

ONTR

- donderdag 03 juni 2010

GEZONDHEID



Een kind met een gespleten lip, kaak en gehemelte ondergaat in zijn eerste levensjaar meestal twee operaties: de lip wordt operatief gesloten en later het zachte, achterste deel van het gehemelte. Het zijn de eerste operaties van een vaak lange reeks. Ing © Inge Yspeert

ROTTERDAM - Regelgenen moeten een dun cellaagje op tijd laten sterven in een embryo. Anders ontstaat een gespleten gehemelte.

In de volksmond heet het nog vaak de hazenlip. Officieel is het *schisis*, of een gespleten lip, kaak en gehemelte. Schisis ontstaat in de baarmoeder. Op een vast moment in de ontwikkeling van een embryo, bij de mens in de tiende week van de zwangerschap, ontstaat de groeifout als een delicaat evenwicht tussen stervende en delende cellen is verstoord.

Cruciaal is dat een dun laagje cellen in een groeiend embryo niet op het juiste moment sterft. Die cellen moeten verdwijnen, als de naar elkaar toe groeiende helften van gehemelte en lip contact maken en moeten versmelten. Mislukt de fusie, dan ontstaat later in de groei weer een gat en blijft de lip gespleten. Het is een kleine stap in de groei van embryo tot levensvatbaar kind, maar een fout die vrij veel voorkomt -jaarlijks bij bijna driehonderd Belgische kinderen - en grote gevolgen heeft voor iemands uiterlijk.

Nijmeegse en Britse onderzoekers zochten uit hoe de regeliwitten p63 en IRF6 een sleutelrol vervullen bij die ontwikkelingsstap. Van mutaties en genvarianten in p63 en IRF6 was bekend dat

ze de kans op schisis vergroten. Niet bij alle mensen met schisis, want het staat vast dat ook mutaties in andere genen een gespleten gehemelte kunnen veroorzaken.

Zwangerschap

Bij een klein aantal kinderen ontstaat de schisis door één enkele genmutatie. Die zeldzame genmutaties zijn sterke risicofactoren, omdat ze vrijwel altijd de groei-afwijking veroorzaken. Maar de meeste mensen met schisis kregen de aandoening door een combinatie van veelvoorkomende genvarianten en omgevingsinvloeden, zoals een moeder die tijdens de zwangerschap rookt, alcohol drinkt, drugs gebruikt, of aan bepaalde medicijnen of andere gevaarlijke chemicaliën blootstaat.

Onbekend was hoe het precies fout gaat, op moleculair niveau. Pas als die kennis er is, ontstaan er mogelijkheden om eventueel in te grijpen.

Een groot probleem bij het onderzoek naar IRF6 en p63 was dat er geen geschikte proefdieren waren. 'Mutaties in p63 en IRF6 die bij mensen schisis veroorzaken, doen dat bij muizen niet. Dat belemmerde het onderzoek', zegt Hans van Bokhoven, van de afdeling antropogenetica van het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen. 'We bespraken dat op een congres met collega-onderzoekers uit Cambridge en besloten de muizen te kruisen. De muizen die daaruit werden geboren met zowel mutaties in p63 als IRF6 kwamen wel met een gespleten gehemelte ter wereld.'

Het lijkt simpel, vooral nu dat experiment laat zien welke grote invloed p63 en IRF6 op elkaar hebben, maar het is een doorbraak in het schisisonderzoek, melden de onderzoekers in het *Journal of Clinical Investigation*.

Echo

Bij vrijwel alle kinderen met een gespleten lip en gehemelte is dat voor hun geboorte al bekend. De gebruikelijke twintigweken-echo van het ongeboren kind brengt de afwijking in beeld. Een kind met een gespleten lip, kaak en gehemelte ondergaat in zijn eerste levensjaar meestal twee operaties. Het zijn de eerste van een vaak lange reeks. Tussen de derde en zesde levensmaand wordt de lip operatief gesloten en later dat jaar het zachte, achterste deel van het gehemelte.

Het sluiten van het harde gehemelte gebeurt tussen het eerste en negende levensjaar. De operatieve sluiting van de spleet in de kaakwal, waar de tanden in staan, komt meestal rond het negende levensjaar aan de beurt, als de blijvende tanden doorbreken.

Controle

Kinderen met schisis komen tot hun achttiende regelmatig op controle, zegt Anne Marie Kuijpers-Jagtman, hoogleraar orthodontie en hoofd van het schisisteam van het UMC St Radboud. 'Iedere patiënt krijgt een eigen behandelplan, omdat er veel variatie in de afwijking is. Een lip kan links, of rechts, of aan beide zijden gespleten zijn. Dat kan met de kaakwal ook zo zijn. Het gehemelte kan een kleine spleet vertonen, maar ook een forse doorgang.'

Dat er zoveel variatie is, komt doordat er zoveel genmutaties en -varianten zijn die schisis veroorzaken, in combinatie met de gevaren waar het embryo in de baarmoeder aan blootstaat.

P63 en IRF6 - en trouwens ook het onlangs gevonden schisisgen MAFB - zijn transcriptiefactoren. Dat zijn eiwitten die op passende bindingsplaatsen aan het DNA hechten en dan één gen of een hele serie genen activeren. Die transcriptiefactoren spelen een belangrijke rol bij de groei van een embryo tot levensvatbaar kind.

Van Bokhoven en zijn collega Jo Zhou kwamen door hun onderzoek naar p63 - vanouds veel

onderzocht als mogelijk kankeronderdrukkend gen - bij schisis terecht.

Van Bokhoven: 'We vonden dat de bindingsplaats van p63 in de buurt van het gen voor IRF6 erg belangrijk is bij het ontstaan van schisis. De genvarianten in p63 die maken dat p63 daar niet goed meer bindt, kunnen schisis veroorzaken. En ook mutaties in het DNA van de bindingsplaats verhogen de kans op schisis.'

Ritssluiting

Een goede balans tussen het regulerende werk van p63 en IRF6 leidt ertoe dat het gehemelte en de lip sluiten. Van Bokhoven: 'Bij foetussen die uiteindelijk met schisis worden geboren, verloopt de ontwikkeling lange tijd goed. Vanuit twee kanten groeien de helften van gehemelte en lippen naar elkaar toe. Het defect zit in de fusie. Op het laatst moet de naad tussen de beide helften als een ritssluiting worden dichtgetrokken.'

Het gaat mis bij de afbraak van een primitieve huidcellaag van één cellaag dik (het *periderm*) die over het groeiende gehemelte ligt. Van Bokhoven: 'Dat periderm moet vlak voor de fusie verdwijnen. De peridermcellen moeten een voorgeprogrammeerde celdood sterven, maar als dat niet gebeurt, kan de rits niet sluiten.'

Wim Köhler, © NRC Handelsblad