



foto Collectie Spaarnestad Photo

nog vader van Wilhelmina. Het hebben van een oude biologische vader verhoogt het risico op verstandelijke handicaps aanzienlijk.

komende doorverwijzingen naar de klinische genetica bij jonge kinderen', aldus Veltman. Tot voor kort werd de oorzaak van spontane mutaties voornamelijk bij de moeder gezocht. Neem kinderen met Downsyndroom, een chromosomale afwijkingen die ontstaat als bij de vorming van eicellen de verdeling van chromosomen verkeerd loopt en een extra kopie van chromosoom 21 in de eicel terecht komt. De kans daarop neemt sterk toe met de leeftijd van de moeder.

Inmiddels is duidelijk dat het aandeel van de man in spontane aangeboren afwijkingen relatief groot is. Veltman: 'Zo'n vijfenzeventig procent van de nieuwe mutaties is afkomstig van de man. Bovendien speelt de leeftijd van de vader een belangrijke rol. Een man die op z'n twintigste vader wordt, heeft een kans van een half procent op een kind met een ernstige verstandelijke handicap, op z'n veertigste is risico gestegen tot één procent.'

Het is op zich geen dramatische toename van het risico, stelt Veltman. Toch is het volgens hem goed als mannen zich bewuster worden

van de mogelijke complicaties bij een vaderschap op hogere leeftijd. 'Tot nu toe overheerste vooral een zorgeloze houding: leuk als een man van 70 nog eens vader wordt. Maar op populatieniveau heeft het toch een impact als mensen op steeds hogere leeftijd kinderen krijgen, of aan een tweede huwelijk beginnen. Een kind met een ernstige verstandelijke handicap vraagt een leven lang intensieve medische zorg.'

Vaderleeftijd

De relatie tussen vaderleeftijd en mutaties is biologisch gezien volstrekt logisch, stelt Veltman. Een man produceert dagelijks miljoenen zaadcellen. Dat vraagt talloze celdelingen. Hoewel de het kopiëren van dna een vrijwel feilloos proces is met allerlei controlemechanismen, sluipen er heel af en toe toch foutjes in. En hoe vaker de stamcellen in de testes delen tijdens het leven van een man, hoe meer foutjes er geleidelijk bijkomen (zie kader).

Veltman: 'Hoe die mutaties precies ontstaan, is niet duidelijk. Het is namelijk niet helemaal

Celdelingen en leeftijd

Man en vrouw verschillen sterk in de wijze waarop ze geslachtscellen produceren. Met alle gevolgen voor de kans op mutaties. Bij de vrouw vindt de vorming van eicellen tijdens de embryonale fase plaats: van de in totaal 23 celdelingen die nodig zijn om een eicel te maken, vinden er 22 voor de geboorte plaats. Een man produceert gedurende z'n hele leven zaadcellen. Dat betekent zo'n 30 celdelingen vanaf de geboorte tot aan de puberteit, en daarna nog veel meer om de zaadproductie aan de gang te houden. Bij een man van veertig heeft het dna in een spermacel ruim 600 chromosoomrePLICaties achter de rug, tegen 23 voor het dna in een eicel van een veertigjarige vrouw. Dat grote verschil in aantal replicaties verklaart de observatie dat nieuwe mutaties bij een kind vaak afkomstig zijn van de vader. Verder geven sommige mutaties een groeivoordeel aan de voorlopers van spermacellen. De spermastamcel met zo'n mutatie deelt vaker en krijgt geleidelijk de overhand, waardoor de mutatie in steeds meer spermacellen terecht komt. Dat gebeurt bijvoorbeeld bij puntmutaties in de Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3). Kinderen die geboren worden met deze mutatie ontwikkelen dwerggroei (Achondroplasie). De kans op een kind met deze zeldzame aandoening is tien keer zo groot bij vaders boven de vijftig jaar.

Leeftijd man	Chromosoom-replicaties sperma
15	35
20	150
30	380
40	610
50	840

Bron: Nature Reviews Genetics, 2000

random verdeeld over het genoom. We zien in ons onderzoek dat mutaties soms clusteren: in de buurt van een mutatie ligt dan nog een andere mutatie.' Tot nu toe is er vooral onderzoek gedaan aan kinderen van vaders tussen de twintig en veertig. Veltman is benieuwd of boven de vijftig misschien bepaalde soorten mu-

'We hebben laten zien hoe effectief deze genoomtest is. Ik verwacht een stuk meer aan aanvragen'

taties vaker voorkomen, of dat het aantal mutaties toch opeens fors toeneemt. Maar de eerste zorg blijft het sequensen en analyseren van dna van kinderen met een ernstige verstandelijke handicap. 'We hebben laten zien hoe effectief deze genoomtest is. Ik verwacht een stuk meer aan aanvragen, ook voor kinderen van ouders die al langer op zoek zijn naar

een diagnose.'

Een diagnose levert meestal geen genezing, maar wel mogelijkheden voor artsen om het verloop van de ziekte te voorspellen en zo complicaties voor te zijn. Verder levert het ouders die nog een kind willen een antwoord op de vraag of het erfelijk is, en zo kennis om de kans op herhaling in te schatten. Bij een spontane mutatie is de kans op herhaling veel kleiner dan bij een erfelijke mutatie.

Voor het recentste onderzoek stuurde Veltman het dna van patiëntjes naar Californië, waar het bedrijf Complete Genomics het sequent, en de ruwe data vervolgens retour stuurt. Het kost nu nog maar 2500 euro om alle genen of zelfs het complete genoom van een patiënt te sequensen en te analyseren. 'Geen academisch centrum in Nederland kan genoomsequensen aanbieden. Samen met andere klinische centra werken we aan een plan voor een nieuw genoomcentrum. Voor de kostprijs en het delen van ervaring en data is het beter als we deze nieuwe test gewoon in Nederland kunnen uitvoeren.'