNA schade in de cel

Kanker is dus te wijten aan een fout in het genetisch materiaal, maar zeker niet alle vormen van kanker zijn erfelijk. Meeste kankers zijn **sporadisch**

- 1) **Erfelijke kanker:** optreden kiembaanmutaties; een mutatie aanwezig in een eicel of spermacel met als gevolg dat alle cellen van het kind deze mutatie gaan dragen. Deze kunnen aanleiding geven tot het familiale kanker syndroom

- 2) **Sporadische kankers:** optreden van somatische mutaties; een mutatie in je DNA in een bepaald weefsel (bv: borstweefsel). Deze mutaties zijn niet overerfbaar

6 essentiële veranderingen om van een normale cel een kankercel te maken:

- 1) Cel kan zichzelf voorzien van groeisignalen
- 2) Cel wordt ongevoelig voor groeiremmende signalen
- 3) Onbeperkt celdelingspotentieel, hij kan niet stoppen met delen
- 4) Ontsnappen aan geprogrammeerde celdood (apoptose)
- 5) Door een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen maakt hij zelf continue bloedvaten aan (angiogenese)
- 6) Weefselinvasie en uitzaaiingen via het bloed en lymfevaten

## 2.2 WELKE SOORT GENEN?

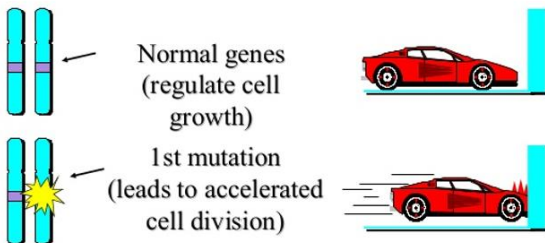
Welke genen hebben de mutaties die ervoor zorgen dat een cel een kankercel wordt?

3 categorieën:

### 2.2.1 PROTO-ONCOGENEN

#### Oncogenes

= GAS



We hebben normale genen in 2 kopieën aanwezig, die de celgroei zowel reguleren als stimuleren

Wanneer er één mutatie aanwezig is die leidt tot acceleratie zal een ongecontroleerde celdeling

DUS: voldoende om één van beide kopijen te **activeren** om ongecontroleerde celdeling te bekommen

Welke genen behoren tot deze proto-oncogenen?

#### 1) Groeistimulerende factoren, zijn buiten de cel aanwezig (1)

=> een overproductie van deze groeistimulerende factoren zorgen er voor dat de cel een overload van informatie krijgt om te delen

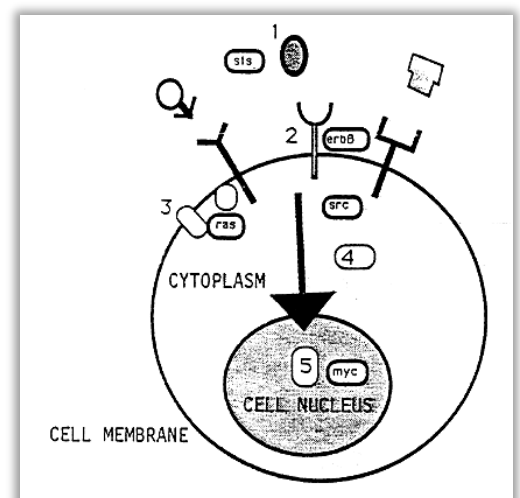
#### 2) Celmembraan receptoren (2)

=> overproductie van membraan receptoren sturen te veel signalen naar de kern wat leidt tot het vormen van een kanker

#### 3) Intracellulaire groeisignalen (3/4)

#### 4) Celdeling stimulatoren (5)

De activatie van één van deze genen kan dus leiden tot het ontstaan van een kanker





Oncogenen ontstaan dus doorgaans door een gain of function mutatie

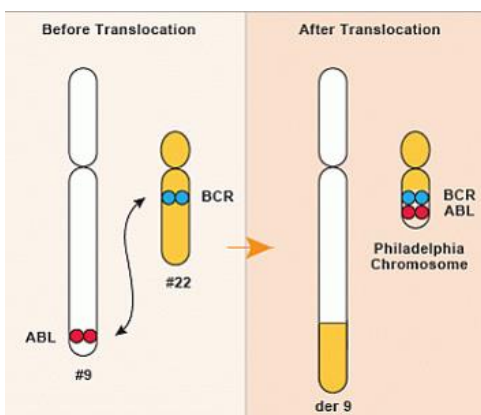
### Activatie van de proto-oncogenen

De activatie van proto-oncogenen kan door verschillende mechanismen:

- Puntmutatie
- Genamplificatie: we krijgen geen 2 kopieën van een gen maar meerdere
- Chromosoomherschikking: een translocatie die zorgt voor de vorming van een nieuw fusie-gen (= hyperactief proteïne)

Bekendste voorbeeld van een fusie-gen = **BRC-ABL fusiegen**

- ⇒ Dit fusiegen treft men aan in de ziekte chronische myeloïde leukemie
- ⇒ T(9;22) zorgt voor het ontstaan van het fusiegen



Beide chromosomen breken op de plaats waar de genen zitten en ze wisselen chromosoomstukjes met elkaar uit

Zo wordt het BCR-ABL chromosoom (Philadelphia chromosoom) gevormd

Glivec/imatinib: zorgt er voor dat de cel niet meer overmatig kan delen => enkel cellen die het fusiegen bevatten worden aangepakt, de normale cellen niet

### 2.2.2 TUMORSUPPRESSOR GENEN

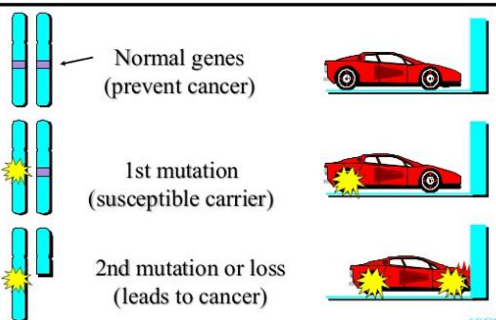
#### Tumor Suppressor Genes

= REM

We hebben normale genen die in 2 kopieën aanwezig zijn en die er voor zorgen dat de cel niet overmatig gaat delen

Bij een eerste mutatie begint de achterrem mankeren, maar er mankeert nog niks aan de auto (= drager van een mutatie)

Bij een tweede mutatie of verlies van een kopie, heb je geen enkele rem waardoor je een ongecontroleerde celdeling hebt



DUS: **beide** kopieën moeten **uitgeschakeld** worden vooraleer ze aanleiding geven tot ongecontroleerde celdgroei

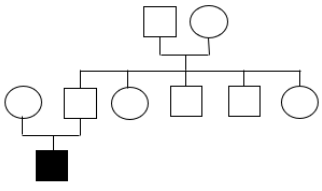

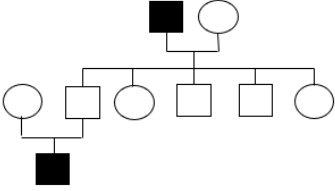

Tumor suppressor genen zijn dus genen die de celdeling afremmen

Ontdekking RB1-gen

Knudson heeft het eerste tumor suppressor gen (RB1) ontdekt dankzij een studie naar een zeldzame erfelijke vorm van oogkanker bij kinderen (= retinoblastoom, RB)

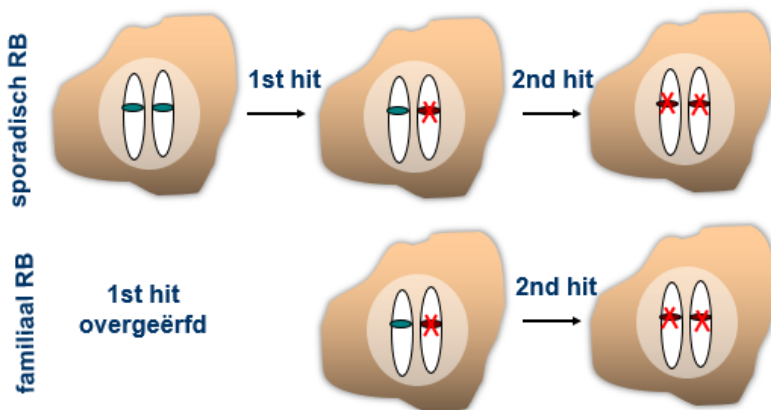
**Knudson's 'two hit' hypothese**

= er is een verschil tussen de sporadische en familiale vormen van dit retinoblastoom

Sporadische retinoblastomen	Familiale retinoblastomen
<p>GEEN familiale voorgeschiedenis</p>  <p>Oogkanker ontwikkelde zich op oudere leeftijd van de kinderen en in één oog (= <b>unifocaal</b>)</p> 	<p>WEL familiale voorgeschiedenis</p>  <p>Oogkanker ontwikkelde zich op jonge leeftijd van de kinderen. Hij stelde meerdere tumoren per oog vast (= <b>multifocaal</b>) en in beide ogen (= <b>bilateraal</b>)</p> 

Hier uit heeft hij een **hypothese** gehaald: het retinoblastoom ontstaat door twee genetische defecten (hits) waarvan één reeds overgeërfd is bij familiale vormen van retinoblastomen

**Knudson's 'two hit' hypothese**



Bij het sporadisch RB gaan zowel de eerste als tweede hit plaats vinden in een oogcel, dat zal pas op latere leeftijd van het kind zijn

Bij het familiaal RB is de eerste hit, inactivatie van een tumor suppressor gen, aanwezig in alle cellen. Bij slechts een tweede hit kan een retinoblastoom ontstaan

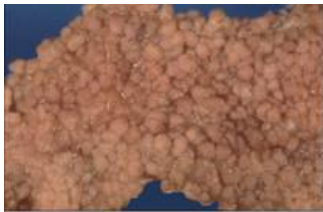
In 1986 werd dan ontdekt dat het RB1-gen gelegen is op het chromosoom 13

- ⇒ Dit RB1-gen blokkeert de overgang van de G1 fase naar de S-fase
- ⇒ Wanneer dit gen dus geïnactiveerd zal worden zal de celdeling continue doorgaan

### Ander tumor suppressor gen: APC gen

Het APC gen controleert de deling van de darmepitheelcellen (de aflijning)

- ⇒ Mensen die een defect hebben in dit APC-gen zullen **FAP** ontwikkelen (Familiale Adenomateuze Polyposis Coli)
- ⇒ = erfelijke vorm van darmkanker met op jonge leeftijd groot aantal poliepen die later ontaarden tot darmkanker



= darm die bezaaid ligt met poliepen => onmogelijk om te poliepen te verwijderen, een deel van de darm zal weggehaald moeten worden



= normale darm met normale darmplouien

### 2.2.3 DNA HERSTEL-GEN

#### 1) **HNPCC gen** (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) (= lynch syndroom)

= een erfelijke vorm van darmkanker zonder een verhoogd aantal darmplouien

- ⇒ deze darmkanker wordt veroorzaakt door **inactiverende** mutaties in de DNA **herstelgenen** (MLH1, MSH2, MSH6, PMSL1, PMSL2)

#### Werking van herstelgenen

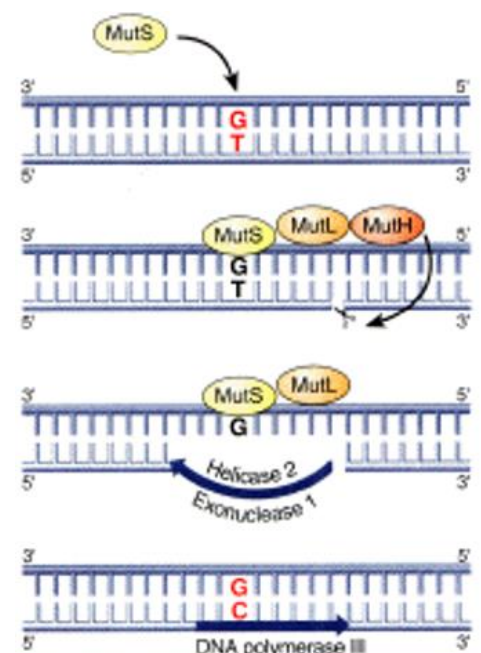
Er is een fout opgetreden want een G bindt altijd met een C.

Op deze plaatst zullen DNA herstelgenen zich verzamelen en knippen in de onderste DNA-streng

Ze gaan een exonuclease en helicase activiteit hebben en gaan lettertjes die verkeerd zijn wegknippen

Daarna hebben ze een polymerase activiteit en gaan het gat opnieuw invullen met de juiste basen

=> als deze genen geïnactiveerd worden, wordt de fout niet meer hersteld en gaat een normale cel een kankercel worden



De meeste darmkankers zijn sporadisch, slechts een paar procent is erfelijk. Een andere 10%-30% denkt men dat de kanker genetisch is maar heeft men het verantwoordelijk gen nog niet gevonden

Darmkanker is een meerstapsproces, het kan wel 10 jaar duren tot de uiteindelijke vormen. Vandaar dat we vroeg moeten optreden.

## 2) BRCA1, BRCA2 herstelgenen

= een defect in deze herstel genen leidt tot een erfelijke vorm van borstkanker

Dit zijn niet de enige genen die een rol spelen bij het vormen van de kanker, er zijn ook nog andere

### Angelina Jolie

= drager van een fout in één van deze twee genen => zowel eierstokken als borsten geamputeerd

*Angelina Jolie-effect*: mensen willen zich steeds meer laten testen op borstkanker, doordat Angelina Jolie met dit onderwerp in het nieuws kwam

Als iemand zich laat screenen op zo een erfelijke vorm van kanker, heeft veel ethische en psychologische complicaties: het is niet omdat je geen kans op erfelijke borstkanker hebt, dat je geen borstkanker sporadisch kan krijgen (bv: borstvoeding, beweging, overmatig alcohol verbruik,...)

⇒ ook mannen kunnen borstkanker krijgen

# Les 7: Niet-mendeliaanse overervingsvormen bij monogenische aandoeningen

---

## WAT MENDEL NIET WIST: NON-PENETRATIE/ONVOLLEDIGE PENETRATIE

Naast genetica zijn er ook andere factoren die bijdragen tot het fenotype (peer pressure, beweging, sociale status,...)

### CASE 1: Hereditaire hemochromatose (HH)

De belangrijkste vorm van HH (HH type 1) wordt veroorzaakt door mutaties in het HFE gen  
= ziektefrequentie 1/200 – 1/400 in Noord-Europese landen + 1/10 dragers in België

Leidt tot chronische ijzeropstapeling:

- **Latentie fase:** geen symptomen
- **Biochemische fase** (20 jaar): toegenomen ijzer + ferritine waarde
- **Klinische expressie** (40 – 50 jaar): vermoeidheid, huidpigmentatie, ontstoken gewrichten,...

Heel goed behandelbare aandoening + komt vaak niet tot uiting

### Pathogenese (ziekteontwikkeling)

Er worden te weinig hepcidines door de lever aangemaakt, de macrofagen zorgen zo voor een ongecontroleerde vrijstelling van ijzerpartikeltjes in de darmen

- 90% van de gevallen: mutatie in HFE gen
- Autosomaal recessieve overerving (dragerschap heeft geen klinisch gevolg)
- Twee meeste frequente mutaties
  - o P.Cys282Tyr (ernstigere vorm)
  - o P.His63ASP (mildere vorm)

### Incomplete (onvolledige) penetrantie

*P. [Cys282Tyr];[Cys282Tyr]* → diagnose van HH type 1 (variabele expressie)

- ⇒ 15-20% van mannen ontwikkelt nooit HH
- ⇒ 10% van de vrouwen ontwikkelt HH → door menstruatie moeilijker ijzeropstapeling

*P. [Cys282Tyr];[His63Asp]* → mildere, niet-progressieve vorm

- ⇒ 5% van de HH-populatie heeft deze vorm (2% van de menselijke populatie)

*P. [His63Asp];[His63Asp]* → onduidelijke associatie aandoening, laag risico

## Omgevingsfactoren

AGGRAVERENDE FACTOREN	BESCHERMENDE FACTOREN
= factoren die het fenotype ernstiger maken <ul style="list-style-type: none"><li>- Hoog ijzer dieet</li><li>- Vitamine C</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bloeddonatie</li><li>- Bloedverlies</li></ul>

## Penetrantie

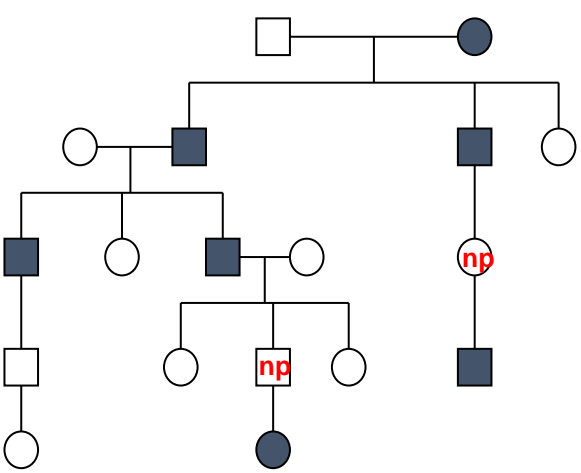

= statistisch begrip dat weergeeft hoe vaak het afwijkend fenotype wordt vastgesteld bij individuen met het afwijkend genotype

- **Fenotype:** het ziektebeeld; uitwendige verschijnselen als resultaat van interactie tussen genotype en de omgeving
- **Genotype:** het erfelijke materiaal

**Volledige penetrantie:** bij een bepaald genotype hebben we 100% kans de ziekte te ontwikkelen

**Verminderde/incomplete penetrantie:** bijvoorbeeld penetrantie is 90% dan ontwikkelen 90% van de individu met het genotype de ziekteverschijnselen

⇒ Non-penetrantie is GEEN voorbeeld van variabele expressie

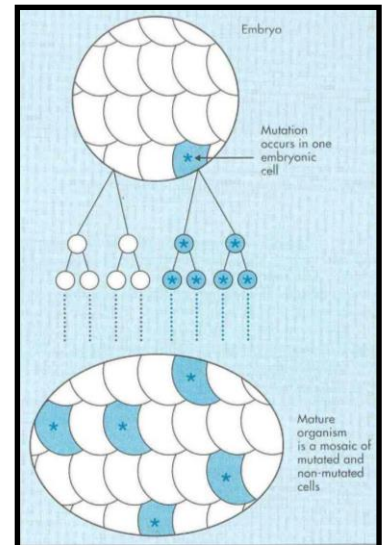
NON-PENETRANTIE	VARIABELE EXPRESSIE
= er zijn geen symptomen van een aandoening, het genotype dat er bij hoort is wel aanwezig	= personen hebben eenzelfde mutatie maar brengen deze tot uiting op een andere manier
	
= autosomaal dominante aandoening (van generatie op generatie) met onvolledig penetrantie	= broers met dezelfde genetische aandoening veroorzaakt door eenzelfde mutatie in het NF1-gen
	= ontwikkelen neurofibromen

## WAT MENDEL NIET WIST: MOSAÏCISME

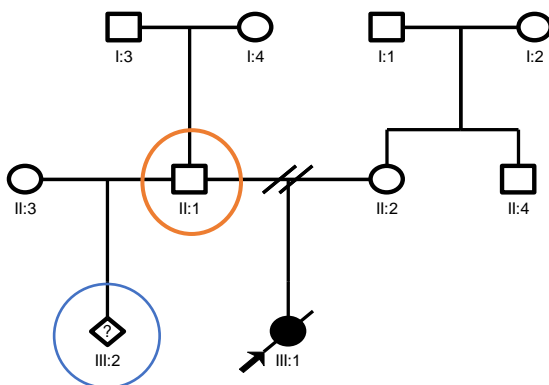
Mosaïcisme verwijst naar het fenomeen waarbij in één individu tenminste twee genetisch verschillende celpopulaties aanwezig zijn. Deze twee cellijnen zijn nochtans afkomstig van dezelfde zygote.

Er ontstaat een mutatie in een cel van het embryo, deze mutatie kan chromosomaal zijn als op DNA-niveau

- **Somatisch mosaïcisme:** mosaïcisme is aanwezig in de somatische cellen
  - o Kan NIET worden doorgegeven naar volgende generatie
- **Gonadaal/germinaal mosaïcisme:** mosaïcisme is aanwezig in de geslachtscellen
  - o Kan WEL worden doorgegeven naar volgende generatie



## Voorbeeld gonadaal/germinaal mosaïcisme: OI (osteogenesis imperfecta)



Een **man** had in zijn vorige relatie een doodgeboren dochter met lethale vorm van osteogenesis imperfecta

Vraag: wat is **het herhalingsrisico** in zijn huidige zwangerschap met de nieuwe partner?

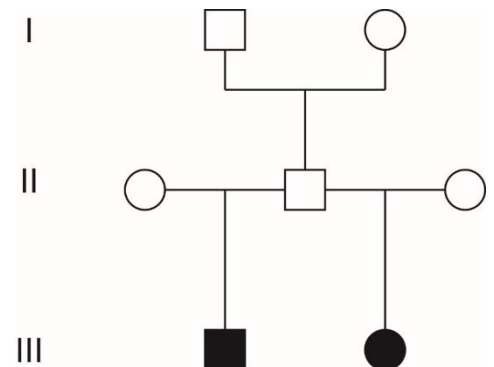
Verschillende vormen van OI: variërende types van mild tot lethaal

- Het gaat over mutaties in genen die coderen voor collagenen (COL1A1/A2) → botstructuur
- Bij type 2 (lethaal) gaat het vaak over germinaal/gonadaal mosaïcisme → risico voor volgende generatie
- 7% herhalingsrisico

Gonadaal/germinaal mosaïcisme wordt ontdekt als meer dan één kind een autosomaal dominante aandoening heeft zonder familiale voorgeschiedenis

We kunnen onmogelijk zaad- of eicellen testen → we kunnen niet uittesten of iemand germinaal mozaïc is

- ⇒ We gaan uit van een **empirisch** risico (= schatting)
- ⇒ OI: 7 – 10%



### Voorbeeld somatisch mosaïcisme: FAP

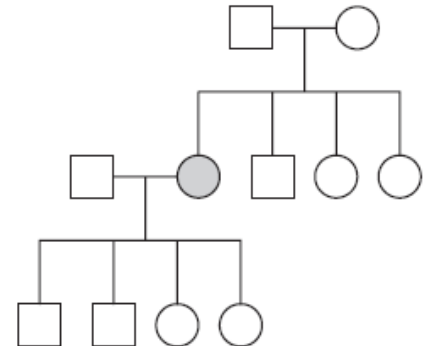
= Familial Adenomatosis Polyposis

- Familial = erfelijke ziekte
- Adenomatosis = poliepen
- Polyposis = > 100 poliepen in de dikke darm

We kunnen dit verklaren aan de hand van principes uit de **embryogenese**

⇒ De zygote deelt en vormt zich een embryo. Wanneer er tijdens de embryonale ontwikkeling in één cel een mutatie optreedt, gaat deze zich beperken tot de dochtercellen in bijvoorbeeld het endoderm, mesoderm en ectoderm

- Endoderm: mutatie in colon
- Mesoderm: mutatie in bloed
- Ectoderm: mutatie in buccal



Somatisch mosaïcisme voor FAP: mutatie niet aanwezig in de germinale cellen, ook niet bij kinderen.

### **WAT MENDEL NIET WIST: ANTICIPATIE**

= sommige aandoeningen worden ernstiger wanneer ze doorgegeven worden naar volgende generaties

- Aanvangsleeftijd wordt jonger
- Klinische manifestaties worden ernstiger

**Repeat expansie:** anticipatie wordt vaak geobserveerd in genetische ziekten veroorzaakt door een triplet repeat disorder. Deze mutaties zijn vaak dynamisch **of** onstabiel tijdens de meiose

- ⇒ D.w.z. dat ze kunnen toenemen in grootte en een ernstiger fenotype veroorzaken in volgende generaties
- ⇒ Er is een *correlatie* tussen de repeat lengte en de ernst van de aandoening

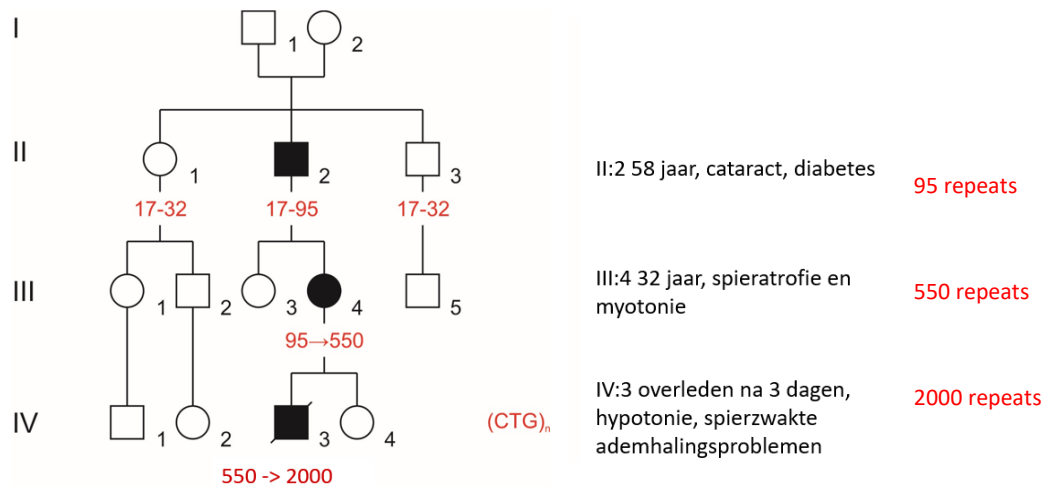
**Premutatie:** er is een toegenomen aantal repeats in een asymptomatisch individu (niet in de ziekte veroorzakende range), maar gedragen zich wel instabiel tijdens de meiose

### Voorbeeld triplet repeat disorder: Ziekte van Steinert

= een autosomaal dominante aandoening veroorzaakt door repeats van **CTG** codon (liggen in het 3' UTR van het DMPK gen)

	<b>CTG repeats</b>	<b>Klinische tekenen</b>
Normaal	5 – 37	Geen
Premutatie	38 – 49	Geen symptomen, maar risico voor kinderen
Mild	50 – 150	Cataract, temporale kaalheid, diabetes
Klassiek	100 – 1500	Myotonie
Congenitaal	> 1000	Ernstige spierzwakte, ademhalingsproblemen





Het is de toename van repeats in opeenvolgende generaties dat de genetische **anticipatie** verklaart

- Repeat expansies worden meestal ernstiger wanneer ze via de man worden doorgegeven
- Ziekte van Steinert = uitzondering: er zijn in spermacellen geen allelen die meer dan 1000 CTG repeats hebben
- Ziekte van Steinert = verklaring *maternelle transmissie* van congenitale vorm

### Voorbeeld triplet repeat disorder: Fragiele X-syndroom

= Eén van de meest frequente vormen van matige mentale retardatie bij **jongens**

= Frequentie: 1/4000 mannelijke geboortes

- Langwerpig gezicht
- Platvoeten
- Liesbreuken

X-gebonden aandoening → kans dat vrouwen aangetast zijn is kleiner

- Toch 30% van de **draagsters** een milde tot matige mentale beperking

Repeat van **CGG** in het 5' UTR van het FMR1 gen

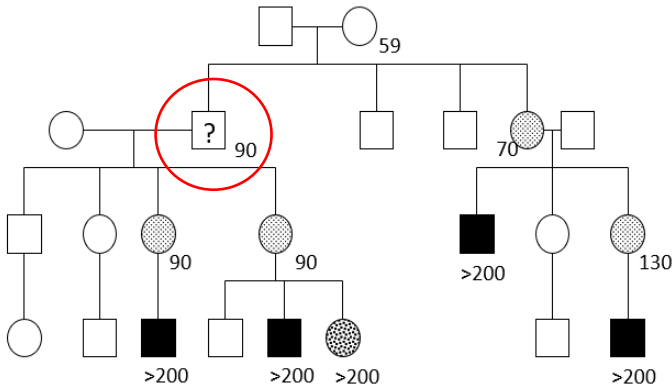
	Grootte CGG repeat	Aanwezigheid FMR1 eiwit	Mentale beperking
Normaal	6 – 43	Ja	Nee
Premutatie	54 – 200	Ja	Nee
Mutatie	Meer dan 200	Nee	<b>Ja</b>

**Mannen: fragiele X syndroom**

**Vrouwen: 50 – 70% heeft IQ < 85**

Minder dan 70 CCG repeats: minder dan 20% kans op mutatie

Meer dan 80 CCG repeats: meer dan 80% kans op mutatie



**Man** = drager van een premutatie

= normal transmitting male = normaal begaafde mannen als schakel tussen aangetaste familieleden

### Fragiele X syndroom: DNA onderzoek

Diagnose vaststellen → lengte van de CGG repeats bepalen in het 5' UTR van FMR1 gen

- Onderscheid maken tussen normaal- premutatie- mutatie
- Op basis daarvan kunnen we postnataal of prenataal onderzoek doen

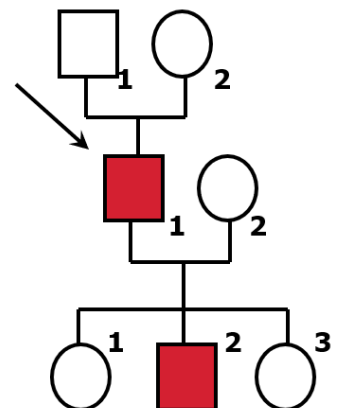
Waarom is het belangrijk om deze diagnose te stellen?

- Verklaring vinden van de mentale beperking
- Mogelijkheid tot prenataal onderzoek
- Opsporen van "at-risk" verwanten
- Speciale therapeutische maatregelen

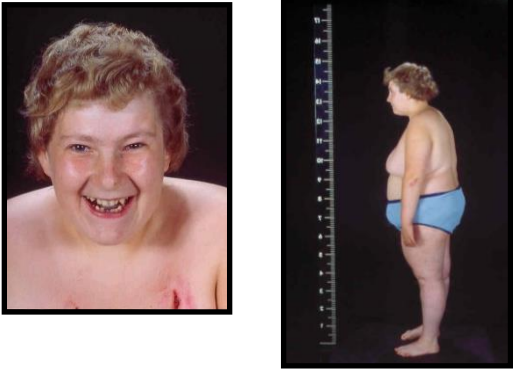

### **WAT MENDEL NIET WIST: DE NOVO MUTATIE**

De novo mutatie herkennen:

- Negatieve familiale voorgeschiedenis
- Vooral bij autosomaal dominante aandoeningen (bv: dwerggroei 7/8 de novo)
- Mutatie ontstaat tijdens de meiose in een germinale cel van één ouder
  - o Andere germinale cellen zijn normaal → geen herhalingsrisico voor ouder
- Bij de aangetaste nakomeling is er wél een verhoogd risico op transmissie naar de volgende generatie (50% kans)



## WAT MENDEL NIET WIST: GENOMISCHE IMPRINTING

CASUS 1	CASUS 2
	
<p>Matige mentale retardatie Klein gestalte/ obesitas Gedragsstoornissen Dysmorfe facies:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- amandelvorige ogen</li><li>- tentvormige mond</li></ul>	<p>Ernstige mentale retardatie Eerder mager Hyperactief gedrag Dysmorfe facies:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Blond haar</li><li>- Prominente kin</li></ul>



Hebben dezelfde chromosomale afwijking →  
deletie 15q11-13

**Prader-Willi syndroom**

**Angelman syndroom**

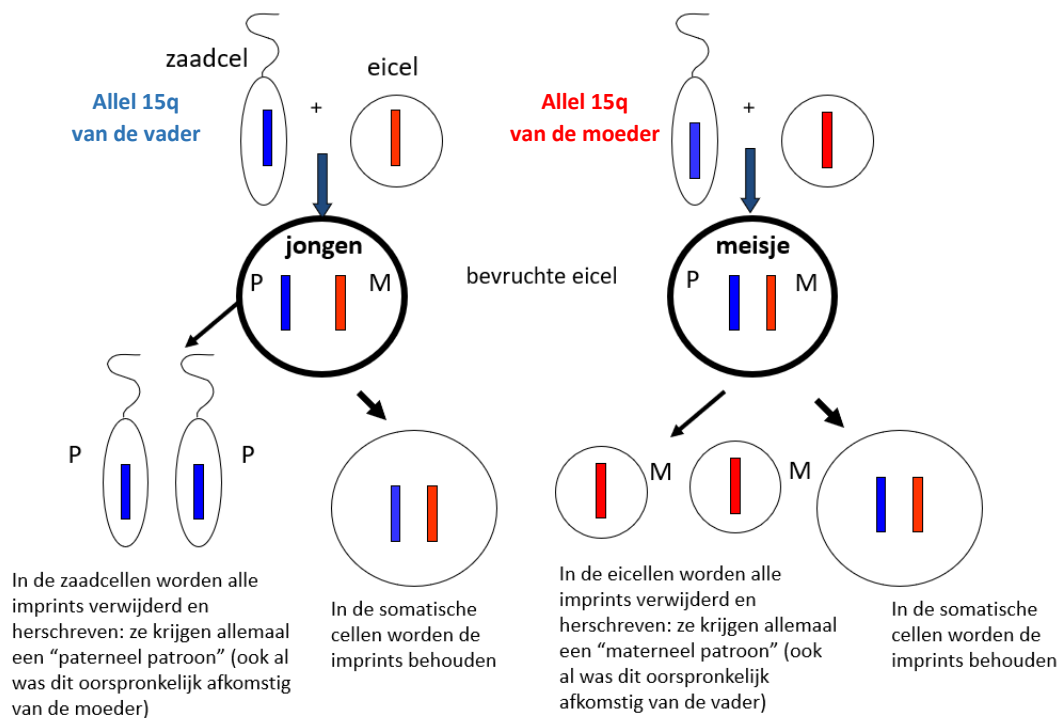
Exact dezelfde deletie maar verschillend fenotype → wat ligt aan de oorzaak?

Deze regio op de lange arm van chromosoom 15 is onderhevig aan **genomische imprinting**  
= verschillen in genexpressie tussen het allel afkomstig van de moeder en het allel afkomstig van de vader

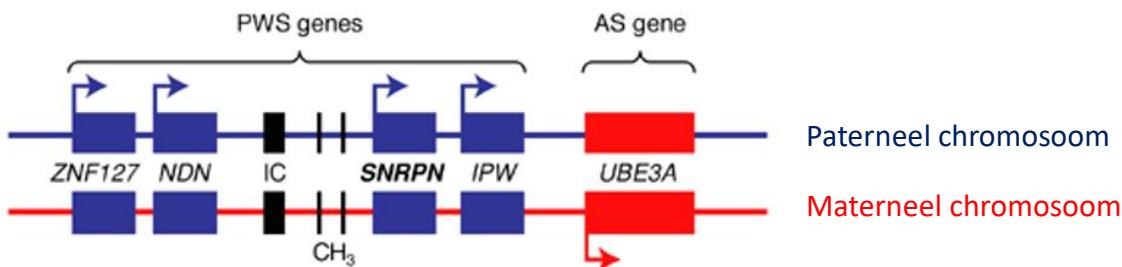
Sommige genen krijgen tijdens de gametogenese een "**imprint**" (epigenetische tag/label) afhankelijk van het **geslacht** van het individu. Sommige genen worden gesilenced in de eicellen, en anderen in

- ⇒ Die labels blijven aanwezig gedurende het HELE leven MAAR dit wordt **gereset** tijdens de vorming van de eicellen en spermacellen → **reversibel** fenomeen in de voortplantingscellen
- ⇒ Imprinting wordt geregeld vanuit het imprintingscentrum (IC)

## Reversibiliteit van imprinting



## Prader-Willi/Angelman syndroom → imprinted regio (15q11-q13)



We hebben in de regio genen die enkel tot expressie komen als ze van de vader afkomstig zijn → prader willi syndroom genen

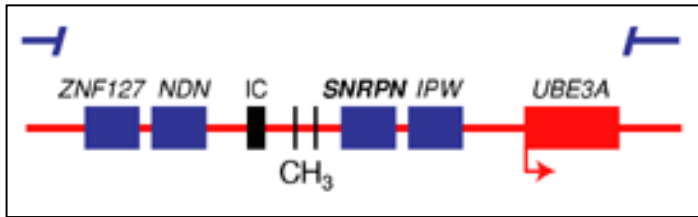
En we hebben genen (UBE3A) die enkel tot expressie komen als ze van de moeder afkomstig zijn → Angelman syndroom genen

Ergens tussen deze genen ligt het imprintingscentrum (controle kamer)

Microdeletie op 15q11-q13 kan leiden tot Prader-Willi of Angelman syndroom afhankelijk van het feit of het een deletie van het paternele of maternele allel betreft

### Prader-Willi syndroom

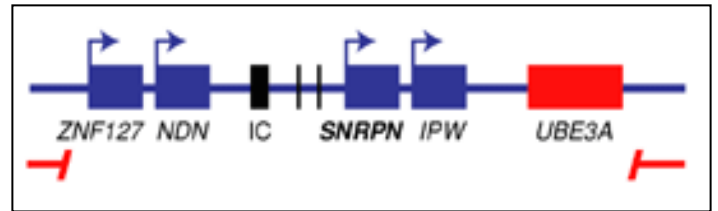
Microdeletie op het **paternele** allel  
 ⇒ het **maternele** allel is intact



= autosomale aandoening (kan zowel bij jongens al meisjes)  
 = afwezigheid van kritische genen die normaal enkel actief zijn op het paternele chromosoom 15, deze komen niet tot expressie  
 ⇒ **materneel geïmprinte genen (zijn op het moederlijke allel niet actief)**

### Angelman syndroom

Microdeletie op het **maternele** allel  
 ⇒ het **paternele** allel is intact



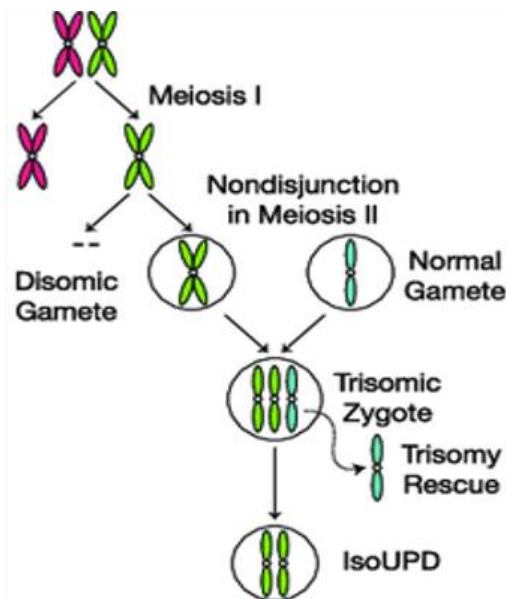
=  
 = afwezigheid van kritische genen (UBE3A) die normaal enkel actief zijn op het maternele chromosoom 15, deze komen niet tot expressie  
 ⇒ **paterneel geïmprinte genen (zijn op het vaderlijke allel niet actief)**

### Uniparentale disomie (UPD)

= aanwezigheid van twee homologe chromosomen afkomstig van één ouder  
 ⇒ Alleen klinisch belangrijk wanneer er chromosomen met **geïmprinte** genen betrokken zijn  
 ⇒ UPD speelt een rol bij miskramen en IUGR (intra-uterine growth retardation)

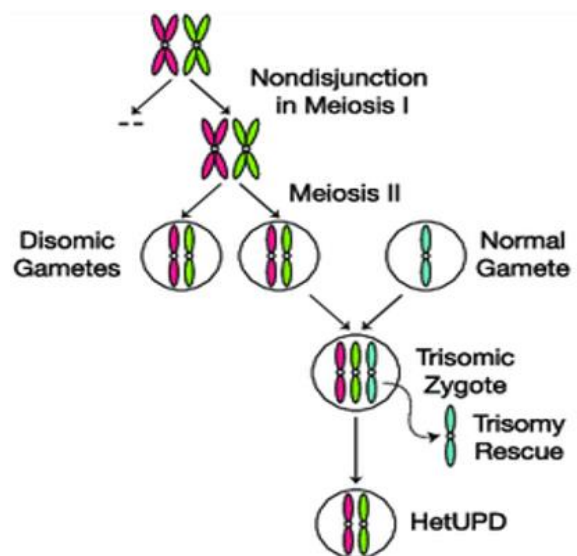
#### Isodisomie

= non disjunctie tijdens meiose 2 → geeft aanleiding tot disomische gameten die versmelt met een normale gamete van de andere ouder  
 → er ontstaat een trisomische zygoote waardoor een trisomie rescue optreedt → de 2 zelfde chromosomen afkomstig van dezelfde ouders blijven over



#### Heterodisomie

= non disjunctie in meiose 1 → geeft aanleiding tot nullisomische gameten & disomische gameten → tijdens meiose 2 versmelten de homologe chromosomen met een normale gamete met als gevolg een trisomische zygoote → er treedt een rescue op met als gevolg 2 verschillende allelen van eenzelfde ouder



Er zijn dus 2 kopijen van een chromosoom, maar het feit dat ze afkomstig zijn van eenzelfde ouder betekend dat er eenzelfde imprint op beide chromosomen aanwezig zijn

⇒ UPD zien we zowel bij Prader-Willi als bij Angelman syndroom

Oorzaken van de aandoeningen:

Prader-Willi syndroom	Angelman syndroom
<b>65 – 75%</b> van de cases is de oorzaak van de aandoening door een deletie (paternele deletie)	<b>70%</b> van de cases is de oorzaak van de aandoening door een deletie (maternele deletie)
<b>20 – 30%</b> van de cases is de oorzaak van de aandoening maternele UPD ( kan zowel iso al hetero)	<b>7 – 9%</b> van de cases is de oorzaak van de aandoening paternele UPD (kan zowel iso als hetero)
<b>0,5 – 2%</b> van de cases is de oorzaak een mutatie in het imprintingscentrum → er is geen reset tijdens de gametogenese	<b>3 – 5%</b> van de cases is de oorzaak een mutatie in het imprintingscentrum → er is geen reset tijdens de gametogenese
	<b>10%</b> van de cases is de oorzaak een mutatie in het UBE3A gen

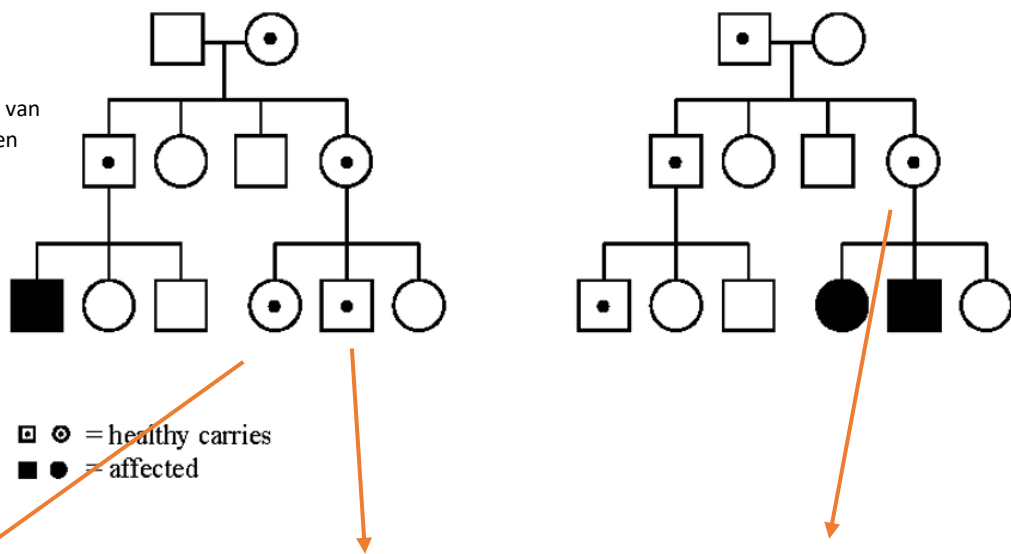
Imprinting center mutatie: er is geen reset tijdens de gametogenese, een aantal generaties zal de aandoening niet tot uiting komen, maar pas wanneer het gen geactiveerd moet worden en dit niet mogelijk is door de imprinting center mutatie

PWS

AS

Heeft de normale genen van chromosoom 15 gekregen van zijn vader

Blauwe genen zouden actief moeten worden, door de imprinting mutatie zijn de genen inactief gebleven



Deze vrouw maakt geen risico op kids met PWS → de blauwe genen moeten niet actief worden ingezet

Deze man heeft wel risico op kids met PWS → de blauwe genen worden niet geactiveerd door een fout in een imprinting center

Bij een overerving via de vrouw moet het rode allel met de imprintingsmutatie doorgegeven worden en kan er geen reset gebeuren → kids met AS

PWS: zolang we een vrouw naar vrouw overerving hebben moeten de blauwe genen niet geactiveerd worden en is er geen risico

AS: zolang we een man naar man overerving hebben moeten rode genen niet geactiveerd worden en is er geen risico

### Associatie ART – imprinting defect

**ART:** assisted reproduction technology

- ⇒ ART baby's hebben meer kans op geboortedefecten dan bij baby's die op natuurlijke manier worden verwekt

Verskillende vormen van ART:

- **Klassieke IVF:** eicel wordt bevrucht door de sterkste en snelste zaadcel
- **IVF – ICSI:** spermacellen zijn onbeweeglijk en hebben een duwtje nodig tot de eicel → niet een race van de snelste, de spermacel wordt gekozen
  - IVF = in vitro fertilization
  - ICSI = intracytoplasmic sperm injection

Vooraf bij dit type bevruchtingen heel wat meer genomische imprinting defecten optreden → nog altijd onduidelijk welke factoren een rol spelen

- Stimulatie van de ovaria (gebeurt normaal niet)
- Embryo's worden gekweekt in schaalte → cultuur media (groeifactoren) worden toegevoegd → heeft dit een effect?
- Heel wat manipulaties bij IVF / ICSI
- Invriezen- en ontdooien embryo's zou effect hebben op genomische imprinting

Frequentie van ART bij kinderen met imprinting defecten	
PWS	4,6% (normale bevruchting: 3,44%)
AS	1,8% (normale bevruchting: 1,32%)
BWS (= Beckwith Wiedeman Syndroom)	6% (normale bevruchting: 4,46%)
SRS (=Silver Russell Syndroom)	11,9% (normale bevruchting: 8,91%)

### **WAT MENDEL NIET WIST: MOTOCHONDRIALE OVERERVING (ZIE LES 6)**

# Les 8: Deel 1 - multifactoriële aandoeningen

## 1. MONOGENISCHE VERSUS MULTIFACTORIËLE AANDOENINGEN

**Monogenische aandoeningen:** één mutatie in één gen geeft aanleiding tot een ziekte

⇒ zeer grote bijdrage genetische factoren, minimale bijdrage van omgevingsfactoren

**Multifactoriële aandoeningen:**

- Aandoeningen die slechts gedeeltelijk genetisch bepaald zijn
- Vermoedelijk gevolg van interactie tussen genetische en niet-genetische factoren
- Vaak familiaal, maar geen duidelijke Mendeliaanse overerving
- Polygenische aandoening: verschillende genen spelen een rol bij het ontstaan van de ziekten

Frequenter dan monogenische aandoeningen:

AANGEBOREN AFWIJKINGEN	AANDOENINGEN OP LATERE LEEFTIJD
Gespleten lip/verhemelte	Astma
Hartafwijkingen	Autisme
Spina bifida (open rug)	Diabetes
Klompvoeten	Epilepsie

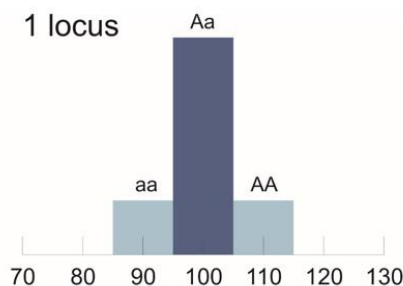
### Monogenische – oligogenische – polygenische – multifactoriële aandoening

Monogenisch: één mutatie op één gen

Oligogenisch: een beperkt aantal genen

Polygenisch: veel genen betrokken

Multifactorieel: zowel genetische als omgevingsfactoren betrokken



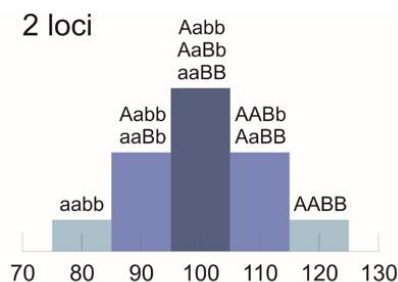
**Monogenisch:** één locus betrokken

Op de locus kunnen 2 allelen voorkomen (A en a)

50%: heterozygoot Aa

25%: homozygoot a

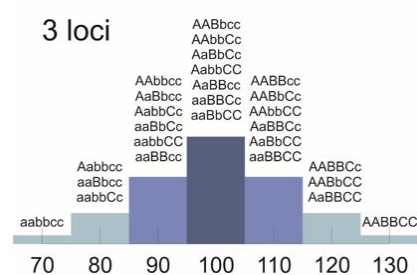
25%: homozygoot A



2 loci die 2 allelen bevatten

Voor: kleiner letters

Achter: grote letters



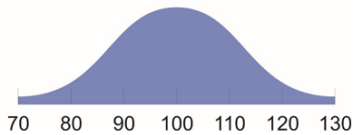
3 loci die 2 allelen bevatten

Daartussen alle mogelijke combinaties



Hoe meer loci je hebt, hoe meer verschillende allelen zich kunnen voordoen

vele loci



Polygenisch → "normale distributie"  
Bijv.: IQ, BMI, lengte, bloeddruk

Bij vele loci krijgen we een Gausscurve (normale verdeling)

→ geeft normale distributie in de populatie weer

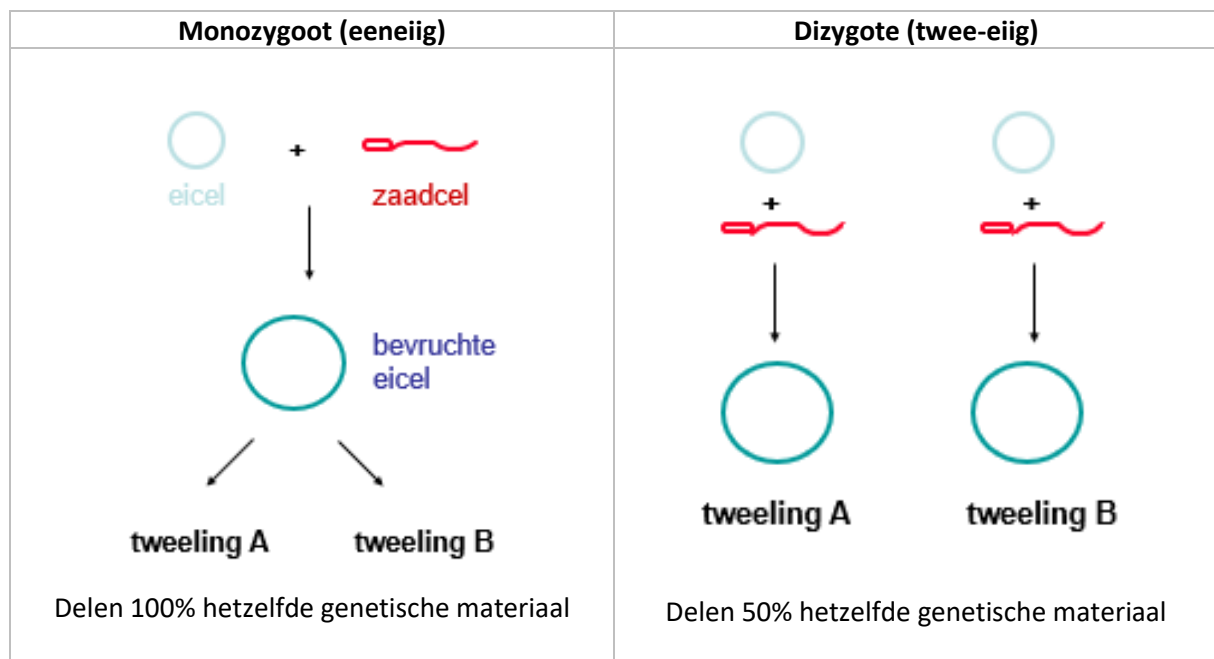
## 2. BELANGRIJKE BEGRIPPEN

### 2.1 HERITABILITEIT

= geeft weer in welke mate een aandoening genetisch bepaald is

= het belang van genetische factoren bij het ontstaan van een ziekte wordt weergegeven door heritabiliteit

⇒ word bepaald door tweelingenstudies



Monozygote	Dizygote	Pathogenese
100%	50%	Genetisch
75%	30%	Genetisch + omgeving
40%	40%	Omgeving

Tweelingen zijn concordant wanneer beide individuen een een tweelingspaar het kenmerk of de ziekte vertonen

Zolang de kans groter is bij monozygote tweelingen dan bij dizygote tweelingen, kunnen we afleiden dat de genetische factoren een belangrijke rol spelen

Bij alleen een gespleten verhemelte spelen genetische factoren een mindere rol dan bij een gespleten verhemelte + lip → maar de kans dat beide individuen van monozygote tweelingen aangetast zijn is groter dan bij dizygoten tweelingen → genetische factoren spelen significante rol

Aandoening	Heritabiliteit
Schizofrenie	85%
Astma	80%
Gespleten lip/verhemelte	76%
Pylorusstenose	75%
Neuraalbuisdefecten	60%
Hypertensie (bloeddruk)	62%

## 2.2 VERWANTSCHAP

Hoe dichter de verwantschap, hoe meer genetisch materiaal gedeeld wordt

Verwantschapsgraad	Genen gemeenschappelijk
Eerstegraadsverwanten: = ouders, broers, zussen, kinderen	1/2
Tweedegraadsverwanten: = ooms & tantes, grootouders, kleinkinderen	1/4
Derdegraadsverwanten: = neven en nichten, achterkleinkinderen, overgrootouders	1/8
<b>N<sup>de</sup> graadsverwanten: <math>(1/2)^n</math></b>	

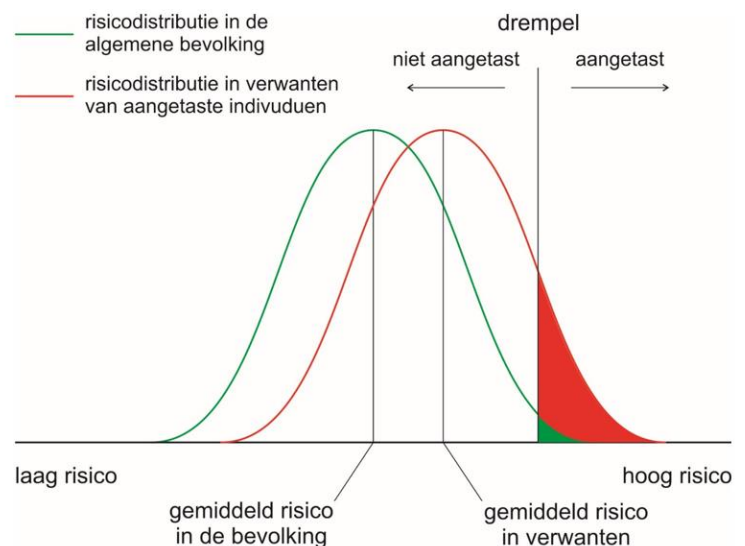
## 2.3 LIABILITY/TRESHOLD MODEL

= de aanlag/vatbaarheid voor een aandoening

- bepaald door de combinatie van de genen en omgevingsfactoren
- zijn normaal verdeeld in de populatie
- eigenlijk niet meetbaar

**Groen** = normaalverdeling van de populatie → op het uiteinde zitten de factoren die ervoor zorgen dat je de aandoening ontwikkelt

**Rood** = bij verwanten schuift de curve naar rechts → risico voor aandoening is groter geworden → de threshhold om aangetast te worden is op dezelfde plaats gebleven



### 3. KENMERKEN VAN MULTIFACTORIËLE AANDOENINGEN

Het risico voor eerstegraadsverwanten is ongeveer de vierkantswortel van de frequentie van de aandoening in de populatie (meestal 3-5%)

⇒ Bv:  $1/1000 \rightarrow$  vierkantswortel  $0,001 = 0,03 (= 3\%)$

⇒ Risico voor tweedegraads- en verdere verwanten neemt exponentieel af

Het risico voor eerstegraadsverwanten wordt groter wanneer:

- 1) Verschillende individuen binnen een familie aangetast zijn
- 2) De aandoening ernstiger is

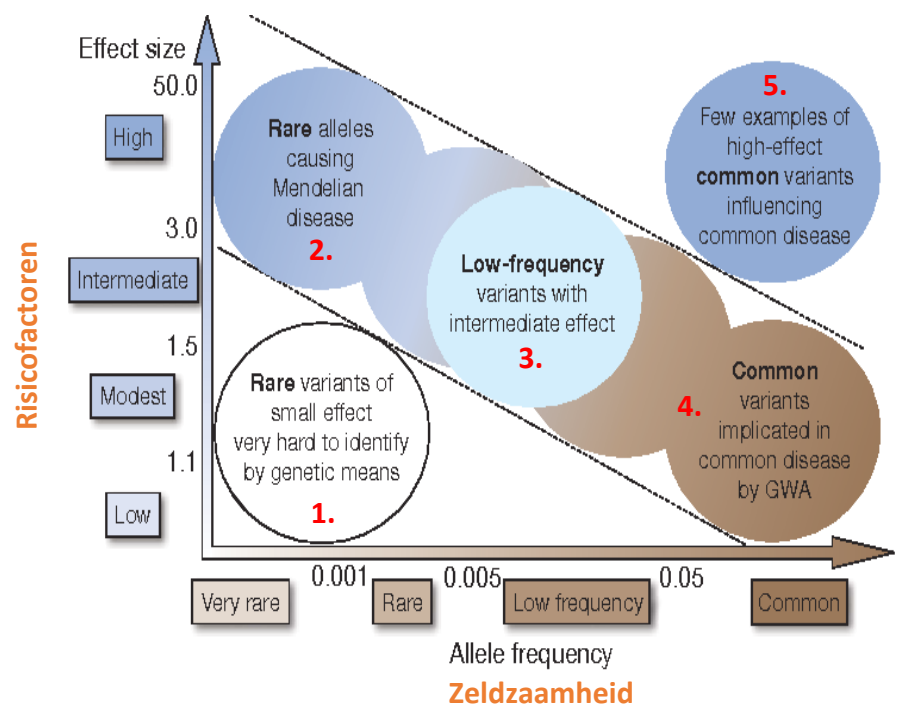
Wanneer de aandoening meer frequent is bij het ene dan bij het andere geslacht, is het risico groter voor eerstegraadsverwanten van een aangetast individu van het geslacht waar de aandoening het minst frequent bij voorkomt

⇒ Bij het andere geslacht ligt de treshold hoger

Consanguïniteit bij de ouders verhoogt het risico voor de kinderen

### 4. OORZAKEN VAN MULTIFACTORIËLE AANDOENINGEN

1. Zeer zeldzame aandoeningen met laag risico  
→ moeilijk te onderzoeken
2. Allelen met hoog risico maar zeldzaam → goede technologie om te detecteren
3. Allelen met een intermediair effect en een lage frequentie
4. Heel frequent voorkomende varianten die weinig aanleiding kunnen geven tot aandoening
5. Varianten die een hoog effect hebben en heel frequent zijn in de populatie → bestaat nauwelijks



Onze kennis in verband met multifactoriële erfelijkheid is veel beperkter dan voor monogenische aandoeningen

# Les 8: Deel 2 – risicoberekeningen

- Chromosomale aandoeningen
- Monogenische aandoeningen
- Multifactoriële aandoeningen

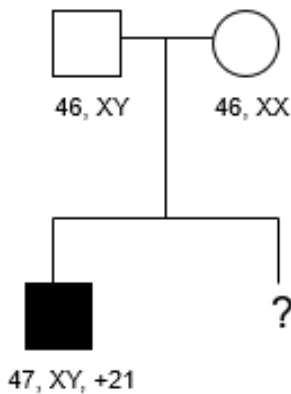
## 1. RISICOBEREKENINGEN VAN CHROMOSOMALE AANDOENINGEN

### 1.1 VOOR NUMERIEKE CHROMOSOOMAFWIJKINGEN

= chromosoom te veel/te weinig

Voorbeeld: trisomie 21 ten gevolge van non disjunctie tijdens meiose

- ⇒ Wat is de kans op een nieuw kind met dezelfde aandoening?
- ⇒ Nondisjunctie = wanneer tijdens meiose 1 of 2 de chromosomenparen niet worden opgesplitst, of als de chromatiden niet worden opgesplitst

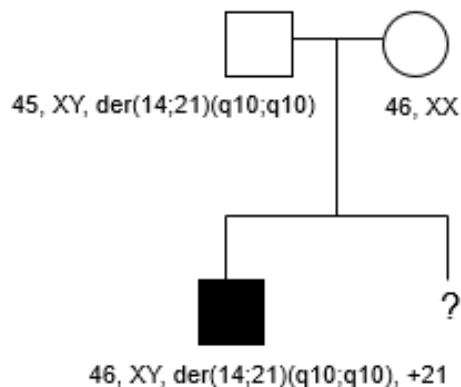


**Risico is ongeveer 1% (schatting)**

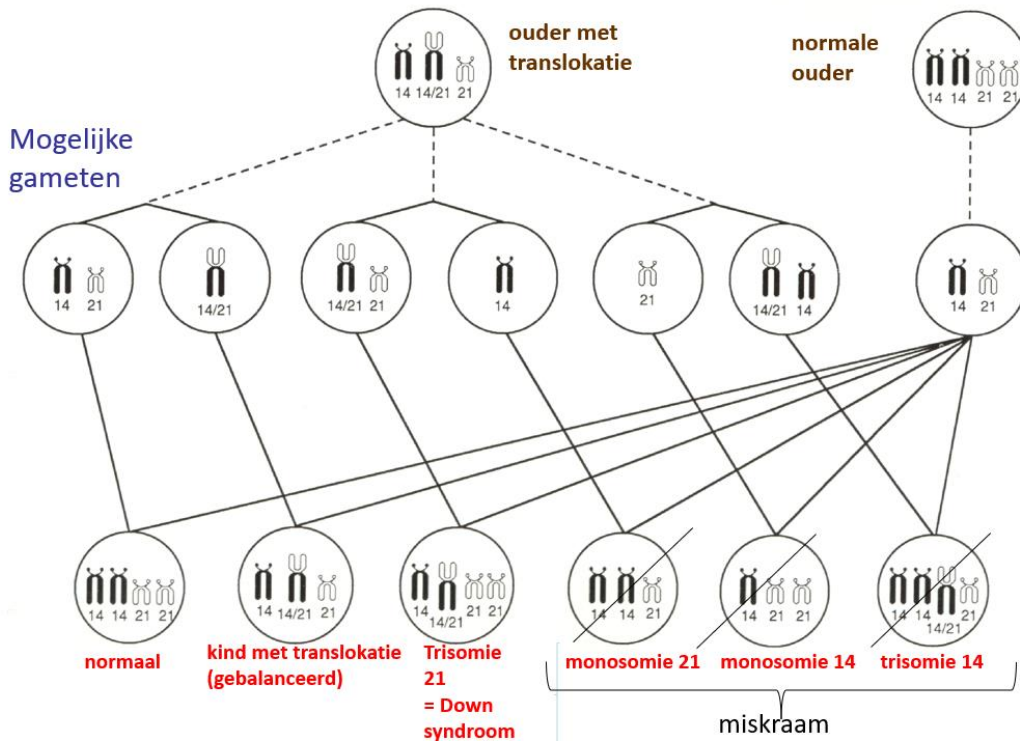
- is er genetische predispositie tot nondisjunctie?
- is er gonadaal mosaïcisme

### 1.2 VOOR STRUCTURELE CHROMOSOOMAFWIJKINGEN

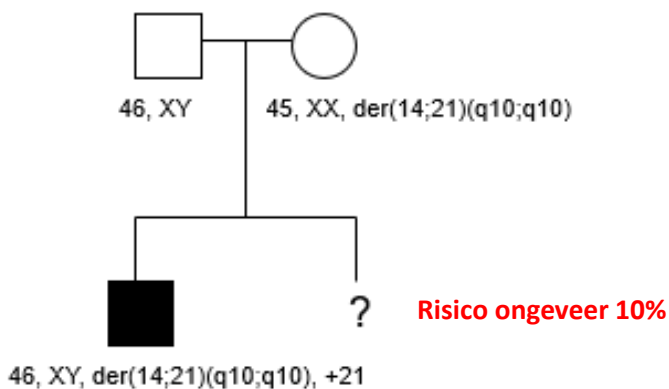
Voorbeeld: Down syndroom ten gevolge van een Robertsoniaanse translocatie bij de vader



**Risico ongeveer 1-3%**



Voorbeeld: Down syndroom ten gevolge van een Robertsoniaanse translocatie bij de moeder



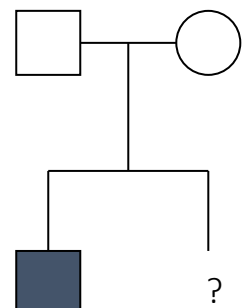
## 2. RISICOBEREKENINGEN VAN MONOGENISCHE AANDOENINGEN

### 2.1 AUTOSOMAAL DOMINANT

Het risico voor de kinderen van een aangetast individu is in de regel **50%**

MAAR:

- **Non-penetrantie:** bijvoorbeeld penetrantie is 80%
  - o Risico is  $\frac{1}{2}$  (50%) X  $\frac{8}{10}$  (80%) = 0,4 (40%)
- **Gonadaal mosaïcisme:** risico moeilijk exact te bepalen
  - o 1 – 3%
  - o Mosaïcisme: mutatie slechts aanwezig in een deel van de cellen
  - o Gonadaal: de abnormale cellen bevinden zich in de geslachtsklieren

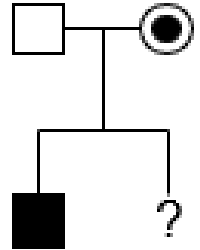


## 2.2 AUTOSOMAAL RECESSIEF

In de regel zijn beide ouders van een aangetast kind elk drager en is het herhalingsrisico voor broers/zussen **25%**

MAAR:

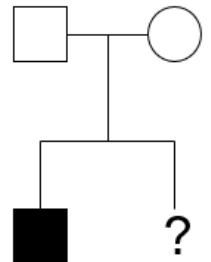
- **Uniparentale disomie:** een kind heeft 2 allelen van eenzelfde ouder die drager is → aandoening kan tot uiting komen → zie stamboom
- Verlies non-paterniteit niet uit het oog



## 2.3 X GEBONDEN RECESSIEF

Drie mogelijkheden:

- 1) De moeder is draagster en het risico op een aangetaste **zoon** bij een volgende zwangerschap is  $1/2$
- 2) **Nieuwe mutatie** tijdens maternele meiose maar een verwaarloosbaar klein herhalingsrisico
- 3) Moeder vertoont **gonadaal mosaïcisme:** klein herhalingsrisico



## 3. MONOGENISCHE RISICOBEREKENING: BEGRIPPEN

### 3.1 DE ADDITIEVE WET

= Wanneer ofwel gebeurtenis 1 ofwel gebeurtenis 2 kan voorkomen (maar NOOIT samen) en wanneer:

- kans op gebeurtenis 1 =  $P_1$
- kans op gebeurtenis 2 =  $P_2$

Dan is de kans dat ofwel gebeurtenis 1 **ofwel** gebeurtenis 2 optreedt:  $P = P_1 + P_2$

Voorbeeld: Kans op een meisje ( $P_{\text{meisje}}$ ) is  $1/2$  en kans op een jongen ( $P_{\text{jongen}}$ ) is  $1/2$

De kans dat het ofwel een jongen ofwel een meisje is bij de geboorte = 1

$$\Rightarrow P_{\text{meisje}} + P_{\text{jongen}} = 1$$

### 3.2 DE MULTIPLICATIEVE WET

= wanneer gebeurtenis 1 en gebeurtenis 2 onafhankelijk van elkaar kunnen optreden en wanneer:

- kans op gebeurtenis 1 =  $P_1$
- kans op gebeurtenis 2 =  $P_2$

Dan is de kans op dat zowel gebeurtenis 1 als gebeurtenis 2 optreden:  $P = P_1 \times P_2$

Voorbeeld: Kans op een meisje ( $P_{\text{meisje}}$ ) is  $1/2$  en kans op een jongen ( $P_{\text{jongen}}$ ) is  $1/2$ . De kans op telkens een jongen bij 2 zwangerschappen is  $1/4$

$$\Rightarrow P_{\text{jongen}} \times P_{\text{jongen}} = 1/4$$

### 3.3 BAYES' THEOREMA

Bij de berekening van de uiteindelijke kans wordt rekening gehouden met anterieure en posterieure informatie

- **Prior probabiteit:** initiële probabiteit (informatie die aanwezig is)
- **Conditionele probabiteit:** probabiteit op de posterieure informatie gegeven een bepaalde voorwaarde (factoren die ervoor zorgen dat de prior toch wat anders kan zijn)
- **Joint probabiteit:** product van de prior en conditionele probabiteit
- **Posterieure probabiteit:** finale probabiteit → joint probabiteit delen door som van de joint probabiteiten

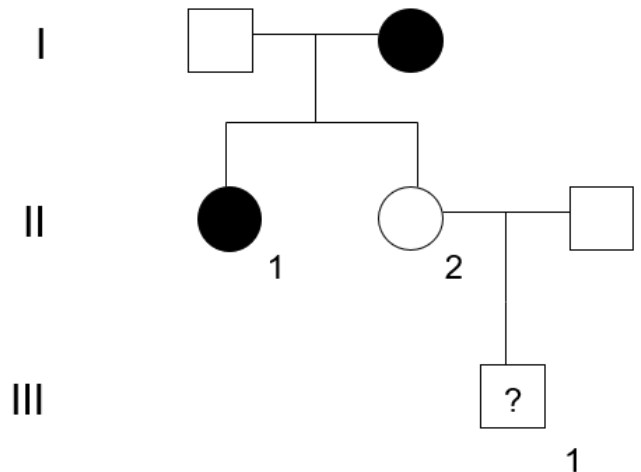
#### Voorbeeld oefeningen

**VOORBEELD 1:** autosomaal dominante neurologische aandoening die ontstaat op oudere leeftijd

Gegeven: 60% van de individuen met een afwijkend gen vertonen een afwijkende scan van de hersenen op de leeftijd van 50 jaar

Vraag: Wat is de kans dan **III-1** het afwijkend gen heeft geërfd, wanneer II-2 een **normale scan** heeft op 50 jaar?

Oplossen: we berekenen eerst het risico van II-2 aangezien zij het dichtst verwant is bij de geschade personen + we weten het meeste info over haar



Probabiteit	II – 2 is drager	II – 2 is geen drager
Prior	1/2	1/2
Conditionele	4/10	1
Joint	4/20	10/20
Posterieure	2/7	5/7

**Prior** → het gaat over een autosomaal dominante aandoening → de kans is 1/2 dat ze drager is en de kans is 1/2 dat ze geen drager is

**Conditionele** → er zijn extra factoren die de prior probabiteit beïnvloeden → de hersenscan

- ⇒ 60% van de individuen die de aandoening hebben, hebben een afwijkende scan
- ⇒ 40% van de individuen die de aandoening hebben, hebben een **normale scan**
- ⇒ De kans dat ze geen draagster is en een normale hersenscan heeft is 100%

**Joint** → Drager: 1/2 X 4/10 = 4/20

Geen drager: 1/2 X 1 = 10/20

**Posterieure** → Drager: 4/20 / (4/20 + 10/20) = 2/7

Geen drager: 10/20 / (4/20 + 10/20) = 5/7

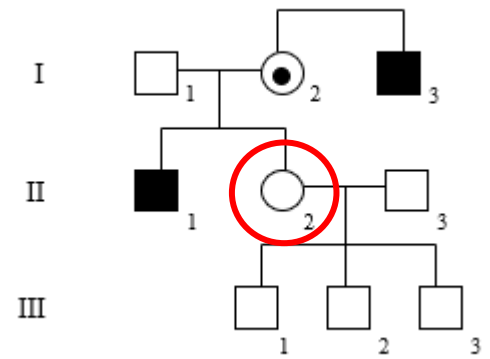
De kans van III-1 drager is, is dus 2/7 X 1/2 = **1/7**

**VOORBEELD 2:** er zijn 2 mannen aangetast, deze zijn met een vrouw verwant die draagster is van de aandoening

⇒ **X-gebonden recessieve aandoening**

Vraag: wat is de kans dat II-2 draagster is

Extra gegevens: de vrouw heeft 3 gezonde zonen → X-gebonden aandoening → verzachtende factor



Oplossen:

Probabiliteit	II – 2 is drager	II – 2 is geen drager
Prior	1/2	1/2
Conditionele	$(1/2)^3$	$1^3$
Joint	1/16	8/16
Posterieure	<b>1/9</b>	8/9

**Prior** → de moeder is draagster van X-recessieve aandoening →  $\frac{1}{2}$

**Conditionele** → de a priori kans is  $\frac{1}{2}$  maar doordat ze 3 gezonde zonen heeft, verlaagt het finale risico

⇒ kans dat ze drager is met 3 gezonde zonen =  $(1/2)^3$

⇒ kans dat ze geen drager is met 3 gezonde zonen =  $(1)^3$

**Joint** → Drager:  $\frac{1}{2} \times (1/2)^3 = 1/16$

Geen drager:  $\frac{1}{2} \times 1^3 = \frac{1}{2} = 8/16$

**Posterieure** → Drager:  $1/16 / (1/16 + 8/16) = \mathbf{1/9}$

Geen drager:  $8/16 / (1/16 + 8/16) = 8/9$

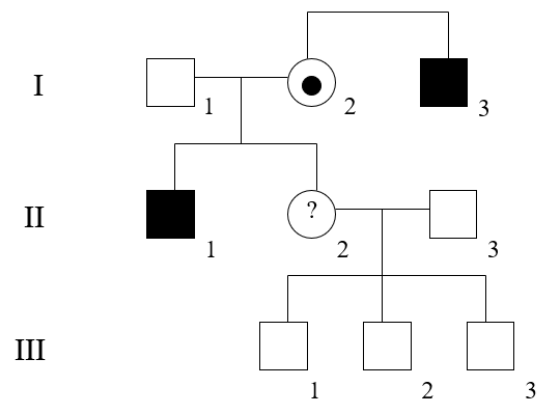
Het finale risico werd dus gereduceerd van  $1/2$  naar  $1/9$

**VOORBEELD 3:** ziekte van Duchenne (X-gebonden recessief)

Vraag: Wat is de kans dat II-2 draagster is?

Extra gegevens:

- Ze heeft 3 gezonde zonen
  - 2/3 van de obligate draagsters vertonen een verhoogd CK
  - II-2 heeft een normaal CK
- ⇒ Er zijn 2 verzachtende factoren die samen kunnen voorkomen





Probabiliteit	II – 2 is drager	II – 2 is geen drager
Prior	1/2	1/2
Conditionele		
1: zonen	$(1/2)^3$	$1^3$
2: normaal CK	1/3	1
Joint	1/48	24/48
Posterieure	<b>1/25</b>	24/25

**Prior** → X-gebonden recessief → ½ kans

**Conditionele** →

- Kans dat ze een drager is, en een normaal CK heeft = 1/3
- Kans dat ze geen drager is, en een normaal CK heeft = 1

**Joint** → Drager:  $\frac{1}{2} \times (1/2)^3 \times 1/3 = 1/48$

Geen drager :  $\frac{1}{2} \times 1^3 \times 1 = 24/48$

**Posterieure** → Drager:  $1/48 / (1/48 + 24/48) = \mathbf{1/25}$

Geen drager:  $24/48 / (1/48 + 24/48)$

**VOORBEELD EXAMENVRAAG:** Mucoviscidose wordt veroorzaakt door **autosomaal recessieve mutaties** in het CFTR gen. De broer van Melanie overleed enkele jaren geleden ten gevolge van deze aandoening; er gebeurde bij hem geen genetische test. Melanie is nu een jonge volwassen vrouw en heeft **zelf geen tekenen van de aandoening**, maar wil de kans op een kind met mucoviscidose zo klein mogelijk maken. Daarom besluit ze om zich genetisch te laten testen. Er bestaat een genetische test om de 25 meest frequente CFTR mutaties na te kijken. Deze 25 mutaties vertegenwoordigen **90% van de ziekteveroorzakende allelen** in de populatie. **Melanie draagt geen van deze 25 mutaties**. Wat is haar overblijvend risico op dragerschap van een CFTR mutatie? Gebruik het Bayes theorema om het antwoord te vinden.

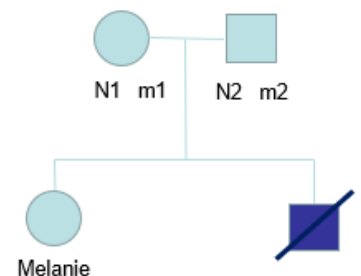
- ⇒ Wat haal je hier uit: ze vertoont geen tekenen → ze heeft de aandoening niet
- ⇒ Ze heeft een verzachtende factor: ze draagt geen van de ziekteveroorzakende mutaties

STAP 1: prior probabiteit berekenen

	N1	M1
N2	N1N2	M1N2
M2	N1M2	M1M2

N = normaal gen

M = mutant gen



Melanie vertoont GEEN tekenen, M1M2 kan dus geschrapt worden

- ⇒ Kans dat Melanie drager is: 2/3
- ⇒ kans dat Melanie geen drager is: 1/3

STAP 2: conditionele probabiteit berekenen

Verzachtende factor: 25 mutaties veroorzaken 90% van de ziekteveroorzakende factoren

- ⇒ kans dat Melanie drager is en de mutaties niet draagt: 1/10
- ⇒ kans dat Melanie geen drager is en de mutaties niet draagt: 1

STAP 3: joint probabiteit berekenen

Drager:  $2/3 \times 1/10 = 2/30$

Geen drager:  $1/3 \times 1 = 1/3$

STAP 4: posterieure probabiteit berekenen

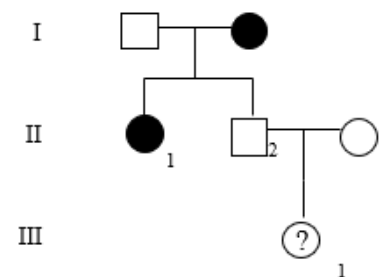
Drager:  $1/15 / (1/15 + 1/3) = 1/6$

Geen drager:  $1/3 / (1/15 + 1/3) = 5/6$

Probabiliteit	Melanie is drager	Melanie is geen drager
Prior	2/3	1/3
Conditionele	1/10	1
Joint	2/30	1/3
Posterieure	<b>1/6</b>	5/6

**VOORBEELD EXAMENVRAAG 2:** In bovenstaande familie segregert een autosomaal dominante hartaandoening die ontstaat op oudere leeftijd. 25% van de individuen met een afwijkend gen vertonen een normale echocardiografie op de leeftijd van 50 jaar. Wat is de kans dat III-1 het afwijkend gen heeft geërfd, wanneer II-2 een normale echocardiografie heeft op 50 jaar?

- ⇒ We berekenen eerst risico van II – 2 omdat hij het dichtste bij de verwanten staat en we weten het meeste over hem



Probabiliteit	II-2 is drager	II-2 is geen drager
Priori	1/2	1/2
Conditionele	1/4	1
Joint	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{4} = 1/8$	$\frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}$
Posterieure	$(1/8) / (1/8 + 1/2) = 1/5$	$(1/2) / (1/8 + 1/2) = 4/5$

De kans dat III-1 een afwijkend gen heeft is dus  **$1/5 \times 1/2 = 1/10$**

#### 4. RISICOBEREKENINGEN VAN MULTIFACTORIËLE AANDOENINGEN

- Meestal gebaseerd op observaties uit familiestudies
- Geen theoretische berekeningen
- Men spreekt van empirische risico's

Verwantschap: autosomaal dominant versus multifactoriële aandoeningen

	Autosomaal dominant	Multifactorieel
Eerstegraadverwant	50%	3-5% (vierkantswortel van de frequentie van de aandoening)
Tweedegraadsverwant	25%	< 1%
Derdegraadsverwant	12,5%	Nauwelijks > populatierisico

#### 5. AANDOENINGEN MET MULTIFACTORIËLE OVERERVING

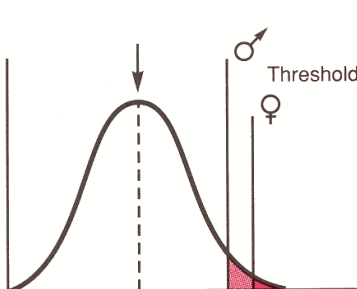
##### 5.1 PSYCHIATRISCHE AANDOENING: SCHIZOFRENIE

= psychotische aandoening

- Aanvang: late adolescentie/jongvolwassenheid
- Sterk ongeorganiseerd denkproces en gedrag, afname van sociale vaardigheden en mogelijkheden tot het uitvoeren van taken
- Kan gepaard gaan met hallucinaties/wanen

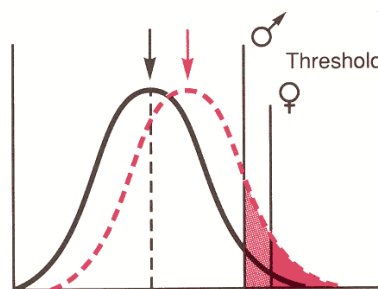
Oorzaken: komt vaak voor bij:

- 1) Personen met een lage SES
- 2) Mannen
- 3) Personen geboren tijdens de winter

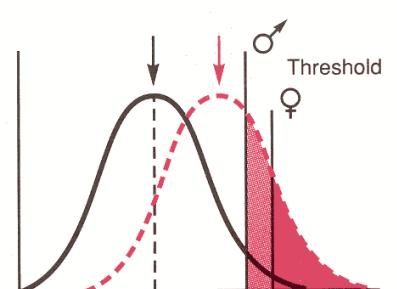


#### Normale populatie

Bij mannen ligt de gevoeligheid hoger



#### Curve bij 1<sup>ste</sup> graadsverwanten van een aangetaste jongen



#### Curve bij 1<sup>ste</sup> graadsverwanten van een aangetast meisje

Eerstegraadsverwanten van meisjes groter risico dan eerstegraadsverwanten jongen

Risico algemene populatie: 1%

Bij echtgenotes van patiënten: 2%

Monozygote tweeling: 48%

Dizygote tweeling: 17%

## 5.2 CONGENITALE MALFORMATIE: GESPLETEN LIP + VERHEMELTE

Verschillende vormen:

- Unilaterale: aan één kant van de lip
- Bilaterale: aan beide kanten van de lip

Mogelijke oorzaken:

<b>Chromosomaal</b>	Trisomie 13
<b>Monogenisch</b>	Van der Woude syndroom
<b>Multifactorieel</b>	Niet syndromale vorm
<b>Teratogeen (externe factoren)</b>	Anti-epileptica, rubella

CL = cleft lip

CLP = cleft lip & cleft palate

	<b>Ethiologie</b>	<b>Fenotype</b>	<b>Relatief risico</b>
<b>Genetisch</b>	Genmutatie of chromosoomafwijking	CL(P) + andere afwijkingen	Hoog of laag
<b>Multifactorieel</b>	Genen en omgeving	CL (P)	Meestal laag
<b>Omgeving</b>	Materneel, teratogeen	CL (P) + andere afwijkingen	In functie van de oorzaak

Herhalingsrisico's voor niet-syndromale CL(P)

	<b>Unilateraal</b>	<b>Bilateraal</b>
<b>Normale ouders</b>		
1 aangetast kind	3%	5%
2 aangetaste kinderen	6 – 7%	12%
3 aangetaste kinderen	10 – 12%	
<b>Één ouder aangetast</b>		
1 aangetast kind	6 – 7%	12%
2 aangetaste kinderen	10 – 12%	

# Les 9: prenataal onderzoek

---

## 1. PRENATALE DIAGNOSTIEK

= detectie van een (genetische) aandoening tijdens de zwangerschap

Deze diagnostiek laat toe om ernstige afwijkingen of aangeboren misvormingen reeds tijdens de zwangerschap op te sporen, met als bedoeling om:

- Het koppel gerust te stellen
- Hete eventueel afbreken van een afwijkende zwangerschap

Prenataal onderzoek en genetisch advies het liefste voor de zwangerschap (pre-conceptueel advies)

## 2. INCIDENTIE VAN GENETISCHE AFWIJINGEN

Numerieke chromosoomafwijkingen:

- Trisomie 21 meest voorkomend: 1,30 op 1000 levendgeborenen
- Trisomie 13: 0,05 op 1000 levendgeborenen
- Trisomie 18: 0,15 op 1000 levendgeborenen
- 47 XXY, 47 XXX, 47 XYY: 1,0 op 1000 levendgeborenen
- 45 X: 0,1 op 1000 levendgeborenen

Structurele chromosoomafwijkingen:

- Gebalanceerde afwijkingen: 1,95 op 1000 levendgeborenen
- Ongebalanceerde afwijkingen: 0,60 op 1000 levendgeborenen
- Geslachtschromosomen: 1,1 op 1000 levendgeborenen

Als we deze allemaal optellen zitten we met een incidentie van 8,25/1000

## 3. INDICATIES VOOR PRENATAAL ONDERZOEK

### 1) Prenataal cytogenetisch onderzoek

- Een gestegen maternale leeftijd (> 35 jaar) → oude eimodel
  - Kans op trisomie 21, 18, 13 is zeer afhankelijk van de maternale leeftijd
  - Bij extra/tekort chromosoom is er geen verhoogd risico bij stijgende leeftijd
- Gynaecoloog ziet echografische foetale afwijkingen
- Afwijkende triple test
- Vorig kind met chromosoomafwijking
- Ouder is drager van een structurele chromosoomafwijking

### 2) Risico op neurale buisdefecten (NBD) = open rug/schedel

- Wanneer er familiale voorgeschiedenis van NBD is → ouders, vorig kind, broers, zussen ...
- Wanneer de zwangere vrouw aan epilepsie lijdt en hiervoor anti-epileptica neemt
- Een te hoge alfafoetoproteïne-waarde (AFP) in vruchtwater kan wijzen op kind met NBD

### 3) Moleculair-genetisch onderzoek: wanneer we zaken met een chromosomenkaart niet kunnen opsporen

- Ouder met een autosomaal dominante aandoening (50%)
- Beide ouders dragers van autosomaal recessieve aandoening (beide drager: 25%)
- Vrouw draagster van X-gebonden recessieve aandoening

## 4. MOGELIJKE ONDERZOEKEN

Echografisch onderzoek }  
Maternele serumscreening } Niet-invasieve diagnostiek

Vlokkentest }  
Vruchtwaterpunctie }  
Navelstrangpunctie } Invasieve diagnostiek  
Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) }

Niet-invasieve prenatale testing (NIPT)

### 4.1 ECHOGRAFISCH ONDERZOEK

= niet invasief onderzoek

= routine onderzoek bij elke zwangerschap

<b>1<sup>ste</sup> trimester screen (week 1-12)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bevestiging van intra-uteriene zwangerschap ⇒ ongeboren baby moet in uterus zitten</li><li>- Opsporen van meerlingen</li><li>- Bepalen van de zwangerschapsduur</li><li>- Opsporen van een verdikte nekplooi (week 12)</li></ul>
<b>2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> trimester screen (week 13-26)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Detecteren van foetale anomalieën/ledematen</li><li>- Opvolgen van groei</li></ul>

Men gaat via een gel kijken naar de baby en allerlei metingen uitvoeren

Echografische afwijkingen:

- Verdikte nekplooi
- Hartafwijking/hersenaafwijking
- Afwijking in de groei: Intra-Uteriene Groei-Retardatie (IUGR)
- Buikwanddefect
- SUA (single umbilical artery) → maar één van de 2 noodzakelijke bloedvaten aanwezig → komt in 20% uit tot afwijkingen

## **NEKPLOOIMETING (NT = Nuchal Translucency)**

= een normale subcutane ruimte tussen huid en cervicale wervelzuil tijdens het eerste zwangerschapstrimester

- Rond 12 weken: gemiddeld 2,18 mm
- Verdikte nekplooi als > 3mm
- Hoe groter de NT en hoe langer deze blijft bestaan, hoe groter de kans op afwijkende baby
- Komt voor bij 60-70% van alle Down Syndroom baby's
  - o MAAR: 13% van alle **normale** baby's heeft een nekplooi > 2,5 mm
  - o Ook bij Turner-syndroom is een verdikte nekplooi zichtbaar
- Vanaf een nekplooi van 13mm spreken we van cystisch hygroma colli (= vochttopstapeling die zich zelf weer herstelt)

Bij down Syndroom kijkt men niet alleen naar een verdikte nekplooi, een zeer slecht gevormde/ totaal afwezig **neusbeentje** maakt een zwangerschap van Down Syndroom duidelijk.

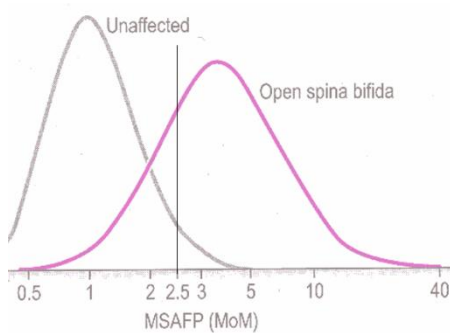
## **4.2 MATERNELE SERUMSCREENING**

= niet invasief onderzoek

= routineonderzoek

<b>1<sup>ste</sup> trimester (10 – 12 weken)</b>	<u>Combinatietest</u> → bestaat uit: <ul style="list-style-type: none"><li>• Biochemische analyse: men kijkt naar<ul style="list-style-type: none"><li>o Papp-A proteïne</li><li>o Vrij bèta-hCG</li></ul></li><li>• Nekplooi meting</li><li>• Crown-rump length: afstand tussen stuit en hoofdje</li><li>• Neusbeentje</li><li>• Corrigeren voor leeftijd + gewicht mama</li></ul>
<b>2<sup>de</sup> trimester (15 – 16 weken)</b>	<u>Triple test (quadruple test)</u> Men doet biochemische analyse van 3 parameters: <ol style="list-style-type: none"><li>1) AFP (= alfa-foetoproteïne)</li><li>2) Totaal hCG</li><li>3) <math>\mu</math>E3 (= niet-geconjugeerd oestriol)</li></ol> <p>→ Indien er sprake is van een quadruple-test meet men ook het inhibin-A</p> <p>→ Berekening van de triplettest is sterk onderhevig aan andere variabelen → corrigeren voor leeftijd + gewicht mama</p>
Vaak voegt men zaken van het eerste en tweede trimester samen en spreekt men van een geïntegreerde test	

<b>Neuraal buisdefect (bv: spina bifida)</b>	- Stijging in alfa-foetoproteïne (AFP)
<b>Trisomie 21</b>	- Daling in alfa-foetoproteïne (AFP) - Stijging in het totale hCG - Daling in $\mu\text{E3}$



Cut-off waarde AFP = 2,5 MoM

De tripletest is dus een bloedonderzoek waarbij **berekend** wordt of zij een verhoogd risico heeft op een kindje met Down syndrome

- Bepaling 3 parameters
- Risicoberekening aan de hand van deze parameters + leeftijd/gewicht moeder en zwangerschapsduur
- Wanneer de waarde hoger is dan 1/250 → uitvoeren vruchtwaterpunctie
- Triple test is GEEN diagnostische test → screeningtest
  - Opsporing trisomie 21 met triple test = 60-65% met 5% vals positieven

Hoe meer parameters men meet, hoe betrouwbaarder de test is (+ hoe duurder)

### 4.3 VLOKKENTEST

= vanaf de 10<sup>de</sup> zwangerschapsweek

- ⇒ Een deel van de vlokken bestaat uit het materiaal van de mama en een ander deel uit materiaal van de foetus, het is belangrijk dat we naar het juiste (foetus) materiaal kijken

Gebeurt op echografische wijze:

- **Transabdominaal:** via een prik doorheen de buikwand wordt een naald tot in de placenta gebracht
- **Trans cervicaal:** langs de vaginale weg wordt een biopsietangetje opgevoerd tot de tip in de placenta ligt → vlokken opvangen

Meestal hebben we aan 5-30 ml voldoende en kan gebruikt worden voor:

- Geslachtsbepaling
- Cytogenetisch onderzoek → chromosoomkaarten
- Biochemisch onderzoek
- DNA-onderzoek → opsporen gekende pathogene varianten



= invasief onderzoek:

- Risico op miskraam: 0,5 tot 1% die moet worden toegevoegd aan het basisrisico van een spontaan risico → 2-5%
- Risico op miskraam wordt grotendeels bepaald door de ervaring van de gynaecoloog

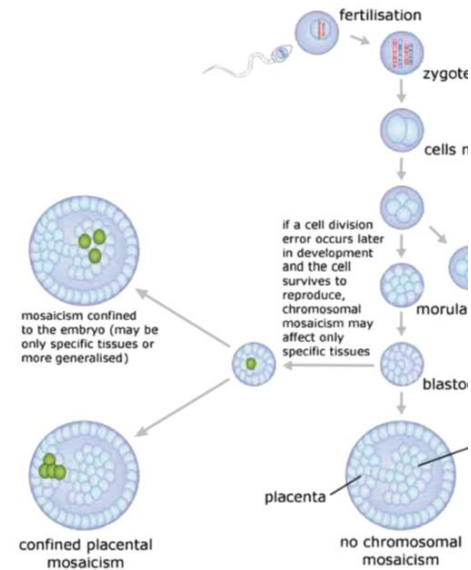
Voordeel: onderzoek kan heel vroeg gebeuren in de zwangerschap → zwangerschapsonderbreking kan nog via curettage (materiaal kan eruit gehaald worden, zonder dat de vrouw moet bevallen)

### PLACENTAIR MOSAÏCISME

= een chromosoomafwijking komt voor in cellen die aanleiding geven tot de vorming van de placenta

- ⇒ Er is een andere chromosoomsamenstelling in de placenta dan in het embryo
- ⇒ Anderzijds kan de chromosoomafwijking voorkomt in de cellen die aanleiding geven tot de vorming van het embryo → het embryo heeft een andere samenstelling dan de placenta

Kan aanleiding geven tot vals positieven



### 4.4 VRUCHTWATERPUNCTIE (AMNIOCENTESE)

= vanaf de 14<sup>de</sup> week (meestal 15<sup>de</sup>-16<sup>de</sup> week)

- Via echogeleiding wordt een dunne naald doorheen de buikwand in het vruchtwater gebracht
- 15 – 20ml vruchtwater
  - o 2 ml wordt gebruikt voor de bepaling van alfa-foetoproteïne
  - o De rest wordt gebruikt voor: cytogenetisch onderzoek, biochemisch onderzoek en DNA-onderzoek

Invasief onderzoek:

- Additioneel risico op miskraam: 0,3 tot 0,5%
- Zwangerschapsonderbreking kan enkel nog gebeuren via inductie van de arbeid (bevallen)

	<b>Vlokkentest</b>	<b>Vruchtwaterpunctie</b>
<b>Bron</b>	Vlokken van de moederkoek	Vruchtwatercellen
<b>Tijdstip</b>	Vanaf 10 weken	Vanaf 14 weken
<b>Risico miskraam</b>	Ongeveer 1-3%	Ongeveer 0,5%
<b>Onderzoeken</b>	Chromosomen, DNA, stofwisseling	<b>AFP</b> , chromoso, DNA, stofwisseling
<b>Interruptie</b>	Curettage	Inductie van arbeid

#### 4.5 NAVELSTRENGPUNCTIE

= vanaf week 20

= geen routine onderzoek

= gebeurt steeds onder echografische controle

⇒ Heeft beperkt aantal indicaties (bv: bloedcellen analyseren)

Invasief onderzoek:

- Aanprikken van een bloedvat in de navelstreng
- Bijkomend risico op een miskraam van 1-2%

#### 4.6 PREÏMPLANTATIE GENETISCHE DIAGNOSTIEK (PGD)

= een zeer vroege vorm van prenatale diagnostiek → diagnose stellen voor de zwangerschap

= een genetische diagnose van een embryo, om een zwangerschap met een aangetast kind te vermijden

Indicaties voor PGD:

- Genetisch onderzoek bij koppels die geen zwangerschapsafbreking wensen te doen
  - o Voor monogenische aandoeningen met een gekende mutatie (AR, AD, X)
  - o X-gebonden aandoeningen met ongekend genetisch defect → geslachtsselectie
  - o Ouders drager chromosomale herschikkingen
  - o Aandoeningen met een mild verloop, variabele expressie laattijdige aanvang
- Aneuploidie screening: onevenwicht in aantal chromosomen
- Designer baby: zwangerschap om een ander kind te helpen → 100% hetzelfde materiaal met het zieke kind zodat transplantatie mogelijk is

Proces PGD:

- 1) In vitro fertilisatie met partner of donor
- 2) Embryo-biopsie: er worden één à twee cellen van het jonge embryo opgezogen (dag 5)
- 3) Op deze ene cel doen we een genetische analyse → FISH, PCR, sWGS
- 4) We kunnen overgaan naar de implantatie van een niet-aangetast embryo

Bijkomsten:

- Verhoogd risico op meerlingenzwangerschap
- Duur!
- Laag slaagpercentage van de geboorte van een kind
- Verhoogd risico op numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen

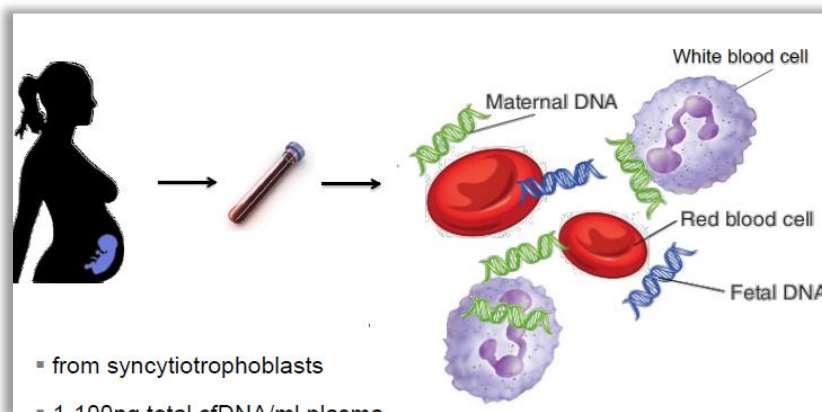
## 4.7 NON-INVASIEVE PRENATALE TESTING (NIPT)

Is uitgevonden naar aanleiding van:

- In het bloed van de moeder komen foetale cellen voor. Deze komen voor in een laag aantal en kunnen meerdere jaren in de bloedstroom van de moeder blijven!
  - o Oppassen dus want als we willen kijken naar de bloedcellen van het kind nu, zouden we ons vergissen met bloedcellen van de vorige zwangerschap
- Er is foetaal RNA
- Er is Cell Free Fetal DNA (cffDNA) → stukjes DNA die niet in een cel zijn omringd maar gewoon vrij in het bloed van de moeder rondzwemmen → verdwijnen meteen na bevalling!

We gebruiken bij de NIPT test als bron het cffDNA om onze genetische test op te doen

- ⇒ Bij alle zwangeren is er DNA van het ongeboren kind aanwezig in het bloed van de moeder. Op deze manier kunnen chromosomale afwijkingen van het kind op een zeer betrouwbare manier worden onderzocht (kan al vanaf 10 weken)



Fetal fraction of circulating DNA

- ⇒ = Cell-Free placental DNA gedeeld door totale circulating cell-free DNA (moeder+kind)
- ⇒ Lage foetale fractie komt vaak voor
- ⇒ Aantal zaken die het moeilijk maken de resultaten te interpreteren
  - o Hoge BMI moeder
  - o Kleine placenta omvang
  - o Trombo-embolische aandoeningen
- ⇒ Een zeer lage foetale fractie heeft invloed op de betrouwbaarheid

Het is nog altijd een screeningstest dus → positieve testresultaten moeten bevestigd worden door: vruchtwaterpunctie of vlokentest (diagnostische test)

Cell vrij DNA is afkomstig van de placenta die door apoptose worden vrijgesteld. Dit DNA kan:

- 1) Gesequeneerd worden (sWGS) waardoor we aneuploidieën (teveel/teweinig chromosomen) kunnen opsporen
- 2) Gebruik worden voor het opsporen van mutaties

cffDNA is 5-25% van het totale cel vrije DNA + het is zeer kort DNA (150-200bp)

<b>Sensitiviteit NIPT</b>	<b>Specificiteit NIPT</b>
Trisomie 21: 99,9%	Trisomie 21: 100%
Trisomie 13: 78,6%	Trisomie 13: 100%
Trisomie 18: 97,8%	Trisomie 18: 100%

**Nadelen NIPT:**

- Circuleren vrij DNA is afkomstig van de placenta → placenta mosaïcisme → vals positief
- Moeder is drager mosaïcisme → in het bloed ook matenreel vrij DNA → kan verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als aanwezig bij de baby
- Maternele tumor → kankercellen zullen zeer veel celvrij DNA vrijstellen in de bloedstroom → afwijkende resultaten

# Les 10: de genetische raadpleging in de praktijk

## 1. INLEIDING

Genetische centra = in elk universitair ziekenhuis

- ⇒ Iedereen met vragen over erfelijkheid kan er terecht → niet doorverwezen worden
- ⇒ Genetische testen grotendeels terugbetaald

Wie is de **patiënt** binnen erfelijkheidsraadpleging?

- Algemene raadpleging: 1 patiënt krijgt een diagnose
- Erfelijkheidsraadpleging: 1 patiënt krijgt een diagnose, hierna worden meerdere familieleden als at-risk geïdentificeerd

Wie **werkt** er in een centrum medische genetica?

- Artsen, genetische counselors, psychologen, laboranten, IT-ers,...
- Meestal multidisciplinaire raadplegingen: geneticus + psycholoog

Soorten raadplegingen:

Oncogenetica	Familiale kankersyndromen
Neurogenetica	Neurologische aandoeningen: jongdementie, ziekte van Alzheimer, ziekte van Huntington
Cardogenetica	Erfelijke hartaandoeningen
Prenatale raadplegingen	Voor zwangere koppels die een genetisch risico hebben op een kindje met een erfelijke ziekte
Dysmorfologie poli	Voor kinderen die geboren zijn met meerdere lichamelijke/verstandelijke beperkingen
Bindweefselraadplegingen	Marfan syndroom
Verwantschapsonderzoek	(non-) paterniteiten

## 2. GENETISCHE COUNSELING

= een communicatieproces met als doel een individu of familie bij te staan met:

- Het begrijpen van de medische informatie
- Het begrijpen van de overervingswijze en het herhalingsrisico
- Het begrijpen van de verschillende opties om om te gaan met het herhalingsrisico
- Het kiezen van een plan van aanpak, rekening houdende met het risico en de religieuze overtuigingen
- Het zich zo goed mogelijk aanpassen aan de ziekte en/of het herhalingsrisico

Tijdens het proces van genetische counseling zijn 3 belangrijke principes

## I. NON-DIRECTIVITEIT

De counselors mogen **niet directief** zijn → Carl Rogers

- Counselors die genetische informatie meedelen mogen de testaanvrager niet beïnvloeden in zijn/har beslissingen
- Dit heeft tot doel de autonomie van de testaanvrager te verhogen
- Maar: de informatie die de counselor geeft zal altijd wel een invloed hebben op de beslissing van de testaanvrager

⇔ **directiviteit** = vorm van overtuigende communicatie met als doel te individuele autonomie te ondermijnen en te verhinderen dat een individu een autonome keuze kan maken

- Toch is het moeilijk om het informeren (non-directiviteit) volledig te scheiden van het advies geven (directiviteit)

Volledige non-directiviteit niet altijd mogelijk: '**shared decision making**'

- Er is een gedeelde verantwoordelijkheid tussen de counselor en counselee
- Evenwicht tussen evidence-based begeleiding van de counselor en de plicht om de keuze van de counselee te respecteren

## II. AUTONOMIE VAN DE TESTAANVRAGER

De counselee krijgt de vrijheid om een beslissing te maken op basis van de verkregen informatie

Het is het respect voor zelfbeschikking én het verdedigen van de confidentialiteit van genetische informatie van een individu

- Het is het recht en de verantwoordelijkheid van de testaanvrager om te beslissen om zijn/haar dragerschapstatus al dan niet mee te delen aan anderen

De counselor dient hiertoe te beschikken over:

- 1) Professionele bekwaamheid
- 2) Empathische vaardigheid

## III. EMPATHISCH HANDELEN

- Wat is de betekenis van een vraag? (bv: wat zou u doen in mijn plaats? → ik ben in de war en weet niet wat te beslissen)
- Wat zijn de angsten en verwachtingen van de testaanvragers?
- Belicht alle aspecten van de beslissing, met de positieve en negatieve gevolgen
- Er kan **professionele intimiteit** ontstaan, maar men kan niet-directief blijven zonder defensief of passief te zijn

### 3. TOEPASSING VAN GENETISCHE TESTEN

Er zijn verschillende soorten testen:

#### I. DIAGNOSTISCH ONDERZOEK

= bij een **aangetast persoon** een genetische fout/mutatie opsporen

- Bevestigen of uitsluiten van een diagnose
- Risico bepalen van familieleden
- Diagnostisch onderzoek kan door iedere arts worden aangevraagd, dus ook buiten het genetisch centrum

Praktijkvoorbeeld: jongen 10 jaar, scoliose, borstbeenafwijking, platvoeten, lange vingers

- ⇒ De arts die al deze symptomen te samen ziet denkt aan het Marfan syndroom
- ⇒ Hij gaat kijken of hij weldegelijk drager is van FBN1 mutatie
- ⇒ Bloedonderzoek → hij is inderdaad drager → at risk familieleden kunnen zich ook laten testen

#### II. DRAGERSCHAPSONDERZOEK

= een test waarbij wordt nagegaan of een **gezond individu** drager is van een overerfbare aandoening zonder dat het dragerschap implicaties zou hebbe op de eigen gezondheid

- Resultaat biedt relevante informatie voor (toekomstige) nakomelingen
- Meestal aangeboden voor autosomaal recessieve aandoeningen: ouders **gezonde drager**
  - 50% gezonde drager
  - 25% aangetast

Voorbeeld: mucoviscidose

= meest frequente autosomaal recessieve aandoening

- Prevalentie: 1/2500 pasgeborenen
- Chronische ernstige aandoening + ongeneeslijk

Doel dragerschaponderzoek: we willen **koppels** identificeren die een verhoogd risico hebben op mucoviscidose bij hun kinderen en zo hun kinderwens kunnen aanpassen aan het risico

Wie wordt er getest:

- 1) **Individen at risk**: familieleden van een patiënt met mucoviscidose
- 2) **Genetische screening**: test wordt aangeboden aan alle koppels die een pre-implantatie genetische test ondergaan of bij preconceptuele screening

#### III. VOORSPELEND PRESYMPTOMATISCH ONDERZOEK

= test waarbij wordt nagegaan of een individu dat **NU** gezond is een genetisch defect vertoont waardoor hij/zij **LATER** een erfelijke aandoening zal ontwikkelen

- GEEN diagnostisch onderzoek, het individu is nog niet ziek
- Meestal voor autosomaal dominante aandoeningen

Richtlijnen voor presymptomatisch onderzoek:

- Meerderjarige leeftijd
- Persoon moet een goed geïnformeerde beslissing kunnen nemen door accurate informatie
- Autonome beslissing
- Respecteren van het recht op weten én recht op niet weten
- Voorspellend onderzoek kan enkel worden aangevraagd door geneticus/genetisch centrum

### 3.1 VOORSPELEND ONDERZOEK: NEURODEGENERATIEVE AANDOENINGEN

= aandoeningen die meestal op **latere leeftijd** beginnen en waarbij bepaalde gebieden van de hersenen vroegtijdig verouderen en afsterven

= de specifieke getroffen gebieden in de hersenen bepalen grotendeels de verschijnselen en de kenmerken van de aandoeningen → genezing/preventieve behandeling niet mogelijk

Voorbeeld: ziekte van Huntington

1872: voor het eerst beschreven door George Huntington

- ZvH: afsterven van hersencellen in het striatum en de hersenschors
- Beginleeftijd ongeveer 35-50 jaar → voorkomen 1/10 000
- Ongeneeslijk → overlijden ongeveer 15 à 20 jaar van de ziekte

Neuromotorische afwijkingen	Cognitieve achteruitgang	Psychiatrische symptomen
- Onwillekeurige bewegingen handen, voeten lichaam	- Geheugenverlies	- Angsten, psychosen
- Evenwichts- en gangproblemen	- Concentratiestoornissen	- Karakteriële veranderingen
- Slik- en spraakstoornissen	- Afgenomen beoordelings- en organisatievermogen	- Depressieve episodes die kunnen leiden tot zelfmoord

Het gen verantwoordelijk voor de ziekte van Huntington is het Huntingtine gen

- CAG repeats op korte arm chromosoom 4

<b>&lt; 26 CAG</b>	Geen gendrager, de ziekte ontwikkelt niet Geen risico voor volgende generaties
<b>27-35 CAG</b>	<i>Intermediair allel</i> : de ziekte ontwikkelt NIET Zeer kleine kans op toename aantal CAG naar volgende generaties
<b>36-39 CAG</b>	<i>Gereduceerd penetrant allel</i> : kans op luttijdige en milde vorm van ZvH Kans op toename aantal CAG naar volgende generaties
<b>&gt; 40 CAG</b>	Gendrager, 100% penetrant: ziekte zal in de toekomst ontwikkelen 50% kans voor alle nakomelingen



### 3.2 PSYCHOLOGISCHE GEVOLGEN VAN VOORSPELEND ONDERZOEK

GUNSTIG RESULTAAT	ONGUNSTIG RESULTAAT
<ul style="list-style-type: none"><li>- Moment van grote opluchting</li><li>- Genetisch risico voor kinderen valt weg</li><li>- Toch identiteitsproblemen door jarenlang te denken drager te zijn</li><li>- Survivors guilt → schuld bij gunstig resultaat en broers/zussen onschuldig resultaat</li><li>- Blijvende stress door leven in een Huntington familie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Emoties van verdriet, wanhoop, ...</li><li>- Genetisch risico voor nakomelingen 50%</li><li>- Angst en onzekerheid voor de toekomst → Wanneer zal de ziekte beginnen?</li><li>- Voorbereiden op toekomstige ziekte → Werk en invaliditeit → Hulpverlening in huis → Recht op waardig sterven: euthanasie</li></ul>

### 4. RECHT OP WETEN VERSUS RECHT OP NIET WETEN

Recht op “weten” is gebaseerd op de autonomie en privacy van de persoon

- Redenen om te “weten”: levenswijze aanpassen aan het testresultaat, niet-weten kan schade berokkenen aan familieleden, reproductieve keuzes maken
- Redenen om “niet te weten”: men kans toch niets ondernemen, angst m.b.t. de gezondheid, aantasten identiteit

Het recht op “**weten**” primeert op het “niet weten”

- ⇒ Recht op weten kan soms interfereren met het recht op niet weten van een familielid
- ⇒ Bv: een groot vader heeft de ZvH, zijn kleinzoon wil zich laten testen maar de moeder van de jongeman wil haar status niet kennen → als de zoon inderdaad het HD gen draagt, weet de moeder eveneens dat ze de ziekte lang ontwikkelen

### 5. DE EXLUSIETEST

= een prenatale test voor de risicodragers die hun eigen dragerschapstatus niet willen kennen

- ⇒ Doel: voor toekomstige kinderen het risico op zvh uitsluiten
- ⇒ Via een spontane zwangerschap via vruchtwaterpunctie/vlokkentest of een IVF zwangerschap met PGT (pre-implantatische genetische test)

Voorwaarden:

- Test dienst op punt gezet te worden voor de zwangerschap
- DNA materiaal van de ouders van de risicodrager is vereist

Psychologische gevolgen:

- Recht op niet weten voor de at-risk ouder
- De helft van de zwangerschappen wordt onnodig afgebroken (kans ½)

## 6. UITGEBREIDE DRAGERSCHAPSSCREENING: BeGECS

Voor wie?: Dragerschapsscreening bedoeld voor **koppels** die in de **toekomst** zwanger willen worden.

Wat nakijken?: Meer dan 1000 genen betreffende AR en X-gebonden ziekten

Welke ziekten?: Verstandelijke en lichamelijke beperkingen op kinderleeftijd

Resultaat: Normaal → geen aantoonbaar verhoogd risico op kind met één van de geteste ziekten  
Afwijkend → hoog risico op een kind met één van de geteste ziekten

Doel: weloverwogen beslissingen nemen voor toekomstige zwangerschappen

## 7. GENETISCHE TESTEN VIA HET INTERNET

= direct-to-consumer test

Wat: Volledige genoomsequencing → aanwezigheid genmutaties, dragerschap erfelijke aandoeningen

Valkuilen: Geen wet- en regelgeving → geen medische uitleg/genetische counseling/psychologische begeleiding

Verwachtingen: toeloop bij huisartsen en genetische centra voor interpretatie resultaten

## 8. ERFELIJKHEIDSONDERZOEK VOOR FAMILIALE KANKERSNDROMEN

Kanker is belangrijk gezondheidsprobleem

Meest voorkomende kankers:

- Mannen: prostaatkanker, longkanker, dikke darmkanker
- Vrouwen: borstkanker, dikke darmkanker, longkanker

### 8.1 SPORADISCHE, FAMILIALE EN ERFELIJKE KANKER

<b>Sporadische kanker</b>	= geen invloed van erfelijke factoren = risicofactoren multifactorieel → geslacht, leeftijd, leefwijze
<b>Familiale kanker</b>	= beperkte invloed van erfelijke factoren
<b>Erfelijke kanker</b>	= sterke invloed van erfelijke factoren Kans op erfelijkheid groter bij: 1) Toenemend <u>aantal verwanten</u> met kanker 2) Jongere <u>leeftijd</u> op tijdstip van diagnose 3) <u>Verschillende vormen</u> van kanker

Kankers zijn het gevolg van genetische verandering, maar dit betekent niet dat het erfelijk bepaald is

⇒ Bij erfelijke kankers is de stap van een eerste naar tweede mutatie minder groot waardoor sneller kwaadaardige cellen kunnen ontstaan

10 à 13% van de vrouwen ontwikkelt ooit in haar leven borstkanker

1,4% van de vrouwen ontwikkelt ooit in haar leven ovariumkanker

⇒ Maar een klein procent hiervan zijn erfelijk, meeste sporadisch

## 8.2 MUTATIES BIJ BORST-EN OVARIUMKANKER

Twee belangrijkste mutaties: BRCA1 (chromosoom 17) en BRCA2 (chromosoom 13)

⇒ Op beide genen zijn meer dan 1000 **verschillende mutaties** mogelijk

	BRCA1-mutatie	BRCA2-mutatie
<b>VROUW</b>	60% - 80% borstkanker 35% - 70% ovariumkanker  + verhoogd risico op andere tumoren	50% - 70% borstkanker 10% - 30% ovariumkanker  + verhoogd risico op andere tumoren
<b>MAN</b>	Relatief verhoogd risico op borstkanker (1%)  + verhoogd risico op andere tumoren	Relatief verhoogd risico op borstkanker (7%) en prostaatkanker (10-15%)  + verhoogd risico op andere tumoren

## 8.3 PREVENTIEVE MAATREGELEN BIJ ERFELIJKE BORST- EN OVARIUMKANKER

	BRCA1-mutatie	BRCA2-mutatie
<b>VROUW</b>	Klinisch borstonderzoek Medische beeldvorming Preventieve heekunde (verwijderen borsten, eierstokken) Ileocoloscopie	
<b>MAN</b>	Jaarlijks rectaal toucher vanaf 40 jaar (prostaat controle) Vijfjaarlijks ileocoloscopie vanaf 50 jaar (dramonderzoek)	

## 8.4 CRITERIA DIAGNOSTISCH ONDERZOEK

1) Vrouwen met **borstkanker** + één of meer van volgende kenmerken

- Diagnose jonger dan 35 jaar
- Diagnose jonger dan 50 jaar + familielid met ovarium- of borstkanker
- Bilaterale borstkanker

2) Vrouwen met **ovariumkanker**, ongeacht de leeftijd

3) Mannen met **borstkanker** ongeacht de leeftijd

Indien aangetaste individuen overlijden, kan voorspellend onderzoek opgestart worden bij 1<sup>ste</sup> graadsverwanten

- Geen mutatie → niet-informatief testresultaat
- Wél mutatie → risico's

## 8.5 PROCEDURE VOOR VOORSPELEND ONDERZOEK

**STAP 1:** intake gesprek door klinisch geneticus en psycholoog

GENETICUS	PSYCHOLOOG
Opmaken stamboom	Wat is de vraag van de patiënt
Exploreren reeds aanwezige kennis over de erfelijke fout bij de testaanvrager	Wat is de motivatie om de test te ondergaan? En waarom nu?
Bieden van accurate informatie	→ betekenis van de genetische vraag zoeken

**STAP 2:** Genetische bloedtest

**STAP 3:** Resultaatsbespreking door klinisch geneticus en psycholoog

⇒ ALTIJD persoonlijk, nooit schriftelijk/telefonisch

Positieve gevolgen ONGUNSTIG resultaat	Negatieve gevolgen ONGUNSTIG resultaat
<ul style="list-style-type: none"><li>- Opheffen van onzekerheid</li><li>- Preventie van de kanker</li><li>- Toekomstplannen maken</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Stress toename, angst,...</li><li>- Veranderingen in familiale dynamieken</li><li>- Angst voor medische ingrepen</li><li>- Bezorgdheid omtrent 50% risico kinderen</li></ul>
Positieve gevolgen GUNSTIG RESULTAAT	Negatieve gevolgen GUNSTIG resultaat
<ul style="list-style-type: none"><li>- Opheffen van onzekerheid</li><li>- Geen intensieve opvolging nodig</li><li>- Kinderen kunnen geen drager zijn</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Survivors guilt</li><li>- Veranderingen in familiale dynamieken</li></ul>
Negatieve gevolgen NIET-INFORMATIEF resultaat	
Vals gevoel van veiligheid Individueel risico kan moeilijk ingeschat worden Verwarring en angst Intensieve screening aanbevolen	

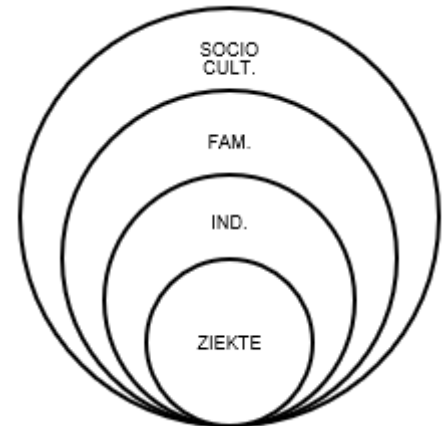
**STAP 4:**

- Mutatie gevonden → follow-up onderzoek + presymptomatisch testen familie
- Geen mutatie gevonden → follow-up onderzoek

## 9. FAMILIE COMMUNICATIE OVER ERFELIJKE AANDOENINGEN

Aangezien er bij autosomaal dominante aandoeningen 50% risico is op dragerschap bij 1<sup>ste</sup> graadsverwanten, moet de testaanvrager niet alleen beslissingen nemen omtrent de eigen gezondheid. Maar moet ook de at-risk familieleden informeren

- ⇒ **Socio-ecologisch model** als framework voor faciliterende en inhiberende factoren voor familiale communicatie over genetica



### 9.1 ZIEKTE GERELATEERDE FACTOREN

Zijn er preventieve maatregelen/behandeling mogelijk?

Ziekte van Huntington: geen medische aandoening mogelijk → bemoeilijkt de communicatie

HBOC (erfelijke kankers): vroege detectie methoden zijn gunstig voor de prognose → bevordert com.

### 9.2 INDIVIDUELE FACTOREN

Hoe gaat men in het algemeen om met stress, slecht nieuws? Individuele coping/ emotionele barrières bepalen de familiale communicatie

- Inhiberende factoren: ontkenning, rationaliseren, minimaliseren van emotionele impact
- Risicoperceptie: individuele inschatting van het risico
- **Persoonlijke ervaring** met een verwante met de aandoening

### 9.3 FAMILIALE FACTOREN

#### 9.3.1 HOE ZIEN FAMILIES ZICHZELF?

= Families ontwikkelen specifieke thema's ontwikkelen die bepalen hoe ze omgaan met verandering/stress

**Thema's** = zelfbeelden van de familie, hun kijk op de wereld

- ⇒ Bv: "Denk voor jezelf" of "Op je familie kan je altijd rekenen"

Familiale thema's zijn vaak af te leiden uit het **gedrag** dat gesteld wordt

- ⇒ Bv: "op je familie kan je altijd regelen" → ik moet de andere familieleden onmiddellijk informeren

#### 9.3.2 HOE REGULEREN FAMILIES HUN COMMUNICATIE?

Familie ontwikkelen specifieke regels en patronen

- Regels = gedeelde patronen in communicatie die bepalen wat wel en niet gezegd kan worden in familie

**Expliciete regels** = bepalen wat aanvaardbare en niet-aanvaardbare communicatie is

**Impliciete regels** = specificeren wanneer communicatie aanvaardbaar of niet-aanvaardbaar is (context)

### 9.3.3 HOE SOCIALISEREN FAMILIES HUN FAMILIELEDEN?

De familie is een primaire bron van genderidentiteit

⇒ Bv: kinderen leren al op jonge leeftijd wat het betekent om een jongen/meisje te zijn

### 9.3.4 HOE BEPALEN FAMILIES HUN GRENZEN?

Elke familie stelt **grenzen** die bepalen wat zij met de buitenwereld en met elkaar delen

- Externe grenzen: scheiden van de familie met de buitenwereld
- Interne grenzen: scheiden individuele familieleden van andere familieleden
  - Van rigide (gesloten) en inflexibel → wat in onze familie gezegd wordt, blijft in de familie
  - Naar permeabel en flexibel → over bepaalde thema's delen we informatie
  - Tot diffuus en onzichtbaar → wat wij weten, mag iedereen weten
- Horizontale grenzen: geven aan dat communicatie eerst horizontaal, binnen dezelfde generatie, verloopt en dan pas verticaal
- Verticale grenzen: geven aan dat communicatie over de verschillende generaties heen kan lopen

### 9.3.5 HOE MAKEN FAMILIES BESLISSINGEN?

Families kunnen bekeken worden op een continuüm van positie georiënteerd tot persoon georiënteerd

- **Positie georiënteerd:** het geslacht, de leeftijd, de titel bepalen wie het meer/minder voor het zeggen heeft
- **Persoons georiënteerd:** individuele kwaliteiten, talenten, interesses bepalen wie er over bepaalde thema's meer of minder spreekt

## 9.4 SOCIO-CULTURELE FACTOREN

**Geslacht:**

- Vrouwen → nemen over het algemeen een verantwoordelijke rol op als het gaat over de gezondheid van familieleden

Ziekte van Huntington: geen verschil tussen mannen en vrouwen om genetische informatie te delen

HBOC: voornamelijk vrouwen bereid informatie te delen

**Antidiscriminatiewet:** mensen mogen niet worden gediscrimineerd op basis van een genetische eigenschap

**Taboe** over dragerschap uit angst voor de reacties van anderen

## **10. COMMUNICATIEVAARDIGHEDEN**

- 1) Kaderen van de consultatie
  - a. Kom tot goed gedeelde agenda + verwachtingen patiënt weten
- 2) Empathie
  - a. Aanmoedigen van het uiten van emoties + erken de sterktes van de patiënt + normaliseren aandoeningen
- 3) Verbinden
  - a. Betrek alle aanwezigen in de ruimte
- 4) Meta communicatie
  - a. Ga na of de patiënt jou begrepen heeft + ruimte voor vragen
- 5) Geloofwaardigheid installeren
  - a. Toon je betrokkenheid
- 6) Herkaderen
  - a. Herstructureer de gedachten van de patiënt

## **11. IN DE PRAKTIJK**

Eén erfelijke fout betekent iets anders voor verschillende personen at risk.

Het is de taak van de psycholoog om tijdens de raadpleging ELK verhaal te horen en te luisteren naar de verschillende betekenis die het genetisch onderzoek heeft voor de familieleden