



Genen-gedreven dermatologie anno 2026

Katrien Smets¹, Aude Beyens², Dirk Van Gysel^{1,3}

Genetica is niet meer weg te denken uit het geneeskundig landschap. Ook binnen de dermatologie is dit domein de voorbije jaren sterk geëvolueerd. Genodermatosen zijn genetisch bepaalde huidziekten die vaak complex zijn, een grote klinische heterogeniteit vertonen en regelmatig gepaard gaan met extracutane aantasting.

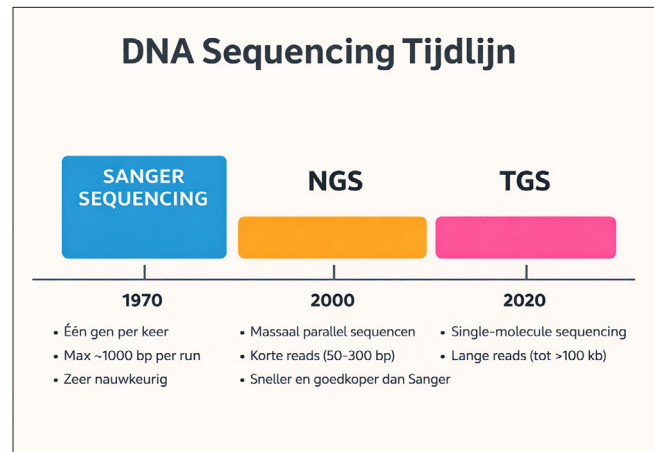
De snelle beschikbaarheid van nieuwe genetische technieken, zoals Whole Exome Sequencing (WES), Whole Genome Sequencing (WGS) en inmiddels ook Third Generation Sequencing (TGS), gecombineerd met de dalende kostprijs ervan, heeft geleid tot een explosie aan nieuwe genetische diagnoses. Deze technieken zijn verfijnder geworden en hun verwerkingscapaciteit is sterk toegenomen. Dit resulteert in nieuwe inzichten in complexe moleculaire pathways, mogelijkheden tot 'drug repurposing' en de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor zeldzame aandoeningen.

De nauwe samenwerking tussen verschillende disciplines, met name tussen de klinisch geneticus en de klinisch dermatoloog, is hierbij cruciaal. Multidisciplinair teamwerk leidt tot accuratere diagnostiek en uiteindelijk tot een meer optimale zorg voor onze patiënten.

NIEUWE TECHNIKEN

Na de First Generation Sanger Sequencing, waarbij gen per gen werd geanalyseerd met een beperkte output per run, kwamen in 2005 de Second Generation Sequencing technieken op de voorgrond (figuur 1). Deze worden ook wel Next Generation Sequencing (NGS) of massieve parallelle sequencing genoemd. Binnen NGS is WES momenteel de meest gebruikte techniek, waarbij het exoom (1–2% van het coderende deel van het genoom) wordt onderzocht. Daarnaast is er WGS, dat het volledige genoom analyseert. [1,2] Transcriptomics, eveneens een NGS-gebaseerde techniek, richt zich op alle RNA-transcripten in cellen afkomstig van weefselmateriaal en wordt ook binnen de huidziekten succesvol ingezet. [3] Intussen zijn we het tijdperk van Third Generation Sequencing (TGS) of long-read sequencing binnengetrepen. Deze technologie maakt het mogelijk om naast sequentievarianten ook structurele en niet-code-rende, alsook epigenetische informatie te detecteren. [1,2,4]

Genodermatosen vormen een ideale doelgroep voor genetische screening, aangezien de huid een zeer toegankelijk



Figuur 1. (ChatGPT gegenereerd figuur)

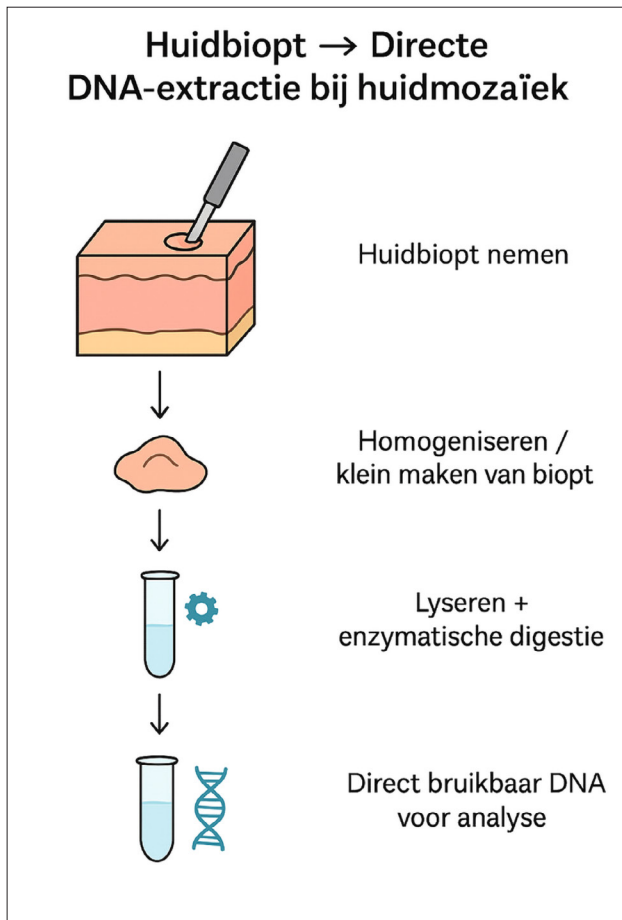
orgaan is. De huid behoort tot de zogenaamde Clinical Accessible Tissues (CATs). Hierdoor kan genetisch materiaal niet alleen uit bloed of speeksel worden verkregen, maar ook rechtstreeks uit huidbiopten. Dit is van essentieel belang bij de diagnostiek van huidmozaïeken, die een belangrijk en relatief frequent onderdeel vormen van de genodermatosen (figuur 2). [5,6]

Waar domeinen zoals de neurogenetica (met epilepsie-genepanels) en cardiogenetica (met aritmie-genepanels) al jaren succesvol gebruik maken van deze technieken, zien we nu ook een duidelijke inhaalbeweging binnen de dermatogenetica. Via Virtual Panel Analysis (VPA) wordt op exoom- of genoomdata een bio-informatische filter toegepast om een beperkt aantal relevante huidziekte-gerelateerde genen te analyseren. Bij een normaal resultaat kan snel worden overgeschakeld naar een ander genepanel of een volledige exoomanalyse, wat vaak bijkomende diagnostische winst oplevert. De diagnostische opbrengst van deze huidpanels overtreft die van de neurologische en cardiologische genepanels. [4]

¹ Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Brussel

² Dienst Dermatologie, Centrum Medische Genetica Gent, Universitair Ziekenhuis Gent

³ Dienst Pediatrie, AZORG ziekenhuis Aalst



Figuur 2. (ChatGPT gegenereerd figuur)

VERFIJNDERE KWEKTECHNIKEN ONTHULLEN NIEUWE DIAGNOSES

Waar aanvankelijk vooral fibroblastenkweken werden gebruikt om genetisch materiaal uit de huid te verkrijgen, zien we tegenwoordig een verschuiving naar directe DNA-extracties uit huidbiopten. Daarnaast wordt steeds vaker gebruik gemaakt van gespecialiseerde kweektechnieken, zoals het kweken van melanocyten uit geselecteerde huidbiopten. Dit is met name van groot belang bij huidmozaïcisme. Deze aanpak verhoogt de kans op het stellen van een genetische diagnose aanzienlijk, ook bij specifieke entiteiten zoals huidmozaïeken bij Hypomelanose van Ito en Neurofibromatose. Ook bij vasculaire malformaties of de epidermale huidmozaïeken, leiden directe DNA-extracties uit de huidbiopten tot hogere diagnostische slaagpercentages (figuur 2). [4-6]

NIEUWE THERAPIËN

Dankzij een betere kennis van de onderliggende moleculaire pathways van genetische huidaandoeningen, zowel bij mendeliaanse genodermatosen als bij huidmozaïeken, is drug-repurposing steeds vaker mogelijk. Dit is het off-label gebruiken van bestaande medicatie voor een andere indicatie, op basis van hetzelfde werkingsmechanisme binnen dezelfde moleculaire pathway. Voorbeeld hiervan is het off-label gebruik van dupilumab bij epidermolysis bullosa (EB). Daarnaast worden lokale topische bereidingen, zoals sirolimuszalf met celproli-

feratieremmende werking, toegepast bij onder andere angiofibromen in Tubereuze Sclerose en bij vasculaire malformaties.

In 2023 werd de eerste topische gentherapie goedgekeurd: Beremagene Geperpavec gel met een virale vector die een gecorrigeerd COL7A1-gen bevat voor de dystrofische vorm van EB. [7]

In april 2025 keurde de Food and Drug Administration (FDA) bovendien de eerste autologe ex-vivo, celgebaseerde COL7A1-gentherapie goed voor recessieve dystrofische EB: Prademagene Zamikeracel. Hierbij worden chirurgisch op de grote wondes 'cell-sheets' met de genetisch gecorrigeerde huidcellen aangebracht ter betere wondgenezing. [8]

NIEUWE CLASSIFICATIES

Door de sterke expansie van het aantal nieuwe genen wordt duidelijk dat genotype-fenotypecorrelaties niet altijd eenduidig zijn. Binnen de dermatogenetica zien we dat één gen kan leiden tot meerdere klinische beelden (fenotypische heterogeniteit), en omgekeerd dat één klinisch fenotype veroorzaakt kan worden door mutaties in verschillende genen (genetische heterogeniteit).

Binnen het domein van de epidermale differentiatiestoornissen (EDD's) werd in 2025 door de EED werkgroep een volledig nieuwe ichthyosisclassificatie opgesteld, waarin het causale gen expliciet wordt opgenomen in de klinische diagnose. Dit gebeurde onder meer om verouderde, misleidende of ongepaste terminologie, zoals bijvoorbeeld ichthyosis vulgaris of harlekijn ichthyosis te vervangen en de klinische presentatie beter te koppelen aan het onderliggende genetische defect. [9-12]

EXACTERE COUNSELING, OOK BIJ HUIDMOZAÏEKEN

Het stellen van een moleculaire diagnose heeft niet alleen gevolgen voor de behandeling van de patiënt, maar is ook van groot belang voor familieleden en voor familiale planning. Bij genodermatosen met een bekend mendeliaans overervingspatroon is genetische counseling een ingeburgerde praktijk. Hierbij kan met pre-implantatie genetische testing bij een in-vitrofertilisatie (IVF) procedure een genetisch gezond embryo worden ingeplant. Bijzondere aandacht verdienen huidmozaïeken, die geenszins zeldzaam zijn. Waar erg kleine epidermale, vasculaire of lineaire mozaïeken vroeger niet altijd genetisch werden onderzocht, weten we vandaag dat genetische analyse ook hier belangrijke implicaties kan hebben. Het risico op gonadaal mozaïcisme en de mogelijkheid van somatisch-germinale overerving maken genetische counseling essentieel. In dergelijke gevallen kan prenatale diagnostiek, zoals een vlokkentest, worden aangeboden, waarbij begeleiding door een klinisch geneticus een duidelijke meerwaarde vormt. [4-6]

BESLUIT

Anno 2026 omarmen we genetica steeds meer binnen de dermatologie. Ze leidt tot nauwkeurigere diagnoses, betere counseling, het hergebruik van bestaande therapieën bij zeldzame

aandoeningen en de ontwikkeling van innovatieve behandelingen zoals genetherapie. Daarnaast verschaft genetisch onderzoek in deze zeldzame aandoeningen ook nieuwe inzichten in meer voorkomende inflammatoire of autoimmune aandoeningen zoals psoriasis, eczeem, vitiligo, alopecia areata. De huid blijft het grootste orgaan van het lichaam, en haar moleculaire complexiteit is nog lang niet volledig ontrafeld. Wat ooit een verre droom leek, zoals genetherapie, is vandaag realiteit geworden. Het is onze verantwoordelijkheid als arts om dit complexe domein van de genetica te integreren in onze dagelijkse klinische praktijk. Zo komen we in teamverband tot diagnoses en therapeutische mogelijkheden, altijd in het belang van onze patiënten en hun families.

TREFWOORDEN

Genodermatose – huidmozaïek - sequencing techniek - melanocytenkweek

LITERATUUR

1. Salik D, Richter B, et al. Clinical and molecular diagnosis of genodermatoses: review and perspectives.. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2023 Mar;37(3) 488-500.
2. Chiur FP, Doolan BJ, et al. A decade of next-generation sequencing in genodermatoses: the impact one gene discovery and clinical diagnostics. *Br J Dermatol.* 2021 Apr;184(4): 606-616.
3. Wang A, Rahman NT, et al. Treatment of granuloma annulare and suppression of proinflammatory cytokine activity with tofacitinib. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 May;147(5):1795-1809.
4. Beyens A, Weytens J, et al. Restrospective analysis of virtual gene panel analysis for genodermatoses reveals a high diagnostic yield in clinical practice. Brief report volume 92, Issue 3 p 607-610 March 2025, *Br J Dermatol* 2025(193): 819-829.
5. Kinsler VA. Mosaic disorders affecting pigmentation – part 1: how to make a clinical diagnosis? *Br J Dermatol* 2025(193):1047–1055.
6. Kinsler VA. Mosaic disorders affecting pigmentation – part 2: how to make a genetic diagnosis ? *Br J Dermatol* 2025; 193:1047–1055.
7. Beremagene Geperpavec: First Approval. *Sohita Dhillon Drugs.* 2023 aug; 83(12):1131-1135.
8. Prademagene Zamikeracel: First Approval. *Arnold Lee. Mol Diagn Ther.* 2025 Sep; 29(5):701-704.
9. Hernández-Martín A, Paller AS, Sprecher E, et al. Syndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025(193); 4:592–618.
10. Akiyama M, Choate K, Hernández-Martín A, et al. Nonsyndromic epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025 (193); 4:619–641.
11. Akiyama M, Choate K, Hernández-Martín A, et al. Palmoplantar epidermal differentiation disorders: a new classification toward pathogenesis-based therapy. *Br J Dermatol.* 2025(193);3:364–380.
12. McGrath JA, Mellerio JE. The classification of ichthyosis morphs into epidermal differentiation disorders. *Br J Dermatol.* 2025(193);3:355–356.

CORRESPONDENTIEADRES

Katrien Smets

E-mail: katrien.smets@uzbrussel.be