

Ons DNA: fatum of fortuin?

Prof. Dr. Bettina Blaumeiser MD PhD
Medische Genetica
Gynaecologie-Verloskunde
Universiteit en Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Kennis / Ervaring / Zorg



1

I. Inleiding

- a) Geschiedenis van de Genetica
- b) Moleculaire realiteit

II. Medische Genetica

- a) Frequentie van genetische ziektes
- b) Types genetische ziektes
- c) Mogelijkheden van genetische analyse

III. Uitdagingen

IV. Genetica in België

V. Conclusies

2

Geschiedenis van de Genetica

Overerving is reeds lang bekend:

- kinderen gelijken op hun ouders

William HARVEY (1578-1657):

De Generatione Animalium (1651)

"...why should the offspring at one time bear a stronger resemblance to the father, at another to the mother, and, at a third, to progenitors both maternal and paternal, farther removed?"




Kennis / Ervaring / Zorg



3

Geschiedenis van de Genetica

Overerving wordt reeds lang gebruikt:

- temming van dieren en planten

=> **selectief kweken van goede karakteristieken**

- Sumeria: paardenkwekerijen
- Egypte: kweek van dadelbomen

Talmud: hemofilie



Kennis / Ervaring / Zorg

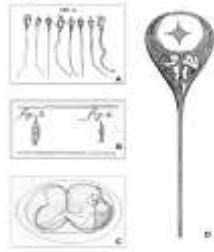


4

Oude Ideeën

Ondanks het feit dat men reeds lang een idee had omtrent overerving in het algemeen moesten een aantal incorrecte hypothesen opgesteld en overwonnen vooraleer de moderne genetica zou ontstaan.

"preformatie": idee dat in elk spermatozoon (of ei) een kleine, volledig ontwikkelde mens aanwezig is die enkel in grootte toeneemt



Antoni Leeuwenhoek ontdekt spermatozoa in 1677



Kennis / Ervaring / Zorg

5

Ontdekkingen gedurende de 19^{de} eeuw

3 ontdekkingen → moderne genetica

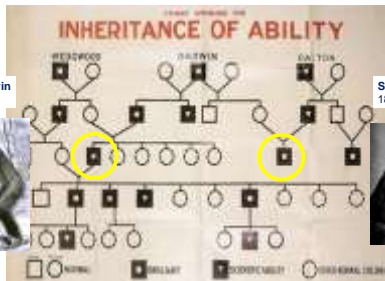


A. 1859: Charles Darwin
→ evolutie door natuurlijke selectie
=> veronderstelt erfelijkheid

Kennis / Ervaring / Zorg



6



Charles Darwin
1809 - 1882



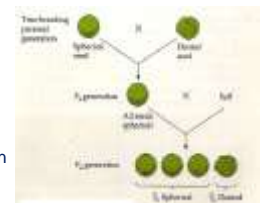
Sir Francis Galton
1822 - 1911



7

Ontdekkingen gedurende de 19^{de} eeuw

B. 1865: Gregor Mendel
publiceert experimenten met planten hybridisaties
→ leggen basis voor formele genetica; deze theorieën werden tot 1900 verwaarloosd



Kennis / Ervaring / Zorg



8

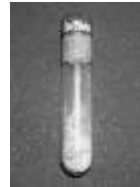


Verhandlungen des naturforschenden Vereins in Brünn

9

Ontdekkingen gedurende de 19^{de} eeuw

C. 1871: Friedrich Miescher isoleert "nucleïne" uit ettercellen



10

• 1900: herontdekking van het werk van Mendel (Carl Correns, Hugo de Vries, Erich von Tschermak)

20^{ste} eeuw

• 1902: Archibald Garrod ontdekt dat alkaptonurie een genetische basis heeft

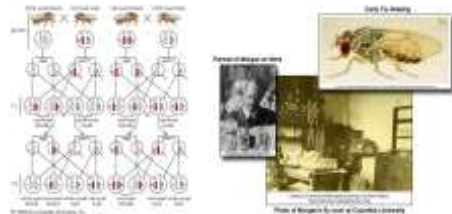


• 1904: William Bateson ontdekt koppeling tussen genen en creëert het woord "genetica"

11

20^{ste} eeuw

1910: Thomas Hunt Morgan bewijst adhv. Drosophila dat genen op chromosomen liggen



12

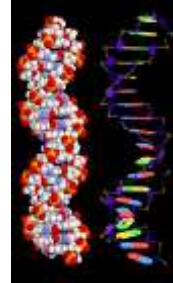
20^{ste} eeuw

- 1926: **Hermann J. Muller** Röntgenstralen induceren mutaties (1946 Nobelprijs)

- 1944: **Oswald Avery, Collin MacLeod & Maclyn McCarty**
DNA kan bacteriën transformeren
=> DNA = erfelijk materiaal



- 1953: **J. Watson & F. Crick** determineren de structuur van het DNA molecuul



13

14

20^{ste} eeuw

- 1966: **Marshall Nirenberg** ontrafelt de genetische code en toont aan dat 3 DNA basen coderen voor 1 aminozuur
- 1972: **Stanley Cohen & Herbert Boyer** combineren DNA van 2 verschillende species *in vitro* en transformeren het in bacteriecellen: 1^{ste} DNA cloning
- 2001: Sequentie van het menselijke genoom is ontcijferd



| 4 th base | 5 th base | 6 th base | 7 th base | 8 th base | 9 th base | 10 th base | |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---|
| U | C | A | G | U | C | A | G |
| U | C | A | G | U | C | A | G |
| U | C | A | G | U | C | A | G |
| U | C | A | G | U | C | A | G |
| U | C | A | G | U | C | A | G |
| U | C | A | G | U | C | A | G |
| U | C | A | G | U | C | A | G |
| U | C | A | G | U | C | A | G |

Nature 12 February 2001: 409:860-921
Initial sequencing and analysis of the human genome.
ES Lander et al



Science 16 February 2001:
291: 1304 - 1351
The Sequence of the Human Genome
J Craig Venter et al



15

16



Kennis / Evening / Dorg



17

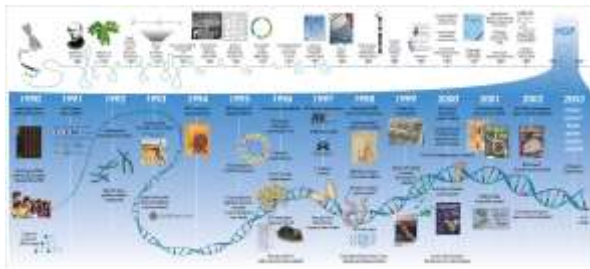
Human Genome Project



Kennis / Evening / Dorg

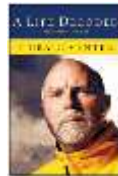


18



19

The Diploid Genome Sequence of an Individual Human



Samuel Levy, Granger Sutton, Paolo C. Ng, Lars Feuk, Aaron L. Halperin, Brian P. Walne, Nelson Anshari, Jing Huang, Evan F. Kirkness, Genady Dubois, Yun Liu, Jeffrey R. MacDonell, Andy Wang, Chun Pang, Mary Shagin, Timothy B. Stackwick, Akshai Tammarak, Vinod Bhatia, Vikas Bansal, Smiti L. Krapcho, Dana A. Roman, Karen E. Brown, Tim C. McInnis, Karla A. Romiguero, Joseph F. Albre, John Gilk, Jon Bernstein, Yo-Hai Rogers, Marvin E. Fradette, Stephen W. Scherer, Robert L. Strassburg, J. Craig Venter

PLoS Biol. 2007 Sep 4;5(10):e254

20

Moleculaire Realiteit (hedendaagse visie)

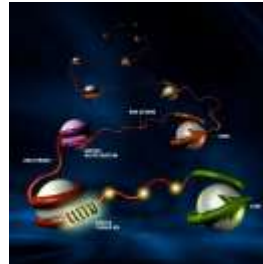
- (bijna) alle overerving is gebaseerd op DNA: de sequentie van TAGC nucleotiden codeert alle instructies nodig om een organisme op te bouwen en te onderhouden

- een chromosoom is een enkelvoudig DNA molecuul dat samen met andere moleculen (eiwitten en RNA) nodig is om de DNA te onderhouden en af te lezen



21

Moleculaire Realiteit (hedendaagse visie)



- een gen is een specifieke regio van een chromosoom dat codeert voor een polypeptide (lineaire keten van aminozuren)

22

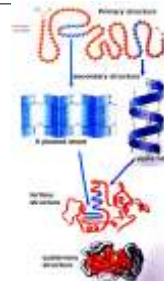
Structuur van een gen



- niet-getranslateerde regio (UTR)
- coderende sequentie (CDS)
- niet-coderende sequentie

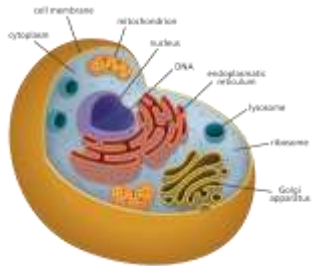
23

Moleculaire Realiteit (hedendaagse visie)



- Proteïnen:
- samengesteld uit één of meerdere polypeptiden en soms andere kleine helpermoleculen (co-factoren)
- doen het meeste werk in de cel

24



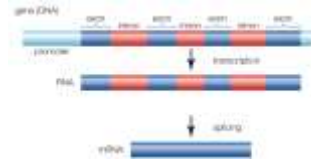
25

Gen Expressie

- Genen worden geëxprimeerd in een 2 stap proces:

1. Van DNA naar RNA

- RNA kopie van één enkel gen (transcriptie)

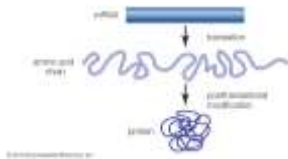


26

Gen Expressie

2. Van RNA naar eiwit

- vertaling van de nucleotide sequentie van de RNA kopie (messenger RNA) in de aminozuursequentie van een polypeptide (translatie)



<https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>

27

28

Gen Expressie

- genetische code = volgorde van nucleotiden (als codon = 3 basen) dat codeert voor één aminozuur
- = genetische code wordt gebruikt in (bijna) alle organismen
- alle cellen = DNA
- expressie van ≠ genen in verschillende cellen onder verschillende omstandigheden

Genetic code table showing the mapping of codons to amino acids. The table is organized by the first, second, and third bases of the codon (G, C, A, U).

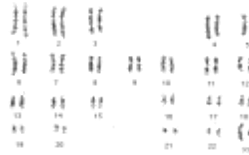
29

Het humane genome

DNA in de mitochondriën

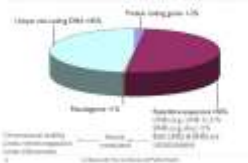
DNA in de celkern :

- 22 paar autosomen
- 1 paar geslachtschromosomen (XX/XY)



30

Coding & non-coding DNA in the human genome

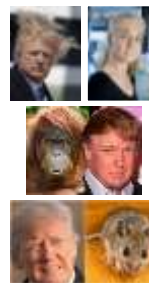


Het humane genome is relatief "leeg"

- 4 % van het genome coderend
- ~ 25.000 genen
- gemiddelde gengrootte: 3.000 bp
- 3×10^9 bp

31

Variaties in het DNA



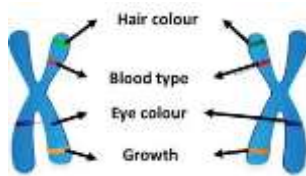
99,8%

98%

70%

32

Genverschillen

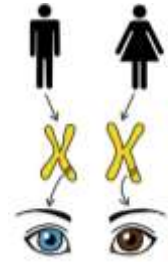


- Genen hebben vaak verschillende **allelen**: hetzelfde gen op dezelfde chromosomale locatie maar met *kleine nucleotide veranderingen* die *licht verschillende proteïnen* aanmaken

33

Genverschillen

- voor een bepaald gen kunnen veel verschillende allelen voorkomen in een populatie, maar een individueel diploïd organisme kan maximaal 2 allelen hebben: één van elk ouderdeel



Diploïd = 2 kopieën van elk gen en van elk chromosoom

34

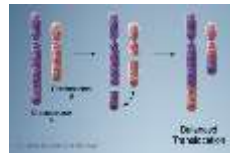
Andere Chromosoom Componenten

- Chromosomaal DNA bevat behalve genen nog andere elementen:

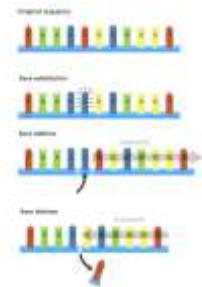
- **centromeer** (aanhechtingsplaats v/d mitotische spindel)
- **telomeren** (speciale structuren op het uiteinde)
- **origins of replication** (waar het kopiëren van DNA vertrekt)
- **histonen** (bouwstenen v/d nucleosomen)
- **pseudogenen** (niet-functioneel, gemuteerde kopieën van genen)
- genen die kleine RNA's maken en geen proteïnen
- "junk" (?)

35

Mutaties



- mutaties (=veranderingen in de DNA sequentie) doen zich constant voor in alle cellen en organismen
- maar mutaties zijn zeldzaam: ongeveer 1 DNA base verandering per 10^9 basen bij elke cel generatie (mensen hebben ongeveer 3×10^9 basen)
- sommige veranderingen zijn veel groter: chromosoom veranderingen die genen onderbreken en verplaatsen naar andere lokalisaties



36



37

Evolutie

- **Fitness** = vermogen om te overleven en reproduceren (beïnvloedt door genen)
- **Natuurlijke selectie**: meer fitte individuen verhogen hun aantallen met elke generatie ten koste van minder fitte individuen => verlies aan minder fitte genen

38

| Ziekte | heterozygoten voordeel |
|-----------------|---|
| mucoviscidose | resistent aan cholera, bescherming tegen diarree, verhoogde weerstand t.o.v. Tb |
| sikkelcelanemie | bescherming tegen malaria symptomen |
| DM type II | bescherming tegen uithongering |

39

I. Inleiding

- Geschiedenis van de Genetica
- Moleculaire realiteit

II. Medische Genetica

- Frequentie van genetische ziektes
- Types genetische ziektes
- Mogelijkheden van genetische analyse

III. Uitdagingen

IV. Genetica in België

V. Conclusies

40

Definitie

Medische Genetica :

onderdeel van de geneeskunde dat zich bezighoudt met erfelijke eigenschappen: de aangeboren verschillen en overeenkomsten tussen opeenvolgende generaties; de toepassing hiervan in diagnostische en therapeutische technieken

Kennis / Ervaring / Zorg



41

Frequentie van genetische gedetermineerde ziekten

| Type genetische ziekte | frequentie/1000 individuen |
|----------------------------|----------------------------|
| • multifactoriële ziekten | 70 - 90 |
| • congenitale malformaties | 20 - 50 |
| • chromosoomafwijkingen | 6 - 9 |
| • monogeen | 4.5 - 15 |
| - autosomaal dominant | 3 - 9.5 |
| - autosomaal recessief | 2 - 2.5 |
| - X-gebonden | 0.5 - 2 |

Kennis / Ervaring / Zorg



42

Types genetische ziektes

1. Chromosoomafwijkingen
2. Monogene ziektes
3. Multifactoriële ziektes
4. Mitochondriale ziektes

Kennis / Ervaring / Zorg



43

Chromosoomafwijking



LEJEUNE J, TURPIN R, GAUTIER M.
Bull Acad Natl Med. 1959

Kennis / Ervaring / Zorg



44

Monogene ziekten

- 1 gen → 1 ziekte



voorbeeld: progeria

Kennis / Ervaaring / Zorg



45



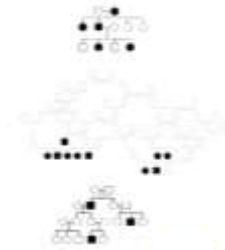
mutaties in LMNA gen op chromosoom 1q21
=> progeria



46

Overervingswijzen

- autosomaal-dominant
- autosomaal recessief
- X-gebonden



Kennis / Ervaaring / Zorg



47

Multifactoriële ziekten

| | | |
|-----------|-------------------|---------------|
| Influenza | Diabetes | Mucoviscidose |
| Mazelen | Kanker | Huntington |
| Infecties | Hart-/vaatziekten | Steinert |

Omgeving

Genen

Kennis / Ervaaring / Zorg



48

Gezondheid of ziekte en complexe ziekten



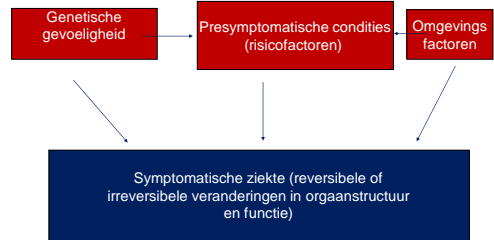
- balans van risico- en protectieve factoren vanuit genen en omgeving
- interactie

Kennis / Ervaring / Zorg



49

Complexe/multifactoriële ziekten



50



Down syndrome, een van de meest voorkomende chromosomale afwijkingen bij de mens. Het wordt veroorzaakt door een extra kopie van het 21e chromosoom.



Klinefelter-syndroom, een chromosomale afwijking waarbij een man een extra X-chromosoom heeft.



Turner-syndroom, een chromosomale afwijking waarbij een vrouw een extra X-chromosoom heeft.



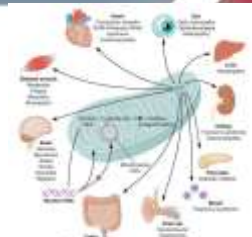
Klinefelter-syndroom, een chromosomale afwijking waarbij een man een extra X-chromosoom heeft.

51

Mitochondriële overerving



Kennis / Ervaring / Zorg



Frederick H. Stipanovich, et al. (eds.) Principles of Human Genetics, 11e (2014)

52

Mogelijkheden van genetische analyse

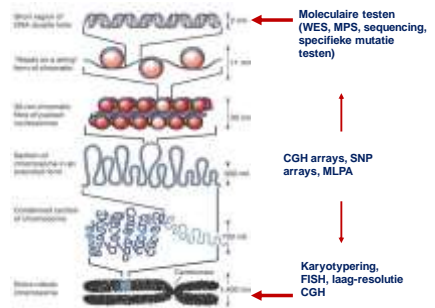
1. Chromosomenonderzoeken
2. DNA onderzoeken

Kennis / Ervaring / Zorg



53

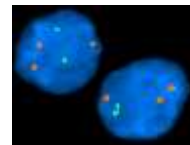
Levels van genetische analyse



54



Fluorescente *in situ*-Hybridisatie (FISH)



Oranje = Probe voor Chromosoom 21
Groen = Probe voor Chromosoom 13

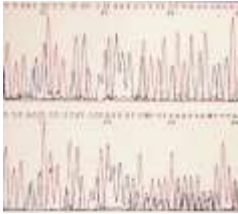
Kennis / Ervaring / Zorg



55

56

DNA onderzoek



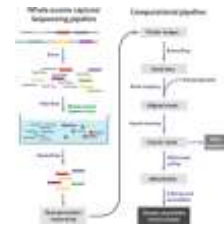
5382insC mutatie in exon 20 van het BRCA1 gen

Kennis / Ervaring / Zorg

Universiteit Antwerpen / UZA

57

NGS: next-generation sequencing



Universiteit Antwerpen / UZA

58

Gebruik van genetische testen

- **diagnostisch**
 - patiënt → diagnose
 - prenataal (vruchtwaterpunctie/vlokkentest)
- **predictief**
 - voorspellend onderzoek (familieid van patiënt)
- **screening**
 - hele/ geselecteerde bevolking
- **pharmacogenetisch**

Kennis / Ervaring / Zorg

Universiteit Antwerpen / UZA

59

Postnatale Diagnostische testen



Bevestiging diagnose dmv DNA onderzoek:

voordeel:

- Juiste behandeling mogelijk
- Informatie over prognose en herhalingsrisico (25%)
- Mogelijkheid prenataal onderzoek bij volgende zwangerschap

Universiteit Antwerpen / UZA

60

Postnatale screenings testen

Mucoviscidose= taaislijmziekte

1/25 drager

screening: hielprik
(+ stofwisselingsziekten)

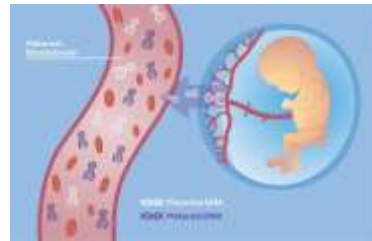
=> alle pasgeborenen



61

Prenatale screenings testen

NIPT = niet-invasieve prenatale test



62

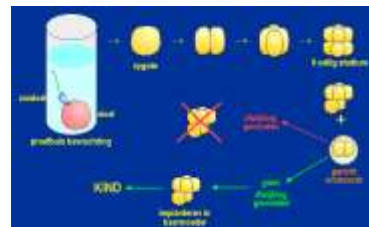
Prenatale Diagnostische testen

- amniocentese (vruchtwaterpunctie)
- chorion villi sampling (vlokkentest)
- cordocentese (navelstrengpunctie)



63

Preimplantatie genetische test (PGT)



Kennis / Ervaring / Zorg



64

Preconceptionele screenings testen



Belgian Genetic Expanded Carrier Screening (BeGECS)

METHOD
massive parallel sequencing (MPS) of a panel composed of **1266 genes**



65

Predictief = voorspellend DNA onderzoek

- erfelijke kanker (borstkanker/ darmkanker)
- neurologische aandoeningen (Alzheimer, Huntington)

1^o diagnostische test bij aangetaste patiënt

Indien mutatie → **voorspellend onderzoek** voor familieleden mogelijk

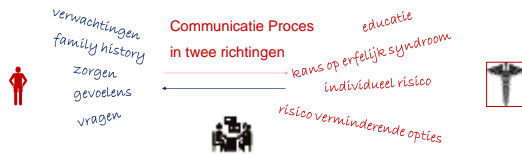


Kennis / Ervaring / Zorg



66

Genetische counseling



DOEL: helpen om situatie te begrijpen en goed overdachte beslissingen te nemen

67

68