

bekende mutaties. Mutaties met een relatieve frequentie van > 0,5% bij CF-patiënten van Nederlandse afkomst waren reeds geïdentificeerd met behulp van specifieke tests. In totaal is nu in 659 van de 672 (98,1%) volledig geanalyseerde, onafhankelijke allelen een mutatie in de coderende sequentie van het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (CFTR)-gen of in een flankerende intronsequentie geïdentificeerd, waaronder bij 2 patiënten homozygotie voor een zeldzame mutatie, en 4 nog onbekende mutaties. In totaal zijn nu 30 verschillende mutaties gevonden, waarvan er 15 in verschillende, onafhankelijke allelen voorkomen. In een cohort van 13 volwassen CF-patiënten die heterozygoot zijn voor de delta-F508-mutatie is nog geen tweede mutatie geïdentificeerd. Hoewel niet valt uit te sluiten dat een mutatie werd gemist, hebben deze patiënten mogelijk in het non-delta-F508-CFTR-allel een mutatie in een nog niet onderzochte intronsequentie, of in het promotorgebied.

J.H.Roelfsema, L.Spruit, D.J.M.Peters en M.H.Breuning (Leiden), *Mutatiedetectie in het 'polycystic kidney disease' (PKD)1-gen*

Autosomaal dominant overervende cystennieren is een zeer frequent voorkomende erfelijke ziekte met een geschatte incidentie van 1 op 1000. Bij ongeveer 85% van de patiënten wordt de ziekte veroorzaakt door een mutatie in het PKD1-gen. Sinds de identificatie van dit gen is slechts een beperkt aantal mutaties aangetoond. Mutatiedetectie is lastig omdat het merendeel van het gen gerepeteerd is: de DNA-sequentie van dit deel van het gen komt ook elders in het humane genoom verscheidene malen voor. Dit levert problemen op, want de technieken die gebruikt worden voor mutatiedetectie zijn gebaseerd op amplificatie van DNA of RNA. Door co-amplificatie van DNA van de andere locus kunnen de meeste technieken niet gebruikt worden in dat deel van het PKD1-gen. Een groot deel van de problemen die de co-amplificatie van gerepeteerd DNA oplevert, kan echter worden vermeden met de 'protein truncation test' (PTT). Deze techniek is gebaseerd op in-vitro-transcriptie en -translatie van polymerase-kettingreactieproducten. Met behulp hiervan kunnen mutaties worden opgespoord die tot een vroegtijdige translatiestop leiden. Verscheidene van dergelijke mutaties hebben wij gevonden in het gerepeteerd deel van het PKD1-gen. Sommige mutaties leiden tot kleine eiwitten waarvan het onwaarschijnlijk is dat ze nog enige functie hebben. Mutatiedetectie in het PKD1-gen zoals die nu mogelijk is, wordt uitgevoerd voor het achterhalen van de precieze oorzaak van de ziekte. Een routinematige screening van patiënten is nu nog niet mogelijk.

J.H.A.M.Tuerlings, F.Schoute, J.A.M.Kremer, E.J.H.Meuleman en L.H.Hoefsloot (Nijmegen), *Microdeleties van het Y-chromosoom bij mannen op de wachtlijst voor intracytoplasmatische sperma-injectie*

Intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) is een succesvolle behandelingsmogelijkheid voor mannen met vruchtbaarheidsstoornissen, waarvan de oorzaak in de meeste gevallen niet duidelijk is.

Onlangs zijn microdeleties in de azoöspermiefactor(AZF)-regio van het Y-chromosoom aangetoond bij mannen met een vruchtbaarheidsstoornis. In dit onderzoek hebben wij de invloed van microdeleties in de AZF-regio van het Y-chromosoom in de 'ICSI-populatie' onderzocht en gekeken naar de klinische verschijnselen bij mannen met en zonder de deletie.

Bij 164 mannen die op de wachtlijst voor een ICSI-behan-

deling stonden, werd bloed afgenomen: 19 mannen met een azoöspermie, 111 mannen met een oligozoöspermie en 34 mannen met een normozoöspermie (met problemen van verminderde vruchtbaarheid). Als controlegroep dienden 100 fertiele mannen. De microdeletie in de AZFc-regio kwam voor bij 7 van de 111 mannen met oligozoöspermie (6,3%). Vergeleken met de mannen met oligospermie zonder de microdeletie hadden de mannen met de microdeletie gemiddeld een lagere waarde van follikelstimulerend hormoon (FSH), een kleiner aantal motiele spermatozoa en geen bijzonderheden bij de andrologische anamnese en het andrologische onderzoek. In de groep mannen met azoöspermie, in de groep mannen met normozoöspermie en in de controlegroep konden geen microdeleties worden aangetoond.

Geconcludeerd kan worden dat microdeleties in de AZFc-regio relatief vaak gevonden worden bij mannen met onverklaarbare oligospermie. Voor de ICSI-behandelingen heeft deze ontdekking belangrijke gevolgen aangezien deze vorm van mannelijke onvruchtbaarheid nu erfelijk wordt. Daarom adviseren wij vóór een ICSI-behandeling moleculair onderzoek te doen naar microdeleties van het Y-chromosoom, speciaal bij mannen met een normale FSH-waarde, ernstige oligozoöspermie en normale klinische andrologische resultaten.

P.A.in 't Veld, J.O.van Hemel, R.F.A.Weber, G.Dohle, R.van der Helm en D.J.J.Halley (Rotterdam), *Chromosoomafwijkingen, Y-deleties en 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'-mutaties bij mannen met extreme oligozoöspermie of azoöspermie: implicaties voor intracytoplasmatische sperma-injectie*

Doel. Het vaststellen van de incidentie van met infertiliteit samenhangende genetische varianten in een populatie mannen met oligo- of azoöspermie met $< 1 \times 10^6$ beweeglijke zaadcellen per ml.

Resultaten. Bij 7/70 patiënten werd een chromosoomafwijking gevonden, waaronder zowel geslachtschromosomale als structurele afwijkingen. Bij 7/48 patiënten werd een enkele 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (CFTR)-mutatie vastgesteld, waaronder merendeels de delta-F508-mutatie (5 maal) en daarnaast de R117H- en de A455E-mutatie. Bij 3/46 patiënten werd een deletie vastgesteld van de azoöspermiefactor (AZF)c-regio in het deletie-interval 6 van het Y-chromosoom. Dit komt overeen met een deletie van het 'deleted in azoospermia' (DAZ)-gen.

Conclusie. Patiënten met oligozoöspermie met $< 1 \times 10^6$ beweeglijke zaadcellen per ml tonen een hoge incidentie van genetische varianten die samenhangen met infertiliteit. Erfelijkheidsvoorlichting van deze patiënten is aangewezen voorafgaande aan de eventuele toepassing van technieken van intracytoplasmatische voortplanting (intracytoplasmatische sperma-injectie).

J.C.Giltay, T.Brunst, F.A.Beemer, J.M.Wit, H.K.Ploos van Amstel, P.L.Pearson en C.Wijmenga (Utrecht), *Analyse van DNA-polymorfismen bij een patiënt met ambigue genitaliën en een 46,XX/46,XY-mozaïcisme suggereert een haploïde maternale genetische contributie*

Bij sommige patiënten met ambigue genitaliën heeft men chimerisme aangetoond door middel van het analyseren van bloedgroepen, chromosoompolymorfismen of een beperkt aantal DNA-polymorfismen.

Er wordt een patiënt beschreven met echt hermafroditisme en een 46,XX/46,XY-karyotype (ratio: 38:12) in lymfocyten.