

AGORA *kinderurologische aandoeningen*

Aetiologisch onderzoek naar Genetische en Omgevings Risicofactoren voor Aandoeningen bij kinderen

Nieuwe resultaten over hypospadie



AGORA is een samenwerkingsverband van de afdelingen Genetica en Epidemiologie, Biostatistiek en HTA en het Kinderurologisch Centrum van het UMC St Radboud in Nijmegen



Het Kinderurologisch Centrum Nijmegen voert in samenwerking met de afdelingen Genetica en Epidemiologie, Biostatistiek en HTA van het UMC St Radboud een groot onderzoek uit. Hierin zijn we op zoek naar de oorzaken van verschillende aandoeningen van de urinewegen bij kinderen. U heeft hier samen met uw kind aan deelgenomen. Nu zijn nieuwe resultaten over hypospadie bekend, die we u graag willen laten weten. Bovendien willen we u bedanken voor uw medewerking.

Waarom dit onderzoek?

Hypospadie is een aandoening waarbij de plasbuis niet goed is aangelegd. Over de oorzaken is nog weinig bekend. Wel zijn er aanwijzingen dat sommige kinderen specifieke aanleg hebben voor hypospadie. Ook kunnen de omstandigheden tijdens de zwangerschap een rol spelen. In dit onderzoek worden de aanleg én omstandigheden tijdens de zwangerschap onderzocht. Het uiteindelijke doel is om hypospadie in de toekomst te kunnen voorkomen.

Hoe is het onderzoek uitgevoerd?

In december 2004 zijn we begonnen met het onderzoek. Sindsdien hebben we de ouders van alle hypospadie patiënten die behandeld zijn in het Kinderurologisch Centrum gevraagd deel te nemen. Ook hebben we ouders van veel kinderen die daar vroeger behandeld zijn benaderd. Deelname hield in dat er bloed verzameld werd van het kind en de ouders, en dat de ouders vragenlijsten invulden. Meer dan 800 gezinnen hebben meegedaan aan het onderzoek.

Wat is onderzocht?

In het bloed van kinderen met hypospadie zijn we op zoek gegaan naar kleine variaties in het erfelijk materiaal (het DNA of de genen). Deze komen bij iedereen voor en zijn meestal niet schadelijk voor de gezondheid. Denk hierbij bijvoorbeeld aan variaties die leiden tot oog- of haarkleur. Maar sommige variaties kunnen wel leiden tot een aandoening, soms in combinatie met bepaalde leefgewoonten.

Bevindingen

1. Geen verhoogd risico

Geslachtshormonen, zoals testosteron en oestrogeen, zorgen voor een goede aanleg van de geslachtsorganen van een jongetje. Daarom zouden deze hormonen ook belangrijk kunnen zijn bij het ontstaan van hypospadie. Eerdere onderzoeken hebben gekeken naar genen die een rol spelen bij de vorming van de geslachtshormonen. Er werden kleine variaties in die genen gevonden, die het risico

op hypospadie leken te verhogen. Maar om er zeker van te zijn dat zo'n resultaat waar is, moet het altijd meerdere malen gevonden worden bij verschillende groepen mensen. Daarom hebben wij onderzocht of wij die verhoogde risico's op hypospadie ook zagen. Dat was niet het geval. Dit is een belangrijk resultaat, omdat het laat zien dat problemen in de vorming van geslachtshormonen misschien minder belangrijk zijn bij het ontstaan van hypospadie dan men momenteel denkt.

2. Wel verhoogd risico

Om onbevooroordeeld te bekijken welke variaties wél het risico op hypospadie verhogen, hebben wij naar variaties in alle genen gekeken. En we hebben een erfelijke variatie gevonden die het risico op hypospadie sterk verhoogt. Een jongen met deze variatie, heeft 2½ keer zoveel kans om hypospadie te krijgen in vergelijking met een jongen die deze erfelijke variatie niet heeft. Om zeker te zijn van onze resultaten, hebben wij aan een Zweedse onderzoeksgroep gevraagd of zij bij hun patiënten ook een verhoogd risico op hypospadie zagen bij deze variatie in het DNA. Zij konden ons resultaat bevestigen.

Wat betekent dit voor onderzoek?

De variatie die wij gevonden hebben ligt in een gen waarvan nog niet bekend was, dat het te maken heeft met het ontstaan van hypospadie. Het is het gen *DGKK*, betrokken bij de communicatie tussen lichaamscellen. Deze bevinding geeft het onderzoek naar hypospadie een nieuwe richting. Zo komen we langzaam steeds meer te weten over hoe hypospadie ontstaat. En we komen steeds dichterbij het moment dat het misschien voorkomen kan worden.

Wat betekent dit in de praktijk?

In de klinische praktijk kan onze bevinding in de toekomst ook gevolgen hebben. Als een gezin een zoon heeft met hypospadie, is de kans 13% dat een volgende zoon ook hypospadie krijgt. Als deze volgende zoon de erfelijke variatie in *DGKK* heeft, is zijn kans op hypospadie 20%, terwijl hij zonder deze variatie 8% kans heeft. Voor sommige stellen kan deze informatie belangrijk zijn wanneer zij de keuze maken om nog een keer zwanger te worden.

Publiceren

De bevindingen van het onderzoek worden gepubliceerd in de medische literatuur en zo kenbaar gemaakt aan artsen en onderzoekers. Mocht u geïnteresseerd zijn om deze (Engelstalige) publicaties te lezen, dan kunt u de referenties weergegeven op de volgende pagina hierop naslaan.

Hoe nu verder?

We gaan nu en in de toekomst onderzoeken of bepaalde omstandigheden tijdens de zwangerschap in combinatie met genetische variaties een rol spelen bij het ontstaan van hypospadie. Bovendien zullen ook andere aandoeningen aan de urinewegen onderzocht worden. Zo zijn we momenteel al bezig met een onderzoek naar aangeboren nierafwijkingen.

Heeft u nog vragen?

Dit onderzoek wordt uitgevoerd door het Kinderurologisch Centrum Nijmegen in samenwerking met de afdelingen Genetica en Epidemiologie, Biostatistiek en HTA van het UMC St Radboud in Nijmegen. De onderzoeksgroep bestaat uit:

- Prof.dr. W. Feitz, drs. R. de Gier, dr. B. Kortmann, kinderurologen
- Mw. J. Knoll en mw. K. Kwak, nurse practitioners kinderurologie
- **Drs. L. van der Zanden, onderzoeker**
- Dr. K. Renkema en drs. L. Wijers, onderzoekers
- Dr. I. van Rooij, onderzoeksleider
- Dr.ir. N. Roeleveld, reproductie epidemioloog
- Dr. B. Franke, geneticus
- Dr. E. Bongers, klinisch geneticus
- Prof.dr. N. van Slobbe-Knoers, klinisch geneticus



Als u nog vragen heeft, kunt u contact opnemen met de onderzoeker Loes van der Zanden, e-mail: L.vanderZanden@ebh.umcn.nl. Als u uw vraag liever telefonisch stelt, kunt u bellen naar 024-3619132.

Referenties

Genetics of hypospadias: are single-nucleotide polymorphisms in *SRD5A2*, *ESR1*, *ESR2*, and *ATF3* really associated with the malformation? LFM van der Zanden, IALM van Rooij, WFJ Feitz, SHHM Vermeulen, LALM Kiemeney, NVAM Knoers, N Roeleveld, B Franke. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:2384-2390.

Common variants in *DGKK* are strongly associated with risk of hypospadias. LFM van der Zanden, IALM van Rooij, WFJ Feitz, J Knight, ART Donders, KY Renkema, EMHF Bongers, SHHM Vermeulen, LALM Kiemeney, JA Veltman, A Arias-Vásquez, X Zhang, E Markljung, L Qiao, LS Baskin, A Nordenskjöld, N Roeleveld, B Franke, NVAM Knoers. *Nature Genetics* 2010;43:48-50.