

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Genetische factoren

De determinant, gezondheidsgevolgen en oorzaken

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Erfelijke aandoeningen en multifactoriële ziekten

Erfelijke aandoeningen en multifactoriële ziekten vormen de extremen van een continuüm. Aan het ene einde bevinden zich de erfelijke aandoeningen die ontstaan door de grote invloed van één variatie (mutatie) in een enkel gen. Aan het andere einde bevinden zich de multifactoriële ziekten die ontstaan door een samenspel van vele genetische variaties, ieder met een beperkt risico, met een sterke invloed van een mix van omgevings- en leefstijlfactoren (McClellan & King, 2010). Zowel bij erfelijke aandoeningen als bij multifactoriële ziekten spelen epigenetische variaties een (nog nauwelijks opgehelderde) rol bij de ernst of het moment van aanvang van een ziekte. Epigenetische variaties hebben te maken met de vertaling van genetische eigenschappen (DNA) naar het functioneren van cellen en organen. Ze leiden er onder andere toe dat niet iedereen met een bepaalde genetische variatie ook hetzelfde ziekteverloop heeft (zie ook: Genetische factoren uitgelegd).

In het Kompas bespreken we de rol van genetische factoren per ziekte/aandoening ook afzonderlijk in het document 'Welke factoren beïnvloeden de kans op de ziekte?' bij ziekten en aandoeningen (zie: Ziekten en determinanten in het Kompas gerelateerd aan genetische factoren).

Erfelijke aandoeningen

Bij monogene erfelijke aandoeningen overheerst het effect van een mutatie in één enkel gen

Bij monogene erfelijke aandoeningen zijn specifieke mutaties in één enkel gen in belangrijke mate verantwoordelijk voor een verhoogd risico op het verkrijgen van een aandoening, vaak al op relatief jonge leeftijd. Deels worden de erfelijke aandoeningen door overerving overgedragen, deels ontstaan ze door nieuwe mutaties.

Geslachtsgebonden aandoeningen (gekoppeld aan het X-of Y-chromosoom) vormen een belangrijke aparte categorie binnen de monogene aandoeningen. De wijze van (Mendeliaanse) overerving (dominant of recessief) bepaalt mede in belangrijke mate of een mutatie tot een ziekte of aandoening leidt in het nageslacht (zie: Genetische factoren uitgelegd).

Pagina 1 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Monogene en geslachtsgebonden aandoeningen zijn zeldzaam

De monogene en geslachtsgebonden erfelijke aandoeningen zijn vrij zeldzaam in de algemene bevolking (prevalenties variëren tussen de 2 per 1.000 en 2 per 100.000) en laten een sterk familiair verband zien. De verantwoordelijke mutaties worden wel aangeduid als hoog risico-lage prevalentie genvarianten (zie *figuur 1*). Het meest volledige overzicht van erfelijke aandoeningen met de bijbehorende genetische afwijkingen geeft de OMIM database (*McKusick, 2007*). Er zijn inmiddels een kleine 7.000 aandoeningen in kaart gebracht waarvan voor bijna 3.000 de genetische afwijking bekend is (OMIM Statistics). Deze erfelijke aandoeningen maken een belangrijk deel (ongeveer 80%) uit van de categorie 'zeldzame ziekten', waarvoor ook afzonderlijke databases zoals GARD en Orphanet beschikbaar zijn (zie ook: Genetische factoren uitgelegd).

Enkele voorbeelden van bekende monogene aandoeningen en hun kenmerken staan vermeld in *tabel 1*.

Bij chromosomale afwijkingen vaak afwijkend aantal chromosomen

Ziekten veroorzaakt door chromosomale afwijkingen vormen een aparte groep van erfelijke aandoeningen omdat ze een duidelijk herkenbaar ziektebeeld vertonen en omdat deze ziekten in hoofdzaak genetisch zijn bepaald. Chromosomale afwijkingen kunnen zowel een numerieke (afwijkend aantal) als structurele basis hebben (zie: Genetische factoren uitgelegd) en kunnen spontaan of via overerving ontstaan. Internationale classificatie volgens de ICD-10 plaatst chromosomale afwijkingen in hoofdgroep 17 onder codes Q00-Q99.

Downsyndroom meest bekende chromosomale afwijking

Het Downsyndroom (trisomie chromosoom 21) is de meest bekende numerieke chromosomale aandoening en wordt voor het merendeel (96%) veroorzaakt door nieuwe veranderingen in het genetisch materiaal. Bij een trisomie is steeds sprake van 3 in plaats van de gebruikelijke 2 autosomale chromosomen. Hoewel kinderen met het Downsyndroom een levensverwachting van ongeveer 60 jaar hebben, eindigt meer dan de helft van de concepties met trisomie 21 in een spontane abortus. De kans op een kind met trisomie 21 loopt op met de leeftijd van de moeder.

Zie ook: Downsyndroom

Pagina 2 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Extra kopie van geheel autosomaal chromosoom meestal niet verenigbaar met leven

In het algemeen is het verlies of een extra kopie van een geheel autosomaal (niet geslachtsgebonden) chromosoom niet verenigbaar met leven. Aandoeningen door kleine veranderingen in een enkel chromosoom, uitwisselingen tussen (delen van) chromosomen (structurele afwijkingen) en verschillen in het aantal kopieën van geslachtschromosomen zijn vaak wel verenigbaar met leven. Andere voorbeelden van numerieke chromosomale afwijkingen zijn het Patau-syndroom (trisomie chromosoom 13) en Edwardssyndroom (trisomie chromosoom 18). Meer voorbeelden staan in *tabel 2*.

Modificerende factoren bij erfelijke (monogene) aandoeningen

Een erfelijke aandoening is altijd aangeboren, maar niet altijd direct bij de geboorte merkbaar. Soms krijgt de patiënt pas later in het leven klachten. Voorbeelden zijn bepaalde vormen van erfelijke bloedarmoede (hemoglobinopathiën), bepaalde spierziekten en sommige vormen van diabetes mellitus. Zowel het moment van manifestatie als de ernst van de aandoening is ook afhankelijk van andere factoren, zoals andere genetische factoren of omgevings- en leefstijlfactoren. Hoewel de invloed van deze factoren beperkt is bij monogene aandoeningen, bepalen zij zelfs bij 'klassieke' monogene erfelijke aandoeningen (zoals de stofwisselingsziekten fenylketonurie en taaislijmziekte) mede het moment van manifestatie en de ernst van de ziekte (*Badano & Katsanis, 2002*).

Pagina 3 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Tabel 1: Voorbeelden van bekende monogene aandoeningen

Aandoening	Overerving ^a	Oorzaak	Symptomen	MIM nummer ^b
α1-antitrypsine deficiëntie	Autosomaal recessief	Afwezigheid protease remmer	Longemfyseem/levercirrhose	#613490
Duchenne's spierdystrofie	X-gebonden recessief	Tekort dystrofine eiwit	Progressieve degeneratieve spierziekte	#310200
Fragiele X- syndroom	X-gebonden recessief	Breekbaar X chromosoom	Mentale retardatie	#300624
Fenylketonurie ^c	Autosomaal recessief	Deficiëntie fenylalanine hydroxylase	Mentale retardatie	#261600
Familiaire hypercholesterolemie	Autosomaal dominant	LDL-receptor defect	Verhoogd risico coronaire hartziekten	#143890
Hemofilie A	X-gebonden recessief	Factor VIII deficiëntie	Bloedstollingstoornis	+306700
Huntington ziekte	Autosomaal dominant	Trinucleotide repeat expansie in Huntingtin gen	Neurodegeneratie	#143100
Neurofibromatose type I	Autosomaal dominant	Mutaties in het neurofibromine gen	Variabele symptomen, met name huid en zenuwstelsel	#162200
Retinoblastoom	Autosomaal dominant	Mutaties in het retinoblastoma tumorsuppressor gen	Oogtumoren op jonge leeftijd	+180200
Cystic Fibrosis (CF)	Autosomaal recessief	Mutaties in het CFTR gen	Verstoord ion-transport, taaislijm-ziekte	#219700
Sikkelcelanemie	Autosomaal recessief	Mutatie β-globine gen	Bloedarmoede	#603903

^a Voor nadere uitleg over de verschillende vormen van overerving zie Genetische factoren uitgelegd

^b MIM numbers zijn unieke identifiers die OMIM heeft toegewezen.

^c Fenylketonurie is hier opgenomen als voorbeeld van één van de 17 erfelijke aandoeningen waarop in Nederland door middel van de hielprik bij pasgeborenen wordt gescreend op afwijkingen.

Pagina 4 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Tabel 2: Voorbeelden van numerieke chromosomale afwijkingen.

Aandoening	Afwijking	Symptomen
Downsyndroom	Trisomie 21	Mentale retardatie, variabele aangeboren afwijkingen
Patauysyndroom	Trisomie 13	Ernstige retardatie, vroege sterfte
Edwardssyndroom	Trisomie 18	Niet levensvatbaar, vele afwijkingen
Klinefeltersyndroom	47, XXY	Infertiliteit, kleine testis
Turnersyndroom	45, XO	Infertiliteit, klein, geen borstontwikkeling
Triple X syndrome	47, XXX	Geen afwijkingen, soms leerproblemen
XYY-syndroom	47, XYY	Geen afwijkingen, soms gedragsproblematiek

Multifactoriële ziekten

Interacties van genetische factoren met omgeving en leefstijl cruciaal voor het ontstaan van multifactoriële ziekten

Bij het ontstaan van multifactoriële (complexe) ziekten, zoals hart- en vaatziekten, kankers en psychische stoornissen, zijn gen-omgevingsinteracties cruciaal. Hiermee wordt bedoeld dat het samenspel van een groot aantal genetische factoren (polygeen), ieder met een ander risico, met verschillende omgevings- en leefstijlfactoren het totale ziekterisico bepaalt. Bij interacties met omgevingsfactoren valt te denken aan chemische stoffen (componenten uit tabaksrook, fijnstof in de buitenlucht), ioniserende straling en geneesmiddelen. Bij interacties met leefstijlfactoren gaat het bijvoorbeeld om roken, voeding, alcohol en bewegen). Een klassiek voorbeeld is het verhoogd risico op blaaskanker voor rokers met een bepaald genotype van het NAT1 gen. In het Nationaal Kompas zijn voor verschillende ziekten (waaronder schizofrenie, coronaire hartziekten, longkanker en multiple sclerose) voorbeelden aanwezig die dit illustreren. Genetische verschillen tussen mensen leiden dus tot verschillen in gevoeligheid voor allerlei omgevings- en leefstijlfactoren. De inventarisatie van al deze betrokken factoren alsmede hun onderlinge interacties bevindt zich nog altijd in een beginstadium.

Bij multifactoriële ziekten kan onderscheid worden gemaakt in tenminste drie categorieën genetische variaties, die we hier zullen bespreken:

- Zeldzame varianten in familiale subsets (zeldzaam met een hoog risico)
- Veelvoorkomende varianten met een laag risico
- Laag frequent voorkomende genvarianties met matig risico

Pagina 5 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Bij klein percentage (familiaire) multifactoriële ziekten sterke genetische component aanwezig

Bij de meeste multifactoriële ziekten is een herkenbaar familiair verband aanwezig ('het zit in de familie'). Bij een aantal van deze multifactoriële ziekten is sprake van subcategorieën waarbij de genetische component sterk is, hoewel de bijdrage van deze subcategorieën aan het totaal van de ziekte vaak gering is (1-5%). Bij deze subcategorieën zijn mutaties in specifieke sleutelgenen geïdentificeerd, ook wel aangeduid met Mendelian subsets (*Stewart et al., 2007b*). Het gaat hier om genetische variaties met een hoog risico en lage prevalentie (zie ook *figuur 1*). Voorbeelden van subcategorieën met een sterke genetische component zijn bijvoorbeeld enkele erfelijke vormen van dikkedarmkanker zoals FAP, HNPCC en MAP (zie *tabel 3*). Deze en nog enkele andere erfelijke vormen van dikkedarmkanker bepalen samen circa 5% van de totale ziektelast, terwijl de bijdrage van de familiale component in totaal naar schatting 20% bedraagt (*De la Chapelle, 2004*). De erfelijke vormen van dikkedarmkanker verklaren dus slechts een beperkt deel van de totale familiale component.

In *tabel 3* staan enkele voorbeelden van Mendelian (familiaire) subsets.

Veel voorkomende genetische varianten zijn geassocieerd met een laag risico

Naar schatting zijn enkele tientallen tot honderden genen betrokken bij multifactoriële ziekten. Het gaat hierbij vaak om veel voorkomende genetische varianten, waarbij elke variant afzonderlijk slechts een beperkt risico (relatieve risico's tussen 1,1 en 1,5) heeft (ook aangeduid als laag risico-hoge prevalentie genvarianten, zie *figuur 1*). Veel voorkomen wordt gedefinieerd als varianten of allelen met een prevalentie (allfrequentie: zie Genetische factoren uitgelegd) vanaf 1-5% en oplopend tot 35%. Men spreekt hier bij voorkeur over genetische variaties in plaats van mutaties omdat dikwijls (nog) niet duidelijk is wat de fysiologische betekenis van deze variaties is.

Pagina 6 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Combinaties van veelvoorkomende genetische varianten verklaren slechts klein deel ziekterisico

Uit meer dan 300 genoom-brede associatie studies (GWAS) komen aanwijzingen dat combinaties van vele tientallen, in de populatie veel voorkomende, genetische variaties slechts een beperkt deel van de bijdrage van genetische factoren aan het totale risico op een aandoening kunnen verklaren (*Manolio, 2009*) (zie ook: Wat zijn de beperkingen?). Het totale 'genetisch risico' zal uiteindelijk worden bepaald door een combinatie van alle verschillende risico-varianten waarbij de onderlinge bijdragen afhankelijk zijn van allelfrequentie en hun relatieve risico (zie ook *figuur 1*). Vanaf 2006 zijn met GWAS-studies waarbij honderdduizenden markers worden geanalyseerd voor een aantal multifactoriële aandoeningen een aanzienlijk aantal van deze 'veel voorkomende varianten' geïdentificeerd (zie ook NHGRI site voor overzicht).

Tabel 3: Voorbeelden van multifactoriële ziekten en bijbehorende Mendelian subsets
(*Stewart et al., 2007b*).

Multifactoriële ziekte	Mendelian subset
Alzheimer dementie	Autosomaal dominante erfelijke vorm van Alzheimer als gevolg van mutaties in het amyloide precursor eiwit, presenilin 1 of presenilin 2 genen
Borstkanker	Autosomaal dominante erfelijke vorm van borstkanker als gevolg van mutaties in BRCA1, BRCA2, TP53 of PTEN genen
Dikkedarmkanker	Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP) als gevolg van mutaties in het APC gen
	Erfelijke non-polyposis darmkanker (HNPCC) als gevolg van mutaties in verschillende DNA 'mismatch repair' genen
	MYH-associated polyposis (MAP) als gevolg van mutaties in het MYH gen.
Diabetes	MODY (maturity-onset diabetes of the young) subset als gevolg van mutaties in HNF4 α , Glucokinase en HNF1 α genen.

Pagina 7 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Laag frequent voorkomende genvarianties met matig risico mogelijk de missing link

Tussen de uitersten (mutaties in genen van mendeliaans overervende erfelijke aandoeningen versus veel voorkomende genetische varianties met een laag risico voor multifactoriële ziekten) bevindt zich een derde categorie van genetische varianties die zich qua voorkomen en effect in het midden bevinden. Momenteel wordt getracht deze derde categorie in kaart te brengen door bij veel patiënten de complete DNA-volgorde van de betrokken genen te bepalen. Dit wordt aangeduid met 'deep (exome) resequencing'. *Figuur 1* geeft het geschetste continuüm weer. Door in de grafiek het relatieve risico van een allel uit te zetten tegen de allelfrequentie wordt duidelijk welke genen betrokken zijn bij een bepaalde aandoening en hoe de onderlinge bijdragen van de afzonderlijke genetische varianten zich verhouden tot het ziekterisico (*Manolio et al., 2009*). Hierbij moet in ogenschouw worden genomen dat naar schatting 90% van de onderlinge genetische variatie tussen mensen nog onbekend is.

Specifieke vormen van gen-omgevingsinteracties als onderzoeksgebied

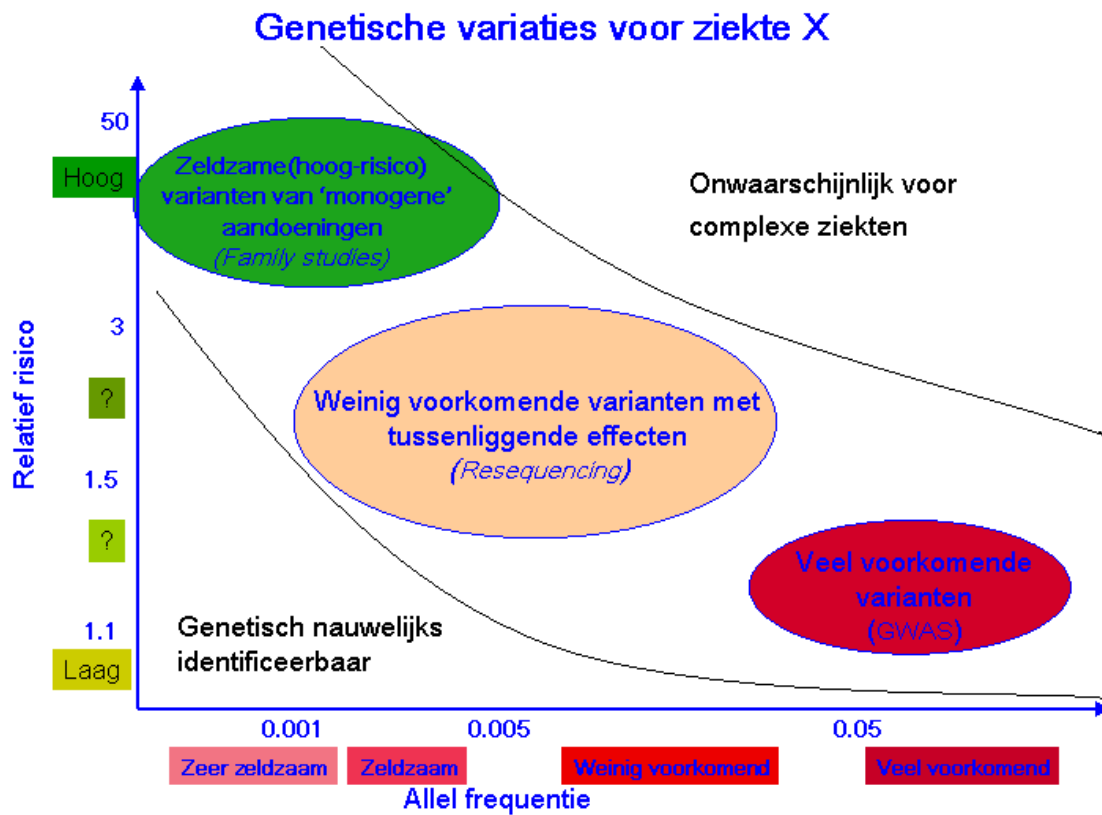
Een aantal gen-omgevingsinteracties heeft specifieke aandacht en heeft daarom een specifieke benaming gekregen. Wanneer het gaat om interacties tussen genetische factoren en geneesmiddelen (farmaca), spreken we van farmacogenomics. Bij interacties tussen genetische factoren en voeding over nutrigenomics en bij interacties met toxische verbindingen over toxicogenomics (zie: Wat zijn de toepassingen?). Vooral voor voeding en stoffen wordt steeds duidelijker dat zij reeds vanaf de foetale ontwikkeling een belangrijke rol spelen bij veranderingen in genactiviteit zonder dat veranderingen in DNA code optreden (epigenetische variatie).

Voor de verschillende vormen waarin genetische varianties voorkomen en de bijbehorende effecten zie: Genetische factoren uitgelegd.

Pagina 8 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Figuur 1: Betrokkenheid van genen bij ziekten op basis van allelfrequentie en genetisch effect (relatief risico) (Manolio et al., 2009).



Pagina 9 van 10

Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen?

Bronnen en Literatuur

Begrippen en afkortingen

Pagina 10 van 10

Kranen HJ van (UM-Gouverneur Kremers Centrum), Achterberg PW (RIVM). Hoe zijn genetische factoren geassocieerd met ziekten en aandoeningen? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Determinanten\Persoonsgebonden\Genetische factoren, 20 september 2011.
Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.17, 23 juni 2014
© RIVM, Bilthoven / Disclaimer.