

Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing nu en in de nabije toekomst

NJ Leschot

Inleiding

De publicatie van een eerste voorlopige genenkaart van de mens begin 2001 was een zeer belangrijke wetenschappelijke mijlpaal en heeft ook veel aandacht gekregen in de media.¹ Voor de dagelijkse praktijk binnen de klinische genetica, die vooral gericht is op erfelijkheidsadviesing, was het al een aantal jaren zo dat de diagnostische mogelijkheden elk jaar weer groter werden. Met het verschijnen van deze genenkaart is er binnen de erfelijkheidsadviesing dus niet van de ene op de andere dag een geheel nieuwe situatie ontstaan. Voor adviesvragers die ons raadplegen in verband met een mogelijk erfelijke aandoening in hun familie is dat vaak maar moeilijk te begrijpen. De door de media breed uitgesponnen toekomstige mogelijkheden van de genetica staan

Samenvatting

Leschot NJ. Genetische diagnostiek en erfelijkheidsadviesing nu en in de nabije toekomst. *Huisarts Wet* 2002;45(4):187-91. De publicatie van een eerste schetskaart van het menselijk DNA heeft terecht veel aandacht gekregen in de media. Voor adviesvragers binnen de klinische genetica staan de toekomstige mogelijkheden van de genetica soms echter in schril contrast met de concrete mogelijkheden die voor hen op dit moment beschikbaar zijn. De mogelijkheden voor genetische diagnostiek breiden zich echter nog steeds uit. De standaardindicaties voor genetische diagnostiek die in ons land zijn overeengekomen met de zorgverzekeraars, staan in dit artikel vermeld. Binnen de prenatale diagnostiek zal er een grote verandering plaatsvinden als het recente advies *Prenatale screening van de Gezondheidsraad* wordt overgenomen door de minister van VWS. Met name de voorlichting over de nieuwe prenatale screeningsvormen in de eerste lijn zou daarbij wel eens een knelpunt kunnen zijn. Genetisch familieonderzoek gebeurt op heel verschillende gronden. Voor de huisarts is het belangrijk om onderscheid te kunnen maken tussen de drie typen familieonderzoek die in dit artikel worden beschreven. Op de middellange termijn is een forse schaalvergroting te verwachten binnen de pre- en postnatale DNA-diagnostiek door de te verwachten introductie van de *micro-array* (DNA-chip).

Prof.dr. N.J. Leschot, afdeling Klinische Genetica, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Correspondentie: N.J.Leschot@amc.uva.nl

Mogelijke belangenverstreming: niet aangegeven.

meestal in schril contrast met de mogelijkheden voor het beantwoorden van een concrete vraag anno 2002. Soms is er echter voor een bepaalde erfelijke aandoening opeens een laboratoriumtest beschikbaar die een half jaar daarvoor nog niet te voorzien was. Wij hebben daarom als hulpverleners vaak veel uit te leggen aan onze adviesvragers. Voor verwijzende huisartsen geldt eigenlijk dat ze in staat moeten zijn adviesvragers in algemene termen voor te lichten over deze 'interimsituatie' in de ontrafeling van het menselijk genoom; in dit artikel zal die situatie nader belicht worden.

Stadia van genetische ontrafeling

Op dit moment zijn er in het proces van genetische ontrafeling van erfelijke aandoeningen drie stadia te onderkennen:

- ▶ Er zijn erfelijke aandoeningen waarvan het betrokken gen geheel gekarakteriseerd is en waarin met DNA-diagnostiek ook mutaties kunnen worden vastgesteld. Deze diagnostiek kan zowel vóór als na de geboorte worden toegepast.
- ▶ Er zijn erfelijke aandoeningen waarvan het betrokken gen nog niet is vastgesteld. Soms bestaat er al wel een vermoeden over de chromosoomregio waar het gen zich zou kunnen bevinden. Mutatieanalyse is in die situatie dan niet mogelijk. DNA-diagnostiek via koppelingsonderzoek – waarover later in dit artikel – is in bepaalde gevallen wel mogelijk.
- ▶ In de genenkaart van het menselijk DNA zijn sequenties gevonden die op grond van hun structuur waarschijnlijk coderende genen zullen blijken te zijn. Op dit moment is echter niet bekend bij welke aandoening ze betrokken zijn.

Diagnostiek bij aangeboren afwijkingen

Hoewel het bij genetische diagnostiek na de geboorte veelal om pasgeborenen en jonge kinderen gaat, wordt ook bij volwassenen inmiddels veel genetische diagnostiek verricht.

KLINISCHE DIAGNOSTIEK

Bij een pasgeborene met aangeboren afwijkingen kan soms op grond van een aantal dysmorphe kenmerken een syndroomdiagnose worden gesteld. Soms – zoals bij Down-syndroom – kan die diagnose bevestigd worden met laboratoriumdiagnostiek, in dit geval een chromosomenonderzoek. Bij het Down-syndroom is er meestal sprake van een (niet-erfelijke) trisomie 21. Een enkele keer blijkt het om een erfelijke translocatie te gaan waarbij chromosoom 21 is betrokken. Ondanks het feit dat chromosoom 21 al in 2000 geheel in kaart is gebracht² is de moleculaire genotypefenotyperelatie voor het Down-syndroom nog niet bekend.

Bij minder duidelijke syndromen is de diagnostische zoektocht gericht op het kunnen doen van een uitspraak over de prognose voor het betreffende kind en de herhalingskans van dezelfde aandoening in een volgende zwangerschap. Meestal is de diagnose via een laboratoriumbepaling (nog) niet te stellen. Bij jonge kinderen met een verstandelijke handicap is het bijna altijd een tijdrovend proces om tot een etiologische diagnose te komen. Steeds vaker wordt hierbij een diagnostisch protocol gevolgd. De kans op het vinden van een etiologische diagnose bij een milde verstandelijke handicap (IQ >50) is op dit moment ongeveer 35-40%. Voor een ernstige verstandelijke handicap (IQ <50) is dit 80%.³ De laatste jaren willen adviesvragers steeds vaker geïnformeerd worden over een erfelijke aandoening in de familie en de conse-



Figuur Opname van een FISH-onderzoek bij een patiënt met het DiGeorge-syndroom. De 46 chromosomen zijn blauw gekleurd. Op de beide chromosomen nr 22 is een groen (controle)signaal zichtbaar. Het rode signaal, dat is gekoppeld aan een probe die zich specifiek bindt aan regio 22q11, is maar op één van beide chromosomen nr 22 zichtbaar. Het witte pijltje geeft de plaats van de deletie aan.

quenties daarvan voor hun eigen leven. Het kan hierbij gaan om erfelijke vormen van borst- en ovariumkanker en van darmkanker (polyposis coli en hereditair, non-polyposis, colorectaal carcinoom [HNPCC]), maar ook om een aantal later in het leven optredende neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington. De klinische diagnostiek bij de indexpatiënt is dan meestal al elders verricht. De DNA-diagnostiek wordt bij deze groep adviesvragers verricht volgens een protocol waarin de psychosociale begeleiding een belangrijke plaats inneemt. Dit heeft te maken met de te verwachten impact van een afwijkende uitslag en de ingrijpende opties die in beeld komen als de adviesvrager inderdaad mutatie drager blijkt te zijn. Zo kunnen vrouwen die draagster zijn van een mutatie in één van de twee BRCA-genen (verantwoordelijk voor de erfelijke vorm van borst- en ovariumkanker), voor de vraag komen te staan of preventieve mastectomie voor hen een optie is.

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

Cytogenetische diagnostiek

Chromosomenanalyse gebeurt in ons land uitsluitend op landelijk overeengekomen indicaties (tabel 1). Voor chromosomenana-

De kern

- ▶ Hoewel de mogelijkheden van genetische diagnostiek snel toenemen, worden deze door adviesvragers nogal eens overschat.
- ▶ Vaak is de identificatie van een mogelijk genetisch defect (nog) een tijdrovende zaak.
- ▶ Met de voortschrijdende technische mogelijkheden van genetische diagnostiek zal de voorlichtende taak van de huisarts complexer worden.

lyse worden lymfocyten gebruikt die eerst drie dagen in kweek worden gebracht. De chromosomen worden geanalyseerd in de metafase van de celdelingscyclus. Het standaard-chromosomenonderzoek levert een afbeelding op van alle 46 chromosomen. Afwijkingen in het aantal of de vorm van de chromosomen kunnen hierbij via microscopische analyse betrekkelijk eenvoudig worden vastgesteld. Daarnaast wordt voor een aantal vraagstellingen de FISH-techniek gebruikt. FISH staat voor 'fluorescentie bij in situ hybridisatie'. Bij de FISH-techniek wordt het DNA in de chromosomen eerst 'enkelstrengs' gemaakt zonder deze verder te beschadigen. Daarna wordt een specifieke probe opgebracht, die zich maar op één specifieke plaats zal binden aan het complementaire stuk DNA van de te onderzoeken persoon. Aan de probe is een fluorescerend kleursignaal gebonden, zodat de probe onder de UV-microscop zichtbaar is. Omdat alle genetische informatie in tweevoud in onze cellen aanwezig is, geeft zo'n probe in een normale metafase twee signalen. De techniek kan ook op niet-delende cellen (interfase) worden toegepast. Bij patiënten met zogenoemde microdeletiesyndromen vindt men bij FISH-analyse maar één signaal per metafase. We kennen inmiddels vijftien van zulke microdeletiesyndromen. Eén daarvan is het DiGeorge-syndroom dat wordt veroorzaakt

Tabel 1 Indicaties postnatale genotypering (chromosomenonderzoek en/of DNA-diagnostiek)

- ▶ Verstandelijke of lichamelijke ontwikkelingsstoornissen, al dan niet gepaard gaande met congenitale afwijkingen, die aanleiding geven tot het vermoeden op een chromosomale afwijking:
 - het fragile-X-syndroom;
 - een nader aan te duiden autosomale trisomie;
 - een nader aan te duiden microdeletiesyndroom;
 - een nader aan te duiden erfelijk breuksyndroom.
 - een nader aan te duiden andere chromosomale afwijking.
- ▶ Levend- of doodgeboorte na 16 weken amenorroe, gepaard gaande met misvorming van de vrucht.
- ▶ Abnormale geslachtelijke ontwikkeling en/of functie.
- ▶ Diagnostiek van een autosomaal dominant overervende aandoening.
- ▶ Diagnostiek van een autosomaal recessief overervende aandoening.
- ▶ Diagnostiek van een X-chromosomaal overervende aandoening.
- ▶ Diagnostiek van een mitochondriaal overervende aandoening.
- ▶ Onderzoek bij een gezond individu in verband met de kans op dragerschap.
- ▶ Onderzoek van een 'aangetrouwd' individu in verband met haplotypering.
- ▶ Indien een andere medische oorzaak niet aannemelijk is: onderzoek naar genoomaafwijkingen bij een paar in verband met tenminste tweemaal optreden van een spontane abortus. Deze zou namelijk veroorzaakt kunnen worden door een gebalanceerde structurele chromosoomafwijking bij één der aanstaande ouders. Bij een volgende zwangerschap zou dit kunnen leiden tot multipele aangeboren afwijkingen van het kind.

Bron: Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Houten: Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland, 1995.

door een ontwikkelingsstoornis van de embryonale derde en vierde kieuwboog. Klinisch is er sprake van thymus- en bijschildklierhypoplasie, alsmede conotruncale aandoeningen zoals een onderbroken aortaboog of een tetralogie van Fallot. Bij 90% van de patiënten met het DiGeorge-syndroom wordt een deletie op de lange arm van chromosoom 22 (22q11) vastgesteld (zie *figuur*). Afhankelijk van de grootte van de deletie kunnen er ook palatumdefecten en gelaatsafwijkingen aanwezig zijn. Dit zijn symptomen die vroeger onder het velocardiofaciaal syndroom werden gerangschikt. Recent is duidelijk geworden dat chromosoom 22q11-deleties het hele spectrum van een geïsoleerde conotruncale afwijking tot het velocardiaal syndroom en het DiGeorge-syndroom kunnen veroorzaken. In de praktijk betekent dit dat bij elk kind met een corvitiem en dysmorphe kenmerken een indicatie bestaat voor onderzoek naar een deletie van chromosoom 22q11. Chromosoom 22 is in 1999 als eerste van alle chromosomen volledig in kaart gebracht.⁴ Daarbij werden naast 247 bekende genen, 148 'nieuwe' genen gevonden. Toch is op dit moment nog geen waterdichte genotype-fenotyperelatie bekend voor dit gebied van het menselijk genoom. Dit illustreert, net als bij het Down-syndroom, de eerdergenoemde interimssituatie in de ontrafeling van ons genoom.

DNA-diagnostiek

Bij standaard DNA-diagnostiek wordt het DNA eerst geïsoleerd uit witte bloedcellen. Vervolgens wordt een specifiek stukje DNA via PCR 'vermenigvuldigd', zodat het nader geanalyseerd kan worden. Dat gebeurt steeds vaker via het sequencen van (delen van) het te onderzoeken gen. Bij DNA-diagnostiek wordt meestal gericht gekeken naar een mutatie in één bepaald gen. Als bij een individu met een erfelijke aandoening al eerder is vastgesteld welke mutatie verantwoordelijk is voor de aandoening, is de DNA-diagnostiek bij familieleden betrekkelijk eenvoudig. Er wordt dan namelijk alleen vastgesteld of die mutatie aanwezig is of niet. Als men in een familie bij de indexpatiënt gaat zoeken naar een onbekende mutatie, gaat het daarentegen om een zeer arbeidsintensieve analyse, die met de huidige technieken dan ook wel maanden kan duren. Ook dit gegeven wekt vaak verbazing bij adviesvragers: ten onrechte heeft men het idee dat je het DNA even met de schetskaart kan vergelijken om te zien of er afwijkingen zijn. Ook voor de DNA-diagnostiek zijn er landelijke indicaties afgesproken (*tabel 1*). Soms wordt materiaal voor diagnostiek opgestuurd naar een centrum in het buitenland.

Metabole diagnostiek

Bij verdenking op een stofwisselingsziekte wordt meestal eerst biochemische basisdiagnostiek verricht. Daarbij gaat het om metaboliëtonderzoek in de urine. Als er afwijkingen worden gevonden wordt het onderzoek uitgebreid om een enzymdeficiëntie vast te kunnen stellen. Dit gebeurt meestal in bloedcellen of gekweekte fibroblasten. Het aantal metabole aandoeningen waarvan het verantwoordelijke gen bekend en waarbij DNA-diagnostiek kan plaatsvinden, groeit nog steeds.

Tabel 2 Indicaties invasieve prenatale diagnostiek (chromosomenonderzoek en DNA-diagnostiek)*

- ▶ Zwangeren die in de 18e week van de zwangerschap de leeftijd van 36 jaar bereikt hebben, in verband met een verhoogde kans op een kind met een chromosoomafwijking.
- ▶ Zwangeren, bij wie op een andere erkende indicatie al vruchtwater of chorionvillusmateriaal afgenomen is en bij wie dus de mogelijkheid bestaat om onderzoek te doen naar chromosoomafwijkingen zonder dat er nog een aparte ingreep nodig is om foetaal materiaal te verkrijgen.
- ▶ Aanstaande ouderparen, waarbij een van de partners drager is van een chromosoomafwijking.
- ▶ Zwangeren bij wie door middel van ultrageluidonderzoek aanwijzingen zijn gevonden voor een foetale misvorming die kan berusten op een genoomafwijking.
- ▶ Zwangeren, die na een eerdere zwangerschap van minstens 16 weken een kind of foetus met een postnataal cytogenetisch bewezen, dan wel klinisch-genetisch aannemelijk gemaakte chromosoomafwijking ter wereld hebben gebracht. Hieronder wordt ook verstaan een eerder geboren kind met een microdeletiesyndroom of een uniparentale disomie.
- ▶ Zwangeren bij wie in een eerdere zwangerschap een chromosomaal afwijkende vrucht is vastgesteld door middel van prenatale genotypering.
- ▶ Zwangeren met een verhoogd risico op een autosomaal dominant, autosomaal recessief of X-chromosomaal overervende aandoening.
- ▶ Zwangeren met een mitochondriaal erfelijke aandoening.

* Naast de hier vermelde prenatale chromosomenanalyse en DNA-diagnostiek is voor een tachtigtal (zeldzame) aandoeningen prenatale biochemische diagnostiek mogelijk. Dit valt buiten het bestek van dit artikel evenals de indicaties voor AFP-bepaling in vruchtwater.

Bron: Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Houten: Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland, 1995.

Tabel 3 Indicaties non-invasieve prenatale diagnostiek (geavanceerd ultrageluidonderzoek)

- ▶ Een bekend verhoogd risico op een bepaalde aangeboren afwijking of samenstel van afwijkingen in de huidige zwangerschap.
- ▶ Vermoeden op een of meer structurele of functionele afwijkingen op grond van abnormale bevindingen tijdens verloskundige controles of op grond van bevindingen bij eenvoudig ultrageluidonderzoek.

Bron: Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Houten: Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland, 1995.

Prenatale diagnostiek

Prenatale diagnostiek wordt meestal onderverdeeld in invasieve en non-invasieve diagnostiek. Bij de eerst genoemde categorie gaat het om de chorionbiopsie en de vruchtwaterpunctie. Hiermee wordt foetaal materiaal afgenomen dat vervolgens in het laboratorium wordt onderzocht. De tweede categorie betreft het ultrageluidonderzoek. De indicaties voor beide categorieën zijn aangegeven in de *tabellen 2 en 3*.

De vaakst voorkomende indicatie voor prenataal chromosomenonderzoek is een maternale leeftijd boven de 36 jaar. Deze indicatie is eigenlijk als een vorm van genetische screening te beschouwen. In een recent rapport van de Gezondheidsraad⁴ wordt de minister geadviseerd aan alle zwangeren de triplettest aan te bieden, omdat deze screeningstest een betere voorspellende waarde heeft dan de maternale leeftijd alleen. De triplettest is een bloedtest in de vijftiende week van de zwangerschap, waarbij de hoeveelheid van een drietal merkstoffen wordt gemeten. Dit zijn het alfafoetoproteïne (AFP), humaan choriongonadotrofine (hCG) en oestrogeen. De commissie schrijft dat dit betekent dat er met name in de eerste lijn veel tijd en energie (en dus geld) nodig zal zijn om de noodzakelijke voorlichting over de toepas-

sing van deze test te verzorgen. Dezelfde commissie adviseert ook om alle vrouwen aan het begin van de zwangerschap een termijnecho aan te bieden. Op dit moment zijn er namelijk geen duidelijke afspraken over ultrageluidonderzoek in de zwangerschap, met uitzondering van het geavanceerde onderzoek in de derde lijn.

Bij de laboratoriumdiagnostiek is een punt van aandacht dat bij het prenatale chromosomenonderzoek het totale chromosomenpatroon in één klap zichtbaar is. Dat betekent dat er naast ernstige afwijkingen (trisomie 13, 18 en 21) af en toe ook afwijkingen worden vastgesteld met een milder of zelfs onbekend fenotype. Dit leidt soms tot dilemma's voor de aanstaande ouders met betrekking tot het al dan niet continueren van de zwangerschap.⁶

Familieonderzoek

Binnen de klinische genetica wordt veel familieonderzoek verricht. Hierin zijn drie typen te onderscheiden. Voor alle betrokkenen, ook de huisarts, is het van belang om deze verschillende typen te herkennen omdat daaraan ook een aantal juridische en financiële aspecten zijn verbonden.

Bij het eerste type familieonderzoek gaat het om erfelijkheidsadviesing. Een adviesvrager wil bijvoorbeeld weten of er voor zijn nakomelingen een verhoogde kans op een bepaalde aandoening bestaat, die in zijn familie voorkomt. Voor de beantwoording van zijn vraag is het noodzakelijk om meer te weten over de aard van de aandoening bij de aangedane familieleden. Dit kan door het opvragen van medische gegevens, maar soms zal nieuw onderzoek noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld omdat het ziektebeeld een sterk wisselende expressie vertoont. In deze situatie wordt familieleden dus gevraagd mee te werken aan een medisch onderzoek in het kader van erfelijkheidsadviesing, ten behoeve van de beantwoording van de vraag van een adviesvrager.

In het tweede type familieonderzoek is bij een patiënt met een erfelijke aandoening bij DNA-diagnostiek een mutatie gevonden. Als voorbeeld zouden we kunnen denken aan familiäre hypercholesterolemie (FH), een autosomaal dominant overervende aandoening. De vraag is dan of familieleden benaderd moeten worden om ook bij hen DNA-diagnostiek te verrichten. In dit geval worden de familieleden op heel andere gronden benaderd dan in de vorige situatie. Sommigen menen dat er in deze situatie in feite sprake is van genetische screening; het gaat immers om het ongevraagd aanbieden van genetische diagnostiek. Genetische screening voor onbehandelbare aandoeningen valt juridisch gezien onder de Wet bevolkingsonderzoek (WBO). Omdat voor FH echter een behandeling kan worden aangeboden, ligt dit toch weer wat moeilijker. Ook de commissie WBO van de Gezondheidsraad kwam er in 1996 niet uit.⁷ Recent concludeerde een commissie van de Gezondheidsraad dat FH een behandelbare ziekte is in de zin van artikel 3 van de Wet op de medische keuringen.⁸

Bij een derde type familieonderzoek is de insteek wetenschappelijke nieuwsgierigheid. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om een

bepaalde erfelijke aandoening die autosomaal dominant lijkt over te erven en waarvan het verantwoordelijke gen nog niet is vastgesteld. Een grote familie met veel aangedane patiënten leent zich goed voor deze vorm van wetenschappelijk onderzoek. Daarbij zou via een zogenaamd koppelingonderzoek gezocht kunnen worden naar een chromosoomregio waar het betrokken gen gelegen zou moeten zijn. Bij een koppelingsonderzoek wordt een groot aantal merkers, die over het hele DNA verspreid liggen, statistisch getest op de kans dat ze in de buurt liggen van het voor de ziekte verantwoordelijke gen. Men hoopt dan die ene merker te vinden die steeds samen met de aandoening overerft. Omdat een familie die bij dit onderzoek betrokken zou worden niet zelf om dit onderzoek heeft gevraagd, kan de medewerking van de familieleden alleen worden gevraagd na goedkeuring van een onderzoeksprotocol door een medisch-ethische commissie van de instelling waar de arts-onderzoeker aan verbonden is. Daarbij zal bijvoorbeeld moeten worden vastgelegd of, en zo ja op welke wijze de familieleden over de resultaten van het onderzoek zullen worden ingelicht.

Nieuwe ontwikkelingen

Een techniek waarvan hoge verwachtingen bestaan is de zogenoemde *micro-array* of DNA-chip. Er zijn drie grote groepen van mogelijke toepassingen.⁹

Op zo'n chip zijn, met behulp van een robot, systematisch duizenden stukjes enkelstrengs-DNA aangebracht. Van elke plaats op de chip is bekend welk stukje DNA zich daar bevindt. Die stukjes DNA bevatten gezamenlijk bijvoorbeeld alle bekende mutaties in één bepaald gen, bijvoorbeeld het BRCA1-gen voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Aan de chip wordt vervolgens (enkelstrengs-)DNA van een te onderzoeken patiënt toegevoegd. Als de patiënt een mutatie in het BRCA1-gen heeft, zal het DNA van die patiënt zich alleen binden aan het overeenkomstige stukje DNA op de chip. De rest van het DNA wordt weggespoeld en de mutatie kan in feite zo worden afgelezen.

Het zal duidelijk zijn dat dit een enorme tijdswinst oplevert in de DNA-diagnostiek. Daarnaast wordt het ook eenvoudiger om niet alleen dit ene gen te testen, maar ook eventuele andere genen, misschien wel voor heel andere aandoeningen. Dit zou bijvoorbeeld in de prenatale diagnostiek kunnen leiden tot het testen van een pakket van aandoeningen met behulp van dergelijke chips. Op dit moment is de fabricage van dergelijke chips nog extreem kostbaar, maar daar zal ongetwijfeld verandering in komen.

Daarnaast bestaan er inmiddels genexpressieprofielchips. Daarbij wordt RNA afkomstig van twee biologische *samples* (bijvoorbeeld afkomstig van twee patiënten) van een rood respectievelijk een groen fluorescerend label voorzien. Het RNA uit beide samples wordt, na menging, gehybridiseerd met de duizenden spots cDNA (complementair DNA) op de chip. De ratio rood-groen per spot weerspiegelt dan de relatieve genexpressie van ieder gen in beide samples.

Met name binnen de oncologie zijn er al successen behaald met

deze benadering. Op grond van bepaling van alleen het expressieprofiel van bijna 7000 genen bleek het mogelijk in 36 van de 38 samples met als diagnose 'leukemie, type onbekend', acute lymfoïde leukemie te onderscheiden van acute myeloïde leukemie.¹⁰ Ten slotte is er de toepassing bij genotypering. We kennen inmiddels meer dan 2 miljoen enkelvoudige nucleotide polymorfismen (SNP's). Dit zijn variaties in het DNA. Op een chip met duizenden van deze SNP's wordt dan, na amplificatie via PCR, genomisch DNA van een patiënt gebracht. Het genotype van duizenden genetische merkers kan zo in één hybridisatie worden bepaald. De SNP's zijn de variaties in het DNA die ten grondslag liggen aan de genetische aanleg voor complexe aandoeningen, zoals bij hypertensie. Die aandoeningen vallen in de groep van de multifactorieel erfelijke aandoeningen. Naast genetische factoren zijn er binnen deze groep ook exogene factoren die bepalen of een aandoening al dan niet manifest wordt. Die SNP's kunnen gebruikt gaan worden als voorspellers voor de aanleg van bepaalde complexe aandoeningen. Verwacht wordt dat op die manier in de toekomst een individuele genetische vingerafdruk kan worden vervaardigd die de kans voorspelt dat iemand een bepaalde aandoening zal ontwikkelen. Dit zijn dezelfde merkers als die waarmee binnen de farmacogenetica al wordt gewerkt. Daar is het doel de individuele (genetisch bepaalde) gevoeligheid voor geneesmiddelen op eenvoudige wijze vast te stellen. Hiermee zou uiteindelijk het aantal bijwerkingen door geneesmiddelengebruik omlaag gebracht kunnen worden.

De hier geschetste toepassingen van DNA-chips zullen in komende vijf tot tien jaar een steeds belangrijker plaats in gaan nemen binnen de gewone gezondheidszorg.

Bovendien zullen alle 'vermoedelijke genen' in de voorlopige genenkaart geleidelijk gekoppeld kunnen worden aan erfelijke aandoeningen. Deze genen coderen allemaal voor één of meerdere eiwitten. Het is een vreemd idee dat we dan veel nieuwe eiwitten zullen 'ontdekken', waarvan we op dit moment niet eens de normale functie kennen. Omdat de technologie voor het bestuderen van eiwitten veel minder ver is ontwikkeld dan voor het DNA, is er in het 'proteoomproject' nog vele jaren werk. Bij de bespreking van de metabole diagnostiek kwam al aan de orde dat zodra het verantwoordelijke gen voor een bepaalde stofwisselingsziekte

bekend is, de diagnostiek opschuift naar DNA-niveau. De uitvoering daarvan is namelijk simpeler dan het testen op eiwitniveau.

Conclusies

De mogelijkheden voor genetische diagnostiek breiden zich nog steeds uit. Door de te verwachten introductie van de DNA-chip is er op termijn een schaalvergroting te verwachten binnen de pre- en postnatale DNA-diagnostiek. De prenatale diagnostiek zal veranderen als het recente advies 'Prenatale screening' van de Gezondheidsraad wordt overgenomen door de minister van VWS. Met name de voorlichting over de nieuwe prenatale screeningsvormen in de eerste lijn zou daarbij wel eens een financieel knelpunt kunnen zijn.

Dankbetuiging

De auteur bedankt mevr. B.M. Heijdra, analiste bij de afdeling Klinische Genetica van het AMC voor het beschikbaar stellen van het fotomateriaal.

Literatuur

- 1 Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000;405: 311-9.
- 2 International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409: 860-921.
- 3 Hamel BCJ. X-linked mental retardation, a clinical and molecular study [Proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1999.
- 4 Dunham I, Shimizu N, Roe BA, Chissoe S, Hunt AR, Collins JE, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999;402: 489-95.
- 5 Gezondheidsraad: Prenatale screening: Down syndroom, neuralebuisdefecten, routine-echoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/11.
- 6 Leschot NJ, Knegt AC, Bijlsma EK, Bilardo CM. Onverwachte bevindingen bij prenatale diagnostiek. *Tijdschrift voor verloskundigen* 1998;23:258-63.
- 7 Gezondheidsraad: Commissie WBO. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (1). Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/23.
- 8 Gezondheidsraad: Familiaire hypercholesterolemie en de wet op de medische keuringen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/26.
- 9 Aitman TJ. DNA microarrays in medical practice. *BMJ* 2001;323:611-5.
- 10 Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999;286:531-7.