

## **Mijn grootmoeder had DFNA9**

Mijn grootmoeder moet DFNA9 gehad hebben, maar zij overleed in de oorlog op 62-jarige leeftijd voordat ze zeer ernstig doof werd. Haar man werd 82 jaar en was niet doof. In die tijd hadden ook doorsnee protestanten veel kinderen; mijn grootouders hadden er tien. De volgende generatie (te vroeg voor de pil) had ook nogal wat kinderen, gemiddeld vier (tegenwoordig hebben Nederlanders gemiddeld twee kinderen, we gaan er verder even vanuit dat dat zo blijft).

Grootmoeder had dus 40 kleinkinderen met ieder gemiddeld een kwart van haar DNA. Deze kleinkinderen leven/leefden gemiddeld langer dan grootmoeders generatie. Dus haar nazaten met DFNA9 (statistisch 5 kinderen, 10 kleinkinderen, 10 achterkleinkinderen, 10 achterachterkleinkinderen, enzovoort ) hadden of krijgen meer jaren met ernstige doofheid dan zichzelf. Hulpmiddelen worden wel veel beter natuurlijk, maar wat zou het voor deze mensen mooi geweest zijn als grootmoeder al had beschikt over mogelijkheden om de overdracht van DFNA9 aan een volgende generatie te voorkomen.

De DFNA9 doofheid wordt echt lastig vanaf ongeveer de leeftijd van 55 jaar (dit varieert wel in verschillende families en bij verschillende beroepen en hobby's). Als ik de toenemende levensverwachting meereken, dan schat ik dat grootmoeder over 1000 jaar 395 DFNA9 nakomelingen kan hebben die gemiddeld 25 jaar behoorlijk gehandicapt zijn, dat is 9875 jaar handicap door dat kleine DNA foutje. Tenzij een generatie stopt met het doorgeven.

## **Mogelijke acties om overdracht van DFNA9 te voorkomen**

Zonder actie prolongeert een DFNA9er gemiddeld zijn/haar DFNA9 tot het einde der tijden. Tegenwoordig, in tegenstelling tot slechts een generatie geleden, is het mogelijk om lang van te voren zeker te weten of men een specifieke DNA-afwijking heeft en kan doorgeven aan - in dit geval - gemiddeld 50% van de kinderen, 25% kleinkinderen, 12.5% achterkleinkinderen etc. (NB: het percentage wordt steeds kleiner maar de groep die het percentage betreft wordt steeds groter (bijvoorbeeld 2 kinderen, 4 kleinkinderen, 8 achterkleinkinderen, enzovoort)).

## **Het is rationeel om te voorkomen dat weer een generatie "belast" wordt, wat zijn daartoe de mogelijkheden?**

**Stap 0 is niet het risico lopen van een onbedoelde zwangerschap voordat er op DFNA9 getest is,** tenzij men het noodlot (desnoods tot het einde der tijden) neemt zoals het is.

**Stap 1** is dat een (klein)kind van een DFNA9 er die denkt over kinderen krijgen zich laat testen (het handigst waarschijnlijk in Nijmegen) en dit niet uitstelt tot het bijna te laat is om zwanger te worden. Als het DFNA9 gen is aangetoond, dan is het belangrijk informatie in te winnen over de actuele relevante stand van de wetenschap en met een klinisch geneticus in overleg te gaan over hoe het best te voorkomen dat DFNA9 naar de volgende generatie gaat

Mocht wegens subfertiliteit van één van de partners (dus eventueel ook degene zonder DFNA9) een reageerbuis zwangerschapstraject overwogen worden, dan is dat een in de schoot geworpen gelegenheid om te proberen DFNA9-vrij nageslacht te krijgen.

## **De generatie met DFNA9 die nog geen (compleet) gezin heeft kan de keten onderbreken door:**

1. Geen kinderen (meer) te krijgen.
2. Bij een vroege zwangerschap een vlokkentest uit te laten voeren, het materiaal op DFNA9 te testen en als het gen aanwezig wordt bevonden een abortus te ondergaan.  
(<http://deverloskundige.nl/zwangerschap/subtekstpagina/42/vlokkentest/>)

3. Een vruchtwaterpunctie bij ongeveer 15 weken laten uitvoeren (geteld van eerste dag laatste menstruatie). Het verkregen materiaal op DFNA9 testen en als aanwezig een, niet-zo-vroege, abortus ondergaan.  
(<http://deverloeskundige.nl/zwangerschap/subtekstpagina/41/vruchtwaterpunctie/>)
4. Mogelijk is in de toekomst een Niet Invasieve Prenatale Test (NIPT) een optie bij een redelijk vroege zwangerschap. Als DFNA9 wordt gevonden dan is de volgende stap een niet zo erg vroege abortus. <http://deverloeskundige.nl/zwangerschap/subtekstpagina/40/nipt/>. Een NIPT is minder ingrijpend/invasief (er wordt alleen wat bloed uit de arm afgenomen) voor de zwangere dan een vruchtwaterpunctie of vlokcentest.
5. Preimplantation genetic diagnosis/ screening/testing (PGD of PGS of PGT). Dit houdt een reageerbuis zwangerschap in. In dit proces, nogal een belasting voor de patiënte, ontstaan er meestal verscheidene zwangerschappen waarbij deze individuele zwangerschappen getest kunnen worden op DFNA9 door 1 cel te verwijderen en het DNA daarvan te onderzoeken. De zwangerschap gaat dan meestal gewoon door en heel vroege embryo's met de afwijking worden dan niet in de baarmoeder geplaatst, maar vernietigd en/of eventueel gebruikt voor onderzoek. Het kan goed zijn dat er meer dan 1 DFNA9-vrije vrucht aanwezig blijkt te zijn. Invriezen voor een volgende veel minder belastende keer is dan een optie.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.10.113> en plaatjes:  
<http://www.hamiltonthorne.com/index.php/applications/clinical-laser-applications/clinical-embryo-biopsy/trophectoderm-biopsy>

**CRISPR-Cas technieken (gericht knippen in DNA)** <https://www.livescience.com/58790-crispr-explained.html>

6. In een vroege reageerbuiszwangerschap DFNA9 (dat is een klein stukje van het aangetaste chromosoom 14) verwijderen via CRISPR. Dit is nog toekomstmuziek .
7. In theorie, ook toekomstmuziek, is het mogelijk met CRISPR-Cas het DNA te repareren van de 50% van de spermatozoa met DFNA9 in een man met DFNA9. Hetzelfde kan heel misschien in nog onbevuchte eitjes van een vrouw met de DFNA9 afwijking. Kunstmatige inseminatie (o.a. ICSI) of een reageerbuisbevruchting en dan de bevruchte eicel in de baarmoeder plaatsen zijn dan respectievelijk de volgende stappen.
8. Er werken verscheidene onderzoeksgroepen aan genetische therapieën om mutaties, zoals die DFNA9 (of bijvoorbeeld sikkelcelanemie) veroorzaken, te repareren via CRISPR-Cas bij volwassenen. Of, misschien beter, niet lang na de geboorte, door het DNA in het geval van DFNA9 in het binnenoer en bij sikkelcelanemie in het beenmerg, te repareren. Het nadeel van deze benadering is dat deze "genezing" niet erfelijk is, dus steeds bij het aangetaste deel van het nageslacht tot aan het einde der tijden herhaald moet worden. Daarnaast werkt het voorlopig waarschijnlijk nog niet gegarandeerd en is er geen zekerheid dat de medische wetenschap alleen maar beter zal worden en dat volgende generaties de kennis en de middelen zullen hebben om deze (of een andere) therapie - tot het einde der tijden- te ondergaan. Anderzijds zal het zeer waarschijnlijk veel minder ingrijpend zijn dan een cochleaire implant en veel prettiger dan het 20-30 jaar dragen van steeds sterkere hoorapparaten en nog steeds een gestoord evenwicht.

Douwe Verkuijl, gynaecoloog in ruste, met DFNA9

Commentaar en vragen welkom: [d.verkuyl@gmail.com](mailto:d.verkuyl@gmail.com)