

## Stottergenen ontdekt



In het voorjaar 2000 zeiden Clinton en Blair trots op de TV dat het humane genoom nu was opgehelderd, en dat de strijd tegen kanker dus bijna gewonnen was. Dat was toen natuurlijk al niet waar, en nu ook niet, maar sindsdien is het onderzoek naar genetische ziekten (ook kanker zit op een of andere manier in de genen) wel gigantisch vooruit gegaan. En ook de opheldering van andere ziekten, bv immuundeficiënties of stofwisselingsziekten gaat nu steeds sneller. En het lijkt er nu op dat dit voor stotteren ook geldt.

Ja, een stofwisselingsziekte, daar lijkt het inderdaad op. De hierboven genoemde studie gaat over een paar Pakistaanse families, waar stotteren veel voorkomt. Waarom juist in dit geval Pakistan? Door de natuurlijke gesteldheid van het land en door een lage bevolkingsdichtheid in het bergachtige noorden, komen in de nogal afgesloten dalen veel zgn. 'consanguine' (zoals neef – nicht) huwelijken voor. We wisten al dat trouwen in de familie een hoger risico geeft op een niet-gezond nageslacht. Dit risico is hoger met name voor erfelijke ziekten waarbij voor het hebben van de ziekte zowel van vader als van moeder een kapot gen nodig is - dit heet een recessieve ziekte. Kinderen krijgen immers van vader en van moeder elk een set genen. Elk individu heeft een groot aantal (miljoenen!) DNA variaties die bij elkaar opgeteld uniek zijn voor de persoon. Bij kinderen uit een consanguin huwelijk echter is de kans groter dat ze variaties hebben gekregen die van vaders kant en van moeders kant hetzelfde zijn. De meeste variaties zijn neutraal, althans ze hebben niet herkenbaar te maken met ziekte. Sommige variaties zijn echter wel ziekteveroorzakend of hebben anderszins invloed op het individu. Als er voor een bepaald gen zowel van vader als van moeders kant een defect wordt doorgegeven aan het kind, kan dit een bepaalde recessieve ziekte geven. Inmiddels kunnen we daadwerkelijk bestuderen wat er fout is in de genen – dus in het DNA.

Heel kort komt het technisch hier op neer. Het was al vrij lang mogelijk om door de microscoop naar chromosomen (die bestaan uit DNA) te kijken, en met nieuwe technieken konden DNA variaties daarop aangetoond worden. Nu kunnen we steeds sneller van lange stukken DNA precies de volgorde van de 'nucleotiden' (dwz de 4 verschillende bouwstenen van het DNA) bepalen. DNA strengen in de cel zijn heel lang: een cel is heel klein, maar als je je voorstelt dat een cel de grootte heeft van een tennisbal, dan zit daar 10 km DNA-draad in opgevouwen, met 3 miljard nucleotiden. Tien jaar geleden heeft men 20 jaar veel en hoog gespecialiseerde mankracht nodig gehad om uiteindelijk de volgorde van 'het humane genoom' te bepalen. Nu, met krachtige machines, moderne biochemische technieken, en vooral snelle computers kan men het genoom van een enkel individu door één analist in 30 dagen bepalen. Het is nu ook duidelijk dat er niet een vast 'genoom' bestaat, wat bij iedere mens gelijk is, maar dat er vele kleine verschillen op die DNA strengen aantoonbaar zijn.

Uit die microscopische studies was al geconcludeerd dat een bepaald stukje op chromosoom 12 verdacht was als bron van afwijkingen bij stotteraars. Daarna zijn uit een grote Pakistaanse familie met veel stotteraars van een groot aantal familieleden (die wel of niet stotterden) heel veel DNA volgordes bepaald, en daarna zijn stotteraars van ander grote Pakistaanse families getest. Tenslotte bleken 4 verschillende mutaties in een bepaald gen (laten we het alleen met de afkorting benoemen, nl. *GNPTAB*) in 30 van de 123 stotterende familieleden voor te komen. Het kwam echter slechts in 1 van de 200 niet verwante, niet stotterende Pakistani voor. Daarna zochten ze naar deze mutaties in onverwante Amerikaanse stotteraars: ja, daar

zagen ze één van deze mutaties in 4 van de 270 gevallen, terwijl het in 270 normale Amerikaanse controle personen niet voorkwam.

Deze auteurs maakten daarna de gok dat deze genafwijkingen misschien zelfs iets met het stotteren te maken zouden hebben. Dit is *an sich* niet van te voren in het geheel niet zeker (en heel vaak ook niet waar), maar hier lijkt erop dat ze met deze gok beet kregen – zie later. Ze hebben daarom gezocht naar mutaties in twee andere genen, die wat functie betreft met elkaar verwant zijn, nl. *GNPTG* en *NAGPA*. En heel bijzonder, in de Pakistani (of het nu stotteraars waren of niet) kwamen geen mutaties voor in deze genen, maar bij 4 Amerikaanse stotteraars kwamen mutaties van *GNPTG* (drie verschillende) voor, en bij 7 Amerikaanse stotteraars kwamen mutaties van *NAGPA* (ook drie verschillende) voor. Dit lijkt specifiek, want deze mutaties werden weer niet gevonden in de 270 controle personen. In het totaal zijn er dus bij zo'n 40 stotteraars mutaties (voorkomend op deze 3 genoemde genen, met 3-4 verschillende mutaties per gen) gevonden in een totale groep van 393 stotteraars, terwijl slechts één van die verschillende mutaties gevonden is 400 normale controles. Uitgaande van deze cijfers zou stotteren genetisch 'verklaard' kunnen worden in 10% van de gevallen. Overigens is het opmerkelijk dat de afwijkingen van *GNPTAB* zelfs binnen die ene grote Pakistaanse familie onderling kunnen verschillen. Dit is wellicht veroorzaakt door een sociologisch proces 'assortative mating'. Want het is bekend dat personen met een bepaalde afwijking (hier genetisch bepaald door één van de genoemde 4 afwijkingen van dat ene gen) bij voorkeur met elkaar huwen – dat voelt vertrouwd. Daardoor zouden deze aanvankelijk subtiel verschillende afwijkingen zich in de loop van de generaties kunnen opstapelen binnen één grote consanguine familie.

Als je echter binnen die grote familie, waar alles mee begonnen is, andersom gaat kijken, zie je iets opmerkelijks: 36 familieleden hadden een bepaald risico gen, en 25 hiervan stotterden, maar de andere 11 waren niet aangedaan. En omgekeerd: 3 personen binnen deze familie stotterden wel, maar hadden niet één van deze stottergenen. Dus enerzijds komen (verschillende) afwijkingen van deze 3 (verwante) genen wel voor bij stotteraars, maar slechts in maximaal 10% daarvan; en anderzijds komen in die ene familie de afwijkingen wel voor bij veel patiënten, maar ook bij sommige niet aangedane personen – terwijl in de 400 controlepersonen deze afwijkingen niet voorkomen. Laten we dan nu even naar de genen zelf kijken. Statistisch is namelijk de relatie van gen-afwijkingen en stotteren zo significant ( $p=0.0004$  voor de meer wetenden onder ons) dat de zoektocht naar een relatie zeker de moeite waard is.

Deze drie genen zijn alle betrokken bij de afbraak van celmateriaal. Per dag gaan in ons lichaam miljoenen cellen dood; dat celmateriaal wordt allemaal keurig afgebroken, en deze afval wordt mooi gescheiden opgeruimd. Er zijn deficiënties van *GNPTAB* bekend. Dit gaat dan samen met een zeer zeldzaam ziektebeeld 'mucopolipidosis', hetgeen zich kan uiten in misvormingen van skelet, gewrichten, hart, ogen en vertraagde ontwikkeling. Toen de genoemde genafwijkingen gevonden waren, zijn alle personen op deze verschijnselen onderzocht, maar bij geen van hen werd ook maar de geringste aanwijzing hieraan gevonden. De gen-afwijkingen zijn ook anders van aard. Bij mucopolipidosis zijn de genen zo afwijkend en deze afwijking is zelfs op beide chromosomen aanwezig (homozygoot) dat het enzym zelf helemaal afwezig is; dat is het patroon van een recessief erfelijke ziekte, waarbij de patiënt de genetische fout van zowel vader als moeder heeft gekregen. De afwijkingen van het gen *GNPTAB* bij stotteraars echter resulteren niet in een afwezig enzym, maar alleen in een licht gewijzigde structuur. Bovendien is de afwijking in vrijwel alle gevallen alleen op één gen

aanwezig (heterozygoot). Deze lichte gen-afwijkingen resulteerden niet in meetbare biochemische afwijkingen in de aangedane individuen.

We moeten ons hier realiseren dat dit pas de allereerste (wel sterke) aanwijzing is van een echt genetische basis van stotteren – al wist iedereen eigenlijk al wel dat hiervan sprake moest zijn. Natuurlijk moeten deze bevindingen verder uitgewerkt worden. Zo moeten nu natuurlijk eerst de eigenschappen van deze variant enzymen worden getest. En waardoor zouden afwijkingen van een enzym wat zo wijd voorkomt selectief neurologische verschijnselen geven? Zijn deze gen-afwijkingen kenmerkend voor persistent stotteren? Geeft dit aanwijzingen voor behandeling? Alles begint nu pas. En inderdaad, de spraak bij mucopolysaccharidose is ernstig gestoord, en het is daarom zeker denkbaar dat abnormaliteiten bij stotteren een neurologische basis hebben, die (zij het veel minder ernstig) ook in het pad van het enzym *GNPTAB* liggen – of zelfs een ander. Zo kan deze bevinding nieuw licht scheppen in de discussie over de afwijkingen in de hersenen die bij stotteren en broddelen gevonden zijn middels functionele MRI studies - een soort hersenfoto's tijdens actie. Het was daar immers o.m. de vraag of deze afwijkingen een gevolg of een oorzaak van het stotteren waren, en nu is het denkbaar dat deze afwijkingen een oorzakelijk factor hierbij zijn – dit is echter op dit ogenblik pure hypothese!



Wat moeten wij als patiënt hier nu mee? Dat hangt ervan af hoe concreet je dit definieert. Therapeutische toepassingen in de zin van gentransplantatie of enzymsuppletie zijn bij zo'n subtiel defect echt niet aan de orde - al zullen die in science fiction verhalen wel worden opgevoerd, en waren ze inderdaad in de pers al genoemd. Wel kan het ons of onze ouders helpen bij de verwerking van vaak aanwezig schuldbesef. Maar dan moeten en kunnen we toch verder: al in de Pakistaanse familie was aangetoond dat aanwezigheid van het afwijkende gen niet absoluut betekende dat de persoon ook stotterde.

De drie cirkels geven het eigenlijk al aan. We wisten al dat er een aangeboren aanleg was, en daar lijkt nu een biologisch substraat (dwz een (begin van een) mogelijke verklaring) voor gevonden te zijn. Verder wisten we al dat er ook andere omgevings- en leerfactoren zijn. En natuurlijk weten we ook dat gevoel en gedrag gelegen zijn in de functies van onze neuronen, en in onze hersenen – gevoel en gedrag zijn niet zomaar krachten die in de lucht om ons heen zwerven. En ook weten we dat deze factoren niet absoluut vast liggen voor altijd en eeuwig; de 'plasticiteit' (mogelijkheid tot aanpassing) van de hersenen is zeker op kinderleeftijd gigantisch, en ook op later leeftijd nog duidelijk aanwezig. Iedereen wordt met zijn eigen 'rugzakje' geboren, en heeft de taak en de mogelijkheid om de inhoud daarvan zelf (alook met steun van goede therapeuten) op de juiste plaats te zetten. De ontdekking van deze genen kan ons bij de bewustwording van dit proces heel goed helpen.

Bert Bast