

VU Research Portal

Genetics of intellectual ability and disability

Beunders, G.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Beunders, G. (2018). *Genetics of intellectual ability and disability: The importance of common variants and rare syndromes illustrated by studies of SNAP25 and AUTS2*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting:

Wat intelligentie is, is moeilijk te omschrijven. Kort (2002) noemde intelligentie het vermogen om doelgericht te handelen, rationeel te denken en effectief met de omgeving om te gaan. Er bestaan echter ook veel uitgebreidere definities, waarin termen als 'abstract denken', 'plannen', 'gebruik van taal' en het 'oplossen van problemen' gebruikt worden. Helemaal eens zijn we het dus niet over de definitie, maar we weten wel dat er een grote variatie in intelligentie is en dat deze variatie voor een groot deel erfelijk bepaald is. De variatie in intelligentie zoals die gemeten wordt met een IQ test is normaal verdeeld, wat betekent dat veel mensen een gemiddeld IQ of een IQ dat net iets hoger of lager is hebben en dat veel minder mensen een heel laag of juist heel hoog IQ hebben. Een verstandelijke beperking wordt gekenmerkt door een IQ onder de 70 en daarbij beperking in verschillende vaardigheden, zoals: sociale, educatieve en/of fysieke vaardigheden. Milde verstandelijke beperking (IQ 50-70) kan gezien worden als het uiterste van deze normale verdeling en is net als IQ in de normale range multifactorieel bepaald. Ernstige verstandelijke beperking of syndromale verstandelijke beperking (waarbij er ook aangeboren afwijkingen of uiterlijke kenmerken zijn) wordt vaak veroorzaakt door een monogenetische verandering in de DNA-code of een chromosomale afwijking. De huidige technieken van DNA en chromosoomonderzoek zijn erg verbeterd en de kennis over de genetica van verstandelijke beperking neemt toe, hierdoor kan steeds vaker een oorzaak voor verstandelijke beperking worden aangetoond.

Er zijn verscheidene varianten bekend die geassocieerd zijn met de variatie in intelligentie in de normale range (IQ 70-130). Eén van deze varianten is het single nucleotide polymorfisme (de SNP) rs363050 in het *SNAP25* gen. In hoofdstuk 2 laten we zien dat het allel van deze SNP, dat geassocieerd is met een lager IQ (G), vaker voorkomt bij mensen met milde verstandelijke beperking vergeleken met mensen met een relatief hoog IQ. Het *SNAP25* gen heeft een belangrijke functie in de synaps van zenuwcellen bij het vrijkomen van neurotransmitters. We konden geen direct bewijs vinden dat de SNP rs363050 de *SNAP25* functie beïnvloedt. Wel ligt deze SNP heel dicht bij (en in linkage disequilibrium met) twee andere SNP's die beide op een plek liggen waarvan voorspeld is dat het een transcriptie-eiwitbindingsplek is. Een kleine verandering op een dergelijke bindingsplek zou de eiwitproductie mogelijk kunnen veranderen, in dit geval van respectievelijk het eiwit MEF2A en FOXL1. Met name van dit eerste eiwit wordt ook gedacht dat het een belangrijke functie

beoefent in de synapsen van zenuwcellen. De processen in synapsen zijn belangrijk voor leren en geheugen.

In hoofdstuk 3 beschrijven we voor het eerst een nieuw syndroom met verstandelijke beperking, veroorzaakt door veranderingen van de erfeigenschap (het gen) *AUTS2*. Een verfijnd chromosomenonderzoek (array-CGH) toont bij 24 van de 49.684 onderzochte kinderen met een verstandelijke beperking en/of aangeboren afwijkingen dat er een (eiwit coderend) stukje van het *AUTS2* gen mist. In 16.784 controles (mensen/kinderen zonder verstandelijke beperking of aangeboren afwijkingen) worden dergelijke *AUTS2* gen defecten niet gevonden.

We zien dat kinderen en volwassenen waarbij het *AUTS2* gen niet goed kan functioneren naast de verstandelijke beperking een relatief kleine hoofdomvang, voedingsproblemen op de baby- en jonge kinderleeftijd en een lage spierspanning hebben. Ook zien we overeenkomsten in de uiterlijke kenmerken, onder andere: een kleine kin, nauwe ooglidspalten en gebogen wenkbrauwen. Door de gegevens van 17 patiënten met *AUTS2* syndroom nauwkeurig te vergelijken hebben we aanwijzingen dat er een ernstigere vorm van het *AUTS2* syndroom ontstaat als het einde van het *AUTS2* eiwit defect is. Dit deel van het *AUTS2* gen is ook nauwelijks veranderd in de evolutie, een aanwijzing dat dit een belangrijke functie heeft. Met een zogenaamd RACE experiment (een manier om te zoeken naar de start van een gen) tonen we een alternatieve start in het *AUTS2* gen aan, namelijk in exon 9 van het volledige transcript. Als de alternatieve start van *AUTS2* gebruikt wordt ontstaat een korter *AUTS2* eiwit, met alleen het laatste deel van het volledige eiwit, de C-terminus. Om na te gaan of het einde van het *AUTS2* eiwit inderdaad een belangrijke functie heeft hebben we een zebrafish model gebruikt. Zebrafishes waarin het *AUTS2* gen uitgeschakeld is (d.m.v. zogenaamde *auts2* morfolino's) hebben een kleiner hoofd en een kleinere kaak, ook waren er minder delende zenuwcellen in hun hersenen. Door het toevoegen menselijk *AUTS2* transcript konden deze effecten van het uitschakelen van het *auts2* gen teruggedraaid worden, zowel bij het toevoegen van het lange als bij het korte *AUTS2* transcript. Hieruit blijkt dat het laatste deel van het *AUTS2* eiwit, de C-terminus een belangrijke functie heeft. Mogelijk verklaart dit waardoor er een ernstiger *AUTS2* syndroom ontstaat als dit deel van het eiwit niet goed functioneert, terwijl mensen met een klein defect van alleen het eerste deel van het lange *AUTS2* eiwit een mildere verstandelijke beperking hebben met minder bijkomende problemen.

In hoofdstuk 4 beschrijven we dat ook een verandering op het niveau van de letter code van het *AUTS2* gen het AUTS2 syndroom kan veroorzaken. In dit hoofdstuk wordt het klinisch beeld van twee jonge mannen vergeleken. Eén van hen mist twee letters van de *AUTS2* code, wat gevonden werd met whole exome sequenzen (WES, een techniek waarbij de eiwit coderende delen van alle genen wordt afgelezen). De ander mist een groter stuk van het *AUTS2* gen. Dit werd gevonden met een verfijnd chromosomen onderzoek (array-CGH genaamd). Bij beide mannen is er een defect in het laatste deel van het lange AUTS2 eiwit, maar is het korte AUTS2 eiwit intact. Zij hebben beiden een heel vergelijkbaar klinisch beeld, passend bij het eerder beschreven AUTS2 syndroom. Dit wijst erop dat het korte AUTS2 eiwit in de mens niet in staat is om het effect van een defect aan het lange AUTS2 eiwit te corrigeren.

In hoofdstuk 5 wordt het klinisch beeld van het AUTS2 syndroom nader beschreven. Door 13 kinderen en volwassenen met het AUTS2 syndroom te bezoeken hebben we kenmerken van het AUTS2 syndroom in kaart gebracht. Deze kenmerken zijn: milde tot matige verstandelijke beperking, met een spraak-taal ontwikkelingsachterstand en stotteren. Vaak hebben kinderen lage spierspanning (hypotonie) op jonge leeftijd die bij sommigen overgaat in een hoge spierspanning (hypertonie) op oudere kinderleeftijd. Voedingsproblemen komen veel voor, kunnen tot de leeftijd van 6-8 jaar duren en zijn soms ernstig. Bijna alle kinderen en volwassenen hebben een kleine hoofdomvang (microcephalie), vaak is er een laag gewicht en vaak is de lengte onder het gemiddelde. Aangeboren afwijkingen en gezondheidsproblemen komen niet vaak voor. De mensen met AUTS2 syndroom zijn vriendelijk, kinderen kunnen druk zijn en zijn vaak erg makkelijk in contact ook naar vreemden, terwijl volwassenen wat meer verlegen en teruggetrokken zijn. Klassiek autisme is zelden vastgesteld, maar kenmerken van autisme zoals stereotye bewegingen en obsessief gedrag komen wel geregeld voor.

In hoofdstuk 6 beschrijven we onze ervaringen met het her oproepen van kinderen met een verstandelijke beperking vanwege nieuwe technische mogelijkheden in de genetica. Deze nieuwe technieken verhogen de kans op het stellen van een diagnose. We informeerden ouders (die eerder bij de klinische genetica waren geweest met hun zoon of dochter met een verstandelijke beperking) over de mogelijkheid van array en WES onderzoek, respectievelijk telefonisch of per brief. Hierbij werd een nieuwe afspraak op de afdeling klinische genetica

aangeboden om hun zoon of dochter opnieuw te onderzoeken en om aanvullend erfelijkheidsonderzoek met deze nieuwe techniek te verrichten. We evalueerden de haalbaarheid en de mening van ouders over het opnieuw benaderen. Het was veel werk, met name om de kinderen te selecteren waarvoor her evaluatie nuttig leek en het was moeilijk hun ouders te bereiken, door het ontbreken van recente adres gegevens. Bij het telefonisch informeren van ouders over de mogelijkheid van array onderzoek als aanvullende test maakte 36% van de ouders een nieuwe afspraak. Na de informatie over WES die we per brief toestuurd, maakte 4% een nieuwe afspraak. Ouders waren positief over het feit dat zij opnieuw benaderd werden ook al was dit ongevraagd en onverwacht. Wel had het telefoontje of de brief bij 17 % een emotionele reactie tot gevolg, soms positieve emoties zoals blijdschap of hoop, maar ook negatieve reacties zoals verdriet of angst. We kunnen niet helemaal uitsluiten dat dit overall positieve beeld vertekend is doordat slechts 47 van de 114 verstuurd vragenlijsten ingevuld zijn, en mogelijk juist de mensen met een negatiever beeld over het opnieuw benaderen niet hebben meegedaan aan dit onderzoek.

Enkele concluderende opmerkingen worden in hoofdstuk 7 beschreven. De biologische processen en hersenfuncties die belangrijk zijn voor het ontstaan van verstandelijke beperking en voor de variatie in intelligentie in de normale range lijken grotendeels te overlappen. Er zijn vele verschillende factoren die in interactie met elkaar bepalen hoe goed het brein functioneert en hoe intelligent iemand is. Er zijn verschillende erfelijke factoren (waaronder het SNAP25 gen en het AUTS2 gen) die niet alleen geassocieerd zijn met intelligentie, maar ook met bijvoorbeeld de mate waarin iemand zich kan concentreren en met de gevoeligheid voor het krijgen van psychiatrische ziekten zoals een depressie of een verslaving. Dit alles ondersteunt de 'generalist gene theorie' van Plomin.

Het AUTS2 gen heeft een belangrijke functie in het ontstaan van zenuwcellen, door transcriptie regulatie van andere genen (door middel van histon modificatie), door zijn effect op de migratie van zenuwcellen tijdens de ontwikkeling van het brein en door de functie in het cytoskelet en in de dendriet uitgroei. Als het AUTS2 eiwit niet voldoende wordt gemaakt door een gen defect of een chromosoom afwijking ontstaat het AUTS2 syndroom, met onder andere verstandelijke beperking, hypotonie, voedingsproblemen en dysmorfie zoals hierboven beschreven.

Het opnieuw benaderen van patiënten of hun ouders met als doel hen te informeren over nieuwe technische mogelijkheden door de klinische genetica is arbeidsintensief, maar wordt wel gewaardeerd door ouders. Wellicht is in de toekomst de genetische zorg anders georganiseerd en zullen behandelend specialisten of zelfs huisartsen aanvullend genetisch onderzoek aanvragen. Hierover wordt veel gediscussieerd in het kader van 'mainstreaming van de genetische zorg'. Het is de vraag of her oproepen dan nog wel zinvol is. We zullen samen met patiënten, specialisten, huisartsen en anderen moeten blijven nadenken over de beste manier om belangrijke informatie over erfelijke aandoeningen op de juiste plek te krijgen.

Verder onderzoek aan genen die variatie in intelligentie beïnvloeden is waardevol, ook voor het beter interpreteren van WES onderzoek bij mensen met een verstandelijke beperking. Vervolg onderzoek naar de symptomen van AUTS2 syndroom, met name naar het ontwikkelingsprofiel en het gedrag zou waardevol zijn om tot goede behandel- en begeleidingsadviezen te kunnen komen. Geregeld worden varianten van onbekende betekenis (VUS) in het AUTS2 gevonden en we weten nog niet wat een verdubbeling van het AUTS2 gen voor een effect heeft, onderzoek naar de betekenis hiervan is nodig.

Een netwerk van experts evenals het samenwerken met patiënten of hun ouders en het gebruik van 'social media' kan helpen om de informatie over zeldzame aandoeningen te vergroten en beter te verspreiden. Verder onderzoek naar de kosteneffectiviteit en het psychologische effect van het opnieuw benaderen van patiënten door de klinische genetica is belangrijk. Daarnaast moeten we nadenken in hoeverre deze methode de beste manier is om up to date informatie op de juiste plek te krijgen.

