



Genetische testen

Professor Martina Cornel
and Professor Heather Skirton

Gen-Equip Project.

Inzicht krijgen in genetische testen en testresultaten

Inhoud

- Wat is genetisch testen?
- Klinische toepassingen van genetisch testen
- Kunnen we altijd testen?
- Mogelijke resultaten

Wat is een genetische test?

- Een test op een genetische aandoening?
- Elke test van genetisch materiaal?
- Een test waarvan de resultaten gevolgen hebben voor andere familieleden?

Een test van genetisch materiaal
waarbij de resultaten gevolgen
kunnen hebben voor de familie,
net als voor de persoon die getest
wordt.

Focus hier vooral op

- Chromosomen
- DNA

Klinische toepassingen

- Diagnostisch
- Presymptomatisch (predictief)
- Prenataal
- Dragerschap

Diagnostisch

- Symptomen aanwezig
- Test gebruikt om diagnose te bevestigen
- Bij negatieve familieamamnese wordt de test soms gebruikt om de diagnose te stellen
- Familieleden moeten geïnformeerd worden dat de resultaten gevolgen voor hen kunnen hebben.

Presymptomatische test

- Wordt soms ook predictieve test genoemd
- Gebruikt om vast te stellen wie geen symptomen heeft maar wel een pathogene variant heeft
- Een positief testresultaat betekent dat zij zeer waarschijnlijk de aandoening in de toekomst zullen ontwikkelen
- Pretest genetische counseling is vereist
- Patienten met een 'goede' uitslag hebben soms moeite aan het testresultaat te wennen.

Dragerschapstesten

Dragerschapstesten worden gebruikt om vast te stellen welke individuen een pathogene variant hebben voor:

- A) een autosomaal recessieve aandoening of
 - B) een geslachtsgebonden recessieve aandoening of
 - C) een translocatie van de chromosomen.
-
- In al deze situaties zijn dragers gewoonlijk gezond, maar kunnen hun kinderen aangedaan zijn.

Dragerschapstesten

- Autosomaal recessieve aandoeningen – alleen van belang als de partner ook drager is, vaak negatieve familieanamnese. Alle mensen zijn drager van varianten voor enkele autosomaal recessieve aandoeningen.
- Vrouwen die draagster zijn van geslachtsgebonden (X-linked) aandoeningen kunnen zoons met de aandoening krijgen
- Chromosoom translocaties – komen vaak pas aan het licht wanneer een aangedaan kind geboren wordt, of wanneer een stel meerdere miskramen kreeg.

Prenatale testen

- Elke test tijdens de zwangerschap die informatie over de foetus geeft
- Kan op basis van materiaal foetus, bloed van moeder, of echo
- Heel webinar over dit onderwerp.

Is het mogelijk te testen?

- Is er een bekende variant – bijvoorbeeld een bekende mutatie in een bepaald gen die de aandoening veroorzaakt?

Is het mogelijk te testen?

- Als er veel genen betrokken zijn bij de aandoening, en veel mogelijke pathogene varianten, is er **IN DE FAMILIE VAN DE PATIENT** bekend welke variant de ziekte veroorzaakt?

Is het mogelijk te testen?

- Als in de familie geen variant bekend is, kunnen we dan testen op een variant die in andere families de ziekte veroorzaakt?

Is het mogelijk te testen?

- In toenemende mate kan een groot aantal mogelijke varianten tegelijk getest worden, door paneltesten, whole genome of whole exome sequencing, of micro-array onderzoek naar chromosomale afwijkingen.

Resultaat van de test

- Mutatie positief – aanwezigheid van variant waarvan bekend is dat deze ziekte veroorzaakt (pathogeen)
- Mutatie negatief – variant bekend in familie, maar niet geërfd door deze patient

MAAR

- Soms worden varianten ontdekt waarvan niet tevoren bekend was dat ze ziekteveroorzakend zijn
- Een variant van onbekende betekenis (variant of unknown significance VUS)

Enkele stappen voor de interpretatie van een VUS

- Hoe verandert de genetische code? Wordt er waarschijnlijk een aminozuur veranderd? (bijvoorbeeld een prematuur stop codon)
- Hoe zou het de celfunctie beïnvloeden? (bijvoorbeeld winst of verlies van functie)
- Is de variant ooit in de literatuur of in relevante databases gerapporteerd?
- Komt de variant ook voor bij andere familieleden die de aandoening hebben?

Scoring pathogeniciteit (bij 'kanker genen')

Plon SE. *et al.*; Hum Mutat. 2008 Nov; 29(11): 1282–1291

Klasse van de variant	Pathogeniciteit	Geschatte % waarschijnlijkheid van de pathogeniciteit
5	Zeker pathogeen	> 99%
4	Waarschijnlijk pathogeen	95% - 99%
3	Onzeker	5% - 94.9 %
2	Waarschijnlijk niet pathogeen (of weinig klinisch significant)	0.1% - 4.9%
1	Niet pathogeen (of weinig klinisch significant)	< 0.1%

Meestal is het nodig de patiënt te verwijzen naar een afdeling klinische genetica van een UMC voor een genetisch test

Ook spreekuur in periferie

Voor familiale hypercholesterolemie door huisarts (www.leefh.nl)

Informatie voor patiënten

- Bespreek het doel van de test
- Bespreek de mogelijke gevolgen voor de patiënt
- Bespreek de mogelijke gevolgen voor familieleden
- Indien relevant (afhankelijk van het soort test en of in de familie een variant bekend is), bespreek dat mogelijk het testresultaat geen zekerheid biedt.

- Bied patiënten ondersteuning na de test
- Help ze om te gaan met het risico of met de aandoening, bijvoorbeeld door de adviezen voor vervolgonderzoek te regelen
- Ondersteun ze om het met familieleden te bespreken.



Erasmus+

www.primarycaregenetics.org

GenEquip

This project has been co-funded by the European Union
under the Erasmus+ programme.

The material in this webinar reflects only the author's views
and the European Commission and Ecorys UK are not
responsible for any use that may be made of the
information it contains.