Medische genetica

# Inleiding

## Algemeen

* Genetica: wetenschappelijke studie van biologische erfelijkheid
* Genetisch ≠ erfelijk ≠ aangeboren
  + Genetisch: bepaald door genen
    - Niet altijd erfelijk
  + Erfelijk: erfelijk van generatie op generatie
    - Altijd genetisch
  + Aangeboren: aanwezig bij geboorte
    - Eventueel verworven
    - Erfelijke en genetische ziekten aangeboren, maar soms laattijdig tot uiting
* 3 groepen genetische ziektes:
  + Multifactorieel (100/1000)
  + Chromosomaal (6/1000)
  + Monogeen (10/1000)

# Humaan genoom

* Geheel genetische informatie in cel
* Kopie volledige genoom in iedere cel (behalve gameten)
* Nucleus: 46 chromosomen
  + 22 paar autosomaal, 1 paar geslacht
* Mitochondriën: meerdere kopieën circulaire mtDNA (~ celtype)
* Haploïd genoom: 3 x 109 baseparen
  + Chr. 1: 270 miljoen bp (grootste)
  + Chr. 21: 50 miljoen bp (kleinste)
  + X-chr.: 160 miljoen bp
  + Y-chr.: 60 miljoen bp

## Organisatieniveaus

* Dubbelhelix < nucleosome fiber < solenoïd < interphase nucleus < cel in vroege interphase

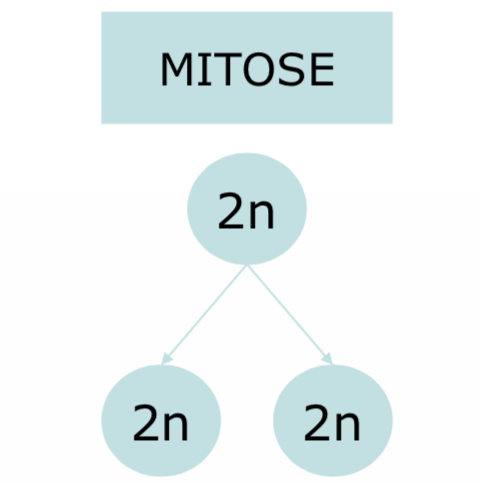
1. DNA-structuur

* DeoxyriboNucleic Acid
  + Suiker + fosfaatgroep + base
    - Purines: Adenine A, Guanine G
    - Pyrimidine: Thymine T, Cytosine C
* Dubbelhelix met H-bruggen (Watson en Crick ’53)
  + 2 tussen A-T
  + 3 tussen G-C -> sterker

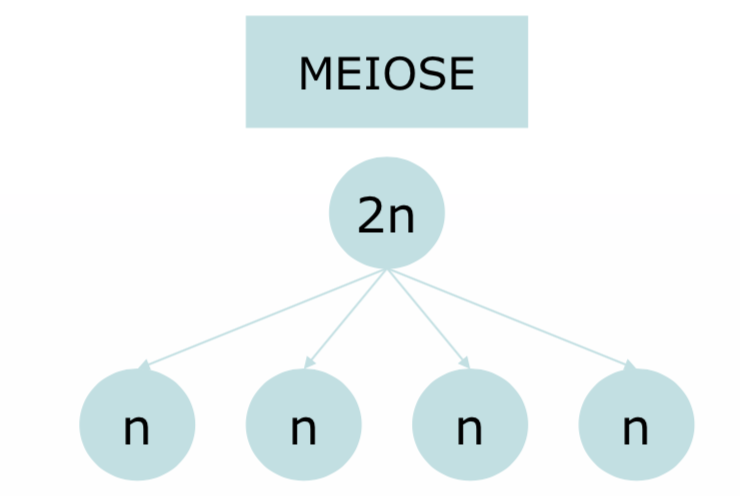
1. Chromosomen

* 46, georganiseerd in chromatine
* Nucleosoom: histonenkern van 8 proteïnes met 140 bp errond
  + Chromosomale proteïnen:
    - Structurele functie (opbouw chromosoom)
    - Regulatie genexpressie (condensatie)
  + Euchromatine:
    - Minder dens, actieve genen
    - Licht gekleurd op G-banding
    - GC-rijke gebieden
  + Heterochromatine:
    - Dens, inactieve genen
    - Donker gekleurd op G-banding
    - AT-rijke gebieden
* Homologe chromosomen: overeenkomstig bij M en V
  + Info in identieke volgorde
  + Paar tijdens meiotische deling
* Locus: positie gen op chromosoomm bevat allel (A,a)
* Solenoïd: nucleosomen opgerold in spiraalvorm

## Mitochondriaal genoom

* Mitochondriën
  + Energiehuishouding alle cellen
  + Oxidatieve fosforylatie en ATP-productie m.b.v. 5 enzymcomplexen (mtDNA en nDNA)
  + Vermenigvuldigen splitsend
* mtDNA
  + circelvormig dubbelstrengig
  + niet in celkern
  + 2-10 circulaire kopiën/mt, 100-900.000 per cel
  + 16.569 bp, 37 genen
  + Meeste mt-proteinen gecodeerd door nDNA
  + Beperkte herstelmechanismes -> varianten 7-17 x frequenter dan nDNA
  + Repliceert onafhankelijk van celcyclus
  + Maternale overerving
  + 2 rNA, 22 tRNA, 13 mRNA

## Celdeling

* Mitose
  + 2 diploïde cellen
  + Ontwikkeling, groei, differentiatie, regeneratie
  + Chromosoomsegregatie (kopie)
    - Profase: condensatie, spoelfiguur vanuit centrosomen
    - Prometafase: afbraak nucleair membraan, centromeren aan spoelfiguur
    - Metafase: sterkste condensatie chromosomen/2 chromatiden in equator
    - Anafase: splitsing chromosoom/2 chromatiden t.h.v. centromeer, dochterchr. naar polen
    - Telofase: decondensatie, vorming nucleair membraan, interphasekern zichtbaar
* Meiose
  + 4 haploïde cellen (reductiedeling)
  + Productie gameten
  + Meiose I:
    - Halvering # chr.
    - Genetische recombinatie door crossing-over, random combinatie
    - Willekeurige segregatie homologe chromosomen
    - 2 haploïde cellen uit 1 diploïde
  + Meiose II:
    - Ong. mitotisch
    - 4 haploïde cellen uit 2 haploïde
  + Meiose man:
    - Start bij pubertijd
    - 64 dagen, continu
    - 4 haploïde gameten uit 1 diploïd spermatogonium
  + Meiose vrouw:
    - Eicel in profase I tot pubertijd
    - Na ovulatie metafase II (1ste poollichaampje)
    - Meiose hervat na bevruchting (2de poollichaampje)

## Celcylcus

* G0: geen celdeling
* G1: aanmaak cytoplasmatische componenten
* S: DNA-synthese/-replicatie
* G2: actieve checkpoints
* Mitose: scheiden van chromatiden
* Cytokinese: celdeling, gelijke verdeling chromosomen

## Humaan Genoom Project

* Slechts 1.1 % van DNA -> proteïne
* Niet-coderend DNA
  + Geen junk
  + nc-RNA
    - Regulatie genexpressie
    - Structurele functie (chromatinestructuur)
    - Transposons
    - Repetitief DNA
    - Grootste deel: geen (gekende) functie
* Karyotype uit kernen in metafase

## Gen

* DNA-sequentie in genoom noodzakelijk voor productie functioneel product (proteïne of RNA-molecule)
  + Proteïne-coderend gen: coderend en regulerend deel
    - Exon: coderend (AZ)
    - Intron: niet-coderend (veel groter dan exon)
    - Stop en start: afschrijven DNA
    - 5’-einde: promotor (regulatie transcriptie)
    - 3’-einde: poly-adenylatiesignaal voor stabilisatie mRNA

## DNA-replicatie

* Tijdens meiose en mitose
* 5’ naar 3’
* Semi-conservatief: 11 originele en 1 kopie per duplex
* Semi-continu: leading strand en lagging strand (Okazaki)

## Transcriptie

* Dubbelstreng uit elkaar (helicase)
  + RNA-polymerase vormt mRNA-molecules van nc-streng
    - Vorming enkelstrengige primaire mRNA-keten
    - Niet-coderende DNA-streng is matrijs
* Primaire mRNA-keten: intronen en exonen
  + Splicing: intronen weg -> matuur mRNA
  + Migratie mRNA uit kern naar ribosomen (translatie)
  + Alternative splicing
    - 10-12 isovormen per gen

## Translatie

* tRNA: link 3-letter codon en AZ
* Post-translationele modificaties polypeptideketen (glucolysatie, acetylering, fosforylering)
  + 1 gen -> meerdere proteïnen (post-transcriptionele en post-translationele modificaties)
  + 1 proteïne -> meerdere functies (netwerken met reactie op genetische, ontwikkelings- en omgevingssignalen)

## Genetische variatie

* Geen effect, fenotypisch effect, ziektebeeld
  + Frequente en zeldzame varianten
    - Populatiefrequentie
  + Mutatie: negatief functioneel defect
    - Silent, missense, nonsense, frameshift, splice site…
* SNV’s (Single Nucleotide Variant): 1 op 1000 bp
  + 3 x 106 SNV’s
* Interpretatie variatie: PLON-classificatie
  + Klasse 1: neutraal
  + Klasse 2: waarschijnlijk neutraal
  + Klasse 3: niet gekende betekenis – Variant of Unclassified Significance VUS)
  + Klasse 4: waarschijnlijk pathogeen
  + Klasse 5: pathogeen

## Coderende genen

* Overlappende genen: NF1-gen bevat 3 kleine genen
* 2 genen kunnen zelfde promotor hebben
* Genfamilies: α- en β-globine
* Pseudogenen: geduploiceerde genen, functie verloren door mutatie

## Non-coding RNA

* Klassiek: rRNA, tRNA met rol in translatie
* Nc-RNA met rol in X-inactivatie: XIST
* Small Nuclear RNA (snRNA): regulatie post-transcriptionele processing
* microRNA (miRNA): 21-22 nucleotiden, expressiemodulatie d.m.v. translatie-inhibitie
* Piwi-protein-interacting RNA (piRNA): 24-31 nucleotiden, voorkomen transpositie en retrotransposons in gameten
* Long nc-RNA: diverse functie (vb. X-inactivatie)

## Repetitief DNA

* Constitutief heterochromatine:
  + Centromeren, telomeren, groot deel Y-chr.
  + (Mini/micro) satelliet DNA: vele malen herhaald in tandem
* Transposons (jumping genes):
  + Mobiele DNA-sequentie, naar verschillende plaatsen in genoom migreerbaar
  + 45% van genoom

# Cytogenetica

## Karyotypering

* Technieken
  + Conventionele karyotypering
    - Bloed in Na-heparinetube (anti-stolling)
    - Fertiliteitsproblemen
  + FISH-onderzoek
  + Moleculaire karyotypering (micro-array)
* Onderzoeken
  + Pre-natale stalen: vruchtwater, chorionvilli, miskraamweefsel
  + Post-natale stalen: bloed, mondmucosa, huid, urine
* Start
  + Boven: korte arm P
  + Onder: lange arm Q
  + Groot naar klein
  + Centromeerpositie en banderingspatroon
    - Metacentrisch: gelijke lengte
    - Submetacentrisch: ongelijke lengte
    - Acrocentrisch: P niet zichtbaar (13, 14, 15, 21, 22)
  + ISCN: International System for Human Cytogenetic Nomenclature)

## Conventionele karyotypering

* Samenstelling bloed
  + Bloedplaatjes
  + Rode bloedcellen
  + Witte bloedcellen
    - Polynucleaire leukocyten (granulocyten)
    - Mononucleaire leukocyten (monocyten, macrofagen, lymfocyten)
  + Plasma (lipiden, glucose, gassen, zouten, Ab’s, hormonen, excretieproducten…)
* Onderzoek
  + Kweken: stimulatie lymfocyten voor deling (37°, 72 u)
    - Voedingsstoffen, antibioticum
    - PHA: phytohemagglutinine -> concentratie belangrijk!
  + Oogsten: stilleggen metafase mitose
    - Chromosomen in compactste toestand -> lichtmicroscoop
  + Leishmann-kleuring: alternerende lichte en donkere G-banden
    - Kleurt AT-rijke gebieden
    - Nadeel: beperkte resolutie (subtiele afwijkingen, markerchromosomen, mosaïcisme), enkel op delende cellen

## FISH (Fluorescentie In Situ Hybridisatie)

* Chromosoomprobes, telomeerprobes, centromeerprobes, locus-specifieke probes
* Delende (metafase) en niet-delende (interfase) cellen

## Moleculaire karyotypering (micro-array)

* Vergelijken patiënt-DNA (Cy3; groen) met referentie-DNA (Cy5; rood)
  + Duplicatie: patiënt > referentie
    - Groen signaal in rooster
  + Deletie: patiënt < referentie
    - Rood signaal in rooster
  + Normaal: patiënt = referentie
    - Geel signaal in rooster
* Copy Number Variants (CNV)-theorie
  + CNV’s: DNA-fragmenten > 1 kb
  + Copy Number Polymorphisms CNP’s
    - 15-25 % humane genoom -> polymorf
  + Uitdaging: verschil CNV’s wel/niet klinisch
* Nieuwe nomenclatuur: arr 4q32.2q35.1(163146681\_183022312)x1

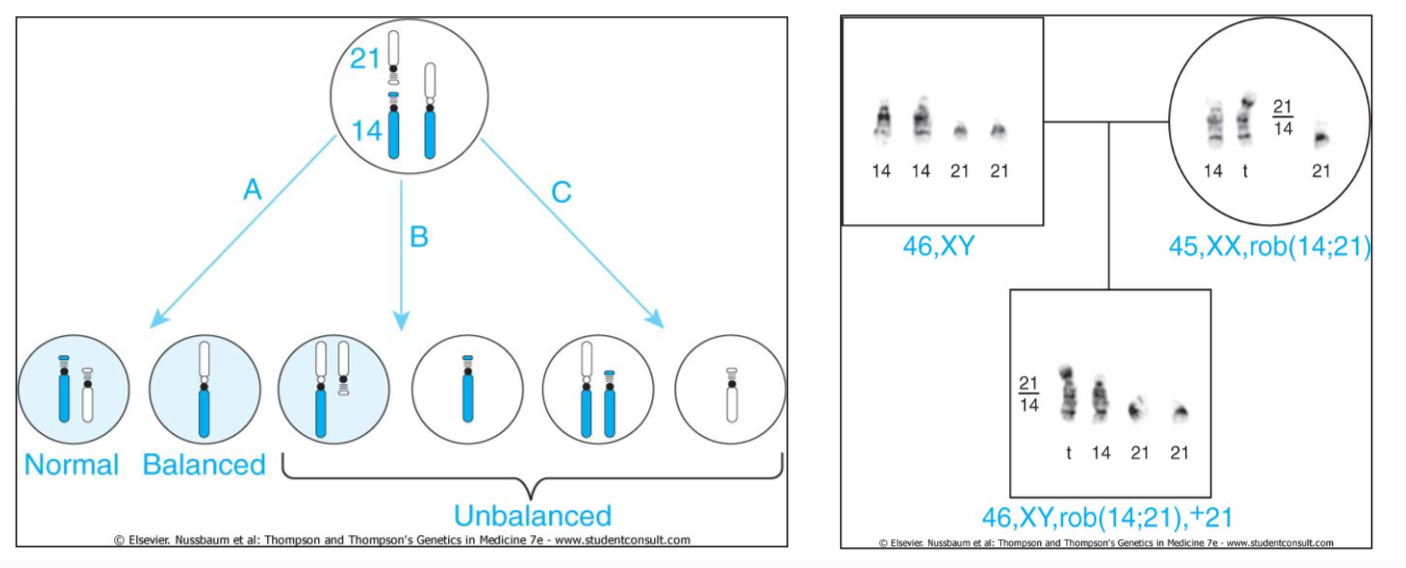
## Chromosomale afwijkingen - numeriek

* Haploïd (n), euploïd (xn), diploïd (2n), aneuploïd (anders)
  + Diploïdie (2n): 46 chromosomen
  + Numerieke afwijkingen
    - Euploïdie-afwijkingen: 69,XXX (triploid); 92,XXXX (tetraploid)
    - Aneuploïdie-afwijkingen: 47,XX,+21 (trisomie); 45,X (monosomie); 47,XXY
    - Mozaïcisme: mos47,XXX; mos46,XX
* Triploïdie
  + 2 zaadcellen (64 %)
  + 2n in eicel (10 %)
  + 2n in zaadcel (24 %)
  + Prentale miskramen, levendgeborenen leven niet lang
* Tetraploïdie
  + Endomitosis: vermeerdering aantal chromosomen zonder kerndeling (geen spoelfiguur in prometafase)
* Aneuploïdie
  + Meiotische non-disjunctie: chrosomen niet uit elkaar
    - Meiose I: 2 x 2n, 2 x /
    - Meiose II: 2 x n, 1 x 2n, 1 x /
  + Trisomie
    - Volledige chromosomen: miskraam
    - Zwanegrschap, levendgeborene: T21, T13, T18
  + Monosomie
    - Volledige chromosomen: lethal (behalve Turnersyndroom (monosomie X)

## Chromosomale afwijkingen – structureel

* Intrachromosomaal
  + Deleties, duplicaties
    - Terminaal (micro)
    - Interstitieel (micro)
  + Inversies: binnen chromosoom zelf
    - Pericentrisch (rond centromeer): duplicatie/deficiëntie deel buiten inversie (abnormale geboorte)
    - Paracentrisch (naast centromeer): dicentrische of non-centrische chromosomen (lethal)
    - Gebalanceerde afwijking (geen fenotype), ongebalanceerde gameten
  + Inserties: buiten chromosoom zelf
  + Isochromosoom: P vervangen door Q (e.o.)
* Interchromosomaal
  + Translocatie: chromosoomsegmenten uitgewisseld tussen 1/meerdere chromosomen
    - * Robertsoniaanse translocatie (centromerische fusie)
      * Reciproke translocatie
* Microdeleties en -duplicaties
  + Zichtbaar via FISH of aCGH
  + Door ongelijke crossing-over repeat-DNA-sequenties
  + Bevatten verschillende genen: Contiguous Gene Syndrome of Genomic Disorders
* Robertsoniaanse translocaties
  + Verlies P door fusie acrocentrische chromosomen
  + Chromosoom 13, 14, 15, 21, 22
  + Speciale trivalent gevormd tijdens meiose -> vorming aneuploïde gameten
  + Fenotypisch normaal
  + Hoger risico ongebalanceerde gameten (hoofdoorzaak T21)

Afbeelding met object

Automatisch gegenereerde beschrijving

* Reciproke translocaties
  + Breuken in niet-homologe chromosomen die aan elkaar worden gehecht
  + Gebalanceerd: normale dragers, hogere risicos bij voortplanting
  + Quadrivalent gevormd tijd ens meiose -> niet-gebalanceerde gameten

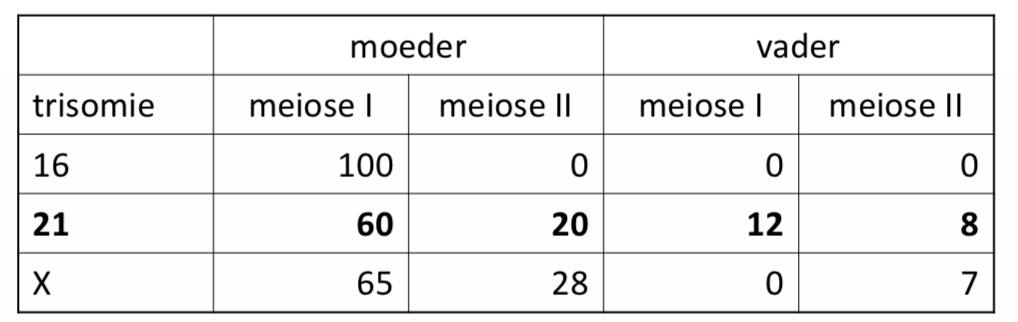
Afbeelding met object

Automatisch gegenereerde beschrijving

## Oorzaken chromosomale afwijkingen

* Onbekend
* Virussen, straling, chemicaliën
* Leeftijd vrouw: risico 1/1000 (20-25 jaar) en 1/200 (35-36 jaar)
* Non-disjunctie tijdens 1ste meiotische deling
* Mogelijk genen betrokken bij meiose -> soms meerdere trisomies in familie

## Trisomieën



## Chromosoomafwijkingen spontane abortus

Afbeelding met schermafbeelding

Automatisch gegenereerde beschrijving

## X-inactivatie geslachtschromosomen

* Per cel slechts 1 chrosomoom X actief
  + Inactivatie andere tijdens vroeg embryonaal (blastocyst)
  + Zowel maternaal als paternaal mogelijk
    - Activatiepatroon stabiel in opeenvolgende mitoses
* XIST-gen Q-arm voor inactivatie
* Pseudo-autosomale regio’s niet geïnactiveerd
* Vrouwen heterozygoot voor X-kenmerk -> mozaïek
  + Helft cellen maternaal X, helft paternaal X
  + Bepaalt symptomen

## Y-chromosoom

* Uiteinde X- en Y-chromosoom identiek voor paring en homologe recombinatie: pseudo-autosomale regio (PAR)
* SRY-gen
  + Onder PAR
  + Mannelijke geslachtsdifferentiatie
  + Soms betrokken met PAR in cross-over -> XX mannen, XY vrouwen
* AZF: rol in spermatogenese (deleties kunnen infertiliteit veroorzaken)

## Geslachtschromosomale afwijkingen

Afbeelding met schermafbeelding

Automatisch gegenereerde beschrijving

## Hermaphroditisme: gestoorde geslachtsdifferentiatie

* Echt hermaphroditisme
  + Ovarium en testes (ovotestis)
  + Variabel fenotype
  + Karyo 46XX/46XY, of 46XX/47XXY
* Vrouwelijk pseudo-hermaphroditisme
  + Ovaria
  + Onvolledige feminisatie, soms masculinisatie
  + 46,XX gonadale dysgeneses
  + Adrenogenital syndroom: 21-β-hydroxylase deficiëntie
    - Tekort aan corticoïden, teveel aan precursoren aangemaakt voor androgenen (congenital adrenal hyperplasia)
    - Masculinisatie bij meisjes, externe genitalia bij jongens normaal
    - 75 % zoutverlies (mineralocortico deficiëntie)
  + Autosomaal recessief, herhalingsrisico ¼ (1/12.500)
  + Behandeling: substitutie en chirurgie
* Mannelijk pseudo-hermaphroditisme
  + Testes, onvolledige virilisatie
  + 46,XY gonadale dysgeneses
  + Androgeenreceptor ongevoeligheid
    - X-gebonden, herhalingsrisico ¼
    - Testes in abdomen of lies
    - Vrouwelijk fenotype
  + Abnormaal testosterone metabolism
    - Autosomaal recessief, herhalingsrisico ¼
    - 5-α-reductase deficiëntie
    - Geen omzetting testosterone naar actieve vorm dihydrotestosterone
    - Vrouwelijke uitwendige genitaliën, geen vagina en uterus
* Gonadale dysgeneses 46,XY (Swyer syndroom)
  + SRY afwezig/gemuteerd (15 %)
  + Vrouwelijk fenotype
  + Normale grote, vagina, uterus, tubae
  + Hoog risico gonadale kanker (gonadectomie)

## Syndroom van Down

* Statistiek
  + 94 % klassieke trisomie (meiotische non-disjunctie)
  + 4 % Robertoniaanse translocatie (de novo of overgeërfd)
  + 2 % mozaïcisme
  + Herhalingsrisico stijgt met leeftijd
    - Antecedenten: extra empirisch risico 1 %
* Symptomen
  + Groeiachterstand, hypotonie
  + Vertraagde verstandelijke ontwikkeling
  + Macrocephalie – afgevlakt achterhoofd – te veel nekvel
  + Breed, vlak aangezicht – schuine ogen – korte neus – huidplooi – irisvlekjes
  + Korte, brede handen – clinodactylie – unieke handpalmplooi
  + Voeten met sandalgap
  + Hart – duodenum – leukemie

## Trisomie 13

* Symptomen
  + Microcephalie – lage oren – korte nek – schedelhuid defect – gespleten lipverhemelte – micro/-anoftalmie – holoprosencephalie – cyclopie
  + Polydactylie
  + Hartafwijkingen e.a.

## Trisomie 18

* Symptomen
  + Prenatale groeiretardatie – hypotonie
  + Korte kin – lage oren
  + Vuistjes
  + Hartafwijkingen
  + Neurale buisdefecten

## Turnersyndroom (45,X; 45,X/46,XX)

* Gonadale dysgenese
  + Fibreuze ovaria, geen eicellen
  + Infertiel
* Gestoorde hormonen (verhoogd FSH, LH)
* Symptomen
  + Klein, licht bij geboorte
  + Hart- en nietafwijkingen, skeletafwijkingen
  + Lymfoedemen aan handen, voeten, nek (webbed neck)
  + Wijd uiteenstaande tepels, cubiti valgi
  + Geen mentale retardatie, wel leermoeilijkheden
  + Verbaal goed, ruimtelijke perceptiestoornissen
  + Sociaal goed
* Behandeling
  + Substitutietherapie (GH & oestrogeen)
  + Indien zekere ovariumfunctie: hoog risico chromosomale afwijking foetus
  + Weinig herhalingsrisico bij ouders

## Syndroom van Klinefelter

* Symptomen
  + Groot gestalte
  + Hypogonadisme: weinig baard, kleine testes, gynecomastie
  + Geen mentale retardatie, wel leermoeilijkheden en emotioneel labiel

# Monogene aandoeningen

## Algemeen

* Allel: alternatieve variant gen
  + Wild type <-> variant (mutant) allel
  + Polymorfisme: variant is minstens 1 % allelpopulatie
  + Haplotype: set allelen op beperkte regio chromosoom (of 2 homologen), samen overgeërfd (AB, ab)
  + Homozygoot, heterozygoot
    - Compound heterozygoot (2 verschillende mutante allelen)
    - Mannen: hemizygoot voor allelen X-chromosoom
* Genotype: set allelen van persoon (aan- of afwezigheid allel)
* Fenotype: observeerbare expressie genotype (aan- of afwezigheid ziekte)
* Verband genotype en fenotype niet altijd eenduidig
  + Penetrantie allel
  + Pleiotropie (zelfde gen meerdere feno’s)

## Mendeliaanse overerving

* Recessieve aandoening
  + Homozygoten ziek
  + Heterozygoten gezonde dragers
* Dominante aandoening
  + Homo- en heterozygoten ziek
* Autosomale aandoening
  + Mutatie gen chromosoom 1-22
  + Geen verschil man-vrouw
* Geslachtsgebonden aandoening
  + Mutatie gen X- of Y-chromosoom
  + Verschil man-vrouw
* Pseudo-autosomale regio’s op geslachtschromosomen
* Hoofdcategorieën
  + Autosomaal dominant AD
  + Autosomaal recessief AR
  + X-gebonden dominant XD
  + X-gebonden recessief XR
* Minder frequent
  + Y-gebonden
  + Mitochondriaal
  + Epigenetisch
  + Mosaïcisme

## Autosomaal dominant

* Beide ouders aangetast
* Offsprings
  + ½ hetero ziek
  + ¼ homo ziek
  + ¼ homo normaal
* Lethale AD-aandoening: meestal de novo
* Milde AD-aandoening: meestal overgeërfd
* Voorbeelden
  + Achrondroplasie (dwerggroei)
  + Ziekte van Steinert (myotone dystrofie)
  + Ziekte van Huntington
  + Syndroom van Marfan
  + Thanatophoric dwarfism
  + Neurofibromatose
    - 1/3000 (NF1: 17q; NF2: 22q)
    - Café-au-laitvlekken
    - Axillaire freckling
    - Cutane en plexiforme neurofibromen (mogelijk kwaadaardige degeneratie)
    - Lisch nodules iris (hamartoma’s)
    - Opticusglioom
    - Pseudo-arthrose tibia

## Autosomaal recessief

* Ouders gezonde dragers
* Offsprings
  + ¼ homo normaal
  + ¼ homo ziek
  + ½ hetero drager
* Carrierfrequentie > aangetaste idividuen
* Voorbeelden
  + Cystic Fibrosis (CF, mucoviscidose)
    - 1/2500
    - Long- en spijsverteringsaandoeningen
  + Spinale Musculaire Atrofie
  + Ziekte van Tay-Sachs
  + Sikkelcelanemie
* Consanguïniteit: ouders verwant
  + Hoger risico recessieve ziektes AR
  + Neef-nicht: risico x 2
  + 30-40 jaar door intensieve behandeling en long-harttranspantatie
  + Milde vorm: Congenital Absence of Vas Deferens CABVD
  + 70 %: mutatie p.F508del (deletie 3 bp)

## Pseudo-dominant

* Hematochromatose
  + 1/200 tot 1/400 (Celtic curse)
  + 1/3 europeanen heterozygoot
  + Mutatie HFE-gen: ijzeropstapeling lever, huid, pancreas, hart, gewrichten, testes
  + Symptomen
    - Abdominale pijn, vermoeidheid, lethargie, gewichtsverlies
    - Hoog risico levercirrhose
    - Gepigmenteerde huid, diabetes, hartproblemen
    - Meer bij mannen
  + Behandeling: phlebotomie

## Stambomen

Afbeelding met tekst

Automatisch gegenereerde beschrijving

* Invloed stamboompatroon
  + Allelische heterogeniciteit: meerdere verschillende mutatie t.h.v. zelfde locus kunnen leiden tot zelfde ziektebeeld
    - Mucoviscidose
  + Locusheterogeniciteit: zelfde fenotype kan veroorzaakt worden door mutaties verschillende genen
    - Retinitis pigmentosa
  + Fenotypische heterogeniciteit: verschillende mutaties in bepaald gen kunnen verschillende ziektes veroorzaken
    - RET-gen (Hirschprung, MEN2A, MEN2B (multiple endocrien neoplasie), MTC (medullair thyroïd carcinoom))
* Stamboompatroonafwijkingen door
  + Penetrantie: kans dat gen fenotypische expressie vertoont
    - % mensen met aangedaan genotype dat (deels) fenotypische expressie heeft
    - Als < 100 %: verminderde penetrantie
    - Non-penetrantievalkuil: aandoening kan dominant zijn, ook al generatie overgeslagen
  + Variabele expressie: ernst expressie fenotype varieert bij individuen met zelfde genotype
    - Vb. neurofibromatose, café-au-laitvlekken
  + Age at onset: leeftijd van expressie variabel
    - Prenataal lethaal, congenitaal, late onset
    - Misleidende aard