

LEERDOELEN COIG-CURSUS *GENOOM & GENETICA*

Dat de genetica een steeds belangrijker rol in de praktijk van de internist heeft gekregen is aan verschillende ontwikkelingen toe te schrijven. Ten eerste het groeiend inzicht dat het familiair voorkomen van de aandoening een belangrijke predictor is voor de kans op veel voorkomende ziekten, zoals cardiovasculaire aandoeningen, diabetes en kanker. Ten tweede de snelle toename van de genetische diagnostische mogelijkheden (o.a. identificatie van 'nieuwe' genen, verbeterde mutatie-analyse technieken, epigenetische diagnostiek, exoom screening...). Ten derde de toenemende toepasbaarheid van deze kennis voor de individuele behandeling en/of preventie ('personalized medicine'). Dit laatste aspect zal een enorme vlucht nemen in de nabije toekomst. Na afloop van deze cursus moet de aios in staat zijn om de genetische oorzaken en de bijbehorende risico's van een aantal ziekten waar het specialisme interne geneeskunde zich mee bezig houdt te onderkennen, en deze kennis toe te passen in de praktijk.

Leerdoelen

1. De aios kan van aandoeningen op zijn vakgebied genetische aspecten herkennen en uitleggen aan de patiënt. Dit houdt in: wat zijn de genetische oorzaken van de aandoening? Welke zijn de klinische uitingen hiervan? (= herkenning). En welke consequenties heeft dit voor surveillance en behandeling?
2. De aios weet bij patiënten met aandoeningen op zijn vakgebied welk genetisch onderzoek kan worden ingezet, de aios kent de globale verwijscriteria voor klinisch genetisch onderzoek (= verwijscriteria).
3. De aios weet wanneer zij, bij een aandoening met een belangrijke genetische component, moet bespreken dat familieleden dienen te worden benaderd en geïnformeerd (= voorbereidend op genetische counseling).

NB: De leerdoelen worden steeds uitgesplitst in:

- doelen in de periode voorafgaand aan de afsluitende cursusdag (zelfstudie)
- doelen bij afsluitende cursusdag (plenaire sessies en workshops)

Klinische Moleculaire Genetica

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Is bekend met de structuur en functie van het humane genoom en kent de basisbegrippen en mechanismen van de moleculaire genetica. De volgende begrippen worden als bekend verondersteld: genoom, exoom, chromosoom, dubbele helix, DNA-sequentie, nucleotide, codon, exon, intron, mutatie, polymorfisme, SNP, SNV, CNV, nonsense, missense, deletie, frameshift, insertie, variant, hybridisatie, DNA-methylering, genpanel.
- b. Kent en kan het verschil uitleggen tussen een somatische en constitutionele/kiembaan- (Engels: *germline*) mutatie.
- c. Begrijpt de concepten achter genome wide association studies en linkage analysis.
- d. Heeft kennis opgedaan om de achtergrond van de technieken ten behoeve van genoomdiagnostiek (PCR, DNA sequencing, array analyse, FISH, karyotypering, MLPA) uit te kunnen leggen.

Tijdens de afsluitende cursusdag

- e. Ziet de mogelijkheden en beperkingen van het toepassen van genoom-analyse in de huidige klinische praktijk.

Klinisch Genetisch Redeneren

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Kent en kan het verschil uitleggen tussen erfelijke en niet erfelijke genetische afwijkingen.
- b. Kan een drie-generatie familieanamnese afnemen.
- c. Weet wat de klinische aanwijzingen zijn om aan een erfelijke oorzaak van een aandoening te denken (diagnose op vroege leeftijd, meerdere aangedane familieleden, bepaalde combinaties van symptomen/aandoeningen terugkomend in de familie).
- d. Weet het verschil tussen gerichte en screenende (heterogene ziekten) diagnostiek.
- e. Kent en kan het verschil uitleggen tussen Mendeliaanse- en niet-Mendeliaanse overervingspatronen
- f. Heeft inzicht in het onderscheid tussen genetische diagnostiek en -research.

Tijdens de afsluitende cursusdag: weet en kan uitleggen:

- g. complexe (of minder bekende) genetische begrippen imprinting, penetrantie, expressie, anticipatie, allelische- en locus-heterogeniteit, phenokopie, epigenetica, heteroplasmie.
- h. Het principe van conditionele kansberekening in de genetica (Bayes).
- i. Interacties genen/omgeving.
- j. Voor- en nadelen genetische tests (preventiemogelijkheden, therapeutische consequenties).

Ethische aspecten

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Privacy aspecten en hoe hiermee om te gaan.
- b. Ethische, juridische en psychosociale aspecten (impact van een diagnose voor patiënt en familie, voorspellend DNA-onderzoek, het informeren van familieleden, het recht om niet te weten).

Oncologie -> Oncogenetica

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Algemene klinische kenmerken van erfelijke tumoren (diagnose op vroege leeftijd, bilaterale/multifocale tumoren, bepaalde combinaties van tumoren, bepaalde typen tumoren, positieve familieanamnese). De begrippen 'erfelijk' en 'familiaal'.
- b. Verwijscriteria en klinisch-diagnostische criteria (bijv. voor Lynch syndroom en erfelijke borstkanker) en de genen betrokken bij de belangrijkste erfelijke tumorsyndromen.
- c. Overervingspatronen van de meest voorkomende erfelijke tumoren en de kanker risico's voor mutatiedragers/ -draagsters en voor eerstegraads familieleden.
- d. Klinische consequenties van genetische diagnostiek: surveillance, preventie, behandeling

Tijdens de afsluitende cursusdag:

- e. Klinische kenmerken van de meest voorkomende erfelijke tumorsyndromen: hereditair mamma-/ovariumcarcinoom, en Lynch syndroom. Deze kennis over de risico's en de surveillance/preventieve/ behandel mogelijkheden voor de verschillende tumor soorten.
- f. Indicaties voor nader onderzoek en/of verwijzing naar de klinische genetica (bijvoorbeeld triple-negatief mamma-carcinoom <60 jaar, coloncarcinoom <70 jaar).
- g. Kent genetische diagnostiek van de meest voorkomende tumor syndromen (bijv. BRCA1/BRCA2/CHEK2; MSI onderzoek, kleuring MMR genen).
- h. Differentiële diagnostiek uitgaande van de soort tumor (bijvoorbeeld feochromocytoom: MEN2, Von Hippel-Lindau syndroom, erfelijk paraganglioom).
- i. Toepassing van next-generation sequencing (NGS) in de oncogenetische diagnostiek

Vasculaire Geneeskunde

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Kan in grote lijnen de genetische aspecten herkennen en uitleggen van: diabetes mellitus, dyslipidemie, hypertensie.
- b. Genetische diagnostische mogelijkheden.
- c. Preventieve mogelijkheden.

Tijdens de afsluitende cursusdag

- d. Herkent binnen elke van bovengenoemde groepen van aandoeningen de genetische vormen (bijv. MODY, MELAS, typen binnen diabetes), frequenties en risico's.
- e. Toepassing van kennis over en overervingsmodus van dyslipidemische aandoeningen, met name van familiale hypercholesterolemie.
- f. Diagnostische beperkingen.
- g. Wie zet het onderzoek in en waar wordt het gedaan.
- h. Kan uitleggen begrippen als penetrantie, interactie gen/omgevingsfactoren voor de bovengenoemde aandoeningen.
- i. Indicaties voor verwijzing naar klinische genetica.

Renale aandoeningen -> nefrogenetica

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Kan in grote lijnen de genetische aspecten uitleggen van belangrijke erfelijke nierziekten (polycysteuze nierziekten, Alport syndroom, nefrotisch syndroom, en tubulaire transportstoornissen zoals het Gitelman syndroom en nefrogene diabetes insipidus).
- b. Kent de algemene klinische kenmerken van bovengenoemde ziektebeelden.

Tijdens de afsluitende cursusdag:

- c. Kan aangeven wat indicaties zijn voor genetische diagnostiek bij bovengenoemde ziektebeelden.
- d. Kent de verschillende mogelijkheden en de beperkingen van genetische diagnostiek.
- e. Wie zet onderzoek in en waar wordt het gedaan.
- f. Wat zijn indicaties voor verwijzing naar de klinische genetica.
- g. Kan begrippen als penetrantie, interactie gen/omgevingsfactoren voor de bovengenoemde aandoeningen uitleggen.

RNA

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Heeft begrip over de rol van miRNA.
- b. Kent het verschil tussen lncRNA en RNA.
- c. Kan ziektebeelden benoemen waarbij een deficiënte expressie van lncRNA een rol speelt.
- d. Weet wat post-translationele regulatie inhoudt.

Tijdens de afsluitende cursusdag:

- e. Kent de praktische toepassing van miRNA in de moleculaire biologie.

Next Generation Sequencing

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Kan uitleggen waarom Tcel repertoire analyse klinisch relevant is.
- b. Heeft begrip over de rol van nieuwe sequencing technieken in de haematogenetica.

Tijdens de afsluitende cursusdag:

- c. Krijgt hands-on inzicht in de laatste resultaten van T-cel onderzoek en hoe dit de diagnose en therapie voor verschillende ziekten zal beïnvloeden.

Farmacogenetica

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Kan in grote lijnen de genetische variatie in ADME genen uitleggen.
- b. Weet dat er richtlijnen bestaan voor het toepassen en interpretatie van farmacogenetische testen.

Tijdens de afsluitende cursusdag:

- c. Kan een farmacogenetische testuitslag voor een aantal veel voorkomende gen-geneesmiddel-combinaties interpreteren.
- d. Kent de mogelijkheden en beperkingen van farmacogenetische testen.
- e. Kent het verschil tussen germline en somatische variaties in het DNA.
- f. Heeft begrip van personalised medicine/targetted therapie met gebruikmaking van germline en somatische genvariaties.

Erfelijke metabole ziekten

Bij aanvang (zelfstudie):

- a. Kent de algemene (biochemische) principes van een erfelijke stofwisselingsziekte
- b. Kent de (globale) classificatie van erfelijke stofwisselingsziekten
- c. Kent de algemene behandelingsprincipes van een erfelijke stofwisselingsziekte

Tijdens de afsluitende cursusdag:

- d. Is in staat te beslissen wanneer er wel/geen indicatie bestaat voor aanvullende diagnostiek naar een erfelijke stofwisselingsziekte
- e. Is in staat de acute opvang van een metabole ontregeling te verzorgen