

een volledige bijdrage aan het ontstaan van primaire hyperoxalurie type 1 (PH1). Het lijkt er dus op dat de PH1 bij deze patiënt voornamelijk wordt veroorzaakt door de homozygote Gly170Arg-mutatie. In de overige acht patiënten uit acht verschillende families met nierziekten werden na sequentieanalyse geen mutaties aangetoond.

Conclusie

Moleculaire diagnostiek kan essentieel zijn om de uiteindelijke diagnose van een erfelijke nierziekte te bevestigen. In dit onderzoek was het mogelijk om bij vijf patiënten uit vier verschillende families uiteindelijk de diagnose juveniele nefronofthis (NPHP1-gen), Medullaire cystenieren (UMOD-gen) en Nail-Patella-syndroom (AGXT-gen) te stellen. Indien er eenmaal een mutatie gevonden is bij een patiënt, is het vrij eenvoudig om de hele familie te screenen op deze mutatie met behulp van RFLP of allel-specifieke PCR.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 210-211

Genoombrede benaderingen om nieuwe subtypen in acute myeloïde leukemie (AML) te identificeren

P.J.M. VALK

In de afgelopen jaren zijn een aantal nieuwe genetische afwijkingen in de maligne cellen van patiënten met acute myeloïde leukemie (bloedkanker (AML)) geïdentificeerd (1). Deze genetische abnormaliteiten spelen, samen met de reeds bekende moleculaire afwijkingen, een belangrijke rol bij de ontwikkeling van de leukemie en kunnen eveneens een belangrijke prognostische waarde hebben (1). De moleculaire analyse van leukemieën is hierdoor de belangrijkste leidraad bij de keuze van behandeling voor patiënten met AML. Enkele nieuwe prognostisch relevante markers worden momenteel geïncorporeerd in de nieuwe klinische AML-behandelingsprotocollen. Echter, een substantieel deel van de AML-patiënten heeft een normaal chromosoompatroon en geen bekende prognostisch relevante moleculaire afwijkingen, en kan hierdoor niet optimaal worden geclassificeerd. Het onderzoek van de afgelopen jaren is gericht op het verbeteren van de diagnostiek en prognostiek van AML door gebruik te maken van genoombrede moleculaire analyses. Deze nieuwe technologieën maken het mogelijk om op RNA- en DNA-niveau het gehele genoom te bestuderen en zijn reeds toegepast op verschillende hematologische maligniteiten, waaronder AML (2, 3). We hebben eerder aangetoond dat AML op basis van genoombrede genexpressieanalyses (Affymetrix U133A

Referenties

1. Hart TC, et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39: 882-892.
2. Bingham C, et al. Mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 β Gene are associated with Familial Hypoplastic Glomerulocystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 219-224.
3. Woerden CS van, et al. Van gen naar ziekte; primaire hyperoxalurie type 1 door mutaties in het AGXT-gen *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1669-1672.
4. Olbrich H, et al. Mutations in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nature Genet* 2003; 34: 455-459.
5. Saunier S, et al. Characterization of the NPHP1 locus: Mutational mechanism involved in deletions in familial juvenile nephronophthisis. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 778-789.

GeneChips) kan worden ingedeeld in 16 specifieke groepen (4). Enkele van deze groepen worden gekarakteriseerd door bekende genetische afwijkingen, met prognostische waarde in AML, zoals een t(8;21), inv(16) of t(15;17), met een relatief goede prognose. Deze groepen van patiënten werden herkend door een specifiek genexpressiepatroon, dat dus tevens een prognostische waarde bevat. Er werd ook een groep van patiënten geïdentificeerd, zonder een bekende afwijking in alle patiënten, maar de patiënten in dit cluster bleken slecht te reageren op therapie. In dit geval worden patiënten met een relatief slechte prognose dus herkend door een specifiek genexpressiepatroon. In aanvulling hierop werden groepen AML-patiënten geïdentificeerd die werden gekarakteriseerd door de aanwezigheid van bepaalde genetische afwijkingen in een hoog percentage van de patiënten, echter door de kleine groepen van patiënten kon niet worden bepaald of het specifieke genexpressiepatroon prognostische waarde bevatte. De resterende groepen van patiënten bevatten geen specifieke moleculaire afwijking en de prognostische waarde van deze clusters is momenteel onbekend. De genoombrede genexpressieanalyses maken het dus mogelijk om nieuwe subtypen in AML te identificeren en geven tevens meer inzicht in bekende moleculair gedefinieerde AML-subtypen. Genexpressiepatronen die middels genoombrede genexpressieanalyses worden bepaald kunnen eveneens worden gebruikt om groepen van patiënten met prognostisch relevante afwijkingen te voorspellen. Dit

zou in principe bepaalde specialistische diagnostiek kunnen vervangen. Predictieanalyses op representatieve cohorten van AML-patiënten laten zien dat het voorspellen van bepaalde afwijkingen, zoals de aanwezigheid van een t(8;21), inv(16) of t(15;17), op basis van genexpressieprofielen mogelijk is, echter dat voor andere afwijkingen deze benadering minder accuraat is (4).

De resultaten van de genexpressieanalyses toonden aan, dat de clustering van de AML-patiënten op basis van hun genexpressiepatroon werd gedreven door de onderliggende moleculaire laesies. Enkele van de groepen van AML-patiënten, met een vergelijkbaar genexpressiepatroon, werden echter gevormd door patiënten met een normaal karyotype. De onderliggende moleculaire afwijking van deze patiënten is tot op heden onbekend. Door gebruik te maken van DNA-microarrays (Affymetrix 500K Mapping GeneChips), waarmee kleine chromosomale regio's met verlies of winst evenals afwijkingen in de samenstelling van genetisch materiaal zijn aan te tonen, willen wij nieuwe moleculaire markers opsporen voor AML-patiënten met een normaal chromosomenpatroon. Door het onderzoek aan het aantal en de samenstelling van de chromosomen te combineren met de reeds eerder uitgevoerde genoombrede genexpressieanalyses wordt de identificatie van nieuwe moleculaire afwijkingen met prognostische waarde krachtiger. Om de data efficiënt te analyseren hebben we recentelijk een software programma ontwikkeld, genaamd SNPEXpress (5). Met de ontwikkelde software kunnen grote genoombrede genexpressie- en DNA-datasets tegelijkertijd worden

geanalyseerd. Door een cohort van AML-patiënten met een normaal chromosomenpatroon, waarvan bekend is dat ze een vergelijkbaar genexpressiepatroon hebben, te genotyperen met behulp van Affymetrix 500K Mapping GeneChips willen we consistente afwijkingen in het DNA van de AML-patiënten identificeren. Deze afwijkingen zijn indicatief voor regio's waar genen zijn gelokaliseerd die gemuteerd zijn en hierdoor mogelijk een rol spelen bij ontwikkeling van AML. Of deze genen eveneens relevant zijn voor het voorspellen van de prognose in AML wordt ook onderzocht.

De genen die worden geïdentificeerd met behulp van de verschillende genoombrede analyses kunnen de diagnostiek van AML verbeteren, maar kunnen eveneens essentieel zijn in de ontwikkeling van leukemie en zouden in de toekomst dus kunnen worden gebruikt voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën.

Referenties

1. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006; 368: 1894-1907.
2. Valk PJ, Delwel R, Lowenberg B. Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 76-81.
3. Bullinger L, Valk PJ. Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6296-6305.
4. Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1617-1628.
5. Sanders MA, Verhaak RG, Geertsma-Kleinekoort WM, et al. SNPEXpress: integrated visualization of genome-wide genotypes, copy numbers and gene expression levels. *BMC Genomics* 2008; 9: 41.