

Het opsporen van erfelijke ziekten door identificatie van mutaties in het genoom *Hoe gaat dit in de praktijk?*

De meeste lezers hebben tijdens hun middelbareschooltijd wel kennism gemaakt met de wetten van Gregor Mendel.¹ In de negentiende eeuw bestudeerde hij bij erwtenplanten de overerving van eigenschappen als kleur, vorm of steel-
lengte, zonder dat hij overigens iets wist van het onderlig-
gende mechanisme van de overerving. Zijn onderzoek is
achteraf gezien gericht geweest op eigenschappen die via
één enkel gen worden overgeërfd en die toevallig ook nog
op aparte chromosomen waren gelegen. We spreken in dit
verband dan van monogene eigenschappen. Opmerkelijk
is dat de ideeën van Mendel pas in het begin van de twin-
tigste eeuw op hun waarde werden geschat en toen werden
geïntegreerd in de door Charles Darwin ontwikkelde evo-
lutietheorie.

De volgende grote stap in de genetica werd ingezet door
James Watson en Francis Crick die in het begin van de ja-
ren vijftig van de vorige eeuw ontdekten dat het genetisch
materiaal, het DNA (desoxyribonucleïnezuur), de vorm
heeft van een dubbele helix of spiraal.² Deze dubbele con-
structie kan zich als het ware ‘openritsen’, splitsen in twee
helften, waardoor de geslachtscellen kunnen ontstaan (ei-
cel/zaadcel). Dankzij deze eigenschap kunnen ook de in
het genoom opgeslagen codes worden afgelezen. Het ge-
noom van welk organisme dan ook is opgebouwd uit lange
reeksen van segmenten van DNA, genen genoemd, die in-
formatie in zich dragen voor activiteiten van de cel waarin

het gelegen is. DNA is in feite een samengesteld molecuul dat is opgebouwd uit vier nucleotiden (adenosine, cytosine, thymine en guanine), waarvan de volgorde de eigenschappen van het gen bepaalt. Variaties in de 'normale' volgorde noemt men een mutatie. Deze mutaties kunnen erfelijk overdraagbaar zijn, maar ze kunnen ook spontaan ontstaan of onder invloed van bijvoorbeeld ioniserende, bijvoorbeeld radioactieve straling.

De derde belangrijke ontwikkeling in de genetica was het in kaart brengen van het menselijk genoom, dat werd voltooid omstreeks de millenniumwisseling. We zijn nu ruim tien jaar verder en er is vastgesteld dat de mens ongeveer 20.000 genen heeft. Maar ook is gaandeweg duidelijk geworden dat de materie ingewikkelder is dan men zich aanvankelijk had voorgesteld. Er zijn indertijd vele verwachtingen gewekt die echter op korte termijn niet waarheid konden worden. En zoals met zoveel schijnbare oplossingen voor problemen: er komen nieuwe problemen voor in de plaats. Voorlopig moeten nog veel vragen worden beantwoord die door de verkregen kennis rijzen.³ Niettemin zijn de ontwikkelingen die de afgelopen eeuw hebben plaatsgevonden zo belangrijk geweest dat de genetica momenteel tot de belangrijkste wetenschappen behoort. We zullen daar in deze bijdrage enkele voorbeelden van laten zien.

Het zal hier voornamelijk gaan om monogene ziekten. We laten zien dat het ontrafelen van eigenschappen die op het genoom zijn gecodeerd, ingewikkeld is maar dat er de laatste jaren nieuwe technologische mogelijkheden zijn ontwikkeld die ons inzicht in het ontstaan van monogene ziekten zullen vergroten. Dit inzicht zal hopelijk uiteindelijk leiden tot meer mogelijkheden om patiënten doelgericht te behandelen. Want daar gaat het uiteindelijk immers om.

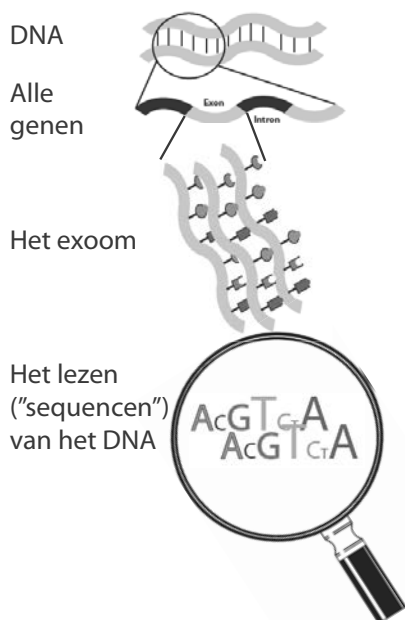
OVERERVING

Hoewel ook bij de mens, evenals bij de erwten van Mendel, verscheidene eigenschappen of aandoeningen door één gen worden bepaald, en dus monogenetisch zijn, worden talloze eigenschappen door meer dan één gen bepaald, de zogenaamde polygeen of multifactorieel bepaalde eigenschappen. Het mag duidelijk zijn dat de overerving hiervan veel ingewikkelder is dan die van eigenschappen die door één gen worden bepaald. Nog steeds is veel onbekend van de wijze waarop een reeks genen leidt tot een specifiek kenmerk (fenotype) zoals een ziekte. Voor monogenetische afwijkingen is het eenvoudiger, hoewel ook bij meer dan de helft van de meer dan 5000 zeldzame monogene ziekten de onderliggende oorzaken tot op heden nog niet zijn opgehelderd.⁴ Tegelijk beschouwt men tegenwoordig een toenemend aantal frequent voorkomende aandoeningen, zoals verstandelijk gehandicapt zijn, schizofrenie en autisme, als een collectie monogene afwijkingen, die spontaan in het erfelijk materiaal kunnen ontstaan of familiair voorkomen, terwijl men vroeger dacht dat ze berustten op multifactoriële overerving.⁵

De identificatie van afwijkingen in genen die verantwoordelijk zijn voor bepaalde aandoeningen maakt het mogelijk dragers op te sporen van deze genen, zelfs in een prenataal stadium. Het identificeren van ziekteveroorzakende genen is een eerste fase in het beter begrijpen van de fysiologische rol van de onderliggende eiwitten en van de stappen die in de moleculaire ketens in cellen en weefsels worden afgelegd en die wellicht als startpunt kunnen dienen voor de ontwikkeling van therapeutische mogelijkheden. Want als we ervan uitgaan dat genen het ontstaan van een ziekte bepalen, dan moeten zij aan de cellen waarin ze voorkomen een signaal geven dat uiteindelijk aanzet tot een mechanisme dat die ziekte veroorzaakt. Een toekomstbeeld is natuurlijk dat we dit ziekmakende proces kunnen beïnvloeden met een op het gen gerichte therapie,

een gentherapie. De recente zogenaamde volgende generatie DNA-sequentietechnologieën hebben het proces van identificatie van genen dramatisch veranderd.⁶

Onder sequencing wordt het ‘lezen’ van het DNA verstaan, dat wil zeggen de apparatuur op het laboratorium leest de volgorde van de nucleotiden van het DNA. Natuurlijk werd al vele jaren de volgorde van de nucleotiden bepaald, maar met een nieuw ontwikkelde techniek kan het veel sneller en goedkoper. Deze nieuwe techniek, die *Next Generation Sequencing* (NGS) wordt genoemd, onderzoekt niet het hele genoom maar alleen dat deel dat codeert voor eiwitten, het exoom, dat ruim 1% uitmaakt van het genoom (zie figuur 1). Hiermee kan het gehele eiwitcoderende deel van het genoom van een patiënt in korte tijd via één enkele test worden bestudeerd. Aangezien tienduizenden genoomvarianten in ieder exoom kunnen voorkomen, is het



Figuur 1. Schematische weergave van de de techniek waarbij het DNA wordt afgelezen op basis van het exoom.

belangrijk een zorgvuldige strategie te kiezen om efficiënt en met zekerheid de pathologische varianten eruit te halen. Het is gebleken dat ongeveer 85% van de bekende mutaties op het exoom ligt en dat varianten in het exoom gemakkelijker te interpreteren zijn dan varianten erbuiten.

NGS kan ook het hele genoom lezen en zo de totale genetische variatie van een individu vaststellen. Deze techniek is tijdrovend en kostbaar. Kost het sequencen van het hele genoom op één enkele machine een week, men kan in die tijd twintig exomen sequencen. Het is duidelijk dat uit efficiëntie-overwegingen de voorkeur uitgaat naar de laatste techniek die slechts gericht is op het exoom. Deze methode is dan ook populair geworden in veel academische centra omdat met beperkte middelen honderden tot duizenden patiënten per jaar kunnen worden onderzocht.

Sinds november 2009 zijn ongeveer honderd nieuwe genen geïdentificeerd voor ziekten die volgens de door Mendel beschreven wijze overerven, dat wil zeggen monogenetisch zijn (zie tabel). In meer dan de helft van de gevallen kon met de ‘exoom-sequencing’ methode het belangrijkste oorzakelijke gen worden geïdentificeerd bij goed gedefinieerde ‘mendelziekten’. Het identificeren van deze genen leidt tot nieuwe inzichten in ziekten die op deze manier overerven en laat toe dat de diagnose van de ziekte op moleculair niveau kan worden gesteld, zowel bij de drager ervan als bij diens familieleden. Dit is van groot belang om de patiënt en zijn of haar familieleden over de ziekte en het beloop ervan te kunnen adviseren; ook biedt het mogelijkheden om op een basaal niveau therapeutisch te interveniëren.⁷ Bovendien draagt de identificatie van het ziektegen ertoe bij dat men beter leert begrijpen hoe dit gen in zijn uitwerking uiteindelijk de ziekte veroorzaakt. Opheldering van ontstaansmechanismen van deze relatief zeldzame ziektebeelden kan tevens bijdragen aan inzicht in meer algemeen voorkomende ziekten.

Tabel 1. Een aantal monogene erfelijke ziekten waarvoor de laatste jaren het gen met de oorzakelijke mutatie is vastgesteld.⁸

Aandoening	Geïdentificeerd gen	Type overerving
Congenitale chloridediarree	SLC26A3	recessief
Syndroom van Miller	DHODH	recessief
Charcot-Marie-Tooth neuropathie	SH3TC2	recessief
Metachondromatose	PTPN11	dominant
Niet-syndromaal gehoorverlies	GPSM2	recessief
Mabry syndroom	PIGV	recessief
Sensenbrenner syndroom	WDR35	recessief
Cerebrale corticale malformaties	WDR62	recessief
Kaposisaroom	STIM1	recessief
Spinocerebellaire ataxie	TGM6	dominant
Gecombineerde hypolipidemia	ANGPTL3	recessief
Complex-I-deficiëntie	ACAD9	recessief
Autoimmuun lymfoproliferatief syndroom	FADD	recessief
Amyotrofische lateraalsclerose	VCP	dominant
Niet-syndromale mentale retardatie	varieert	dominant
Inflammatory bowel disease	XIAP	dominant
Retinitis pigmentosa	DHDDS	recessief
Osteogenesis imperfecta	SERPINF1	recessief
Gedilateerde cardiomyopathie	BAG3	dominant
Hajdu-Cheney syndroom	NOTCH2	dominant
Skeletdysplasie	POPI	recessief
Amelogenesis	FAM2OA	recessief
Chondrodysplasie en abnormale gewrichtsontwikkeling	IMPADI	recessief
Progeroidsyndroom	BANFI	recessief
Infantiele mitochondriale cardiomyopathie	AARS2	recessief
Sensorische neuropathie met dementie en gehoorverlies	DNMT1	dominant
Autisme	varieert	dominant

FENOTYPISCHE HETEROGENITEIT

Al sinds lange tijd heeft men ingezien dat heterogeniteit van allelen (varianten van een gen), een toestand waarin een ziekte door mutaties in verschillende genen wordt veroorzaakt, een rol speelt bij erfelijke ziekten. Dit is bijvoorbeeld het geval bij zogenaamde Fanconi-anemie, een beenmergafwijking met chromosoom-instabiliteit, waarbij niet alleen het beenmerg is aangedaan maar waarbij ook hart- en nierafwijkingen en malformaties van extremiteten voorkomen.⁹ We spreken hier van fenotypische heterogeniteit. Afwijkingen die op het eerste gezicht geen verband met elkaar hebben, hebben hun oorsprong in hetzelfde mechanisme dat aan deze uitingen (fenotype) ten grondslag ligt. Hier resulteren mutaties in een reeks van genen dus in precies hetzelfde fenotype, maar ook niet altijd.

Aan de andere kant komt het ook voor dat verschillende mutaties in hetzelfde gen aanleiding geven tot totaal verschillende fenotypes, zoals bijvoorbeeld in het gen dat codeert voor het tumoreiwit p63, hetgeen kan leiden tot verschillende syndromen met verschillende malformaties.¹⁰ Deze extreme vorm van variabiliteit suggereert dat er verschillende biologische mechanismen bij betrokken zijn. Het is dus duidelijk dat op basis van het mutatiespectrum het uiteindelijke fenotype niet altijd even gemakkelijk te voorspellen is, en vice versa. Op dit gebied moet nog het nodige multidisciplinair onderzoek worden verricht.

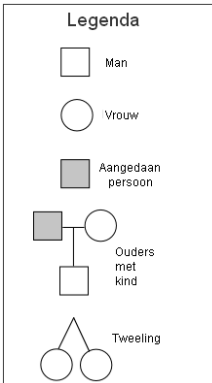
DE NOVO MUTATIES IN ZELDZAME EN VAKER VOORKOMENDE AANDOENINGEN

Veel aandoeningen waarvan vroeger werd aangenomen dat ze in een familie voorkwamen, blijken echter helemaal niet over te erven maar spontaan te ontstaan in de eicellen of de zaadcellen van de ouders die een kind voortbrengen.

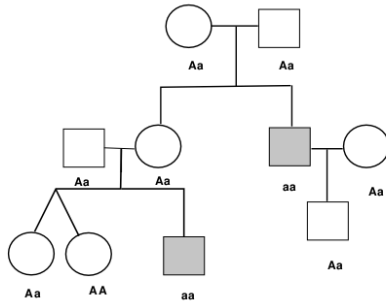
We spreken van *de novo* mutaties, spontane veranderingen in het genoom die bij toeval ontstaan. Hierover is de laatste jaren door familie-onderzoek meer bekend geworden, waardoor het inzicht in bijvoorbeeld het voorkomen van verstandelijke handicaps sterk is vergroot.

Veel genetisch dominante ziekten komen sporadisch (niet familiair) voor omdat de ernst en het op jonge leeftijd optreden van de ziekte het overdragen naar een volgende generatie onmogelijk maken.¹¹ Het is logisch dat er voor deze gevallen geen families beschikbaar zijn waarin genetisch onderzoek kan worden uitgevoerd. De genetische variaties (mutaties) die deze ziekten veroorzaken, zijn onderhevig aan negatieve selectie en zullen derhalve snel worden verwijderd uit de zogenaamde 'genetische pool'. Er moeten nog veel genen worden geïdentificeerd die deze zogenaamde 'sporadische ziekten' veroorzaken. Niettemin zijn er nu al nieuwe inzichten verkregen, juist door het sequencen van patiënten met deze sporadisch optredende ziekten.

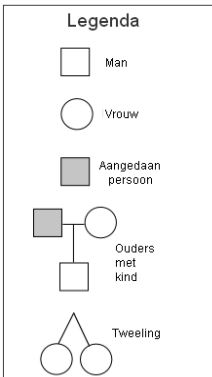
Na de ontdekking van de belangrijke rol van zogenaamde *de novo* mutaties als veroorzaker van deze sporadische aandoeningen, hebben vervolgstudies zich vooral gericht op de meer algemeen voorkomende ontwikkelingsstoornissen van het brein zoals verstandelijke beperkingen en autisme en schizofrenie.^{12, 13} Men veronderstelt dat het frequent voorkomen van deze aandoeningen in een bevolking ook berust op *de novo* mutaties, maar dan in meerdere genen. Als het een enkel gen zou betreffen, dan zou theoretisch gezien een *de novo* mutatie behoorlijk zeldzaam zijn, terwijl de frequentie veel hoger kan zijn als het vele genen zou betreffen. Met andere woorden, de genetische complexiteit van veel vaak voorkomende ziekten kan het gevolg zijn van genetische heterogeniteit, met nieuw optredende mutaties in verschillende genen, die daarbij dezelfde ziekte veroorzaken. Dit zou zowel de klinische heterogeniteit verklaren die wordt gezien bij mentale aandoeningen, als ook het feit



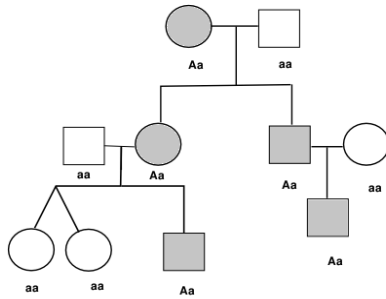
Recessieve aandoening



Figuur 2. Patroon van dominante overerving.
Bron: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Genetica>.



Dominante aandoening



Figuur 3. Patroon van recessieve overerving.
Bron: <http://nl.wikipedia.org/wiki/Genetica>.

dat deze aandoeningen een laag risico hebben om opnieuw op te treden binnen een familie.

Deze theorie werd getest door het exoom van tien patiënten met een verstandelijke beperking te sequencen alsmede dat van hun gezonde ouders.¹¹ Hierbij werden negen *de novo* mutaties gevonden in deze tien patiënten (afwezig

in de ouders), nul tot twee per patiënt. Twee ervan werden eerder gevonden bij zwakbegaafdheid, terwijl vier andere *de novo* mutaties na analyse ook pathogeen bleken te zijn. Vergelijkbare bevindingen werden gedaan bij sporadisch voorkomende vormen van autisme en schizofrenie. Indien deze voorlopige bevindingen in andere studies kunnen worden bevestigd, betekent dit dat tenminste een deel van deze frequent voorkomende afwijkingen te wijten is aan *de novo* mutaties. Dit ondersteunt de veronderstelling dat zeldzame mutaties substantieel kunnen bijdragen aan algemeen voorkomende ziekten. Maar ook dat het onderzoek op het gebied van erfelijke ziekten moet worden bijgesteld, aangezien tot nu toe de nadruk vooral heeft gelegen op het bestuderen van familiale vormen van ziektes.

Erfelijke mutaties die weinig overgedragen worden aan volgende generaties, leiden dus vooral tot (ernstige) ziekten die zich op jonge leeftijd openbaren zoals zwakbegaafdheid, autisme en vroege schizofrenie. Deze aandoeningen zijn de eerste waarbij de hypothese over de *de novo* mutaties verder onderzocht kan worden. Men verwacht dat de bijdrage van *de novo* mutaties bij ziekten die zich pas op latere leeftijd manifesteren, en die dus minder de vruchtbaarheid beïnvloeden, geringer zal zijn. Een probleem bij onderzoek naar deze ziekten is het niet altijd beschikbaar zijn van nog levende ouders van deze (oudere) patiënten voor het onderzoek om de *de novo* mutaties te kunnen aantonen. Recent is gebleken dat met name vaders verantwoordelijk zijn voor *de novo* mutaties.¹⁴ Maar er is nog veel onderzoek nodig om meer zicht te krijgen op dit soort mutaties.

NAAR EEN BEHANDELING VAN ERFELIJKE ZIEKTEN

Studies gebaseerd op het sequencen van het exoom hebben tot nu toe bij zogenaamde ‘mendelziekten’ geleid tot de identificatie van mutaties in genen waarvan eerder geen

functie bekend was. Deze kennis kan leiden tot inzicht in essentiële biologische processen die verstoord zijn in deze veelal ernstige ziekten. Recent werd bijvoorbeeld een veelbelovende respons gezien op een multi-vitamineschema gebaseerd op riboflavine bij een patiënt met een complex-I-deficiëntie, bij wie door exoom sequencing een mutatie in het *ACAD9* gen werd aangetoond, welk codeert voor een van de mitochondriale acyl-CoA dehydrogenase-eiwitten.¹⁵

Een ander voorbeeld betreft het gen *SEPRINFI* waarin mutaties werden ontdekt bij patiënten met osteogenesis imperfecta.¹⁶ Van dit gen, dat codeert voor de pigment-epithelium-derived factor *PEDF*, wordt aangenomen dat het de werking van de vascular endothelial growth factor (*VEGF*) remt. In een muizenmodel voor maculadegeneratie bleek het mogelijk de afwijkende bloedvaatvorming te remmen met *PEDF*. Nu we dit weten is het wellicht ook mogelijk om met dit middel osteogenesis imperfecta te behandelen. Hoewel het aantal voorbeelden nog gering is, lijkt het erop dat verscheidene klinische aandoeningen beter kunnen worden begrepen als de onderliggende genafwijkingen bekend worden en dat via deze weg in sommige gevallen ook een ingang kan worden gevonden voor een effectieve behandeling.

VERBETERDE GENETISCHE DIAGNOSES

Voor een aantal relatief veel voorkomende genetische aandoeningen zoals bijvoorbeeld blindheid of doofheid, is een groot aantal mogelijk oorzakelijke genen bekend. Zo zijn er meer dan honderd genen bekend waarvan mutaties kunnen leiden tot blindheid. Voor het diagnosticeren van patiënten met een dergelijke genetisch heterogene aandoening was het tot zeer recent ondoenlijk (vanwege kosten- en tijdsaspecten) om alle genen te controleren op potentiële mutaties. Dit heeft tot gevolg dat de diagnostische opbrengst (het percentage patiënten bij wie succesvol een

genetische diagnose kan worden gesteld) vrij laag is: voor blindheid zo'n 10%.¹⁷ Doordat nu met nieuwe technieken veel makkelijker, goedkoper en sneller genen gelezen kunnen worden, zal de diagnostische opbrengst van tests voor dit soort genetisch heterogene aandoeningen drastisch gaan stijgen. Eerste studies laten zien dat dit percentage zou kunnen oplopen tot rond de 50%.¹⁸ Een logisch gevolg hiervan zal zijn dat in de komende jaren genetische tests eerder zullen worden aangeboden binnen het medisch onderzoekstraject. Het is nu al mogelijk gebleken heel snel na de geboorte een genetische afwijking vast te stellen en direct met een behandeling te beginnen of die aan te passen.¹⁹ Een uitdaging blijft echter dat er veel nieuwe DNA-varianten gevonden zullen worden die weliswaar in genen liggen die bij de aandoening betrokken zijn, maar waarvan het toch moeilijk is te bepalen of ze ook daadwerkelijk met de aandoening van de betreffende patiënt te maken hebben.

OVER ENKELE JAREN...

De ontwikkelingen voor het lezen van DNA-sequenties gaat razendsnel. Sinds de introductie van deze nieuwe technologieën, zo'n drie jaar geleden, zijn de prijzen voor het lezen van een heel menselijk genoom gedaald van zo'n 20.000 euro tot zo'n 2000 euro nu. Ook de tijd die nodig is voor het lezen van een genoom is aanzienlijk verkort, van enkele maanden tot enkele dagen. En deze trend zet door. Op een recente bijeenkomst over dit soort technologieën werd bijvoorbeeld een apparaat gepresenteerd ter grootte van een USB-stick waarmee het mogelijk was om direct DNA te lezen.²⁰ Alhoewel het nog onduidelijk is welke technologie uiteindelijk zal doorbreken, is het wel al zeker dat iemands genoom lezen in de toekomst veel gemakkelijker, goedkoper en sneller zal kunnen. De implicaties hiervan voor de samenleving zijn enorm op zowel medisch als ook op ethisch gebied.

CONCLUSIE

Met het sequencen van hele exomen, zoals dat met de huidige technologieën mogelijk is, en in een aantal gevallen ook hele genomen, is in de afgelopen jaren de kennis omtrent genetische ziekten sterk verbeterd. Het gebruik van deze technologie heeft nieuwe inzichten verschaft in de oorzaken van erfelijke ziekten in het algemeen en van sporadisch voorkomende ziekten in het bijzonder, door te laten zien dat *de novo* mutaties een veel voorkomende oorzaak zijn van deze ziekten. Deze benadering is ook van groot belang voor het met elkaar correleren van genotypes en fenotypes. Dat wil zeggen het vaststellen wat een geconstateerde genetische verandering (genotype) voor gevolgen heeft voor de manifestatie naar de buitenwereld (fenotype). Dus hoe een genetische afwijking bij mensen tot uiting komt, in welke zin dan ook, lichamenlijk of geestelijk.

Deze ontwikkeling zal het in de nabije toekomst ongetwijfeld voor miljoenen mensen mogelijk maken de diagnose voor een genetisch bepaalde ziekte te verbeteren, inclusief het adviseren van hun familie hieromtrent. Bovendien zullen er mogelijke aangrijpingspunten worden gevonden om de ziekten te behandelen. De volgende uitdaging zal zijn de mutaties in het niet-eiwitcoderende deel van het genoom systematisch te bestuderen bij gezonde en zieke personen. Met name dominant-erfelijke ziekten zijn hiervoor geschikt, omdat hierbij mutaties voorkomen met een hoge penetrantie, dat wil zeggen dat de mutaties vaak ook een duidelijk zichtbare afwijking laten zien. Families kunnen op basis hiervan onderzocht worden op het voorkomen van deze mutaties, maar ook niet verwante patiënten met eenzelfde fenotype.

Op dit moment wordt verondersteld dat DNA-varianties die veel voorkomen in de bevolking elk een kleine bijdrage leveren aan het risico van ziekte, terwijl de meer zeldzaam voorkomende DNA-varianties ieder voor zich juist een grote(re) bijdrage kunnen leveren. Veel van het huidige on-

derzoek is gericht op het bepalen van deze bijdrage. Verder wordt *next generation sequencing* op grote schaal ingezet voor het in kaart brengen van erfelijke en niet-erfelijke DNA-veranderingen in allerlei vormen van kanker. Dit is wederom van belang voor erfelijkheidsadvisering binnen families, maar ook voor het vaststellen van de prognose en het voorspellen van de effectiviteit van bestaande en nieuwe vormen van (gerichte) therapie.

NOTEN

- 1 Gregor Johann Mendel (1822-1884) was een Oostenrijkse augustijner monnik. Hij kruiste erwten met verschillende eigenschappen en kwam zodoende tot de later zogenaamde wetten van Mendel die de principes van monogene overerving aangeven. Het belang van zijn werk is pas laat ingezien.
- 2 J.D. Watson en F.H.C. Crick, Molecular structure of nucleic acids. A structure for Deoxyribose Nucleic Acid. In: *Nature* 171(1953), p. 737-38.
- 3 M.C. Cornel, G. de Wert en H. Meijers-Heijboer, Klinisch nut van de analyse van het hele genoom. In: *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 155(2011), p. A2847.
- 4 V.A. McKusick, Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, 2011.
- 5 K.J. Mitchell, D.J. Porteous, Rethinking the genetic architecture of schizophrenia. In: *Psychological Medicine* 41(2011), p. 19-32.
- 6 Met de sequentietechnologie wordt de exacte volgorde van de nucleotiden of basen in het DNA bepaald, als het ware afgelezen. Het uitvoeren van de procedure wordt ook sequencing of sequenzen genoemd.
- 7 S.E. Antonarakis, J.S. Beckmann, Mendelian disorders deserve more attention. In: *Nature Review Genetics* 7(2006), p. 277-82.

- 8 C. Gilissen, A. Hoischen, H.G. Brunner, J.A. Veltman, Unlocking Medelian disease using exome sequencing. In: *Genome Biology* 12(2011), p. 228.
- 9 K. Neveling, D. Endt, H. Hoehn, D. Schindler, Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. In: *Mutation Research* 668(2009), p. 73-91.
- 10 H.G. Brunner, B.C. Hamel, H.H. Bokhoven, P63 gene mutations and human developmental syndromes. In: *American Journal of Medical Genetics* 112(2002), p. 284-90.
- 11 Bij ieder individu is de ene helft van de genen afkomstig van de vader, de andere helft van de moeder. Onder dominant overervende ziekten worden die ziekten verstaan die tot uiting komen indien er één afwijkend gen aanwezig is, hetzij afkomstig van de vader hetzij van de moeder, dat niet wordt 'gecorrigeerd' door het niet-afwijkende gen van de andere ouder. Het afwijkende gen is dus dominant in zijn uitwerking. We spreken van recessieve overerving als er een afwijkend gen van beide ouders nodig is om de ziekte te krijgen. Zie de figuren 2 en 3, p. 22.
Voor recente literatuur hierover zie: J. de Ligt, M.H. Willemsen, B.W. van Bon, T. Kleefstra, H.G. Yntema, T. Kroes, et al., Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability. In: *The England Journal of Medicine* 367(2012), p. 1921-9.
- 12 L.E. Vissers, J. de Ligt, C. Gilissen, I. Janssen, M. Stehouwer, P. de Vries, et al., A de novo paradigm for mental retardation. In: *Nature Genetics* 42(2010), p. 1109-12.
- 13 B.J. O'Roak, P. Deriziotis, C. Lee, L. Vives, J.J. Schwartz, S. Girirajan, et al., Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. In: *Nature Genetics* 43(2011), p. 585-9.
- 14 A. Kong, M.L. Frigge, G. Masson, S. Besenbacher, P. Sulem, G. Magnusson, et al., Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. In: *Nature* 488(2012), p. 471-5.

- 15 T.B. Haack, K. Danhauser, B. Haberberger, J. Hoser, V. Strecker, D. Boehm et al., Exome sequencing identifies *ACAD9* mutations as a cause of complex-I-deficiency. In: *Nature Genetics* 42(2010), p. 1131-4.
- 16 J. Becker, O. Semler, C. Gilissen, Y. Li, H.J. Bolz, C. Giunta, et al., Exome sequencing identifies truncating mutations in human *SERPINF1* in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. In: *American Journal of Human Genetics* 88(2011), p. 362-71.
- 17 A. Avila-Fernandez, D. Cantalapiedra, E. Aller, E. Vallespín, J. Aguirre-Lambán, F. Blanco-Kelly, et al., Mutation analysis of 272 Spanish families affected by autosomal recessive retinitis pigmentosa using a genotyping microarray. In: *Molecular Vision* 16(2010), p. 2550-58.
- 18 K. Neveling, R.W. Collin, C. Gilissen, R.A. van Huet, L. Visser, M.P. Kwint, et al., Next-generation genetic testing for retinitis pigmentosa. In: *Human Mutation* 33(2012), p. 963-72.
- 19 C.J. Saunders, N.A. Miller, S.E. Soden, D.L. Dinwiddie, A. Noll, N.A. Alnadi, et al., Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. In: *Science Translational Medicine* 154(2012), p. 154ra135.
- 20 Zie <http://www.nanoporetech.com/technology/minion-a-miniaturised-sensing-instrument>. Zie figuur 1, p. 17.