

Klinische genetica en erfelijke verstandelijke handicaps: quo vadit?

INAUGURELE REDE DOOR DR. B.C.J. HAMEL

KLINISCHE GENETICA EN ERFELIJKE VERSTANDELIJKE HANDICAPS: QUO VADIT?

Klinische genetica en erfelijke verstandelijke handicaps: quo vadit?

3

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar Klinische genetica, in het bijzonder van erfelijke verstandelijke handicaps vanwege de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties aan het UMC St Radboud, op donderdag 3 februari 2005

door dr. B.C.J. Hamel

*Mijnheer de rector magnificus,
 zeer gewaardeerde toehoorders,*

Toen mevrouw A in 1984 door haar huisarts naar de klinische genetica in Nijmegen verwezen werd, konden zij en ik niet bevroeden dat dit het begin zou zijn van een zeer langdurige relatie. De reden voor haar verwijzing loog er niet om: zij heeft drie broers met een in ernst wisselende verstandelijke handicap en haar moeder had ook drie verstandelijk gehandicapte broers. Ook een zus van haar moeder heeft een aangedane zoon. Al deze aangedane mannen zijn bovendien zeer klein gebleven. Alle vrouwen in haar familie op één na zijn normaal begaafd en allen hebben een normale lengte, zo ook zij zelf. Haar vraag was natuurlijk wat de kans zou zijn dat haar kinderen hetzelfde beeld als haar broers zouden hebben en indien er een verhoogde kans is wat dan haar keuzemogelijkheden zouden zijn.

Het is met zo'n stamboom niet ingewikkeld om vast te stellen wat de meest voor de hand liggende verklaring is, namelijk dat het gaat om een erfelijke aandoening met als belangrijkste twee kenmerken, de mentale retardatie (MR) en het te klein zijn en dat het gaat om een aandoening die geslachtsgebonden of X-gebonden overerft.

Het komende half uur ga ik u laten zien wat wij in de loop van de tijd voor mevrouw A en haar familie hebben kunnen betekenen. Bovendien hoop ik u te laten zien hoe boeiend, maar ook hoe belangrijk deze zoektocht is – en niet alleen voor de familie A.

Voor de duidelijkheid zal ik eerst het begrip mentale retardatie en enkele verbandhoudende zaken met u doornemen. Tevens zeg ik nu ook maar alvast dat ik het niet ga hebben over het ongelooflijk belangrijke en brede terrein van de zorg aan personen met MR en ook niet over de discussie wat nu precies de beste en/of politiek correcte term is om deze groep mensen te benoemen.

MENTALE RETARDATIE

Dit is een lastig te omschrijven begrip, maar de meest gebruikte definitie omvat drie criteria (http://www.aamr.org/policies/faq_mental_retardation.shtml):

- significant beneden gemiddeld intellectueel functioneren. Dit wordt geoperationaliseerd als een IQ < 70. Hiervoor zijn gevalideerde testen beschikbaar.
- significante beperking in het adaptief functioneren in tenminste twee van de volgende vaardigheidsgebieden: communicatie, zelfredzaamheid, wonen, sociale vaardigheden, gebruik maken van publieke diensten, zelfbeschikking, functionele schoolse vaardigheden, werken, ontspanning, gezondheid en veiligheid. Hiervoor bestaan eveneens gevalideerde testen.
- begin voor het achttiende levensjaar.

6

Uit bovenstaande definitie is meteen ook duidelijk dat bij kinderen jonger dan 2,5-3 jaar eigenlijk niet van MR gesproken kan worden, omdat zij nog onvoldoende testbaar zijn. Beter is het dan te spreken van een globale ontwikkelingsachterstand. Op basis van het gemeten IQ wordt MR in klassen onderverdeeld (tabel 1).

Tabel 1. Classificatie van MR op basis van IQ

Term	IQ
Diep	< 20
Ernstig	20 - 35
Matig	35 - 50
Mild	50 - 70

De waarde van deze indeling is beperkt, maar de mate van zorgbehoefte is natuurlijk wel in belangrijke mate gerelateerd aan de ernst van de MR. In de literatuur wordt vaak slechts een tweedeling gemaakt: mild = IQ 50-70 en ernstig = IQ < 50.

MR is een van de belangrijkste redenen voor verwijzing in de kindergeneeskundige, kinderneurologische en klinisch genetische praktijk. Toch wordt slechts in een minderheid van gevallen een oorzakelijke diagnose gesteld. In het algemeen wordt er in geval van ernstige MR vaker een oorzakelijke diagnose gesteld dan bij milde MR (tabel 2). Zonder oorzakelijke diagnose is het lastig om tot een betrouwbare erfelijkheidsadviesing te komen, waaronder begrepen wordt het geven van een prognose, een behandelingsstrategie, de herhalingskans en indien relevant, het bespreken van de keuzemogelijkheden bij het krijgen van kinderen, zoals bijvoorbeeld prenatale diagnostiek en het geven van begeleiding waar nodig bij deze (keuze)problematiek.

Tabel 2. Oorzaken van MR (procent)

Type oorzaak	IQ < 50	IQ < 50 - 70
Oorzakelijk		
- chromosomaal	15	5 - 10
- monogenetisch	20 - 25	5 - 10
- verworven (infecties, teratogene agentia)	25	15 - 20
Beschrijvend	10 - 15	15
Onbekend	25 - 30	55

Over het voorkomen van MR in de bevolking - de prevalentie - bestaat veel onduidelijkheid. Dat heeft te maken met het gebruik van verschillende definities, onderzoeksmethoden en onderzoekspopulaties: het maakt uit of er onderzocht wordt in instituten,

vormen van speciaal onderwijs of in de gehele populatie. Bovendien is de prevalentie afhankelijk van leeftijd, ras, geslacht en sociale status (Leonard & Wen, 2002).

IQ-testen zijn zo geconstrueerd dat in de populatie een gemiddelde wordt gevonden van 100, met een standaarddeviatie (SD) van 15. Beneden een SD van -2, dus een IQ < 70, wordt als abnormaal beschouwd en dat is per definitie 2,3 procent van de populatie. Maar IQ is niet geheel normaal verdeeld: in de lagere regionen is er nog een kleine ophoping, globaal overeenkomend met de ernstige MR (IQ < 50), waarvan wereldwijd wordt aanvaard dat de prevalentie ligt in de orde van 0,3 - 0,4 procent. Tezamen geeft dat een statistische prevalentie van 2,6 - 2,7 procent. Dit getal is echter niet te rijmen met wat epidemiologische en met name populatiestudies laten zien.

In een recente studie, verricht in opdracht van het ministerie van VWS werd vastgesteld dat de meest waarschijnlijke prevalentie van mensen met een verstandelijke beperking in Nederland 0,7 procent is, overeenkomend met 111.750 mensen (van Schroyen Lantman-de Valk et al., 2002). In deze studie is niet gekeken naar de ernst van de MR. Uitgaande van de bovengenoemde prevalentie voor ernstige MR (= IQ < 50) van 0,3 - 0,4 procent zou dat betekenen, dat de groepen met ernstige (IQ < 50) en milde (IQ 50 - 70) MR ongeveer even groot zijn. Dat is op grond van andere studies en ieders waarneming erg onwaarschijnlijk, hoewel een Nederlandse studie uit 1988, waarin dat onderscheid wel werd gemaakt tot dezelfde conclusie kwam: totaal 0,7 - 0,8 procent waarvan diepe geestelijke handicap 0,36 - 0,39 procent en lichte verstandelijke handicap 0,37 - 0,41 procent (Maas, 1988). Kennelijk is het niet eenvoudig om in de categorie milde MR tot een volledige ascertainment te komen. Een recente, grote Australische studie laat een totale prevalentie zien van ongeveer 1,4 procent, dus globaal tweemaal zoveel mild als ernstig mentaal geretardeerden en dat lijkt voorlopig een goede aanname (Leonard et al., 2003).

In overeenstemming met deze toch nog steeds hoge prevalentie en de hoge zorgbehoefte is het gegeven dat in Nederland in 1999 (laatst bekende cijfers) bijna 8 procent van de totale gezondheidszorg uitgaven besteed werd aan de ICD (International Classification of Diseases) categorie 'verstandelijke handicap' en dat is meer dan aan welke andere ICD categorie dan ook (www.rivm.nl/-kostenvanziekten).

X-GEBONDEN MENTALE RETARDATIE

Al heel lang is het bekend dat er meer mannen dan vrouwen zijn met een MR: op iedere 100 mentaal geretardeerde vrouwen zijn er 130 - 140 mannen, terwijl in de groep van milde MR het mannenoverschot nog groter is (m:v = 1:1,6-1,9). Bovendien waren er in de medische literatuur beschrijvingen van grote families waarin MR zich presenteerde als een X-gebonden overervend kenmerk: aanwezig bij mannen in meerdere generaties en onderling allemaal verbonden door vrouwen, zoals ook te zien is in familie A. In de beginjaren zeventig van de vorige eeuw heeft Lehrke (Lehrke, 1972; Lehrke, 1974) als

7

8

eerste de hypothese naar voren gebracht dat dit mannenoverschot veroorzaakt zou kunnen worden door oorzakelijke DNA- veranderingen (mutaties) in X-chromosomale genen. Indertijd heeft het Lehrke grote moeite gekost om zijn bevindingen gepubliceerd te krijgen. Nu twijfelt echter niemand meer aan zijn hypothese. Het concept van de X-gebonden MR werd daarmee een feit.

Tabel 3 laat zien dat in Nederland dit mannenoverschot ook in het speciaal basisonderwijs en scholen voor ZMLK aanwezig is.

Tabel 3 Leerlingen 4-12 jaar en schooltypen 2003/2004

	Basisonderwijs	Speciaal basisonderwijs	ZMLK
Aantal leerlingen	1547730	51500	10030
Jongens	788020	34470	6370
Meisjes	759710	17030	3660
M/V-ratio	1,04	2,02	1,74

Bron: <http://statline.cbs.nl>

Speciaal basisonderwijs: oude LOM (leer- en opvoedingsmoeilijkheden) en

MLK (moeilijk lerende kinderen)

ZMLK: zeer moeilijk lerende kinderen

HOE WERKT DAT DAN?

Mannen en vrouwen hebben in iedere cel 46 chromosomen. Zoals bekend heeft een man één X chromosoom en één Y chromosoom en daarnaast 22 andere paren, terwijl een vrouw twee X chromosomen heeft, naast 22 andere paren. Bij een man komt zijn X chromosoom altijd van zijn moeder (en het Y chromosoom van zijn vader), terwijl bij een vrouw één van de twee X chromosomen van haar moeder en het andere van haar vader afkomstig is. Is er op het ene X chromosoom van een man een aandoening veroorzakende mutatie dan heeft hij daar – als regel – ook last van. Dat wil zeggen: hij zal de bij de aandoening bekende verschijnselen hebben, bijvoorbeeld: MR en een te kleine lengte zoals in de familie A. Een vrouw met zo'n zelfde mutatie op één van haar twee X chromosomen wordt daarentegen in hoge mate beschermd door haar tweede normale X chromosoom: zij is draagster van de aandoening zonder zelf de aandoening te hebben. Ik zeg 'in hoge mate', want een gedeelte van de draagsters heeft wel degelijk ook – veelal milde – verschijnselen. In de familie A is een aantal zekere draagsters zo aan te wijzen door hun positie in de stamboom.

Sinds Lehrke is er veel onderzoek naar de X-gebonden MR gedaan. De meest voorkomende en best bestudeerde vorm van X-gebonden MR is het zogenaamde fragiele X syndroom met een prevalentie van ongeveer 1/4000-6000 mannen. Daarnaast zijn er

nog zo'n 140 X-gebonden MR syndromen (syndromale X-gebonden MR = MR en andere verschijnselen) beschreven en vele (ca 82) grote families waarin de MR het enige verschijnsel is (niet-syndromale of niet-specifieke X-gebonden MR). Vanaf 1983 wordt er iedere twee jaar een 'workshop on the fragile X and X-linked mental retardation' gehouden, het laatst in 2003 op Cyprus en dit jaar zal deze door onze collegae van het Greenwood Genetic Center in South Carolina worden georganiseerd.

Ook in Nijmegen bestaat al lang wetenschappelijke belangstelling voor deze X-gebonden MR. Door de beschikbaarheid van gegevens en materiaal van een groot aantal families met het fragiele X syndroom, de verdienste van dr. Arie Smits, ging daar aanvankelijk vooral de aandacht naar uit; echter geleidelijk kwamen ook de andere syndromale en niet-syndromale vormen in beeld. Met de komst van Professor Hilger Ropers naar Nijmegen en de toegenomen mogelijkheden van moleculaire analyse kreeg dit onderzoek een brede basis en werd het een van de - toen - vier pijlers waarop het onderzoek van de afdeling Antropogenetica rustte. Dat leidde tot een serie van zes antropogenetica-proefschriften, maar de kinderneuroloog professor Willy Renier was toch royaal de eerste (Renier, 1983; Smeets, 1992; Smits, 1996; Van der Maarel, 1997; Hamel, 1999; Yntema, 2001; Van Buggenhout, 2001). Verschillende staan nog op stapel (Kleefstra, Lugtenberg). Doel van dat onderzoek was het vinden van zo veel mogelijk genen betrokken bij X-gebonden mentale retardatie met als uiteindelijk doel een betere klinisch genetische zorg te kunnen verlenen aan de betrokken families en wellicht op veel langere termijn ook aan patiënten. Daarvoor was het echter essentieel te kunnen beschikken over heel veel en goed gekarakteriseerd familiemateriaal. Bij ons en op andere plaatsen brak het besef door dat het gestelde doel voor één enkel instituut een veel te grote opdracht was en dat bundeling van krachten noodzakelijk was. Dat leidde in 1996 tot de oprichting van het *European X-linked mental retardation consortium* met als founding fathers: professor Jamel Chelly uit Parijs, professor Jean-Pierre Fryns uit Leuven, professor Claude Moraine uit Tours en mijzelf; korte tijd later kwam Berlijn met het vertrek van professor Hilger Ropers daarheen erbij. Los van afspraken over coördinatie van het onderzoek, over publicaties en over verzoeken van derden, was het verreweg het belangrijkste dat ieder lid kon beschikken over het verzamelde en te verzamelen familiemateriaal, zijnde klinische en familiegegevens en DNA, van alle deelnemende centra. Inmiddels beschikt het consortium, ook door bijdragen van derden over zo'n 500 min of meer goed gekarakteriseerde grotere en kleinere families met zekere of waarschijnlijke X-gebonden MR. Tevens staat ook materiaal van patiënten met X-chromosomale microscopisch zichtbare en vaak op het oog gebalanceerde veranderingen zoals X/autosoom translocaties en inversies, ter beschikking, als bron voor het vinden van genen in de breukpunten, uitgaande van de gedachte dat een breukpunt de functie van een gen kan verstoren door of zich in een gen zelf te bevinden of in dat genregulerend DNA op enige afstand van het gen zelf.

9

Aanvankelijk lag het zwaartepunt op het vinden van genen via het zogenaamde koppingsonderzoek: het vastleggen op het X chromosoom van de regio waar zich een gen moet bevinden in daarvoor geschikte grote families en dan het zoeken naar het gen zelf: vaak een speld in een hooiberg. Dit wordt positionele klonering genoemd. Later kon mede dankzij de resultaten van het humane genoom project veel meer gewerkt worden met zogenaamde kandidaatgenen in een bepaalde regio: genen die door hun functie (vaak bekend geworden door onderzoek bij diermodellen) en/of hun werkingsplaats (namelijk in het brein), geacht konden worden betrokken te zijn bij cognitie en, indien gemuteerd, bij mentale retardatie. Dit wordt (positionele) kandidaat gen analyse genoemd.

En, dames en heren, dat Europese Consortium (www.euromrx.com) heeft zijn waarde meer dan bewezen: bij 60 procent van de sinds de oprichting gevonden genen is het Consortium direct of indirect betrokken geweest.

Het vinden van genen en mutaties is zeer belangrijk voor de klinisch genetische patiëntenzorg. Bovendien is het een voorwaarde om de veel interessantere en uiteindelijk ook belangrijker vraag naar de functie van die genen te kunnen beantwoorden: wat voor rol spelen deze genen bij de ontwikkeling en het functioneren van het brein, wat zijn hun onderlinge relaties en waarom leiden mutaties tot MR? Ook op de beantwoording van deze vragen heeft het Consortium, uitgebreid met partners uit andere disciplines, o.a. cellulaire en gedragsneurobiologie, neuro-imaging, zich gericht. Op basis van een project waarin behalve aan het vinden van genen en mutaties en de terugkoppeling van die bevindingen naar families, ook ruime aandacht besteed wordt aan de bovenbeschreven functionele aspecten, werd een grote Europese subsidie verkregen met onze Dr. Hans van Bokhoven als projectcoördinator.

WAT IS NU DE STAND?

Er zijn zo'n 57 X-chromosomale genen bekend die, indien gemuteerd, aanleiding kunnen geven tot MR, al of niet geassocieerd met andere verschijnselen. Van zo'n 50 X-gebonden MR syndromen en in 58 grote niet-syndromale X-gebonden MR families is de plaats waar het gen zich moet bevinden (het locus) bekend, maar nog niet het gen zelf. Van die 57 genen zijn er acht zowel bij syndromale als bij niet-syndromale X-gebonden MR betrokken. Het wordt steeds duidelijker, dat dit onderscheid tussen syndroomaal en niet-syndroomaal eigenlijk niet goed houdbaar is. Een oud voorbeeld is het fragiele X syndroom dat aanvankelijk als een niet-syndroomaal beeld werd beschreven. Een recent voorbeeld is het gen *OPHN1* (oligophrenine 1) dat in 1998 beschreven werd als een niet-syndroomaal gen. Oplettende klinici vonden *OPHN1* mutaties bij MR patiënten met epilepsie en afwijkingen aan de kleine hersenen. De in 1998 beschreven vijf patiënten werden opnieuw bestudeerd en bleken ook deze afwijkingen te hebben: *OPHN1* moet dus een syndroomaal gen genoemd worden.

Dit benadrukt nog eens de grote waarde van goede klinische diagnostiek, namelijk het nauwkeurig beschrijven en in kaart brengen van wat er met een patiënt aan de hand is. Tevens is het een pleidooi om patiënten, bij wie een mutatie is gevonden in een van de nieuwe genen, opnieuw uitvoerig na te kijken, teneinde te komen tot een goede genotype/fenotype correlatie. Drs. Tjitske Kleefstra heeft dit in haar AGIKO-project, naast ander succesvol onderzoek, systematisch gedaan voor een aantal genen en daardoor kunnen bijdragen aan de beschrijving van verschillende fenotypisch spectra.

HOE BELANGRIJK IS DEZE X-GEBONDEN VORM VAN MR EIGENLIJK BINNEN HET GEHEEL VAN DE MR EN HOEVEEL X-GEBONDEN GENEN ZULLEN ER BIJ BETROKKEN BLIJKEN TE ZIJN?

Lange tijd is gezegd dat wel 25 procent van alle MR bij mannen en mogelijk 10 procent van de milde MR bij vrouwen het gevolg is van mutaties in X-chromosomale genen. Als dat waar is, betekent dit dat vrijwel het gehele mannenoverschot verklaard kan worden door monogenetische vormen van X-gebonden MR. Dat dit niet langer is vol te houden blijkt onder andere uit studies die laten zien dat genen die relatief frequent gemuteerd zijn in een op X-gebonden overerving geselecteerde groep mannen met MR, zeer zelden gemuteerd bleken in een ongeselecteerde groep. Volgens huidige inzichten is zo'n 10-12 procent van de MR bij mannen te verklaren door monogenetische X-gebonden MR (Mandel & Chelly, 2004). Dat is nog steeds substantieel en betekent dat ongeveer de helft van het mannenoverschot verklaard is en de andere helft nog onverklaard.

Tot nu toe zijn er dus zo'n 57 X-chromosomale genen gevonden die, indien gemuteerd, aanleiding (kunnen) geven tot MR, al of niet syndroomaal. Het lijkt aannemelijk te veronderstellen, dat er nog vele gevonden moeten gaan worden, al weet niemand of dit er in totaal 100 of 150 zullen zijn. Vanaf 2003 hebben onze Berlijnse collegae een succesvolle strategie toegepast om een deel van de ontbrekende genen te vinden. Door alle tot dan toe bekende moleculaire gegevens te analyseren stelden zij vast, dat het zinvol zou zijn het onderzoek te concentreren op de regio Xp11 (Ropers et al., 2003); door systematisch 50 kandidaatgenen uit die regio te analyseren, konden tot nu toe vijf genen worden geïdentificeerd.

Hoe dan ook, de zoektocht naar genen houdt ons voorlopig nog wel van de straat. Voor de laatste stand van zaken verwijs ik u graag naar een recent verschenen overzicht (Ropers & Hamel, 2005).

HOE ZIT HET MET DE VERKLARING VAN HET NIET-MONOGENETISCHE DEEL VAN HET MANNENOVERSCHOT?

Daar worden zowel genetische als niet-genetische verklaringen voor gegeven. Een niet-genetische verklaring zou de grotere perinatale kwetsbaarheid van jongens kunnen zijn: zo is er onder jongens een grotere associatie tussen geboortegewicht en IQ dan voor meisjes geldt. Hun grotere schedelomtrek zou jongens ook kwetsbaarder maken voor hersenbeschadiging tijdens de bevalling.

Genetische verklaringen veronderstellen het bestaan van X-chromosomale risicofactoren (Mandel & Chelly, 2004). Deze risicofactoren predisponeren voor MR, maar veroorzaken het niet, in tegenstelling tot monogene mutaties. Of anders gezegd: risicofactoren zijn een noodzakelijke, maar onvoldoende verklaring voor MR, terwijl monogene mutaties er zowel een noodzakelijke als voldoende verklaring voor zijn. Het is voorstelbaar, dat er X-chromosomale risicofactoren (polymorfismen) zijn, die het IQ op een subtiele manier verlagen, bijvoorbeeld 15 punten (= 1 SD) en dus werken als quantitative trait loci (QTL). De IQ verdeling van mannen met deze risicofactoren zal verschuiven naar links, zodat het gedeelte dat een IQ < 70 heeft oploopt van 2,3 procent (gedeelte van de populatie < - 2SD) naar 16 procent (gedeelte van de populatie < - 1SD), terwijl de IQ verdeling van alle mannen er nauwelijks door zal veranderen. Hoe frequenter die risicofactoren in de populatie voorkomen, hoe meer het de andere helft van het mannenoverschot kan verklaren. Bij vrouwen - met hun twee X chromosomen heeft dit echter geen of een veel minder grote invloed (Ropers & Hamel, 2005).

Bekend is dat het IQ bij mannen een grotere variatie vertoont dan bij vrouwen, aan beide uiteinden: er zijn zowel meer domme als meer slimme mannen. Het ligt dus voor de hand om niet alleen aan de domme kant de werking van X-chromosomale factoren te veronderstellen, maar polymorfismen in dezelfde genen ook aan de slimme kant en dus het QTL-model toe te passen op de hele normaal verdeelde IQ-range. Associatiestudies in grote groepen domme en slimme mannen, onder andere met SNP (single-nucleotide polymorphism) arrays, kunnen duidelijk maken of dit klopt en kunnen tot identificatie van de betrokken genen leiden (Plomin & Spinath, 2004). Het is tevens zeer aannemelijk, dat de variatie in ernst die vaak gezien wordt binnen één en dezelfde familie, waarin dus alle aangedane mannen dezelfde monogene mutatie hebben, ook te verklaren zal zijn met de onafhankelijke overerving van zulke risicofactoren.

HOE IS HET MEVROUW A TOT NU TOE EIGENLIJK VERGAAN?

Na verwijzing hebben wij gedaan waar wij goed in zijn: we hebben de familie in kaart gebracht, met toestemming medische gegevens verzameld, patiënten nagekeken, zijn de literatuur ingedoken en hebben geconstateerd dat zoiets niet eerder beschreven was. Op basis van de stamboom kon natuurlijk wel van de X-gebonden overerving worden uitgegaan en kon mevrouw A en haar man verteld worden wat dit voor hen betekende: 50 procent kans op dragerschap van mevrouw A, voor iedere zoon een kans van 25 procent om het in de familie bekende beeld te hebben en voor iedere dochter een kans van 25 procent om ook draagster te zijn. Ook kon verteld worden dat hun keuzemogelijkheden uiterst beperkt waren:

- gewoon hun kinderen krijgen.
- afzien van eigen kinderen.
- kiezen voor een zwangerschap, prenatale diagnostiek op geslacht en afbreken van mannelijke zwangerschappen.
- adoptie.

Zij kozen voor de eerste optie en kregen twee dochters en een gezonde zoon. In het kader van het inmiddels gestarte X-gebonden MR onderzoek werd de familie van mevrouw A opnieuw benaderd met de bedoeling koppelingsonderzoek te beginnen en de familie goed klinisch te beschrijven. Dr. Arie Smits en ik hebben toen de verschillende gezinnen thuis bezocht, de patiënten nagekeken en materiaal verzameld. Het werd duidelijk, dat de te kleine lengte toe te schrijven was aan een groeihormoontekort. Bekend was dat er in een van de takken een aangedane jongen was bij gekomen, die uiteindelijk een vrijwel normale lengte zou bereiken, omdat hij bijtijds behandeld kon gaan worden met groeihormoon. Dat resulteerde in een publicatie van de klinische en koppelingsdata in 1996 (Hamel et al., 1996). Uit dat onderzoek was wel duidelijk geworden dat mevrouw A zo goed als zeker draagster is, evenals trouwens haar zwakbegaafde zus. In 2002 werd door onze Consortiumpartners uit Tours middels een kandidaatgenbenadering in deze familie het defect in het gen SOX3 gevonden (Laumonnier et al., 2002). Pas met deze kennis in de hand kon betrouwbaar worden vastgesteld in de familie wie draagster is en wie niet. Inderdaad bleek mevrouw A draagster te zijn. Van de twee dochters van mevrouw A bleek er een draagster te zijn en de andere niet. Elders in de familie kon bij meerdere vrouwen dragerschap worden uitgesloten. Voor die draagsterdochter van mevrouw A zijn de keuzemogelijkheden ruimer dan destijds voor haar moeder; behalve de reeds genoemde zijn daar bij gekomen:

- prenatale diagnostiek (vlokkentest), waarbij zeer betrouwbaar kan worden vastgesteld of er sprake is van een aangedane zoon dan wel een niet-aangedane zoon.
- pre-implantatie genetische diagnostiek in combinatie met in vitro fertilisatie, waarbij alleen niet-aangedane vruchten worden teruggeplaatst.
- eiceldonatie, ook in combinatie met in vitro fertilisatie.

Van dit SOX3-gen is bekend dat het een regulerend effect heeft (transcriptie factor) en betrokken is bij de ontwikkeling en functie van de hypothalame-hypofysaire as en tevens tot hoge expressie komt in het foetale menselijke brein, waar het ook een rol speelt bij de ontwikkeling van neuronen (Rizzoti et al., 2004). Dat lijkt voldoende om de klinische verschijnselen te kunnen verklaren. Een Australische groep start binnenkort een project om zogenaamde knock-out muizen (zonder het Sox3-gen) en knock-in muizen (met een gemuteerd Sox3-gen) te genereren, teneinde de functie verder te bestuderen. De familie A zal daar voorlopig niet veel wijzer van worden, maar wil het ooit tot therapie komen dan is verder functioneel onderzoek noodzakelijk.

HOE STAAT HET MET AUTOSOMALE NIET-SYNDROMALE MR?

Er zijn zeer vele voorbeelden bekend van autosomaal overervende vormen van syndromale MR, waarvan in een groot aantal gevallen ook het genetisch defect opgehelderd is (Inlow & Restif, 2004). Echter, van autosomale niet-syndromale vormen is nog maar heel weinig bekend. Er is zegge en schrijve één gen (*neurotrypsin*) bekend voor

autosomaal recessieve niet-syndromale MR (Molinari et al., 2002). Op basis van chromosomale translocaties zijn er kandidaatgenen gevonden, zoals het door drs. Tjitske Kleefstra beschreven *eu-HMTase1* (Kleefstra et al., in the press). Met koppelingsonderzoek zijn er nog eens twee loci gevonden. Hoe komt het dat er zoveel meer bekend is over X-chromosomale niet-syndromale MR dan over de autosomale, terwijl het X chromosoom maar zo'n 4 procent van alle genen (1000/25000) bevat? Op basis van een vergelijking van het aantal autosomale en X-gebonden aandoeningen met MR in OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) zou geconcludeerd kunnen worden, dat er op het X chromosoom een ongeveer zesmaal grotere dichtheid is van genen, die betrokken zijn bij het ontstaan van MR dan op de autosomen.

Is dit echt of berust dit op verkeerde aannames? Er zijn twee belangrijke mogelijke vertekeningen. Op de eerste plaats kan het zijn dat één X-gebonden gen betrokken is bij meerdere aandoeningen en er dus feitelijk minder X-gebonden genen zijn dan berekend op basis van het aantal aandoeningen, terwijl dat bij autosomale genen niet of veel minder speelt. Op de tweede plaats zouden X-gebonden aandoeningen wel eens veel gemakkelijker als zodanig herkenbaar kunnen zijn, want door de aanwezigheid van gezonde draagsters kunnen er in meerdere generaties aangedane mannen voorkomen, terwijl bij autosomale vormen of de MR zelf het krijgen van kinderen in de weg staat of de huidige kleine gezinsgrootte herkenning als erfelijke MR verhindert. Beide vertekeningen doen zich daadwerkelijk voor, maar zelfs indien ervoor gecorrigeerd wordt, blijft er een driemaal grotere associatie tussen MR en X-chromosomale genen bestaan dan tussen MR en autosomale genen. Behalve voor cognitie, blijkt er op het X chromosoom ook een overschot te zijn aan genen, die tot expressie komen in geslachtsorganen (testis, ovarium) en placenta (Khil et al. 2004). Heel veel genen komen tot expressie in twee organen: hersenen en testes. Er zijn goede argumenten om aan te nemen dat het vaak ook nog om dezelfde set van genen gaat die in beide organen tot expressie komt ('the brain and testis association') en overigens ook nog vaak in de placenta. Over deze 'brain and testis association' zijn natuurlijk al of niet flauwe grappen te maken, maar evolutionair gezien heeft dat zin: ergens in de evolutie hebben vrouwen er voor gekozen mannen ook te selecteren op hun cognitieve vermogens; die laatste fungeren ook nog eens als een indicator voor fitness en zijn bovendien noodzakelijk voor overleven: Darwin op zijn best! Zo maakte de vrouwelijke partnerkeuze de snelle toename van de menselijke cognitieve capaciteiten mogelijk (Zechner et al., 2001). Er is geen reden aan te nemen dat dit proces afgelopen is, al ga je wel twijfelen als je naar de televisie kijkt.

Al het werk aan de X-gebonden MR heeft de weg gebaad voor onderzoek naar autosomale vormen van MR. Het moment is dan ook gekomen om er voluit de aandacht op te gaan richten. Ook hier weer geldt, dat - naast de noodzakelijke technologie - het beschikken over voldoende familiemateriaal van cruciale betekenis is. Voor autosomaal recessieve vormen beschik je dan het liefst over veel consanguine families met patiënten

met MR: die zijn uitermate zeldzaam onder autochtone Nederlanders, komen wat meer voor onder allochtone Nederlanders, waar consanguiniteit frequent voorkomt, maar vooral zal er samenwerking gezocht moeten gaan worden met buitenlandse onderzoekers die wel over dergelijk familiemateriaal kunnen beschikken. Autosomaal dominante kandidaatgenen zullen ongetwijfeld gaan komen uit de karakterisering van autosomale microdeleties, die gediagnosticeerd worden en gaan worden met nieuwere technieken als MLPA (multiplex ligation dependent probe amplicification) en array CGH (comparative genomic hybridization). Pilotstudies laten zien dat deze technieken tezamen een diagnose leveren in zo'n 10-15 procent van gevallen van onverklaarde, al of niet syndromale MR (Vissers et al., 2003; Koolen et al., 2004). De identificatie van het CHARGE syndroom-gen is natuurlijk een fraaie illustratie van wat ons nog meer te wachten staat (Vissers et al., 2004). En nog maar kort geleden hebben wij met array CGH de diagnose 3q-deletie kunnen stellen bij een jongen, die wij ongeveer vanaf zijn geboorte in 1982 kennen met een zeer opvallend beeld en naar later bleek een MR. Iedereen van kindergeneeskunde, kinderchirurgie en klinische genetica kende hem en niemand begreep waarom het maar niet lukte om een diagnose te stellen; wel gingen de gedachten al snel uit naar een kleine chromosomale afwijking als oorzaak en dat was het dus ook. Maakte het nog uit dat deze diagnose werd gesteld? Jazeker, vergis u niet: niet voor Tom, wel voor zijn ouders: eindelijk was er een verklaring. En zeker voor zijn zus was het van belang: haar kon verteld worden dat haar kans op een kind als Tom niet verhoogd is, omdat deze 3q-deletie bij haar broer nieuw was ontstaan.

HOE STAAT HET MET DE DOELEN DIE WIJ ONS GESTELD HEBBEN, NAMELIJK BETERE ZORG AAN FAMILIES EN PATIËNTEN?

Voor de families bij wie met DNA-onderzoek mutaties gevonden zijn, is de zorg onmiskenbaar sterk verbeterd: dragerschap kan met zekerheid worden vastgesteld danwel uitgesloten en voor bewezen draagsters zijn er zoals hierboven geschetst meer keuzemogelijkheden. Dat dit geen gemakkelijke keuzes zijn, is evident; begeleiding en steun door onze daarvoor uitstekend uitgeruste maatschappelijk werksters zijn dan ook vaak nodig.

Op deze plaats is het goed ook nog eens het grote belang te benadrukken van ouderen patiëntenorganisaties zoals de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, betrokken bij Erfelijkheidsvraagstukken (VSOP; www.vsop.nl) en de Federatie van Ouderverenigingen. Door hun enorme ervaringskennis en hun gedrevenheid zijn zij als geen ander in staat niet alleen mede vorm te geven aan het te voeren beleid op maatschappelijk, ethisch en wetenschappelijk gebied, maar ook vraagbaak en steunpilaar te zijn voor hun leden.

Voor de meeste syndromale X-gebonden MR-genen is routinediagnostiek mogelijk in binnen- of buitenland. Bij een patiënt bij wie een bepaalde diagnose vermoed wordt,

kan daar zekerheid over verkregen worden. Vervolgens kan er tevens duidelijkheid verschaffen worden binnen de familie. Ziektekostenverzekeraars vergoeden al die onderzoeken ook. Echter, voor de niet-syndromale X-gebonden MR ligt dat heel anders. Natuurlijk, voor een aantal bij het onderzoek betrokken families, bij wie mutaties zijn gevonden, is er betere zorg gekomen. Maar voor de grote groep mannen met een niet-syndromale, onverklaarde MR kan er nog heel weinig: enerzijds nog te weinig bekend, anderzijds te duur om wat bekend is na te kijken.

Gelukkig zijn er wel ontwikkelingen gaande die hierin verandering kunnen brengen; SNP resequencing waarbij vele genen in vele patiënten in één experiment geanalyseerd kunnen worden, is zo'n veelbelovende en betaalbare techniek.

Diagnostiek van personen met MR kan echter ook op een veel eenvoudiger niveau nog aanzienlijk verbeterd worden. Een goed voorbeeld is de binnenkort te verschijnen 'Evidence-based richtlijn voor de initiële diagnostiek bij kinderen met een globale ontwikkelingsachterstand/mentale retardatie', bedoeld voor de algemene kinderarts en opgesteld door een commissie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde bestaande uit kinderartsen van verschillende pluimage, een kinderneuroloog en klinisch geneticus. Zo is één van de evidence-based aanbevelingen dat chromosomenonderzoek in alle gevallen van MR geïndiceerd is, onafhankelijk van de ernst en de aan- of afwezigheid van bijkomende bevindingen. Het is mijns inziens nog maar een kwestie van tijd dat deze aanbeveling herschreven dient te worden en gaat luiden dat ook MLPA analyse of zelfs array CGH in al die gevallen geïndiceerd is. Het is verheugend te constateren dat deze technieken binnen onze afdeling grote aandacht krijgen, dat wij daarin koploper zijn in Nederland en invoering in de diagnostiek nu plaats vindt. Regelmatige evaluaties van de richtlijn zijn dus noodzakelijk en ook voorzien. Toch zal er altijd een fors aantal patiënten overblijven bij wie de algemene kinderarts niet tot een diagnose komt en voor wie verwijzing noodzakelijk is.

Verwijzing naar wie? Daar komen voor in aanmerking de kinderneuroloog, de kinderarts metabole ziekten, de kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen en de klinisch geneticus. Het ligt eigenlijk erg voor de hand de bij die specialisten aanwezige kennis te bundelen en te komen tot een multidisciplinaire polikliniek. Het ligt in de rede daar ook de arts voor verstandelijk gehandicapten bij te betrekken. Op een aantal plaatsen bestaat zo'n polikliniek al. Ik wil me ervoor inzetten ook in het UMC St Radboud een dergelijke polikliniek te starten en nodig bij dezen betrokkenen uit dit samen vorm te gaan geven. Zo'n polikliniek past ook uitstekend in de doelstellingen van het in oprichting zijnde *Topcentrum Clinical Neurosciences*. Overigens dient de afgrenzing met het *Topcentrum Genetische en Metabole aandoeningen* nog wel helderder te worden.

EN HOE ZIT HET MET THERAPIE, IK BEDOEL CURATIEVE THERAPIE?

Niet goed natuurlijk, maar dat was ook niet anders te verwachten gezien het huidige niveau van kennis. De hoeveelheid neuromoleculaire en neurobiologische kennis is enorm toegenomen en als gevolg niet meer bij te houden, maar het meeste is nog onbekend. En dus is therapie ook nog ver weg.

Wat hun functie betreft kan een aantal van de thans bekende X-gebonden MR genen globaal in enkele groepen ingedeeld worden (Ropers & Hamel, 2005):

- genen met invloed op het actine en het cytoskelet, zoals bijvoorbeeld *OPHN1*, *PAK3*, *ARHGEF6*, *FGD1*, *FLNA* en *KIAA1202*.
- genen betrokken bij chromatine-modulering en daarmee van invloed op gen expressie, zoals bijvoorbeeld *XNP*, *MECP2*, *CDKL5*, *RSK2*, *ZNF41*, *ZNF81*, *JARID1C*.
- genen betrokken bij synapsvorming en -functie, zoals bijvoorbeeld *NLGN4*, *SYN1*, *DLG3*, *GDI1*, *IL1RAPL1*, *TM4SF2*.
- genen betrokken bij transcriptie-regulatie, zoals bijvoorbeeld *ARX*, *PHF6*, *PHF8*, *FMR2*, *BCOR*, *SOX3*.
- genen betrokken bij allerlei metabole processen, zoals bijvoorbeeld *MAOA*, *HPRT*, *TIMM8A*, *SLC6A8*, *SMS*, *SLC16A2*, *ACSL4*.

Zoals al eerder gezegd is het fragiele X syndroom waarvan in 1991 het moleculair defect werd opgehelderd (Verkerk et al., 1991), het best bestudeerde tot nu toe. De oorzaak van dit fragiele X syndroom is verlies van het betrokken eiwit FMRP als gevolg het uitschakelen van het gen *FMR1*, hetgeen op zijn beurt weer het gevolg is van een volledige expansie van de *FMR1* CGG repeat. Over de functie van dit FMRP is inmiddels onder andere door bestudering van allerlei diermodellen, met name muis en fruitvlieg, veel bekend geworden, zo veel zelfs dat voorzichtig gestart is met een medicamenteuze proefbehandeling van patiënten met het fragiele X syndroom.

Met overslaan van heel veel stappen ga ik u daar iets van laten zien. Dat FMRP reguleert in dendrietten in de buurt van synapsen de eiwit-aanmaak van bepaalde daar aanwezige mRNAs in antwoord op activatie van metabotropische glutamaat receptoren (mGluR). Ook FMRP zelf wordt daar aangemaakt om vervolgens te fungeren als onderdrukker van die eiwit-aanmaak. De functie van deze negatieve feedback is om allerlei gevolgen van de activatie van mGluR te reguleren, in het algemeen te matigen, want zoals bij veel processen in het lichaam gaat het om het vinden van het juiste evenwicht. Afwezigheid van FMRP, zoals het geval is in het fragiele X syndroom, leidt dus tot ongecontroleerde mGluR activatie. Wat er gebeurt bij ongecontroleerde mGluR activatie is redelijk goed in kaart gebracht en veel daarvan is terug te vinden als symptomen bij patiënten met het fragiele X syndroom (tabel 4).

Tabel 4. Functionele gevolgen van mGluR activatie en de mogelijke relatie daarvan met het fragile X syndroom, waar deze gevolgen in versterkte mate aanwezig zijn.

Effecten van mGluR gestimuleerde eiwit-aanmaak	Gerelateerde fragile X syndroom verschijnselen bij muis en/of mens
Epileptiforme ontladingen	Epilepsie Audiogene aanvallen (muis)
Inductie en omkering van LTP	Mentale retardatie
LTD in hippocampus	Mentale retardatie
Verlies van synaptische AMPA en NMDA receptoren	Mentale retardatie
LTD in cerebellum	Verlies van coördinatie
Langer worden van dendritische spinae	Verlengde, onrijpe spinae
Fear-memory vorming en LTP in amygdala	Angstig en autistisch gedrag
LTP van corticostriatale synapsen, belangrijk voor gewoontevorming	Obsessief-compulsief gedrag
Toename in corticale prikkelbaarheid	Toegenomen reactie op sensore prikkels en toegenomen sensory evoked potentials
Huidgevoeligheid	Huidovergevoeligheid
Darmmotiliteit	Toegenomen darmmotiliteit

Bron: Bear et al., 2004.

LTP: long term potentiation = toegenomen sterkte van synapsen

LTD: long term depression = afgenomen sterkte van synapsen

De belangrijkste consequentie van bovenstaande is dat het wellicht mogelijk zou moeten zijn patiënten met het fragile X syndroom te gaan behandelen met een medicijn dat de activatie van het mGluR remt: mGluR-antagonisten - en die bestaan. En zoals reeds gezegd, zo'n proefbehandeling vindt thans plaats in de Verenigde Staten (<http://www.fraxa.org/>), maar het zal nog wel even duren voor er een veilige en effectieve therapie beschikbaar zal zijn voor alle patiënten.

Niettemin is dit een schitterend voorbeeld van hoe basale research kan leiden tot waar het uiteindelijk allemaal om gaat: behandeling van patiënten. Zo moet het dus! Tot voor kort werd curatieve behandeling van MR eigenlijk voor onmogelijk gehouden, maar recente studies naar ontstaan en functie van dendritische spinae en synapsen hebben geleid tot het inzicht dat er een enorme activiteit afhankelijke plasticiteit bestaat (Yuste & Bonhoeffer, 2004). Dit is een argument en pleidooi voor de waarde van conventionele behandeling van patiënten met MR: hoe meer stimulerende prikkels hoe beter, want rust roest.

QUO VADIT: DUS WAT ZIJN DE PLANNEN VOOR DE KOMENDE TIJD?

Onlangs verscheen er een boek met de titel *100 Things to do before you die* (Jamieson & Else, 2004); zo in het nauw gedreven voel ik mij nog niet, maar één daarvan is: je eigen DNA zien. Ik heb het mijne nog nooit gezien, maar het is kennelijk kinderlijk eenvoudig te doen en het recept wil ik u niet onthouden: gorgelen met zout water, uitspugen in verdund afwasmiddel onder toevoeging van ijskoude jenever en klaar is Kees: de witte sliertjes die u dan ziet dat is uw DNA.

Het onderzoek naar de ontbrekende genen moet en zal blijven doorgaan, binnen het Europese XLMR-consortium: goede planning en coördinatie blijven uiterst belangrijk. Hetzelfde geldt voor het functionele onderzoek. Het goed invullen van de vacature voor de hoogleraar moleculaire neurobiologie in het UMC St Radboud speelt hierbij een belangrijke rol.

Zoals eerder gezegd is het moment ook aangebroken om de aandacht meer en systematischer te richten op met name niet-syndromale autosomaal recessieve MR. Het is logisch dit binnen het bestaande Europese consortium te doen, al of niet uitgebreid met de daarvoor noodzakelijke partners.

Tevens zal een aanvang gemaakt dienen te gaan worden met de zoektocht naar X-chromosomale risicofactoren, door systematisch het daarvoor noodzakelijke materiaal te gaan verzamelen. Het door professor Han Brunner ontwikkelde idee van het 'genetic hospital' biedt daarvoor goede aanknopingspunten en mogelijkheden: het aanleggen van een zo groot mogelijke verzameling DNA van goed gekarakteriseerde patiënten, teneinde die, als de techniek daarvoor beschikbaar is, met een total genome SNP array te gaan analyseren in case-control studies.

Verbetering van de diagnostiek is een volgend aandachtspunt. Naast de reeds genoemde te openen multidisciplinaire polikliniek, betreft dat ook het beschikbaar krijgen van nieuwere technieken als MLPA en array CGH voor in principe alle gevallen van MR, het zorgvuldig beoordelen welke X-chromosomale genen toegevoegd kunnen worden aan het reeds uitgebreide pakket van de sectie DNA-diagnostiek van onze afdeling en het in huis halen van nieuwe technieken als de genoemde resequencing. Gelukkig zijn al degenen, die hierover gaan, nauw betrokken bij het MR-onderzoek en ik maak mij dan ook geen zorgen over de goede afloop hiervan.

Het compleet maken van de analyse van alle reeds bekende X-gebonden MR-genen bij alle patiënten, die deel uitmaken en deel gaan uitmaken van het consortium panel beschouw ik als een dure plicht aan de families die zo belangeloos hun medewerking aan dit onderzoek hebben gegeven en geven.

Het genotype-fenotype onderzoek heeft ruim voldoende zijn waarde bewezen en zal dus onverminderd voortgezet dienen te worden.

Het verspreiden van de opgedane kennis onder artsen en andere zorgverleners, maar ook onder betrokken ouders, zoals die gevonden worden in de VSOP en de

Federatie van Ouderverenigingen is ook een opdracht. Daarom zullen wij op 3 juni dit jaar in Nijmegen een symposium wijden aan het heden en de nabije toekomst van het MR-onderzoek.

Wat nog wel hoofdbreken zal gaan kosten is de financiering van dit alles, maar daar zal ik u niet mee lastig vallen.

DE KLINISCHE GENETICA: QUO VADIT?

De titel van mijn oratie laat toe dat ik hierover kort ook nog iets kan zeggen. Iedereen zal het met mij eens zijn dat de klinische genetica zich binnen de Universitaire Medische Centra een respectabele plaats heeft verworven, in ieder geval geldt dat voor ons UMC. Dus is de tijd gekomen om volgende stappen te zetten, bijvoorbeeld de volgende drie wat betreft de patiëntenzorg:

- concentratie op de meer complexe vraagstellingen door ervoor te zorgen dat de eenvoudiger problematiek zoveel als mogelijk is binnen de tweede en zelfs de eerste lijn op een verantwoorde wijze kan worden afgehandeld. Genetisch consultants - genetische 'physician assistants' avant la lettre - kunnen daarbij een belangrijke rol vervullen op voorwaarde dat zij een relatie blijven onderhouden met hun moederafdeling. Dat er dan links en rechts nog wel wat scholingsarbeid te verrichten valt, zal duidelijk zijn.
- vergroten van de productie per fte door zeer kritisch te kijken naar de werkwijze, maar zonder het drukker te krijgen. Dit laatste vind ik een voorwaarde omdat er binnen onze sectie door alle geledingen al zeer hard gewerkt wordt.
- onderhandelingen openen met de Raden van Bestuur van met name de topklinische ziekenhuizen, om in samenspraak met andere betrokkenen, zoals verzekeraars, te komen tot de aanstelling van klinisch genetici in hun ziekenhuizen, met wederom als voorwaarde dat er een relatie blijft bestaan met de academische moederafdeling.

Als vierde zou er aan toegevoegd kunnen worden alle lagen van de bevolking gelijkelijk te gaan bereiken. Onderzoekers van het Erasmus MC publiceerden onlangs de resultaten van onderzoek naar in welke mate en hoe allochtonen gebruik maakten van de diensten van de klinische genetica: sterke ondervertegenwoordiging (expected 20 procent, observed 5 procent), veel minder oncogenetische verwijzingen en veel vaker verwijzing als er al sprake was van een zwangerschap, hetgeen wij zoals hopelijk bekend is, verre van ideaal vinden onder andere vanwege de tijdsdruk en het kleinere aantal keuzemogelijkheden. Bij deze verschillen spelen uiteraard culturele, sociaal economische en religieuze factoren een hoofdrol (Talan et al., 2004).

Je kunt dit vraagstuk ook grootschaliger bezien en je afvragen of er een rol is voor klinische genetica in wat ik gemakshalve ontwikkelingslanden noem. Het antwoord

hierop is mijns inziens ja, want in veel ontwikkelingslanden is er inmiddels een grote groep mensen, voor wie de beschikbaarheid van klinisch genetische zorgverlening in brede zin, dus inclusief laboratoriumvoorzieningen en mogelijkheden voor prenatale diagnostiek, in een grote behoefte zou voorzien. Bescheidenheid is natuurlijk op zijn plaats, want van alle gezondheidsproblemen in dergelijke landen zijn de klinisch genetische relatief onbelangrijk en - niet irrelevant - voorzieningen ervoor kostbaar. Toch zouden ook daar - mutatis mutandis - centra zoals wij die kennen niet misstaan en het is een opdracht aan ons om daar mede vorm aan te geven. Ik beschouw het dan ook als een voorrecht om in Semarang (Java, Indonesië) in het kader van een samenwerkingsverband tussen de Diponegoro universiteit aldaar en onze universiteit samen met onder anderen dr. Erik Sistermans van ons DNA-diagnostieklaboratorium een bescheiden bijdrage te mogen leveren aan staff development, verbetering van de laboratorium inrichting en vooral aan allerlei vormen van scholing en dat alles in goede samenwerking met professor Sultana Faradz, medisch geneticus aldaar. Ook is het de bedoeling te komen tot het doen van voor daar relevant wetenschappelijk onderzoek, namelijk naar oorzaken van MR. Plannen daarvoor zijn reeds gemaakt.

ONDERWIJS

Tenslotte wil ik - eveneens kort - nog iets zeggen over onderwijs aan de hand van een voorbeeld. Laatst moest ik van 420 studenten een open vraag nakijken. De vraag betrof de volgende casus: een paar heeft een zoon, bij wie klinisch de diagnose trisomie 13 werd gesteld en mevrouw heeft een broer gehad die kort na zijn geboorte aan een klinisch gestelde diagnose trisomie 13 was overleden. Verder was een broer van mevrouw onvruchtbaar en was het aantal miskramen in de familie opvallend hoog. Een deelvraag was: wat is de meest voor de hand liggende chromosomale diagnose? Het juiste antwoord was een translocatie; wie de termen gebalanceerd en ongebalanceerd liet vallen kreeg nog een extra puntje en wie ook nog 'Robertsoniaans' opschreef kreeg een knuffel. Natuurlijk, een groot deel had het goede antwoord, maar wat er verder aan antwoorden langs kwam, u zult het niet geloven: zo'n beetje alles wat de genetica in huis heeft:

- X gebonden recessief
- X gebonden dominant
- autosomaal recessief
- autosomaal dominant
- X - inactivatie
- uniparentale disomie (UPD)
- imprinting

Toen ik me realiseerde dat ik nog iets miste in dit rijtje, kwam nummer 411 met het verlossende antwoord:

- mitochondrieel

Sommigen begonnen goed (translocatie), maar verknalden het vervolgens weer door er bijvoorbeeld toch de X-inactivatie bij te halen.

Wat is de moraal van dit voorbeeld? Ik maak geen open vragen meer, maar vooral: wat moet een basisarts eigenlijk met imprinting, UPD en andere hoogst zeldzame zaken? In het keuzeonderwijs is daar royaal plaats voor, maar laten we ons verder vooral beperken en er voor zorgen dat chromosoomafwijkingen en 'Mendel' begrepen worden, want kennelijk hebben we daar onze handen al aan vol.

Over keuzeonderwijs gesproken: het lijkt me een uitdaging om een aansprekend keuzeblok over MR op te zetten, waarin het multidisciplinaire karakter van de diagnostiek, het onderzoek en de zorg goed tot zijn recht komt.

DANKWOORD

Aan het eind van mijn oratie gekomen wil ik graag nog een aantal mensen bedanken en hier en daar een persoonlijk woord uitspreken. Als je al zolang hier rondloopt als ik, is het onvermijdelijk dat velen niet genoemd gaan worden. Voor u staat een bevoorrecht en tevreden mens en dat komt mede omdat ik aan de contacten met u allen goede herinneringen bewaar en er inspiratie uit put. Daarvoor dus veel dank.

De leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Radboud Universiteit, de leden van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud en Bestuur en Directie van de VSOP wil ik danken voor het instellen van deze bijzondere leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen.

Met respect en in dankbaarheid gedenk ik mijn beide opleiders, professor Schretlen, in de kindergeneeskunde en drs. Ben ter Haar, in de klinische genetica, beiden voorbeelden, die ik mijn leven lang meedraag.

Hooggeleerde Brunner, beste Han,
Veel dank voor je inspanningen mij op deze stoel te krijgen. Na een tijd jouw baas te zijn geweest, ben jij nu al weer jaren mijn baas en mij bevalt dat uitstekend. Je hebt vele gaven van hoofd en hart en gebruikt die goed: de afdeling en de mensen die er werken, varen er wel bij. En daarbuiten trouwens ook.

Hooggeleerde Ropers, beste Hilger,
Tegen professor Edwin Mariman heb je kennelijk ooit gezegd: 'Als je voor je veertigste geen hoogleraar bent, dan word je het nooit'. Op de dag van mijn benoeming kreeg ik ook mijn vrij-reizen-kaartjes van de NS, dus het kan wel. Jou wil ik bedanken als mentor, wegbereider en promotor.

Hooggeleerde Knoers, lieve Nine,
Dank voor je steun, inzet en integriteit bij het leiden van de sectie Klinische Genetica, samen met dr. Nicoline Hoogerbrugge. Een loyaler collega dan jij kun je eigenlijk niet wensen. Je broosheid is meestal schijn, maar soms wel reden om ons zorgen te maken en dat weet je op waarde te schatten. Beiden weten we dat je het met humor lang kunt volhouden.

Sectie Klinische Genetica

Het is een voorrecht te mogen werken met zo'n team professionals. Grote inzet gaat gepaard met aandacht voor elkaar. Heel veel dank want zonder jullie stond ik hier niet en ik beschouw dit ook als een pluim op jullie hoed. Eén naam noem ik: mijn secretaresse Mary van der Linde, die mij op een accurate en attente manier door mijn dagelijkse agenda loodst.

De Nijmeegse XLMR-groep

Bron van inspiratie en sine qua non. Enorme dank dus aan jullie allen: ing. Martijn Banning, dr. Arjan de Brouwer, drs. Tjitske Kleefstra, drs. Dorien Lugtenberg, ing. Willy Nillesen, ing. Astrid Oudakker, dr. Erik Sistermans, dr. Bert de Vries en dr. Helger Yntema. Eén naam licht ik er uit, namelijk die van dr. Hans van Bokhoven, want, beste Hans, dat biedt mij de kans mijn enorme waardering voor jou als wetenschapper en als persoon uit te spreken.

Members of the European XLMR-consortium

Also, I would like to thank professor Jamel Chelly, professor Jean-Pierre Fryns, professor Claude Moraine and professor Hilger Ropers and their teams for the very productive and joyful cooperation we had in the past. May this and the friendship we have flourish for the benefit of the patients and the families we care for.

Het Nijmeegse Marfan-team

Graag wil ik van deze gelegenheid gebruik maken om de leden van de Nijmeegse Marfan- poliklinieken voor kinderen en volwassenen te danken voor de zeer prettige, jarenlange samenwerking. Zonder anderen tekort te doen noem ik ook hier één naam, die van dr. Frits Boers, zonder wiens inzet de Nijmeegse Marfan-poli niet zou zijn wat deze geworden is.

Het Klinisch-Genetisch Centrum Nijmegen en omstreken

De leden van het Dagelijks Bestuur van het KGCN, te weten drs. Manon Vos, Bernard Aalbers en professor Han Brunner wil ik bij dezen danken voor hun vertrouwen, collegialiteit en integriteit. Het KGCN bestaat terecht nog en kent alleen winnaars.

Mijn familie

Ook hier gedenk ik met respect en liefde degenen die er niet meer zijn: mijn ouders en mijn zus Mieke. Zij zouden hier wel van genoten hebben. Wij zijn niet met velen en lopen bij elkaar de deur niet plat. Maar genegenheid en aandacht is er genoeg en zo hoort het ook: veel dank daarvoor. Ook mijn schoonfamilie dank ik voor hun warme betrokkenheid bij mijn reilen en zeilen.

Anne-Marijke

Vijf jaar geleden durfde ik het alleen nog maar voorzichtig op te schrijven, maar nu ga ik het hardop zeggen: jij bent de allerliefste.

Ik heb gezegd

REFERENTIES

- Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci* 2004;27:369-377.
- Van Buggenhout GJCM. *A systematic genetic-etiological survey in a Dutch population of institutionalised mentally retarded patients*. Thesis, Nijmegen, 2001.
- Hamel BCJ, Smits ATP, van den Helm B, Otten BJ, Ropers HH, Mariman ECM. Familial X-linked mental retardation and isolated growth hormone deficiency: clinical and molecular findings. *Am J Med Genet* 1996;64:35-41.
- Hamel BCJ. *X-linked mental retardation: a clinical and molecular study*. Thesis, Nijmegen, 1999.
- Inlow JK, Restifo LL. Molecular and comparative genetics of mental retardation. *Genetics* 2004;166:835-881.
- Khil PP, Smirnova NA, Romanienko PJ, Camerini-Otero RD. The mouse X chromosome is enriched for sex-biased genes subject to selection by meiotic sex chromosome inactivation. *Nature Genet* 2004;36:642-646.
- Jamieson V, Else L. *100 Things to do before you die*. Profile Books, UK, 2004.
- Kleefstra T, Smidt MP, Banning MJ, Oudakker AR, van Esch H, de Brouwer APM, Nillesen W, Sistermans E, Hamel B, de Bruijn D, Fryns JP, Yntema H, Brunner HG, de Vries BBA, van Bokhoven H. Disruption of the gene Euchromatin Histone Methyl Transferase1 (eu-HMTase1) is associated with the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *J Med Genet*, in the press.
- Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MHA, Merckx GFM, Knoers NVAM, Kets M, Vermeer S, van Ravenswaaij CMA, de Kovel CG, Brunner HG, Smeets D, de Vries BBA, Sistermans EA. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet* 2004;41:892-899.
- Laumonnier F, Ronce N, Hamel BC, Thomas P, Lespinasse J, Raynaud M, Paringaux C, van Bokhoven H, Kalscheurer V, Fryns JP, Chelly J, Moraine C, Briault S. Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet* 2002;71:1450-1455.
- Lehrke R. A theory of X-linkage of major intellectual traits. *Am J Ment Defic* 1972;76:611-619.
- Lehrke RG. X-linked mental retardation and verbal disability. *BD:OAS* 1974;X(1):1-100.
- Maas JMAM, Serail S, Janssen AJM. *Frequentieonderzoek geestelijk gehandicapten* 1986. IVA, Tilburg, 1988.
- Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:117-134.
- Leonard H, Petterson B, Bower C, Sanders R. Prevalence of intellectual disability in Western Australia. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:58-67.
- Van der Maarel SM. *Cloning of a gene for X-linked deafness (DFN3); cloning of a candidate gene for X-linked mental retardation*. Thesis, Nijmegen, 1997.
- Mandel JL, Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation: is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (aristless X) mutation. *Eur J Hum Genet* 2004;12:689-693.
- Molinari F, Rio M, Meskenaite V, Encha-Razavi F, Auge J, Bacq D, Briault S, Vekemans M, Munnich A, Attie-Bitach T, Sonderegger P, Colleaux L. Truncating neurotrypsin mutation in autosomal recessive nonsyndromic mental retardation. *Science* 2002;298:1779-1781.

- Plomin R, Spinath FM. Intelligence: genetics, genes, and genomics. *J Personal Soc Psychol* 2004;86:112-129.
- Renier WO. *X-linked mental retardation: a clinical study of six X-linked syndromes with mental retardation*. Thesis, Nijmegen, 1983.
- Rizzoti K, Brunelli S, Carmignac D, Thomas PQ, Robinson IC, Lovell-Badge R. SOX3 is required during the formation of the hypothalamo-pituitary axis. *Nature Genet* 2004;36:247-255.
- Ropers HH, Hoeltzenbein M, Kalscheuer V, Yntema H, Hamel B, Fryns JP, Chelly J, Partington M, Gecz J, Moraine C. Nonsyndromic X-linked mental retardation: where are the missing mutations? *Trends Genet* 2003;19:316-320.
- Ropers HH, Hamel BCJ. X-linked mental retardation. *Nature Rev Genet* 2005;6:46-57.
- Van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, van Heurn-Nijsten EWA, Wullink M. *Prevalentieonderzoek: mensen met een verstandelijke handicap in Nederland*. Onderzoeksinstituut ExTra, Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht, 2002.
- Smeets DFCM. *Fragile sites on human chromosomes*. Thesis, Nijmegen, 1992.
- Smits APT. *Fragile X syndrome: genetic and diagnostic aspects*. Thesis, Nijmegen, 1996.
- Talan D, van Elderen T, Hoogeboom J. Ongelijk verdeeld: migranten vragen minder en ander klinisch genetisch advies. *Med Contact* 2004;59:1828-1829.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP, Eussen BE, van Ommen GJB, Blonden LAJ, Riggins GJ, Chastain JL, Kunst CB, Galjaard H, Caskey CT, Nelson DL, Oostra BA, Warren ST. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991;65:905-914.
- Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, Straatman H, van der Vliet W, Huys EH, van Rijk A, Smeets D, van Ravenswaaij-Arts CM, Knoers NV, van der Burgt I, de Jong PJ, Brunner HG, Geurts van Kessel A, Schoenmakers EF, Veltman JA. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic abnormalities. *Am J Hum Genet* 2003;73:1261-1270.
- Vissers LELM, van Ravenswaaij-Arts CMA, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BBA, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EHLPG, de Jong PJ, Hamel BCJ, Schoenmakers EFP, Brunner HG, Veltman JA, Geurts van Kessel A. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature Genet* 2004;36:955-957.
- Yntema HG. *Molecular genetics of nonspecific X-linked mental retardation*. Thesis, Nijmegen, 2001.
- Yuste R, Bonhoeffer T. Genesis of dendritic spines: insights from ultrastructural and imaging studies. *Nature Rev Neurosci* 2004;24-34.
- Zechner U, Wilda M, Kehrer-Sawatzki H, Vogel W, Fudele R, Hameister H. A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? *Trends Genet* 2001;17:697-701.