

Interview: Erfelijk gehoorverlies mogelijk te stoppen met ‘gen-pleister’

Jurgen van den Berg: “Bij een aantal families zit doofheid in de genen. Generatie na generatie verliezen ze op den duur het gehoor en daarbij gaat het evenwichtsorgaan ook verloren, maar er lijkt nu een oplossing in zicht. Erwin van Wijk is onderzoeker aan het Radboud UMC en boog zich jaren over de vraag hoe dat gehoord behouden kan blijven.

“Meneer van wijk, goedemorgen. Leg eens uit, wat gebeurt er in het oor waardoor mensen binnen één familie doof worden?” Erwin van Wijk: “Nou, in het geval van DFNA9, waar we hier over praten, is het zo dat van alle genen die wij in ons lichaam hebben, en in elke cel aanwezig zijn, hebben we de helft gekregen van vader en de andere helft gekregen van moeder. In het geval van DFNA9 functioneert één van die twee kopieën, dus de kopie van vader dan wel van moeder, niet meer. Er zit een foutje in en dat foutje is nou ongeveer zeventien generaties geleden ergens ontstaan in Zuid-Nederland dan wel in Vlaanderen en dat foutje is daar redelijk geconcentreerd gebleven. Dat leidt ertoe dat er ongeveer 1500 mensen in Nederland en België op dit moment lijden aan dit ziektebeeld en wat er gebeurt is dat mensen op een 40 tot 50-jarige leeftijd eigenlijk pas de eerste klachten ontwikkelen. Dat gebeurt doordat de foute gen kopie van eiwit wordt gemaakt, hetzelfde als voor de gezonde kopie, en dat eiwit van die fouten kopieën slaat neer en dat klontert eigenlijk een beetje samen. Doordat het eiwit samen klontert slaat het dus neer en neemt daarin ook het gezonde eiwit mee, waardoor er eigenlijk helemaal geen functioneel eiwit overblijft en dat stapelt zich langzaam maar zeker door de loop van de tijd op, totdat het een soort drempelwaarde bereikt dat het niet meer opgeruimd kan worden door het lichaam en dat er dus problemen ontstaan.”

Jurgen van den Berg: “ En dat gebeurt allemaal binnen een familie. Laten we eens luisteren naar het verhaal van Caroline Hellendoorn. Haar moeder is volledig doof en Caroline zit in het beginstadium. Martijn van der Sanden zocht haar op.”

Martijn van der Sanden: “Moeder en dochter zitten lekker een potje te Yahtzeeën. ”*Rollende dobbelstenen...*”

Lia Hellendoorn: “Ja, dat worden twee tweeën, dat is vier... Ik ben Lia Hellendoorn. Ik ben 65 en ik word bijna 66. Ik ben slechthorend, heel erg, en ik heb helemaal geen evenwicht meer. Voor mijn slechthorendheid heb ik een cochleair implantaat en daar ben ik heel blij mee.”
Caroline Hellendoorn: “Ik ben Caroline Schuts Hellendoorn. Ik ben nu 38 jaar en ik ben erfelijk belast met het DNFA9 gen wat mijn moeder ook heeft.”

Martijn van der Sanden: “Merk je daar nu al iets van?” Caroline Hellendoorn: “Ik heb nu af en toe duizeling aanvallen, maar ik heb nog geen gehoor achteruitgang. Tenminste, niet wat ik zelf merk of dat mijn omgeving al merkt, dus het blijft voor mij voorlopig nog even bij de duizelingen”.

Martijn van der Sanden: “Dan weer even terug naar de moeder. Wanneer bent u erachter gekomen dat u deze erfelijke belasting heeft?” Lia Hellendoorn: “Ik kreeg problemen toen mijn kinderen nog redelijk jong waren. Ik was op een gegeven moment gaan vliegen en toen

kwam ik thuis. Toen kreeg ik op een gegeven moment heel veel last van duizelingen. Dan kon ik echt mijn hoofd niet optillen of de hele wereld draaide om me heen. Ik denk dat ik toen tussen de 35 en 40 jaar geweest moest zijn. Wanneer ik echt meer problemen kreeg en een hoorapparaat kreeg was ik een jaar of 45”.

Martijn van der Sanden: “Uw ouders, hadden die ook deze problemen?” Lia Hellendoorn: “Moeder had eigenlijk dezelfde problemen en toen waren we nog niet getest en toen ben ik eigenlijk bij het Fenac/UMC terecht gekomen en daar bij het ouderencentrum zeiden ze van: “nou we willen toch gaan testen.” Dit is bij Radboud zelf gebeurd en daar kwam dus uit dat ik het DFNA9 gen had. Nou, dat is dus erfelijk dus het komt van mijn moeder vandaan”.

Caroline Hellendoorn: “Toen mijn moeder het onderzoek had gedaan wist ik dat ik 50% kans had op het gen. Dit was denk ik toen halverwege de 20 begin 20. Dan ga je eigenlijk denken van nou, het zou wel niet. Ik heb 50% kans, mijn vader heeft vast hele sterke genen. Totdat ik ook ongeveer 35 was, toen ik last kreeg van de duizelingen. Dan is het bij ons wel redelijk snel, als je weet dat je duizelingen hebt, dan weet je eigenlijk welke kant het opgaat. Toen heb ik eind 2019 een test gedaan en in februari 2020 kreeg ik de bevestiging dat ik ook het gen had”. Lia Hellendoorn: “De grootste problemen zijn bij mij toch wel de bewegingsvrijheid, de beperking dat met het evenwicht te maken heeft. Je kan dus bijvoorbeeld niet echt in het donker lopen. Als het helemaal donker is dan lijkt je net een dronken man, zo erg is het. Ook met heel veel wind en storm word ik veel makkelijker op zij gezet. Wat ook een probleem is, is fietsen. Fietsen doe ik eigenlijk ook niet meer. Ik ben wel weer langzaam begonnen met fietsen, maar dan met een hulpmiddel. Dit is in mijn geval zijwielen en dat is echt een andere manier van fietsen, maar dat noemen ze dan ook de ‘swinging wheels’ en tot nu toe gaat het redelijk goed, dus ik hoop dat het doorgezet kan worden, want daardoor krijg ik wel weer wat meer bewegingsvrijheid”.

Martijn van der Sanden: “Je hebt tot nu toe last van duizelingen, ben je bang voor de toekomst?” Caroline: “Ja, waar ik vooral bang voor ben is het moment wanneer mijn kinderen in de puberteit gaan. Ik was niet altijd zo lief tegen mijn moeder in de puberteit. Dan kreeg zij niet alles mee, verstond niet alles en op een gegeven moment dacht ik: nou laat maar, ik ga het niet nog eens herhalen. Dat lijkt me het ergste, dat mensen op een gegeven moment denken van: ze hoort het toch niet dus laat maar. Dan word je dus heel vaak niet meegenomen en dat lijkt me eigenlijk het ergst.”

Martijn van der Sanden: “En je hebt zelf kinderen, hoe oud zijn die en weten zij van deze ziekte al iets?” Caroline: “Die zijn nu negen en tien en ze weten dat oma doof is en weten dat mama waarschijnlijk doof gaat worden en voorlopig laten we het daar ook bij. We willen ze nog niet ermee verzwaren of zo. Ik denk dat het wel komt met de tijd, maar voor nu is dit wat ze weten.”

Jurgen van der Berg: “Caroline hoopt dus dat de erfelijke aandoening haar kinderen bespaard zal blijven. Erwin van Wijk, jij hebt meegelisterd, wat heb je nou bedacht om deze kwaal tegen te gaan?” Erwin van Wijk: “Nou, zoals ik in het begin probeerde uit te leggen is dat één van de twee gen kopieën die wij dus hebben gekregen een foutje is. Op het moment dat daar eiwit van gemaakt wordt neemt het eiwit dat is niet functioneel is het gezonde eiwit in zijn ellende mee. We weten uit de modellen, die al gepubliceerd zijn door andere

groepen in de wereld en uit de familiestudies die gedaan zijn door andere groepen uit de wereld, dat als er één gen kopie enkel aanwezig is functioneel is en die andere groep die helemaal niet meedoet, dat er geen probleem ontstaat. Dus het idee dat wij hadden is om die mutanten kopie uit te schakelen, zodat er geen eiwit van geproduceerd wordt en dan moet het probleem opgelost zijn”.

Jurgen van der Berg: “Hoe doet u dat dan?” Erwin van Wijk: “Wat we hebben gedaan, we hebben een genetische pleister ontwikkeld. Dit is eigenlijk een heel klein stukje erfelijk materiaal, RNA, wat plakt aan de code die gebruikt wordt om het debutante kopie te vertalen en die plakt daar precies op en heel specifiek op en het pleistertje plakt niet op de gezonde kopie. Wat er dan gebeurt is doordat die pleister naar die mutanten kopie geleid wordt, dan wordt er eigenlijk een moleculair schakeltje aangetrokken en die zorgt ervoor dat dat die mutanten kopie echt door de cellen zelf kapot geknipt wordt en niet meer gebruikt wordt”. Jurgen van der Berg: “Ook hier geldt dus gewoon pleister erop en het is verholpen. Nou ja, dat is een heel kort door de bocht conclusie. Ik begrijp wel dat het voor mensen die nu al doof zijn dat het daar niet voor werkt. Voor die moeder van Caroline in de reportage is er geen hoop op herstel”. Erwin van Wijk: “hoop op herstel heb ik niet met deze vorm van therapie inderdaad, omdat deze therapie er echt op geënt is dat de cellen waar het misgaat dat die in ieder geval nog in leven zijn in het binnenoor”. Jurgen van der Berg: “Dus ze moeten zich zo snel mogelijk laten testen. Zo gauw je denkt dat het in je familie aan de hand is”. Erwin van Wijk: “Dat was tot voor kort. Ik denk dat mensen dat niet zo snel zouden doen, omdat er eigenlijk geen toekomstperspectief is. Het toekomstperspectief is dat je het weet en dat dit zal gaan gebeuren, maar er is eigenlijk weinig aan te doen, naast dat erop zich best goede hulpmiddelen uiteraard aanwezig zijn. Mevrouw noemde het al, ze heeft een cochleair implantaat gekregen in het slakkenhuis die de functie grotendeels overneemt. Maar goed, zoals ik al zei, het zijn hulpmiddelen. Het zijn geen middelen die het gehoord terugbrengen of herstellen of iets in die strekking”. Jurgen van der Berg: “Maar voor de kinderen waren het net over ging, die kinderen van Caroline, u zegt: gelijk laten testen”. Erwin van Wijk: “Op het moment dat er nu dus inderdaad een kans is dat er in de toekomst een echte behandeling beschikbaar komt. Wij denken, en nogmaals het zal toe onderzoek uit moeten wijzen, maar wij denken hoe eerder we daarmee ingrijpen destes sneller we eigenlijk die druk van dat systeem weg kunnen halen en het probleem dan wel in orde kunnen vertragen voordat er überhaupt een probleem optreedt of dat er helemaal geen problemen op zal treden. Dus inderdaad, ik zou dan inderdaad adviseren om je zo snel mogelijk te laten testen”.

Jurgen van der Berg: “Bedankt voor de uitleg Erwin van Wijk, onderzoeker bij het Radboud UMC.

@Stichting De negende van...