

Patient Care 2000;27(4):23-26.

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (2): Mendel en zijn wetten

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior), Den Haag

Dr. C.T.R.M. Schranders-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts Stichting Klinische Genetica Zuid-Oost Nederland, Maastricht

Redactionele coördinatie: K. Wils

genetica (genetics) – klinische genetica (genetics, medical) – erfelijkheidsadviesing (genetic counseling)

Tegenwoordig onderscheiden we in de genetica verschillende mechanismen van overerving. In dit artikel gaan we – in een historisch kader – nader in op de monogene ofwel mendeliaanse overervingspatronen. Ongeveer 1% van alle levendgeborenen heeft een monogene aandoening. Sommige ziekten – zoals achondroplasia of cystic fibrosis – worden snel ontdekt, andere komen pas tijdens het volwassen leven tot uiting, zoals dominante cystenieren of de ziekte van Huntington.

EXPRESINFORMATIE

De Oostenrijkse monnik Gregor Johann Mendel ontdekte terugkerende patronen in de overerving van bepaalde eigenschappen bij planten. Zijn wetten werden na zijn dood uitgewerkt door tal van wetenschappers.

Mendel: de mens en zijn tijd



Gregor Johan Mendel

Gregor Johann Mendel (1822-1884) werd in Heinzendorf, Silezië, als boerenzoon geboren. In 1843 werd hij monnik, in die tijd de enige manier om een verdere opleiding te krijgen. In het augustijnenklooster nam hij de naam Gregor aan. In 1847 werd hij tot priester gewijd en startte hij de lerarenopleiding, die hij echter (onder meer door veelvuldige ziekte) niet haalde. Hij mocht vervolgens wel naar de universiteit in Wenen, waar hij van 1851 tot 1854 natuurwetenschappen en filosofie studeerde.

Na zijn terugkeer in het Oostenrijkse Brünn (het tegenwoordige Brno in Tsjechië) werd hij leraar op de technische hogeschool en begon hij in de kloostertuin te experimenteren met erwten (*Pisum sativum*). De eerste proeven vonden plaats in 1856. Al snel merkte hij op dat de erwten verscheidene kenmerken vertoonden: sommige onrijpe erwten waren geel, andere groen; sommige waren groot, andere klein; de bloemen bevonden zich in trossen bovenin of langs de stam; de bonen waren glad of gerimpeld.

Mendel begon te onderzoeken hoe de transmissie van kenmerken naar de volgende generaties tot stand kwam. Om de overerving te beschrijven, introduceerde hij de termen 'dominant' en 'recessief'. Voor de statistische bewerking van de opeenvolgende generaties maakte hij dankbaar gebruik van zijn kennis als fysicus. Bovendien kon hij een beroep doen op de botanicus en fysicus Karl Wilhelm von Naegeli, die vanaf 1858 hoogleraar was in München en met wie hij een levendige correspondentie onderhield.

Mendel maakte deel uit van de in 1862 opgerichte Natuurwetenschappelijke Vereniging van Brünn. Binnen deze vereniging rapporteerde hij over zijn bevinding dat de overerving van kenmerken via bepaalde regels verloopt. Zijn publicatie 'Versuche über Pflanzenhybriden' in het blad van de vereniging bleef echter zonder reactie, hoewel de meeste wetenschappelijke bibliotheken in de wereld een abonnement op het tijdschrift hadden. In 1868 werd Mendel tot abt van zijn klooster benoemd en daarna had hij nog maar weinig gelegenheid voor wetenschappelijk werk. Veel van zijn energie ging naar het administratieve beheer van het klooster. Hij kreeg nier- en hartfalen, werd op diverse manieren behandeld, maar werd op 6 januari 1884 dood aangetroffen. Uit angst voor een schijndood, had hij verzocht om een autopsie. De obductie bevestigde de afwijkingen aan de nieren en het hart.

Andere grondleggers van het mendelisme

De belangrijkste reden waarom Mendels gegevens niet direct zijn erkend, was slechte timing: de chromosomen waren nog niet ontdekt en de meiose (reductiedeling) was nog niet bekend. Er was dus nog geen plausibele verklaring voor de bevindingen van Mendel. Pas 16 jaar na zijn dood, in 1900, werden zijn wetten herontdekt door ten minste 3 onafhankelijke wetenschappers: de Nederlander Hugo de Vries (1848-1935), de Duitser Carl Correns (1864-1933) en de Oostenrijkse botanicus en geneticus Erich von Tschernak-Seysenegg (1871-1962).

De zoöloog William Bateson (1861-1926) introduceerde het werk van Mendel over erfelijkheid en variaties – samen met de term 'genetica' – in Groot-Brittannië; hij vertaalde Mendels werk en voorzag het van een uitvoerige toelichting. De ontdekking van de segregatie – waarmee men aangeeft dat er concrete erfelijke kenmerken zijn – was voor Bateson één van de belangrijkste mijlpalen van de natuurwetenschappen.

Bij de grondleggers van het mendelisme moet ook de Deense botanicus Wilhelm Ludvig Johannsen (1857-1927) genoemd worden. In 1909 schreef hij een handboek onder de titel 'Elemente der exakten Erblichkeitslehre'. Hij was het die het begrip 'gen' introduceerde! Ook de begrippen 'genotype' en 'fenotype' komen van hem. Terwijl Hugo de Vries (1848-1935) erfelijkheid interpreteerde als een materiële substantie, hield Johannsen het op een fysiochemisch proces.

Tal van onderzoekers zijn de regels van Mendel nagegaan bij dieren. Bateson voerde bijvoorbeeld proeven uit op Andalusische kippen. Het was 1910 toen de Amerikaanse geneticus en botanicus Thomas Hunt Morgan (1866-1945) met zijn beroemde *Drosophila melanogaster* (fruitvliegje) het eerste sex-linked gen vond, een oogkleur-gen (wit). Het jaar daarna veronderstelde hij de ligging van de genen op corresponderende chromosomen. Voor zijn baanbrekend werk in de genetica kreeg hij in 1933 de Nobelprijs. Het fruitvliegje is, door de makkelijke toegankelijkheid van zijn chromosomen, een veel gebruikt proefdier geworden. De *Drosophila melanogaster* heeft slechts 4 paar chromosomen, die makkelijk van elkaar te onderscheiden zijn.

Hunt Morgan publiceerde veel, onder andere 'Evolution and adaptation' (1911), 'Mechanism of Mendelian heredity' (1915), 'Evolution and genetics' (1925), 'The theory of the gene' en in 1933 'Embryology and genetics'. Samen met anderen beschreef hij verschijnselen als 'crossing-over' (uitwisseling tussen chromosomen van een paar tijdens de meiose) en 'genetic linkage', het verschijnsel dat 2 loci op een chromosoom zo dicht bij elkaar liggen dat ze samen overerven.

EXPRESINFORMATIE

Mendel ontdekte drie wetten. Die van de uniformiteit verklaart de autosomaal-dominante manier van overerving. De wet der segregatie is verbonden met autosomaal-recessieve overerving. Volgens de onafhankelijkheidswet kunnen genen op verschillende loci onafhankelijk segregeren.

Mendel: de wetten

De eerste wet van Mendel is de **uniformiteitswet**: alle individuen in de eerste generatie nakomelingen zijn gelijk van uiterlijk voorkomen. Raszuivere of homozygote plantenouders, de P (van parentes), die in een allelenpaar verschillen (AA x aa) brengen uniforme (Aa) heterozygote kinderen (F1, de F van *filius*) voort. In de F2-generatie (ontstaan uit Aa x Aa) zien we 25% aa homozygote, 50% Aa heterozygote en 25% AA homozygote kleinkinderen.

Vertaalt men dit naar de mens in bijvoorbeeld de dominante bruine oogkleur, dan zullen uit partners die homozygoot zijn voor de oogkleuren bruin (dominant) en blauw (recessief) (BB x bb), louter bruinogige kinderen geboren worden (F1); van de kleinkinderen is 75% bruinogig en 25% blauwogig. Met de eerste wet van Mendel wordt de autosomaal-dominante manier van overerven bedoeld. (Autosomaal = via normale, niet-geslachtsgebonden chromosomen.) De eerste gepubliceerde stamboom

met een autosomaal-dominant kenmerk was eenvoudig: een grote Noorse familie met als familietrek korte, afgestompte, vingers. Gemiddeld de helft van de kinderen van iemand met korte vingers had het kenmerk ook weer, ongeacht het geslacht. Had iemand de korte vingers niet, dan kwam het kenmerk in de volgende generaties niet meer terug (Farabee, 1905). De aandoening is nu bekend als brachydactylie type A1.

Een relatief frequente autosomaal-dominante aandoening is neurofibromatose type I (de ziekte van Von Recklinghausen) met een prevalentie van ongeveer 1:3.000 volwassenen.

Voor de kenmerken van autosomaal-dominante overerving, zie [tabel 1](#).

De tweede wet van Mendel is de **splitsingswet** ofwel de wet der **segregatie**. Segregatie is het uiteenvallen in groepen van individuen met verschillend uiterlijk. Met zijn kruisingsproeven kon Mendel recessieve kenmerken zichtbaar maken in een bepaald percentage per kruising. Het genotype AA of Aa laat het dominante kenmerk zien, het genotype aa het recessieve kenmerk. De eigenschap komt dus alleen tot uiting bij mensen die over twee exemplaren van het recessieve gen beschikten, één afkomstig van elke ouder. Zulke eigenschappen verzamelen zich in bepaalde plantenfamilies, waarbij vaak een aantal generaties wordt overgeslagen. Dit biedt een verklaring voor een oud probleem: atavisme, de neiging van een kind om kenmerken van een verre verwant of voorouder te vertonen. Het eerste onderzoek van een recessieve ziekte bij de mens betrof het albinisme. De meeste ouders van albino's waren normaal, en wanneer een albino trouwde, hadden zijn of haar kinderen ook weer een normale huid. Zowel Bateson als Garrod (in 1902) herkenden alcaptonurie als een zeldzame recessieve aandoening. Sindsdien zijn vele honderden, 'inborn errors of metabolism' ontdekt, beschreven en verder gekarakteriseerd. Hoewel X-gebonden metabole aandoeningen bekend zijn, erven de meeste metabole ziekten autosomaal-recessief over.

De kenmerken van autosomaal-recessieve overerving zijn opgesomd in [tabel 1](#).

Tabel 1

Kenmerken van autosomale overerving

autosomaal-dominant

- een kind van een aangedaan individu heeft 50% kans op dezelfde aandoening
- het geslacht doet niet ter zake: jongens en meisjes zijn even vaak aangedaan
- er kan een aanzienlijke variatie in ernst bestaan
- non-penetrantie kan voorkomen
- de aandoening slaat geen generatie over
- iemand die de aandoening niet heeft, geeft deze niet meer door
- nieuwe mutaties verklaren het niet eerder voorkomen in de familie

autosomaal-recessief

- de aandoening komt als een donderslag bij heldere hemel
- beide ouders zijn per definitie drager
- herhaling wordt in de regel alleen binnen het gezin gezien
- ouders die beide drager zijn van hetzelfde recessieve gen hebben bij elke zwangerschap 25% herhalingsrisico, ongeacht het geslacht van de baby
- niet zelden zijn de ouders consanguïen (bloedverwant)
- gezonde broers en zusters van iemand met een autosomaal-recessieve aandoening hebben een kans van twee op drie om zelf drager te zijn

De derde wet van Mendel is de **onafhankelijkheidswet**. Hiermee bedoelde Mendel het verschijnsel dat overerving van verschillende kenmerken (afzonderlijk bezien) in dezelfde verhouding geschiedt alsof het om slechts een verschillenmerk gaat. Deze 'onafhankelijkheidswet' werd door Thomas Morgan in 1915 aangepast in zijn 'Mechanism of mendelian heredity'. Eenvoudiger gesteld geldt volgens deze wet dat genen op verschillende loci onafhankelijk segregeren. Inmiddels weten we echter dat genen op verschillende loci wel degelijk samen kunnen segregeren en dat dit juist gebruikt wordt in de genetische koppelingsanalyse.

Wat in de praktijk (ten onrechte) de derde wet van Mendel genoemd wordt, de X-gebonden recessieve manier van overerven, is in feite door anderen herkend. Zo beschreef John Dalton (de grondlegger van de atoomtheorie) de overerving van kleurenblindheid en hemofilie; kleurenblindheid wordt daarom ook wel daltonisme genoemd.

X-gebonden dominante overerving komt maar zelden voor. Een voorbeeld is incontinentia pigmenti. Voor de kenmerken van X-gebonden recessieve overerving, zie [tabel 2](#).

Tabel 2

Kenmerken van X-gebonden overerving

X-gebonden recessief

- in principe hebben alleen mannelijke individuen de aandoening
- vrouwelijke dragers vertonen in het algemeen geen tekenen van de aandoening
- er is geen overdracht van vader op zoon
- vrouwelijke dragers geven de aandoening door aan 50% van de zonen
- 50% van de dochters van een vrouwelijke drager zijn zelf ook drager
- dochters van een man met de aandoening zijn per definitie drager

X-gebonden dominant

- heterozygote moeders hebben 50% kans op overdracht op zoon of dochter
- de aandoening is in principe lethaal voor jongetjes (verhoogde miskraamkans)
- bij meisjes met een X-gebonden dominante aandoening moet de moeder goed onderzocht worden

Epiloog

In 1966 verscheen de eerste druk van Victor McKusicks catalogus van mendeliaanse overerving bij de mens. Het boek vermeldde toen ongeveer 1.550 aandoeningen. Inmiddels is de catalogus aan zijn twaalfde druk toe en bestaat hij uit drie delen. Er zijn meer dan 8.000 aandoeningen in opgenomen ([afbeelding 2](#)). De online versie (OMIM) is via het web bereikbaar (zie kader '[Mendel op het internet](#)').

Bij een toenemend aantal monogene aandoeningen is bevestiging via laboratoriumonderzoek (enzymdiagnostiek, DNA-onderzoek) mogelijk. Dit is belangrijk in de erfelijkheidsadvisering. In een volgend artikel gaan we nader in op erfelijkheidsadvisering en de rol van de huisarts.



De twaalfde druk van Victor McKusicks catalogus van mendeliaanse overerving bij de mens bestaat uit drie delen, waarin 8.000 aandoeningen zijn opgenomen.

Mendel op het internet

Online project over Gregor Johann Mendel

<http://www.netspace.org/MendelWeb/>

Beknopte biografie van de monnik

<http://astro4.ast.vill.edu/mendel/mendel.htm>

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

Algemene referenties:

McKusick V. *Mendelian Inheritance in Man. A catalog of human genes and genetic disorders*. The Johns Hopkins University Press, 12^e druk, 1998.

Mueller RF, Young ID. *Emery's Elements of Medical Genetics*. Churchill Livingstone, 10^e druk, 1998.

Sirks MJ, Kastein GW. *Geneeskunde en erfelijkheid*. De Tijdstroom, 2^e druk, 1941.

Overige literatuur op aanvraag