

# INFORMATIE OVER GENOOMONDERZOEK IN DE GENETICA

Array Comparative Genomic Hybridization (array CGH)  
Single Nucleotide Polymorphism array (SNP array)  
Massive Parallel Sequencing (MPS)

## Infobrochure

**Versie 1/20150504**  
Design by Ben Caljon, UZ Brussel



B.U.N.143201524795

# INLEIDING

## WAT IS EEN GEN, EEN EXOOM EN HET GENOOM?

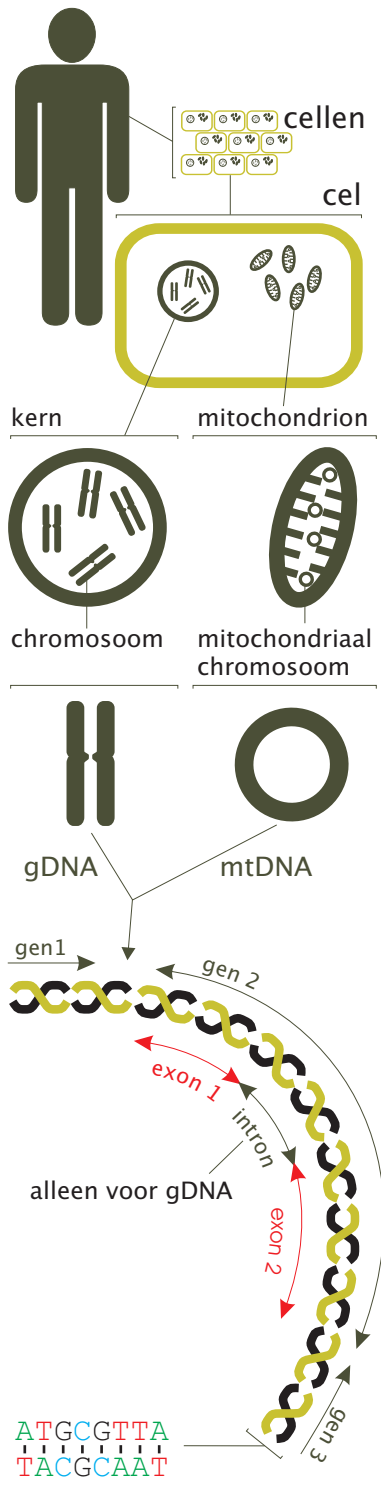
Elk menselijk lichaam is opgebouwd uit biljoenen cellen. Elk van onze cellen bevat genetische informatie, die opgeslagen is in 2 types van cellulaire componenten: de nucleus of kern (dit bevat ons genoom of chromosomen) en mitochondria (dit bevat ons mitochondriaal DNA). Genetische informatie bestaat uit DNA. DNA heeft een dubbele helixstructuur opgebouwd uit nucleïnezuren (of nucleotiden, of basen). Er bestaan vier types van basen, namelijk A, T, C en G. De volgorde (reeks of sequentie) van deze 4 basen bepaalt onze genetische info. Verschillende namen worden gegeven aan de verscheidene deeltjes van ons DNA.

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

**GENOOM:** deze naam wordt gegeven aan de volledige DNA-inhoud van de 23 chromosomen. We hebben twee kopijen van het genoom (één ontvangen van moeder en één van vader). Elke kopij is gemaakt uit 3 biljoen basenparen (3Gb).

**GEN:** deze naam wordt gegeven aan een klein onderdeel van het genoom, dat informatie bevat om proteïnen aan te maken. Proteïnen zijn de sleutelcomponenten voor het begeleiden van de ontwikkeling en functioneren van ons lichaam. Genen zijn opgebouwd uit exonen (zij bevatten de cruciale info om eiwitten te bouwen) en intronen (zij maken geen deel uit van eiwitten). We hebben ongeveer 30 000 genen in ons genoom.

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





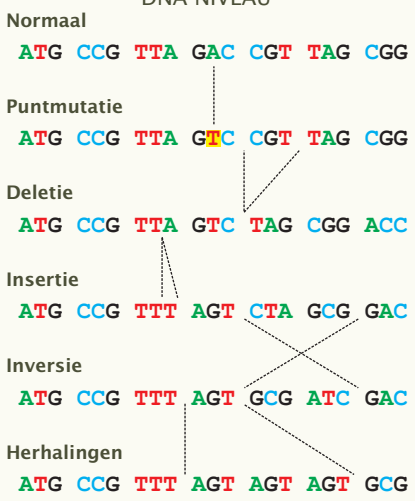
**MITOCHONDRIA:** kunnen beschouwd worden als de energieleveranciers van de cellen. Mitochondria hebben hun eigen DNA, welk naar schatting 16500 basen lang is en dus veel kleiner is dan het genoom of het exoom. Desalniettemin kunnen fouten in het mitochondriaal DNA leiden tot complexe aandoeningen welke kunnen variëren van spier-, lever- tot hersenmalformatiesproblemen.

## WELKE TYPEN VAN GENOMISCHE VERANDERINGEN BESTAAN ER?

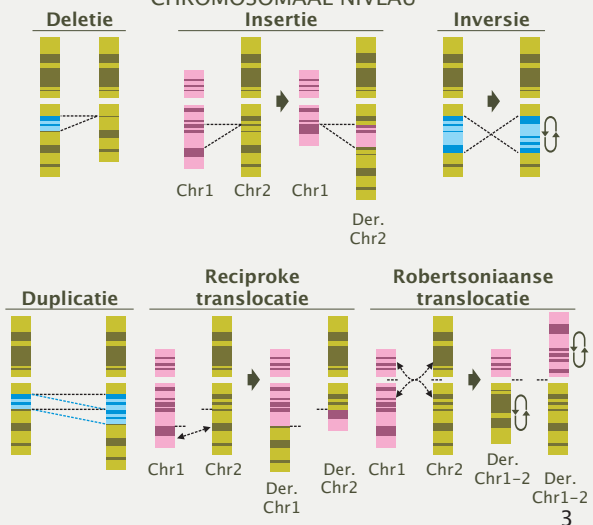
Ons genomisch en mitochondriaal DNA bevat variaties, welke het uiterlijk (fenotype) van een persoon (vb kleuren van ogen of haar) bepalen.

- **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 exonen, genen of chromosomale fragmenten worden **Copy Number Variants (CNV)** genoemd.
- **Inserties** bestaan uit een insertie van 1 of meer basen of zelfs grotere fragmenten (exon(en)/gen(en)/chromosomale fragment(en)).
- **Inversies** bestaan uit de inversie van (meestal grote) fragmenten in een chromosoom
- **Herhalingen** bestaan uit herhalingen van 2 of meerdere basen, zij worden vaak gezien in 'repeat disorders'.
- **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).
- **Aneuploidie** is de over- of onderrepresentatie van 1 of meer (volledige) chromosomen.

### DNA NIVEAU



### CHROMOSOMAAL NIVEAU



## HOE KUNNEN WE ONS GENOOM OF MITOCHONDRIAAL DNA ONDERZOEKEN?

Verskillende technieken zijn ondertussen ontwikkeld om genetische anomalieën te identificeren, maar er is geen één techniek dat alles kan vinden.

### COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION ARRAY (CGH ARRAY)

Een CGH array biedt de mogelijkheid om kleine chromosomale deeltjes van een patiënt te vergelijken met een controlepersoon. Het kan variaties in de 'kwantiteit' van het DNA identificeren zoals een deletie of duplicatie van minstens 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 ondergerepresenteerd zijn. Een deletie, duplicatie van (een) kleine chromosomale fragment(en) kunnen verschillende congenitale abnormaliteiten en/of verstandelijke beperkingen veroorzaken. Anderen kunnen een risicofactor zijn, zoals voor het optreden van leerproblemen of verstandelijke beperking. Dit kan overgeërfd worden van een normale ouder. De meeste geïdentificeerde deleties en duplicaties zijn goedaardig (en niet gerapporteerd) of ze zijn van ongekeerde klinische significantie. In een prenatale context worden enkel de gekende of hoogstwaarschijnlijke pathogene varianten gerapporteerd. Een CGH array kan geen veranderingen in de sequentie van nucleïnezuren opsporen.



kern



mitochondrion

#### DNA NIVEAU

Puntvariatie	-	-
Deletie	-	-
Insertie	-	-
Inversie	-	-
Herhalingen	-	-
Homozygote regio's (UPD/LOH)	-	/

#### CHROMOSOMAAL NIVEAU

Deletie	+	-
Insertie	+	-
Inversie	-	-
Duplicatie	+	-
Translocatie - gebalanceerd	-	/
Translocatie - ongebalanceerd	+	/
Aneuploidie	+	/

+ : kan gedetecteerd worden  
 ~ : kan soms gedetecteerd worden  
 - : kan niet gedetecteerd worden  
 / : niet van toepassing

## 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 alsook variaties van enkele nucleotiden (SNP). Het kan gebruikt worden om transmissies van kleine deeltjes van de chromosomen in de familie op te sporen. Zij worden gezocht in 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 specifieke familie op zoek naar een associatie tussen een ziekte en regio's in het genoom. In dit geval geldt de regel 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 genomonderzoeken. 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.



DNA NIVEAU	kern	mitochondrion
Puntvariatie	~	-
Deletie	~	-
Insertie	-	-
Inversie	-	-
Herhalingen	-	-
Homozygote regio's (UPD/LOH)	+	/
CHROMOSOMAAL NIVEAU		
Deletie	+	-
Insertie	+	-
Inversie	-	-
Duplicatie	+	-
Translocatie - gebalanceerd	-	/
Translocatie - ongebalanceerd	+	/
Aneuploidie	+	/

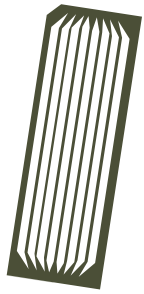
+ : kan gedetecteerd worden  
 ~ : kan soms gedetecteerd worden  
 - : kan niet gedetecteerd worden  
 / : niet van toepassing

## SINGLE GEN ANALYSE

Wanneer geweten is dat een specifieke ziekte veroorzaakt wordt door mutaties in een bepaald gen, dan kan dit gen eerst geanalyseerd worden. Sommige genen tonen 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 biedt de mogelijkheid om tegelijkertijd de volgorde van (een deel van) het volledige genoom te bepalen. MPS kan op hetzelfde moment kijken naar een set van genen (genenpanel), of naar alle genen (exoom), of naar het gehele genoom of zelfs naar het mitochondriaal DNA. MPS technologie wordt aangeboden als keuze 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 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 van data op waarbij er bioinformatische hulpmiddelen nodig zijn 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 van MPS gebruikt is).



kern



mitochondrion

### DNA NIVEAU

	kern	mitochondrion
Puntvariatie	+	+
Deletie	+	+
Insertie	+	+
Inversie	+	+
Herhalingen	~	~
Homozygote regio's (UPD/LOH)	+	/

### CHROMOSOMAAL NIVEAU

	kern	mitochondrion
Deletie	+	+
Insertie	+	+
Inversie	+	+
Duplicatie	+	+
Translocatie – gebalanceerd	~	/
Translocatie – ongebalanceerd	+	/
Aneuploidie	+	/

## 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.

## WELK SOORT RESULTATEN KAN JE VERWACHTEN?

- Er werd **geen anomalie** geïdentificeerd, maar dit betekent niet dat men volledig de kans op een genetische aandoening kan uitsluiten.
- **Eén of verschillende anomalieën** worden gevonden die het **probleem uitleggen**.
- **Eén of verschillende anomalieën** worden gevonden en **KUNNEN jouw problemen uitleggen**, maar meer onderzoek is nodig om de oorzaak te achterhalen. Dit kan vergemakkelijkt worden via een analyse van de mogelijke oorzakelijke variaties in een steekproef van familieleden en/of door een ander type van onderzoek.

Wanneer een genomwijde (of 'niet-selectieve') analyse is uitgevoerd, kunnen een of meerdere variaties geïdentificeerd worden die geassocieerd zijn met andere aandoeningen dan de specifieke aandoening waarvoor je op consultatie kwam. Sommige van deze **'incidentele' bevindingen** kunnen ziektes veroorzaken waarvoor preventie en behandeling reeds beschikbaar is (vb kanker, hartaandoeningen of andere genetische aandoeningen waarvoor opvolging/ preventie/ behandeling mogelijk is). Bij deze ziekten wordt specifiek gedefinieerd medisch advies verwacht om zo de outcome van de ziekte in termen van ernst en/of mortaliteit te verbeteren. Incidentele bevindingen of mutaties in deze zogenaamde 'actionable' genen kunnen met jouw toestemming- gerapporteerd worden aan jou. De lijst van 'actionable' genen verantwoordelijk voor deze ziekten kan geconsulteerd worden op de website van het Centrum voor Medische Genetica. 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 aanzienlijke periode (zie follow-up van jouw dossier).

## HOE GAAN WE OM MET JOUW ONDERZOEKSRESULTATEN?

Gegeven het feit dat de onderzoeksresultaten niet enkel een impact hebben op de patiënt zelf maar ook op andere familieleden, is de wetgeving rondom privacy van genetische (en medische) info van toepassing.

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

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

## WAT ZIJN DE BEPERKINGEN EN DE RISICO'S?

Omwille van de complexiteit van het genomonderzoek en de bioinformatica analyses bestaan er ook beperkingen, namelijk niet alle genetische variaties kunnen gevonden worden. Meer zelfs, de diagnose 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 welk type van aandoening, de wijze van overerving, familiegeschiedenis, etc...

Wees je er van bewust dat deze testen kunnen resulteren in secundaire bevindingen (die niet gerelateerd zijn aan je ziekte). Je kan kiezen of je al dan niet op de hoogte wil gebracht worden over deze bevindingen.

## HOE COMMUNICEREN WE OVER DE ONDERZOEKSRESULTATEN?

Wanneer de onderzoeksresultaten gekend zijn, zal je uitgenodigd worden in het Centrum voor Medische Genetica voor een genetische counselling om de onderzoeksresultaten en hun mogelijke impact op het leven van jou en jouw familie te bespreken. Bij een tussentijds resultaat is het mogelijk dat je stap per stap geïnformeerd wordt, waarbij er rekening gehouden wordt met de complexe aard van deze types van tests evenals met de voordelen, beperkingen en risico's.

## WAT HEBBEN WE NODIG VAN JOU?

Om te beginnen met een CGH of SNP array, of MPS technologie, hebben we volgende items nodig:

- Een bloedstaal (10 ml ETDA tube) van jou en bij voorkeur van een eerstegraads verwant (vb een ouder of broer/zus)
- Toestemming voor het uitvoeren van de analyse en een ondertekend informed consent

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

## WAT ZIJN DE KOSTEN?

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

## IS FOLLOW-UP MOGELIJK?

Genetica is een domein dat snel evolueert waarbij er regelmatig nieuwe ontdekkingen zijn over het gen en de eiwitfunctie, alsook over de impact van specifieke variaties/mutaties. Wanneer er onduidelijkheid bestaat over de eerste onderzoeksresultaten is het mogelijk dat men een heranalyse doet van de data op een later tijdstip. Dit gebeurt ook in een wetenschappelijke context waarbij men de resultaten gaat herevalueren wanneer er meer en geüpdate databronnen beschikbaar zijn.



## VRAGEN

Wil je nog extra info over genomonderzoek na het lezen van dit informed consent?

Voel je je onzeker over het informed consent en het gebruik van jouw onderzoeksresultaten?

Of zou je liever enkele meningen en ideeën uitwisselen? Het is altijd mogelijk om jouw vragen te bespreken met je arts of je kan een afspraak maken voor een genetische consultatie. Je bent altijd welkom.

T +32(0) 2 477 60 71

F +32(0) 2 477 68 60

M [cmg@uzbrussel.be](mailto:cmg@uzbrussel.be)

<http://www.brusselsgenetics.be>