

Chronisch slechte adem ook veroorzaakt door gen

Onderzoekers hebben ontdekt dat een slechte adem ook door een genetische fout kan worden veroorzaakt. Mensen met een defect in het gen SELENBP1 hebben geen eiwit dat de zwavelverbinding methaanthiol omzet. Dit concluderen onderzoekers van het Radboudumc en de Radboud Universiteit in Nature Genetics.

Een slechte adem (halitose) wordt meestal veroorzaakt door bacteriën in de mondholte die zwavelverbindingen vormen. Over andere oorzaken van een slechte adem is nog weinig bekend, maar er wordt al lang gedacht dat er ook een genetische oorzaak mogelijk is. Al in de jaren negentig Dr Albert Tangerman (Radboudumc, interne geneeskunde) een Nederlandse familie waarvan meerdere mensen een slechte adem hadden. Samen met hoogleraar Erfelijke Stofwisselingsziekten Ron Wevers zocht hij naar de oorzaak, waarbij ze uiteindelijk bij deze mensen op enkele zwavelverbindingen stuitten, waaronder het sterk stinkende methaanthiol. Die stof verspreidt een sterke koolachtige lucht. 'Methaanthiol wordt in grote hoeveelheden in de darm geproduceerd en kan ook uit voeding afkomstig zijn. We dachten dat het eiwit dat deze stof moet opruimen bij deze mensen kapot was', zegt Wevers, 'maar konden daar geen aanknopingspunten in de stofwisseling voor vinden. Het proces waarmee het lichaam deze stof onschadelijk maakt was onbekend, dus zaten we op dat moment vast.'

Zwavelomzetting in bacteriën

Wevers presenteerde het probleem op congressen en kwam zo in contact met families uit Duitsland en Portugal met hetzelfde probleem. Daarnaast ontstond er een samenwerking met hoogleraar Microbiologie Huub Op den Camp, die onder andere gespecialiseerd is in zwavelomzettingen in bacteriën. Samen met onderzoekers van de Universiteit van Warwick vonden ze onlangs in de bacterie *Hyphomicrobium* een eiwit dat zorgt voor de omzetting van methaanthiol: het methaanthiol oxidase.

De bacterie gebruikt de verontreinigingen in het rioolwater, waaronder zwavelverbindingen zoals methaanthiol, als voedsel, waardoor deze uit het rioolwater worden verwijderd. Vervolgens werd gekeken of het gen dat codeert voor het methaanthiol oxidase eiwit van de bacterie, ook in de mens aanwezig was. Het menselijke gen dat de meest overeenkomsten vertoonde was het gen SELENBP1. Hoogleraar Microbiologie Huub Op den Camp: 'De functie van het bijbehorende menselijk eiwit SELENBP1 was echter nog onbekend. Daarmee was ook onbekend in welke stoffen ons lichaam het methaanthiol omzet. Het SELENBP1 gen staat in de literatuur wel te boek als een tumorsuppressor gen. Maar we dachten meteen dat de afwezigheid van dit eiwit wel eens de oorzaak van de stinkende adem zou kunnen zijn bij deze mensen'.

Veel voorkomend defect in stofwisseling

Dus onderzochten Wevers en Op den Camp adem, bloed en urine van de patiënten en bleken ze inderdaad een verhoogde hoeveelheid van vooral methaanthiol en dimethylsulfide te hebben. Wevers: 'Dat was een duidelijke aanwijzing dat er bij deze patiënten dus iets fout gaat in de stofwisseling waardoor een viertal zwavelverbindingen zich ophopen in het bloed waaronder het methaanthiol. Deze stof en het dimethylsulfide zijn zeer vluchtig en komen daardoor via de longen makkelijk in de uitademingslucht. Nu

bekend was dat er een menselijke variant bestaat van het eiwit dat zwavelverbindingen omzet, namelijk SELENBP1, bekeken wij ook het DNA van deze patiënten. Ze bleken inderdaad allemaal mutaties in het SELENBP1 gen te hebben.'

Verder onderzoek leverde nog meer bewijs op voor hun nieuwe ontdekking. De huidcellen van de patiënten bleken bijvoorbeeld een sterk verminderde hoeveelheid van het eiwit en weinig tot geen enzymactiviteit te vertonen. Hetzelfde zagen ze bij een muis waarbij het gen uitgeschakeld werd. Dat leidde tot de conclusie dat SELENBP1 inderdaad een methaanthiol oxidase is en mutaties in dat gen een chronisch slechte adem kunnen veroorzaken. Iets wat waarschijnlijk veel vaker voorkomt dan gedacht. De onderzoekers hebben berekend dat ongeveer 1 op de 90.000 mensen de mutatie hebben. Voor deze patiënten is nog geen therapie beschikbaar. Voorlopig kunnen ze een stinkende adem eigenlijk alleen verminderen met dieetmaatregelen. Verder onderzoek zal zich richten op het ontwikkelen van een mogelijke therapie en op de rol van de stoffen die uit methaanthiol ontstaan bij een niet verstoorde stofwisseling.