



De Hart & Vaatgroep



umcg



Van gen tot genoom en daarbuiten: recente revoluties in genetisch onderzoek

Anne Herkert, klinisch geneticus
Jan Jongbloed, moleculair geneticus
Landelijke dag erfelijke hartziekten
29 oktober 2016



rijksuniversiteit
groni



umcg

Genetici willen sleutelen aan menselijke soort

Regelgeving moet soepeler zodat gentherapie erfelijke ziekten kan voorkomen, stellen invloedrijke beroepsverenigingen.

✉ Wim Köhler © 21 oktober 2016



Expertisecentrum cardiogenetica UMCG

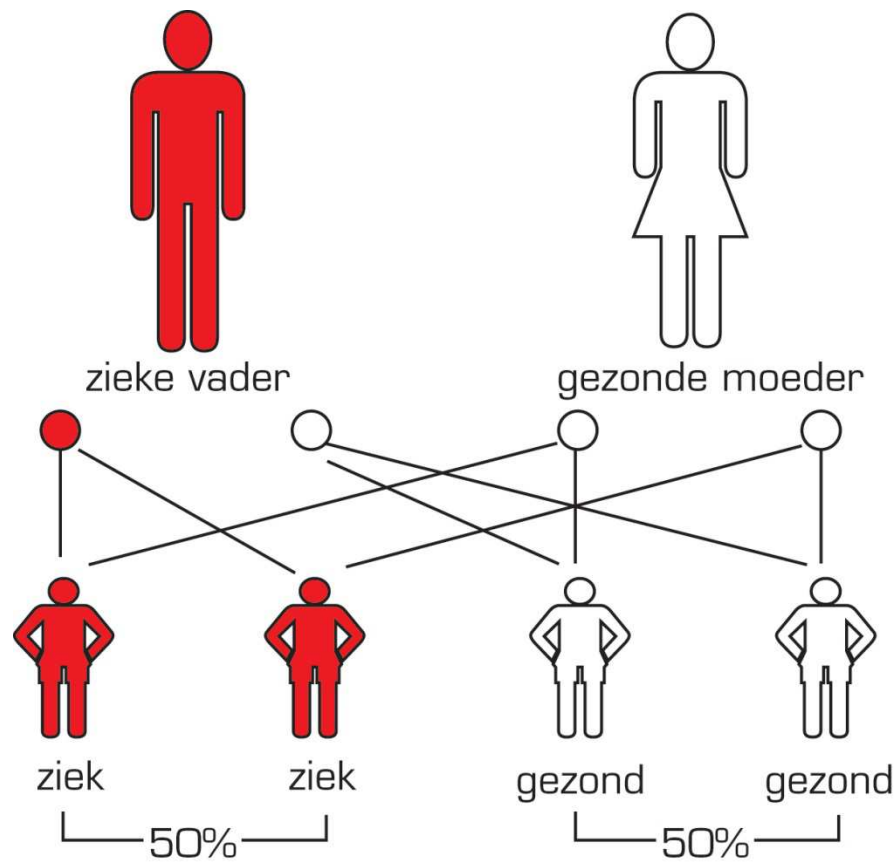
Erfelijkheid en gezondheidszorg

- Gezondheid: een hoge waarde
- Toenemend aantal toepassingen van de genetica in de gezondheidszorg
 - Bij personen met ziekteverschijnselen:
 - Meer mogelijkheden voor diagnose en prognose
 - Bij personen zonder ziekteverschijnselen:
 - Meer uitspraken mogelijk over (de kans op) het **LATER IN HET LEVEN** tot uiting komen van een aandoening die in de familie voorkomt





Erfelijke hartziekten: autosomaal dominant

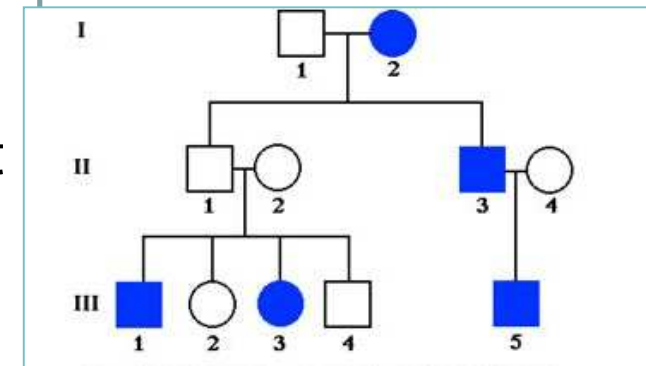


50% kans dat de aanleg
wordt doorgegeven

Schema van autosomaal dominante
overerving als een der ouders aangedaan is.

De realiteit is complex

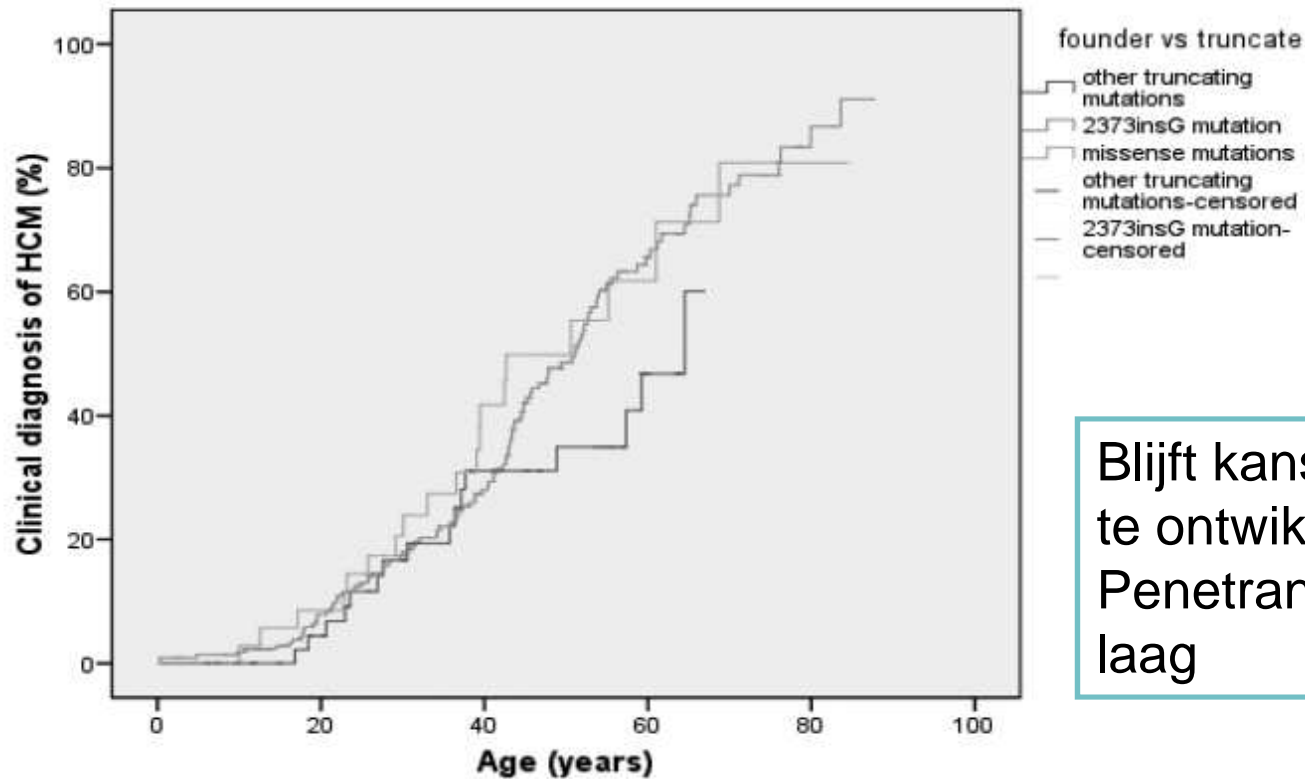
- De uitingsvorm van de hartziekte kan sterk verschillen van de ene persoon tot de andere; variabele expressie
- Niet iedereen die drager is van een aanleg voor een erfelijke hartziekte, krijgt de ziekte later ook; verminderde penetrantie
- Niet altijd mogelijk om de afwijking in het DNA op te sporen, ook al staat autosomaal dominante overerving vast
 - erfelijke oorzaken van hartziekten deels (on)bekend





Erfelijke hartziekten – gemeenschappelijke kenmerken

One Minus Survival Functions



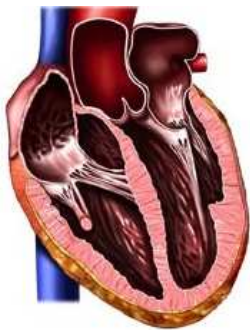
Blijft kans ziekte
te ontwikkelen
Penetrantie soms
laag

Waarom DNA-diagnostiek bij erfelijke hartziekten?

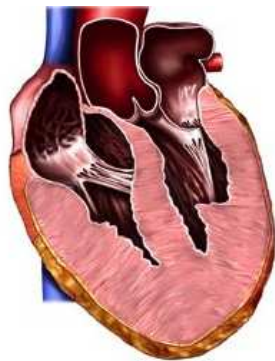
- Bevestigen diagnose/erfelijkheid
 - Autonome keuze
 - Goed geïnformeerd
 - Niet-directief
 - Voor- en nadelen van testen:
 - Sociaal maatschappelijk
 - Financieel
 - Psychisch-emotioneel
- Diagnose is te missen met cardiologisch onderzoek
- Kans op jong overlijden
- Behandelbare ziekten!
- Risicofratificatie / keuze voor behandeling
- Cascade-screening – de klinisch geneticus kan helpen bij het benaderen van familieleden

Erfelijke hartspierziekten

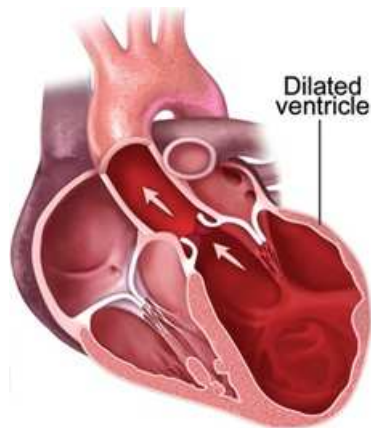
Normaal



HCM



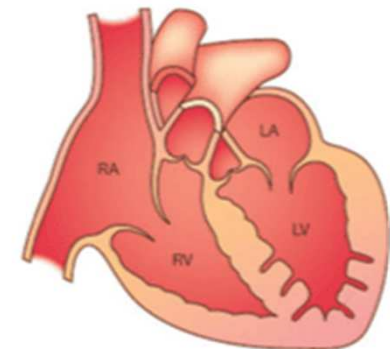
DCM



ARVC



NCCM



Normaal

1:500

1:2500

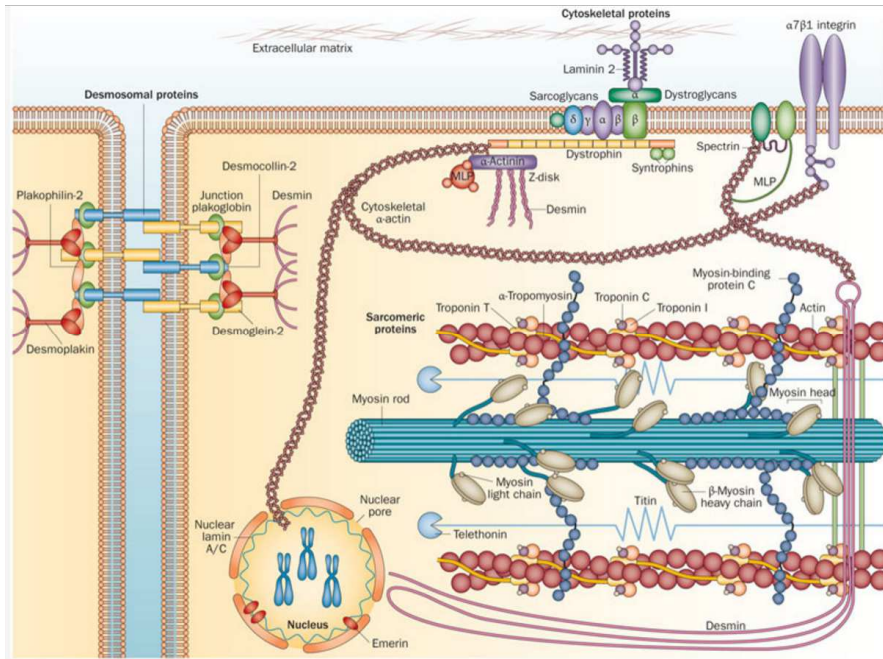
1:5000

Onbekend





Sarcomeer-eiwitten – belangrijke rol bij ontstaan HCM, DCM en NCCM

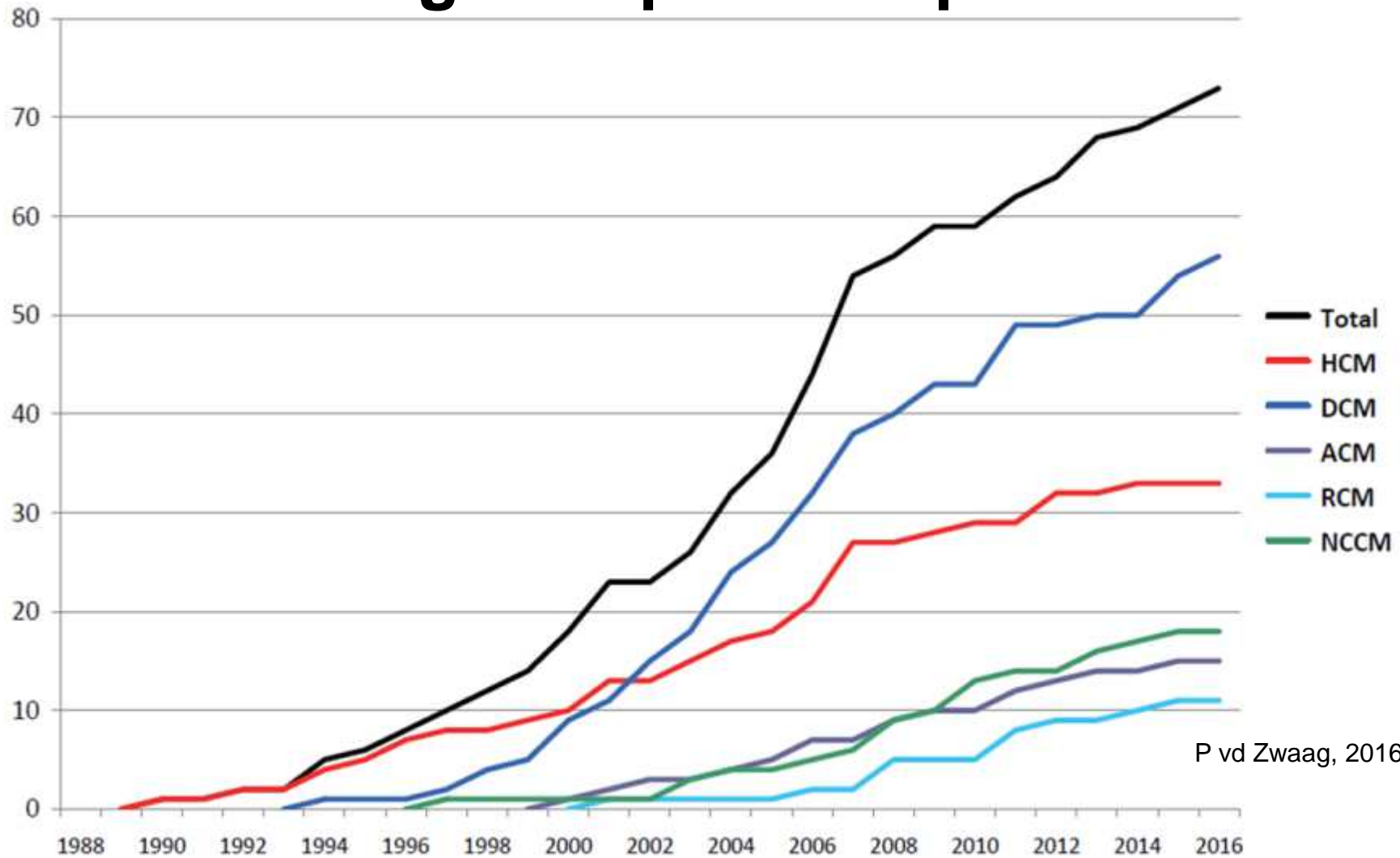


MYBPC3	17%	TNNT2	0,5%
MYH7	11%	TPM1	0,5%
TNNI3	1%	TNNC1	0,5%
MYL2	1%	ACTC1	0,2%

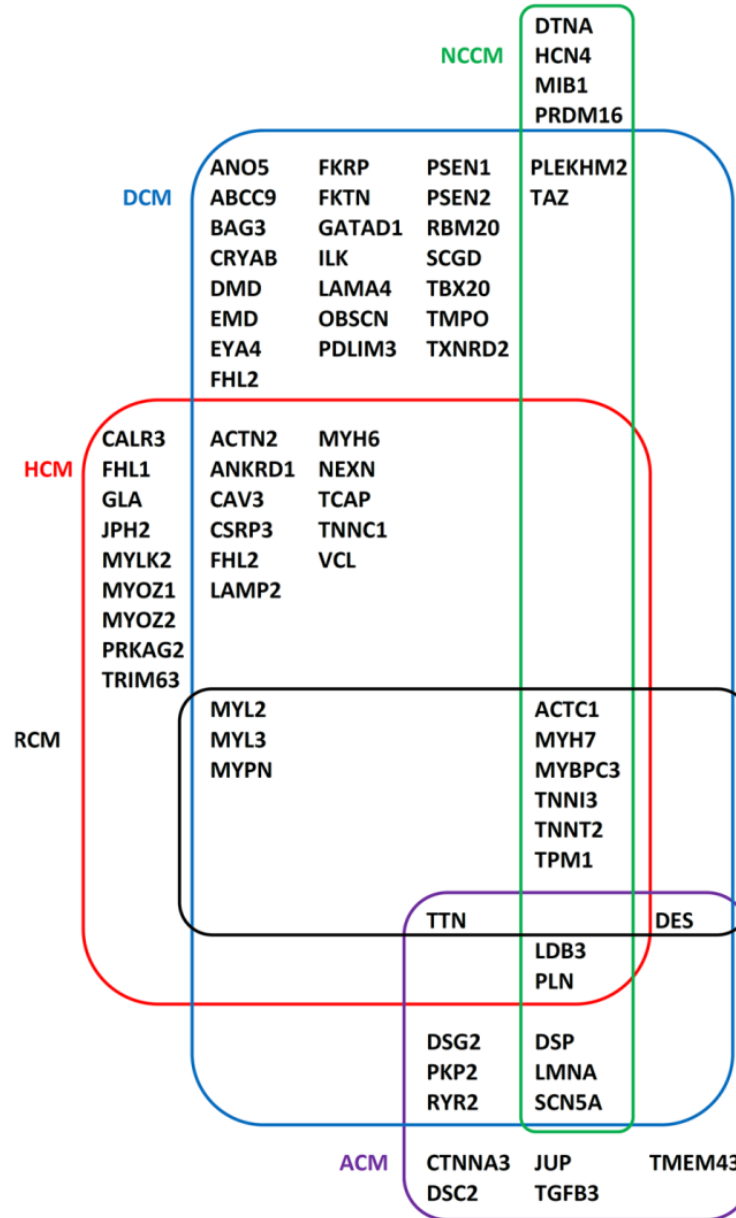
Wilde et al. Nature reviews Cardiology, 2013



Aantal genen per hartspierziekte



P vd Zwaag, 2016



P vd Zwaag, 2016

Bij hoeveel mensen wordt er een erfelijke oorzaak aangetoond?

- Tot 2012 achtereenvolgens testen van meestal meerdere genen:
 - 35-70% in HCM
 - 20-25% in DCM
 - ~50% in ARVC
 - 25-40% in NCCM
 - ~35% in RCM
 - ~70% in lange QT-syndroom
 - ~30% in brugadasyndroom
 - ~50% in catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie (CPVT)

NGS Panel

- Sinds enkele jaren start NGS panels voor vele erfelijke aandoeningen
 - 2012: Cardiomyopathie versie 1 – 55 genen
- Meer patiënten met een genetische diagnose?

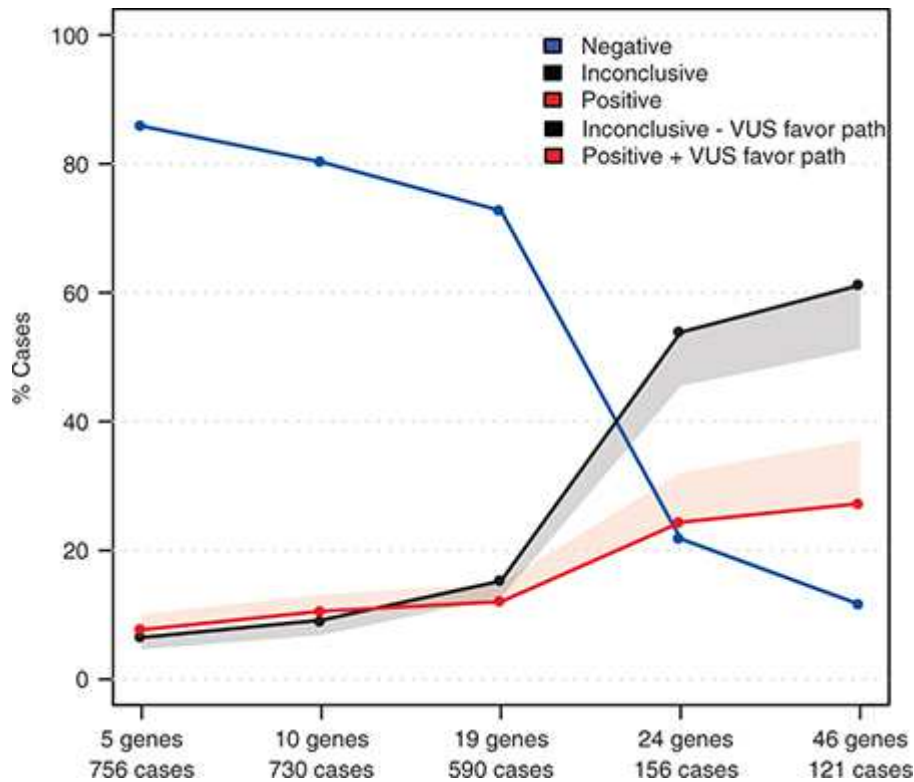


Genetische diagnose

Posavalvi A, submitted



Panel: meer genen = meer varianten



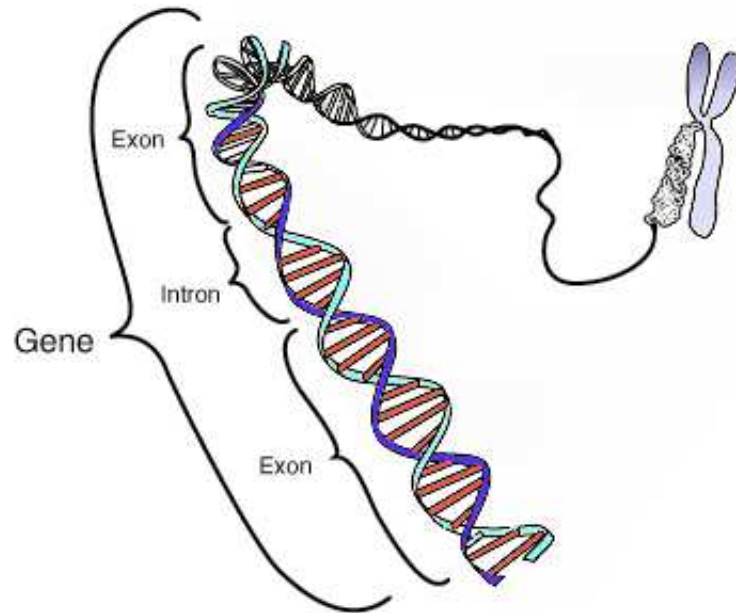
Klasse	Omschrijving	%
5	Pathofoon	>99%
4	Waarsch. Pathofoon	95-99%
3	Onzeker (VUS, variant of unknown significance)	5-95%
2	Waarsch. Niet pathofoon	0,1-5%
1	Niet pathofoon	< 0,1%

Ongeveer 50% heeft een variant waarvan de betekenis niet duidelijk is

Puch et al. Genetics in Med. 2014



Exoom sequencing – een technologische revolutie



Exoom (alle **ex**onen van een **genoom** = ongeveer 1% van het menselijk genoom

Alle coderende stukjes DNA van het menselijk genoom in 1 experiment

Aanname: meeste ziekte veroorzakende mutaties in de genen

Hoeveel verschilt het genoom?



98,5 % van ons DNA is
identiek aan dat van
chimpansees



99,9% van ons DNA is
identiek

5,997 miljard overeenkomsten
3 miljoen verschillen

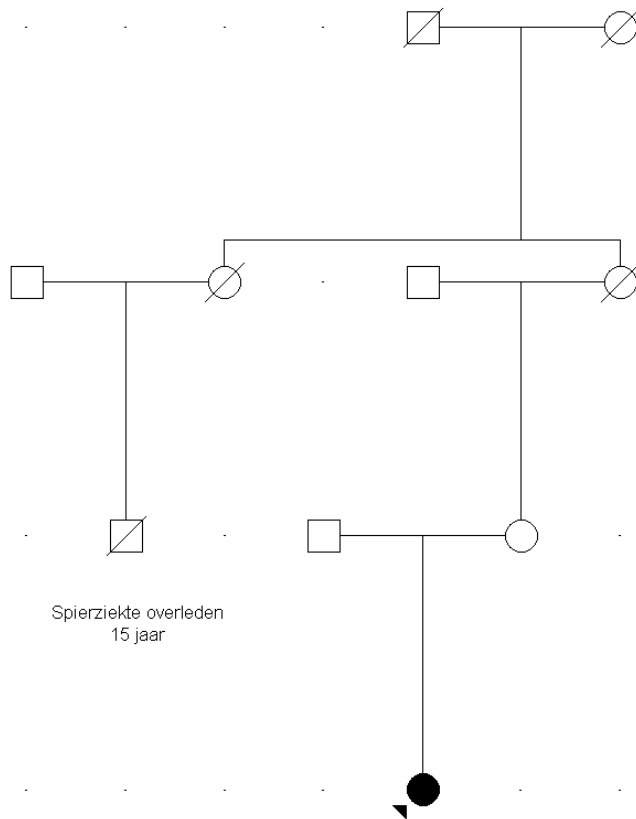
Exoom versus targeted panel

- Nadelen
 - DNA-sequencing methode nog niet perfect – leesfouten
 - Welke verschillen/varianties zijn ziekte veroorzakend?
 - Analyse niet eenvoudig
 - Meer kans op toevalsbevinding
 - Duurder, uitslagtermijn langer
- Voordelen
 - Meer diagnoses, beperkt zich niet tot set van genen
 - Uniforme benadering voor tal van ziekten
 - Vinden van ‘nieuwe ziektegenen’





Twee voorbeelden: een toevalsbevinding



Spierziekte overleden
15 jaar

Hartstilstand
Aanleg voor lang QT
syndroom (KCNQ1)
DMD: c.689delT,
p.Met2230Serfs*4

Consequenties voor haarzelf

- 20% spierzwakte
- 5% spierpijn/kramp
- 8% DCM

Consequenties voor haar kinderen

- 50% kans op kind met Duchenne spierdystrofie
- Opties: onderzoek tijdens de zwangerschap of pre-implantatie genetische diagnostiek

Twee voorbeelden: een nieuw gen

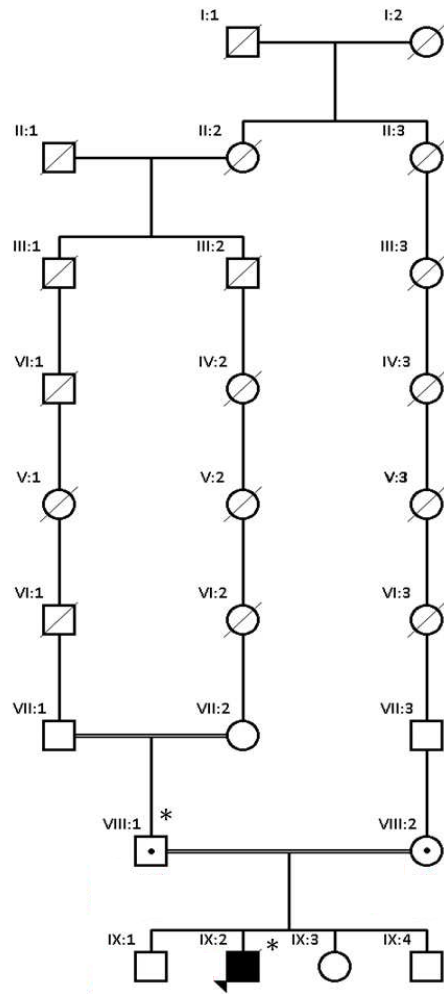
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2016 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 67, NO. 5, 2016
ISSN 0735-1097/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.093>

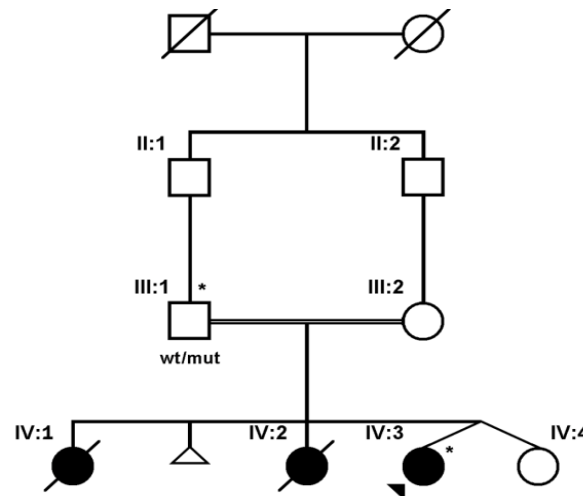
Biallelic Truncating Mutations in *ALPK3* Cause Severe Pediatric Cardiomyopathy



Rowida Almomani, PhD,^a Judith M.A. Verhagen, MD,^b Johanna C. Herkert, MD,^a Erwin Brosens, PhD,^b Karin Y. van Spaendonck-Zwarts, MD, PhD,^{a,c} Angeliki Asimaki, PhD,^d Paul A. van der Zwaag, MD, PhD,^a Ingrid M.E. Frohn-Mulder, MD,^e Aida M. Bertoli-Avella, MD, PhD,^{b,f} Ludolf G. Boven, BSc,^a Marjon A. van Slegtenhorst, PhD,^b Jasper J. van der Smagt, MD,^g Wilfred F.J. van IJcken, PhD,^h Bert Timmer, MD, PhD,ⁱ Margriet van Stuijvenberg, MD, PhD,^j Rob M. Verdijk, MD, PhD,^k Jeffrey E. Saffitz, MD, PhD,^d Frederik A. du Plessis, MD,^e Michelle Michels, MD, PhD,^l Robert M.W. Hofstra, PhD,^b Richard J. Sinke, PhD,^a J. Peter van Tintelen, MD, PhD,^{a,c,m} Marja W. Wessels, MD, PhD,^b Jan D.H. Jongbloed, PhD,^a Ingrid M.B.H. van de Laar, MD, PhD^b



• Filtering step	Family A	Family B
Input variants	32802	38784
Read depth ≥ 6	31931	38261
Exons and flanking sequences	28040	28985
Population frequency	2463	2269
Heterozygous in father	1268	893
Homozygous in patient	60	133
Effect on protein	37	107
Presence in homozygous regions	1	8
Overlapping genes		1



ALPK3:

Family A:
c.4736-1G>A

Family B:
c.3781C>T
p.(Arg1261*)