

Genetisch screenen en diagnostisch testen

Onder genetisch testen kunnen heel uiteenlopende zaken vallen. Mensen kunnen in verschillende stadia van hun leven voor verschillende doelen met verschillende middelen worden getest op genetische kenmerken.

We hanteren een brede definitie van genetische tests: alle tests die een genetisch kenmerk aantonen, ongeacht of de test genotypen, eiwitten, metabolieten of andere kenmerken bepaalt. Binnen deze definitie vallen twee activiteiten die in belangrijke opzichten van elkaar verschillen: genetisch screenen en diagnostisch testen.

Onder een screening wordt verstaan: "Medisch onderzoek bij mensen die geen gezondheidsklachten hebben, gericht op het vinden van ziekte, een erfelijke aanleg voor ziekte, of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten" (Gezondheidsraad, 2008). Een *genetische screening* zoekt bij grote groepen mensen zonder klachten naar genetisch bepaalde aandoeningen.

Bij *genetisch diagnostisch testen* gaat het om individuen die met een vraag bij de gezondheidsprofessional komen. Dit kan een vermoeden zijn dat een erfelijke component betrokken is bij een ziekte in de familie. Soms is daarbij uit eerder onderzoek bij een familielid al duidelijk geworden naar welke specifieke DNA- of chromosoomafwijking moet worden gezocht. De vraag is dan of de betreffende mutatie ook aanwezig is bij familieleden.

Bij *screenen* is niet bekend naar welke specifieke genetische afwijking gezocht moet worden, omdat er doorgaans vele mutaties zijn die tot eenzelfde ziektebeeld leiden. Er wordt dan getest op een reeks meest voorkomende mutaties in het DNA of op afwijkende metabolieten. Geeft de screening als resultaat dat er sprake kan zijn van de aandoening (een 'positieve' uitslag), dan volgt vaak in tweede instantie een diagnostische test om zekerheid te krijgen of dit inderdaad het geval is. De bijgaande tabel geeft een overzicht van de verschillen tussen diagnostische tests en screenende tests.

Diagnostische tests versus screenende tests.

diagnostische test	screenende test
voorbeeld: borstkanker in de familie	voorbeeld: hielprik
gericht op individu	gericht op (deel van) bevolking
uitslag meestal definitief	uitslag vaak nog voorlopig
test op verzoek	ongevraagd aanbod
test aangedane of bezorgde personen (bijvoorbeeld door familieleden met ziekte)	test personen zonder klachten of symptomen
betreft vaak gericht onderzoek in DNA naar specifieke mutatie (bijvoorbeeld. bekend uit familie)	betreft vaak onderzoek naar metabolieten of naar mutaties in het DNA met vergelijkbaar effect.
vaak kostbaar en langere tijd nodig	vaak goedkoop en snel

De hielprik

Dit is het meest bekende voorbeeld van een test die genetische afwijkingen opspoort. De gezochte allelen worden niet rechtstreeks in het DNA gezocht, maar via

concentraties van stoffen in het bloed, zoals de fenylalanineconcentratie bij de test op PKU. De hielprik is tevens een voorbeeld van screening. Momenteel wordt getest op 18 ziekten, vooral zeldzame stofwisselingsziekten zoals PKU; zie www.rivm.nl/pns/hielprik/draaiboek. Hiermee worden zo'n 230 gevallen per jaar gediagnosticeerd. De Nederlandse overheid hanteert strenge regels voor het opnemen van testen in deze reeks. Degene die getest wordt, de baby, moet er zelf voordeel van hebben. Er mag niet worden getest op een onbehandelbare ziekte alleen om de ouders te informeren (bijvoorbeeld voor volgende zwangerschappen). Om die reden zijn erfelijke ziekten waar geen behandeling voor beschikbaar is niet opgenomen. Sinds mei 2011 wordt ook getest op cystic fibrosis (CF, taaislijmziekte). PKU is een niet te genezen ziekte, maar wel te behandelen. Door vroegtijdige diagnose kan via een aangepast dieet gezondheidswinst voor het kind worden geboekt. Er zijn ook indirecte voordelen: vroege opsporing bespaart kinderen een veelal langdurig en belastend diagnostisch proces en het geeft ouders indien ze dat willen de mogelijkheid om van verdere kinderen af te zien. Een andere belangrijke voorwaarde om een test op te nemen is dat er een betrouwbare en valide testmethode beschikbaar is (zie het kader *De kwaliteit van de test*).

De kwaliteit van de test

Een ideale test geeft **alleen** een positieve (ongunstige) uitslag als de gezochte afwijking aanwezig is. In dat geval is de *specificiteit* van de test 100% en komen er geen *vals-positieve* uitslagen voor (positieve uitslagen die later blijken niet het gevolg te zijn van de afwijking). Daarnaast geeft een ideale test **altijd** een positieve uitslag zodra de afwijking aanwezig is. In dat geval is de *sensitiviteit* ook 100% en komen er geen *vals-negatieve* uitslagen voor (negatieve uitslagen terwijl de afwijking wel aanwezig is). Helaas zijn testen bijna nooit 100% specifiek en sensitief. Een hoge sensitiviteit is een vereiste; de kans dat we afwijkingen missen moet zo klein mogelijk zijn. Maar ook de specificiteit moet voldoende hoog zijn. Een lage specificiteit houdt in dat er veel vals-positieve uitslagen zijn waardoor bij veel mensen nader onderzoek moet worden gedaan. Ook dit onderzoek heeft soms zijn risico's, is kostbaar en veroorzaakt onrust. Daarom moet er ook evenwicht zijn tussen sensitiviteit en specificiteit. Een test kan heel sensitief zijn door een kleine afwijking al te beschouwen als een positieve uitslag, maar dat kan dan leiden tot een te lage specificiteit met teveel vals-positieve uitslagen. Je kunt dit vergelijken met een inbraakalarm; dit kan heel sensitief zijn door elke beweging te registreren. Je neemt dan alle indringers waar, maar ook veel indringers die geen inbreker zijn zoals katten en postbodes. Het alarm is dan niet specifiek genoeg.

Testen op Downsyndroom

Het testen op Downsyndroom wordt steeds nauwkeuriger. Alle zwangere vrouwen kunnen zich laten onderzoeken zonder voorafgaande ziektehistorie, dus deze test valt ook onder screening. Tegenwoordig wordt vaak eerst gekozen voor een kansbepalende meting door nekplooiemeting via de echoscopie van de foetus en hormoonbepalingen in het bloed van de moeder in combinatie met de leeftijd van de moeder (de 'combinatietest'). Blijkt uit deze test een verhoogde kans op een kind met Down syndroom dan is verder onderzoek mogelijk. Zekerheid wordt verkregen door het karyotype te bepalen van foetale cellen (via een vruchtwaterpunctie of vlokkentest verkregen); zie www.prenatalescreening.nl/downsyndroom.php. Puncties kunnen leiden

tot een miskraam, daarom is er behoefte aan een minder ingrijpende vervolgstap. Er zijn nieuwe methoden ontwikkeld om het DNA van foetale cellen in het bloed van de moeder te onderzoeken. Hiervoor hoeft alleen bloed van de moeder te worden afgenomen. Door dit DNA te sequensen kan bepaald worden of er een extra kopie van chromosoom 21 aanwezig is (Chiu e.a., 2011). Op deze wijze wordt ook het geslacht worden bepaald; dat kan voor sommige prenatale behandelingen relevant zijn.

Pre-implantatie Genetische Diagnostiek (PGD)

Dragers van ernstige erfelijke aandoeningen zoals taaislijmziekte (cystic fibrosis, CF), Duchenne spierdystrofie en Huntington, kunnen in enkele academische ziekenhuizen onderzoek laten doen aan embryo's die via IVF zijn verkregen; zie www.pgdnederland.nl. Hierdoor is selectie en terugplaatsing mogelijk van embryo's die het ongewenste allel niet bezitten. PGD is een duidelijk voorbeeld van een diagnostische test; er is sprake van dragers die om een test verzoeken, en doordat bekend is waarnaar gezocht moet worden kan de testuitslag ook heel zeker zijn. Maatschappelijke en politieke discussie ontstond toen bij de te onderzoeken allelen ook BRCA1- en BRCA2-mutaties werden opgenomen, die wel een zeer grote kans, maar geen zekerheid op het ontstaan van borstkanker opleveren en bovendien later in het leven optredende aandoeningen zijn. Volgens sommigen was dit een riskante ontwikkeling. Als je ook allelen in het onderzoek opneemt waarbij het embryo nog kans heeft op een gezond leven, waar leg je dan de grens om wel of niet in te grijpen? Genetisch onderzoek in het embryo kan technisch gesproken het complete genoom betreffen zodat in principe selectie op elk genetisch kenmerk mogelijk is. Voor een deel ging de discussie dan ook om de vraag wie er bepaalt op welke genen wel of niet geselecteerd mag worden.

PGD als screening in science fiction

Bij vrijwel elke medisch-technologische vernieuwing op het gebied van reproductie en erfelijkheid komt de kwestie van 'designer baby's' naar voren. Hiermee wordt een situatie aangeduid waarin aanstaande ouders (of een totalitaire maatschappij) een baby met door hun gewenste eigenschappen kunnen krijgen door embryoselectie, selectieve abortus of veranderingen in de baby zelf. In het befaamde boek *Brave New World* van Aldous Huxley (ook die titel hoor je telkens weer in deze discussies) ging het nog om het manipuleren van de embryonale omgeving; in latere science fiction gaat het om embryoselectie of genetische verbetering (*enhancement*), zoals in de film *Gattaca* die op YouTube te zien is. In het scenario van die film is PGD geen diagnostische test meer, maar een screening die aan allen wordt aangeboden.

Familiaire screening van erfelijke aandoeningen

Voor een groot aantal erfelijke aandoeningen is het onderliggende genetische defect inmiddels geïdentificeerd, waardoor DNA-diagnostisch onderzoek mogelijk is. Voor een overzicht zie www.dnadiagnostiek.nl en www.genetest.org. Het onderzoek naar erfelijke borst- en/of eierstokkanker wordt relatief vaak aangevraagd. Hierbij wordt onderzocht of er een overerfbare mutatie aanwezig is in het BRCA1 of het BRCA2 gen. In eerste instantie wordt diagnose-bevestigend DNA-onderzoek van beide genen uitgevoerd bij een aangedaan persoon (de 'indexpatiënt'). Bevestiging van een erfelijke aanleg van borstkanker kan consequenties hebben voor de patiënt zelf, maar uiteraard

ook voor de familieleden. Nadat een gendefect is aangetoond bij de indexpatiënt, kan predictief ('voorspellend') onderzoek aangeboden worden aan familieleden, die vanwege hun verwantschap met de indexpatiënt mogelijk een verhoogd risico op borstkanker hebben (cascadescreening). Door dit onderzoek is het mogelijk om preventieve maatregelen (intensieve controle of verwijdering van organen die het risico lopen tumoren te ontwikkelen) aan te bieden aan familieleden met een erfelijke aanleg voor borst- en/of eierstokkanker.

Overigens is het DNA-onderzoek bij borstkanker tamelijk gecompliceerd. Slechts in ongeveer 10% van de onderzochte families kan een pathogene mutatie in het BRCA1 of BRCA2 gen worden aangetoond. Bovendien worden regelmatig veranderingen in deze genen aangetroffen waarvan (nog) niet bekend is of ze het risico op borst-en/of eierstokkanker daadwerkelijk verhogen en zijn de beide genen BRCA1 en BRCA2 relatief grote genen met een enorme diversiteit aan mutaties en polymorfismen.

Diagnostisch testen bij kankerpatiënten

Ook bij niet-erfelijke vormen van kanker vindt vaak DNA-onderzoek plaats. Nadat de diagnose kanker is gesteld wordt vaak eerst onderzocht wat de genetische kenmerken van de tumor zijn. Dit is van belang voor de prognose en keuze van een therapie. In Nederland is een test ontwikkeld die voorspellend is voor uitzaaiing van borstkanker: de 'MammaPrint'.

Uit onderzoek is gebleken dat bepaalde genen in activiteit verschillen tussen tumoren die wel en niet uitzaaien. Door in tumorweefsel van 70 van die genen te bepalen of deze in RNA zijn overgeschreven kan een profiel worden opgesteld dat voorspelt of een tumor veel of weinig kans heeft op uitzaaiing (Van 't Veer & De Jong, 2002). Op basis daarvan kan chemotherapie worden beperkt tot patiënten met hoog risico op uitzaaiing. De testmethode die hiervoor gebruikt wordt is een 'micro-array'. Dit is wel een genetische test te noemen, maar er wordt in dit geval niet naar het voorkomen van bepaalde genvarianten in het DNA gezocht, maar naar de *activiteit* van genen. Dit gebeurt door te kijken naar het RNA dat in de cellen aanwezig is. Naast deze test zijn er nog veel andere testen die genetische kenmerken van een tumor kunnen bepalen en daarmee de meest geschikte therapie. Een voorbeeld is het onderzoeken naar chromosoomafwijkingen, zoals het Philadelphia-chromosoom, dat het gevolg is van een translocatie. Hierdoor ontstaat een fusie van twee genen waardoor een afwijkend eiwit gecodeerd wordt. Dit eiwit veroorzaakt een vorm van leukemie. Testen zijn ook te gebruiken om vast te stellen wat de gevoeligheid van de patiënt is voor bepaalde medicijnen. Zo is een therapie op maat mogelijk.



Genetisch testen van tumormateriaal in de klas.

Persoonlijke genoomtesten

Naast testen die worden aangeboden vanuit de gezondheidszorg, zijn er tegenwoordig ook testen te bestellen via het internet. De persoonlijke genoomtesten die deze bedrijven aanbieden zijn deels gericht op mutaties voor monogenetische ziekten, zoals

taaislijmziekte. Een ander deel is gericht op een patroon van kleine variaties in het genoom, meestal *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs, spreek uit als 'snips'). Deze patronen hangen samen met bepaalde eigenschappen of ziekten. Hierbij gaat het vaak om ziekten die door een combinatie van meerdere genen en omgevingsfactoren worden beïnvloed, zoals diabetes. Elk van de onderzochte genen heeft dan een klein aandeel in het risico. Hoewel deze 'low risk genes' bij elkaar opgeteld mogelijk een belangrijk deel van het risico bepalen, kunnen we met wat we tot nu toe weten nog weinig voorspellen. Bovendien zijn de gevolgtrekkingen uit zo'n test vaak niet anders dan wat iemand toch al moet doen en laten om gezond te leven. Onderzoek naar deze testen heeft uitgewezen dat wetenschappelijk bewijs voor de relatie tussen de onderzochte genen en de ziekte vaak ontbreekt (Janssen e.a., 2008).



DNA-technieken.

Veel mutaties leiden tot cystic fibrosis en erfelijke borstkanker

Bedrijven die testen aanbieden voor cystic fibrosis of BRCA-1 kiezen doorgaans enkele beschikbare mutaties uit, maar zullen nooit alle bestaande mutaties kunnen onderzoeken, deels omdat het gebruik daarvan door patenten kan zijn verboden. Het blijkt dan ook dat als je bij verschillende firma's een persoonlijke genomtest laat doen, de uitslagen van elkaar verschillen doordat verschillende mutaties voor dezelfde ziekte worden gebruikt. Dat betekent dat mensen op het verkeerde been kunnen worden gezet; de *personal genome test* wordt beschouwd als diagnostische test die zekerheid biedt, terwijl het in feite gaat om screening van gezonde mensen waarvan tevoren niet bekend is welke mutatie opgespoord moet worden. Bij een echte diagnostische test, waarbij bekend is naar welke mutatie gezocht moet worden bijvoorbeeld doordat een verwant deze mutatie heeft, is de zekerheid wel te verkrijgen. Maar ook dan betreft de zekerheid alleen de vraag of men *deze* variant wel of niet bezit.

Testen van aanstaande ouders

Testen van aanstaande ouders is in Nederland een nieuw verschijnsel. Sinds mei 2011 biedt VU medisch centrum aan alle ouders een screenende dragerschapstest op taaislijmziekte aan, zie www.vumc.nl/CFtest. Hierbij wordt getest op 35 mutaties van de 1700(!) die bekend zijn. Deze 35 dekken het grootste deel van de gevallen, waarbij de frequentie van de afzonderlijke mutaties kan verschillen afhankelijk van de etniciteit. In Nederland worden aanstaande ouders met kinderwens doorgaans alleen getest op dragerschap als er een afwijking binnen de familie voorkomt. In andere landen, bijvoorbeeld de Verenigde Staten, zijn dragerschapstesten echter een normale zaak, en adverteren particuliere bedrijven daar ook mee, soms voor tientallen aandoeningen tegelijk; zie bijvoorbeeld www.counsyl.com. Naast het al of niet kiezen voor kinderen, voor prenataal onderzoek of voor PGD, kan een dragerschapstest in sommige culturen ook invloed hebben op de partnerkeuze. Bijvoorbeeld in bepaalde orthodox-joodse kringen waar een allel voor de Tay-Sachs ziekte vaak voorkomt wordt een dragerschapstest ook gebruikt bij de partnerkeuze (Ekstein & Katzenstein, 2001).

Genetische testen in schema

In de tabellen hierna staan de hierboven besproken voorbeelden in schema, in de volgorde waarin ze in de levensloop kunnen worden ingezet. Uit de tabellen blijkt dat genetische testen voor veel verschillende doelen kan worden gebruikt: advies inzake kindervens, embryoselectie, keuze voor zwangerschapsonderbreking, tijdig nemen van preventieve maatregelen bij pasgeborenen, keuze van geschikte therapie en keuze van geschikte carrière en leefstijl.

Testen kan gebeuren op basis van een verhoogd risico, bijvoorbeeld omdat de ziekte in de familie voorkomt, maar ook als vorm van screening, een ongevraagd aanbod bij mensen zonder klachten of symptomen.

De rol die de genen spelen in de aandoeningen waarnaar gezocht wordt kan ook sterk uiteenlopen. Het kan gaan om ernstige monogene bepaalde ziektes waarbij de test sterk voorspellend is, maar ook om aandoeningen waar genen een beperkte rol in spelen. Het kan ook genetische afwijkingen betreffen die tijdens het leven ontstaan, zoals chromosoommutaties die tot kanker leiden. Genetische testen betreffen dus niet altijd erfelijke kenmerken. Genetische testen onderzoeken vaak andere kenmerken dan een DNA-volgorde, zoals SNP's, karyotypen, genexpressie, eiwitten, metabolieten, risicoprofielen en zelfs fenotypes.

Voorbeelden van screening op genetische kenmerken in Nederland (2011).

wanneer	waarom	wie	wat	hoe	waar
preconceptie	advies t.a.v. reproductieve keuzes	toekomstige ouders	36 mutaties betrokken bij CF	sequentie bepalen	VU medisch centrum
pre-implantatie	plaatsen van gezonde embryo's	alle embryo's in IVF-procedures	alleen waarneembare kenmerken, geen genetische analyse	microscopische controle	alle centra waar IVF wordt gedaan
prenataal	voorbereiding op keuzes indien sprake van trisomie 21	wordt aan alle ouders aangeboden	trisomie 21 (tegenwoordig ook trisomie 13 en 18)	combinatietest (echo & bloedtest)	alle medische centra
neonataal (hielprik)	vroegtijdige start preventieve behandelingen	alle pasgeborenen baby's	allel voor 18 ziekten, met name stofwisselings-ziekten en CF	biochemische analyse van metabolieten in bloed	RIVM
volwassen (personal genome test)	passende leefstijl kiezen, vroegtijdig op de hoogte zijn, reproductieve keuzes	individueel zonder verhoogde kans	genetic markers (SNP's) enkele mutaties voor monogene ziekten	risicoprofiel berekend op genome-wide markers (SNP's)	personal genome test via internet (zie lijst aan eind van tekst)

Voorbeelden van genetisch diagnostische testen in Nederland (2011).

wanneer	waarom	wie	wat	hoe	waar
pre-conceptie	advies t.a.v. reproductieve keuzes	ouders met verhoogde kans op mutatie	dragerschap voor de mutatie die bij de verwanten is gevonden voor CF, Huntington, BRCA, FH e.a.	diverse technieken zijn in gebruik voor wat betreft erfelijke componenten; de trend is dat de meeste technieken vervangen worden of al zijn door snelle sequentie-technieken	klinisch genetische centra
pre-implantatie	embryo-selectie	embryo's van ouders die drager zijn van gen (diagnostische test)	de mutatie die bij de ouders voorkomt voor CF, Huntington, BRCA e.a.	karyotype uit vlokcentest. binnenkort ook bepaling aantal genkopieën in foetaal DNA in bloed van de moeder	academisch ziekenhuis Maastricht, Utrecht, Groningen
prenataal	voorbereiding op keuzes indien sprake van trisomie 21	ouders die positief testen bij screening of anderszins tot risicogroep behoren	trisomie 21 (tegenwoordig ook trisomie 13 en 18)	diverse technieken zijn in gebruik voor wat betreft erfelijke componenten; de trend is dat de meeste technieken vervangen worden of al zijn door snelle sequentie-technieken	klinisch genetische centra
neonataal	tijdige behandeling	baby's die tot een risicogroep behoren	test op erfelijke vorm epilepsie	diverse technieken zijn in gebruik voor wat betreft erfelijke componenten; de trend is dat de meeste technieken vervangen worden of al zijn door snelle sequentie-technieken	klinisch genetische centra
volwassen (zie ook pre-conceptie)	advies t.a.v. preventieve maatregelen (indien mogelijk)	verwanten van patiënt (cascade-screening)	de mutatie die bij de verwanten is gevonden voor CF, Huntington, BRCA, FH e.a.	microarray karyotype PCR, elektroforese	klinisch genetische centra
volwassen (kankerpatiënt)	prognose, keuze voor therapie <i>personalized therapy</i> (therapie-opmaat)	kankerpatiënten (diagnostische test)	expressie-profiel (RNA) chromosoommutaties e.a.		oncologie-afdelingen medische centra

Toekomstige ontwikkelingen

De techniek van het sequensen is steeds sneller en goedkoper geworden. Hierdoor is te verwachten dat het '1000 dollar genoom' binnen bereik zal komen. Deze financiële drempelverlaging kan leiden tot meer routinematig genoombreed-onderzoek in medische diagnostiek, en mogelijk ook tot een vergroting van het particuliere aanbod aan genetisch advies.

Doordat genetische testen beschikbaar en betaalbaar worden, komen mensen eerder op het idee om zichzelf of hun kinderen te laten screenen op ziektes, ook al is er geen aanwijzing voor een verhoogd risico (Dondorp en De Wert, 2010). Sommigen voorzien een grote toestroom van bezorgde ouders die hun nageslacht willen testen (Greely, 2011).

Een ander aspect is het vraagstuk van 'ongezochte bijvangst' dat nu ook al optreedt. Hiermee wordt bedoeld dat gevoelig onderzoek vaak ook andere resultaten oplevert dan waar men naar op zoek was, zoals een verhoogd risico op een bepaalde ziekte waarvoor men niet op consult is gekomen. De vraag is dan of de patiënt dit te horen moet krijgen, of misschien juist tevoren moet aangeven dat hij deze informatie niet hoeft te weten. Als het normaal wordt het hele genoom te sequensen wordt de vraag naar deze 'bijvangst' nog veel groter (Dondorp & De Wert, 2010).

Het klinisch genetisch onderzoek, dat tot voor kort vooral gericht was op zeldzame monogenetische ziekten, zal steeds meer gebruikt worden voor het opsporen van genetische componenten in algemene ziekten (genoomdiagnostiek). Een belangrijk onderdeel hiervan is de farmacogenetica, die genetische verschillen in reacties op geneesmiddelen onderzoekt.

Screenen van gezonde mensen op mutaties die een verhoogd risico opleveren is al realiteit binnen bepaalde takken van topsport (Boerwinkel & Muller, 2010). Een voorbeeld daarvan is het testen op dragerschap voor sikkelcelanemie bij atleten op Amerikaanse universiteiten in verband met een verhoogd risico bij grote inspanning en lage zuurstofconcentraties. Dit is tevens een voorbeeld van de toenemende rol die etnische afkomst speelt bij genetische aandoeningen. Het allel voor sikkelcelanemie komt namelijk veel vaker voor in atleten van Afrikaans-Amerikaanse afkomst dan bij andere bevolkingsgroepen. Dit soort testen kan een grotere rol gaan spelen bij sollicitaties en het afsluiten van verzekeringen en hypotheek. Ook is te verwachten dat meer relaties bekend worden tussen genen en het risico op psychische aandoeningen.

Speciale toepassing van genetische begrippen

Genotype en *fenotype*

Aan experts op het gebied van genetisch testen is gevraagd welke kennis docenten nodig hebben om vraagstukken rond genetisch testen te kunnen bespreken (Van der Zande e.a., 2011). Hierbij is duidelijk geworden dat naast aandacht voor de **monogenetische aandoeningen** steeds meer aandacht nodig is voor **aandoeningen** waarbij **meerdere genen** een rol spelen, waarbij genen en omgeving beide de ziekte bepalen, en waarbij relaties tussen genoom en ziekte worden onderzocht door **whole genome screening** en gebruik van **single nucleotide polymorphisms (SNP's)**. Naast **high risk genes** die sterk voorspellend zijn voor een ziekte zal steeds meer voorspellende informatie beschikbaar komen in combinaties van **low risk genes** die elk voor zich een kleine verhoging of verlaging van het risico betekenen.

Gen en *allel*

Het is algemeen gebruikelijk om te spreken over het Huntington-gen of het CF-gen. In feite is dat om twee redenen verwarrend. Ten eerste: het gaat steeds om varianten van een gen dat bij gezonde mensen een normale functie in de cel heeft. In het geval van CF codeert het normale allel voor een eiwit dat zorgt voor het transport van chloride-ionen door het celmembraan. Ten tweede: er is doorgaans geen sprake van één genvariant die tot een ziektebeeld kan leiden, maar van vele. Voor CF zijn meer dan 1000 genvarianten bekend. Het begrip 'monogenetisch' houdt dus niet in dat een ziekte door één bepaalde genvariant wordt veroorzaakt!

Dominant/intermediair/recessief

Aan de hand van de functie van bij ziekten betrokken genen is goed uit te leggen waardoor sommige afwijkende allelen dominant zijn en andere recessief. Het allel voor Huntington is dominant doordat dit codeert voor een eiwit dat schade veroorzaakt. Het feit dat het normale allel in het homologe chromosoom voor een normaal eiwit codeert compenseert dit niet. Het allel voor CF is recessief doordat het een onwerkzame chloridepomp oplevert, maar er vanuit het normale allel voldoende werkzame pompeiwitten worden gecodeerd om dit te compenseren. Om vergelijkbare redenen zijn mutaties die tot ongeremde celdeling leiden dominant als deze een **oncogen** betreffen, en recessief als ze een **tumorsuppressorgen** betreffen.

Genetisch en erfelijk

Veel mutaties die bijdragen aan kanker ontstaan tijdens het leven en vormen dus wel een genetische oorzaak, maar geen erfelijke. Daarnaast zijn er genvarianten die de kans op kanker verhogen en die wel erfelijk worden doorgegeven, zoals BRCA-1. Genetisch testen bij kanker kan dus zowel over erfelijk overgedragen genvarianten gaan als over mutaties die alleen in een tumor te vinden zijn.

Mutatie

Met name chromosoommutaties vormen een belangrijke oorzaak van veel vormen van kanker.

Genexpressie

De **microarray-techniek** bepaalt de genexpressie van een cel door te bepalen welke RNA-moleculen aanwezig zijn (eerst omgezet in copy-DNA).

Contextspecifieke begrippen

Genetisch testen (zie ook Van der Zande e.a., 2011).

High risk gene, low risk gene, SNP, microarray, sequencing, whole genome screening, dragerschapstest, pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), cascadescreening, persoonlijke genomtest, genetische merkers.

Testkwaliteit en risicoterminen (zie ook Van Maanen, 2009)

Specificiteit/sensitiviteit, vals-positief/vals-negatief, verhoogd risico, absolute toename, relatieve toename, procentuele toename.