

Workshop Check de test: DNA-variant analyse

Omgang met complexe geninformatie in het HBO-onderwijs

DAS-conferentie 21 maart 2024

Programma

Peter Taschner: Check de test - Hoe betrouwbaar zijn genetische zelftesten?

Kees Rodenburg: Omgang met complexe geninformatie in het HBO-onderwijs

Marijke Mostert: Vragen en discussie



LCAB

Leiden Centre for Applied Bioscience

Check de test Hoe betrouwbaar zijn genetische zelftesten?

DAS-conferentie 21 maart 2024

Peter Taschner, Lector Genome-based Health

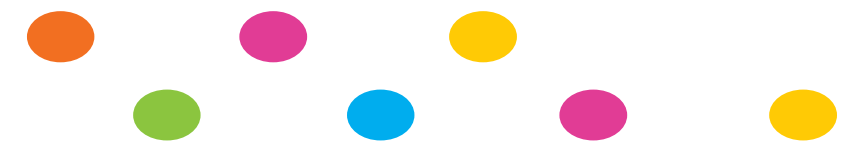
Leiden Centre for Applied Bioscience

Hogeschool Leiden

Taschner.p@hsleiden.nl



Partners Check the test Project



Onderzoeksproject Check de test

Genetische zelftesten

Wat is de kwaliteit van de informatievoorziening en de testuitslagen?



Aanbod wereldwijd:
meer dan 250 testen

Wet op Bevolkingsonderzoek:
Verbod op genetische screening
voor ernstige ziekten
zonder vergunning

National Human Genome Research Institute (genome.gov)

SIA Check de test (RAAK.PUB06.56)



Bezint eer ge begint

Wat wil je wel of niet weten?

Raadpleeg vooraf onafhankelijke informatie over genetische thuistesten

Erfocentrum: <https://erfelijkheid.nl/DNA-onderzoek/DNA-thuistesten>

Folder DNA-thuistesten

Check-de-test e-learning commerciële DNA-testen: <https://www.dnalabs.nl/content/#/>

Bespreek de mogelijke gevolgen met je familieleden

Gezondheid: niet alleen DNA, ook gedrag en omgeving spelen een rol



Monsterafname bij DNA-testen



Commerciële test:
Speeksel
Wangslim met wattenstaafje

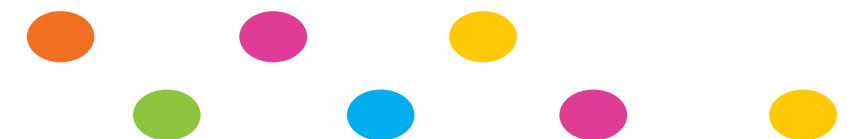


Medische test:
Bloedmonster

Voordelen:
Meer DNA
Geen vervuiling

Kwaliteitscriteria DNA-isolatie en test:
Goede kwaliteit en opbrengst

Vaste protocollen
Goede administratie



Wat testen de bedrijven?

Je complete DNA-code (6,4 miljard letters):
4200 boeken van 500 bladzijden

Coderend DNA (128 miljoen letters):
Bepaalde hoofdstukken

Meeste bedrijven:
700.000 varianten,
minder dan 1 %
(180 bladzijden)



Met SNP chips:
Uitslag met 40+ genen

Met coderende of complete DNA-code:
Ook zeldzame variaties
Uitslag voor alle genen mogelijk

Lidmaatschap:
Updates van uitslagen
Extra informatie



Genetische varianten opsporen

Humaan Genoom Project:
DNA-code van de mens

Jouw DNA

Veel
voorkomende
variant

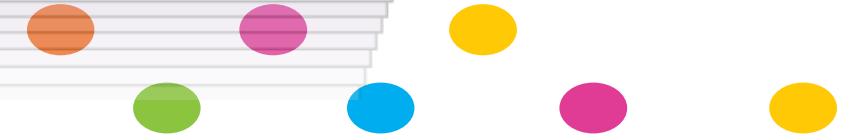
TTA**ACT**TGAGTGGATTACTA**ACGGT**ATTTCTGGGATTAAA- GTATAGTGTGAGTATCGGAGA

TTAA**ATT**GGAGTGGTTTAA**TAACGGT**ATGCTGGGATTAAAGTGTAGTATAGTGTGATTATCGGAGA

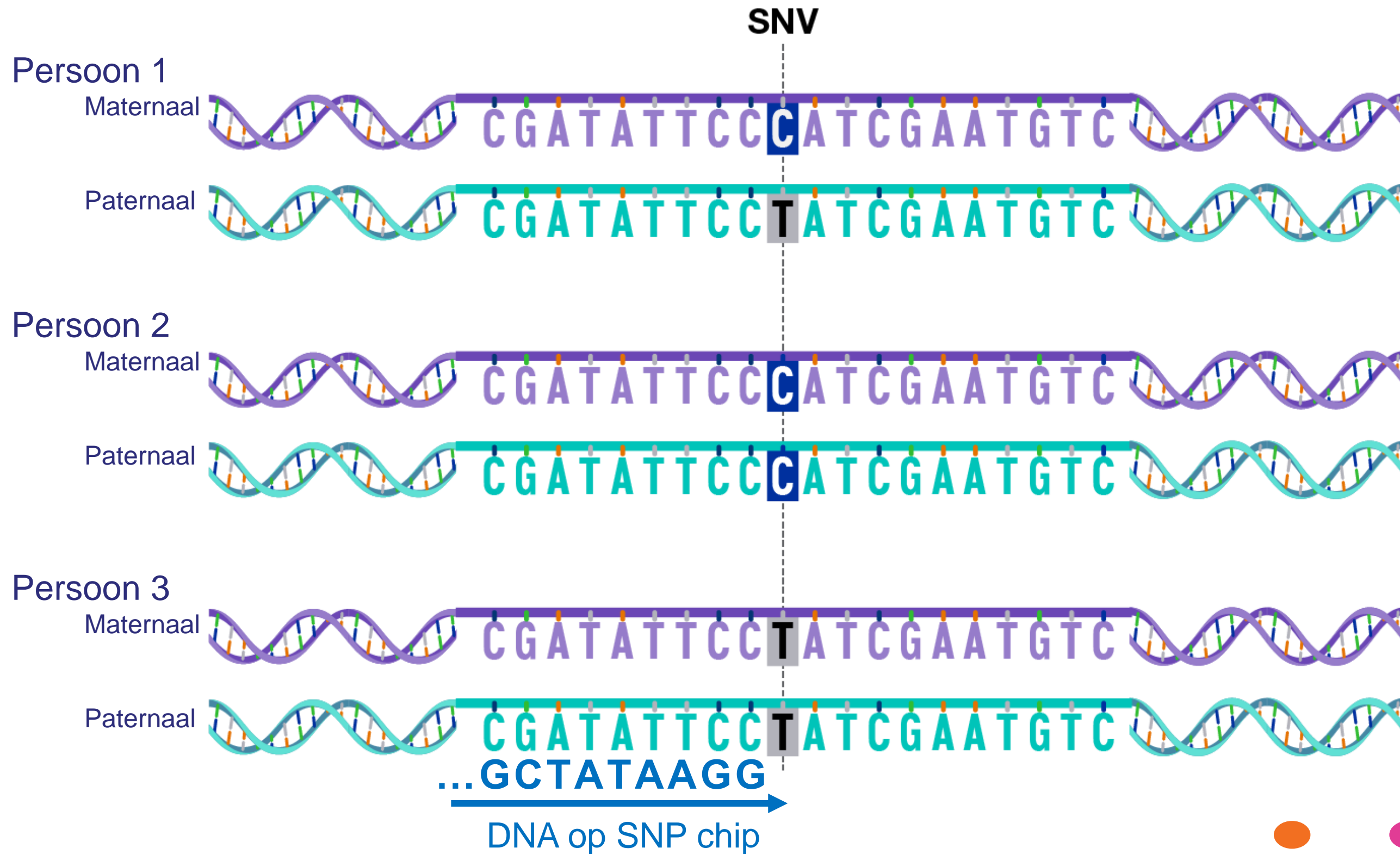
TGC**ACT**CCAGAGACTGTC**CCCTG**ATTCTCC**GT**TCTAATAGCACACGGGGCAATACCAGCA

TTA**ACT**TGAGTGGATTACTA**ACGGT**ATTTCTGGGATTAAA- GTATAGTGTGAGTATCGGAGA

DNA
op
SNP chip

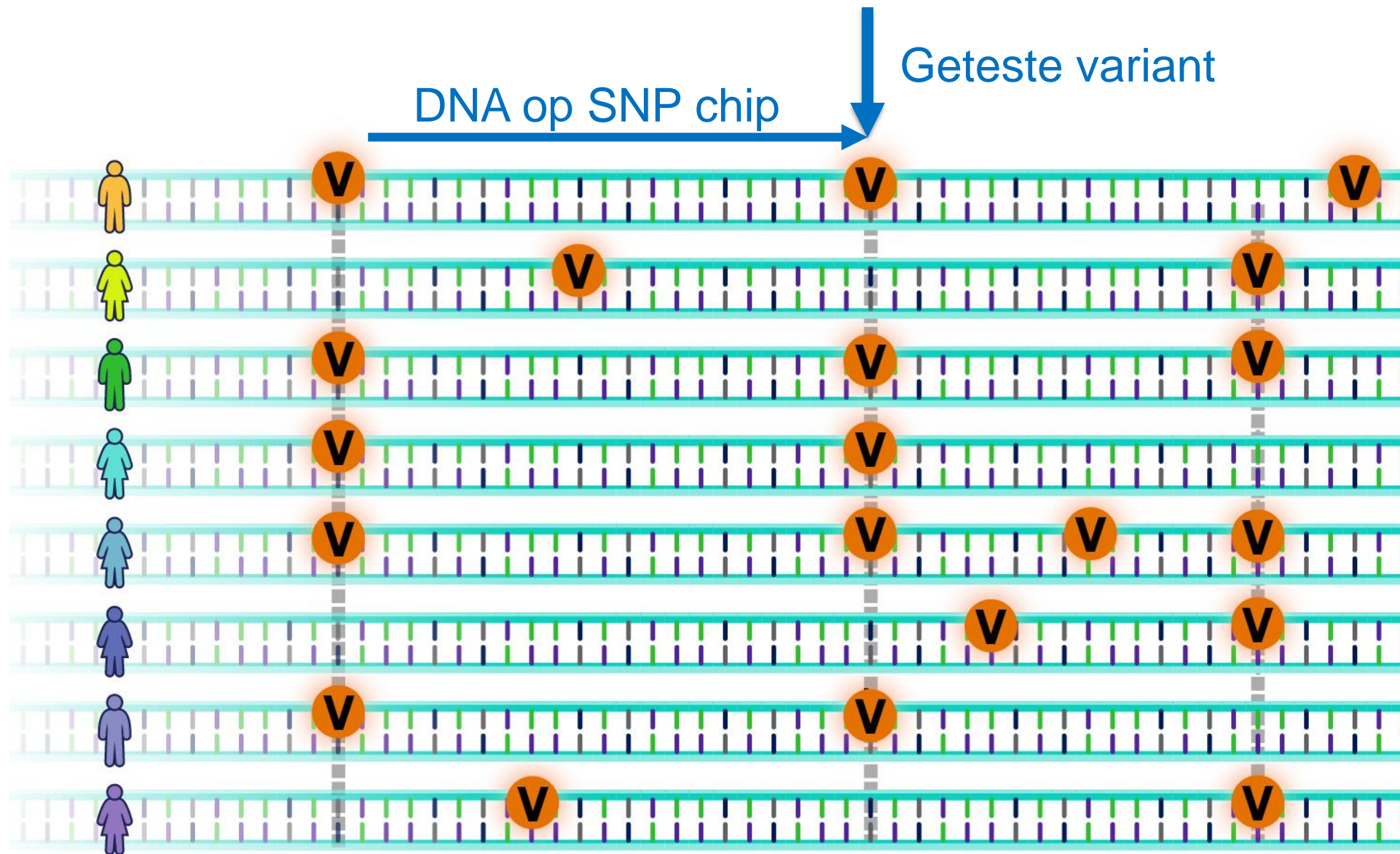


Genetische variatie tussen mensen



Ca. 4 varianten
per 1000 letters

Wanneer is de meting betrouwbaar?



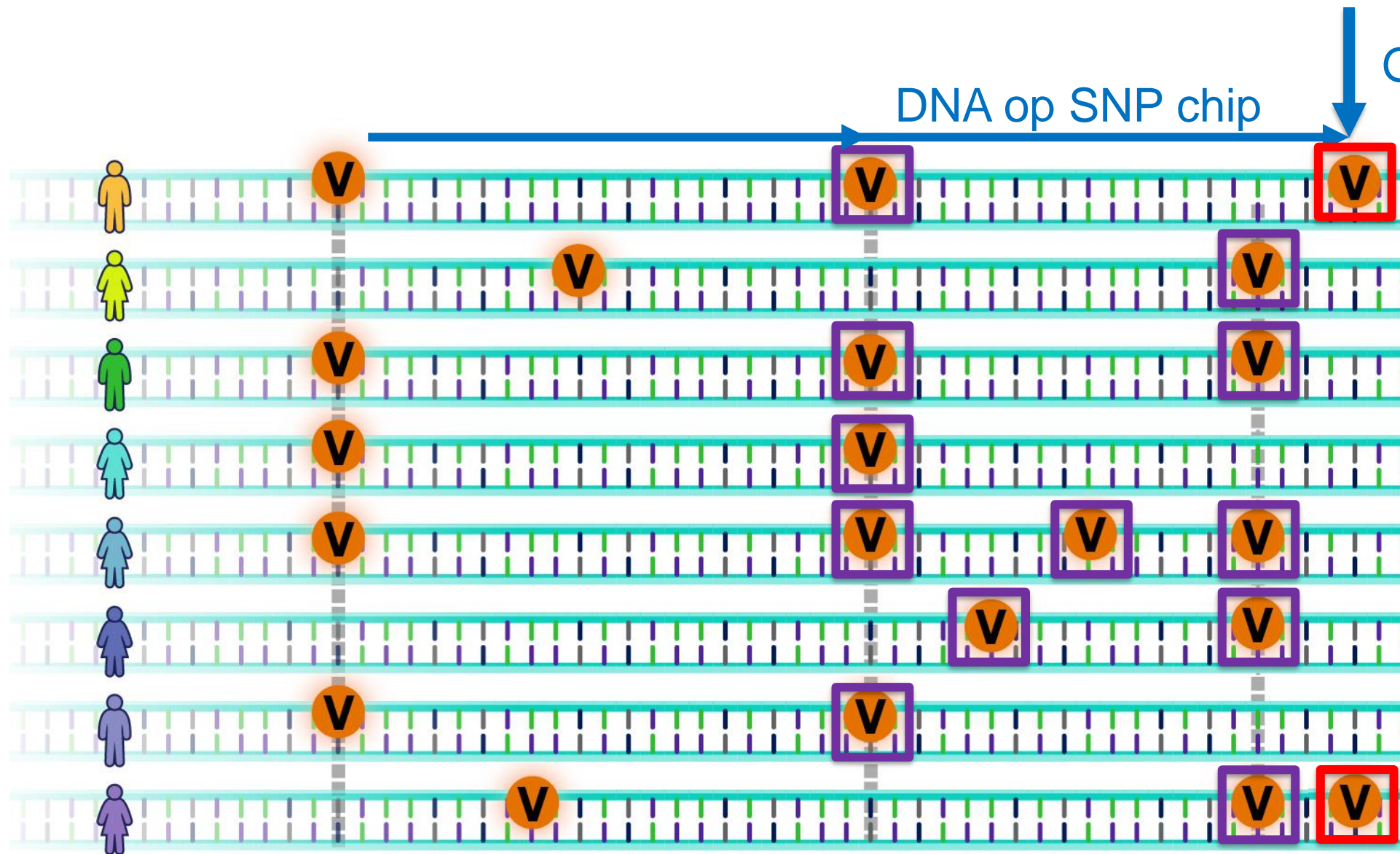
Unieke probe op SNP chip

Varianten komen vaak voor

Voldoende overeenkomst:
Geen overlappende varianten



Wanneer is de meting minder betrouwbaar?



Geteste variant

Geen unieke probe op SNP chip

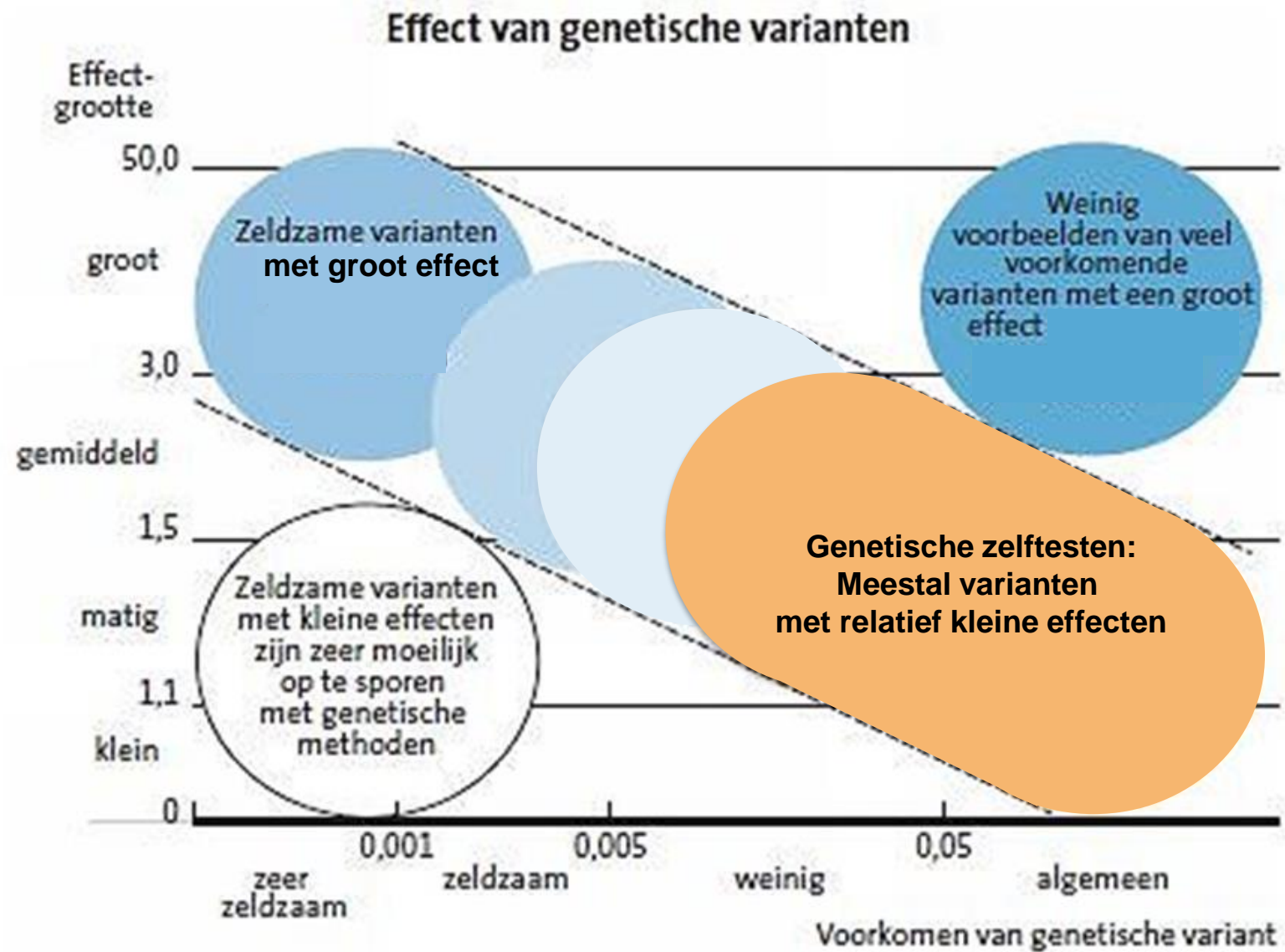
Varianten zijn zeldzaam

Nabijgelegen varianten
verstoren de meting

Gekoppelde varianten:
Onbruikbare probe op SNP chip



Effect van genetische veranderingen



Meeste veel voorkomende varianten:
klein effect

Zeldzame varianten:
specifiek voor familie/individu

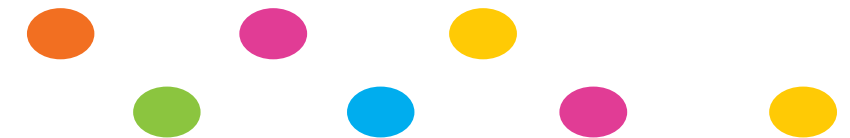
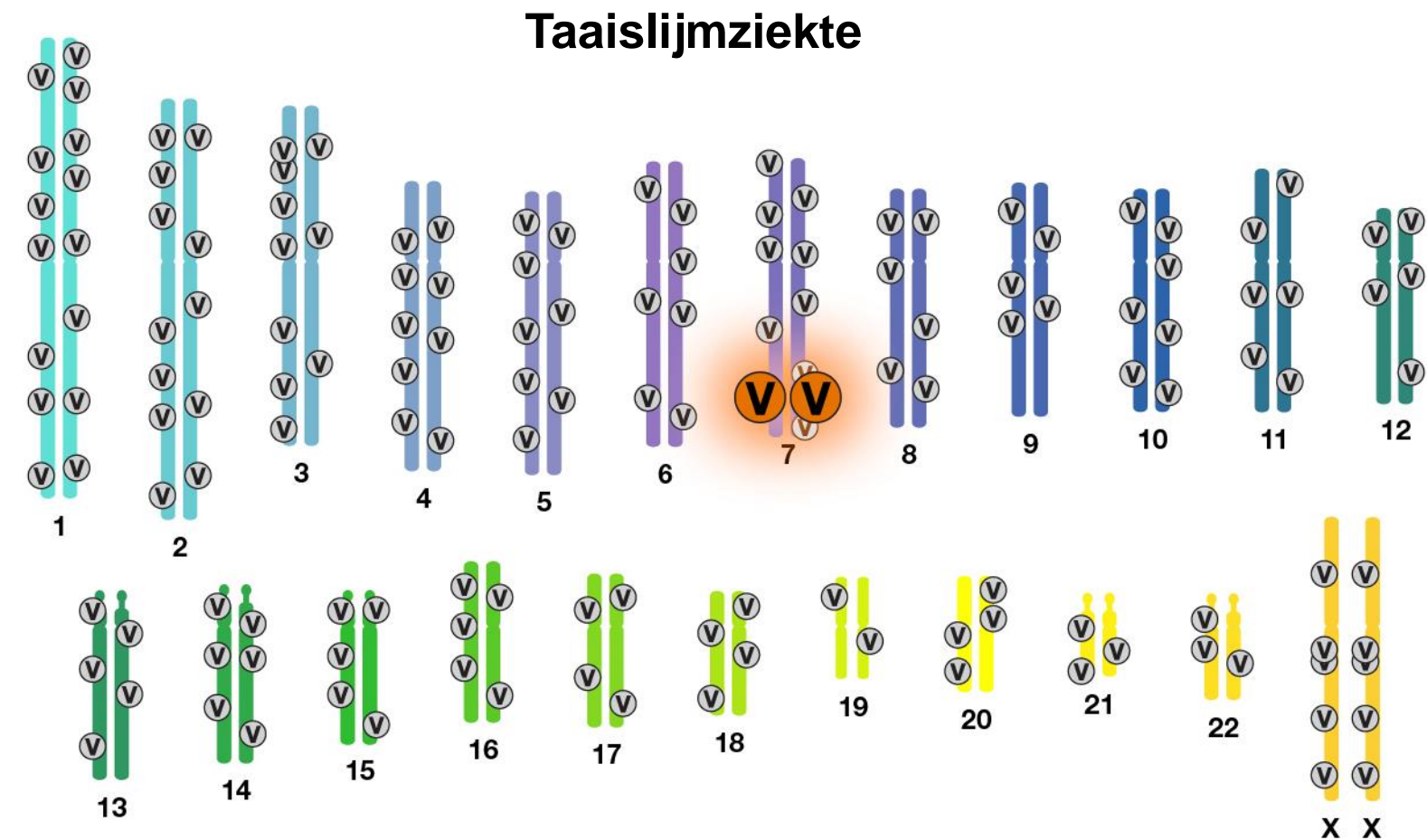
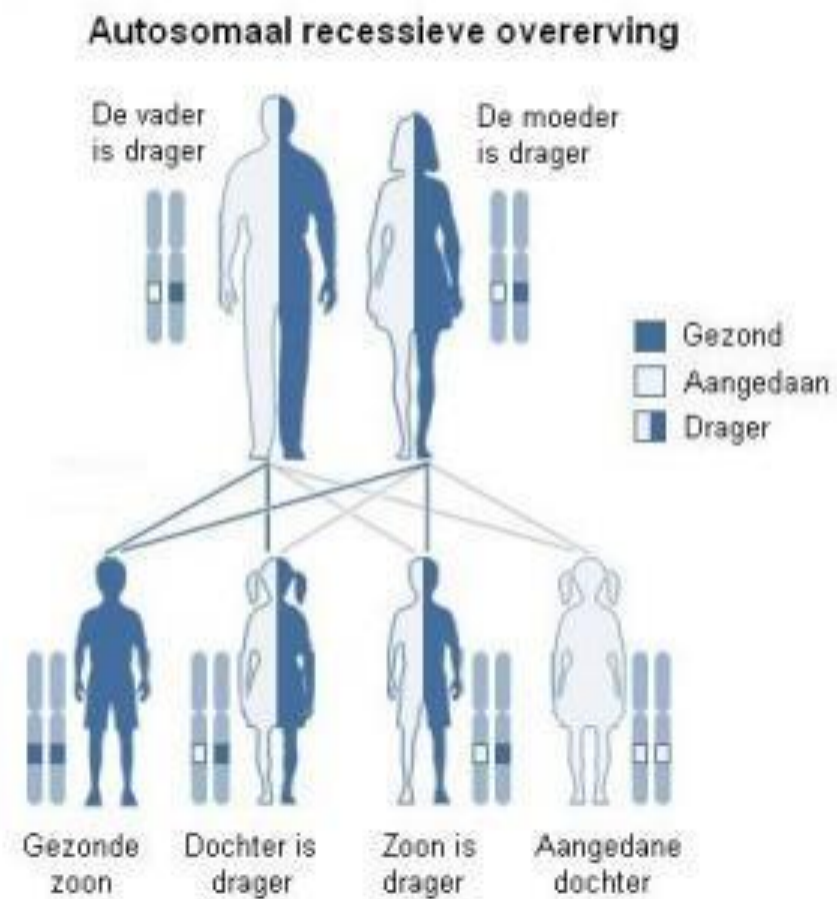
Sportprestatietest:
Varianten met grote effecten
zijn (erg) zeldzaam



Wanneer is de interpretatie betrouwbaar?

Direct verband tussen geteste variant en ziekte of eigenschap

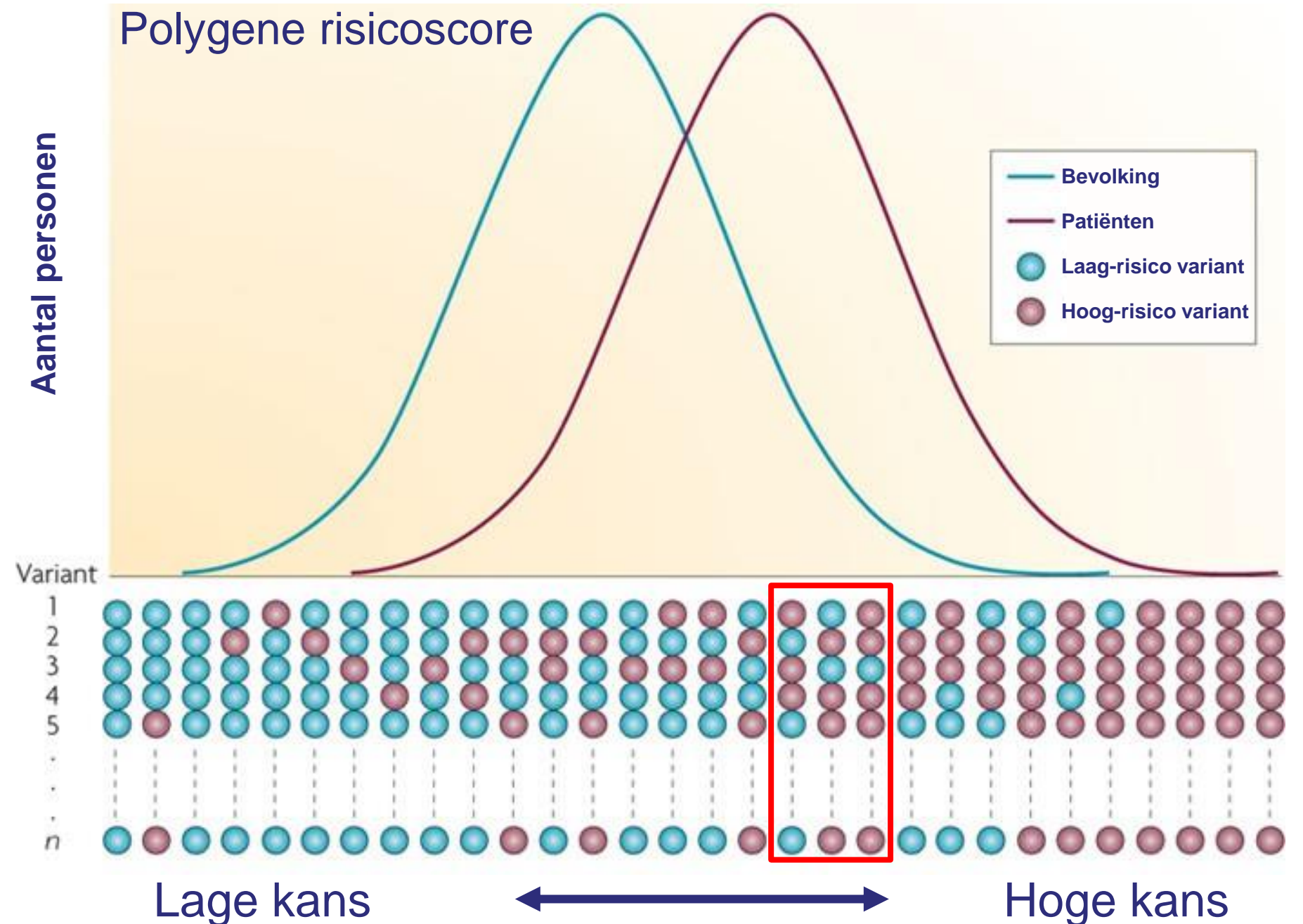
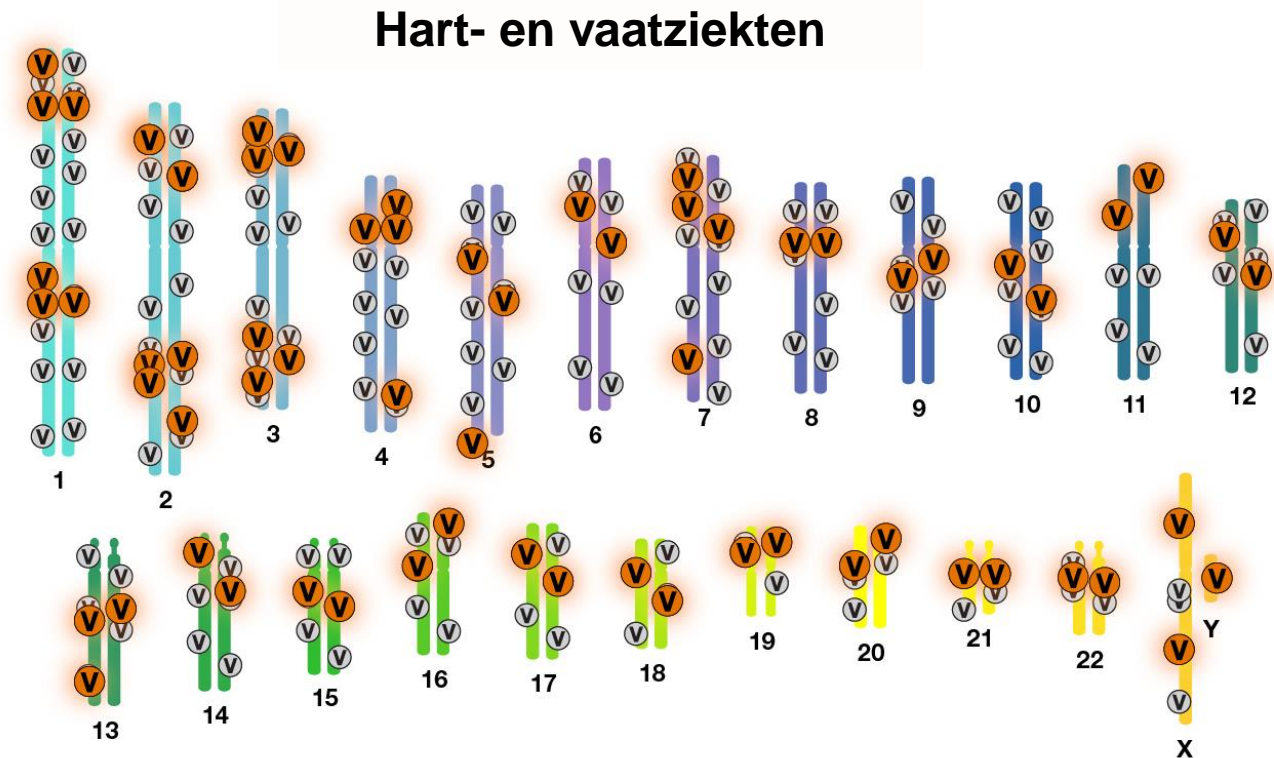
Variant met groot effect op gen: duidelijke overerving



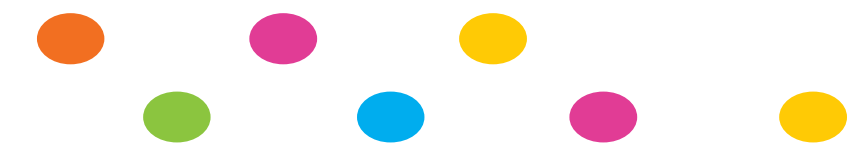
Wanneer is de interpretatie moeilijker?

Multifactoriële ziekte of eigenschap: veel genen, leefstijl en omgeving spelen een rol

Veel varianten met kleine effecten



Geldt groeps kans voor iedere persoon?



Wat geeft vertrouwen in testresultaten?

- 1) Voldoende informatie vooraf over de test en de uitslag
 - Welke varianten zijn getest?
 - Voor welke eigenschappen of ziekten?

- 2) Is het testresultaat duidelijk en betrouwbaar?
 - Testresultaat en de bijbehorende informatie controleerbaar?
 - Ruwe genotypegegevens beschikbaar?

- 3) Is de uitslag afhankelijk van andere informatie?
 - Vragenlijst over leeftijd, BMI, leefstijl
 - Verschillende varianten in 1 gen: fasering?



Oorzaken verschillende testuitslagen

- Bedrijven gebruiken:
 - Gegevens van klanten
 - Informatie over bevolkingsgroepen verschilt
 - Andere modellen voor risicoberekening
- Onjuist meetresultaat?
- Juiste interpretatie van gevonden varianten?
 - Direct of indirect effect?
- Overinterpretatie testresultaat:
 - Risicofactor wordt als oorzaak beschouwd
 - Groepsrisico voorspelt geen persoonlijk risico

Analytische validiteit


Vergelijking ruwe data

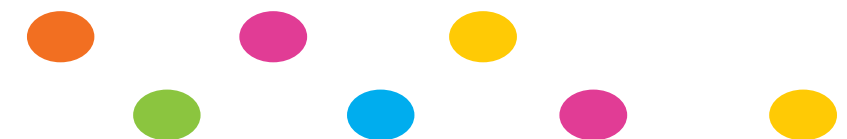
Wetenschappelijke validiteit

Geninformatiekaarten

Klinische validiteit

Associatiesterkte? Invloed op ziekterisico? 

Screening ≠ diagnostiek 



DNA paspoort – Onderdeel nieuwe hielprik?

LABORATORY FOR MOLECULAR MEDICINE
65 Landsdowne St, Cambridge, MA 02139
Phone: (617) 768-8500 / Fax: (617) 768-8513
http://pcpgm.partners.org/lmm



CENTER FOR PERSONALIZED
GENETIC MEDICINE

A teaching affiliate of:



*****EXAMPLE REPORT*****

Name: **DOE, JOHN**

DOB: 01/23/1900

Sex: Female

Race: Caucasian

Indication for testing: MedSeq, Primary Care

MRN: 0123456789

Specimen: Blood, Peripheral

Received: 05/03/2013

Accession ID: PMXX-12345

Family #: F1234657

Referring physician: Dr. Med Seq

Referring facility: Brigham and Women's

Test: WGS-pnIA, SeqConV2, WGS-GGR

GENOME REPORT

RESULT SUMMARY

Sequencing of this individual's genome was performed and covered 95.3% of all positions at 8X coverage or higher, resulting in over 5.2 million variants compared to a reference genome. These data were analyzed to identify previously reported variants of potential clinical relevance as well as novel variants that could reasonably be assumed to cause disease (see methodology below). All results are summarized on page 1 with further details on subsequent pages.

A. MONOGENIC DISEASE RISK: 0 VARIANTS IDENTIFIED

This test did NOT identify genetic variants that may be responsible for existing disease or the development of disease in this individual's lifetime.

B. CARRIER STATUS: 3 VARIANTS IDENTIFIED

This test identified carrier status for 3 autosomal recessive disorders.

Disease Inheritance	Gene Transcript	Zygosity Variant	Classification	Carrier Phenotype*
B1. Congenital myasthenic syndrome Autosomal recessive	RAPSN NM_005055.4	Heterozygous c.264C>A p.Asn88Lys	Pathogenic	None reported
B2. Cutis laxa, type IC Autosomal recessive	LTBP4 NM_003573.2	Heterozygous c.254delT p.Leu85ArgfsX15	Pathogenic	None reported
B3. Usher syndrome type II Autosomal recessive	USH2A NM_206933	Heterozygous c.609_610insC p.Gly204ArgfsX12	Pathogenic	None reported

As a carrier for recessive genetic variants, this individual is at higher risk for having a child with one or more of these highly penetrant disorders. To determine the risk for this individual's future children to be affected, the partner of this individual would also need to be tested for variants in these genes. Other biologically related family members may also be carriers of these variants. *Carriers for some recessive disorders may be at risk for certain phenotypes. Please see variant descriptions for more information.

Newborn Screening Ontario Inks Deal with Tute Genomics, UNICoconnect Team to Deliver Informatics Infrastructure for NGS Testing

Deal between Tute, UNICoconnect and Canada's highest volume molecular testing lab will expand access to genomic medicine as province advances repatriation of genetic testing

2 NGS panels: 463 genen



Vragen?

Taschner.p@hsleiden.nl





Omgang met Complexe Gen-informatie in het Hogeschool Biologie onderwijs mbv de Gen-informatiekaart



Martie Verschuren en Kees Rodenburg
&
2^e en 3^e jaars studenten van Avans HS
- **Academie voor Life Sciences en Technologie (ALST) –**
&
Suzanne van Huizen en Loran de Munck (HSL)



Uitspraak door DTC-GT:

**“Sprinters hebben voordeel van
de ACTN3 genvariant rs1815739”**

...

Hoe controleer je dat?

Testuitslag DNAFit ACTN3 rs1815739:



DNAFit ELITE ATHLETE GENETIC PROFILE

JENNY MEADOWS

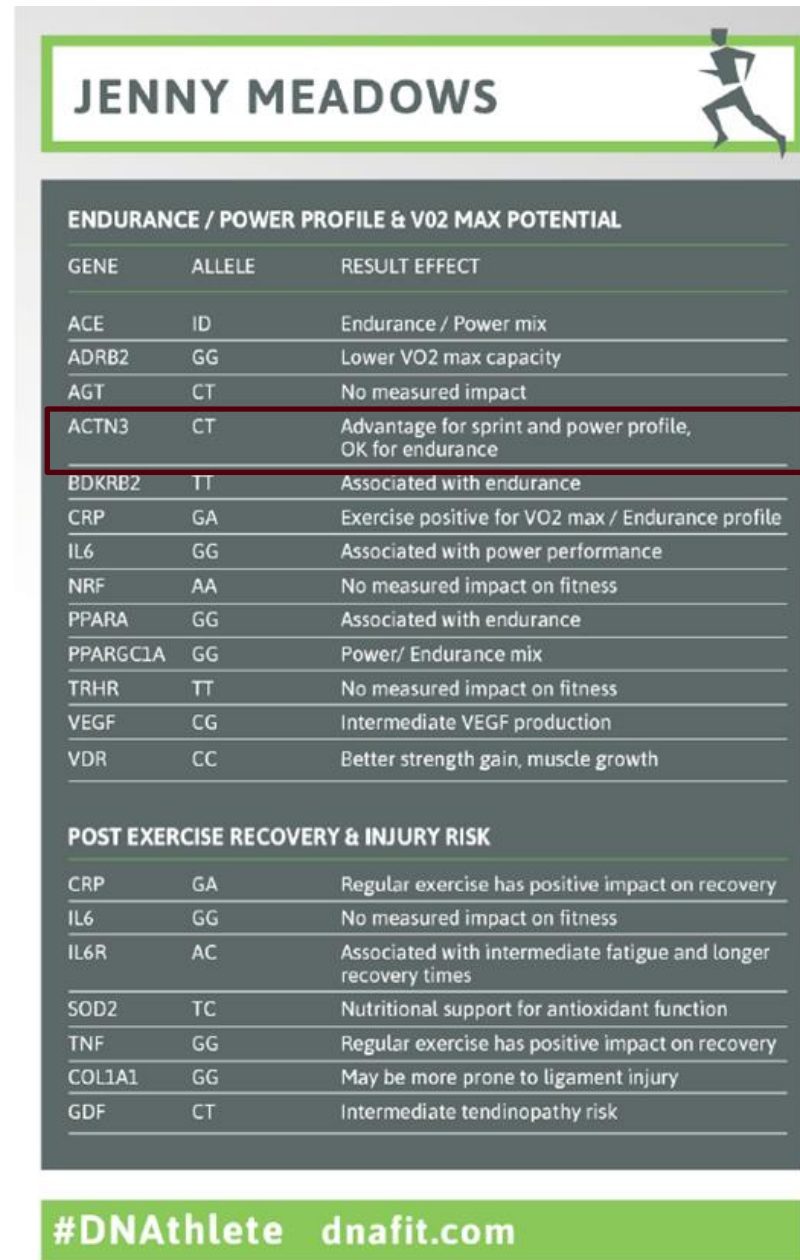
AGE: 32
WEIGHT: 50KG
FASTEST TIME 800M: 1.57.93
RECOVERY PROFILE: FAST
INJURY RISK: HIGH
VO₂ MAX RESPONSE: MEDIUM

POWER POTENTIAL: 48.8%
ENDURANCE POTENTIAL: 51.2%

TEAM GB - 800M

Jenny Meadows, born 17.04.81. Wigan, UK. Event: 800m
 ★ 2009 World Championships - Bronze
 ★ 2010 European Championships - Bronze
 ★ 2010 World Indoor Championships - Silver
 ★ 2011 European Indoor Championships - Gold
 ★ Third fastest British woman ever over 800m

#DNAthlete dnafit.com



JENNY MEADOWS

ENDURANCE / POWER PROFILE & VO₂ MAX POTENTIAL

GENE	ALLELE	RESULT EFFECT
ACE	ID	Endurance / Power mix
ADRB2	GG	Lower VO ₂ max capacity
AGT	CT	No measured impact
ACTN3	CT	Advantage for sprint and power profile, OK for endurance
BDKRB2	TT	Associated with endurance
CRP	GA	Exercise positive for VO ₂ max / Endurance profile
IL6	GG	Associated with power performance
NRF	AA	No measured impact on fitness
PPARA	GG	Associated with endurance
PPARGC1A	GG	Power/ Endurance mix
TRHR	TT	No measured impact on fitness
VEGF	CG	Intermediate VEGF production
VDR	CC	Better strength gain, muscle growth

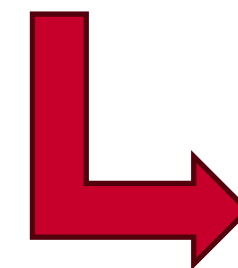
POST EXERCISE RECOVERY & INJURY RISK

CRP	GA	Regular exercise has positive impact on recovery
IL6	GG	No measured impact on fitness
IL6R	AC	Associated with intermediate fatigue and longer recovery times
SOD2	TC	Nutritional support for antioxidant function
TNF	GG	Regular exercise has positive impact on recovery
COL1A1	GG	May be more prone to ligament injury
GDF	CT	Intermediate tendinopathy risk

#DNAthlete dnafit.com

Genetisch profiel

Duur/krachtsport:
13 genen getest.
Gen met grootste effect: ACTN3
eiwit in spieren
Genotype: CT

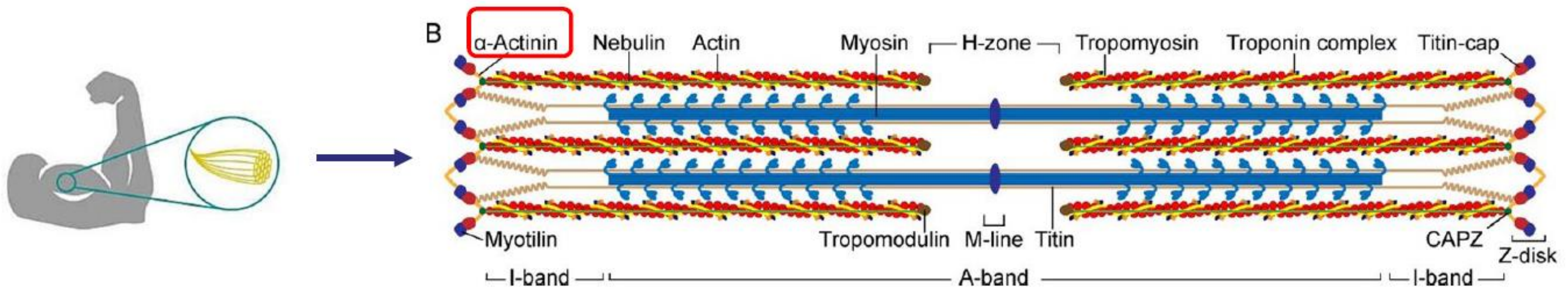


ACTN3 c.1858C>T
(α-Actinine 3 eiwit)

**Uitwerken als voorbeeld-
Informatie voor Studenten**

Functie gen *ACTN3*

- *ACTN3* gen codeert voor Alfa-actinine 3
 - Alleen in snelle spiervezels
 - Gebonden aan actine (moleculaire motor)
 - Helpt bij spiercontractie



Als doel van het Onderwijs:

Analyse van DNA variant-informatie, waarmee een DTC-GT uitspraak gecontroleerd kan worden.
→ Praktijkopdracht.

→ Aanleren: omgang met complexe genetische informatie door 2e en 3e jaars HBO-Biologie studenten → *dmv de Tool 'Gen-informatiekaart'*.

Dan ... Aanpak voor Opzet van een Gen-informatiekaart:



Met eerder opgedane kennis over DNA, RNA, eiwit, genoomstructuur en (NCBI*) *databases* wordt genetische informatie over DNA varianten,

1. opgezocht,
2. gestructureerd,
3. geanalyseerd, en
4. samengevat tot een betekenis-classificatie, ...



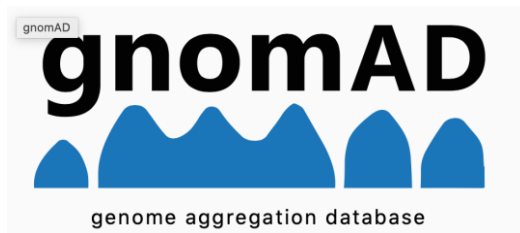
in een Gen-informatiekaart

NB. Een totaal van >200 studenten hebben 4 versies van 2 cursussen doorlopen. ☺

Werkvorm: Workshop - 2 sessies van 3 lesuren en huiswerk

* National Center for
Biotechnology
Information

Hoe wordt een Gen-informatiekaart gemaakt?



❖ Door stapsgewijs bewijsmateriaal te verzamelen voor de rsID variant, door middel van de verschillende databases/tools

Welcome to the Mutalyzer website

The aim of this program suite is to support checks of [Sequence Variant Nomenclature](#) according to the guidelines of the [Human Genome Variation Society](#).

Name Checker

The Name Checker takes the complete sequence variant description as input and checks whether it is correct.

Examples: [AB026906.1:c.40_42del](#), [NG_012337.1\(SDHD_v001\):c.274G>T](#), [LRG_24t1:c.159dup](#)

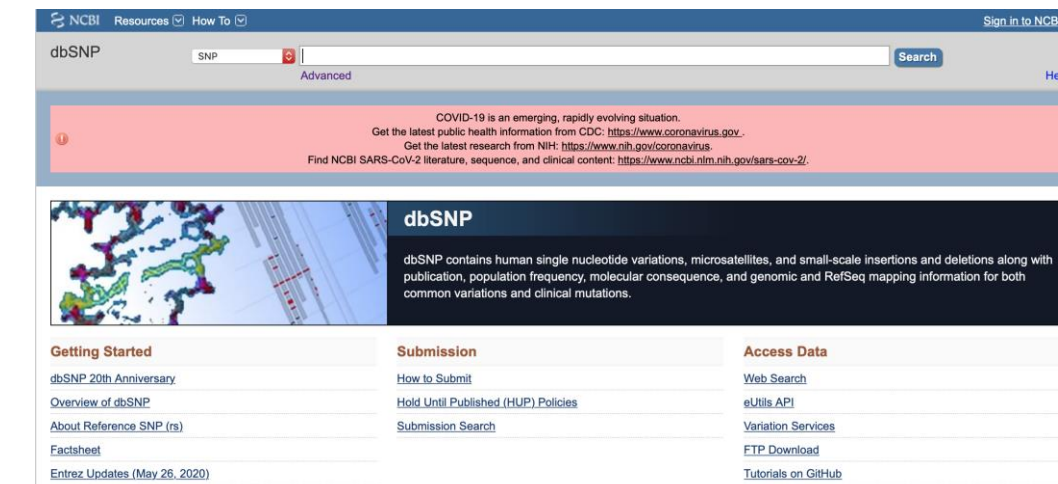
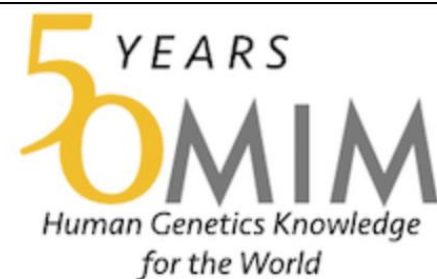
Variant description using HGVS format



❖ Door de artikelen m.b.t. de variant te beoordelen volgens de opgestelde criteria



❖ Door scores toe te kennen aan de verschillende bewijsmaterialen




Informatie testaanbieder: Dante labs - DTC-GT -

MUSCLE STRENGTH ACTN3

Info aanbieder →

Uitspraak →

Advies →

RESULTS	
	<p>The so-called "sprinter gene" refers to the functional version of the ACTN3 gene, which contains information for making a protein found in fast-twitch muscle fibers. The protein and the fast-twitch muscle fibers are important in generating explosive bursts of force. This is why the functional version of ACTN3 is also seen with high frequencies in other elite power-oriented athletes, such as weightlifters. About 80% of people have at least one functional copy of the ACTN3 gene, which can lead to enhanced muscle power under the T/C or C/C genotype for the rs1815739. However, having functional ACTN3 is only one of a myriad of genetic and non-genetic factors that contribute to the success of elite athletes. The remaining 20% of people, with the T/T genotype of ACTN3, may have less muscle power and are less likely to be world-class sprinters or weightlifters, but their chance to excel may not be affected in sports that require other types of body performance, such as endurance and nimbleness.</p>
	<p><u>People with your genetic profile are predisposed to have normal muscle strength.</u></p>
	<p>We recommend specific workouts for muscle strength. You'll likely use weights to build muscle such as free weights and weight machines, but don't forget resistance bands. These bands which resemble large flat or tubular rubber bands provide resistance while you're in a variety of positions, as opposed to the limited amount of movements you perform using free weights or weight machines. Weights and bands provide resistance to your muscles, which ignites physical change in the tissue that allows your muscles to increase in strength.</p>



SCIENTIFIC DETAILS		
Gene	rsID	Genotype
ACTN3	rs1815739	TT

Benodigde files: *geven waardeoordeel over het effect van de DNA variant op het biologische functioneren van de variant.*

- 1) Stappenplan gen-informatiekaart
- 2) Template gen-informatiekaart
- 3) Criteriumlijst voor beoordeling van gen-informatie kaarten.
- 4) Assessment Sherloc (*Invitae*) flowschema's:
Assessment van Literatuur - ACMG-AMP-based -
- 5) Visualitie van gen-informatiekaart en
assessmentscore (volgens Senol-cosar *et al.* 2019)

Gen-kaart komt tot stand door volgen Stappenplan*

Stappenplan voor het maken van een geninformatiekaart

Het doel van een geninformatiekaart is om het bewijs voor een specifiek effect van een gen-variant samen te vatten. Dit bewijs vormt de basis voor de beoordeling van de uitslagen en gepersonaliseerde leefstijladviezen die aanbieders van genetische testen geven aan de hand van het persoonsgebonden genotype. Dit stappenplan geeft aan hoe de benodigde gegevens kunnen worden verzameld om het template voor een geninformatiekaart in te vullen. De opzet is gebaseerd op Grimaldi et al. Genes & Nutrition (2017). De criteria die worden gehanteerd zijn beschreven in de criteriumlijst. Alle bronnen die geraadpleegd moeten worden zijn in dit document opgenomen.

*Afkortingen, begrippen en websites staan onderaan.

LET OP: de informatie op de websites kan afwijken van wat hier in de screenshots staat.

*De vragen/acties zijn gemarkeerd als **ROOD**. Schrijf antwoorden in het Nederlands.

Gegevens voor tabel (algemeen gedeelte)

1. Ga naar dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)
2. Voer het rs nummer in (rs1815739)
3. Klik op de juiste hit (bovenste) en scrol naar "Genomic Placements"

Search results

Items: 4

*Dit is een uitgewerkte voorbeeldkaart voor ACTN3

*Het (voorbeeld) stappenplan geeft structuur aan de analyse en is voor documentatie: ca. 100 stappen

Reference SNP (rs) Report

rs1815739 Current Build 153
Released July 9, 2019

Organism	Homo sapiens	Clinical Significance	Reported in ClinVar
Position	chr11:66560624 (GRCh38.p12)	Gene : Consequence	ACTN3 : Stop Gained
Alleles	C>T	Publications	59 citations ClinVar
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome
Frequency	T=0.461381 (114812/248844, GnomAD_exome) T=0.374841 (47068/125568, TOPMED) T=0.451968 (54501/120586, ExAC) (+ 7 more)		

Variant Details	Genomic Placements								
Clinical Significance	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sequence name</th> <th>Change</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACTN3 RefSeqGene</td> <td>NG_013304.2:g.18705C>T</td> </tr> <tr> <td>GRCh37.p13 chr 11</td> <td>NC_000011.9:g.66328095T>C</td> </tr> <tr> <td>GRCh38.p12 chr 11</td> <td>NC_000011.10:g.66560624C>T</td> </tr> </tbody> </table>	Sequence name	Change	ACTN3 RefSeqGene	NG_013304.2:g.18705C>T	GRCh37.p13 chr 11	NC_000011.9:g.66328095T>C	GRCh38.p12 chr 11	NC_000011.10:g.66560624C>T
Sequence name	Change								
ACTN3 RefSeqGene	NG_013304.2:g.18705C>T								
GRCh37.p13 chr 11	NC_000011.9:g.66328095T>C								
GRCh38.p12 chr 11	NC_000011.10:g.66560624C>T								
Frequency									
Aliases									
Submissions									

*Er is een ook uitgewerkte voorbeeldkaart voor ACTN3

4. Vermeldt alle NC's van de verschillende builds (GRCh) in het algemene gedeelte van genkaart

Genomic Placements

Sequence name	Change
ACTN3 RefSeqGene	→ NG_013304.2:g.18705C>T
GRCh37.p13 chr 11	→ NC_000011.9:g.66328095T>C
GRCh38.p12 chr 11	→ NC_000011.10:g.66560624C>T

*Het (voorbeeld) stappenplan geeft structuur aan de analyse en is voor documentatie: ca. 100 stappen

5. Vermeldt ook de NG
6. Via Mutalyzer kan de NM worden verkregen evenals de NP (Mutalyzer name-checker). Deze tool is tevens handig om te achterhalen of de juiste naamgeving is gehanteerd en of er geen fouten in zitten.
7. Vul in Mutalyzer de NC-beschrijving van de laatste build GRCh38 in (dit is de NC met versie nummer 10 en verandering van C>T en niet C>A!)

Name Checker

Please insert a variant description using the [HGVS](#) format.

Variant description

NC_000011.10:g.66560624C>T

Examples: [AB026906.1:c.40_42del](#), [NG_012337.1\(SDHD_v001\):c.274G>T](#), [LRG_24t1:c.159dup](#)

Check variant description

Template: Database informatie van DNA variant

Geninformatiekaart ...

Stappenplan nummer	-	<i>Gen</i>	“ <i>GEN-symbol</i> ” – volledige naam
Stappenplan nummer	-	<u>dbSNP</u>	<u>rs...</u>
Stappenplan nummer	9	Alias	
Stappenplan nummer	4	HGVS genomisch (GRCh37.p13 chr ..)	NC_...
Stappenplan nummer	4	HGVS genomisch (GRCh38.p12 chr ..)	NC_...
Stappenplan nummer	5	HGVS <u>RefSeqGen</u>	NG_...
Stappenplan nummer	8	HGVS <u>RefSeqTranscript</u> (-/+ 1 strand?)	NM_...
Stappenplan nummer	8	HGVS <u>RefSeqEiwit</u>	NM_...:p.(=) of NP
Stappenplan nummer	10	<u>Allelfrequenties</u> in verschillende populaties. Bron = <u>gnomAD/Ensembl</u>	Populatie (<u>risico allel</u>): “frequentie percentage” Bv: Oost Aziatisch (A): 0,71 Amerikaans (A): 0.69 Europees (A): 0,63
Stappenplan nummer	12	MAF (<i>minor allele frequency</i>) (<u>ensembl</u>)	...
Stappenplan nummer	13	Type van variant/ <u>consequentie</u>	...
Stappenplan nummer	14	<u>Interactie met sport</u>	Bv: (overbelasting/ <u>onderbelasting</u>)
Stappenplan nummer	15	Biomarker en <u>ziekte associaties</u>	Bv: Artrose wordt veroorzaakt door deze variant. Andere aandoeningen

Gen-informatiekaart voor ACTN3

Een gen-informatiekaart bevat een samenvatting van relevante database beschrijvingen van de DNA variant, waarmee de variant uniek beschreven en geïdentificeerd kan worden.

Geninformatiekaart ACTN3

Gen	ACTN3 – Alfa-actinine 3
dbSNP	rs1815739
Alias	NM_001104.3:c.1729C>T (ACTN3 R577X/R)
HGVS genomisch (GRCh37.p13 chr 11)	NC_000011.9:g.66328095T>C NC_000011.9:g.66328095T>A
HGVS genomisch (GRCh38.p12 chr 11)	NC_000011.10:g.66560624C>T NC_000011.10:g.66560624C>A
HGVS RefSeqGen	NG_013304.2:g.18705C>T NG_013304.2:g.18705C>A
HGVS RefSeqTranscript	NM_001104.3:c.1729C>T NM_001104.3:c.1729C>A
HGVS RefSeqEiwit	NP_001095.2:p.Arg577Ter NP_001095.2:p.Arg577=
Allelfrequenties in verschillende populaties. Bron = gnomAD/Ensembl	Afrikaans (C): 83% (T): 17% Europees (niet Fins) (C): 57% (T): 43% Asiëkenazische Joden (C): 56% (T): 44% A-allel = zeer zeldzaam (geen data)
MAF (minor allele frequency) (Ensembl)	40% (T) 1000 Genomes fase 3 gecombineerde populaties.
Type van variant/ consequentie	Coderende sequentie variant/ vroegtijdige stop.
Interactie met sport	<i>Athletic performance/ muscle performance</i> (https://www.snpedia.com/index.php/Rs1815739)
Biomarker en ziekte associaties	ACTN3 deficiëntie (MIM-nummer = 617749)

Conclusie:

Er is onderzoek gedaan naar het effect van het TT-genotype op cellulair niveau ([North K N et al. \(1999\)](#), [Yang N et al \(2003\)](#)). Het T-allel creëert een vroegtijdige stop in het open leesraam wat resulteert in een niet-functioneel eiwit. Dit verlies wordt echter wel gecompenseerd door *ACTN2*

Conclusie

Het voorspelde fenotype van de testaanbieder, spiersterkte, is logisch als wordt gekeken naar de functie van het ACTN3 het en het type/effect van de variant. Het gen ACTN3 speelt een functionele rol bij type 2 spiervezels. Dit type spiervezels zorgt voor snelle en krachtige spiercontracties. Variant rs1815739 (C>T) zorgt voor een vervroegd stopcodon waardoor het eiwit minder tot expressie komt, en dus minder goed zijn rol bij type 2 spiervezels kan uitvoeren.



R allele:

- Enhanced response to resistance training

XX genotype:

- Reduced response to resistance training

[Vervolg](#) → Literatuur - Populatie Studies over
Associaties of Verbanden rs1815739 en Sport

Moeilijkste gedeelte:

Populatie Studies – Associatie of Verband tussen Genvariant en Conditie

Grimaldi criteria

Grimaldi et al. (2017) hebben criteria ontwikkeld voor de beoordeling van de wetenschappelijke validiteit van het bewijs dat specifieke genetische varianten effecten hebben op de relatie tussen voeding en gezondheid en interventies in dieet en leefstijl. Dit bewijs kan worden samengevat in een geninformatiekaart, waarbij alle hieronder vermelde aspecten worden meegenomen. De studies die voor de kaarten worden gebruikt, moeten systematisch verzameld worden en mogen geen bewezen statistische gebreken hebben.

De wetenschappelijke validiteit van het bewijs kan als volgt worden gescoord:

<u>Waarschijnlijkheidsterm</u>	<u>Subjectieve waarschijnlijkheid (%)</u>
A. Overtuigend	> 90
B. Waarschijnlijk	66–90
C. Mogelijk	33–66
D. Onvoldoende	< 33


De beoordeling van de wetenschappelijke validiteit van het bewijs is complex. Daarvoor worden de opzet en kwaliteit van de studie en daarnaast het biologisch mechanisme, inclusief de aard van het genetische variant(en) en biologische plausibiliteit van de gen-omgevingsinteractie onderzocht.

Beoordelingscriteria:


Grimaldi et al. *Genes & Nutrition* (2017) 12:35
DOI 10.1186/s12263-017-0584-0

Genes & Nutrition

REVIEW
Open Access



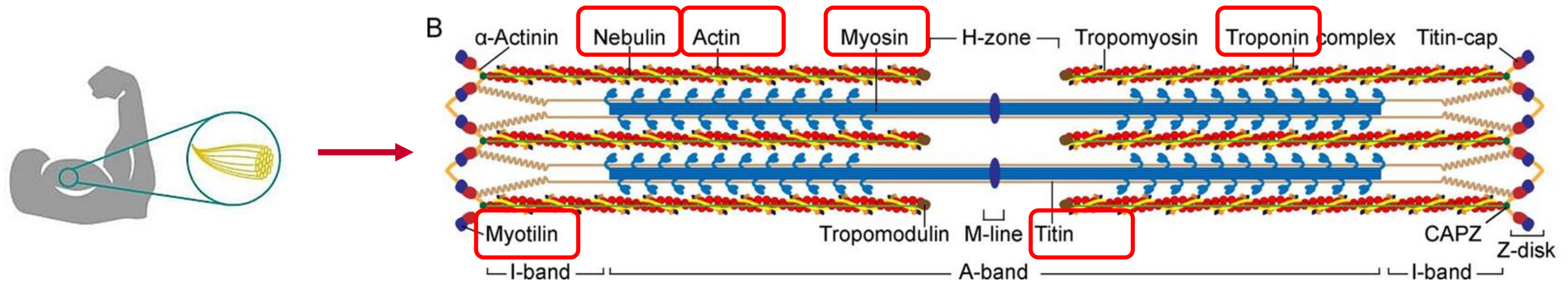
Proposed guidelines to evaluate scientific validity and evidence for genotype-based dietary advice

Keith A. Grimaldi¹, Ben van Ommen², Jose M. Ordovas^{3,4}, Laurence D. Parnell⁵, John C. Mathers⁶, Igor Bendik⁷, Lorraine Brennan⁸, Carlos Celis-Morales^{6,9}, Elisa Cirillo², Hannelore Daniel¹⁰, Brenda de Kok², Ahmed El-Sohemy¹¹, Susan J. Fairweather-Tait¹², Rosalind Fallaize¹³, Michael Fenech¹⁴, Lynnette R. Ferguson¹⁵, Eileen R. Gibney⁸, Mike Gibney⁸, Ingrid M. F. Gjelstad¹⁶, Jim Kaput¹⁷, Anette S. Karlsen¹⁶, Silvia Kolossa¹⁰, Julie Lovegrove¹³, Anna L. Macready¹³, Cyril F. M. Marsaux¹⁸, J. Alfredo Martinez^{4,19,20}, Fermin Milagro^{19,20}, Santiago Navas-Carretero^{19,20}, Helen M. Roche²¹, Wim H. M. Saris¹⁸, Iwona Traczyk²², Henk van Kranen²³, Lars Verschuren², Fabio Virgili²⁴, Peter Weber⁷ and Jildau Bouwman²¹ 

Limitaties van de gen-informatiekaart

- Er wordt alleen gekeken naar of deze informatie logisch is/
- Andere genen kunnen de functie van een variant-gen overnemen
- Er wordt slechts naar 1 variant (gen) gekeken, meeste aandoeningen/eigenschappen/condities worden veroorzaakt door meerdere varianten(gene).
- De polygene risicoscore (PRS) van condities wordt niet meegewogen (PRS is het cumulatief resultaat van de gecombineerde risico's van individuele varianten).

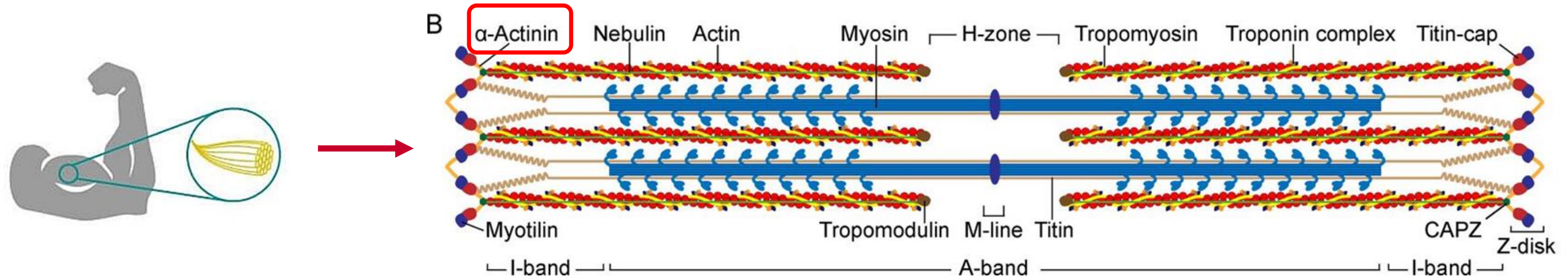
Effecten van andere genen op spieren



J Cell Biol 201:499 (2013)

- 13.500 genen actief in spieren
- Zeldzame defecten van eiwitten voor spiercontractie leiden tot erfelijke spierziekten
 - *Hebben milde varianten in deze genen effect op sportprestaties?*

Effecten van andere genen op spieren



J Cell Biol 201:499 (2013)

- Wel in thuistesten: het sprintersgen *ACTN3*
Alfa-actinine 3: alleen in snelle spiervezels

Structuur van het Cursusonderdeel waarin de Gen-informatiekaart wordt gebruikt*

- Introducerende opdrachten maken over omgang met genetische informatie door DTC-GT bedrijven.
- Gastles Suzanne van Huizen/Loran de Munck (HS Leiden) over gen-informatiekaarten = *Student peer-to-peer activiteit*
- Praktijk/computerles: doorlopen stappenplan van voorbeeld: de ACTN3 *gen-informatiekaart*.
- Iedere student krijgt eigen rsID-nr (= variant) waarvoor een gen-informatiekaart gemaakt moet worden
- Tijdens les en daarbuiten maakt student een gen-informatiekaart van het rsID-nr aan de hand van het voorbeeld.
- Invullen tabel en doorlopen van vragen aan de hand van de bijgeleverde antwoorden, zodat geleerd wordt hoe de kaart tot stand komt.

* Samenvatting bewijs van effecten van variant op fenotype:
Gen-informatie kaart

Voorstel voor Vervolgonderwijs: Uitzoeken van Conditie per Workshop of Groep

Genetic Variants Linked to Diabetes:

Below are some of the most well-researched genetic variants linked to diabetes. If your genotype matches the risk allele, read through the details below the chart for each variant.

Gene	RS ID	Risk Allele	Your Genotype	Notes about the Risk Allele:
MTNR1B	rs10830963	G	CG	Increased risk of diabetes; [ref] increased fasting glucose levels (Melatonin receptor impacts circadian regula
SLC30A8	rs13266634	C	CT	Increased risk of T2D, zinc-related variant [ref]
IRS1	rs2943641	C	CC	Slightly higher risk for diabetes; insulin receptor variant [ref]
HHEX	rs7923837	G	AG	
HHEX	rs1111875	C	CT	Increases risk of impaired glucose-stimulated insulin response [ref] [ref] [ref]
KCNJ11	rs5219	T	CC	Decreased insulin response to glucose [ref] [ref]
KCNQ1	rs2237892	T	CC	Decreased risk of diabetes (good!) [ref] [ref]
PPARG	rs1801282	G	CC	Increased risk of metabolic syndrome and insulin resistance [ref]
PCSK9	rs11591147	T	GG	Decreased LDL cholesterol but an increased risk of diabetes. [ref]
CDKAL1	rs7754840	C	GG	Increased risk of diabetes [ref] [ref] [ref] [ref] [ref]
CDKAL1	rs7756992	G	AA	Increased risk of diabetes [ref] [ref]
CDKAL1	rs10811661	C	CT	TT: Decreased risk of diabetes (good!) [ref]
CDKAL1	rs564398	C	TT	CC: Decreased risk of diabetes (good!) [ref]
TCF7L2	rs7903146	T	CT	Increased risk of diabetes, decreased beta-cell function [ref] [ref] [ref]
HNF4A	rs2144908	A	GG	Increased risk of diabetes in conjunction with other variants [ref] [ref]

Of ... de Genen van het DNA-paspoort

Topic: Exercise

Article: Fat Burning

Gene	RS ID	Risk Allele	Your Genotype	Notes About Risk Allele
PPARD	rs2267668	G	AG	Less benefit from aerobic exercise; lower skeletal muscle mitochondrial function
PPARD	rs1053049	C	CT	Not as great of response to exercise for weight loss
PPARD	rs2016520	C	CT	Lower fasting plasma glucose; decreased cardiovascular disease risk*

Article: Muscle Pain

Gene	RS ID	Risk Allele	Your Genotype	Notes About Risk Allele
AMPD1	rs17602729	A	GG	AMP deaminase deficiency - more likely to be sore after workout

Article: Muscle Type

Gene	RS ID	Risk Allele	Your Genotype	Notes About Risk Allele
ACTN3	rs1815739	T	CT	TT = non-functioning ACTN3; more likely to be an endurance athlete than power athlete

Article: Exercise Intensity

Gene	RS ID	Risk Allele	Your Genotype	Notes About Risk Allele
ANKK1	rs1800497	A	AG	Lower exercise reward; motivation
CNR1	rs6454672	T	TT	TT only: greater exercise tolerance
LEPR	rs12405556	T	--	Greater tolerance for intense exercise
GABRA3	rs8036270	G	GG	Greater tolerance for intense exercise

Article: Athletic performance

Gene	RS ID	Risk Allele	Your Genotype	Notes About Risk Allele
AGTR2	rs11091046	C	C	More slow-twitch muscle; endurance athlete
AGT	rs699	G	AG	Increased angiotensin; more geared towards power athlete
IL6	rs1800795	C	CG	Decreased IL6; more often found in endurance athletes
MSTN	rs1805086	C	--	Greater muscle mass
NOS3	rs2070744	C	CC	Decreased eNOS
AMPD1	rs17602729	A	GG	AMPD1 deficiency; more muscle soreness

Vragen en Opmerkingen Studenten

1. Weinig Info

SNPedia Search SNPedia

Navigation

Page Discussion Edit with form Edit History

Have questions? Visit <https://www.reddit.com/r/SNPedia>

Genetic Testing for Health Awareness 

rs8111989
[PMID 26027379] CKM gene polymorphism in Russian and Polish rowers

Categories:

Martie Verschuren **Kees Rodenburg** Hoi, ik loop vast bij vraag 35. Hier moet ik namelijk noteren alleen allen komen bijna helemaal overeen, alleen de positie in het transcript waar ik dit moet vinden of hoe ik nu moet beslissen welk transcript de juiste is. Mijn lijst van gene en transcript consequences zichtbaar. Alvast dankjewel

Gene and Transcript consequences

Gene	Transcript (strand)	Alleles (N, S)	Consequence & Type	Position in transcript	Position in CDS	Position in protein	AA	Codon	Detail
LFS_351	LFS_351L1 (+)		stop gained	1250 out of 1661	1219 out of 1661	427 out of 554	G*	CAATAA	Show
LFS_351	LFS_351L1 (+)		stop gained	1320 out of 1661	1219 out of 1661	427 out of 554	G*	CAATAA	Show
LFS_351	LFS_351L1 (+)		stop gained	1300 out of 1661	1219 out of 1661	427 out of 554	G*	CAATAA	Show
ENSG0000032054	ENSG0000032054.L1 (+)		non coding transcript exon variant	1289 out of 1661					Show
ENSG0000032054	ENSG0000032054.L1 (+)		non coding transcript exon variant	1285 out of 1661					Show
ENSG0000032054	ENSG0000032054.L1 (+)		non coding transcript exon variant	1322 out of 1661					Show
ENSG0000032054	ENSG0000032054.L1 (+)		non coding transcript exon variant	1300 out of 1661					Show
ENSG0000032054	ENSG0000032054.L1 (+)		non coding transcript exon variant	1300 out of 1661					Show
ENSG0000032054	ENSG0000032054.L1 (+)		non coding transcript exon variant	1285 out of 1661					Show
ENSG0000032054	ENSG0000032054.L1 (+)		stop gained	1285 out of 1661	1219 out of 1661	427 out of 554	G*	CAATAA	Show

3. Welk Transcript?

See less

5 replies from you, Martie, and Esmee

Reply

2. Welke Strand?

rs1121980

rs1121980, a SNP in the *FTO* gene, showed the strongest association of several SNPs in the region with early onset obesity in a study of ~1,000 Caucasians.

Orientation minus
Stabilized minus

Gene: **FTO**, FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase (plus strand)

Molecule type	Change	Amino acid[Codon]	SO Term
FTO transcript variant 1	NM_001363894.1:c.46-34805...	N/A	Intron Variant
FTO transcript variant 10	NM_001363903.1:c.46-34805...	N/A	Intron Variant

4. Geen, of maar 1 Paper met Voldoende Deelnemers (Populatie Studies)

Conclusies

1. Omgang met informatie is complex door het gebruik van meerdere verschillende databases en het continue in de gaten houden van de 'juiste' variant.
2. Omgang met data uit verschillende databases tegelijkertijd wordt versneld aangeleerd. Hierin spelen samenwerken, nadoen en elkaar wijzen op overeenkomsten en verschillen een belangrijke factor.
3. De analyse van een variant geeft uiteindelijk 'een gevoel van compleetheid', in de zin van 'overtuigende', of juist 'onvoldoende' informatie en kennis over de functie van een variant.
4. Ethische bewustwording van de omgang en de consequentie van het hanteren van 'de DNA sequentie van jezelf, of die van een ander'; ... 'bewustwording', ... maar niet zo zeer *meningsvorming*.
5. Door uitwerking van info voor genen-combinaties kan bv een totaal plaatje van een condities gemaakt worden.

VRAGEN?

4 x Cursus & 2 x Stage:

Cursus:

- 2020-21 - 1^e stap:

3^e jaars studenten *hele geninformatiekaart inclusief literatuur bewijslast*: was te complex en moeilijk voor ze. Er waren ook problemen omdat veel genen een variant hadden in intron en niet coderende sequenties.

- 2021-22 - 2^e stap:

2^e jaars: gekozen om alleen het gedeelte van informatie over de genen uit te laten werken en dan alleen RS nummers van exonen: ging beter, maar studenten vonden ook dit lastig (nakijken was veel werk 😊 → workshop).

- 2021-22 - 3^e stap:

3^e jaars: files van 2^e jaars laten gebruiken en daarvan de wetenschappelijke validatie laten uitvoeren.

- 2022-23 - 4^e stap:

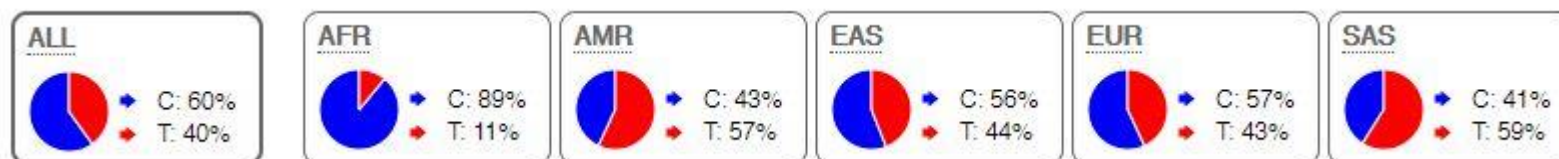
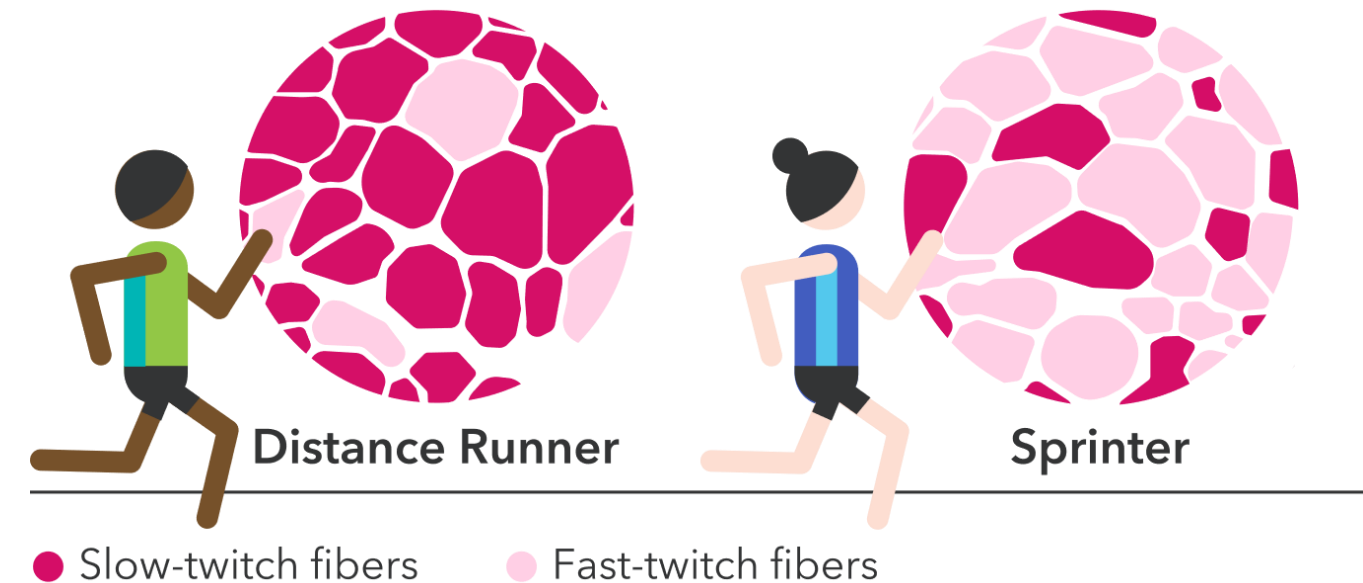
3^e jaars: opzoeken varianten in WGS data en de biologische betekenis van die variant in de WGS data beschrijven.

Stage:

Construction of a Validation model for Evaluating the Accuracy of Claims by Direct-to-Consumer Genetic Testing (DTC-GT) Companies - Anna-Maria van Dorst & Manon de Rijk

ACTN3 gen: sprintsnelheid en kracht

- C: intact gen: normaal eiwit, *gekoppeld aan sprintcapaciteit*
- T: kapot ACTN3 gen: geen eiwit
 - ~95% van topsprinters: tenminste 1 C
 - ~80% van de algemene bevolking ook!



Is uw blik op genetische thuistesten veranderd?

Whole genome sequencing in de hielprik: een goed idee?