UMC Utrecht

Genetica HCM & DCM

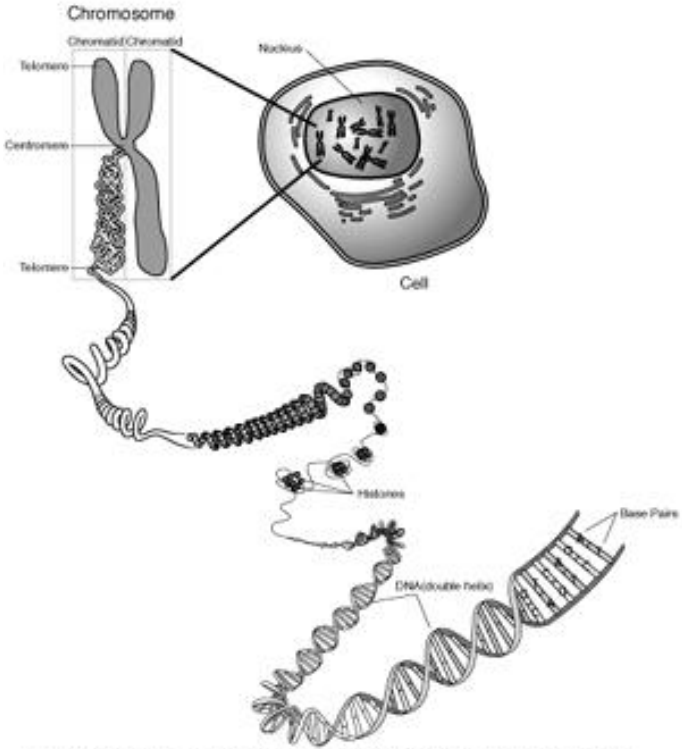
Annette F. Baas, klinisch geneticus

European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases
Network Heart Diseases
(ERN GUARD-HEART)

Onderwerpen

1. Back to basics: Chromosomen en genen in het algemeen
2. Welke genen testen we, en wat kan de uitkomst zijn?
3. Waarom DNA-onderzoek?
4. Beperkingen en nadelen DNA-onderzoek
5. Erfelijkheid en verzekeren

UMC Utrecht



http://www.accessexcellence.org/AB/GG/chromosome.html

Ons DNA:

3 miljard bouwstenen → chromosomen

2 meter per cel

1.5% bestaat uit genen

Gen: informatie voor één erfelijke eigenschap

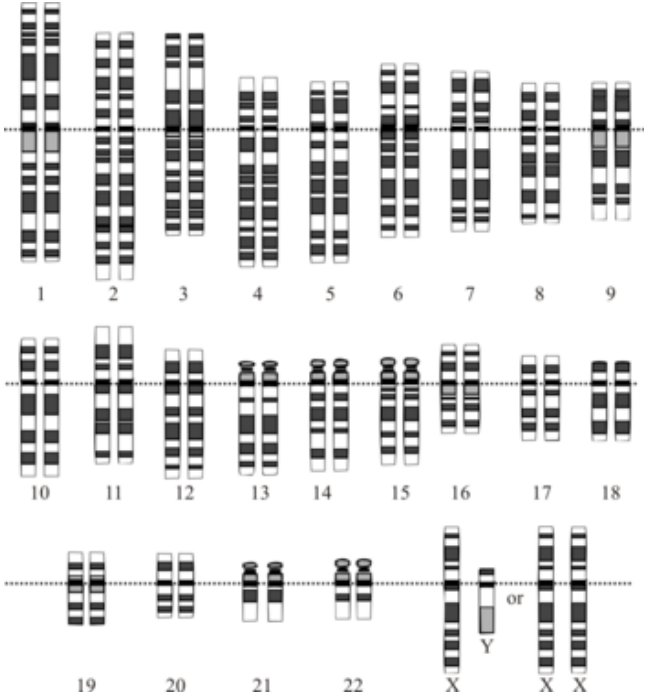
UMC Utrecht

Aantal chromosomen:

23 x 2 = 46

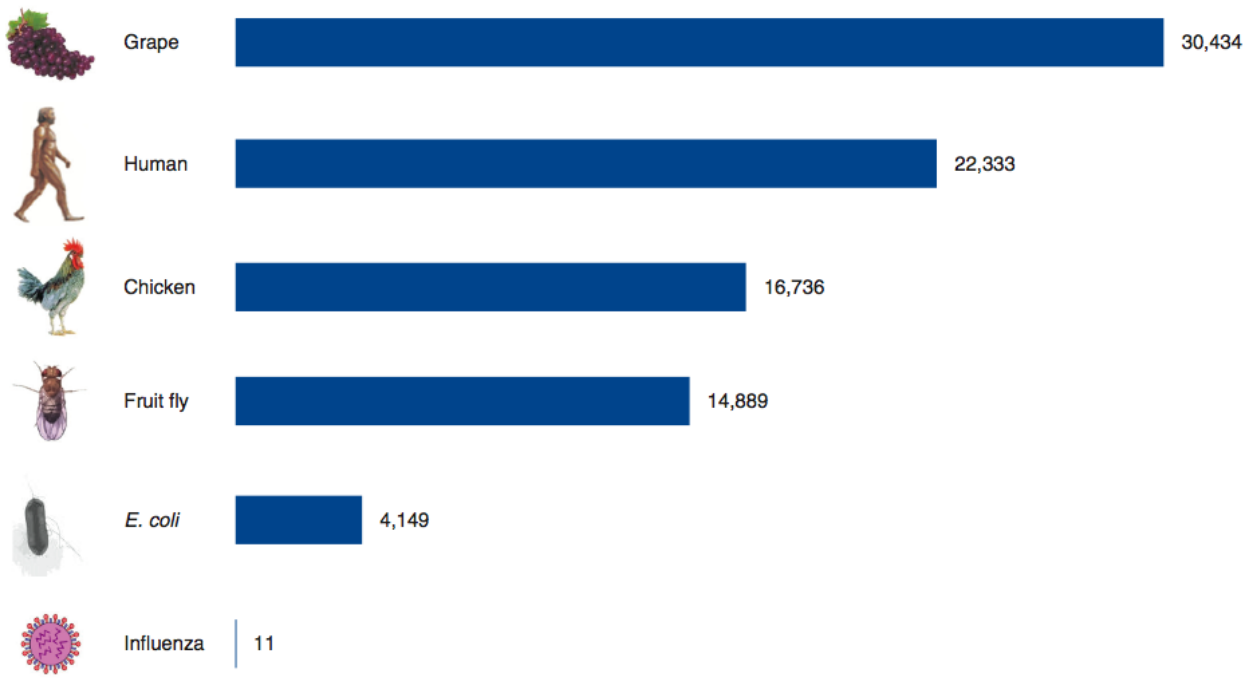
Genoom bestaat uit 3 miljard basenparen

Op de chromosomen
liggen ruim 20.000 genen



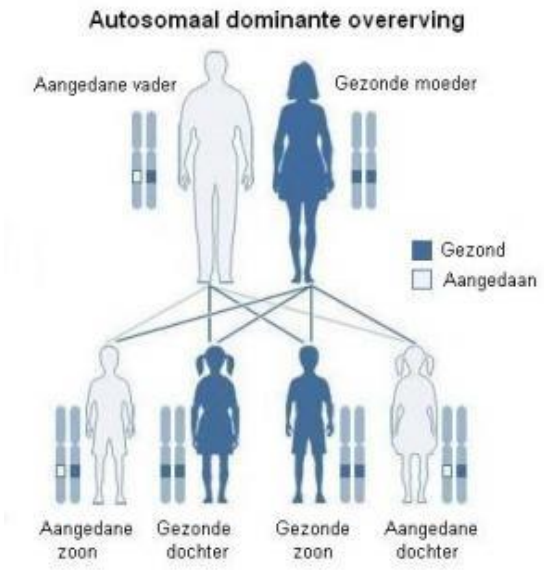
UMC Utrecht

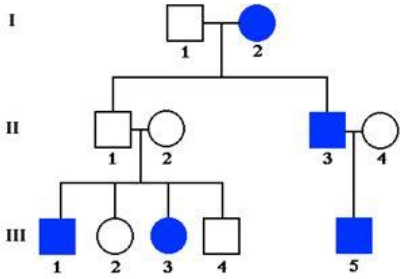
Hoeveel genen hebben we?



Pertea and Salzberg Genome Biology 2010

Autosomaal dominante overerving





- Incomplete penetrantie
- Leeftijdsafhankelijke penetrantie
- Variabele expressie

Welke genen testen we, en wat kan de uitkomst zijn?

☐ **Cardiomyopathie** (CAR01v21.1; 42 genen)

Relevante klinische informatie

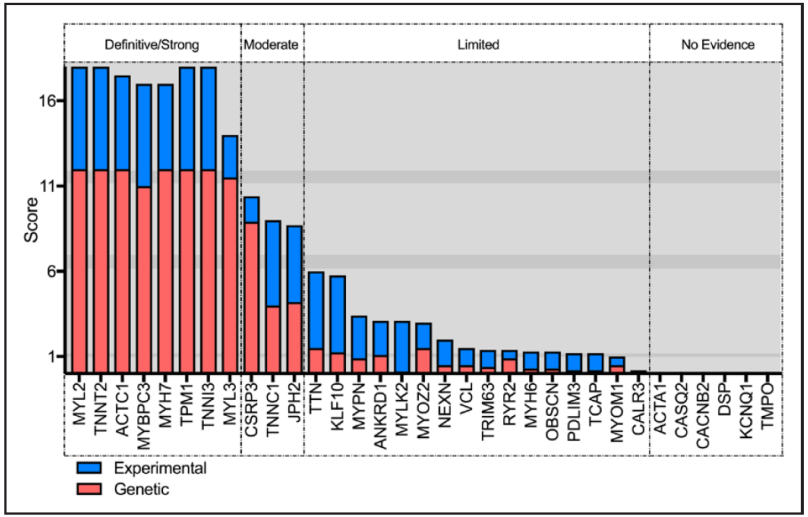
- ☐ *Hypertrofische (HCM)*
- ☐ *Dilaterende (DCM)*[∞] + ☐ *Geleidingsstoornis*
- ☐ *Arrhythmogene rechter ventrikel (ARVD/C)*
- ☐ *Linker ventrikel non compactie (LVNC)*
- ☐ *Restrictieve (RCM)*

ACTC1, ACTN2, ALPK3, BAG3, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, FHL1, FLNC, GLA, HCN4, JPH2, JUP, LAMP2, LMNA, MIB1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, NEXN, PKP2, PLN, PRDM16, PRKAG2, RBM20, RYR2, SCN5A, TAZ, TCAP, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL

Circulation: Genomic and Precision Medicine

ORIGINAL ARTICLE

Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes

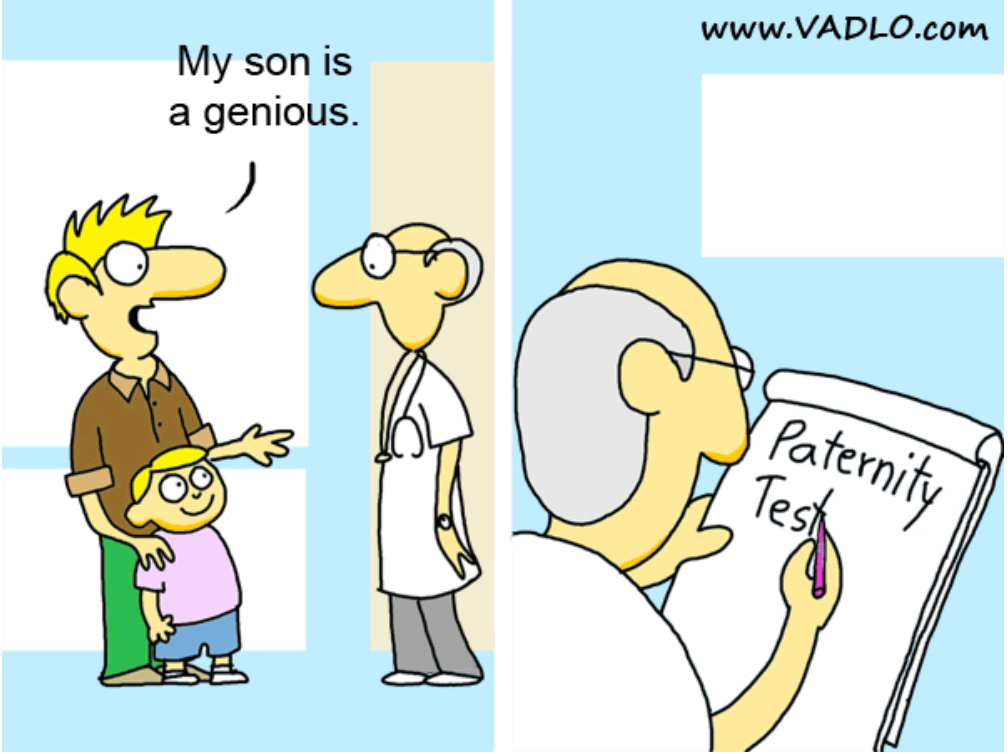


5 klassen systeem

Klasse 5	Pathogeen / ziekte veroorzakend
Klasse 4	Waarschijnlijk pathogeen
Klasse 3	Onbekende klinische betekenis (VUS*)
Klasse 2	Waarschijnlijk klinisch niet van belang
Klasse 1	Klinisch niet van belang

*Variant of Unknown Significance

Waarom DNA-onderzoek?



Waarom DNA-onderzoek?

- Bevestiging erfelijke diagnose; antwoord op de vraag: hoe kom ik er aan?

- Consequenties behandeling (?)
  - ICD (eerder bij PLN/ RBM20/ FLNC / BAG3…)

- Keuzemogelijkheden voortplanting (prenatale diagnostiek, pre-implantatie genetische test)

Waarom DNA-onderzoek?

- Familie onderzoek in vorm van cascade screening
  - vroege opsporing/behandeling
  - ontslaan niet-dragers uit follow-up
  - keuze cardiologische screening vs. presymptomatisch DNA-onderzoek

→ Onderzoek in de regel geadviseerd vanaf 10-12 jaar

Beperkingen DNA-onderzoek

Ook vaak geen erfelijke aanleg gevonden

→ erfelijke oorzaak niet bewezen, maar ook niet uitgesloten

Ook vaak onduidelijke varianten gevonden

→ Niet zeker of ze ziekte veroorzaken of onschuldig zijn

Nadelen erfelijkheidsonderzoek

Presymptomatisch onderzoek

Psychosociale gevolgen:

- Nieuwe onzekerheid – krijg ik de ziekte, wanneer, in welke mate?

Maatschappelijke consequenties

- verzekeringen
  - levensverzekering (al dan niet bij een hypotheek)
  - inkomensverzekering
  - Geldt niet voor ziektekostenverzekering (verplichte acceptatie)

Erfelijkheid en verzekeren

Meestal GEEN problemen met afsluiten verzekeringen

- onder de vragengrens niet toegestaan te vragen naar erfelijke ziektes in de familie, uitslagen van DNA-onderzoek, preventieve screening
- bij levensverzekeringen € 294,803
- bij arbeidsongeschiktheidsverzekeringen € 42,745 voor het eerste jaar, voor de volgende jaren € 26,985

https://www.erfelijkheid.nl/ziektes-en-dan/verzekeringen-en-erfelijke-ziektes

Wel/niet melden aan verzekeraar?

Wel (altijd):
- Verschijnselen of klachten van een (erfelijke) ziekte
- Medicijngebruik
- Afwijkingen gevonden tijdens preventieve controles

Niet (*onder* de vragengrens):
- Een erfelijke aanleg (wel eventuele *ziekte* door erfelijke aanleg)
- Preventieve operatie / controles i.v.m. erfelijke aanleg
- Bezoek aan klinisch geneticus