

Mutatie: bron van variatie en ziekte

Spontane mutaties zijn verantwoordelijk voor de meeste aangeboren verstandelijke handicaps, blijkt uit Nijmeegs onderzoek. Genetisch toeval dat het kind van elk gezond echtpaar kan treffen, al lopen oudere vaders wel een groter risico. 'We beschikken nu over de ultieme genetische test: het complete genoom van de patiënt.'

■ GENETICA

Door Arno van 't Hoog

Ieder mens heeft bij z'n geboorte vijfenzeventig à honderd nieuwe mutaties in z'n dna. Dat zijn veranderingen die niet in het dna van de ouders zijn terug te vinden, vertelt de Nijmeegse hoogleraar Translational Genomics Joris Veltman. Zulke mutaties zijn het gevolg van kopieerfoutjes die in het dna sluipen tijdens de aanmaak van zaad- en eicellen. 'Vrijwel altijd treft één van die mutaties een gen. Het zou dus heel goed kunnen dat jij en ik ook een gen met een

nieuwe mutatie hebben.'

Hoewel zulke mutaties zeldzaam zijn en meestal geen merkbare gevolgen hebben, zorgen ze soms toch voor veel medische ellende. Jaarlijks worden in Nederland zo'n vijfhonderd kinderen met een ernstige verstandelijke handicap geboren. Naast een IQ lager dan vijftig hebben ze vaak andere problemen, zoals een afwijkende schedelvorm, epilepsie of een ernstige vorm van autisme. Sommigen hebben ook nog problemen met hart, ogen of urinewegen. Spontane mutaties zijn daarvan de hoofdoorzaak, blijkt uit genoomonderzoek waarin Veltmans groep sinds 2008 internationaal de toon zet. Zijn lab produceert in samenwerking met de Nijmeegse klinisch geneticus Han Brunner een gestage stroom publicaties, waarin de oorzaak van allerlei aangeboren afwijkingen eindelijk wordt opgehelderd. Zo vonden de onderzoekers de genetische basis van het Bohring-Opitz syndroom en Schinzel-Giedion syndroom. Kleine foutjes in een enkel gen blijken daarvan de oorzaak.

Tot een paar jaar terug konden artsen en genetici ondanks vele bloedtesten, scans en genetische onderzoeken zelden een oorzaak aanwijzen. Het vinden van een klein genetisch defect in zes miljard dna-letters was letterlijk een zoektocht naar een speld in een hooiberg. Nieuwe sequentechnologie heeft dat radicaal veranderd: genetici brengen gewoon de hooiberg in kaart, en laten software zoeken naar de speld.

Handicap

Begin juni publiceerde Veltmans groep in *Nature* een onderzoek aan een groep Nederlandse kinderen met een ernstige verstandelijke handicap. Bij de meerderheid kon met de nieuwe genoomtest het genetisch defect worden aangetoond. Veltman: 'Het is bijzonder dat we met een enkele test in zestig procent van de gevallen een diagnose kunnen stellen. We beschikken nu over de ultieme genetische test; het complete genoom van de patiënt.' Veltmans onderzoek leert dat een puntmutatie in een enkel gen desastreuze gevolgen kan hebben op de werking van de hersenen. Dat is op-

Chimpansee en evolutie

Naast menselijke ziektes, leveren spontane mutaties ook nieuwe variatie op en dus grondstof voor evolutie. Op die manier zijn in de loop van miljoenen jaren mens en chimpansee ontstaan uit een gemeenschappelijke voorvader. Mens en chimpansee hebben nog altijd 99 procent overeenkomst in het erfelijk materiaal.

Onderzoek aan mutaties kan dus inzicht geven in evolutionaire processen. Half juni publiceerden Nederlandse en Engelse onderzoekers in *Science* een paper over mutaties in het genoom van negen leden van een chimpanseefamilie van het BPRC in Rijswijk, verdeeld over drie generaties. Ze brachten het complete genoom van elk dier in kaart.

Het onderzoek laat zien dat chimpanseemannen een groot aandeel hebben in de mutaties van de volgende generatie. Een chimpanseeman draagt zeven à acht keer meer mutaties bij aan het nageslacht dan een chimpanseevrouw. Bij de mens is dat verschil tussen man en vrouw kleiner: drie à vier keer.

Bovendien is bij chimpansees de invloed van een hogere leeftijd op het aantal mutaties sterker dan bij de mens. Met elk jaar dat een chimpanseeman ouder wordt, levert hij drie extra mutaties aan z'n nageslacht. Bij mensenmannen zijn dat twee extra mutaties per levensjaar.

Waarschijnlijk is het verschil in paargedrag tussen mens en chimpansee bepalend voor dit verschil. Chimpanseemannen ondervinden spermacompetitie doordat vrouwtjes met meerdere mannetjes paren. Chimpanseemannen hebben niet voor niets relatief grote testes (0,27 procent van het lichaamsgewicht, tegen 0,079 procent bij de mens) en ze produceren ook grotere aantallen spermacellen. De grotere spermaproductie vraagt meer celdelingen en dna-duplicaties en dat is een bron van extra mutaties. Het onderzoek laat zien dat seksuele selectie de mutatie-frequentie kan beïnvloeden.



Koning Willem III werd in 1880 op 63-jarige leeftijd...

vallend, want in het menselijk genoom zijn van elk gen twee allelen aanwezig. Veltman: 'De hersenen blijken erg gevoelig. Vaak zorgt uitschakeling van een allel al voor een schadelijke verstoring van allerlei neurologische processen. Een kleine mutatie is zo al genoeg om ziekte te veroorzaken.'

'Een kleine mutatie is al genoeg om ziekte te veroorzaken'

Omdat er duizenden genen betrokken zijn bij de aanleg en werking van het brein, is de kans aanzienlijk dat een spontane mutatie iets verstoort in een hersenproces en leidt tot een verstandelijke handicap. 'Dat is de reden waarom ernstige verstandelijke handicaps zo'n groot aandeel hebben in het totaal aantal aangeboren afwijkingen. Het is een van de meest voor-