

Klinisch genetisch redeneren

Dr. Jan C. Oosterwijk, UMCG

Januari 2019

1.1. Korte historie

Onderzoek op het gebied van de humane genetica is de laatste decennia in een stroomversnelling geraakt door de enorme toename aan technische mogelijkheden en de gelijktijdige daling van de kosten van diagnostisch onderzoek. Dit heeft geleid tot een sterke groei van de kennis over erfelijke ziektes en aangeboren afwijkingen ('syndromologie'). Hierdoor is DNA-diagnostiek voor steeds meer aandoeningen beschikbaar, schuift het op van 'last resort' naar 'genetics first' en nemen de mogelijkheden tot erfelijkheidsadvies-op-maat (genetic counseling) toe.

Dit betekent dat niet alleen de kinderarts, maar vrijwel elke medisch specialist toenemend te maken krijgt met het feit dat van oudsher door hen behandelde aandoeningen een aantoonbare erfelijke achtergrond hebben. En daar moet u wat mee.

1.2. Redenen voor klinisch genetisch onderzoek en counseling

Alle academische ziekenhuizen hebben het specialisme Klinische Genetica in huis. Er zijn veelal algemene en gerichte, multidisciplinaire spreekuren, en daarnaast wordt in een groot aantal STZ- en andere ziekenhuizen spreekuur gehouden door klinisch genetici vanuit de UMC's (kennisnetwerk).

Een adviesvrager (de 'patiënt' of de ouders die vragen hebben) wordt verwezen door de huisarts of de behandelend specialist. Dit kan bij gezonde personen ook op verzoek van de adviesvrager zelf zijn, bijvoorbeeld naar aanleiding van familieleden die ook onderzoek hebben laten doen.

De indicaties voor klinisch genetisch onderzoek/erfelijkheidsadvies kunnen vanuit de patiënt gezien op verschillende manieren worden ingedeeld.

- Ten eerste zijn er de vragen die te maken hebben met de *geboorte van een kind* met een mogelijk erfelijk bepaalde afwijking of aandoening. In die gevallen willen de ouders uiteraard geïnformeerd worden over de precieze diagnose, de prognose en over de erfelijkheid. Dit laatste vanwege eventuele verdere gezinsvorming: wat is de kans op herhaling, welke mogelijkheden van preventie zijn er? Kunnen er consequenties zijn voor andere familieleden? U kunt hierbij denken aan een groot aantal aandoeningen zoals spierziekten, van cystische fibrose, skeletdysplasie, ontwikkelingsachterstand, aangeboren afwijkingen, etc. Intra-uterine afwijkingen, of perinatale sterfte ten gevolge van aangeboren afwijkingen zijn redenen voor klinisch genetisch onderzoek en counseling.
- Ten tweede zijn er de vragen die samenhangen met het feit dat *één van de ouders* (of beiden) zelf een aandoening heeft, of een aandoening in de familie heeft en men wil weten of een (toekomstig) kind hierop een verhoogd risico heeft. De belangrijkste vraag geldt hier de kans op herhaling, de eventuele variatie in ernst van de desbetreffende aandoening en de mogelijkheden van

preventie. Hierbij kunnen de aandoeningen spelen als hierboven genoemd, aan NF type 1, maar ook kan gedacht worden aan aandoeningen die weinig of niets met de kindergeneeskunde te maken hebben: Lynch syndroom, autosomaal dominante cystenieren, late-onset cardiomyopathieën, etc. Bij ouders die zelf een aandoening hebben is de lijst van mogelijkheden heel lang. Wees erop bedacht dat operatief verholpen afwijkingen (een geopereerd corvitium, een gecorrigeerde polydactylie of een fraai gesloten cheiloschisis) qua genetica nog steeds belangrijk kunnen zijn.

- Ten derde kan een of beide ouders een *aandoening in de familie* hebben en wil men weten of een (toekomstig) kind hierop een verhoogd risico heeft. De belangrijkste vraag geldt hier de kans op herhaling, de eventuele variatie in ernst van de desbetreffende aandoening en de mogelijkheden van preventie. Hierbij kunnen de aandoeningen spelen als hierboven genoemd, aan Duchenne spierdystrofie, verstandelijke beperking of familiale blindheid, maar ook hier kunnen aandoeningen spelen die weinig of niets met de kindergeneeskunde te maken hebben: erfelijke borstkanker, familiale ataxieën, etc. Ook hier geldt dat de lijst van mogelijkheden lang is. En dat het feit dat iets in de familie voorkomt natuurlijk nog geen bewijs is dat het daarom erfelijk is.
- Ten vierde is er een categorie vragen die vooral betrekking heeft op de *kans op ziekte voor de (volwassen) adviesvrager zelf*. Hierbij gaat het vaak om een aandoening in de familie die veelal op latere leeftijd tot uiting komt. Denk hierbij aan erfelijke vormen van kanker, van neurologische aandoeningen, van cardiologische aandoeningen etc etc. Deze categorie is voor de kinderarts minder relevant, al ligt variabele expressie op de loer: een kind met minimale verschijnselen van NF1 en een moeder met borstkanker op haar 41^e, of verstandelijke beperking bij een kind en een vader met non-medullaire schildklierkanker, multiple lipomen en een groot hoofd.
- De vijfde categorie is nog heel klein en betrekkelijk nieuw: in verschillende regio's (Amsterdam, Groningen) lopen nu preconceptie screening projecten. Dit betekent dat stellen die aan kinderen willen gaan beginnen zich kunnen laten screenen op een groot aantal recessieve ziekten. Vanwege ongerustheid, of vanwege consanguiniteit, maar niet omdat er aanwijzingen zijn in de familie. Deze aanpak is mogelijk geworden doordat het gen-onderzoek snel en goedkoop is geworden. En het belangrijkste motief is dat dit tot primaire preventie kan leiden, in plaats van diagnostiek van de erfelijk aandoening bij het pasgeboren kind.
- Dit betekent voor u als kinderarts dat naast de standaardscreening echoscreening bij ca 18 weken en de standaard screening op erfelijke aandoeningen door middel van de hielprik, er dus nog een derde traject is via welk ouders ook zonder belaste familieanamnese met de genetica in aanmerking komen. Dat het screening van pakweg 70 recessieve ziektebeelden op de meest voorkomende mutaties alles behalve sluitend is, moge duidelijk zijn.

In de praktijk van de klinische genetica lopen de bovengenoemde vragen/categorieën vrijwel altijd door elkaar: vrijwel altijd komen zowel de consequenties voor zichzelf, als voor (toekomstige) kinderen, als voor andere familieleden aan de orde.

De bovenstaande indicaties voor genetisch onderzoek zijn gezien vanuit de patiënt/adviesvrager. Daarnaast zijn er natuurlijk heel veel indicaties voor genetisch onderzoek die ingegeven worden door de diagnostiek bij de patient zelf tbv de juiste behandeling (of het afzien van behandeling). Dit is in de praktijk van de kindergeneeskunde enorm toegenomen. Bespreken met patiënt en ouders dat het in te zetten onderzoek een erfelijk oorzaak kan gaan aantonen is belangrijk. Immers, de genetic counseling en eventueel verder familieonderzoek is dan een spin-off van de diagnose bij het kind dat je in behandeling hebt.

1.3. Klinisch genetische diagnostiek

Tijdens het eerste consult op de polikliniek wordt naar aanleiding van de verwijzing geïnventariseerd welke vragen er precies liggen. Vervolgens wordt een diagnostisch traject ingezet bij de indexpersoon: dat kan zijn het kind met de vermeende erfelijke aandoening, of bij een van de ouders of bij een aangedaan familielid. Dit is cruciaal omdat alleen op basis van een correcte diagnose adequaat counseling kan worden gegeven.

Eerst wordt nagegaan welke informatie er over de aandoening(en) al bekend is: medische gegevens van vroegere behandeling, klinisch genetisch onderzoek uit het verleden of bij familieleden.

De familieanamnese wordt uitgebreid geanalyseerd wat betreft de voorkomende aandoeningen. Vaak is het noodzakelijk om anamnestiche informatie te verifiëren door het opvragen van medische gegevens van de patiënt en/of familieleden (na toestemming van de betrokkenen). Dat tegenwoordig medische gegevens na 10 jaar worden vernietigd is voor de klinisch genetische diagnostiek een groot probleem.

De klinisch geneticus heeft een aantal specifieke onderzoeksmogelijkheden ter beschikking die -samen met anamnestiche gegevens, de familieanamnese, de resultaten van lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek- hopelijk leiden tot een etiologische diagnose:

- Ten eerste de uitgebreide familieanamnese en vooral de interpretatie van de familie-gegevens. Belangrijk is het verzamelen van exacte medische gegevens over aangedane familieleden, na verkregen toestemming. Bij de interpretatie hiervan is gedegen achtergrondkennis noodzakelijk wat betreft overervingpatronen, genetische heterogeniteit, variabele expressie, gereduceerde penetrantie, toegepaste statistiek en risico-inschatting. Hier neemt het klinisch genetisch redeneren een aanvang (zie verder).
- Lichamelijk onderzoek is gericht op 'syndroom-diagnostiek': een gekende combinatie van (kleine) verschijnselen die tezamen tot één patroon te herleiden

zijn. Hierbij zijn ook kleine en (strikt medisch gezien) onbelangrijke symptomen van belang: laagstaande oren, een vlak filtrum, syndactylie van 2e en 3e teen, een gespleten huid, een verminderd aantal gebitselementen, nagel hypoplasie, enzovoort.

- Een veel toegepaste vorm van aanvullend onderzoek is array-chromosoomonderzoek, meestal verricht in bloed, soms in een huidbiopt of in ander weefsel. Dit heeft de vroegere karyotypering (chromosoomonderzoek) grotendeels vervangen. De lijst van indicaties voor dit onderzoek omvat ondermeer: mentale retardatie; congenitale afwijkingen; ≥ 2 onverklaarde miskramen; afwijkende geslachtelijke ontwikkeling en onverklaarde infertiliteit. Op deze wijze kan gericht onderzoek gedaan worden naar bepaalde deleties, duplicaties, translocaties e.d. Daarnaast kan dit onderzoek worden verricht tijdens de zwangerschap op materiaal dat is verkregen via een vlokkentest, vruchtwaterpunctie of navelstrengpunctie.
- Sinds halverwege de jaren tachtig is DNA-onderzoek mogelijk, en inmiddels kan dat voor honderden erfelijke ziektes. Aanvankelijk was voor dergelijke DNA-diagnostiek altijd (uitgebreid) familieonderzoek nodig. Inmiddels is dit vrijwel geheel vervangen door directe mutatie-detectie. Hierdoor kan een DNA-diagnose worden gesteld bij een individuele patiënt. Een belangrijk verschil tussen array-chromosoomonderzoek en DNA-onderzoek is dat het eerste meestal een 'breed' onderzoek is: alle 46 chromosomen worden bij een onderzoek geanalyseerd. DNA-onderzoek is daarentegen gericht op een of enkele van de ca. 22.000 genen die er zijn: er moet dus altijd eerst een (differentiaal) diagnose zijn die richting geeft aan het DNA-onderzoek. Bij DNA-onderzoek gaat het op dit moment dus hoofdzakelijk om monogene (Mendeliaans overervende) aandoeningen. Overigens wordt door het toenemend gebruik van gen panel onderzoek de DNA-diagnostiek ook geleidelijk breder. In plaats van gericht en achtereenvolgens een aantal genen te testen (tijdrovend en duur), worden nu tientallen genen simultaan onderzocht. Op grond van kliniek en (familie) anamnese is vaak geen duidelijk onderscheid te maken. Daarnaast zijn er nog tal van gerichte aanvullende onderzoeken zoals, methyleringsonderzoek, stofwisselingsonderzoek, mitochondrieel DNA-onderzoek onderzoek naar uniparentale disomie en dergelijke. Relatief nieuw is de inzet van DNA-gebaseerde technieken in de diagnostiek van somatische mutaties, en dan vooral op het gebied van de oncologie: expressie onderzoek op tumor materiaal (DNA-array). Inmiddels wordt voor een aantal aandoeningen, die door mutaties in een groot aantal veroorzaakt kunnen worden (= locus heterogeniteit), 'kits' ontwikkeld zodat met één uitgebreide test een groot deel van de genetische differentiaal diagnose wordt gecoverd.
- De grens tussen chromosoomonderzoek en DNA onderzoek is inmiddels vervaagd, het wordt gezamenlijk gevangen onder de term 'genoomdiagnostiek'. Onbalans in het erfelijk materiaal wordt nu standaard onderzocht door op array

gebaseerde comparatieve genome hybridisatie (CGH), mutaties worden toenemend onderzocht door het sequencing van alle exonen van alle genen tegelijk ('exome sequencing') en inmiddels door onderzoek van het hele genoom ('whole genome sequencing'). De vertaling naar de diagnostische praktijk vindt momenteel plaats. De fijnmazigheid van deze wijze van diagnostiek betekent ook dat enorm veel variaties worden gevonden waarvan vooralsnog onduidelijk is wat hun (klinisch) belang is: niet de techniek maar de analyse is de bottleneck. 'Big data' storage is een tweede probleem dat bij moleculaire diagnostiek op deze schaal speelt, en ook de privacy aspecten zijn hier opnieuw een belangrijk aandachtspunt.

- Aparte vermelding verdient het onderzoek tijdens de zwangerschap, de prenatale diagnostiek. Deze term omvat inmiddels een aantal verschillende onderzoeken die tijdens de zwangerschap kunnen worden verricht en betrekking hebben op het detecteren van aangeboren en/of erfelijke afwijkingen.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen invasief onderzoek (veelal vlokentest, vruchtwaterpunctie of navelstreng-punctie) en niet-invasief onderzoek (meestal echoscopisch onderzoek of de NIPT). De introductie van de NIPT heeft veel veranderd: het heeft de traditionele indicatie 'maternale leeftijd' vervangen en daardoor is het aantal invasieve ingrepen sterk gedaald.

In de meeste gevallen is de indicatie voor invasief onderzoek nu een verhoogd risico op een genetische aandoening vanwege echoafwijkingen bij het kind. Dat kan zijn bij de vroege echo (13 weken) of bij de standaard echo screening bij ca 18 weken. In die gevallen wordt screenend DNA-onderzoek gedaan, tenzij al in een specifieke diagnostische richting wordt gedacht. Vroeger was het chromosoomonderzoek, nu array's, genpanels of WES.

De andere reden voor invasieve diagnostiek is een slechte uitslag van de NIPT. Er wordt dan gericht gekeken naar trisomieën, dus andere eventueel aanwezige genetisch aandoeningen worden in principe gemist. Inmiddels weten we dat als bijvangst in zeldzame gevallen ook maternale ziekte (kanker) kan worden aangetoond.

In een minderheid van de gevallen is de reden voor invasieve prenatale diagnostiek het feit dat er een a priori verhoogd risico bestaat op een bepaalde erfelijke afwijking bij het kind. Dan is de indicatie tot prenatale diagnostiek meestal gesteld naar aanleiding van erfelijkheidsonderzoek bij een eerder kind, bij de ouders of in de familie. In deze situatie wordt dus gericht gezocht naar de in dit gezin bekende chromosoomafwijking, DNA-afwijking of stofwisselingsdefect. Als geen laboratoriumdiagnostiek mogelijk is, kan, als de familiale aandoening met anatomische afwijkingen gepaard gaat (bijvoorbeeld een corvitium of nieraplasie), uitgebreid echoscopisch onderzoek worden geboden. Dit als gerichte vorm van echo diagnostiek, naast de screening echoscopie rond 18 weken die inmiddels een vast onderdeel is geworden van de prenatale zorg.

- Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) is voor een aantal erfelijke aandoeningen een alternatief voor prenatale diagnostiek, die het mogelijk maakt abortus van aangedane zwangerschappen te voorkomen. Deze procedure

combineert IVF met single-cell genetisch onderzoek op een van de 8 cellen van de morula, waarna alleen niet-aangedane exemplaren worden gebruikt voor plaatsing in de baarmoeder.

NB: U zult hier als internist waarschijnlijk niet direct mee te maken krijgen, maar u dient zich wel te realiseren dat in principe *elke* aandoening die door middel van DNA-onderzoek vast te stellen is, ook prenataal te detecteren is. Dit levert herhaaldelijk discussies op over de wenselijkheid of toelaatbaarheid van prenatale diagnostiek naar relatief milde of pas laat in het leven optredende aandoeningen.

1.4. Klinisch genetisch redeneren

Hoewel soms de indruk wordt gewekt dat klinische genetica bestaat uit louter genoom-analyse, is de praktijk dat het klinisch genetisch redeneren hoofdzakelijk bestaat uit klinische diagnostiek en interpretatie van de anamnese, familiegegevens, fysische diagnostiek en aanvullend onderzoek. Daarbij is een aantal aspecten van belang.

- Sommige aandoeningen zijn per definitie en altijd erfelijk. Dat is de makkelijke categorie; in de meeste gevallen bestaan er ook niet-erfelijke varianten (fenokopieën). Of, vanuit de optiek van de interne geneeskunde, in een grote groep van 'niet-erfelijke' casus zit een aantal patiënten verborgen bij wie de aandoening genetisch bepaald is. Welke algoritmen zijn te gebruiken om die 'genetische' gevallen te traceren in de grote groep van patiënten die u dagelijks ziet?
- Daarnaast worden steeds meer genmutaties gevonden die slechts een matige verhoging van de kans op een bepaalde aandoening geven. Bij een dergelijke multifactoriële overerving zijn omgevingsfactoren dus extra belangrijk.
- Vergeet bij het opnemen van de familieanamnese de overleden broers en zusters niet. Is die neef een zoon via een oom of tante of via een broer of zus?
- Als een erfelijke aandoening vermoed wordt of is vastgesteld, is het risico voor familieleden afhankelijk van een groot aantal parameters: wat is de overervingswijze, wat is de leeftijdgebonden penetrantie, wat is de leeftijd van de adviesvrager, wat is de mate van verwantschap, welke omgevingsfactoren zijn mede bepalend voor het fenotypisch effect, etc.
- Risico-communicatie is in heel de geneeskunde van belang, maar het is 'core business' voor de klinisch geneticus. Relatief risico, absoluut risico, lifetime risico, risico voor de komende 10 jaar, a posteriori kans op basis van Bayes, kans op het vinden van de mutatie, kans op de aandoening: verwarring alom.
- Als op grond van kliniek en (familie-) anamnese een bepaalde erfelijke aandoening wordt vermoed, kan er sprake zijn van een groot aantal betrokken genen waarin de mutatie kan liggen (genetische heterogeniteit). In veel gevallen sluit negatief DNA-onderzoek een erfelijke aanleg voor de aandoening dan ook niet uit, tenzij de oorzakelijke mutatie al eerder in de familie is aangetoond. Andersom, als een bepaalde mutatie wordt aangetoond kan het klinisch beeld in de familie uiterst variabel (pleiotropie, variabele expressie) zijn, wat het

voorspellen van de prognose of het adviseren van screening sterk kan bemoeilijken

- Onorthodoxe overervingswijzen kunnen de interpretatie van de stamboomgegevens bemoeilijken: genomic-imprinting, pseudo-dominantie, mitochondriale overerving, non-paterniteit, dynamische mutaties, gereduceerde penetrantie en epigenetische modificering van het fenotype.
- Klinisch genetisch redeneren betreft ook het leggen van associaties: zowel wat betreft het patroon van voorkomen in de stamboom als wat betreft het leggen van verbanden tussen bepaalde aandoeningen: zwakbegaafdheid bij een broer, status na aangeboren afwijkingen en een ontregelde calciumhuishouding bij uw patiënt en een palatoschisis bij de vader. Of een vader overleden aan melanoom, een tante overleden aan de alvleesklier en uw patiënt is recent verwezen naar de dermatoloog vanwege een onrustige moedervlek.

Het gaat er niet om al deze valkuilen te kennen, maar de hoofdlijnen zullen aan bod komen bij deze voordracht.

1.5. Genetic counseling / erfelijkheidsadvies

Genetic counseling of erfelijkheidsadvies is gedefinieerd als 'een communicatieproces over de problemen die samenhangen met kans op het optreden, of de kans op herhaling, van een erfelijk bepaalde aandoening in een familie'. Alleen bij een zo exact mogelijke diagnose (of duidelijke exclusie van een aantal differentiaal diagnoses) kan worden geformuleerd wat de precieze aard van de aandoening is, wat de prognose is, welke mogelijkheden van behandeling of preventie er zijn, en of er sprake is van erfelijkheid of niet. En wat het bijbehorend (herhalings-) risico is.

Als het om een erfelijke aandoening gaat kan informatie worden gegeven over de wijze van overerving, het (herhalings-)risico, mogelijkheden van preventie, mogelijkheden van behandeling, consequenties ten aanzien van gezinsvorming, beschikbaarheid van prenatale diagnostiek en de consequenties voor familieleden zoals kinderen, broers en zusters en anderen. Overigens, niet zelden blijkt sprake van een niet-erfelijke aandoening en/of een laag (herhalings-) risico. In die gevallen kunnen de adviesvrager(s) en eventuele familieleden ten aanzien van de genetische risico's juist worden gerustgesteld.

Een bijzonder aspect van erfelijkheidsadvies is dat gestreefd wordt naar non-directieve voorlichting. Non-directiviteit moet niet worden verward met wollig of indirect taalgebruik. Non-directieve voorlichting kenmerkt zich door het zo volledig en begrijpelijk mogelijke uitleggen van de oorzaak, prognose, behandel mogelijkheden en herhalingskansen. De keuze is aan de adviesvrager. Van oudsher gaat het daarbij vooral om keuzes rond gezinsvorming, maar werkt non-directiviteit nog wel als het om behandeling, screening en preventie gaat?

Van het erfelijkheidsonderzoek, de eventuele gestelde diagnose en alle andere informatie die tijdens de genetic counseling besproken is, wordt altijd een schriftelijke samenvatting gemaakt die de adviesvrager(s) zelf krijgen thuisgestuurd.

Dit is vrij uniek binnen de geneeskunde omdat specialisten meestal alleen naar de verwijzend (huis)arts schriftelijk rapporteren. De reden voor schriftelijke verslaglegging ten behoeve van de patiënt is duidelijk: juist deze moet op grond van de informatie verdere keuzes maken. In die zin zijn er veel meer medische situaties waar in heldere schriftelijke verslaglegging naar de patiënt waardevol zou kunnen zijn.

In veel gevallen wordt met de brief aan de patiënt een korte samenvatting meegestuurd ten behoeve van familieleden voor wie de uitkomst van het onderzoek ook van belang kan zijn: de patiënt is degene die deze informatie in de familie verspreidt. De klinisch geneticus heeft mede tot taak te faciliteren, dat familieleden met een hoog risico op de aandoening goed worden geïnformeerd. In de praktijk is dat overigens lastig, als men niet wil kan de klinisch geneticus niet veel uitrichten. In sporadische gevallen wordt gevraagd of de klinisch geneticus rechtstreeks de familieleden wil benaderen omdat de adviesvrager dat zelf niet kan of wil. Overigens gaat een kopie van de samenvattende brief naar de huisarts en andere betrokkenen (behandelaars), zodat zowel de patiënt als de betrokken 'zorgverleners' precies weten wat de conclusie is.

1.6. Toekomstige ontwikkelingen

De klinische genetica heeft zich in het verleden vooral bezig gehouden met aangeboren afwijkingen, met onderzoek naar mentale retardatie en 'zeker' erfelijke ziekten. Het ging hierbij om chromosoomafwijkingen en monogene aandoeningen met een hoge mate van penetrantie. Dit betekende dat men zich bezig hield met (uiterst) zeldzame afwijkingen zoals Duchenne spierdystrofie, erfelijke cystenieren of tubereuze sclerose. Het ging in vrijwel alle gevallen om diagnostiek en counseling, want behandeling op basis van een klinisch genetische diagnose was meestal niet aan de orde.

Inmiddels is de verschuiving van de zeer zeldzame aandoeningen naar veel voorkomende aandoeningen zoals diabetes mellitus, kanker, hart- en vaatziekten, colitis ulcerosa of dementie een feit. Dit vanwege onder meer deze twee redenen:

- Ten eerste het feit dat vrijwel al dergelijke aandoeningen een kleine erfelijke fractie kennen waarin die erfelijkheid op grond van de familiegegevens (stamboom) evident is. Deze -zeldzame!- families waarin suikerziekte, dementie, plotse hartdood of huidkanker als een autosomaal dominante aandoening overerft, vormen vaak de sleutel om de erfactoren, die bij deze aandoeningen spelen, op te sporen.
- Ten tweede is er bij vrijwel alle aandoeningen sprake van een bepaalde mate van erfelijke aanleg of vatbaarheid: een erfelijk aanleg draagt vrijwel altijd bij tot het ontstaan van de ziekte. Die aanleg is niet zo sterk dat de stamboom een Mendeliaans overervingspatroon laat zien, maar kan voor individuen de kans om een bepaalde ziekte te krijgen wel (wat) verhogen. Naarmate meer van de erfelijke code wordt ontrafeld, zullen meer erfelijke aspecten van veel voorkomende aandoeningen worden ontdekt.

Dit betekent bijvoorbeeld voor juveniele diabetes, dat van alle gevallen slechts een kleine fractie 'echt' erfelijk is, maar dat daarnaast voor die andere 90 à 95% waarschijnlijk ook erfelijke factoren mede een rol zullen spelen bij het ontstaan van suikerziekte. Op deze wijze wordt voor steeds meer aandoeningen de erfelijke kant (lees: aanleg) ontrafeld. En daarmee worden steeds meer aandoeningen 'erfelijk'.

Het bovenstaande heeft een aantal belangrijke consequenties: ten eerste gaat erfelijkheidsonderzoek niet meer over zeldzame ziektes die in de praktijk haast nooit voorkomen, maar is erfelijkheid van belang voor bijna heel de geneeskunde. Het is daarmee niet meer weg te denken uit de spreekkamer (en de wachtkamer). Volgens sommigen gaat dit zo ver dat van geneticalisering van de samenleving gesproken zou kunnen worden.

Ten tweede doet met deze nieuwe kennis de 'kansengeneeskunde' sterk zijn intrede in de gezondheidszorg. We kennen die kansengeneeskunde al van de presymptomatische- of voorspellende DNA-diagnostiek, maar dit fenomeen zal zich bij steeds meer aandoeningen doen gelden. Daarnaast zal de verworven kennis over de erfelijkheid van veel voorkomende aandoeningen toenemend gaan bijdragen tot ontwikkeling van nieuwe behandelingen, of het nu gaat om gerichte preventieve chirurgie, de ontwikkeling van specifieke medicijnen of om 'gentherapie'.

1.7. Literatuur

Verdiepings-/achtergrond literatuur

- Bijlsma EK. et al (red): Leerboek Medische Genetica, 7^e druk, 3^e ed. Elsevier Maarsen, 2011.
- Firth HV, Hurst JA, Hall JG. Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics. Oxford University Press 2015
- Harper PS. Practical genetic counselling, 7th ed. Arnold, London, 2010 .
- Read A, Donnai D. New Clinical Genetics, 4rd ed. Scion, Bloxham, 2018.

Websites:

- McKusicks Online Mendelian inheritance in man: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
- GeneClinics: www.geneclinics.org
- Erfocentrum van de VSOP: www.erfelijkheid.nl