

Erfelijke ziekten en Joodse afkomst

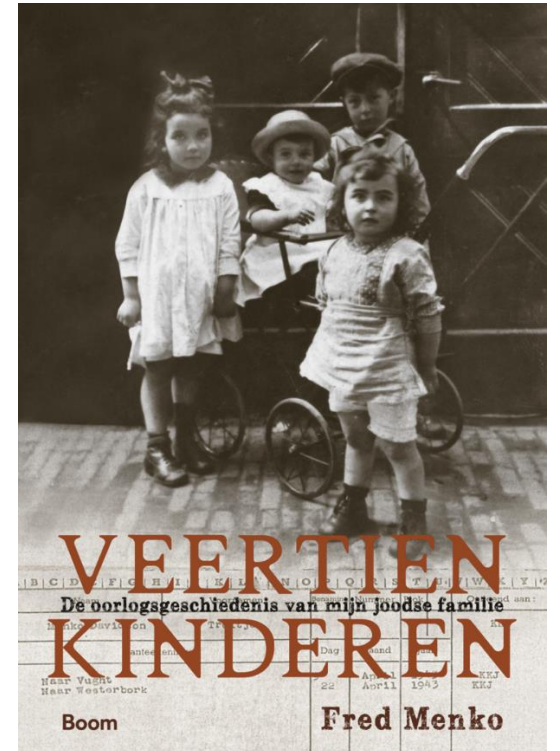
Fred Menko

klinisch geneticus

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Introductie

- Enschede, 1951
- Geneeskunde, Groningen
- Interne geneeskunde, Leiden
- Klinische genetica, Amsterdam



Erfelijke aanleg voor ziekte

- Bewustwording
- Kennis
- Gericht op **gezondheid**:
 - Vroege vaststelling (mammografie) en vroege behandeling
 - Behandeling na diagnose borstkanker/ eierstokkanker
 - Preventieve operaties

Vaker *BRCA*-mutaties bij mensen van Joodse komaf

Fred H. Menko, Efraim H. Rosenberg en Lizet E. van der Kolk*

*Namens de werkgroep Klinische Oncogenetica van de Vereniging Klinische Genetica Nederland.

NED TIJDSCHR GENEESKD. 2019;163:D3663

Mutaties in het *BRCA1/ BRCA2* gen: hoog risico op borstkanker en eierstokkanker

- Voorkomen van *BRCA1/ BRCA2* mutaties in de algemene bevolking:
 - **Ongeveer 1 op 400**
 - Vele verschillende *BRCA1* en *BRCA2* mutaties
- Voorkomen van *BRCA1/ BRCA2* mutaties in de Asjkenazisch-Joodse bevolkingsgroep:
 - **Ongeveer 1 op 40**
 - Voornamelijk drie mutaties (twee in *BRCA1*, één in *BRCA2*)

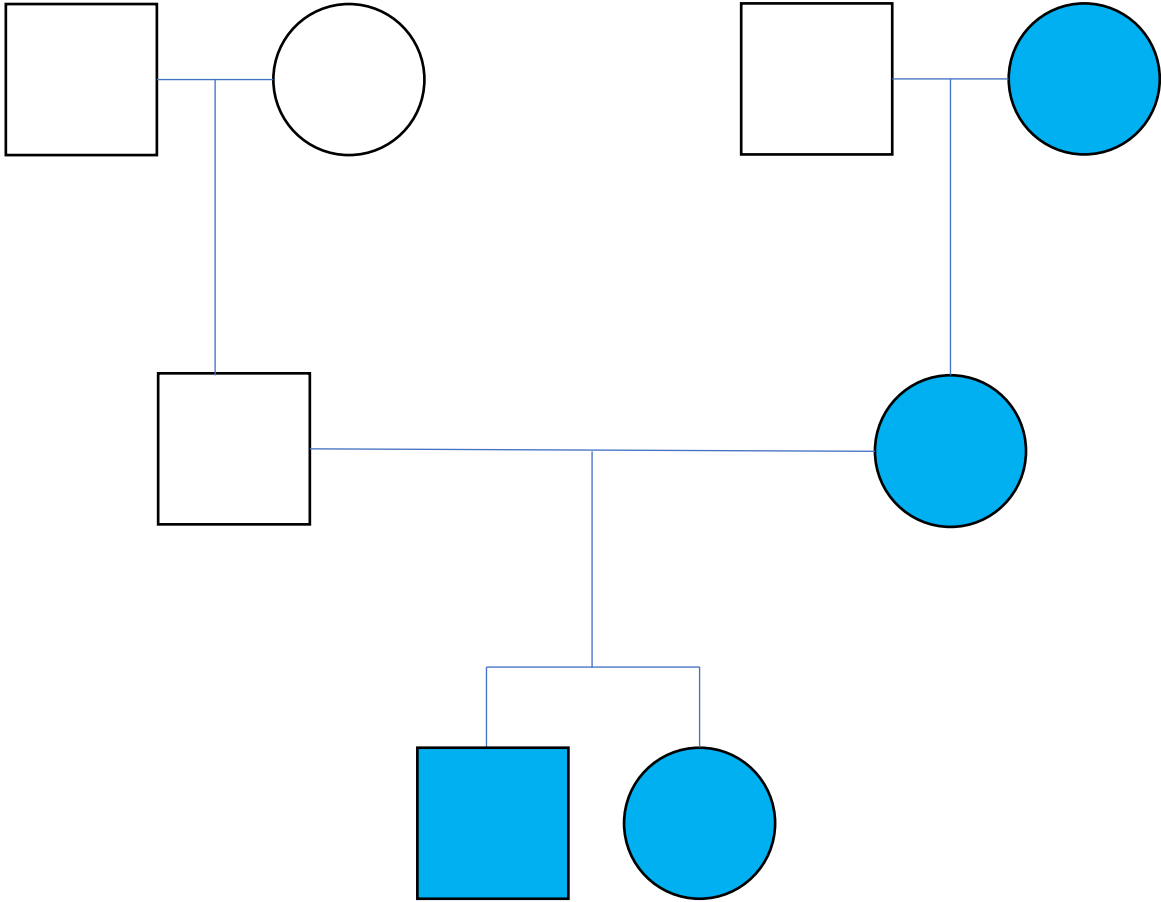
Drie onderwerpen

- Wat is Joodse afkomst?
- Erfelijke aanleg voor ziekte bij Joden
- Wat kunnen we ermee?

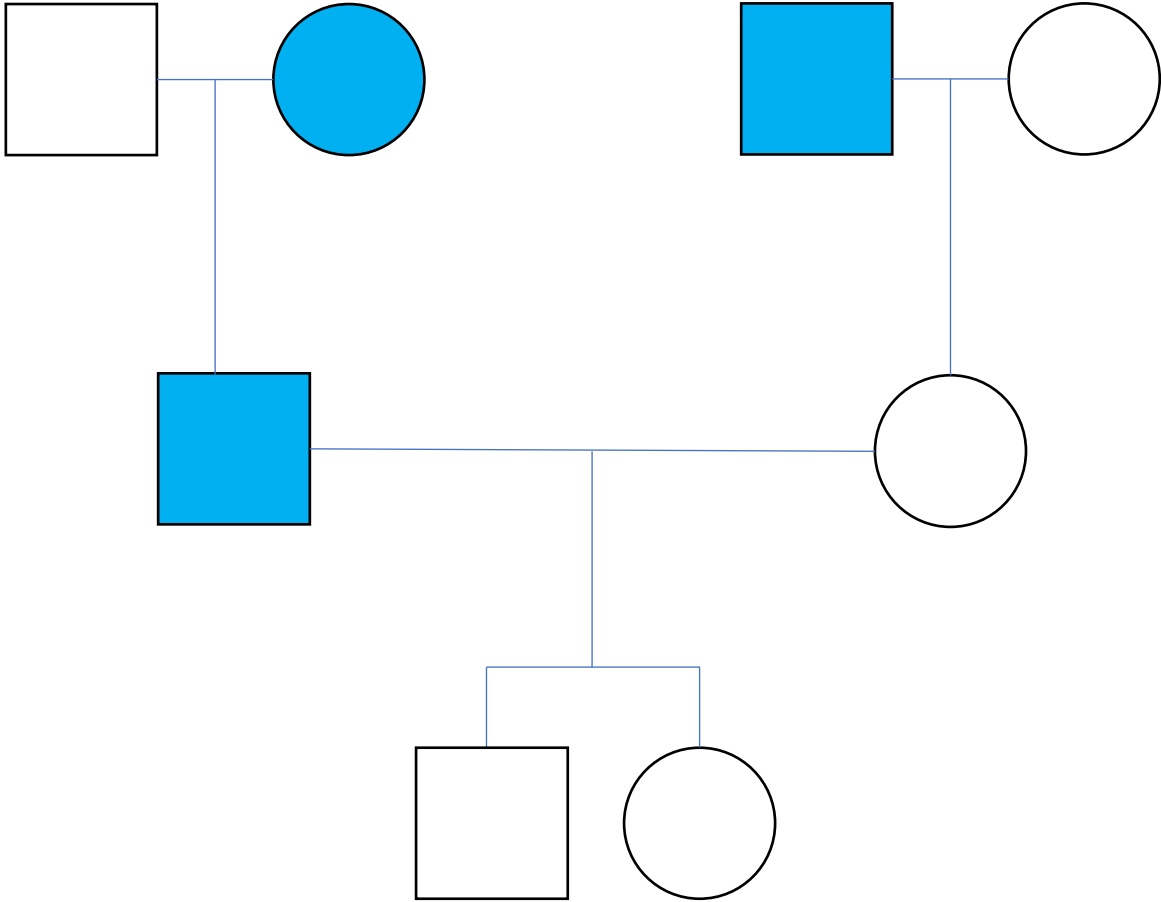
Drie onderwerpen

- **Wat is Joodse afkomst?**
- Erfelijke aanleg voor ziekte bij Joden
- Wat kunnen we ermee?

Afstamming: de stamboom: Joods, traditie



Afstamming: de stamboom: Joods



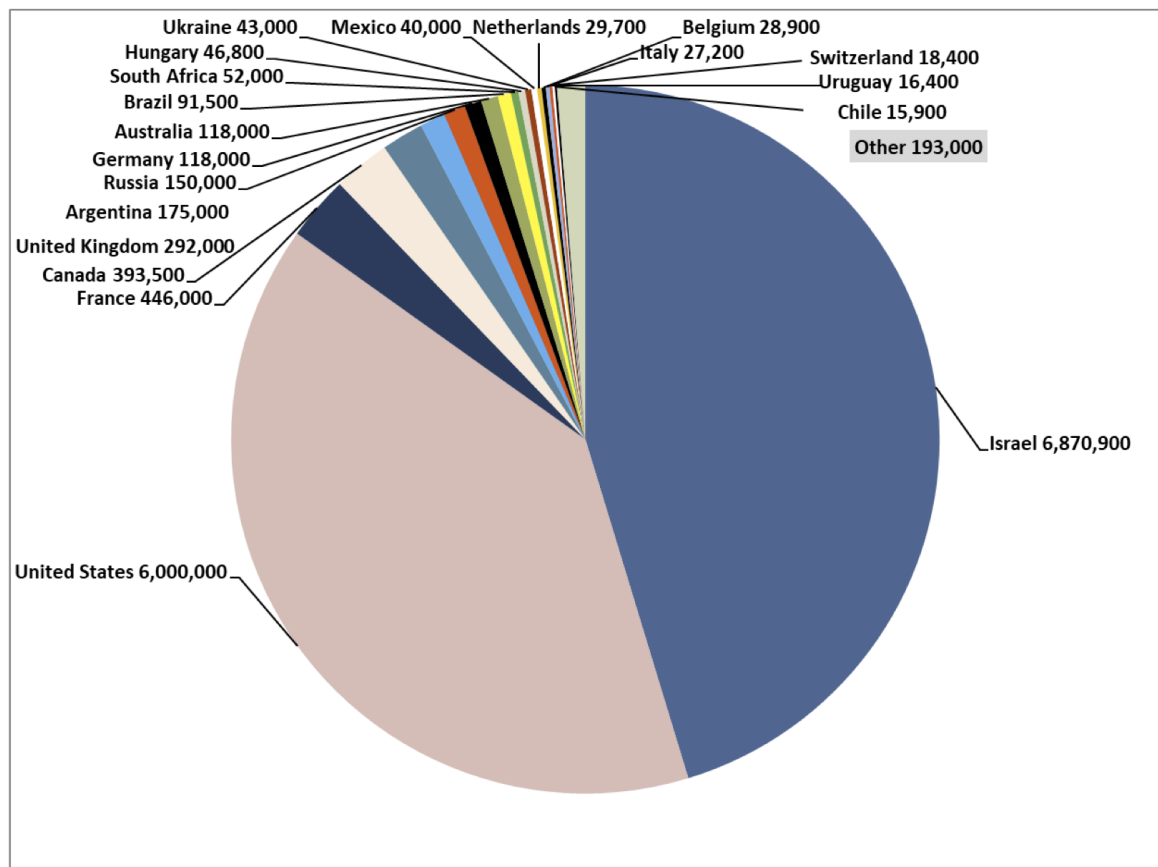
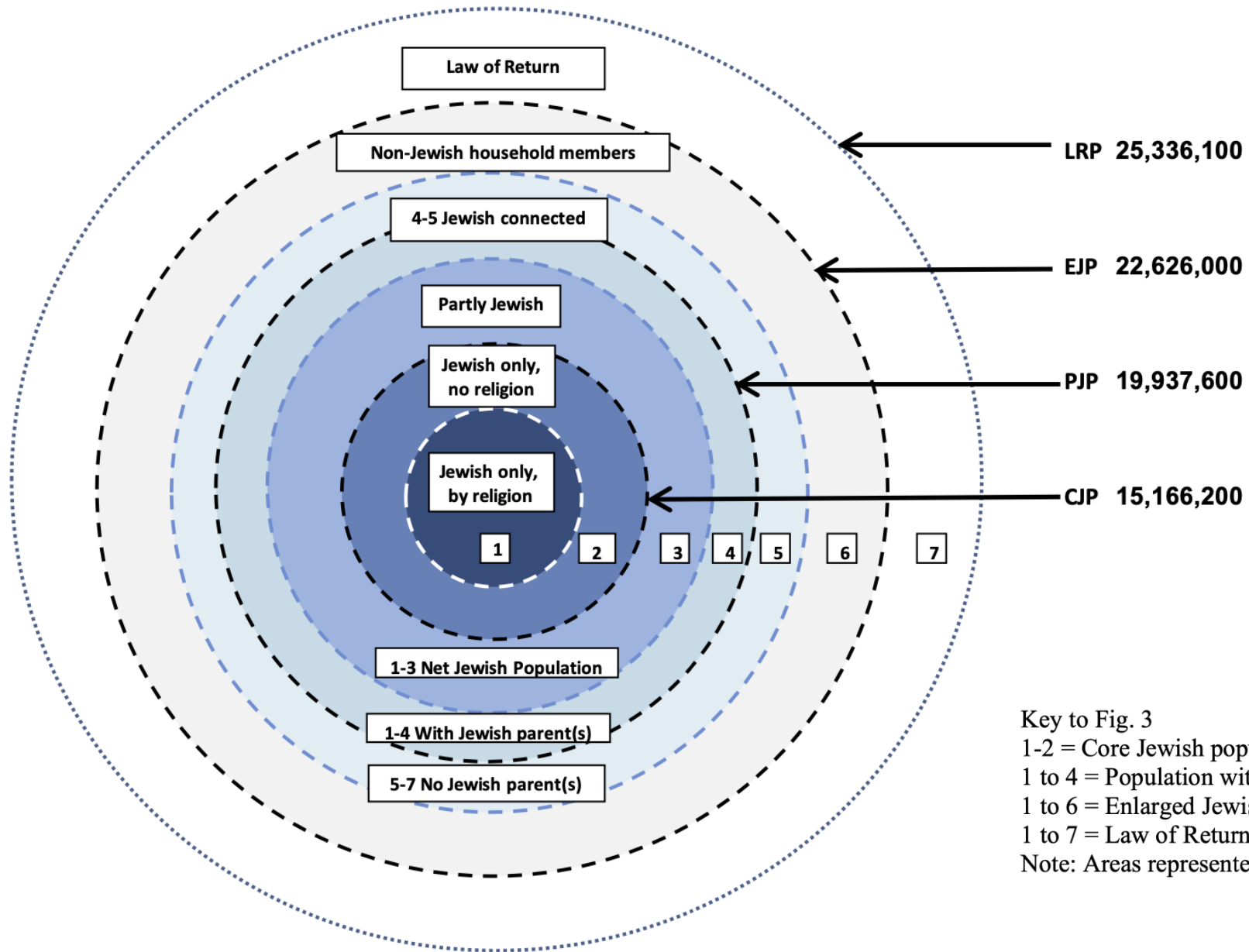


Fig. 2 Twenty largest core Jewish populations, 2021 – Revised data

Sergio DellaPergola. "World Jewish Population, 2021," in Arnold Dashefsky and Ira M. Sheskin. (Editors) *The American Jewish Year Book, 2021, Volume 121* (2021) (Cham, SUI: Springer) pp. 313-412.



Key to Fig. 3

1-2 = Core Jewish population (CJP)

1 to 4 = Population with Jewish parent(s) (PJP)

1 to 6 = Enlarged Jewish population (EJP)

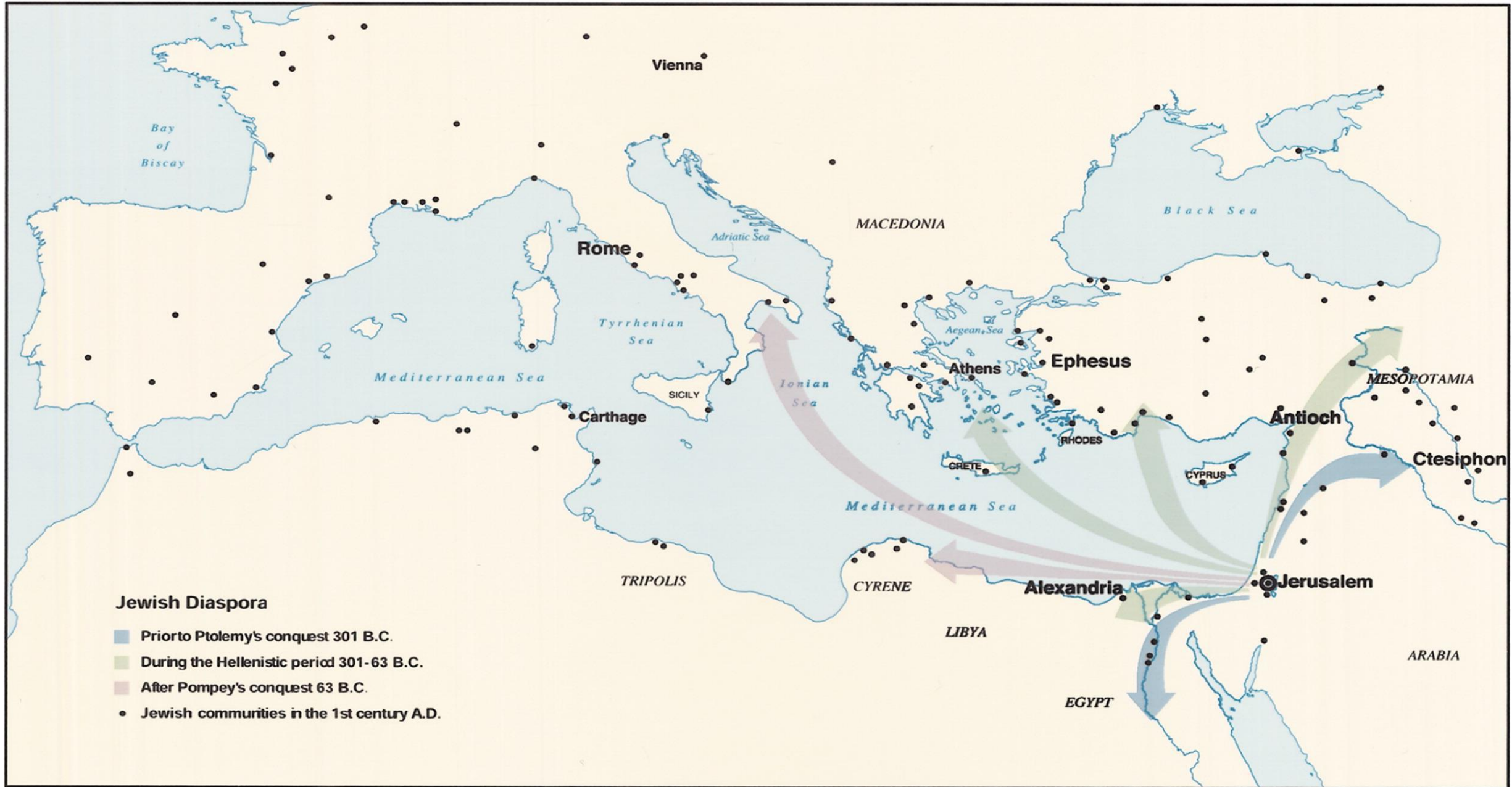
1 to 7 = Law of Return population (LRP)

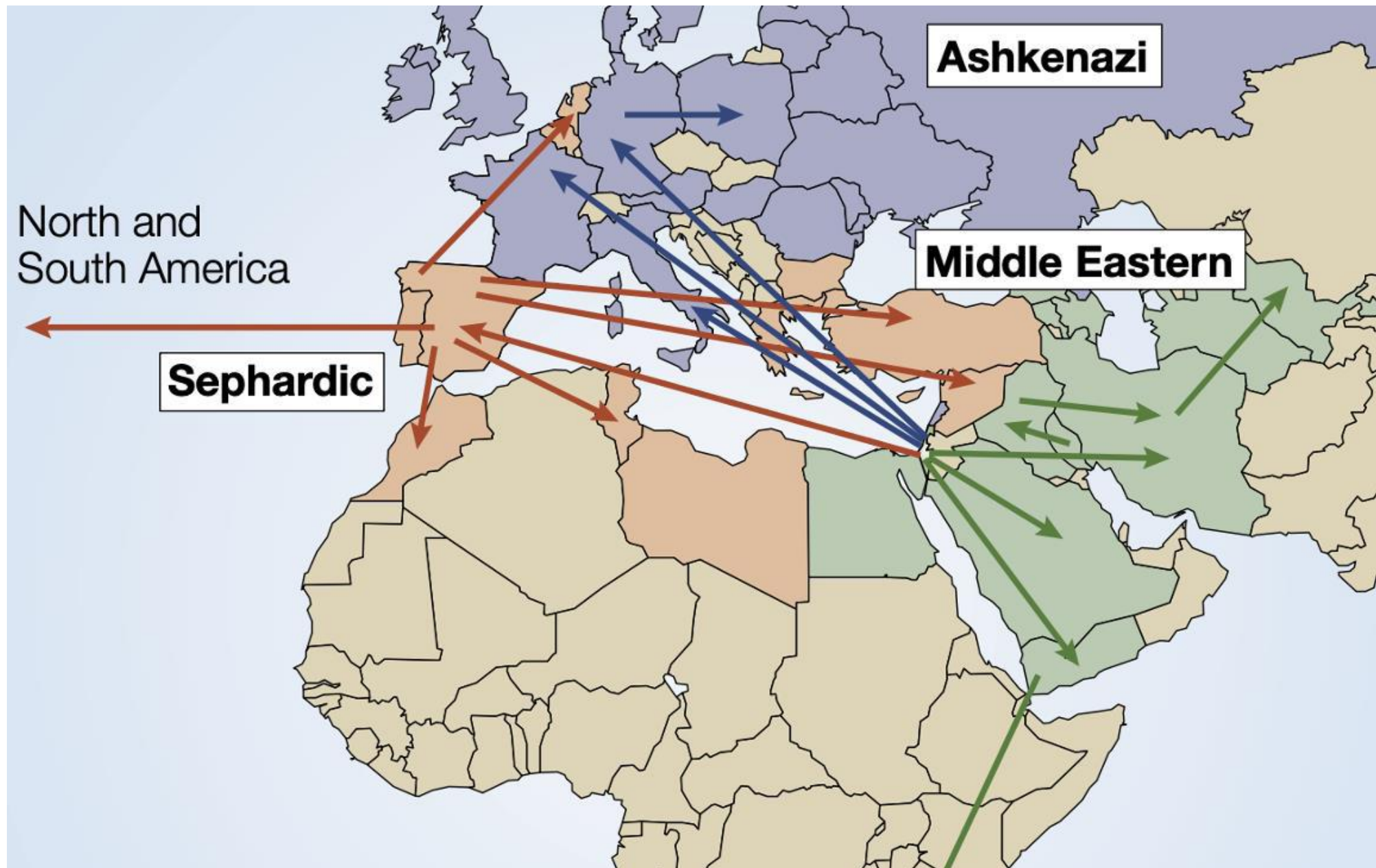
Note: Areas represented are not proportional to actual population sizes

Fig. 3 Configuring and defining contemporary Jewish populations, 2021 – Revised data (see key on next page)

Afstamming/ Ancestry: voorgeslacht, voorouders: drie manieren van onderzoek

- **Geografie, land van herkomst**
- Stamboomonderzoek
- Genetisch (DNA) onderzoek

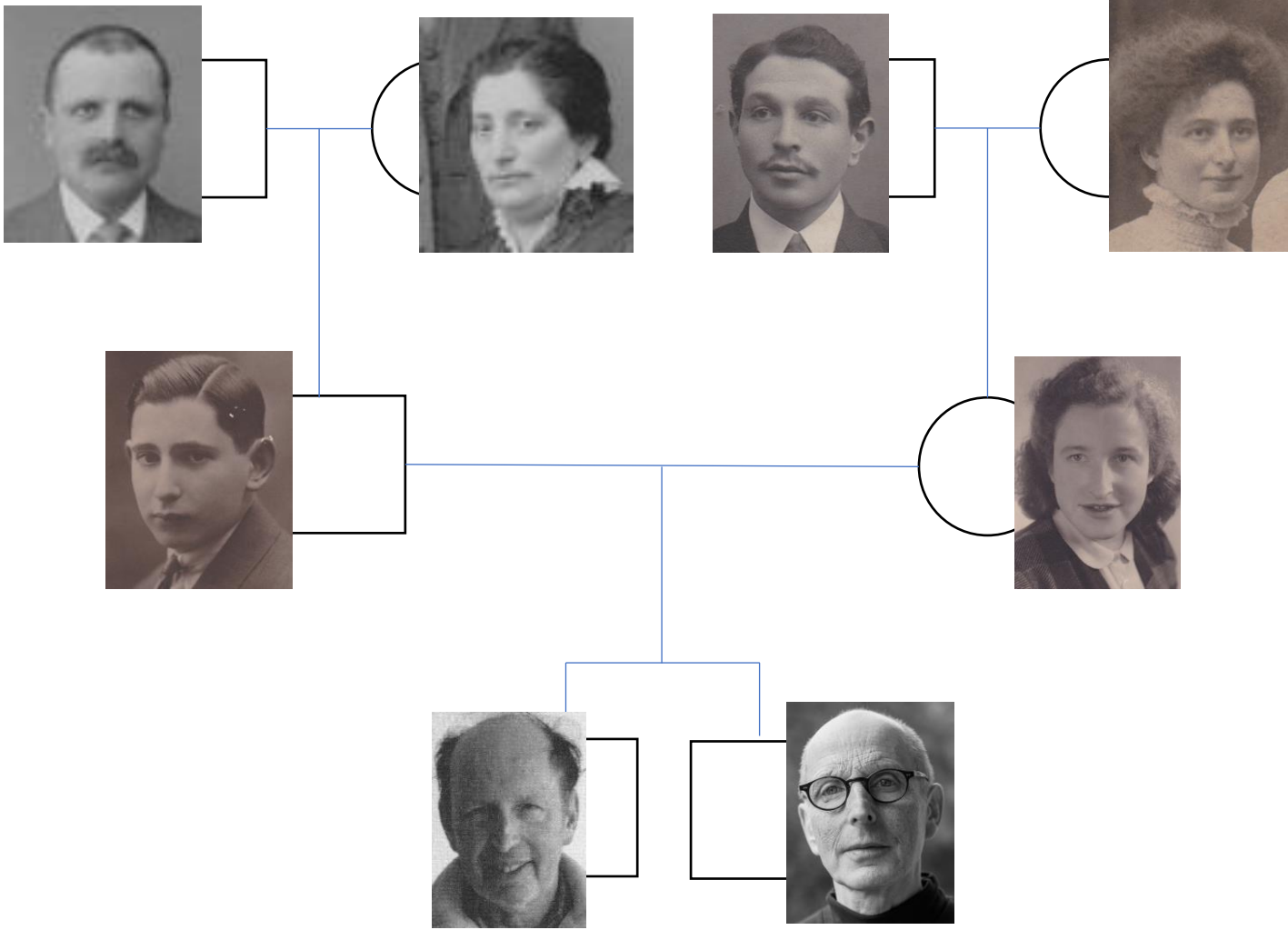




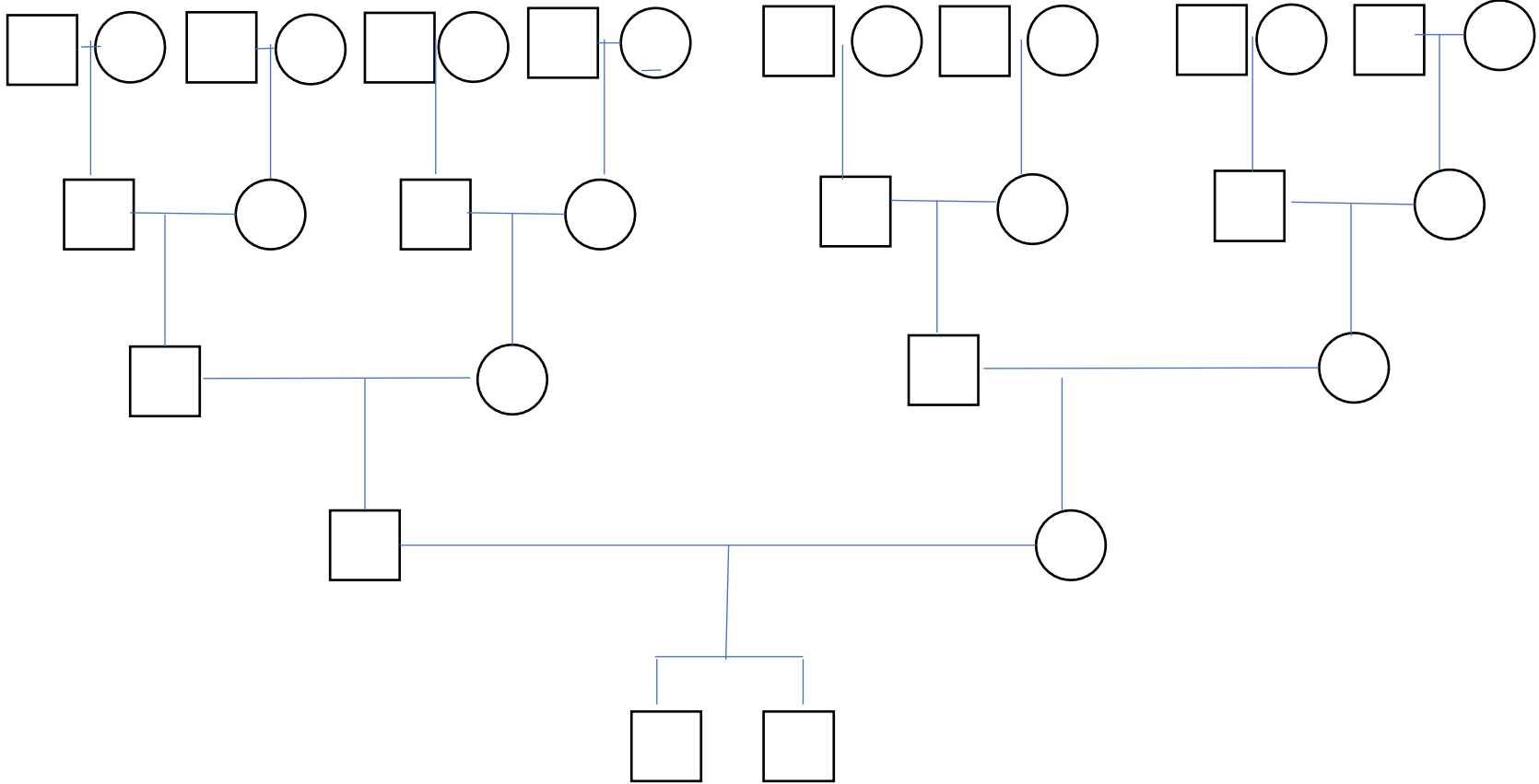
Afstamming/ Ancestry: voorgeslacht, voorouders: drie manieren van onderzoek

- Geografie, land van herkomst
- **Stamboomonderzoek**
- Genetisch (DNA) onderzoek

Afstamming: de stamboom



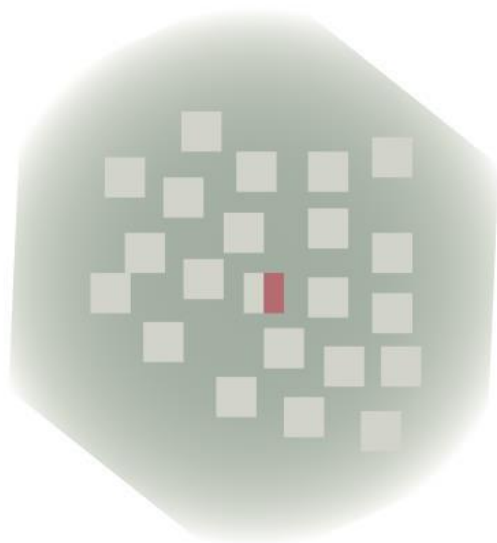
Afstamming: de stamboom



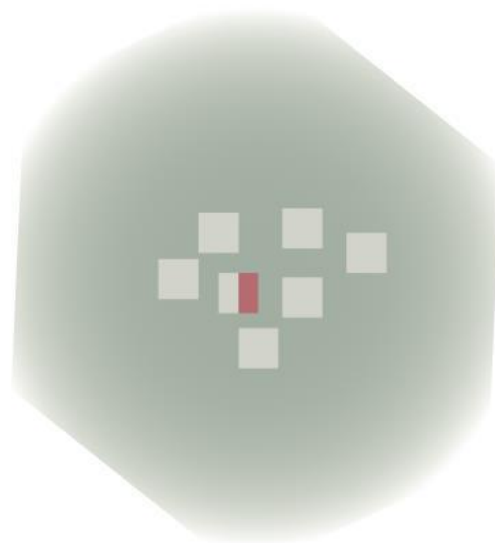
Afstamming/ Ancestry: voorgeslacht, voorouders: drie manieren van onderzoek

- Geografie, land van herkomst
- Stamboomonderzoek
- **Genetisch (DNA) onderzoek**

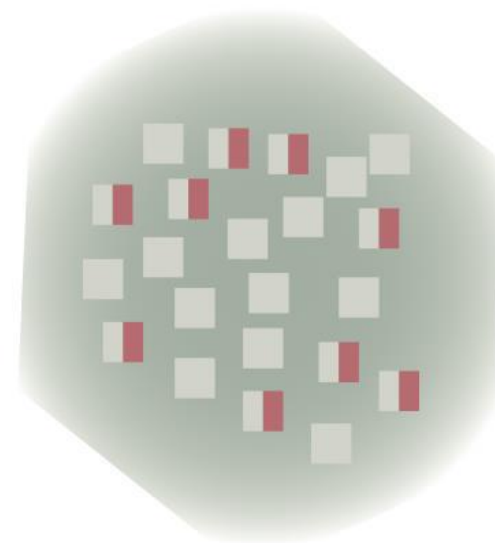
'Founder' (voorouder) effect



Oorspronkelijke
bevolkingsgroep

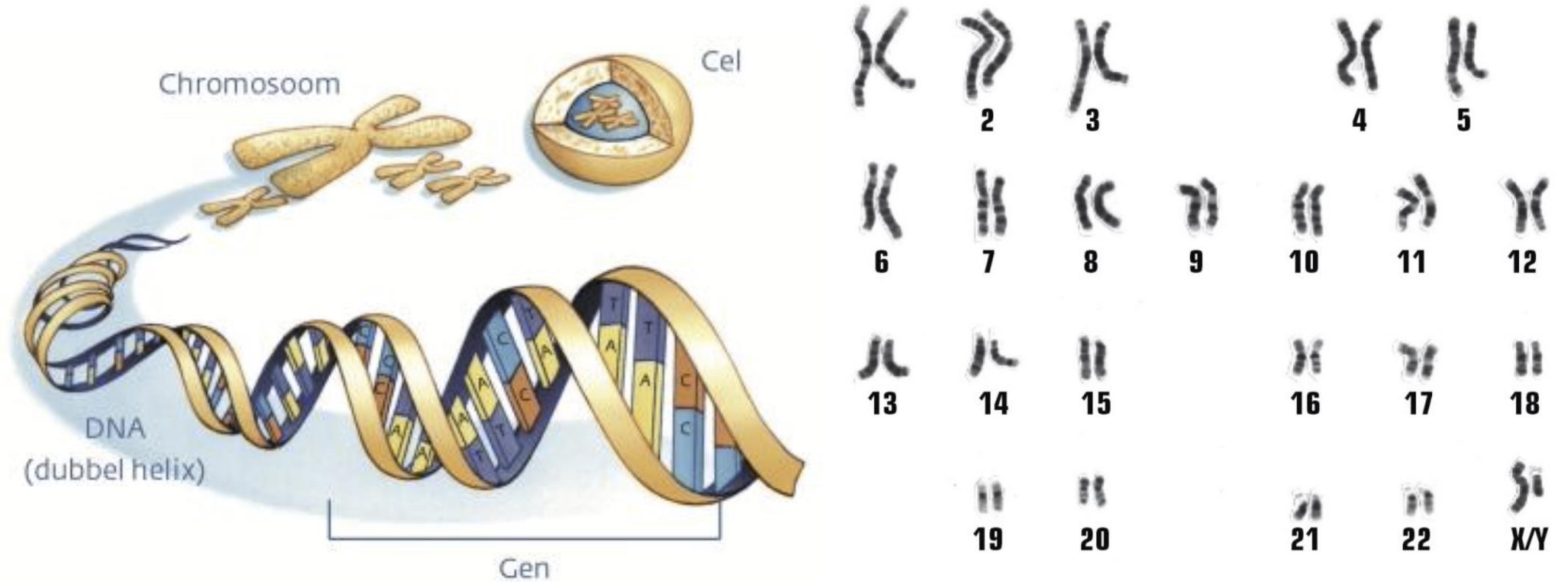


De groep wordt kleiner/
migreert/ leeft geïsoleerd

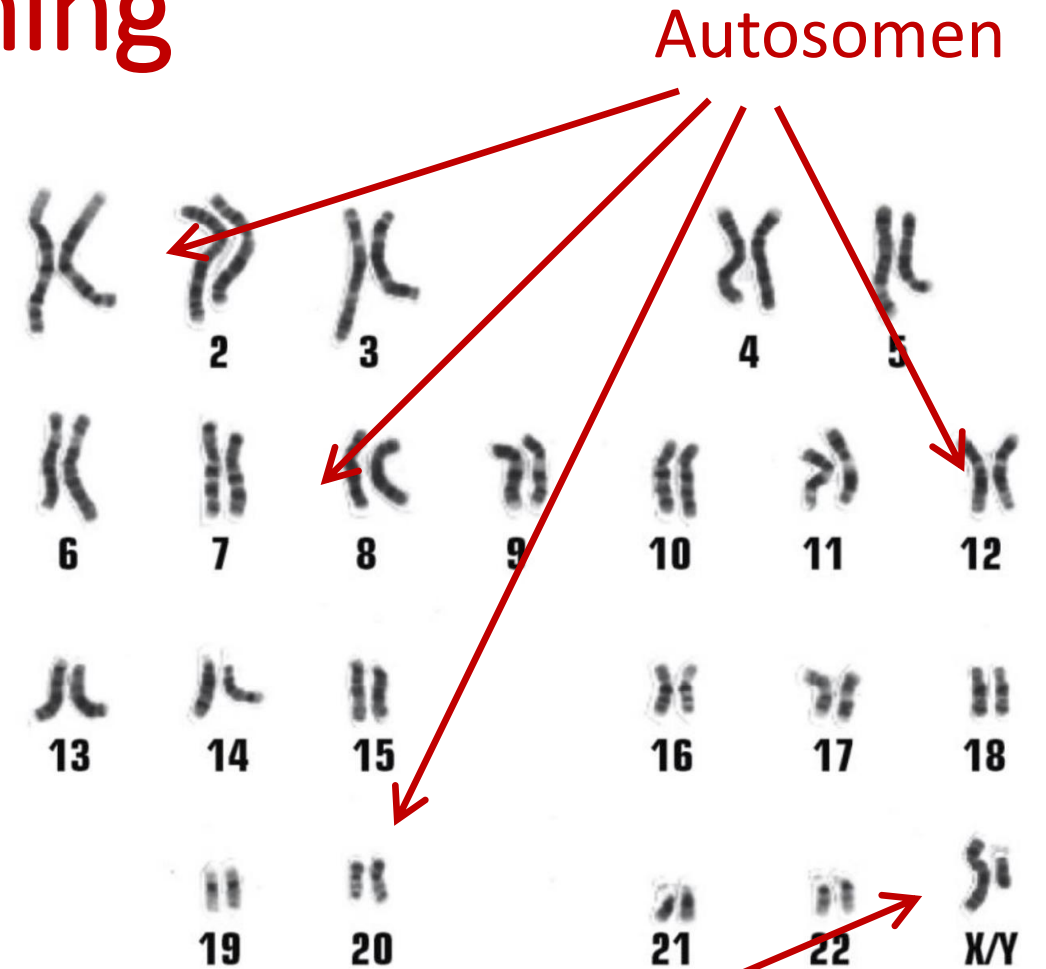
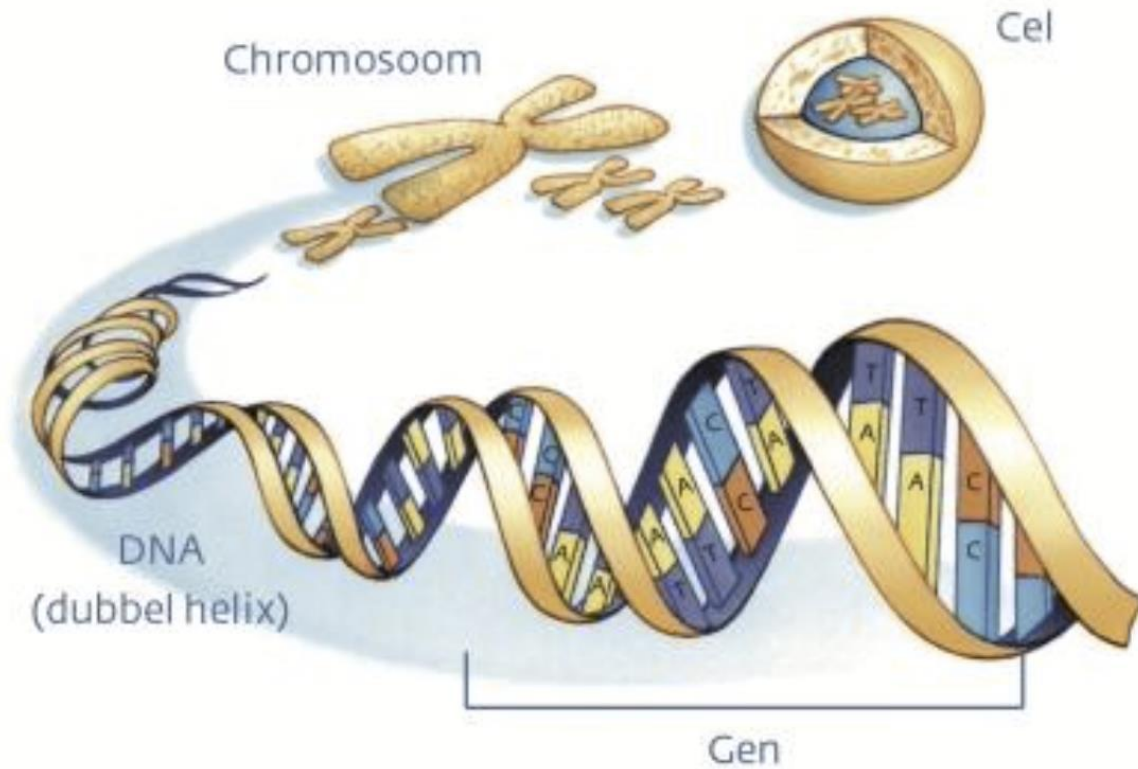


Vele generaties later

Overerving en afstamming

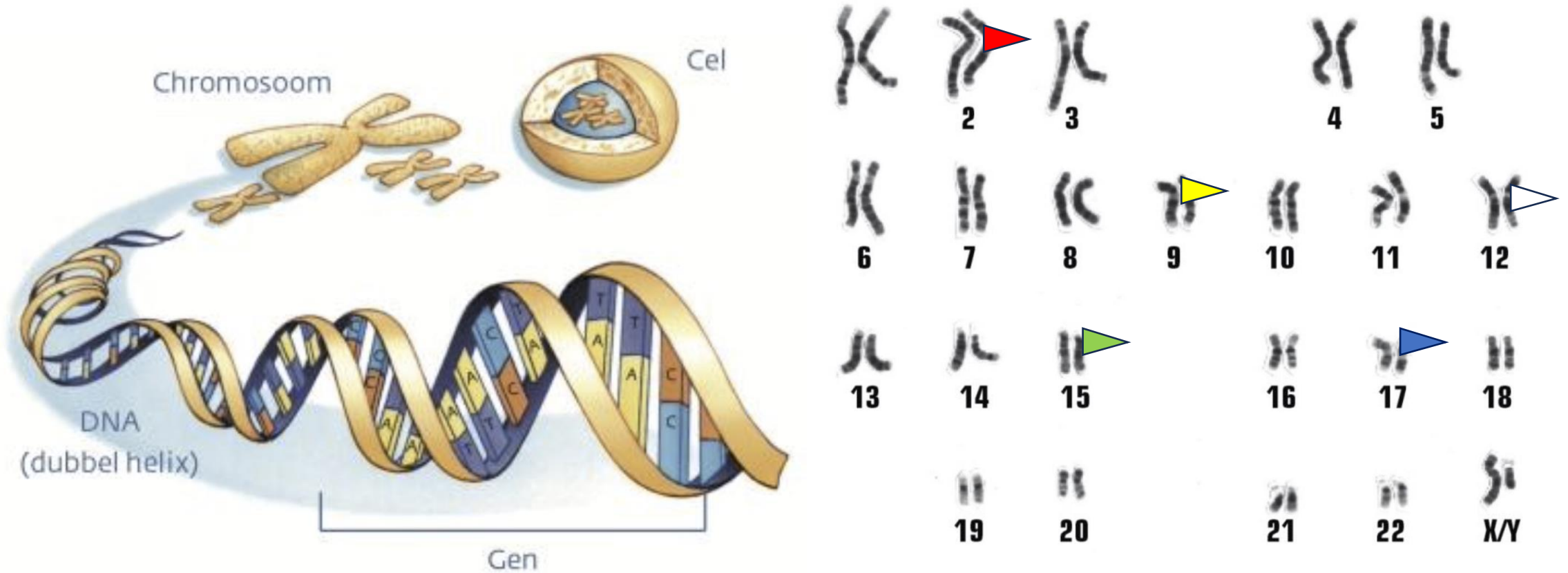


Overerving en afstamming

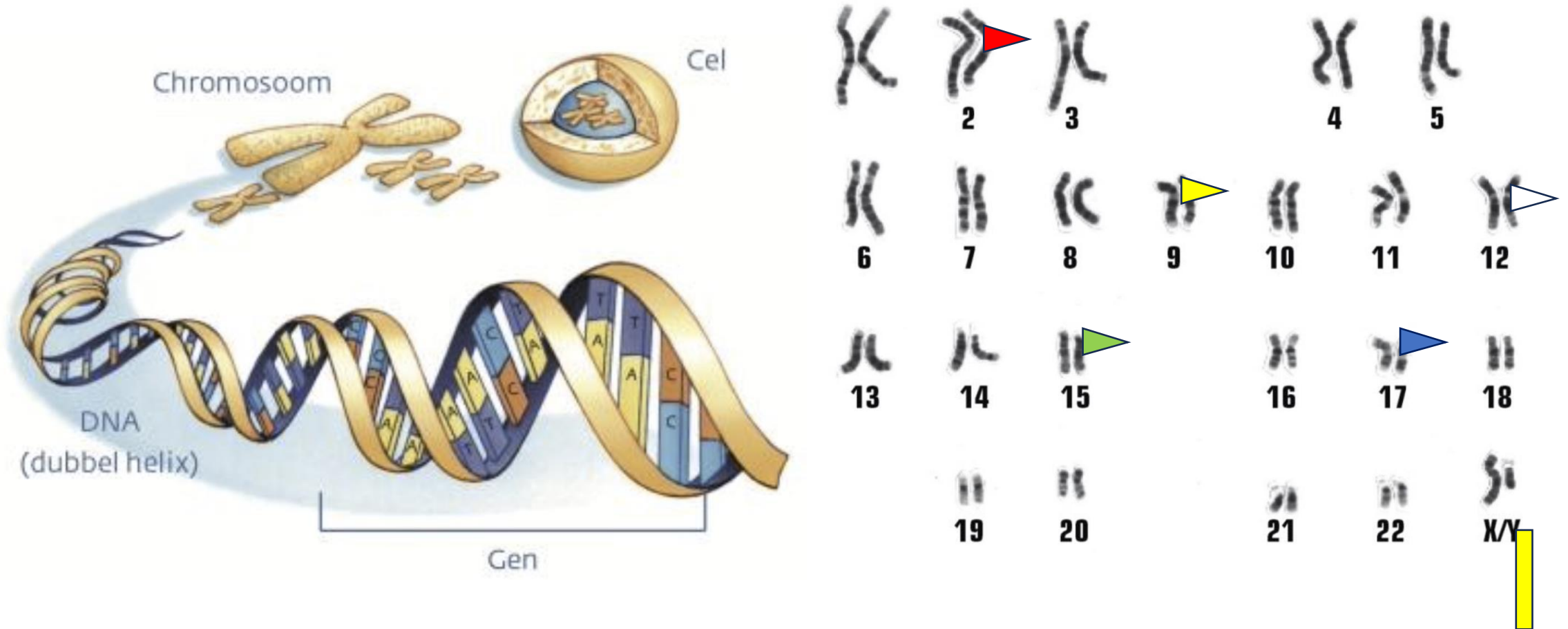


X en Y chromosoom

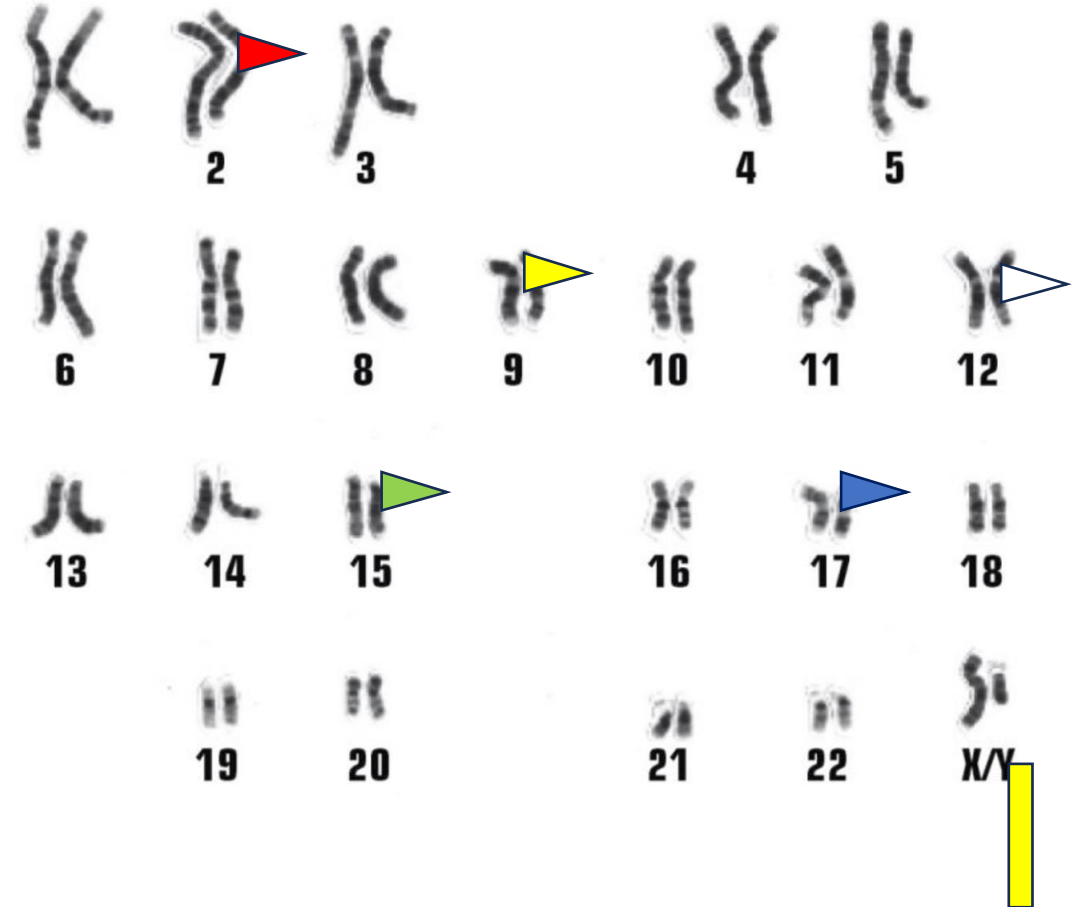
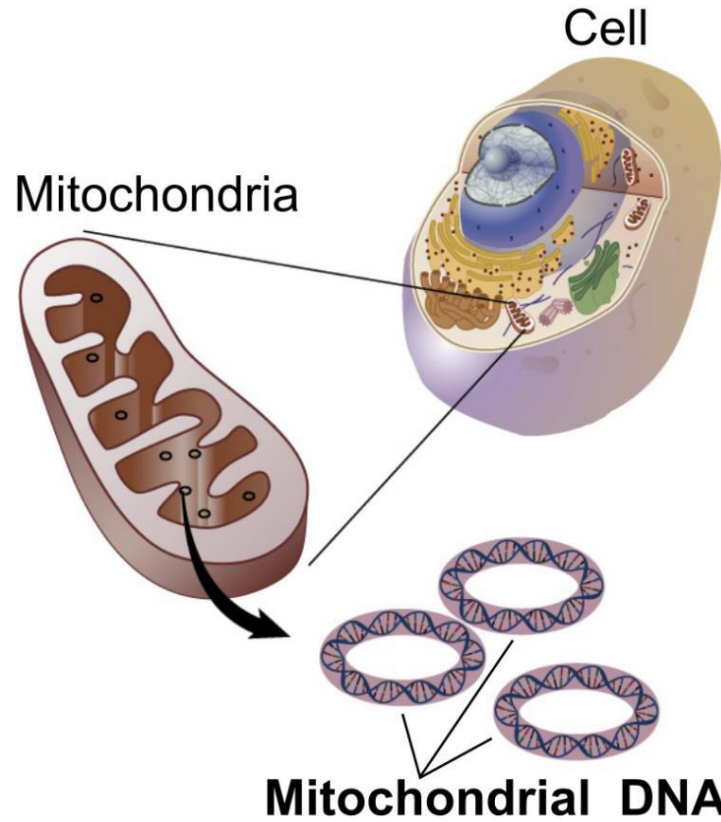
Overerving en afstamming

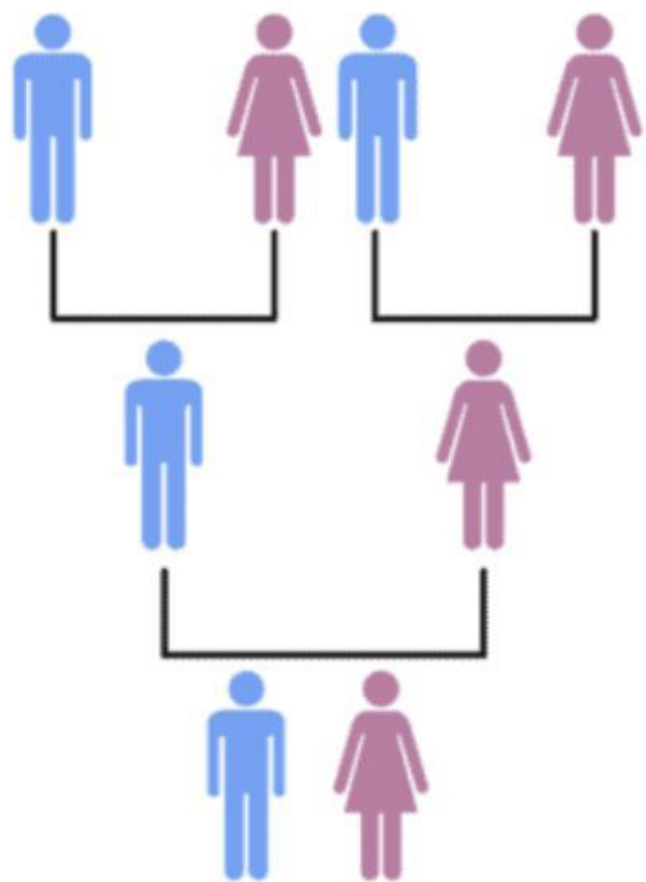


Overerving en afstamming

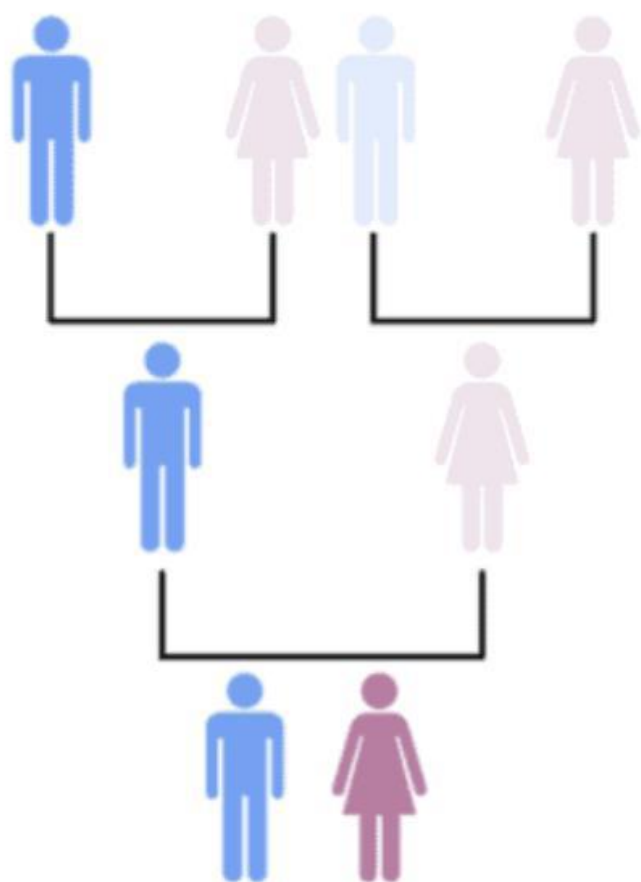


Overerving en afstamming

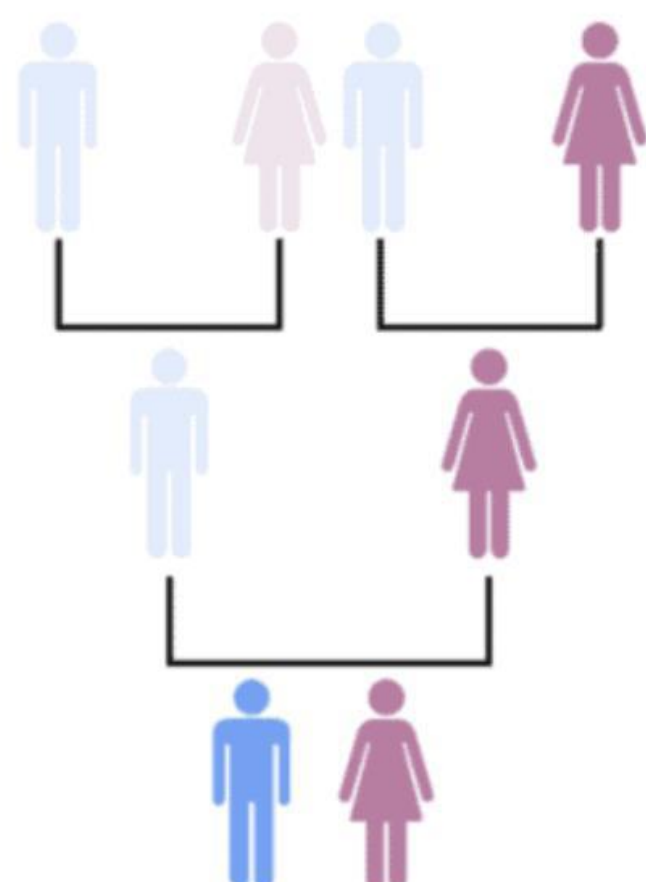




Autosomal DNA



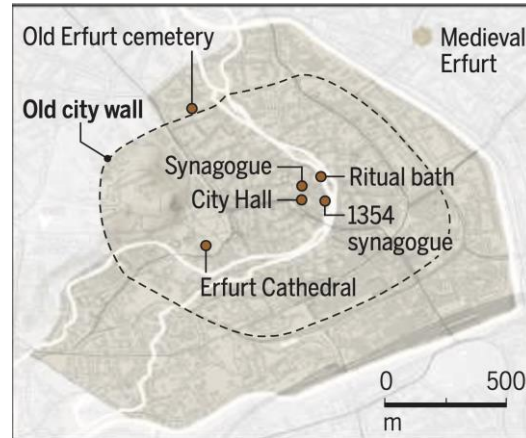
Y-DNA



mtDNA

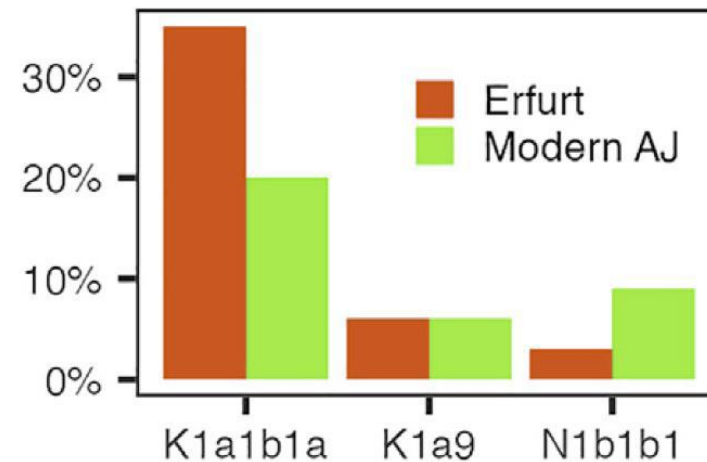
Genome-wide data from medieval German Jews show that the Ashkenazi founder event pre-dated the 14th century

Waldman et al., 2022, Cell 185, 4703–4716



An Orthodox rabbi approved plans to sample loose teeth, but not bones, from Jewish graves.

Founder mtDNA



Genome-wide data from medieval German Jews show that the Ashkenazi founder event pre-dated the 14th century

Waldman et al., 2022, Cell 185, 4703–4716

Genetische markers tonen aan, dat huidige Asjkenazische Joden afstammen van een kleine groep 'founders'

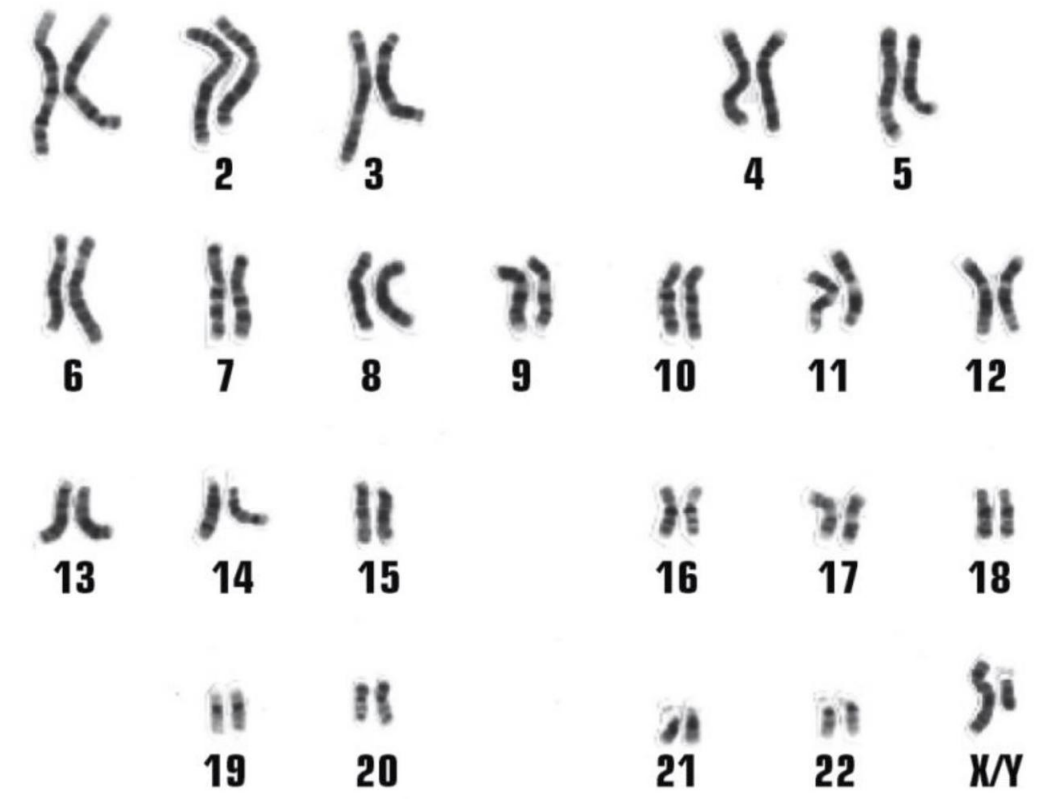
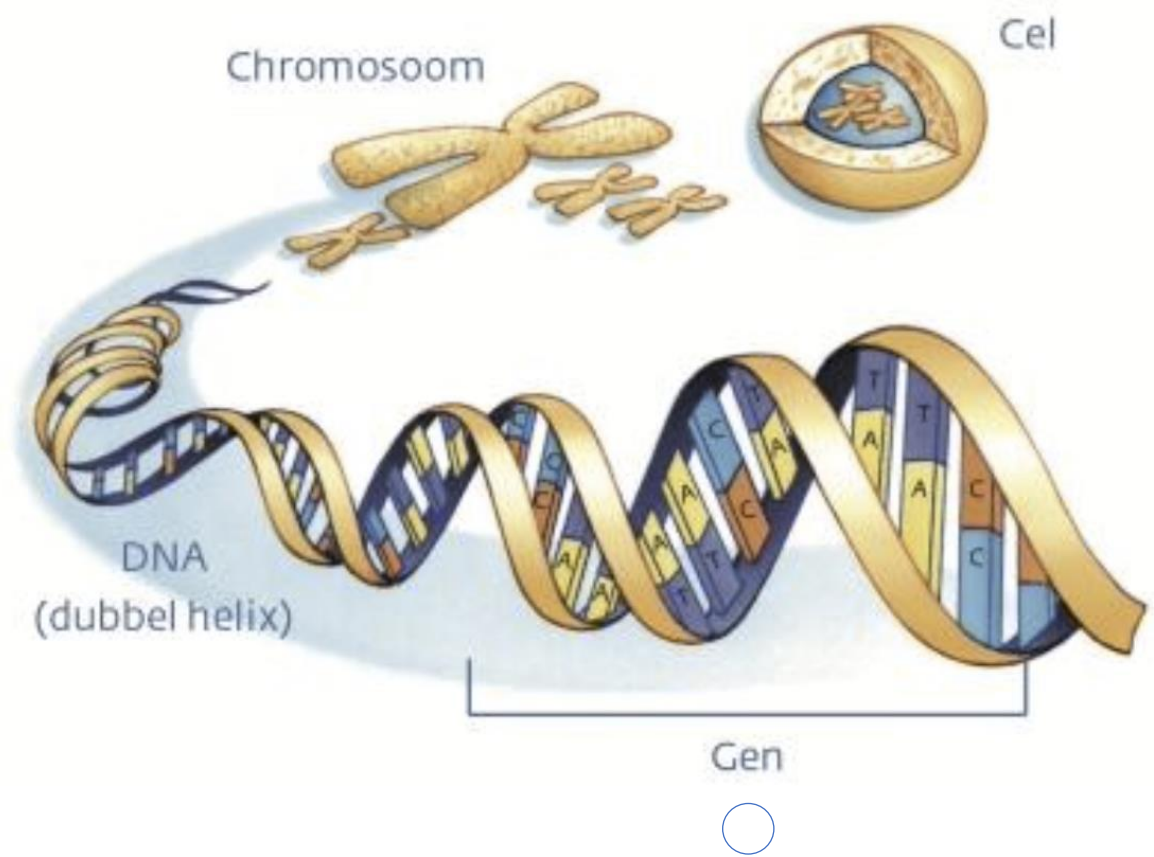
Asjkenazisch-Joodse afstamming is dus gebaseerd op:

- Geografie, land van herkomst
- Stamboomonderzoek
- Genetisch (DNA) onderzoek

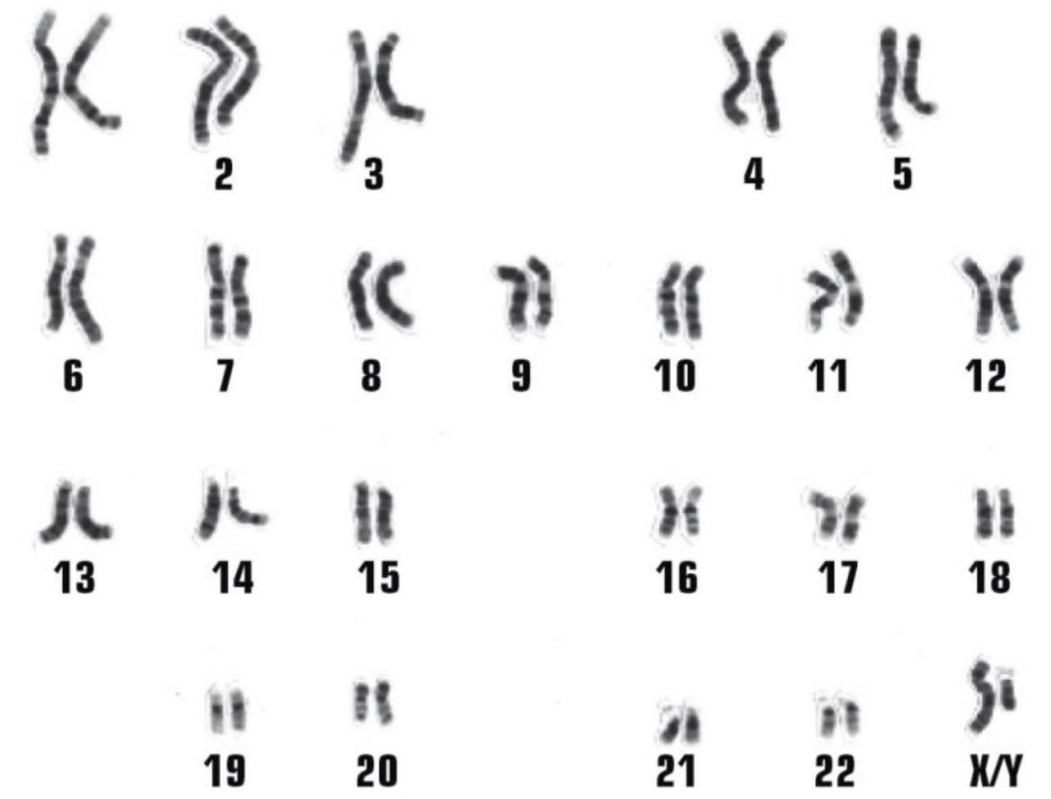
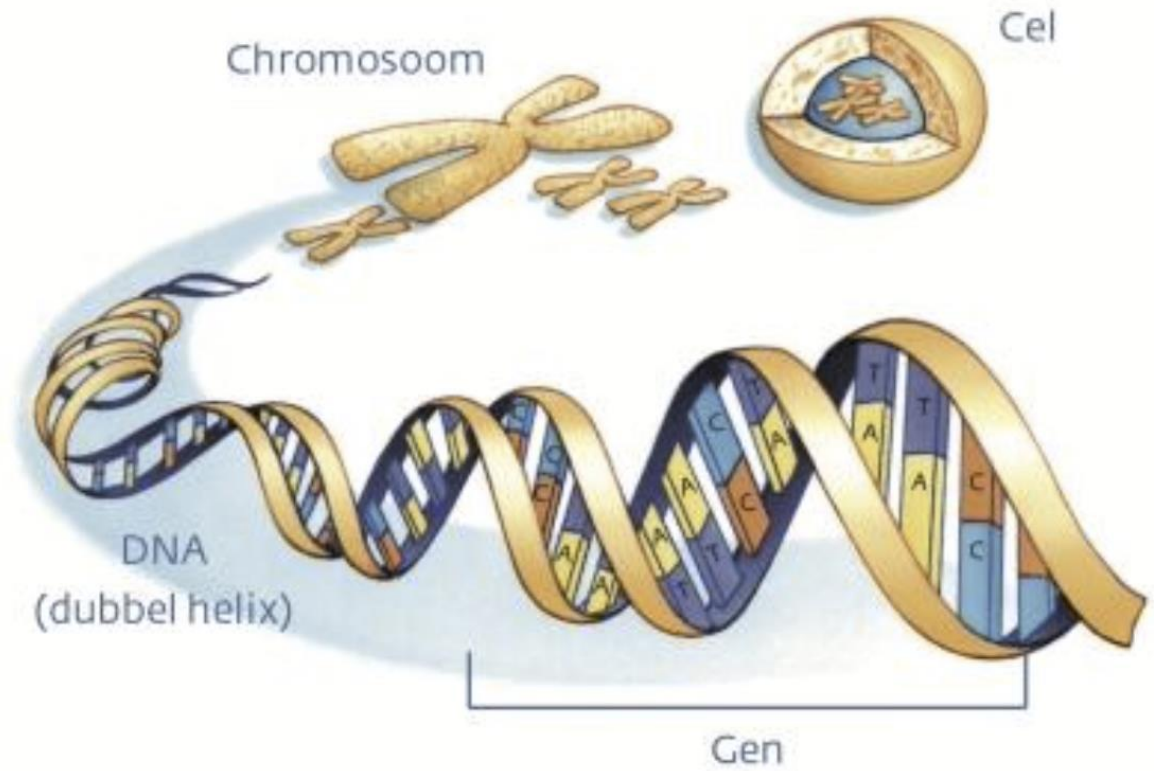
Drie onderwerpen

- Wat is Joodse afkomst?
- **Erfelijke aanleg voor ziekte bij Joden**
- Wat kunnen we ermee?

Overerving en ziekte

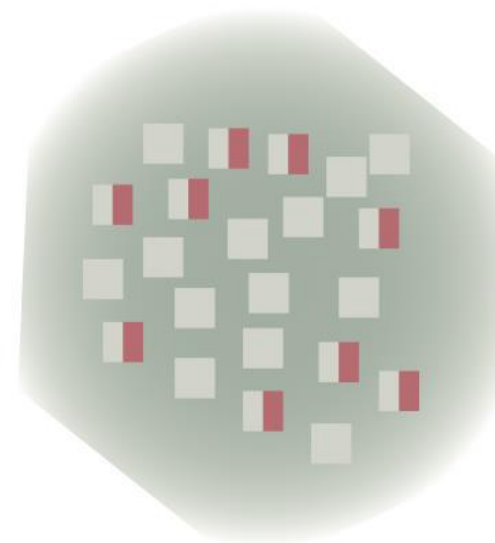
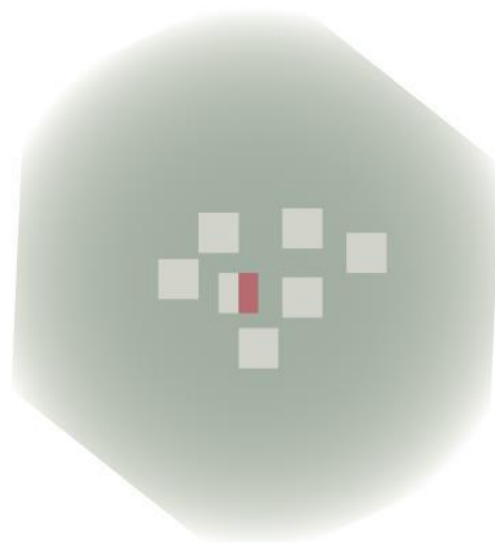
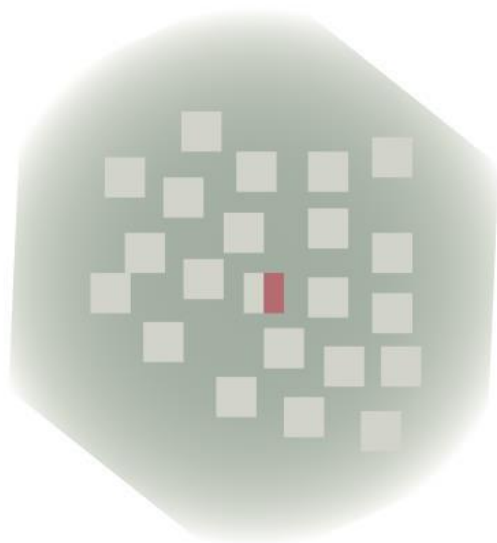


Overerving en ziekte



● mutatie in het gen

'Founder' (voorouder) effect

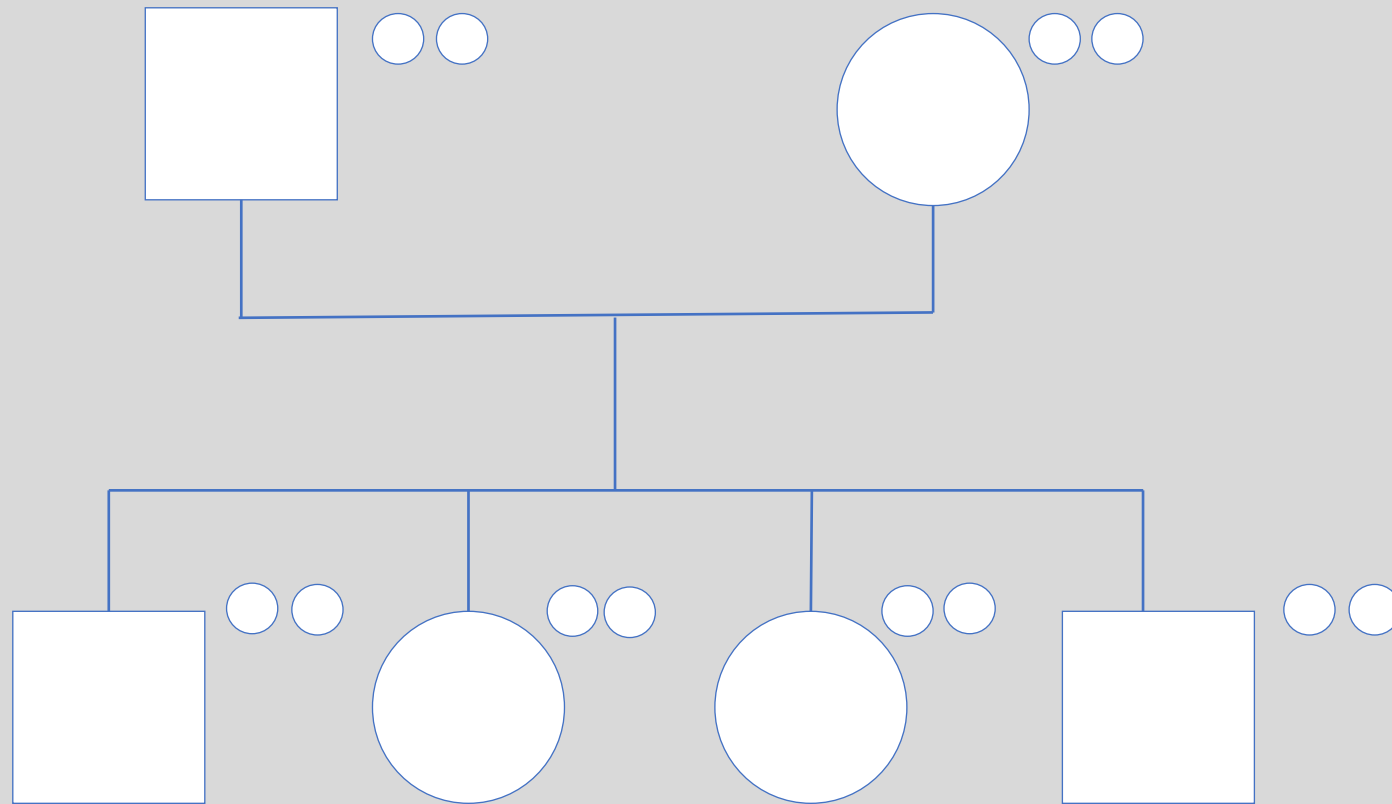


Oorspronkelijke
bevolkingsgroep

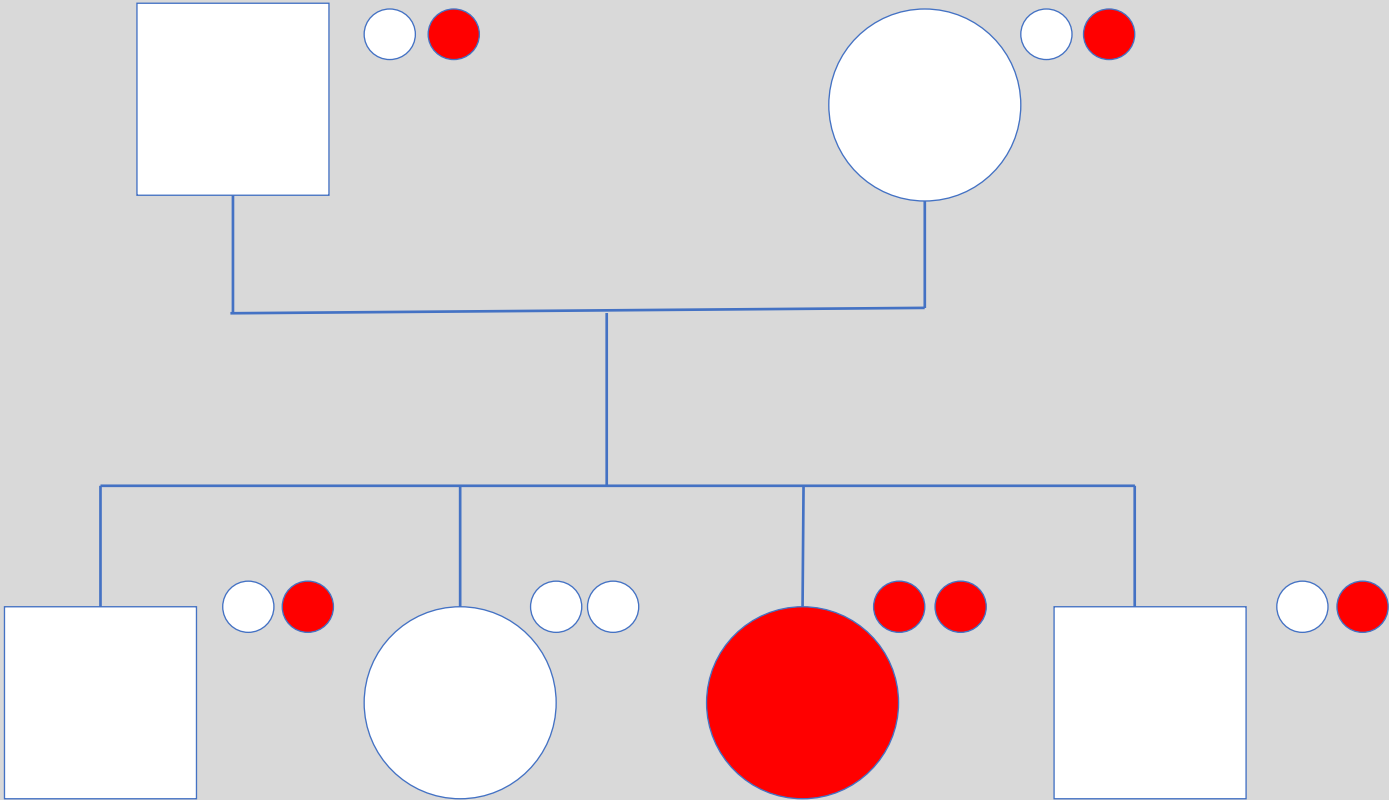
De groep wordt kleiner/
migreert/ leeft geïsoleerd

Vele generaties later

Overerving en ziekte



Autosomaal recessief



What couples should know about how **genetics** can affect their baby



Bernhard
Biografie bevestigt
oude beschuldigingen

Hackathon
Google geeft techno-
pubers chips en cola

Anne
Vooral voor het
grote publiek

Europa
Niet zo anti-Israël
als men denkt

NIW 33
NIEUW ISRAELIETISCH WEEKBLAD

16 mei 2014 • 16 ljar 5774 • Jaargang 149
Begin sjabbat 20.00 uur • Einde sjabbat 22.25 uur



Willen wij ons laten testen?

Onderzoek wil meningen
van asjkenazische Joden over
dragerschapstesten peilen



Dragerschapstesten

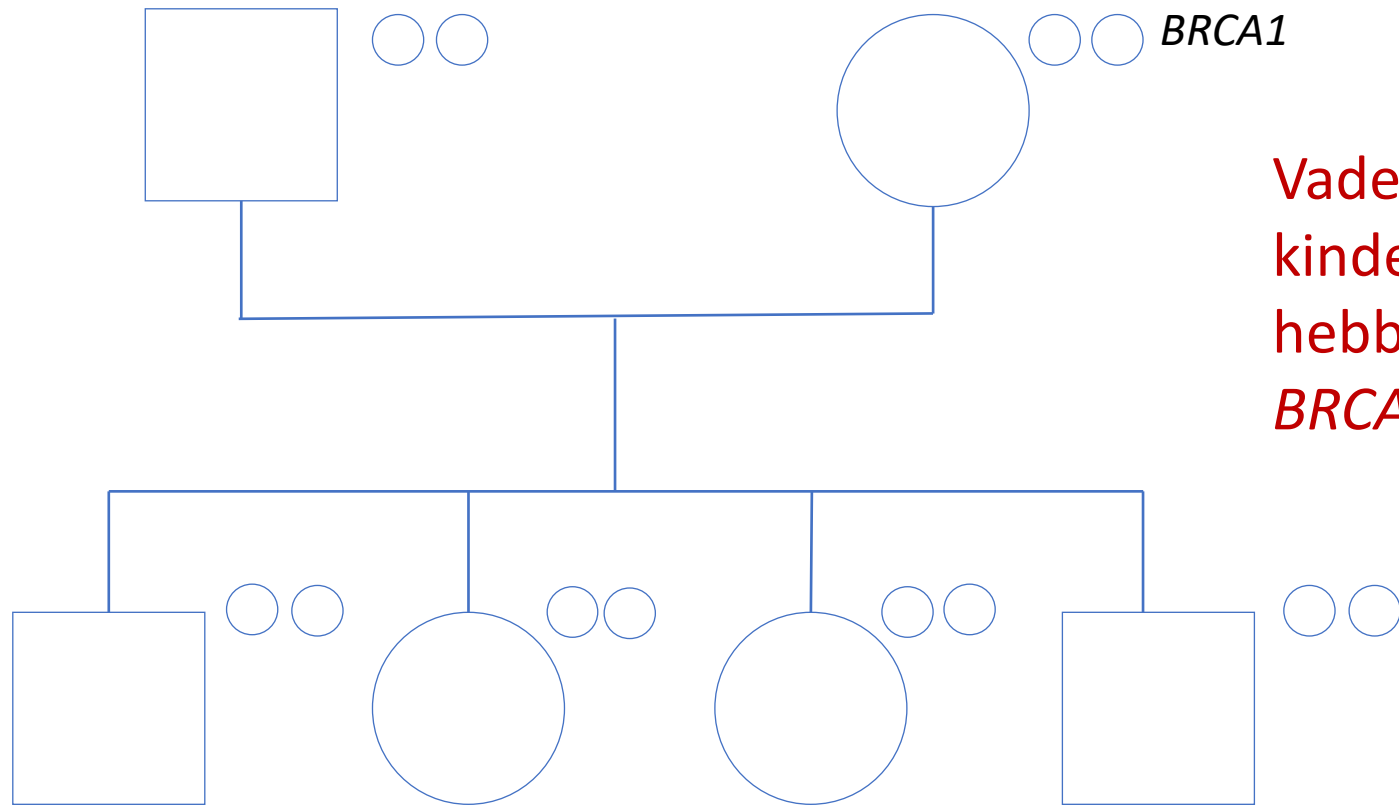


Voor een aantal groepen mensen geldt een hogere kans dan 1 op 150 om beide drager te zijn van dezelfde ziekte.

Dit geldt voor:

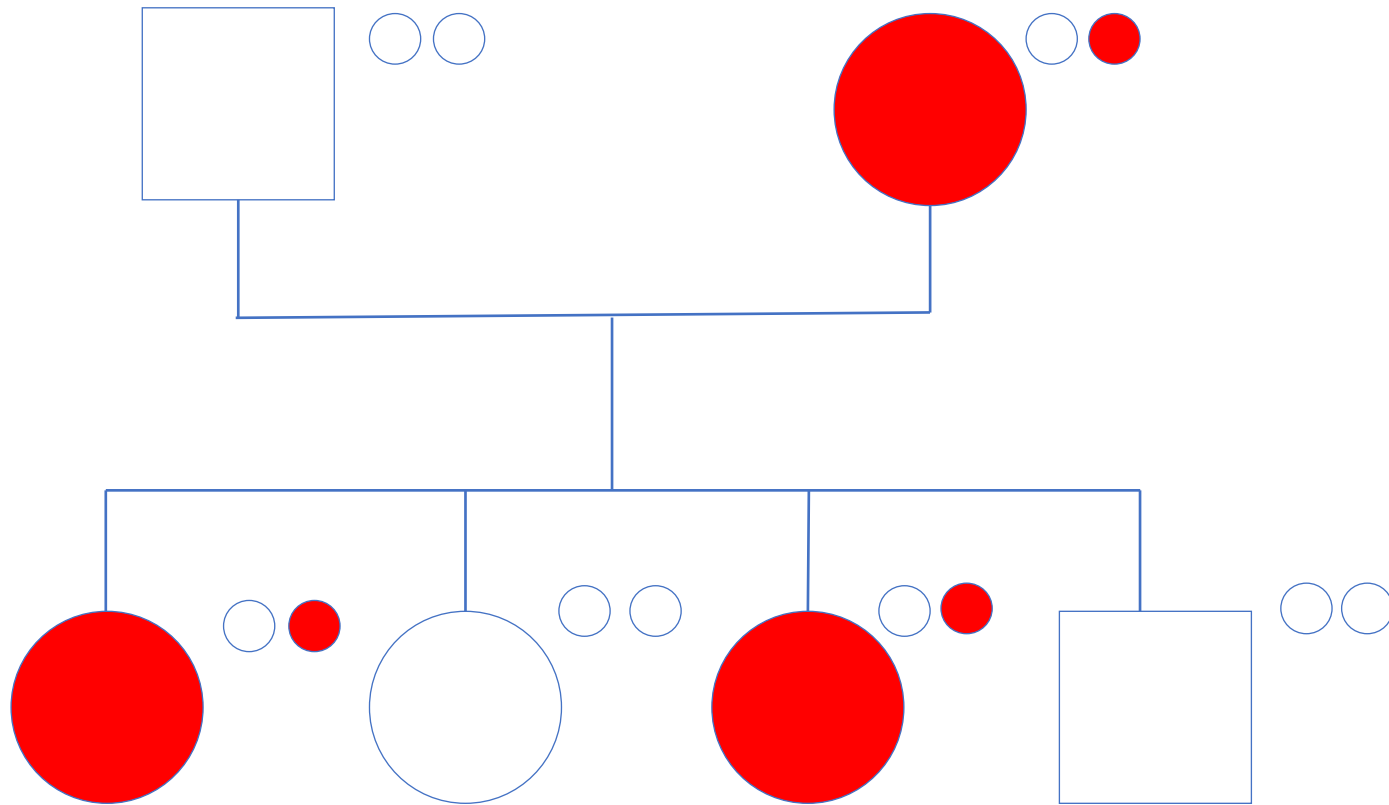
- Mensen uit bepaalde bevolkingsgroepen waarin sommige ziekten vaker voorkomen, zoals de ziekten die vaker voorkomen bij mensen van oorspronkelijk Volendamse, Ashkenazi Joodse en Afrikaanse (Surinaamse/ Antilliaanse) of Mediterrane afkomst;
- Mensen die een relatie hebben met een familielid (bijvoorbeeld neef-nicht relatie);
- Mensen met één van deze 50 ziekten (of dragerschap) in de familie.

Overerving en ziekte



Vader, moeder en
kinderen
hebben twee normale
BRCA1-genen

Autosomaal dominante overerving bij *BRCA1*/*BRCA2* mutaties



Overerving en ziekte: *BRCA1* en *BRCA2*

- De *BRCA1*- en *BRCA2*-genen coderen voor eiwitten, die beschermen tegen borst- en eierstokkanker
- Bij een mutatie in het *BRCA1*- of het *BRCA2*-gen is er een hoge kans op borst- en eierstokkanker
- Het overervingspatroon is autosomaal dominant: de drager van de mutatie heeft een hoge kans op ziekte

Overerving en ziekte: *BRCA1* en *BRCA2*

- De *BRCA1*- en *BRCA2*-genen coderen voor eiwitten, die beschermen tegen borst- en eierstokkanker
- Bij een mutatie in het *BRCA1*- of het *BRCA2*-gen is er een hoge kans op borst- en eierstokkanker
- Het overervingspatroon is autosomaal dominant: de drager van de mutatie heeft een hoge kans op ziekte
- In de AJ bevolkingsgroep komen 3 *BRCA* 'founder' mutaties frequent voor



Increased prevalence of the founder *BRCA1* c.5309G>T and recurrent *BRCA2* c.1310_1313delAAGA mutations in breast cancer families from Northern region of Morocco: evidence of geographical specificity and high relevance for genetic counseling

Clinical Benefits of Olaparib in Mexican Ovarian Cancer Patients With Founder Mutation *BRCA1*-Del ex9-12

Strong founder effect for *BRCA1* c.3629_3630delAG pathogenic variant in Chechen patients with breast or ovarian cancer

New Insights Into c.815_824dup Pathogenic Variant of *BRCA1* in Inherited Breast Cancer: A Founder Mutation of West African Origin

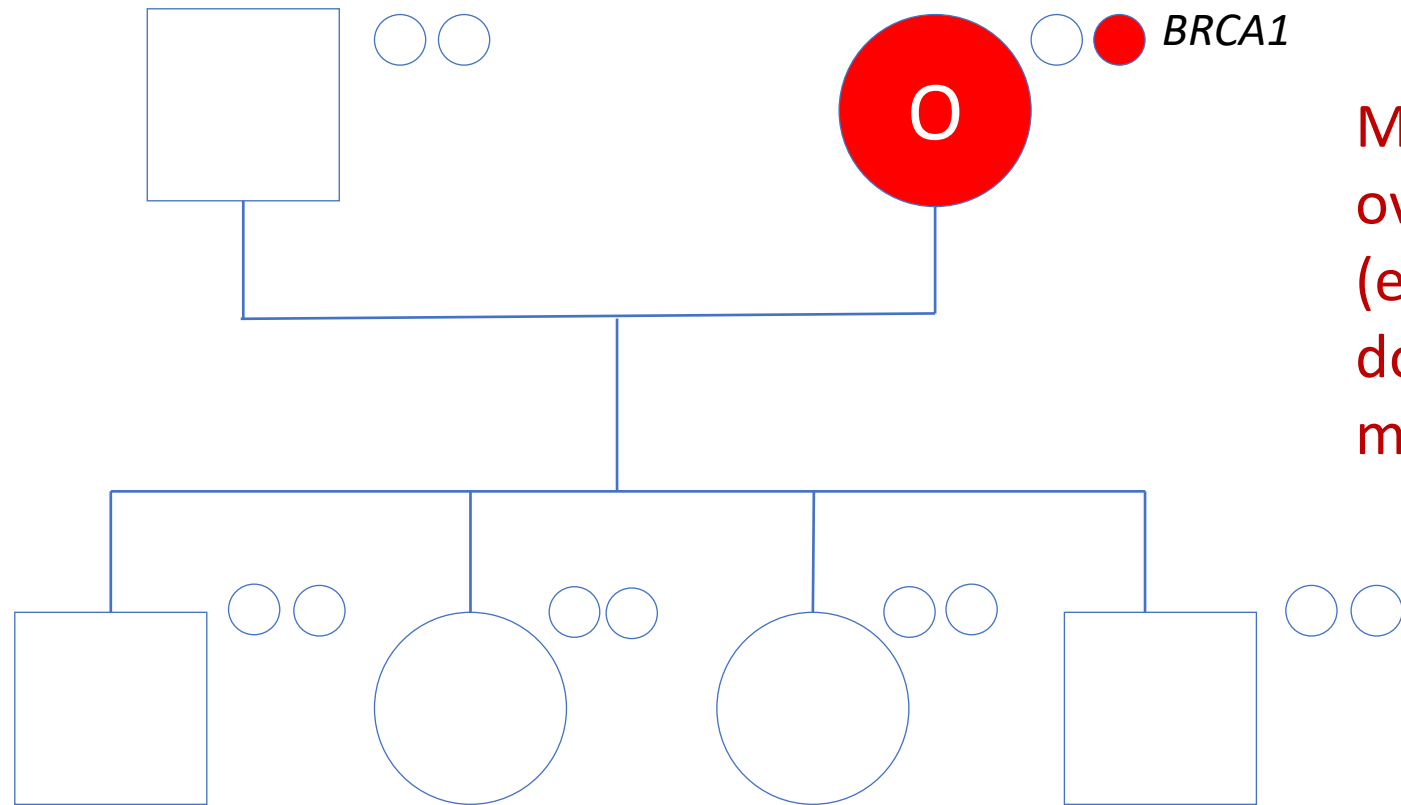
Founder *BRCA1* mutations in Nepalese population

Why is Ancestry Important?



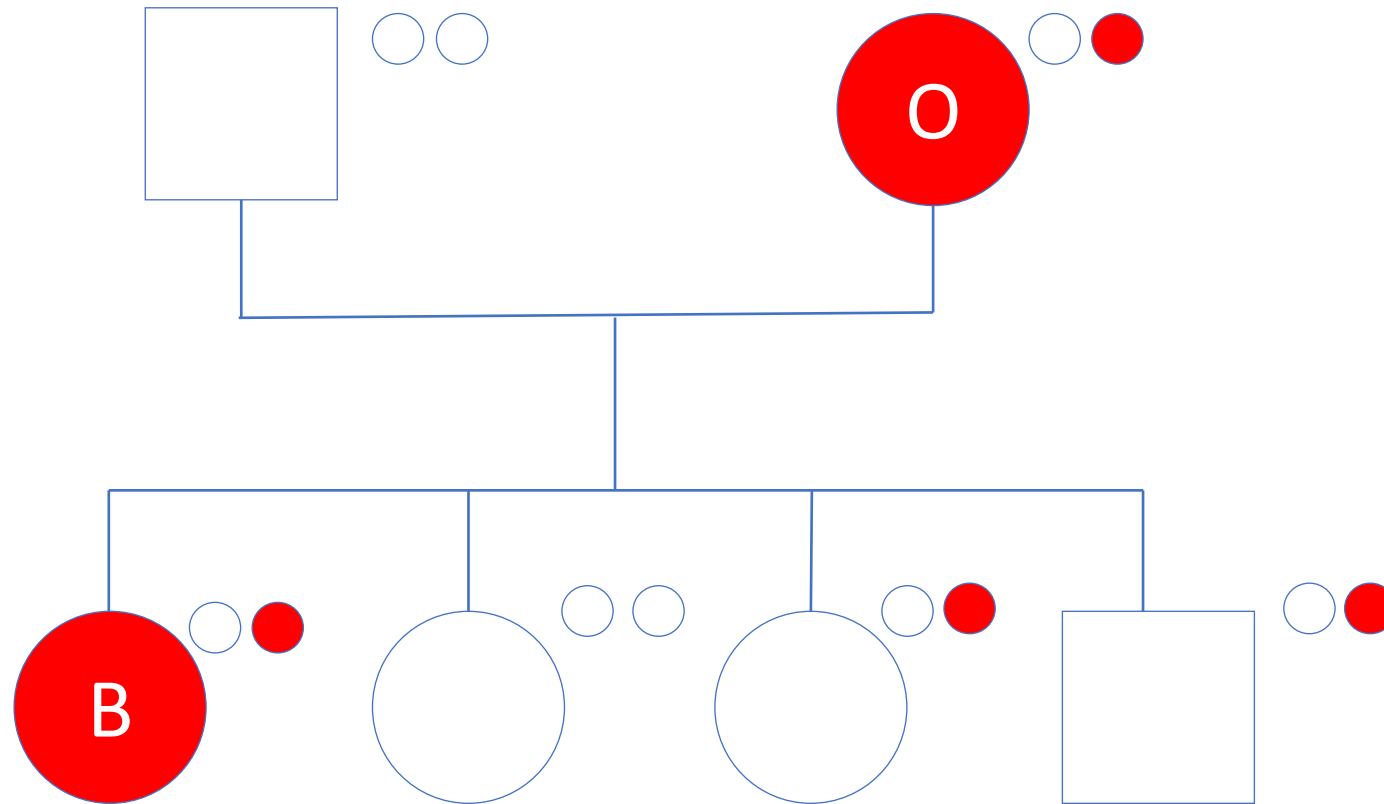
Specific mutations are more prevalent among people of similar ethnic backgrounds.

Overerving en ziekte

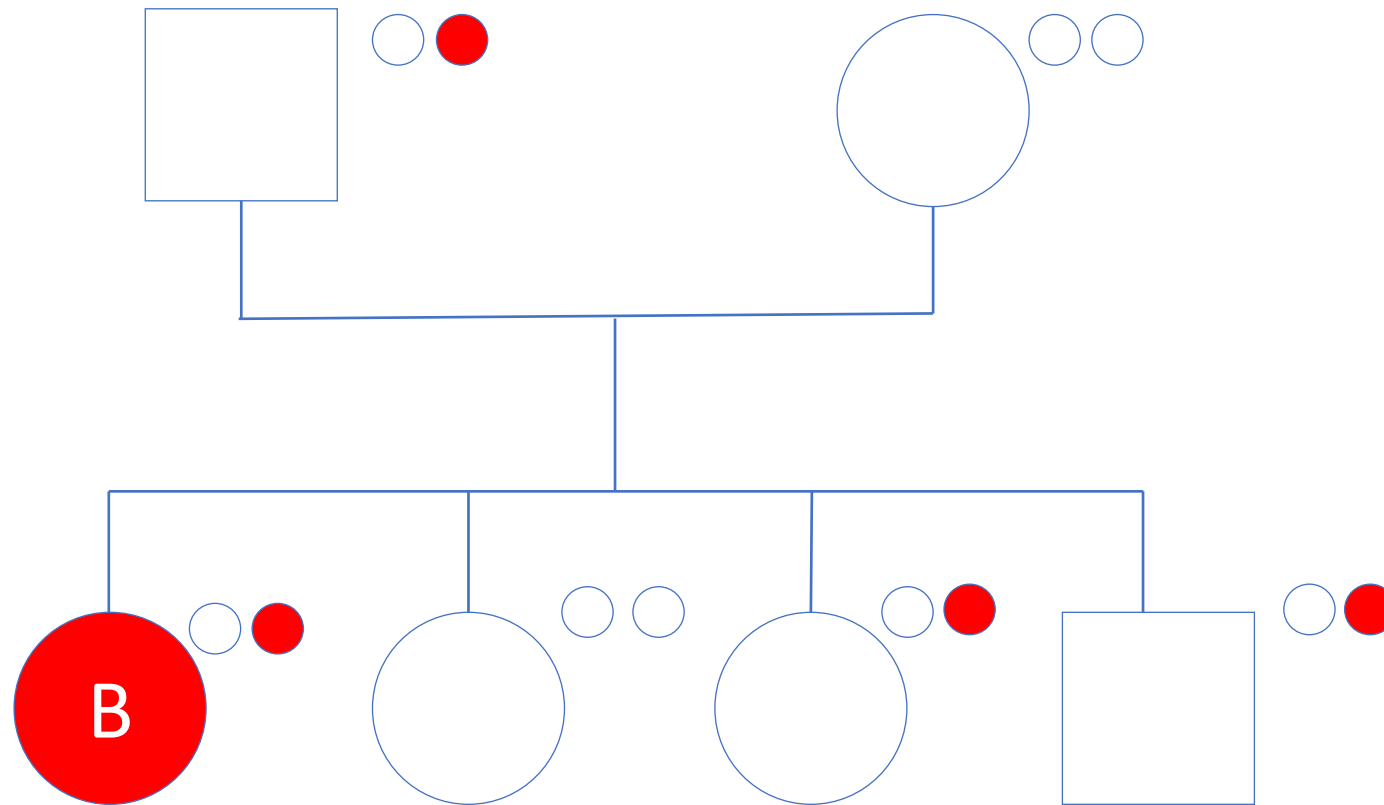


Moeder heeft
ovariumkanker
(eierstokkanker)
door een *BRCA1*
mutatie

Erfelijke aanleg voor borst- en ovarium- (eierstok-) kanker: in deze familie door een *BRCA1*-mutatie



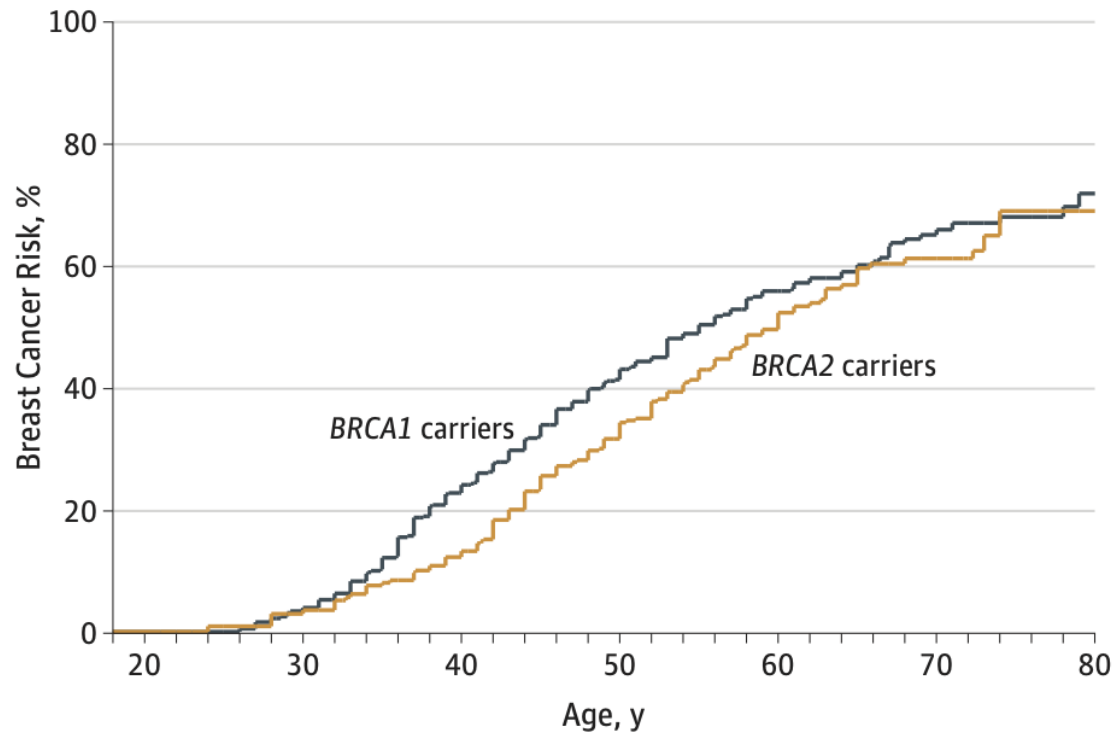
Erfelijke aanleg voor borst- en ovarium- (eierstok-) kanker: in deze andere familie door een *BRCA1*-mutatie



Het risico op borstkanker en op eierstokkanker voor draagsters van een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie

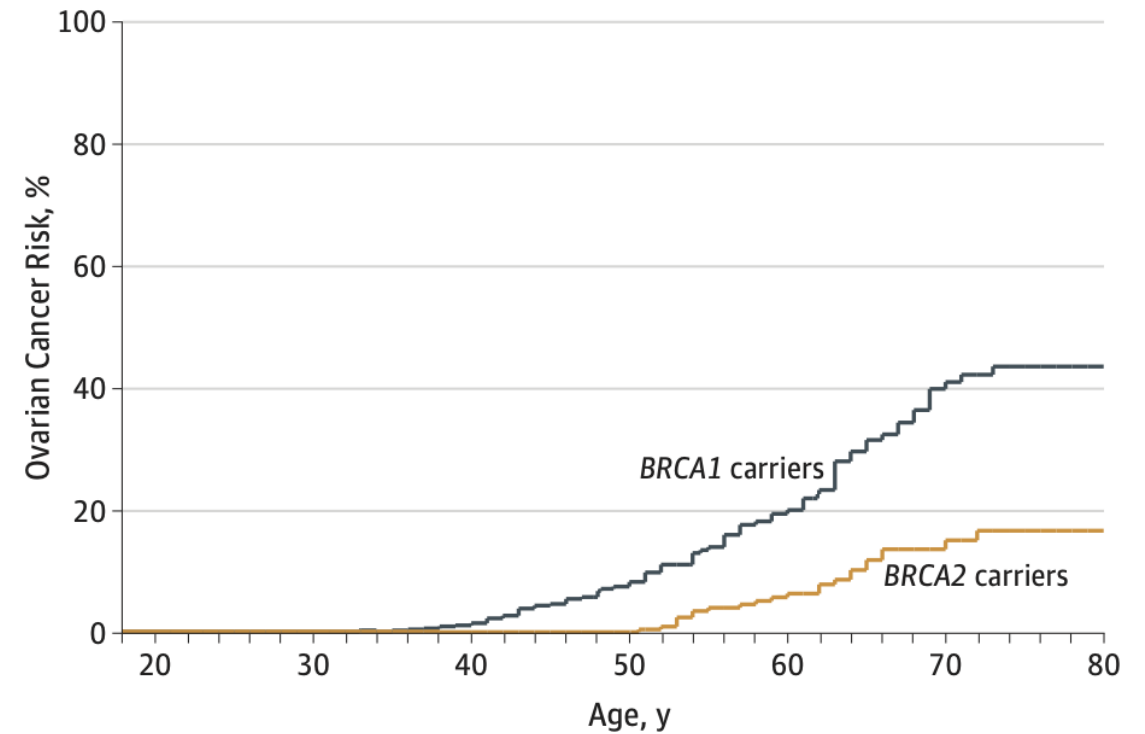
Kuchenbaecker, JAMA 2017

A Cumulative risk of first breast cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



No. at risk	20	30	40	50	60	70	80
<i>BRCA1</i>	53	340	404	273	138	41	13
<i>BRCA2</i>	30	160	267	204	110	35	21

B Cumulative risk of ovarian cancer among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers



No. at risk	20	30	40	50	60	70	80
<i>BRCA1</i>	53	420	544	243	131	54	23
<i>BRCA2</i>	30	190	371	230	157	59	28

Drie onderwerpen

- Wat is Joodse afkomst?
- Erfelijke aanleg voor ziekte bij Joden
- **Wat kunnen we ermee? 1: wanneer DNA-onderzoek?**

De kans op een *BRCA1/ BRCA2* mutatie

	Algemene bevolking	AJ bevolkingsgroep
Alle mannen en vrouwen	1 op 400	1 op 40
Vrouw met borstkanker	1 op 20	1 op 10
Vrouw met TN borstkanker	1 op 10	1 op 5
Vrouw met eierstokkanker	1 op 10	1 op 3

Vaker **BRCA**-mutaties bij mensen van Joodse komaf

Fred H. Menko, Efraim H. Rosenberg en Lizet E. van der Kolk*

*Namens de werkgroep Klinische Oncogenetica van de Vereniging Klinische Genetica Nederland.

- **Borstkanker** (*BRCA1, BRCA2*)
- **Eierstokkanker** (*BRCA1, BRCA2*)
- **Alvleesklierkanker** (*BRCA2*)
- **Prostaatcancer** (*BRCA2*)

Algemene richtlijn voor verwijzing naar de klinische genetica wegens borstkanker en wegens eierstokkanker

Vrouw met BK en een verwant met BRCA-mutatie

Vrouw met BK < 40 jaar

Vrouw met bilateraal BK met eerste tumor < 50 jaar

Vrouw met meerdere primaire tumoren in 1 borst, met eerste tumor < 50 jaar

Vrouw met triple negatieve BK < 60 jaar

Vrouw met BK < 50 jaar en 1 of meer 1e graads verwanten met BK < 50 jaar

Vrouw met BK < 50 jaar en 1e graads verwant met prostaatcarcinoom < 60 jaar

Vrouw met BK en 2 of meer 1e en 2e graads verwanten met BK, waarvan ten minste 1 < 50 jaar (aan dezelfde kant van de familie)

Vrouw met BK en 1e of 2e graads verwante met OC/TC ongeacht leeftijd diagnose

Vrouw met OC/TC ongeacht leeftijd diagnose

Man met BK ongeacht leeftijd diagnose

Man met prostaatcarcinoom < 60 jaar en 1e graads verwante met BK < 50 jaar

Algemene richtlijn voor verwijzing naar de klinische genetica wegens borstkanker en wegens eierstokkanker

Vrouw met BK en een verwant met BRCA-mutatie

Vrouw met BK < 40 jaar

Vrouw met bilateraal BK met eerste tumor < 50 jaar

Vrouw met meerdere primaire tumoren in 1 borst, met eerste tumor < 50 jaar

Vrouw met triple negatieve BK < 60 jaar

Vrouw met BK < 50 jaar en 1 of meer 1e graads verwanten met BK < 50 jaar

Vrouw met BK < 50 jaar en 1e graads verwant met prostaatcarcinoom < 60 jaar

Vrouw met BK en 2 of meer 1e en 2e graads verwanten met BK, waarvan ten minste 1 < 50 jaar (aan dezelfde kant van de familie)

Vrouw met BK en 1e of 2e graads verwante met OC/TC ongeacht leeftijd diagnose

Vrouw met OC/TC ongeacht leeftijd diagnose

Man met BK ongeacht leeftijd diagnose

Man met prostaatcarcinoom < 60 jaar en 1e graads verwante met BK < 50 jaar

Richtlijn voor verwijzing naar de klinische genetica wegens borstkanker

“Wees alert op combinatie borstkanker in de familie en Joodse/Asjkenazi voorouders.

Vrouwen met Joodse/Asjkenazi voorouders hebben een 5-10 maal grotere kans om draagster van een *BRCA1/2* mutatie te zijn”.

Vaker *BRCA*-mutaties bij mensen van Joodse komaf

Fred H. Menko, Efraim H. Rosenberg en Lizet E. van der Kolk*

*Namens de werkgroep Klinische Oncogenetica van de Vereniging Klinische Genetica Nederland.

Conclusie

Wij adviseren om alle borstkankerpatiënten met een Joodse afkomst naar de klinisch geneticus te verwijzen [patiënten met eierstokkanker: er gebeurt altijd al genetische diagnostiek].

Ook bij gezonde familieleden van patiënten die zijn overleden aan borstkanker [of eierstokkanker] kan er reden zijn voor verwijzing.

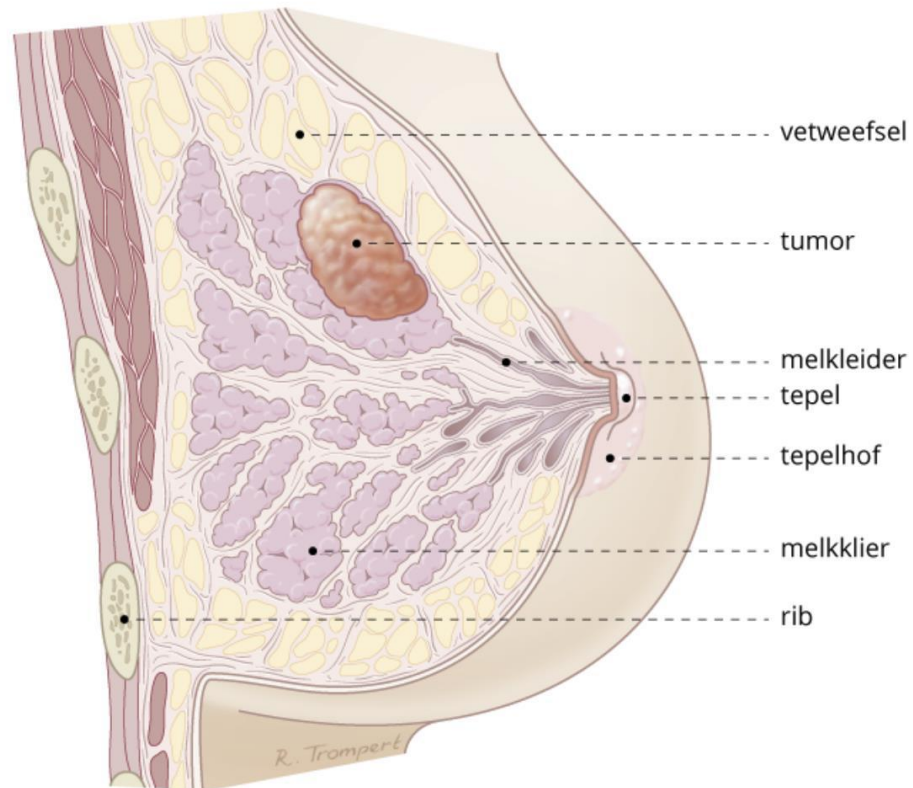
Bij prostaat- en alvleesklierkankerpatiënten van Joodse afkomst kan eveneens genetische diagnostiek worden overwogen.

Het is dus van belang dat artsen gericht vragen of een patiënt Joodse voorouders heeft, in het bijzonder bij patiënten met borstkanker

Drie onderwerpen

- Wat is Joodse afkomst?
- Erfelijke aanleg voor ziekte bij Joden
- **Wat kunnen we ermee: mogelijkheden voor vrouwen met een *BRCA1/ BRCA2* mutatie**

Behandeling, vroege opsporing en preventie



Chirurgie/ operatie

Radiotherapie/ bestraling

Medicamenteuze therapie

Behandeling, **vroege opsporing** en preventie

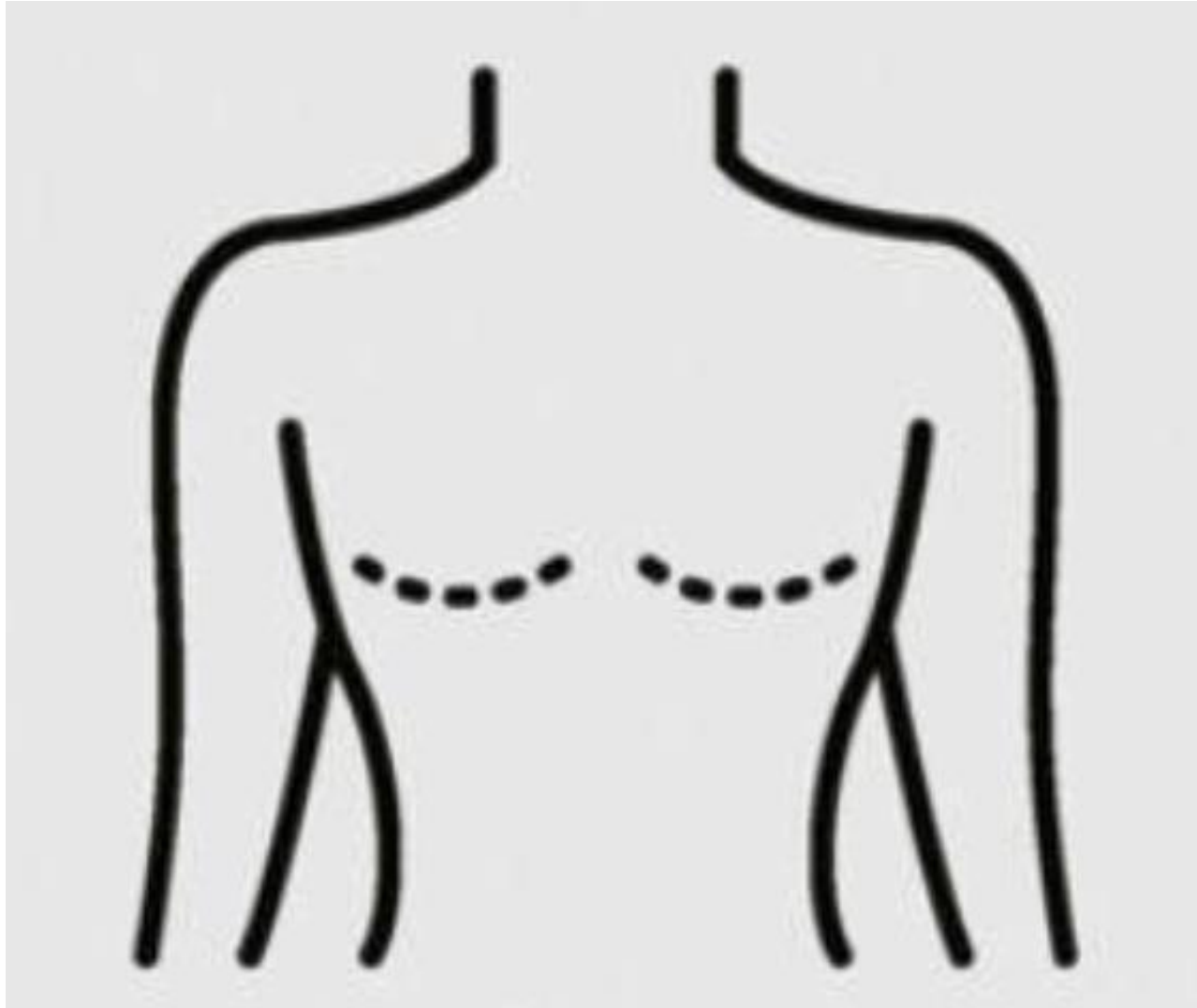
Een **MRI-scanner** scant uw borsten. Dit werkt niet met röntgenstraling maar met magneetvelden en radiogolven.



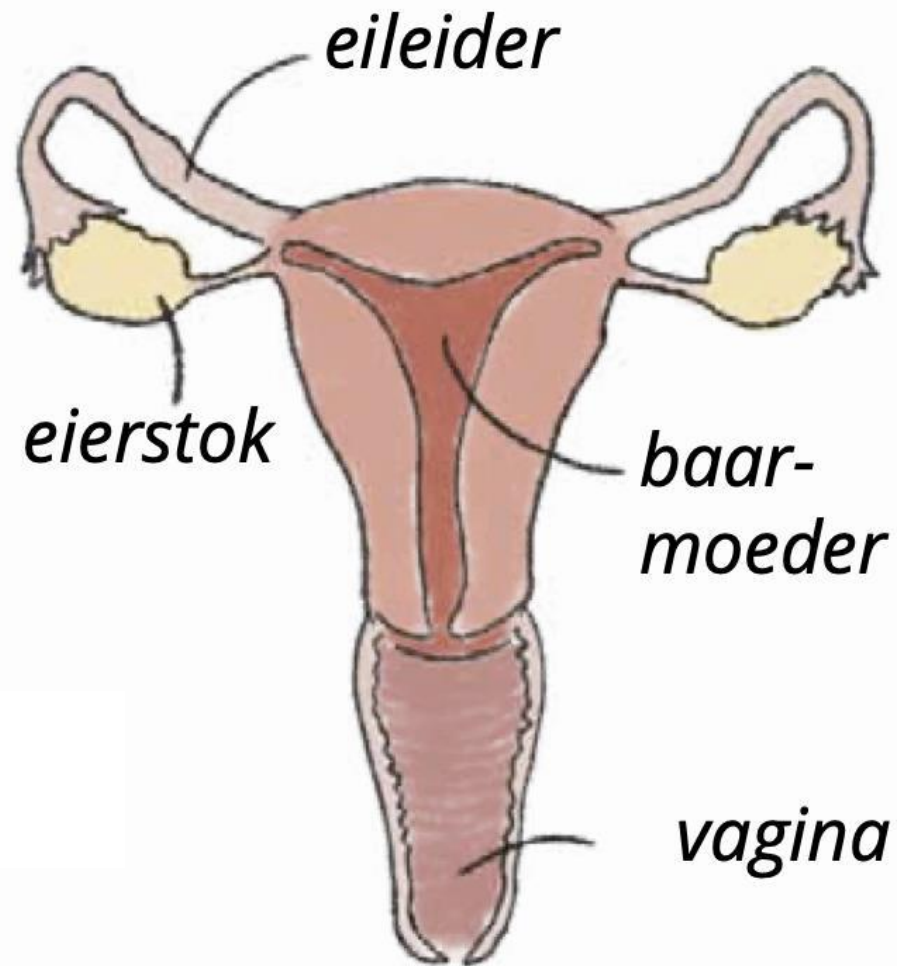
Mammografie is een röntgenfoto van de borsten. Hierbij wordt uw borst tussen twee platen gelegd.



Behandeling, vroege opsporing en preventie



Behandeling, vroege opsporing en preventie



Prostaatkanker



Damber & Aus, 2008

Prostaatkanker

- Is screening door PSA bepaling (bloedonderzoek) zinvol voor mannen met een *BRCA2* mutatie?
- Informatiebrief genetica (VKGN) 2022:
 - **“Met mannen met een *BRCA2*-mutatie bespreekt de arts de mogelijkheid van screening voor prostaatkanker.**
 - **Het voorstel is dan om van 45 tot 70 jaar één keer per twee jaar de PSA waarde te laten bepalen door de huisarts**
 - **Bij verhoogd PSA: verwijzing naar de uroloog voor vervolgonderzoek”**

Bevolkingsonderzoek



Efrat Levy Lahad

Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to *BRCA1* and *BRCA2*

Efrat Gabai-Kapara^{a,b,1}, Amnon Lahad^{b,c,1}, Bella Kaufman^d, Eitan Friedman^{e,f}, Shlomo Segev^g, Paul Renbaum^a, Rachel Beeri^a, Moran Gal^a, Julia Grinshpun-Cohen^a, Karen Djemal^h, Jessica B. Mandellⁱ, Ming K. Leeⁱ, Uziel Beller^j, Raphael Catane^d, Mary-Claire King^{i,2}, and Ephrat Levy-Lahad^{a,b,2}

2014

Bevolkingsonderzoek

- Sinds **2020** wordt in Israël *BRCA1/ BRCA2* screening vergoed
- Juni 2020-juni 2022: 13.502 gezonde vrouwen getest bij Chalit Health Services
- **120 (0.89%)** gezonde vrouwen hadden een *BRCA1/ BRCA2* mutatie

Wat kunnen we ermee (1)

- **Bevolkingsonderzoek in de AJ bevolkingsgroep naar *BRCA1/ BRCA2* mutaties**
 - In verschillende landen
 - Nu niet in Nederland

Wat kunnen we ermee (2)

- **Verwijzing naar een afdeling klinische genetica, bij Joodse afkomst**
 - Bij borst- en/ of eierstokkanker*
 - Ook bij prostaatkanker en alvleesklierkanker
- **Het vinden van een *BRCA1/ BRCA2* mutatie is:**
 - Belangrijk voor de patiënte met kanker
 - Belangrijk voor familieleden met een verhoogd risico

Tenslotte: erfelijke aanleg voor ziekte

- Bewustwording, kennis, gericht op gezondheid:
 - Vroege vaststelling (mammografie) en vroege behandeling
 - Behandeling na diagnose borstkanker/ eierstokkanker
 - Preventieve operaties
- Nu: uitgebreider DNA-onderzoek:
 - *BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D (bloedonderzoek)*
 - Onderzoek van tumorweefsel