

# VU Research Portal

## Addressing reproductive risk in consanguineous couples

Teeuw, M.E.

2015

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Teeuw, M. E. (2015). *Addressing reproductive risk in consanguineous couples*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

Consanguïne paren (zoals neef/nicht paren) hebben een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een erfelijke/aangeboren aandoening. Dit extra risico wordt veroorzaakt door het feit dat het kind identieke DNA mutaties van beide ouders kan erven via een gemeenschappelijke voorouder. Neef-nicht paren hebben ongeveer 1,7-2,8% extra risico naast het bevolkingsrisico dat elk ouderpaar heeft op het krijgen van een kind met een aangeboren/erfelijke aandoening. Het extra risico betreft meestal autosomaal recessieve aandoeningen: dit zijn aandoeningen die pas aan het licht komen wanneer een kind van elk van zijn ouders een mutatie in hetzelfde gen erft. Wanneer beide ouders drager zijn (dat wil zeggen dat slechts één van hun twee betreffende genen een mutatie bevat), is voor hun kind(eren) de kans 25% om een kopie van beide mutaties te erven. Het extra risico van 1,7-2,8% is een gemiddeld risico. Slechts een minderheid van de consanguïne paren heeft een verhoogd risico van 25%; de meeste consanguïne paren hebben een risico dat vergelijkbaar is met dat van de algemene bevolking.

Net als in veel andere westerse landen, zijn in Nederland vooroordelen en misverstanden over consanguïniteit in publieke debatten alomtegenwoordig, terwijl er tevens grote groepen migranten wonen die juist een sterke traditie kennen om binnen de familie te trouwen. Recent is wetgeving aangenomen die het neef-nicht huwelijk in principe verbiedt. Tegelijkertijd bestaat onder professionals in de gezondheidszorg de overtuiging dat consanguïne paren voorgelicht moeten worden over hun verhoogde reproductieve risico. Er bestaat echter geen consensus hoe dit kan worden bereikt. De belangrijkste doelstelling van dit proefschrift is om sturing te geven aan de manier waarop het reproductieve risico bij consanguïne paren in de toekomst kan worden gehanteerd. Er zijn drie verschillende benaderingen gebruikt: zowel het klinisch genetisch en populatiegenetisch perspectief, als het perspectief van de doelgroep en het perspectief van de (primaire) zorgverlener werden bestudeerd. Deze laatste twee perspectieven hebben met name betrekking op de situatie in Nederland.

## EEN KLINISCH GENETISCH EN POPULATIEGENETISCH PERSPECTIEF: RISICOSCHATTING IN GEVAL VAN CONSANGUÏNITEIT

Hoofdstuk 2 beschrijft de methodologie van een *case-control* studie waarin consanguïne ouders met (een) kind (eren) met een autosomaal recessieve aandoening (*case*) werden vergeleken met consanguïne ouders die alleen gezonde kinderen (*control*) hadden gekregen. De hoeveelheid identiek DNA afkomstig van dezelfde voorouder(s) (*identical-by-descent*) werd daarvoor bestudeerd. Dit onderzoek richtte

zich op een nieuwe manier om het reproductieve risico voor consanguïne paren in te schatten. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van het onderzoek gepresenteerd: voor 151 consanguïne ouders (73 *cases* en 78 *controls*) uit 10 verschillende landen werd een SNP-array gedaan. Verwantschapscoëfficiënten werden berekend op basis van drie verschillende softwareprogramma's: Plink, KING en IBDelphi, waardoor vijf verschillende schattingen (IBDelphi, Plink (*all*), Plink (*by population*), Koning robust (*all*) en Koning homo (*by population*). We voerden een eenzijdige Mann Whitney test uit om te onderzoeken of het mediane relatieve verschil met betrekking tot waargenomen en verwachte verwantschapscoëfficiënten groter was voor de *cases* dan voor de *controls*. Verder werd een *mixed effect linear model* gefit om te corrigeren voor mogelijke populatie-effecten.

Hoewel de geschatte mate van genetische verwantschap tussen de verschillende software programma's aanzienlijk verschilde, vertoonden de verschillende schatters wel redelijk goede tot sterke correlaties. De *controls* bleken hogere puntschattingen voor de genetische verwantschapscoëfficiënten te hebben. De eenzijdige Mann Whitney-test leverde geen bewijs voor een hoger mediaan relatief verschil voor de *cases* in vergelijking met *controls*. Ook vertoonde de regressieanalyse geen positieve associatie tussen case-control status en genetische verwantschapscoëfficiënt. In deze case-control studie was een hogere mate van genetische verwantschap niet significant geassocieerd met een hogere kans op een aangedaan kind. Verder onderzoek naar DNA *identical-by-descent* met het oog op betere risicoschatting lijkt overbodig gezien de bestaande veelbelovende *next-generation sequencing* technieken.

Hoofdstuk 4 rapporteert een *proof-of-principle* studie waarin werd onderzocht of door middel van exoom sequencing, dragerschap kan worden geïdentificeerd bij consanguïne ouders die bewezen drager zijn van één of meer autosomaal recessieve aandoeningen. De analyse van de DNA monsters van elk ouderpaar beperkte zich tot identieke, eerder beschreven, of duidelijk pathogene mutaties die bij beide ouders werden ontdekt. Er werden meer dan 400 bekende genen bestudeerd die kunnen leiden tot ernstige autosomale recessieve aandoeningen. Van de zes autosomaal recessieve aandoeningen waarvan de vier ouderparen drager waren, werden er twee correct geïdentificeerd. Daarnaast werd dragerschap van een niet eerder aan het licht gekomen autosomaal recessieve aandoening ontdekt. Het risico op toevalsbevindingen en de benodigde tijd voor de analyse wordt enerzijds beperkt wanneer alleen wordt gezocht naar identieke mutaties in een beperkt aantal genen. Anderzijds, worden op deze manier bijvoorbeeld dragerparen met verschillende mutaties in hetzelfde gen gemist. Het is het overwegen waard om de hier toegepaste *pipeline* uit te breiden met testen op dragerschap van minder zeldzame aandoeningen die zich kunnen presenteren met grote deleties, mutaties buiten het exon of compound heterozygotie (zoals thalassemie, spinale musculaire atrofie, cystische fibrose). Ook al is de sensitiviteit van de hier beschreven

aanpak nog beperkt, het is de verwachting dat het aanbieden van exoom sequencing de reproductieve mogelijkheden voor consanguïne paren zal doen toenemen.

Hoofdstuk 5, 6 en 7 beschrijven hoe populatiegenetische informatie kan worden afgeleid uit genetische data van kinderen van consanguïne ouders. In de *short communication* in hoofdstuk 5 wordt ingegaan op de vraag hoe de verwachte proportie van compound heterozygote patiënten kan worden berekend onder aangedane kinderen van consanguïne ouders. Tevens wordt inzichtelijk gemaakt hoe de proportie homozygoten die niet *identical-by-descent* zijn kan worden berekend, evenals de pathogene allelfrequentie in de populatie. Deze schatting van de allelfrequentie kan bijzonder nuttig zijn in populaties met een relatief hoog percentage consanguïniteit. Een verdere ontwikkeling van deze aanpak en een verbeterde methode om mutatie gegevens en inteeltcoëfficiënten te gebruiken wordt in hoofdstuk 6 beschreven. Een *maximum likelihood method* wordt toegepast om pathogene allelfrequenties te berekenen en bovendien wordt beschreven hoe betrouwbaarheidsintervallen kunnen worden geschat. Dit hoofdstuk bevat ook de resultaten van meerdere simulatiestudies die de eventuele bias en de nauwkeurigheid van de methode onderzoeken. Tenslotte wordt beschreven hoe de methode kan worden toegepast wanneer niet alle mutaties in het lab worden ontdekt.

Een toepassing van deze maximum likelihood methode met behulp van echte data wordt beschreven in hoofdstuk 7. In dit hoofdstuk wordt deze methode toegepast voor het schatten van de allelfrequenties van bi-allelische autosomaal recessieve *MEFV* mutaties in Tunesië en Marokko op basis van gegevens van 293 Tunesische patiënten en 199 Marokkaanse patiënten met familiale Mediterrane koorts (FMF). De gegevens waren deels niet conclusief, omdat het bij FMF patiënten vaak voorkomt dat er geen twee *MEFV* mutaties worden aangetoond. Eerst werd  $q$  geschat op basis van de patiënten met bi-allelische mutaties. Daarna werd een fictief allel gemodelleerd voor alle ontbrekende allelen en gebruikt voor het schatten  $q$ . De twee schattingen van de totale allelfrequentie voor autosomaal recessieve *MEFV* FMF in Tunesië zijn 0,01040 (95% CI: 0,00381-0,02540) en 0,00949 (95% CI: 0,00460-0,01831). Voor de Marokkaanse data zijn deze schattingen (door het ontbreken van bi-allelische heterozygote patiënten) 0,00000 (95% CI: 0,00000-0,01326) en 0,002866 (95% CI: 0,00042-0,0118). Deze resultaten tonen aan dat met een maximum likelihood methode de totale allelfrequentie van een autosomaal recessieve aandoening kan worden geschat, mits voldoende en betrouwbare gegevens beschikbaar zijn. De methode is zelfs bruikbaar als sommige mutaties niet geïdentificeerd kunnen worden.

## HET PERSPECTIEF VAN DE DOELGROEP

Hoofdstuk 8 bevat een studie waarin de attitudes ten opzichte van consanguïniteit en het begrip van het reproductieve risico bij neef-nicht huwelijken werden bestudeerd.

De deelnemers waren mensen behorend tot etnische minderheidsgroepen in Nederland en België. Ook hun houding ten aanzien van voorlichting over het genetisch risico gericht op consanguïne paren werd onderzocht. Nederlandse Marokkanen en Turken werden uitgenodigd om een online vragenlijst in te vullen door middel van de zogenaamde sneeuwbal-methode en door het plaatsen van een link op twee populaire Nederlands Marokkaanse/Turkse websites tussen september en oktober 2011. De vragenlijst werd ingevuld door 201 mensen die een gemiddeld noch positieve noch negatieve houding ten aanzien van consanguïniteit hadden. Respondenten met een consanguïne partner waren positiever, schatten de risico's voor het nageslacht lager, en waren minder positief over de verstrekking van risico-informatie aan consanguïne paren in vergelijking met respondenten zonder een consanguïne partner. Deelnemers van Turkse afkomst had een negatievere houding ten opzichte van consanguïniteit en schatten de reproductieve risico's hoger in dan Marokkaanse deelnemers. Meer dan de helft van de respondenten vond dat de informatie moet worden verstrekt voor het huwelijk, terwijl slechts 10% vond dat deze informatie nooit mag worden gegeven. De huisarts werd het vaakst genoemd (54%) als de aangewezen professional om mensen te informeren. Informatie over genetische risico's van consanguïniteit moet op een vroeg tijdstip worden aangeboden, bij voorkeur vóór het huwelijk. De diversiteit van de doelgroep vereist verschillende strategieën om informatie te verspreiden en consanguïne paren te bereiken met een aanbod voor genetische counseling.

## HET PERSPECTIEF VAN DE EERSTELIJNS PROFESSIONALS

In hoofdstuk 9 worden de resultaten weergegeven van een explorierend onderzoek onder eerstelijns professionals in de gezondheidszorg betreffende hun ervaringen, attitudes en overtuigingen ten aanzien van hun zorg voor consanguïne paren. Zestien semigestructureerde interviews werden afgenomen onder verloskundigen en huisartsen.

Hoewel de meeste eerstelijns professionals het als hun taak beschouwden om paren te informeren over de risico's van consanguïniteit, werd het onderwerp over het algemeen tijdens het spreekuur slechts kort aangestipt en snel weer verlaten. Belangrijke redenen hiervoor waren de opvattingen van de professionals over de religieuze en sociale waarden van de paren, hun lage inschatting van het reproductieve risico en hun verwachte beperkte mogelijkheden voor doorverwijzing. Gevoelens van schaamte over het aanroeren van het onderwerp leken niet een belangrijke rol te spelen. De opvattingen van de professionals over de religieuze en sociale waarden van hun patiënten, hun attitude ten opzichte van het reproductieve risico en de verwachte beperkte mogelijkheden voor verwijzing lijken hun professionele norm om het onderwerp aan te snijden in de weg te staan.

In Hoofdstuk 10 worden de resultaten van de uitgevoerde onderzoeken in het kader van dit proefschrift bediscussieerd en worden praktische implicaties besproken en suggesties voor toekomstig onderzoek en activiteiten gedaan.

Concluderend, werd met dit onderzoek niet aangetoond dat het bepalen van de mate van DNA IBD bij consanguïne koppels nuttig is voor preconceptionele risicoschatting bij consanguïne paren. Het is echter heel waarschijnlijk dat de huidige genetische technologie de mogelijkheden voor preconceptionele counseling voor deze paren gaat vergroten. Voordat een dergelijke genetische risicoschatting in praktijk kan worden gebracht, moet er eerst een verschuiving van paradigma's plaatsvinden: terwijl de technologie zich steeds verder ontwikkelt, is het noodzakelijk om de standpunten en verwachtingen van de verschillende actoren en, bovenal, de doelgroep op elkaar af te stemmen. Als de eerstelijns professionals een actieve rol gaan spelen en de genetische risicoschatting aangeboden gaat worden op grote schaal, zullen aanpassingen nodig zijn in infrastructuur, vaardigheden en faciliteiten. Afhankelijk van de manier waarop de genetische counseling en genetische risicoschatting wordt aangeboden, kan het belangrijk zijn om de kennis en vaardigheden van gezondheidsprofessionals over genetica, en consanguïniteit in het bijzonder, te vergroten.

Er moet bekeken worden hoe eerstelijns professionals kunnen worden uitgerust met de kennis en vaardigheden die nodig zijn voor het voorlichten en verwijzen van consanguïne paren. Bovendien moet de mogelijkheid van een buurtgerichte aanpak nader worden onderzocht. Tenslotte moeten de ethische vraagstukken omtrent het ontwikkelen en aanbieden van een instrument om het risico bij consanguïniteit in te schatten nader worden geïdentificeerd en uitgewerkt. Niet in de laatste plaats omdat het een huwelijkstraditie betreft die als controversieel wordt beschouwd in Nederland en bovendien juridisch gevoelig ligt in de westerse samenleving.