

# Wetenschappelijke doorbraken de klas in!

## DNA, Gedrag en Infecties onder de loep

Marieke Peeters, Winnie Meijer & Roald Verhoeff (redactie)

### Hoofdstuk 2: DNA



## Colofon

**Redactie:** dr. Marieke Peeters, Winnie Meijer, MSc & dr. Roald Verhoeff

**Vormgeving:** Elke Jacobs

Eerste druk januari 2013

**ISBN:** 978-90-818461-1-0

**Uitgave:**

Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen

Heyendaalseweg 135

Postbus 9010, 6500 GL Nijmegen

Nederland

[www.wkru.nl](http://www.wkru.nl)

© 2013 Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen



**Correspondentie:**

Dr. Marieke Peeters

Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen

FNWI, Institute for Science, Innovation and Society - postvak 77

Postbus 9010, 6500 GL Nijmegen

(024) 366 72 22

[infoWKRU@ru.nl](mailto:infoWKRU@ru.nl)

**Wilt u een exemplaar bestellen?**

Ga naar: [www.wkru.nl/boek](http://www.wkru.nl/boek)

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen.

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die desondanks onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbetering van opgenomen gegevens houden zij zich aanbevolen.

## Hoofdstuk 2. DNA

Dit hoofdstuk beschrijft het onderzoeksthema 'DNA' in twee delen. Paragraaf 2.1, 'Ziek van nieuwe foutjes in je DNA', gaat dieper in op het onderzoek van de afdeling Humane Genetica van het UMC St Radboud. Aangezien DNA een niet-alledaags onderwerp is op de basisschool, kan het goed zijn om eerst even de basiskennis over DNA op te halen. We hebben hiervoor een subparagraaf 2.1.1 getiteld 'DNA en erfelijkheid' opgenomen.

In paragraaf 2.2 is de vertaling gemaakt naar bovenbouwklassen en worden de activiteiten zoals die hebben plaatsgevonden beschreven. Vanuit drie scholen is hier een bijdrage aan geleverd. Allereerst wordt in paragraaf 2.2.1 beschreven hoe de kinderen op de Montessorischool Nijmegen zich hebben gericht op het kopieergedrag van DNA en de mogelijke foutjes die daarbij kunnen ontstaan. Vanuit basisschool 't Holthuis is het thema DNA breed verkend en zijn alle stappen van onderzoekend leren uitgebreid aan de orde gekomen. De kinderen hebben zelf onderzoek gedaan naar de verschillende subthema's rondom DNA. Dit wordt beschreven in paragraaf 2.2.2. Als laatste beschrijven de leraren van basisschool de Lanteerne in paragraaf 2.2.3 met name welke activiteiten de kinderen in de verkenningsfase hebben gedaan en welke onderzoeken in de klassen zijn uitgevoerd.

## 2.1 Onderzoek naar DNA op het UMC St Radboud

### 'Ziek van nieuwe foutjes in je DNA'

*Joris Veltman (universitair hoofddocent Genetica) en Han Brunner (hoogleraar Humane Genetica en hoofd van de afdeling), Lisenka Vissers (senior onderzoeker), Joep de Ligt (promovendus) en Diederik de Bruijn (postdoc). Allen zijn werkzaam bij de afdeling Humane Genetica van het UMC St Radboud.*



Bekijk het filmpje: 201. Lezing 'Ziek van nieuwe foutjes in je DNA' gegeven door Joris Veltman op de Winterschool 1 februari 2012.

#### Verstandelijke beperkingen en foutjes in het DNA: Waar zit nou het probleem?

Veel van de dingen in het leven komen onverwacht. Dat geldt ook in de genetica waar een erfelijke aandoening plotseling in een familie kan opduiken zonder dat er een duidelijke reden voor is aan te wijzen. Het woord 'genetica' is afgeleid van het Griekse woord genesis (γένεσις), wat 'oorsprong' betekent. De basisregels van de erfelijkheidsleer beschrijven hoe organismen, zoals mensen, eigenschappen aan hun nageslacht doorgeven via de geslachtscellen (spermacellen en eicellen). Naast gewone eigenschappen zoals oogkleur en haarkleur kunnen ook erfelijke ziektes van generatie op generatie worden doorgegeven.

Deze eigenschappen zijn vastgelegd in het erfelijk materiaal dat zich in de kern van alle lichaamscellen bevindt: het DNA. Een stuk DNA dat voor één eigenschap codeert, noemen we een gen. Eén enkele DNA-afwijking in zo'n gen kan zorgen voor een erfelijke aandoening. Voorbeelden van erfelijke aandoeningen die veroorzaakt kunnen worden door een verandering (mutatie) in een enkel gen zijn de ziekte van Huntington, taaislijmziekte en borstkanker.

Een fout (mutatie) in slechts één gen kan dus verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de betreffende aandoening. Fouten in het DNA kunnen ontstaan doordat bij iedere celdeling alle 6 miljard bouwstenen van ons DNA gekopieerd moeten worden. Daarbij kunnen foutjes optreden, omdat er af en toe een verkeerde bouwsteen afgelezen en gekopieerd wordt. Wanneer zulke spontane kopieerfoutjes optreden bij de aanleg van de zaad- of eicellen kunnen deze na bevruchting doorgegeven worden aan het nageslacht en vervolgens van generatie op generatie worden doorgegeven. Deze DNA-foutjes hoeven dus niet altijd al aanwezig te zijn in het DNA van de ouders, maar kunnen ook nieuw ontstaan tijdens het kopiëren van het DNA in zaad- of eicellen. Dit noemen we in de wetenschap een *de novo-mutatie*. Zo'n nieuw ontstane mutatie is een mogelijke verklaring voor het ontstaan van erfelijke aandoeningen bij kinderen van ouders die zelf niet aan deze aandoening lijden. Een goed voorbeeld hiervan is het Downsyndroom, dat ontstaat door een extra kopie van chromosoom 21 (zie kenniskader DNA en erfelijkheid voor de uitleg van het begrip chromosoom) in het DNA van het kind, een zeer bijzondere vorm van een DNA-fout. Van meerdere zeer zeldzame syndromen waar verstandelijke handicap een rol speelt, zoals het DiGeorge syndroom, het Angelman syndroom en het Miller-Dieker syndroom wisten we al dat nieuwe DNA-foutjes ze veroorzaakten. De vraag was of deze fouten ook een belangrijke rol kunnen spelen bij de meest voorkomende vormen van verstandelijke beperking waarbij geen sprake is van een bekend syndroom.

## Onderzoek naar DNA op het UMC St Radboud

**Onderzoeksvraag.** *Spelen nieuwe foutjes in het DNA een rol bij het ontstaan van een verstandelijke beperking?*

Als Nijmeegse onderzoekers bedachten we dat nieuwe DNA-foutjes weleens een belangrijke oorzaak zouden kunnen zijn voor verstandelijke beperkingen die vaak voorkomen in de bevolking in gezinnen waarbij de ouders een normaal IQ hebben. We dachten dat een DNA-foutje zo'n veelvoorkomende aandoening zou kunnen verklaren omdat onze hersenen zo ingewikkeld in elkaar zitten dat er heel veel, misschien wel 1000, genen perfect moeten samenwerken om een normaal verstand te hebben. Een nieuw foutje in één van deze genen zou al genoeg kunnen zijn om te leiden tot een verstandelijke beperking. De kans hierop is vrij groot omdat er veel DNA-foutjes optreden bij iedere celdeling.

Onze hypothese dat *nieuwe* DNA-foutjes een belangrijke oorzaak zijn van verstandelijke beperking zou betekenen dat iemand met een dergelijke aandoening niet alleen de *eerste* in de familie is maar ook de *enige*. Mensen met een ernstige verstandelijke beperking krijgen immers zelf meestal geen kinderen. Een echte toevalstreffer dus, die de ouders van verstandelijk beperkte kinderen met veel vragen laat zitten. Zo blijven ouders vaak jaren rondlopen met de vraag waarom hun kind deze aandoening heeft, wat de precieze diagnose is, de ontwikkelingsprognose, de levensverwachting, en het herhalingsrisico voor de toekomst. Ons gebrek aan kennis over de oorzaken van verstandelijke beperkingen leidt tot minder goede voorlichting aan ouders en minder inzicht in mogelijke behandelingen. Met het aantonen van een genetische oorzaak kunnen veel vragen wel worden beantwoord.

### Prof. dr. Han Brunner

Han Brunner studeerde Geneeskunde in Groningen en specialiseerde zich daarna in de Klinische Genetica in Nijmegen. Han heeft wekelijkse spreekuren voor erfelijkheidsvragen. Soms komen daarbij bijzondere problemen aan de orde die leiden tot wetenschappelijk onderzoek. In de afgelopen jaren deed hij onderzoek naar de genetische oorzaken van allerlei ziekten en problemen, bijvoorbeeld gedragsproblemen, skeletafwijkingen, aangeboren afwijkingen en hersenontwikkeling. Sinds 1998 is hij hoofd van de afdeling Genetica van het UMC St Radboud.



### Dr. ir. Joris Veltman

Joris Veltman is genetisch onderzoeker, werkzaam als universitair hoofddocent bij de afdeling Humane Genetica van het UMC St Radboud. Voor zijn komst naar Nijmegen studeerde hij Moleculaire Wetenschappen in Wageningen, promoveerde hij op onderzoek naar de genetica van hoofd-halskanker in Maastricht en werkte hij als postdoc met nieuwe DNA-technieken aan de Universiteit van Californië in San Francisco. Hij is gefascineerd door de enorme kracht waarmee nieuwe DNA-methodes ons in staat stellen om beter en sneller te begrijpen wat er aan de hand is bij de vele mensen met erfelijke ziekten. Hij is er ook van overtuigd dat we pas aan het begin staan van de genetische revolutie in het ziekenhuis; over een jaar of twintig zal je medicijngebruik veel beter afgestemd worden op je eigen unieke genetische profiel.



## DNA

Het vinden van die nieuwe DNA-foutjes in onze 24.000 genen was tot voor kort vrijwel onmogelijk. Van oudsher richtte de medische genetica zich namelijk vooral op het vinden van DNA-foutjes in grote families waarin vele personen ziek waren. Door middel van gedetailleerd familieonderzoek, waarbij op zoek werd gegaan naar de gemeenschappelijke genetische deler bij alle zieke personen in de familie, kon uit de 24.000 genen meestal wel een selectie gemaakt worden van genen die waarschijnlijk een mutatie bevatten. Echter, omdat bij verstandelijke beperkingen geen grote families met veel patiënten bestaan is het niet mogelijk om op deze manier slechts één gen te selecteren voor het onderzoek. Consequentie: eigenlijk zou je voor patiënten met een verstandelijke beperking alle 24.000 genen moeten onderzoeken op nieuwe mutaties. Dat is leuk bedacht, maar het was tot voor kort helemaal niet mogelijk om er méér dan een paar tegelijk na te kijken. Het zou niet alleen jaren duren voordat het werk voor één patiënt klaar zou zijn, maar het zou ook veel te duur zijn. En bovendien zou het nog maar de vraag zijn of je de mutatie zou vinden! Gelukkig werd er in 2009 een nieuwe techniek beschikbaar die het ons wel mogelijk maakt om de 'nieuwe DNA-foutjes' hypothese bij verstandelijke beperkingen systematisch te toetsen: één test die alle 24.000 genen van een persoon met een verstandelijke beperking snel kan onderzoeken op mutaties.

### **Alle genen in één test: Op zoek naar nieuwe DNA-foutjes**

In Nijmegen hebben we de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar de genetische oorzaken van verstandelijke beperkingen die maar één kind in de familie treffen. We richten ons hierbij op onderzoek naar nieuwe DNA-foutjes die optreden nog voor de bevruchting, tijdens de aanmaak van zaad- of eicellen. We moesten dus een techniek gebruiken die in staat was om alle 24.000 menselijke genen tegelijkertijd te onderzoeken om die ene mutatie te vinden. Bovendien moesten we dat niet alleen bij het aangedane kind doen, maar ook bij de ouders, om zo onderscheid te kunnen maken tussen de grote hoeveelheid erfelijke variatie in het DNA en de nieuwe DNA-foutjes (mutaties) die de verstandelijke beperking kunnen veroorzaken. Alleen met de DNA-informatie van de ouders is het mogelijk om de nieuwe DNA-mutaties in het kind te identificeren. Pas in 2009 diende deze mogelijkheid zich voor het eerst aan toen we apparatuur konden aanschaffen voor de analyse van alle genen tegelijk. Deze nieuwe technologie, ook wel 'genoom sequencing' genoemd, levert in één klap de informatie op over alle mutaties in het totale genetisch materiaal van een persoon. In plaats van de reeks afzonderlijke gentesten van voorheen is nu één test voldoende.



**Genoom sequencer. Deze machine vindt alle genetische variatie in je DNA, accuraat, snel en goedkoop.**

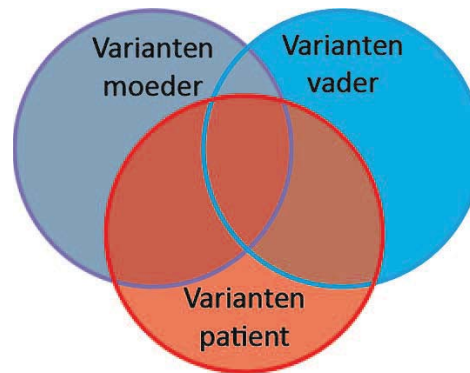
## Onderzoek naar DNA op het UMC St Radboud

In het laboratorium hebben we allereerst geleerd hoe deze genoom sequencingstechniek goed kon worden toegepast en hoe de enorme hoeveelheden gegevens die per persoon verkregen worden op een goede manier geïnterpreteerd kunnen worden. Hiervoor werken de artsen, die de kinderen en hun ouders klinisch onderzoeken, nauw samen met biologen in het laboratorium en met bioinformatici (computerexperts), die de analyses doen van de verkregen gegevens. De arts neemt bloed af bij ouders en kind, waaruit DNA geïsoleerd wordt. Dit DNA wordt vervolgens in het laboratorium zo bewerkt dat we alleen de genen overhouden. De precieze DNA-volgorde van al deze genen wordt in de 'genoom sequencer' gelezen. De 'genoom sequencer' maakt van het gelezen DNA gegevensbestanden en deze worden door de bioinformatici allemaal bij elkaar gezet. In de computer kunnen we ten slotte bepalen of er nieuwe mutaties opgetreden zijn in het DNA van het kind in vergelijking met dat van de ouders.

### En vind je nu inderdaad spontane mutaties? Resultaten van onze eerste studies

In een kleine pilot studie hebben we in 2010 bij 10 kinderen met verstandelijke beperkingen en hun niet-aangedane ouders op deze manier alle genen in kaart gebracht. We ontdekten hierbij in totaal 9 *nieuwe* mutaties bij 7 van de 10 kinderen. Toch hoeven deze mutaties niet per se de oorzaak van de verstandelijke beperking te zijn. Ook bij gezonde kinderen kunnen immers nieuwe mutaties zijn opgetreden, dat is tenslotte inherent aan het proces van DNA kopiëren. Het was dus belangrijk om te gaan kijken naar de plaats in het DNA waar deze mutaties op waren getreden. Was het misschien zo dat ze ernstige gevolgen hadden omdat ze plaatsvonden in genen betrokken bij de hersenontwikkeling? Dit laatste konden we opzoeken omdat van de meeste genen al wel ongeveer bekend is in welke organen ze een rol spelen. En inderdaad, het DNA van 3 van de 10 kinderen bevatte nieuwe mutaties in genen waarvan bekend is dat ze tot verstandelijke beperking kunnen leiden. Daarnaast vonden we bij nog 4 patiënten nieuwe mutaties in genen die ook een belangrijke rol bij de hersenontwikkeling spelen, maar waarvan nog niet was bekend was dat ze tot verstandelijke beperking kunnen leiden.

Deze kleine studie toonde dus voor het eerst aan dat nieuwe mutaties een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van verstandelijke beperkingen. Bovendien was het de eerste studie waarbij alle genen van 10 kind-vader-moeder trio's vergeleken werden. Inmiddels hebben we dit onderzoek op grotere schaal herhaald, nu bij 100 kind-ouder trio's. Wederom is gebleken dat nieuwe mutaties een belangrijke oorzaak zijn van de verstandelijke beperking bij een groot deel van deze kinderen. Gesteund door deze bevindingen bieden we deze vorm van 'genoom sequencing' vanaf 2012 diagnostisch aan bij gezinnen met een verstandelijk beperkt kind.



Overlap in de varianten in het genoom van de vader, moeder en het kind.

### **Wat kunnen we met deze resultaten?**

De resultaten zijn goed nieuws voor ouders met een verstandelijk beperkt kind die willen weten wat de oorzaak is én willen weten hoe groot de kans op herhaling is bij een eventueel volgend kind. In meer dan de helft van de gevallen konden we daar voorheen geen antwoord op geven. Met deze nieuwe aanpak is nu zo'n 30 tot 40 procent van de nog onbekende oorzaken op te helderen. Een enorme stap vooruit! Ook weten we nu dat bij een verstandelijke beperking die is ontstaan door zo'n nieuwe mutatie, de kans op herhaling nauwelijks groter is dan voor de doorsnee bevolking. Voor veel ouders is dit een geruststellende boodschap die bijvoorbeeld kan meespelen bij de keuze voor een volgend kind. Daarnaast kan de verbeterde diagnose gevolgen hebben voor de zorg van deze patiënten. Wanneer namelijk bekend is dat een verstandelijke beperking wordt veroorzaakt door een genetisch defect, dan hoeft er geen overbodig, mogelijk belastend, medisch onderzoek te worden gedaan. Een eenduidige genetische diagnose kan ouders tevens helpen bij het vinden van lotgenoten en hun de mogelijkheid bieden zich aan te sluiten bij patiëntenorganisaties. Deze kunnen helpen met informatie over levensverwachting en ontwikkelingsprognose. Helaas is het niet zo dat we nu meteen ook een behandeling op maat kunnen aanbieden voor de vele patiënten. Het genetisch begrip over het ontstaan van de aandoening biedt weliswaar nieuwe aanknopingspunten voor onderzoek naar behandelmogelijkheden, maar duidelijk is ook dat verstandelijke beperking een zeer complexe aandoening is die moeilijk te genezen zal blijven. Voor genetisch onderzoek betekent dit toch een kleine revolutie. Tot dusver werd bij verstandelijke beperkingen aangenomen dat veranderingen in meerdere genen samen de aandoening veroorzaakten. De aanname was dat het daarbij in de hele bevolking om wel duizend genen zou kunnen gaan. Maar per persoon - zo blijkt nu - is er bij dit soort verstandelijke beperkingen vaak maar één gen met een mutatie dat de beperking veroorzaakt. Dat gemuteerde gen kun je door het onderzoeken van alle genen van ouders en patiënt zeer snel vinden, want er is maar één factor, één fout, die de doorslag geeft. Dat levert een totaal nieuwe invalshoek op om naar ziekte, diagnostiek, therapie en preventie te kijken.

### **Hoe nu verder? Spelen nieuwe DNA-foutjes ook een rol bij andere ziekten?**

Het onderzoek heeft ook laten zien dat nieuwe mutaties niet zo heel vaak voorkomen. Dat is maar goed ook, want anders hadden we een heleboel ziekten en problemen die we liever voorkomen. Toch ontstaan er genoeg nieuwe mutaties in het DNA om regelmatig ziektes te kunnen veroorzaken. De schatting is dat gemiddeld bij elke pasgeborene ongeveer 100 nieuwe mutaties in het DNA te vinden zijn waarvan er maar 1 ook echt een gen raakt. Bijna iedereen heeft dus wel een nieuwe mutatie in zijn of haar genen en dat hoeft lang niet altijd tot een ziekte of probleem te leiden. Slechts een klein deel van dit soort mutaties beschadigt een gen dat belangrijk is voor het functioneren van de hersenen. Hoewel er nog maar weinig bekend is over het ontstaan van deze nieuwe DNA-foutjes lijkt het erop dat ze vaker optreden bij de aanleg van zaadcellen dan bij eicellen. Ook lijkt de leeftijd van de vader invloed te hebben op het aantal nieuwe mutaties per zaadcel. Deze beide observaties passen bij het feit dat zaadcellen steeds opnieuw gemaakt worden (waarvoor continu DNA gekopieerd wordt), en dat naar mate mannen ouder worden, dit proces steeds foutgevoeliger wordt. Verder weten we nog maar weinig over de rol van nieuwe mutaties bij andere ziekten. Recentelijk is wel vergelijkbaar onderzoek naar nieuwe mutaties uitgevoerd bij kinderen met autisme en schizofrenie. Ook hier lijken nieuwe mutaties een rol te spelen, al lijkt die voorslag kleiner dan bij ernstige vormen van verstandelijke beperking.



*Nijmeegse genetici presenteren nieuw paradigma voor onderzoek<sup>1</sup>*

### **Spontane mutaties belangrijke oorzaak van verstandelijke handicap**

Datum bericht: 15 november 2010

**Veel verstandelijke handicaps worden veroorzaakt door een spontane mutatie in de zaadcel of eicel van de ouders. Met die ontdekking lossen Nijmeegse onderzoekers niet alleen een paradox op, maar veroorzaken ze ook een kleine revolutie in de genetica. Ze beschrijven hun onderzoek in het artikel 'A de novo paradigm for mental retardation' in het wetenschapsblad *Nature Genetics*.**

Twee procent van de Nederlandse bevolking heeft een verstandelijke handicap. Er zijn diverse oorzaken voor verstandelijke handicaps gevonden, maar bij elkaar opgeteld verklaren ze nog niet de helft van alle gevallen. Wat is de 'missing link'? Wat is de nog onbekende oorzaak van de meeste verstandelijke handicaps?

Onderzoekers van het UMC St Radboud, onder leiding van Joris Veltman en Han Brunner, tonen in een artikel in *Nature Genetics* aan dat nieuwe (de novo) mutaties een groot deel van de handicaps verklaren. Deze verstandelijke handicaps worden dus niet van generatie op generatie doorgegeven, maar ontstaan door spontane genetische veranderingen in de eicel of zaadcel van de ouders. Het kind heeft een foutje in een gen dat bij beide ouders nog in orde is.

#### **Genetisch verschil tussen ouders en kind**

De onderzoekers brachten van tien kinderen met een verstandelijke handicap alle 20.000 genen in kaart. Dat gebeurde ook met de 20.000 genen van de beide ouders. Door de resultaten met elkaar te vergelijken is precies te zien óf en wáár er verschillen zijn ontstaan tussen de genen van de ouders en de genen van hun kind.

Bij negen van de tien kinderen vonden de onderzoekers een verschil in steeds een ander gen. Bij drie kinderen had het gen niets met de aandoening te maken. Maar bij de overige zes kinderen vonden ze twee genen die zeker en vier genen die zeer waarschijnlijk bij verstandelijke handicaps betrokken zijn. Geneticus Joris Veltman: 'De verstandelijke handicap bij zes van de tien kinderen ontstaat kennelijk door een nieuwe mutatie, een de novo mutatie. Dat is meer dan de helft van de - tot dusver - onverklaarbare verstandelijke handicaps!'

#### **Paradox opgelost!**

In de genetica vormen verstandelijke handicaps een intrigerende paradox. Mensen met een verstandelijke handicap krijgen zelden of nooit kinderen; ze geven hun handicap dus niet door aan het nageslacht. Toch balanceert het percentage verstandelijk gehandicapten in de bevolking voortdurend rond de twee procent. Hoe kan dat? Waar komen de verstandelijke handicaps dan wél vandaan? Een bevredigend antwoord was er niet.

Veltman en Brunner bieden nu een verrassende oplossing voor deze paradox. Veel verstandelijke handicaps ontstaan per toeval; door nieuwe mutaties in het erfelijk

materiaal van de kinderen. Waarschijnlijk spelen ongeveer 1000 van onze 20.000 genen een belangrijke rol bij de aanleg van de hersenen en de hersenfuncties. Mutaties in die genen kunnen leiden tot een verstandelijke handicap.

### **Meer zekerheid**

Ouders die een verstandelijk gehandicapt kind krijgen, willen weten wat de oorzaak is, willen weten hoe groot de kans op herhaling is. Klinisch geneticus Han Brunner: "In meer dan de helft van de gevallen konden we daar geen antwoord op geven, omdat we de oorzaak niet kenden. Met deze aanpak is ongeveer zestig procent van de nog onbekende oorzaken op te helderen. Dat is een enorme stap vooruit. Bovendien weten we dat bij een verstandelijke handicap die is ontstaan door zo'n nieuwe mutatie, de kans op herhaling nauwelijks meer is dan voor de doorsnee bevolking. Dat is voor veel ouders een geruststellende boodschap die kan meespelen bij de keuze voor een volgend kind."

### **Kleine revolutie**

Bij het kopiëren van de genen van de ouders naar het kind vindt gemiddeld één nieuwe mutatie plaats. Omdat misschien wel 1000 van de 20.000 genen (1 op de 20) een rol spelen bij verstandelijke handicaps, is de kans op een verstandelijke handicap door een nieuwe mutatie vrij groot. Dat geldt ook voor andere aandoeningen waarbij veel genen zijn betrokken, zoals schizofrenie en autisme. Deze mutaties kunnen hier dus ook een belangrijke rol spelen.

Voor genetisch onderzoek betekent dat een kleine revolutie, een paradigmaverschuiving. Veltman: "Tot dusver werd bij verstandelijke handicaps vooral gezocht naar meerdere genen die samen de aandoening veroorzaken. Complexe genetica noemen we dat. In de hele bevolking gaat het bij verstandelijke handicaps inderdaad om wel duizend genen. Maar per persoon - zo blijkt nu - is er in dit geval maar één gen dat de handicap veroorzaakt. Dat nieuw gemuteerde gen kun je door het screenen van de genen van ouders en patiënt zeer snel vinden, want er is maar één factor, een verandering, die de doorslag geeft. Dat levert een totaal nieuwe invalshoek op om naar ziekte, diagnostiek, therapie en preventie te kijken."

### **Next Generation Sequencing**

De onderzoekers konden dit soort onderzoek niet eerder uitvoeren, omdat de apparatuur daarvoor ontbrak. Brunner: 'Begin dit jaar heeft de afdeling Antropogenetica de meest moderne sequencer aangeschaft. Dit apparaat leest niet één gen af, maar alle 20.000 genen in één keer. Die enorme versnelling brengt een revolutie in de genetica teweeg en die wordt aangeduid met de term 'Next Generation Sequencing'. Screening van het persoonlijk genoom ligt nu wat geld en tijdsduur binnen handbereik. Dit onderzoek is daar een mooi voorbeeld van.

## Onderzoek naar DNA op het UMC St Radboud

### Verwijzing

- (1) Radboud Universiteit, Spontane mutaties belangrijke oorzaak van verstandelijke handicap, <http://www.ru.nl/%40790494/spontane-mutaties/> (21-11-2012).

# DNA

## 2.1.1 DNA en erfelijkheid

### Even terug naar de basis...

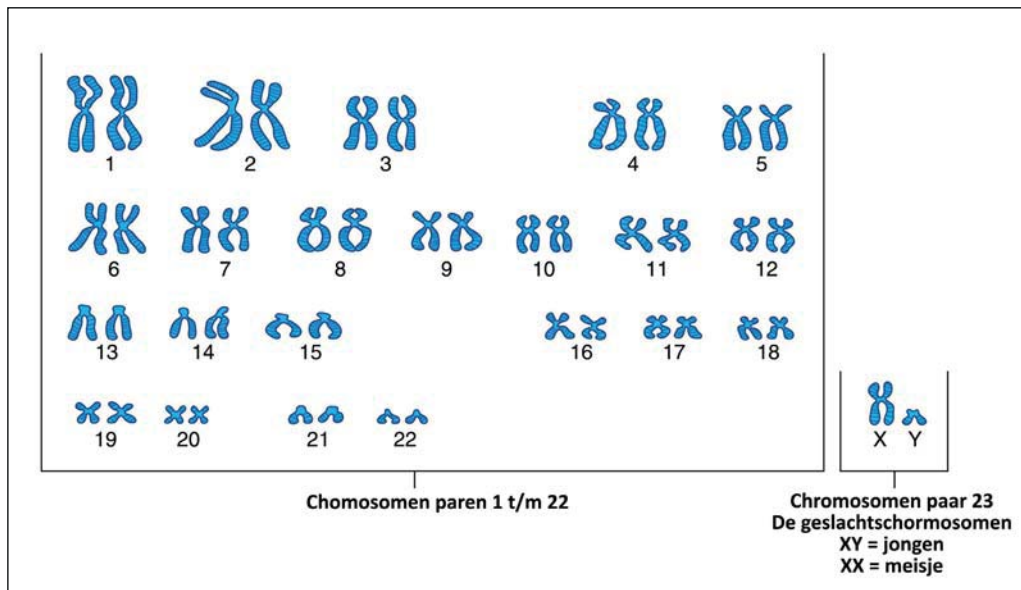
DNA komt bijna overal voorbij: in tv-series bij politie onderzoek, in de krant in een bericht over het genetisch modificeren van planten. Maar hoe zit ook al weer precies? In dit kader proberen we kort de basis uit te leggen.

Ieder levend wezen (organisme) heeft DNA. Alle dieren, van het kleinste insect tot de enorme walvissen, maar ook planten hebben DNA. In het DNA is de erfelijke informatie van een organisme vastgelegd. Je zou het kunnen zien als een soort 'recept' dat bepaalt hoe het organisme in elkaar komt te zitten. DNA bepaalt waarom iemand groene ogen heeft of juist blauwe, waarom een kat een bruinwit gevlekte vacht heeft of juist zwart is.

We gaan voor het gemak verder uit van het DNA van een mens.

### Waar zit het DNA precies?

Een mens bestaat uit een heleboel onderdelen: armen, benen, hoofd, handen, vingers, et cetera. Om bij het DNA te komen moeten we verder inzoomen op een lichaam en komen we bij de organen. Deze organen zijn weer opgebouwd uit verschillende weefsels, die weer opgebouwd zijn uit cellen. De cellen zijn de kleinste bouwstenen van ons lichaam. Binnen in de cel zit een klein compartiment, de kern, en hierin bevindt zich het DNA. In iedere cel van je lichaam zit in die kern een volledige kopie van al je DNA, ook wel je genoom genoemd. Iedere celkern bevat daarmee alle genetische informatie die nodig is voor het ontwikkelen, in stand houden en voortplanten van een individu.



Illustratie van de chromosomen van een mens. In een cel zijn chromosomen nooit zo netjes geordend en alleen op deze manier opgerold wanneer een cel zich deelt.

## Onderzoek naar DNA op het UMC St Radboud

### Chromosomen

In iedere cel van je lichaam zit in de kern dus een volledige kopie van je genoom. Het genoom is onderverdeeld in 46 chromosomen. Dit is een vorm of structuur waarin het DNA verpakt is. Iedere chromosoom bestaat uit een DNA-keten van miljoenen bouwstenen (ATCG). Elk chromosoom komt in tweevoud voor, dus er zijn 23 paren. Zo'n chromosomenpaar bestaat uit een chromosoom die via de vader is verkregen en een chromosoom van de moeder. Daarom heb je ook van alle chromosomen twee versies. Een uitzondering hierop is het 23e chromosomenpaar bij mannen. Dit zijn de geslachtschromosomen. Bij mannen bestaat dit paar uit een X en een Y-chromosoom. Vrouwen hebben hier twee X-chromosomen.

### Wat is de structuur van DNA?

DNA is een afkorting van deoxyribonucleid acid, in het Nederlands desoxyribonucleïnezuur. Dit is een naam voor de moleculaire structuur van het DNA. Een DNA-molecuul bestaat uit twee lange strengen die om elkaar heen gedraaid zijn en precies in elkaar passen. Deze vorm wordt een dubbele helix genoemd.

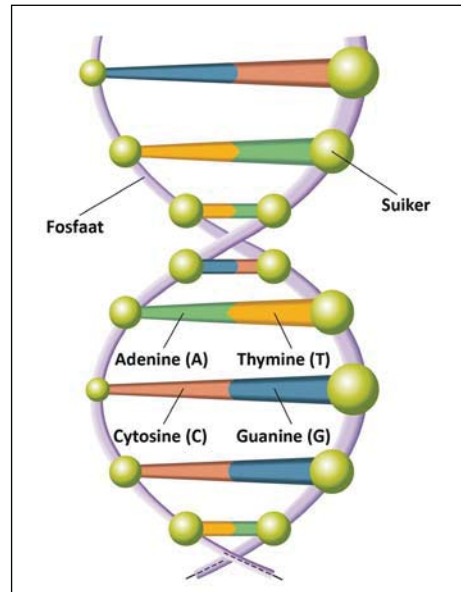
Een DNA-streng is opgebouwd uit vier bouwstenen (nucleotiden genoemd) die achter elkaar geplakt zitten. De vier bouwstenen zijn Adenine (A), Thymine (T), Cytosine (C) en Guanine (G). De twee DNA-strengen zijn als een soort ritsluiting met elkaar verbonden, waarbij een A altijd gekoppeld is aan een tegenoverliggende T en een C altijd aan een G. In totaal bezit de mens 46 DNA-strengen die in de vorm van chromosomen zijn opgevouwen.

### Genen

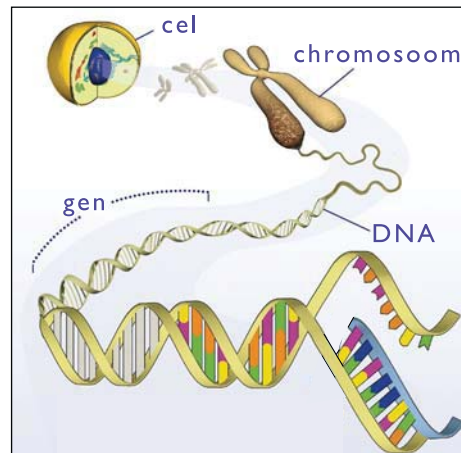
Iedereen kent de uitspraak "Dat zit in de genen". Maar wat zijn genen precies?

Stukken DNA in de chromosomen bevatten de code voor de bouwstoffen van de cellen en daarmee van ons lichaam. Deze stukken die een specifieke code bevatten worden genen genoemd.

Hoe werkt de code van het DNA precies? De volgorde van de bouwstenen van DNA (ATCG) vormen de code waarin de opbouw van bouwstoffen (eiwitten) is vastgelegd. Specifieke stukken die een code bevatten voor één eiwit, noemen we een gen. Eiwitten vormen de bouwstoffen in onze cellen. Elk gen bevat dus de informatie om één van de vele bouwstoffen te vormen, waaruit ons lichaam is opgebouwd. Eiwitten zijn essentieel voor een lichaamscel. Zij zorgen voor de stevigheid van een cel, bepalen of de cel een zenuwcel, spiercel,



Illustratie van de structuur van DNA.



DNA zit in de celkern in de vorm van chromosomen. Een stuk DNA dat codeert voor een eiwit wordt een gen genoemd.

## DNA

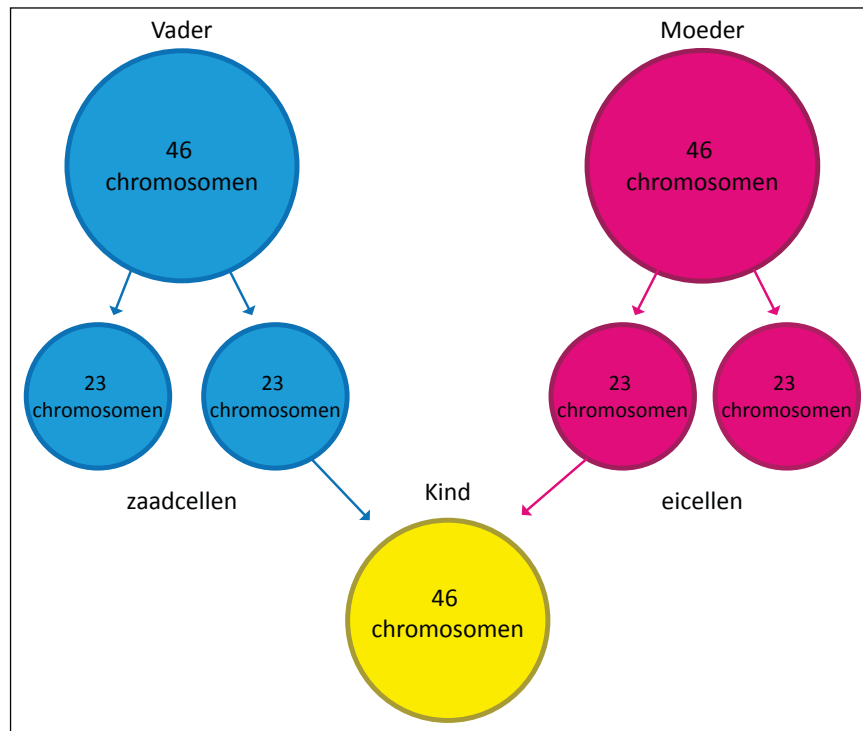
haarcel wordt, of een andere taak krijgt. Via deze eiwitten bepalen de genen uiteindelijk al onze erfelijke eigenschappen, zoals de kleur van ons haar en onze ogen.

*Hoe erf je je DNA van je ouders?*

Een vader en een moeder hebben beiden in hun celkernen 23 chromosomenparen zitten. Zouden zij beiden de 23 chromosomenparen doorgeven, dan zou een kind  $2 \times 46 = 92$  chromosomen krijgen. Dit zou niet werken en daarom gebeurt er voorafgaand aan de voortplanting iets speciaals. Bij het maken van de geslachtscellen (de eicellen of zaadcellen) wordt niet het gehele genoom van de vader of moeder gekopieerd, maar komt alleen de helft van de chromosomenparen (23 chromosomen) in de kern van de geslachtscel te zitten. In de geslachtscellen zit dus maar 1 chromosoom uit ieder chromosomenpaar.

Om een kind te verwekken smelten een eikel van de moeder en een zaadcel van de vader samen. Het kind krijgt dan dus 23 chromosomenparen (46 chromosomen). Tijdens de vorming van de geslachtscellen moeten de chromosomenparen dus uit elkaar worden gehaald. Dit gaat iedere keer net iets anders, waardoor de combinatie van de chromosomen in iedere geslachtscel anders is. Ouders geven op deze manier iedere keer een andere combinatie van chromosomen mee, daarom kunnen kinderen van dezelfde ouders ook verschillende eigenschappen erven. Ze krijgen immers een unieke combinatie van chromosomen mee.

Nadat de zaadcel en de eikel van de ouders zijn samengesmolten in de baarmoeder van de moeder gaat de cel zich delen. Iedere keer dat de cel zich deelt wordt ook het hele genoom gekopieerd. Op die manier komt in iedere lichaamscel dezelfde informatie terecht.



**Illustratie over het doorgeven van chromosomen van ouders naar kind.**

## Onderzoek naar DNA op het UMC St Radboud

### *DNA-foutjes en ziekten*

Iedere cel in ons lichaam is ontstaan uit die eerste cel die ontstaan is door het samensmelten van vaders zaadcel en moeders eicel. Bij de geboorte is die cel en ook het DNA daarin al vele malen gekopieerd, want een baby bestaat ondertussen al uit miljoenen en miljoenen cellen. Het is dus niet moeilijk om je voor te stellen dat hierbij soms een foutje kan ontstaan in het DNA. Zo'n foutje wordt een mutatie genoemd. Meestal worden deze foutjes door je cel hersteld. Ook hoeft niet ieder foutje een probleem op te leveren (zonder verandering in DNA zouden er geen verschillende mensen en dieren op de wereld zijn).

Soms kan een foutje echter gevolgen hebben als het bijvoorbeeld in een gen zit dat de informatie voor het vormen van hersencellen bevat. Han Brunner en Joris Veltman hebben in hun onderzoek aan kunnen tonen dat één mutatie (verkeerd ingebouwde bouwsteen, bijvoorbeeld een A in plaats van een C) in een gen kan leiden tot een ziekte.

Het aflezen van de juiste genen per celtype of orgaan is een uiterst complex proces waarvan we nog maar een klein deel goed begrijpen. Voor het juist functioneren van de hersencellen is het dus belangrijk dat de 'hersengenen' geen ernstige foutjes (mutaties) bevatten.

Kijk voor meer basisinformatie over DNA en erfelijkheid op de volgende links:

- Erfocentrum, website over erfelijkheid, <http://www.erfelijkheid.nl>, (21-11-2012).
- CSG Centre for Society and the Life Sciences, website alles over DNA, <http://www.allesoverdna.nl> (21-11-2012).
- Erfocentrum, <http://www.bogi.nl>, (21-11-2012).
- Marijke van der Sijde, <http://www.dnafordummies.nl>, (21-11-2012).

## Project 'Uniek door nieuwe foutjes in je DNA' de klas in!

### Bronnen

#### Gebruikte boeken voor DNA-circuit in stap 2 Verkennen.

- Silverman, B (2010). Kind van je ouders.
- Winston, R. (2005). Waarom lust ik geen spruitjes?
- Brenifier, O. (2011). Iedereen is anders.
- Haring, B. (2001). Kaas en de evolutietheorie.
- Siemensma, F. (2010). Erfelijkheid.
- Baeten, M. (2000). Haren.
- Zijl, M. van. (2008). Wonderkinderen.
- Allan, T. (2009). DNA, een doorbraak in de geneeskunde.
- Jefferis, D. (2001). Klonen: ontwikkelingen in de gentechnologie.
- Pratt Nicolson, C. (2005). Baa! Het meest leuke boek over genen en klonen.
- Stoppard M. (1997). Waarom hebben we tien tenen? (Deel uit de reeks: Wat kinderen willen weten.)

### Verwijzingen

- (1) Schooltv, aflevering: Iedereen is anders: Je DNA bepaalt hoe je eruit ziet, [http://www.schooltv.nl/beeldbank/clip/20030904\\_dna01](http://www.schooltv.nl/beeldbank/clip/20030904_dna01) (21-11-2012).
- (2) YouTube filmpje, DNA replication animation, <http://www.youtube.com/watch?v=zDkiRw1PdU> (21-11-2012).
- (3) SLO Tule, Kerndoelen Oriëntatie op jezelf en de wereld, <http://tule.slo.nl/OriëntatieOpJezelfEnWereld/F-KDOriëntatieJezelfEnWereld.html> (21-11-2012).
- (4) Peeters, M., Meijer, W., & Verhoeff, R. (2012). Wetenschappelijke doorbraken de klas in! Angst, Grafeen en Denkbeelden over het begin. Nijmegen: Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen.
- (5) De Vaan, E., & Marell, J. (2006). Praktische Didactiek voor natuuronderwijs (6e ed.). Bussum: Countinho.
- (6) Sciencecenter Nemo, doe-boekje Codenaam: DNA 'Wie ben ik? (Document is online niet meer beschikbaar).
- (7) Klokhuis, aflevering: Technische recherche. Via: <http://www.hetklokhuis.nl/onderwerp/dna>, <http://www.ntr.nl/player?id=6747205&ssid=269> (22-11-2012).
- (8) Erfocentrum, website voor kinderen over erfelijkheid, <http://www.bogi.nl/#bogi> (22-11-2012).



## Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen (WKRU)

Dit boek is een uitgave van het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen (WKRU). Het WKRU is een knooppunt tussen leraren en kinderen van het basisonderwijs, onderzoekers van de Radboud Universiteit Nijmegen (RU) en docenten en pabo-studenten van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen (HAN).

### Missie

Het WKRU heeft tot doel de relatie tussen de Radboud Universiteit Nijmegen en het (basis) onderwijs verder te versterken en te komen tot een betere afstemming tussen vraag en aanbod van wetenschappelijke kennis voor het basisonderwijs. Hiermee wil het WKRU de houding van leerlingen en (toekomstige) leraren ten opzichte van wetenschap en techniek positief beïnvloeden en hun onderzoekende houding stimuleren. Daarnaast wil het WKRU onderzoekers van de RU een podium geven om hun wetenschappelijke resultaten en de implicaties daarvan ten toon te kunnen spreiden aan een breed publiek.

### Activiteiten

Het WKRU heeft een gevarieerd palet van activiteiten waaronder: jaarlijkse nascholingsdagen wetenschapeducatie voor pabo-studenten en leraren basis- en voortgezet onderwijs (Winterschool), samenwerking in projectteams tussen wetenschappers, pabo-studenten en leraren waarbij een wetenschappelijk onderwerp vertaald wordt naar een project rondom onderzoeksactiviteiten, kinderlezingen (Mystery X), cursussen voor jonge onderzoekers hoe ze hun onderwerp toegankelijk kunnen maken voor kinderen... en nog veel meer (zie [www.wkru.nl](http://www.wkru.nl)).

### Organisatie

De organisatie van het Wetenschapsknooppunt bestaat uit drie vaste medewerkers en een stuurgroep. In de stuurgroep zijn er verschillende partijen die samenwerken binnen het wetenschapsknooppunt vertegenwoordigd. De stuurgroep stippelt in samenwerking met de medewerkers het beleid uit en bewaakt op hoofdlijnen de voortgang.

Het uitvoerende deel van het WKRU bestaat uit de volgende medewerkers:

- **Dr. Marieke Peeters**, projectleider
- **Winnie Meijer MSc**, projectmedewerker
- **Elke Jacobs**, communicatiemedewerker

De stuurgroep bestaat uit:

- **Prof. dr. Carl Figdor**, hoogleraar Immunologie in het Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences van het UMC St Radboud en initiator WKRU.
- **Prof. dr. Ludo Verhoeven**, hoogleraar Orthopedagogiek aan de Radboud Universiteit en wetenschappelijk directeur van het Expertisecentrum Nederlands.
- **Drs. Betty T.M. van Waesberghe**, voorzitter van de instituutdirectie van de HAN Pabo's (Pabo Groenewoud Nijmegen en Pabo Arnhem).
- **Dr. Roald Verhoeff**, universitair docent bij het Institute for Science, Innovation and Society van de Radboud Universiteit.



[www.orionprogramma.nl](http://www.orionprogramma.nl)



[www.platformbetatechniek.nl](http://www.platformbetatechniek.nl)

**Radboud Universiteit Nijmegen**



[www.ru.nl](http://www.ru.nl)

Hogeschool  van Arnhem en Nijmegen

[www.han.nl](http://www.han.nl)



KONINKLIJKE NEDERLANDSE  
AKADEMIE VAN WETENSCHAPPEN

[www.knaw.nl](http://www.knaw.nl)

**Radboudumc**

[www.umcn.nl](http://www.umcn.nl)



[www.ncmls.eu](http://www.ncmls.eu)



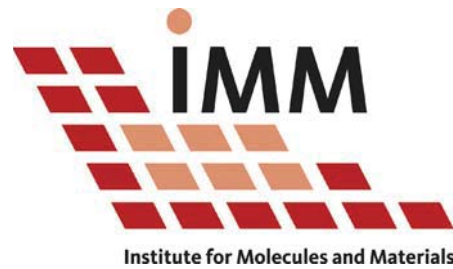
[www.society-lifesciences.nl](http://www.society-lifesciences.nl)

**KWTG**

*onderzoekt je perspectief!*



**EXPERTISECENTRUM  
NEDERLANDS**



Faculteit der Letteren



**SNS REAAL**  
[www.snsrealfonds.nl](http://www.snsrealfonds.nl)

Stichting Sanssouci

## Foto- en illustratieverantwoording

Tenzij anders vermeld zijn de foto's in deze uitgave gemaakt door het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit. ©WKRU, december 2012

© ANP FOTO 2012	p. 148
Andrey Kuzmin/123rf.com	p. 107
Basisschool de Lanteerne, Nijmegen	p. 81-86
Beeldredactie UMC St Radboud	p. 35 en 147
Dick van Aalst	p. 100
Dirk Geurts	p. 103
EE Hillemacher	p. 151 (Edward Jenner vaccinating a boy, Oil painting 1884)
Elke Jacobs	illustratie omslag, tip- en film-symbool en symbolen van onderzoekend leren.
Emil Roes	p. 93-94
Esther Aarts	p. 105 en 108
Jos van der meer	p. 150
JrPol	p. 152
Katrintimoff/ <a href="http://123rf.com">123rf.com</a>	p. 107
Leerling Groep 5, OBS de Zilverzwaan	p. 8 en 13
Luchschen/ <a href="http://123rf.com">123rf.com</a>	p. 162
Masur	p. 152
Peter Lamb/ <a href="http://123rf.com">123rf.com</a>	p. 42 en 54
Pethan	p. 152
Roberto Biasini/123rf.com	p. 43
Jan Verkolje	p. 153
Sebastiaan Donders/ <a href="http://AllesoverDNA.nl">AllesoverDNA.nl</a>	p. 43 en 55
Stefano Valle/ <a href="http://123rf.com">123rf.com</a>	p. 10
Tomwang/ <a href="http://123rf.com">123rf.com</a>	p. 20
Winnie Meijer	p. 37, 44 en 54; 148*, 15 **

\* Bewerking van origineel door: A. Rad,

bron: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis\\_\(human\)\\_diagram.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_(human)_diagram.png)

\*\* Gemaakt op basis van voorbeeld van de Jonge Akademie,

bron: <http://www.dejongsteakademie.nl/>

*Werkblad 'Bedorven of niet bedorven?':* p. 166

Dmitriy Krasko/[123rf.com](http://123rf.com) (beschimmeld brood), Elena Larina/[123rf.com](http://123rf.com) (schimmel kaas), Imarly/[123rf.com](http://123rf.com) (beschimmelde kaas), Kia Cheng Boon/[123rf.com](http://123rf.com) (trassi), nito500/[123rf.com](http://123rf.com) (gedroogde abrikoos), Pauliene Wessel/[123rf.com](http://123rf.com)(tempeh), Pejo/[123rf.com](http://123rf.com) (appel), Picsfive/[123rf.com](http://123rf.com) (zure room), Valentyna Antonenko/[123rf.com](http://123rf.com) (glas melk).

*Powerpointpresentatie over DNA:* p. 53

Roberto Biasini/[123rf.com](http://123rf.com) (cellen van een mens), Dinga/[123rf.com](http://123rf.com) (vergrootglas), Shao-Chun Wang/[123rf.com](http://123rf.com) (model met vergrootglas), Van Malaysia/[123rf.com](http://123rf.com) (huidcellen), Oleg Doroshin/[123rf.com](http://123rf.com) (microscop).

**Bronvermelding:**

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Legionella\\_pneumophila\\_01.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Legionella_pneumophila_01.jpg) p. 152

[http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Pierre\\_de\\_Fermat.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Pierre_de_Fermat.png) p. 152