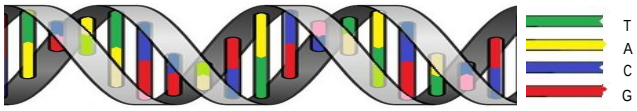
INFORMATIE OVER GENOOMONDERZOEK IN DE GENETICA

WAT IS EEN GEN, EEN EXOOM EN HET GENOOM?

Elk menselijk lichaam is opgebouwd uit miljarden cellen. Elk van onze cellen bevat genetische informatie, die opgeslagen is in 2 soorten cellulaire componenten: de nucleus of kern (deze bevat ons genoom of chromosomen) en mitochondria (deze bevatten ons mitochondriaal DNA). Deze genetische informatie is nodig bij de ontwikkeling van de baby om er voor te zorgen dat elk lichaamsdeel goed werkt. Genetische informatie wordt overgedragen door onze ouders, en u zal deze informatie overdragen aan uw kinderen.



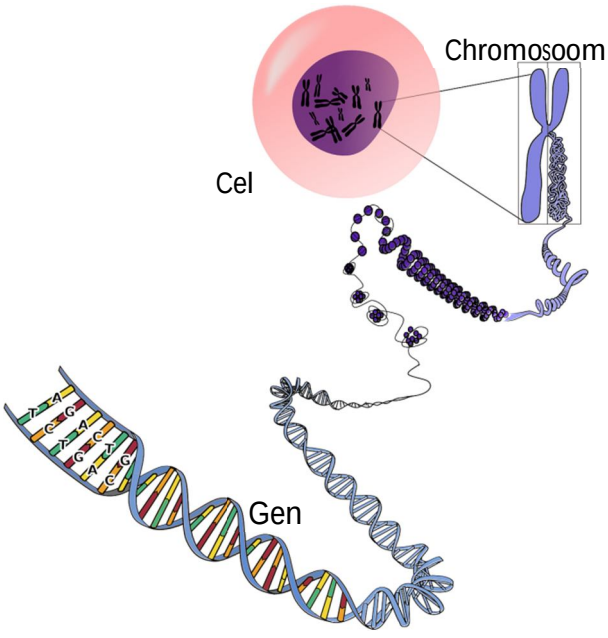
Genetische informatie bestaat uit DNA. DNA heeft een dubbele helixstructuur, opgebouwd uit nucleïnezuren (of nucleotiden, of basen). Er bestaan vier soorten basen, namelijk A, T, C en G. De volgorde (sequentie) van deze 4 basen bevat onze genetische informatie.

<u>Verschillende namen worden gegeven aan de verscheidene deeltjes van ons DNA:</u>

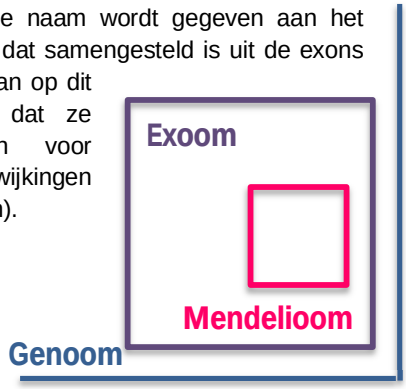
GENOOM: deze naam wordt gegeven aan de volledige DNA-inhoud in de kern van elke cel. We hebben twee kopieën van het genoom (één ontvangen van moeder en één van vader). Elke kopie is opgebouwd uit 3 miljard basenparen (3Gb).

GEN: deze naam wordt gegeven aan een klein onderdeel van het genoom, dat informatie bevat om proteïnen of eiwitten aan te maken. Proteïnen zijn de sleutelcomponenten voor het begeleiden van de ontwikkeling en het functioneren van ons lichaam, alsook boodschappers. Ons lichaam gebruikt deze boodschappers om te communiceren van het ene orgaan naar het andere, maar ook van cel tot cel in een orgaan (zoals de hersenen). Eveneens helpen zij bij de ontwikkeling van de foetus. Genen zijn opgebouwd uit exons (zij bevatten de cruciale informatie om eiwitten te bouwen) en introns (zij maken geen deel uit van eiwitten). We hebben ongeveer 20 000 genen in ons genoom.

EXOOM: deze naam wordt gegeven aan dat deel van ons genoom dat is samengesteld uit alle exons van onze genen. Ondanks het feit dat het exoom naar schatting slechts 1 % van het menselijk genoom uitmaakt, kunnen de meeste genetische aandoeningen verklaard worden door fouten in het exoom.



MENDELIOOM : deze naam wordt gegeven aan het deel van het genoom dat samengesteld is uit de exons van alle genen waarvan op dit moment gekend is dat ze verantwoordelijk zijn voor genetische afwijkingen (ongeveer 5000 genen).



CHROMOSOOM: deze naam wordt gegeven aan het DNA wanneer het verpakt wordt tijdens de celdeling en zichtbaar is onder de microscoop. We hebben 23 paar chromosomen (dus 46 in het totaal): 23 chromosomen ontvangen van onze moeder en 23 van onze vader. Het 23ste paar, de geslachtschromosomen, bepaalt ons geslacht. Een vrouw heeft 2 X-chromosomen, terwijl een man 1 X-chromosoom en 1 Y-chromosoom heeft.

MITOCHONDRIA: kunnen beschouwd worden als de energieleveranciers van de cellen. Mitochondria hebben hun eigen DNA, dat naar schatting 16500 basen lang is en dus veel kleiner is dan het genoom of het exoom. Desalniettemin kunnen fouten in het mitochondriaal DNA leiden tot complexe aandoeningen van bv. spieren, lever en/of hersenen.

WELKE SOORTEN GENOMISCHE VERANDERINGEN BESTAAN ER?

Ons genomisch en mitochondriaal DNA bevat **varianten**, die de fysieke eigenschappen (fenotype) van een persoon (bv. kleuren van ogen of haar) bepalen. Deze varianten bepalen ook iemands vatbaarheid voor bepaalde ziekten, alsook de aanwezigheid van of het dragerschap voor genetische aandoeningen.

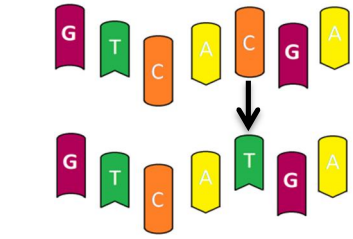
Puntmutaties zijn veranderingen van één of een aantal specifieke base(n)

Deleties ontstaan door het ontbreken van 1 of meerdere basen, of zelfs grotere fragmenten (exon(en)/gen(en)/chromosomale fragment(en)).
Duplicaties bestaan uit enkele basen of zelfs grotere fragmenten (exon(en)/gen(en)/chromosomale fragment(en)) die gedupliceerd zijn. Deleties en duplicaties van exons, genen of chromosomale fragmenten worden **Copy Number Variants (CNV)** genoemd.

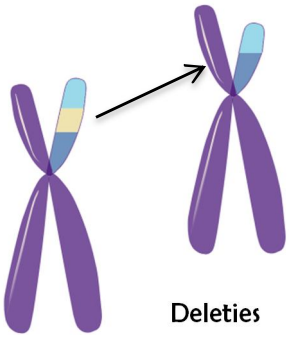
Inserties bestaan uit een invoeging van 1 of meer basen of zelfs grotere fragmenten (exon(en)/gen(en)/chromosomale fragment(en)).
Inversies bestaan uit de omkering van (meestal grote) fragmenten in een chromosoom

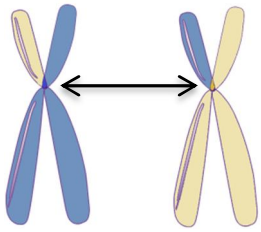
Translocaties ontstaan wanneer er een uitwisseling is van het genetisch materiaal tussen chromosomen van een verschillend paar. Translocaties kunnen gebalanceerd zijn (er is geen verlies van het DNA) of ongebalanceerd (er is wel een verlies van het DNA).

Herhalingen bestaan uit herhalingen van 2 of meerdere basen, zij worden vaak gezien in '**repeat disorders'.**



Mutaties


Deleties

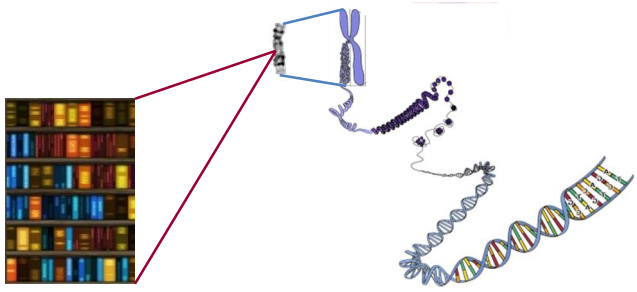

Translocaties

HOE KUNNEN WE ONS GENOOM OF MITOCHONDRIAAL DNA ONDERZOEKEN?

Er bestaan verschillende technieken om genetische afwijkingen te identificeren, maar er is geen enkele techniek die alle mogelijke afwijkingen kan vinden.

COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION ARRAY (CGH ARRAY)

Een CGH array vergelijkt kleine chromosomale deeltjes van een patiënt met het DNA van een controlepersoon. Het kan variaties in de hoeveelheid van het DNA identificeren, zoals een deletie of duplicatie vanaf een bepaalde grootte, ook wel gekend als een 'copy number variant' (CNV). Dit hangt af van welk type array gebruikt wordt. We kunnen de exacte positie van elk chromosomaal deeltje bepalen door gebruik te maken van gekende DNA-fragmenten. Zo kunnen we afleiden welke regio's (en dus genen) over- of ondervertegenwoordigd zijn.
Een deletie of duplicatie van kleine chromosomoomfragmenten kan verschillende congenitale afwijkingen en/of verstandelijke beperkingen veroorzaken. Andere kunnen een risicofactor zijn, bv. voor het optreden van leermoeilijkheden of verstandelijke beperking. Ze kunnen soms overgeërfd worden van een normale ouder. De meeste geïdentificeerde deleties en duplicaties zijn goedaardig (en niet gerapporteerd) of ze zijn van ongekende klinische betekenis.



Als het hele genoom vertegenwoordigd was door een plank vol boeken, zou de CGH-array kunnen uitwijzen of een boek (of soms zelfs een deel van een boek) ontbreekt, of dat een boek wordt nagesynchroniseerd. Het kan niet zien of een boek, pagina of woord op de verkeerde plaats staat of dat het spelfouten bevat.

In een prenatale context worden enkel de gekende of hoogst waarschijnlijk pathogene varianten gerapporteerd.
Een CGH array kan geen veranderingen in de sequentie van nucleïnezuren opsporen.

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM ARRAY (SNP ARRAY)

Een SNP array toont verschillende gelijkenissen met de CGH array technologie. SNP arrays kunnen deleties en duplicaties van chromosomale deeltjes detecteren en daarnaast ook varianten van enkele nucleotiden (SNP). Het kan gebruikt worden om overdracht van kleine afwijkingen van de chromosomen in een familie op te sporen.

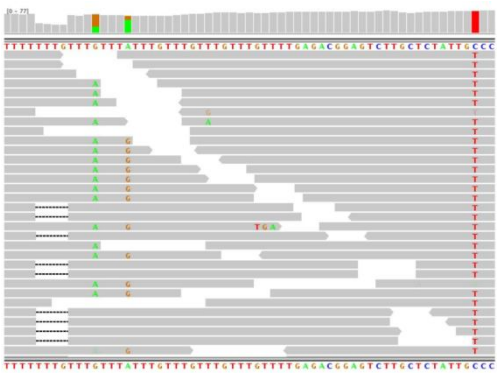
Deze worden gezocht in de context van recessieve aandoeningen, vooral wanneer er sprake is van bloedverwantschap tussen de ouders (consanguiniteit). Het kan ook gebruikt worden voor familiaal koppelingsonderzoek. Hierbij gaat men in een familie op zoek naar een associatie tussen een ziekte en specifieke regio's in het genoom. In dit geval geldt de regel dat hoe meer (zieke) familieleden getest worden, hoe hoger de kans op succes van het onderzoek is. Koppelingsonderzoek helpt ook bij de interpretatie van resultaten van andere genoomonderzoeken. SNP array biedt ook de mogelijkheid om een uniparentale disomie op te sporen. Men spreekt hierover wanneer er een ongelijke overerving is van de ouderlijke chromosomenset. Dit kan verantwoordelijk zijn voor bepaalde zeldzame aandoeningen.

SINGLE GEN ANALYSE

Wanneer geweten is dat een specifieke ziekte (meestal) veroorzaakt wordt door mutaties in een bepaald gen, dan kan dit gen eerst geanalyseerd worden. Sommige genen vertonen terugkerende mutaties, deze worden in eerste lijn onderzocht. In andere genen zijn mutaties erg verspreid, in dat geval wordt de volledige sequentie van het gen onderzocht (gen sequencing).

MASSIVE PARALLEL SEQUENCING

Massive Parallel Sequencing (MPS) technologie, ook wel Next Generation Sequencing (NGS) genoemd, biedt de mogelijkheid om tegelijkertijd de volgorde van (een deel van) het volledige genoom te bepalen. MPS kan zowel een set van genen (genenpanel) onderzoeken, als alle genen (exoom), het gehele genoom of zelfs het mitochondriaal DNA.



MPS technologie wordt aangeboden bij aandoeningen waarbij verschillende genen verantwoordelijk kunnen zijn voor het fenotype. In dit geval kan MPS de genetische diagnose versnellen. Vroeger kon enkel de single genanalyse aangeboden worden, terwijl nu alle genen die van belang zijn tegelijk kunnen onderzocht worden in één experiment. Het is belangrijk om te weten dat genenpanels, exoom-, genoom- of mitochondriale analyses verschillende types van MPS test vereisen. De geneticus zal, afhankelijk van het fenotype en de ziekte, bepalen welke test het meest geschikt is. MPS zal enkel aangeboden worden wanneer er geen eenvoudigere of goedkopere test beschikbaar is om de genetische diagnose te bekomen. MPS levert grote hoeveelheden aan data op, waarbij bio-informatica nodig is om dit alles te kunnen analyseren. De analyse kan beperkt zijn tot een bepaald aantal genen, zelfs wanneer er meer data beschikbaar zijn (zoals het exoom of genoom). Dit noemt men doelgerichte gen analyse. Als er geen resultaat kan bekomen worden via dit soort analyse, kan het onderzoek uitgebreid worden naar het hele exoom of genoom (afhankelijk van welk type MPS gebruikt is).

FUNCTIONELE ANALYSE

Dit soort analyse maakt geen deel uit van de standaardprocedures in het labo. Toch kan het nodig zijn om de gevolgen van de varianten die geïdentificeerd worden, te analyseren. Dit is enkel mogelijk via toegewijde onderzoeksprojecten. Dit kan gebeuren op verschillende manieren en kan jaren duren.

WELKE MOGELIJKE RESULTATEN KAN U VERWACHTEN?

Er wordt geen afwijking geïdentificeerd: dit betekent niet dat men de kans op een genetische aandoening met volledige zekerheid kan uitsluiten.

Één of verschillende afwijkingen worden gevonden die uw aandoening verklaren.

Één of verschillende afwijkingen worden gevonden en kunnen mogelijk uw aandoening verklaren, maar meer onderzoek is nodig om de exacte oorzaak te achterhalen. Dit kan vergemakkelijkt worden via een analyse van de mogelijke oorzakelijke varianten bij één of meerdere van uw familieleden en/of door een ander type van onderzoek.

Wanneer een genoomwijde (of 'niet-selectieve') analyse is uitgevoerd, kunnen één of meerdere varianten geïdentificeerd worden die geassocieerd zijn met andere aandoeningen dan de specifieke aandoening waarvoor de analyse werd uitgevoerd. Sommige van deze 'incidentele' bevindingen kunnen ziektes veroorzaken waarvoor preventie en/of behandeling beschikbaar is (bv. kanker, hartaandoeningen of andere genetische aandoeningen waarvoor opvolging/ preventie/ behandeling mogelijk is). Bij deze ziekten kan specifiek medisch advies de

prognose van de ziekte in termen van ernst en/of mortaliteit verbeteren. Incidentele bevindingen of mutaties in deze zogenaamde 'actionable' genen kunnen – met uw toestemming- aan u gerapporteerd worden. De lijst van 'actionable' genen verantwoordelijk voor deze ziekten kan geconsulteerd worden op de website van het Centrum voor Medische Genetica (http://ulbgenetics.be/).

In het geval van MPS kan een tijdelijk resultaat gerapporteerd worden, wanneer er geen variatie gevonden kon worden die de aandoening verklaart. Een re-analyse is dan mogelijk na een bepaalde periode (zie follow-up van uw dossier).

HOE GAAN WE OM MET UW ONDERZOEKSRESULTATEN?

Aangezien de onderzoeksresultaten niet enkel een impact hebben op de patiënt zelf maar ook op andere familieleden, is de wetgeving betreffende privacy van genetische (en medische) informatie van toepassing.

Wanneer een genoomonderzoek wordt uitgevoerd, is het echter mogelijk dat er advies aan een externe expert gevraagd wordt omwille van de complexiteit van de analyse. Zij respecteren ook de privacyregels betreffende genetische en medische informatie. Deze externe expert zal dus toegang krijgen tot de volledige of partiële dataset (inclusief de klinische informatie, maar exclusief persoonlijke informatie). Wanneer er data worden uitgewisseld, zullen uw resultaten gecodeerd worden, zodat ze niet rechtstreeks gelinkt kunnen worden aan uw persoonlijke gegevens of identiteit.

Uw gecodeerde data kunnen ook gedeeld worden met (externe) wetenschappelijke experts/medewerkers en/of gebruikt worden om toekomstige analyses voor gelijkaardige aandoeningen te verbeteren.

WAT ZIJN DE BEPERKINGEN EN DE RISICO'S?

Ten gevolge van de complexiteit van het genoomonderzoek en de bio-informatische analyses bestaan er ook beperkingen. Niet alle genetische varianten kunnen gevonden worden. Het diagnostische bereik wordt beïnvloed door de gevoeligheid van de specifieke array of MPS technologie die gebruikt werd. In het algemeen kan de oorzaak van de ziekte verklaard worden in 5-40% van de gevallen, afhankelijk van het type aandoening, de wijze van overerving, familiegeschiedenis, etc…

U dient er zich van bewust te zijn dat deze testen kunnen resulteren in incidentele bevindingen (die niet gerelateerd zijn aan uw ziekte). U kan kiezen of u al dan niet op de hoogte wil gebracht worden van deze bevindingen.

HOE COMMUNICEREN WE DE ONDERZOEKSRESULTATEN?

Wanneer de onderzoeksresultaten gekend zijn, zal u uitgenodigd worden in het Centrum voor Medische Genetica voor een genetische consultatie om de onderzoeksresultaten en hun mogelijke impact op uw leven en dat van uw familie te bespreken. Bij een tussentijds resultaat is het mogelijk dat u stap voor stap geïnformeerd wordt, rekening houdend met de complexe aard van de tests evenals met de voordelen, beperkingen en risico's.

WAT HEBBEN WE NODIG VAN U?

Voor het uitvoeren van een CGH of SNP array, of MPS technologie, hebben we het volgende nodig:

- Een bloedstaal (10 ml ETDA tube) van u en bij voorkeur van een eerstegraads verwant (bv. een ouder of broer/zus)
- Een ingevuld en ondertekend document voor geïnformeerde toestemming

Om de onderzoeksresultaten te valideren kunnen met uw toestemming op een later tijdstip andere stalen gevraagd worden, zoals een huidbiopt.

WAT ZIJN DE KOSTEN?

Onderzoeken van het genoom zijn duur. Desondanks zijn sommige van deze onderzoeken en de genetische consultatie terugbetaald door het nationaal gezondheidssysteem (in België is dat het RIZIV). Zij komen in dergelijke mate tegemoet zodat u enkel het remgeld moet betalen. Wanneer een analyse gebeurt in research context, worden de kosten door een onderzoeksfonds gedragen.

IS FOLLOW-UP MOGELIJK?

Genetica is een domein dat snel evolueert, waarbij er regelmatig nieuwe ontdekkingen gebeuren over genen en eiwitfunctie, alsook over de impact van specifieke varianten/mutaties. Wanneer er onduidelijkheid bestaat over de

eerste onderzoeksresultaten, is het mogelijk dat een heranalyse van de data wordt uitgevoerd op een later tijdstip. Dit gebeurt in een wetenschappelijke context, waarbij men de resultaten gaat herevalueren wanneer er meer en geüpdate databronnen beschikbaar zijn.

VRAGEN?

Wil u nog extra informatie over genoomonderzoek na het lezen van deze geïnformeerde toestemming?

Voelt u zich onzeker over de geïnformeerde toestemming en het gebruik van uw onderzoeksresultaten?

Of zou u graag van gedachten wisselen?

Het is altijd mogelijk om uw vragen te bespreken met uw arts, of u kan een afspraak maken voor een genetische consultatie.

CONTACT: