

Verstandelijke handicaps verklaard

Nieuwe gendiagnostiek spoort succesvol voorheen onbekende genmutaties bij verstandelijk gehandicapten op.

Door onze redacteur
WIM KÖHLER

ROTTERDAM. Van honderd patiënten met een onbegrepen, ernstige verstandelijke handicap, en van hun ouders, is de basenvolgorde van al hun genen bepaald. Nijmeegse onderzoekers hebben daardoor bij 16 kinderen alsnog de genetische oorzaak van de handicap gevonden. Bij 19 anderen kwam een mogelijke oorzaak aan het licht en is meer onderzoek nodig. Het waren kinderen en jongvolwassen patiënten waarbij tijdens eerder uitgebreid ‘klassiek’ genetisch onderzoek geen oorzaak van hun geestelijk achterblijven was gevonden.

„Drie patiënten kregen op grond van hun genmutaties een dieet- en medicijnadvies dat hun klachten

kan verlichten, wat een mooi voorbeeld van *personalized medicine* is”, schrijft de Nijmeegse geneticus Joris Veltman in antwoord op vragen per email. De onderzoekresultaten van de groep van het UMC St. Radboud zijn gisteren online gepubliceerd door *The New England Journal of Medicine*. Die 16 diagnosen betekenen een ruime verdubbeling van de resultaten van de bestaande diagnostiek.

Het onderzoek is gedaan bij patiënten met een ernstige verstandelijke handicap. Hun IQ ligt beneden de 50. Bij die ernstig verstandelijk gehandicapten is er waarschijnlijk vaak sprake van een genetische oorzaak. Bij veel patiënten wordt zulk onderzoek nog niet gedaan, ook al omdat er voor deze patiënten nauwelijks behandelingen zijn waarvoor detailkennis van de genetische afwijking noodzakelijk is. Toch willen ouders vaak graag de oorzaak weten omdat ze de kans is om nog een kind met een verstandelijke handicap willen verkleinen. Met tot nu toe bestaande technieken is maar bij 10 tot 15 procent van de patiënten een oorzaak te vinden. Dat zijn tests

waarbij naar de reeds bekende genafwijkingen wordt gezocht. Of naar een genafwijking die zowel bij de patiënt als bij de ouders voorkomt, maar bij hen geen ziekte veroorzaakt, bijvoorbeeld doordat die een gezonde kopie van het gen bij zich dragen.

De Nijmeegse onderzoekers suggererden eerder dat bij verstandelijke handicaps vaak nieuwe (*de novo*)

Nieuwe mutaties houden verstandelijke handicaps in stand

genmutaties in het spel zijn. Dat zijn mutaties die wel bij het gehandicapte kind aanwezig zijn, maar niet bij een van de ouders. Die kunnen ontstaan tijdens de vorming van geslachtscellen en kort na de bevruchting. Ze komen bij het klassieke onderzoek niet aan het licht.

„Er zijn naar schatting duizend genen waarin mutaties een verstan-

delijke handicap kunnen veroorzaken”, schrijven de Nijmeegse genетици in hun NEJM-artikel. „Dat zijn er zoveel dat zeldzame *de novo* mutaties er toch voor kunnen zorgen dat er ongeveer steeds evenveel verstandelijke handicaps in de bevolking voorkomen, ondanks het feit dat mensen met zo’n handicap nauwelijks nageslacht krijgen.”

In een commentaar bij het gepubliceerde artikel van de Nijmegenaren schrijft Heather Mefford van Washington University dat de gebruikte techniek (exoom-sequencing, waarbij alleen de basenvolgorde van genen in het genoom wordt bepaald) nu al een goede diagnostische test is, die bij een kinderen met verstandelijke handicap zeker moet worden overwogen.

De Nijmeegse klinisch genетици zijn de eersten in Nederland die exoomsequencing als routinediagnostiek uitvoeren. Dit jaar zijn er al 500 exomen gesequenced. „De test is goed geautomatiseerd uitvoerbaar”, zegt Veltman, „en kost niet veel meer uren dan het klassieke genetische onderzoek.”

Genoom in 2 dagen

Snelle bepaling van de hele erfelijke code van zieke pasgeborenen kan aangeboren ziekten snel aan het licht brengen. Artsen kunnen dan de juiste behandeling instellen. Een *proof of principle* van dat idee leverden Amerikaanse kinderartsen en klinisch genетици in een gisteren gepubliceerd artikel in het tijdschrift *Science Translational Medicine*. Ze lieten zien dat DNA-sequencers en analyseprogramma’s tegenwoordig snel en precies genoom zijn om binnen 50 uur een goede basenvolgorde te bepalen en daaruit succesvol de genetische oorzaak van een ziekte kunnen oppikken. Ze zochten naar ziekten die door een afwijking in één gen (monogenetische ziekte) worden veroorzaakt. Er zijn ongeveer 3500 van die ziekten die al bij een pasgeborene kunnen toeslaan. Ze beschrijven vier patiënten waarbij het lukte een ziekteoorzaak te vinden of uit te sluiten.