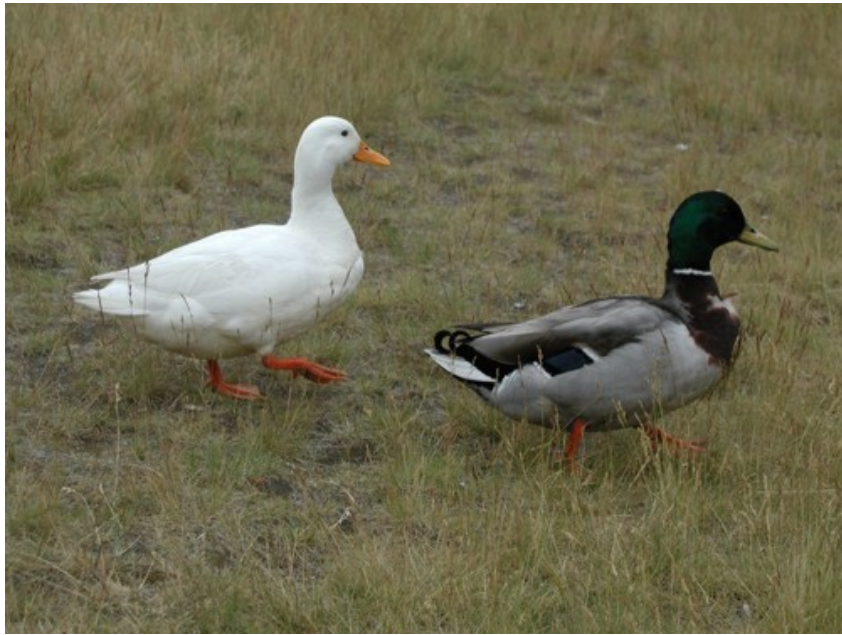


## Nieuwsbrief voor alle deelnemers aan het kegeldysfunctie project

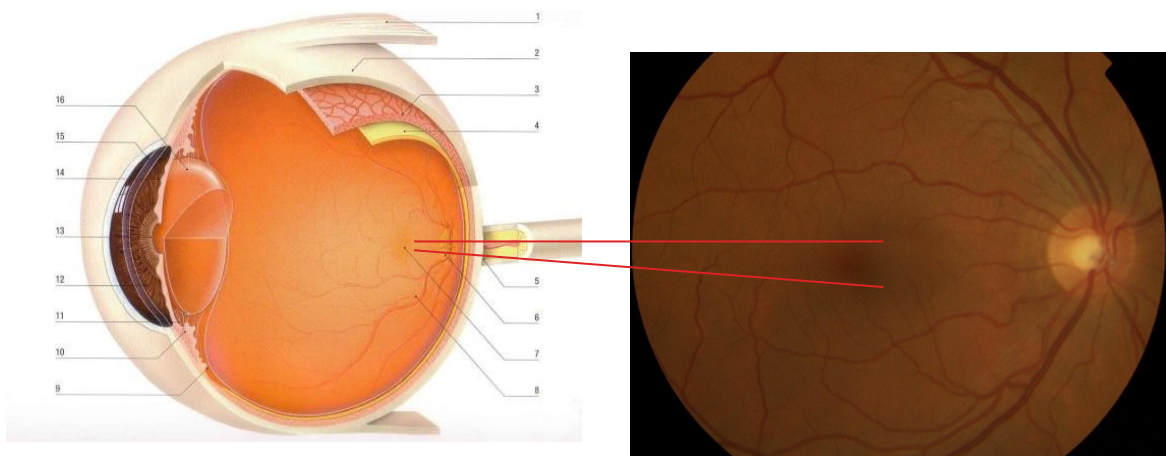


Wij willen u hartelijk danken voor uw deelname aan ons wetenschappelijk onderzoek naar aandoeningen waarbij de kegels van het netvlies niet goed functioneren. Het onderzoek is nog in volle gang, maar dankzij uw deelname hebben wij al behoorlijke vorderingen kunnen maken. Velen van u hebben aangegeven nieuws te willen ontvangen van onze bevindingen. Wij sturen u daarom deze nieuwsbrief met achtergrond informatie en de resultaten die we tot nu toe geboekt hebben.

## Achtergrond

Het netvlies bevat ongeveer 6.5 miljoen kegeltjes die het mogelijk maken om kleuren te zien. Verreweg de meeste kegels bevinden zich in de macula en zorgen daar door hun hoge celdichtheid voor een hoge gezichtsscherpte. Afwijkingen van de kegeltjes noemt men ook wel kegeldysfunctie aandoeningen, dit omvat de ziektebeelden: achromatopsie, progressieve kegeldystrofie en kegelstaafdystrofie. Het zijn relatief zeldzame aandoeningen, die een hoge maatschappelijke invaliditeit met zich mee brengen. Dit wordt vooral veroorzaakt door de vroeg optredende functionele blindheid en het gebrek aan therapeutische mogelijkheden.

Kegeldysfunctie aandoeningen zijn erfelijk en kunnen op verschillende wijzen overerven (autosomaal recessief, autosomaal dominant of geslachtsgebonden). Helaas is de genetische achtergrond nog grotendeels onbekend. Dit bemoeilijkt de ontwikkeling van goede behandelingen en het geven van een adequaat advies en counseling aan patiënten. Het gebrek in kennis was voor onze onderzoeksgroep de aanleiding om deze grootschalige studie te starten.



*Doorsnede oog met uitvergroting van de macula waar de meeste kegels zich bevinden*

## **Samenwerkingsverband**

Het onderzoek is opgestart door projectleider Dr. Caroline Klaver, oogarts en epidemioloog verbonden aan het Erasmus MC in Rotterdam en wordt verricht in nauwe samenwerking met Prof. Dr. Frans Cremers, Dr. Anneke den Hollander en Dr. Carel Hoyng van het UMCN St Radboud in Nijmegen. Het project vormt het promotietraject van Drs. Alberta Thiadens die de belangrijkste uitvoerder is en samen met secretaresse Mw. Riet Bernaerts het belangrijkste aanspreekpunt. Het onderzoek is per 1 september 2006 van start gegaan en zal duren tot eind 2010. Een aantal toegewijde keuze studenten hebben ook meegewerkt aan het onderzoek. Dit zijn: Gyan Soerjoesing, Niki Slingerland, Ville Somervuo (Finse arts), Renate Vroon en Milan Phan. De meesten van u hebben wij benaderd via de oogheeskundige poli van het Erasmus MC in Rotterdam óf via één van de onderstaande artsen die met ons samenwerken. Dit zijn:

- Dr. Hoyng, oogarts UMCN St Radboud in Nijmegen
- Dr. van den Born, oogarts Oogziekenhuis in Rotterdam
- Dr. van Schooneveld, oogarts AMC in Amsterdam
- Dr. Moll-Ramirez, oogarts Sensus in Grave
- Prof. dr. Bergen, moleculair geneticus verbonden aan het NIN in Amsterdam
- Dr. van Genderen, oogarts Bartimeus in Zeist
- Dr. Pott, oogarts UMCG in Groningen

Ook patiënten van buitenlandse klinieken in Gent (België), Manchester (UK) en Montreal (Canada) doen mee aan deze studie.

## **Hoeveel patiënten doen mee aan het onderzoek?**

Wij hebben patiënten met achromatopsie, progressieve kegeldystrofie en kegelstaaf dystrofie gevraagd om deelname aan de studie, en kregen een toezegging van 100 achromatopsie patiënten, 100 autosomaal recessieve kegeldystrofie patiënten, 80 autosomaal recessieve kegel-staafdystrofie patiënten, 5 grote geslachtsgebonden families met kegeldystrofie en kegel-staafdystrofie en 3 families met autosomaal dominante kegeldystrofie. Wij zijn u allen zeer erkentelijk voor uw bereidheid om in zulke grote getale aan ons onderzoek deel te nemen.

## **Wat hebben wij onderzocht en gemeten?**

Wij hebben eerst de oogheeskundige gegevens die wij van uw oogarts kregen in kaart gebracht. Soms hebben wij u nader oogheeskundig onderzocht. Verder heeft u een vragenlijst ingevuld voor het opsporen van uw familiegegevens en risicofactoren en hebben wij bloed afgenomen voor DNA onderzoek.

Per 1 september 2007 zijn we aan de hand van de verzamelde bloedsamples gestart met moleculaire diagnostiek op de afdeling KGCN van het UMCN St Radboud te Nijmegen. Allereerst hebben we bij u genen getest waarvan bekend is dat deze betrokken zijn bij kegeldysfunctie aandoeningen. De uitslag van het onderzoek heeft u per brief van ons ontvangen. Indien in deze genen geen afwijkingen werden gevonden, zijn wij op zoek gegaan naar nieuwe genen.

## Eerste resultaten

### *Kleurzienstesten*

Een van de eerste zaken die wij wilden weten was welke kleurzienstest het meest geschikt is om bij kegeldysfunctie de juiste diagnose te kunnen stellen. Bij een aantal van de patiënten hebben wij de belangrijkste kleurzienstesten afgenomen. Uit ons onderzoek bleek dat de HRR test het meest geschikt is om de diagnose kegeldysfunctie te stellen.



*HRR kleurenzienstest*

### *Bekende genen*

Ten aanzien van het DNA onderzoek zijn wij begonnen met het opsporen van genetische afwijkingen (zgn. mutatie analyse) in de bekende genen *CNGA3*, *CNGB3*, *GNAT2*, *ABCA4*, *KCNV2* en *RPGR*.

Wij vonden afwijkingen in de *CNGB3* en *CNGA3* genen bij 90% van de patiënten met achromatopsie. Zowel patiënten met incomplete- als complete achromatopsie hadden deze afwijkingen en ook het klinische beloop was hetzelfde in deze groepen. Behalve bij achromatopsie, vonden wij deze mutaties ook bij een klein deel (3/60) van de patiënten met progressieve kegeldystrofie. Deze laatste bevinding was nieuw.

Mutaties in het *ABCA4* gen vonden we bij 18/86 (20%) patiënten met kegeldystrofie en bij 18/60 (30%) patiënten met kegel-staafdystrofie. Dit gen was al eerder bekend in ziekten van zowel de staafjes en de kegeltjes, maar nieuw was dat dit gen ook voorkomt bij jonge patiënten met alleen kegeldysfunctie.

Andere genen werden alleen bij kleine aantallen patiënten gevonden. Mutaties in het *KCNV2* gen vonden wij in een subgroep van kegeldystrofie patiënten (6 personen) met een hoge activiteit van de staafjes. Een mutatie in het *RPGR* gen was aanwezig bij een aantal families met geslachtsgebonden kegeldystrofie. Bij deze grote families konden wij goed een model maken om te voorspellen rond welke leeftijd patiënten slechter zouden gaan zien.

### *Nieuwe genen*

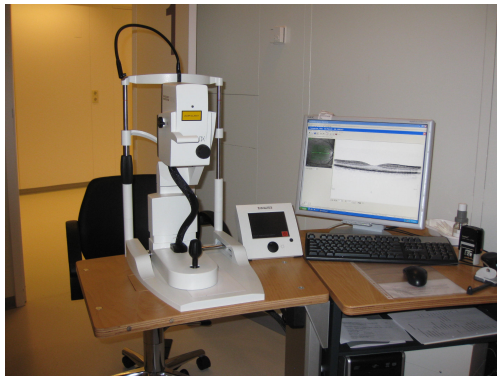
Hiervoor gebruikten wij een geavanceerde methode die vaak succesvol is, maar helaas ook duur, arbeidsintensief en tijdsrovend. Wij vergeleken welke stukken DNA bij patiënten hetzelfde zijn en die niet aanwezig zijn bij gezonde personen. Op deze manier vonden wij in 3 families met achromatopsie en in 1 familie met een vroeg beginnende kegeldystrofie een heel nieuw gen: *PDE6C*. Dit gen is specifiek voor kegeltjes en zorgt ervoor dat licht omgezet kan worden in een elektrisch signaal dat naar de hersenen gaat. Deze nieuwe bevinding heeft ons meer inzicht gegeven in de oorzaken van kegel dysfunctie en aangetoond dat de oorzaken van de aandoeningen achromatopsie en kegeldystrofie kunnen overlappen.

Deze methode gebruiken wij in het laboratorium nog steeds voor het opsporen van nieuwe genen in patiënten die nog een onbekende genetische oorzaak hebben. Indien wij in de toekomst bij u een nieuw gen vinden, zult u hierover persoonlijk op de hoogte gesteld worden.

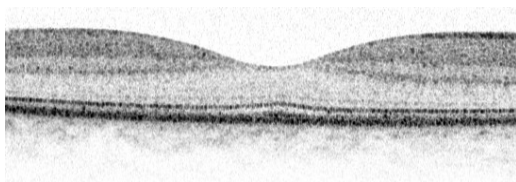
*Wat gebeurt er met de kegeltjes bij kegeldysfunctie?*

Over sommige kegeldysfunctie aandoeningen zoals achromatopsie werd van oudsher gedacht dat de niet functionerende kegeltjes gewoon in het netvlies blijven zitten. Als de kegeltjes blijven leven, dan zal deze aandoening in de toekomst bijzonder geschikt zijn voor genterapie. Om te achterhalen of dit vermoeden juist is, onderzochten wij bij 40 achromatopsie patiënten en bij 55 controle personen de aanwezigheid van kegeltjes. Wij voerden dit onderzoek uit met behulp van een speciale scan (OCT) waarmee we alle lagen van het netvlies in beeld konden brengen.

Wij ontdekten dat de eerste tekenen van kegel cel verlies al optraden rond de leeftijd van 8-10 jaar. Vervolgens stierven de kegels snel af in de daarop volgende jaren. Indien genterapie in de toekomst ontwikkeld wordt zal dit daarom op jonge leeftijd moeten plaatsvinden.



*OCT apparaat*



*Normaal netvlies*



*Netvlies van een patiënt met achromatopsie op de leeftijd van ongeveer 50 jaar*

## Publicaties

Wij hebben onze bevindingen aangeboden aan medisch wetenschappelijke tijdschriften zodat deze een groot publiek kunnen bereiken:

**Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia.** Alberta AHJ Thiadens, Niki WR Slingerland, Susanne Roosing, Mary J van Schooneveld, Janneke JC van Lith-Verhoeven, Norka van Moll-Ramirez, L Ingeborgh van den Born, Carel B Hoyng, Frans PM Cremers, Caroline CW Klaver. *Ophthalmology*. Juli 2009.

**Homozygosity mapping reveals PDE6C mutations in patients with early-onset cone photoreceptor disorders.** Alberta A.H.J. Thiadens, Anneke I. den Hollander, Susanne Roosing, Sander B. Nabuurs, Renate C. Zekveld-Vroon, Rob W.J. Collin, Elfride de Baere, Robert K. Koenekoop, Mary J. van Schooneveld, Tim M. Strom, Janneke J.C. van Lith-Verhoeven, Andrew J. Lotery, Norka van Moll-Ramirez, Bart P. Leroy, L. Ingeborgh van den Born, Carel B. Hoyng, Frans P.M. Cremers, Caroline C.W. Klaver. *American Journal of Human Genetics*. Aug. 2009.

**Comprehensive analysis of the achromatopsia genes CNGA3 and CNGB3 in progressive cone dystrophy.** Alberta AHJ Thiadens, Susanne Roosing, Rob WJ Collin, Norka van Moll-Ramirez, Janneke JC van Lith-Verhoeven, Mary J van Schooneveld, Anneke I den Hollander, L Ingeborgh van den Born, Carel B Hoyng, Frans PM Cremers, Caroline CW Klaver. *Ophthalmology*. Jan. 2010.

### **Progressive cone cell loss in Achromatopsia. An Imaging Study using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography**

Alberta AHJ Thiadens, Ville Somervuo, L Ingeborgh van den Born, Susanne Roosing, Mary J van Schooneveld, Robert WAM Kuijpers, Norka van Moll-Ramirez, Frans PM Cremers, Carel B Hoyng, Caroline CW Klaver. *Submitted*.

### **LAMP2 mutations in Danon disease can cause cone-rod dystrophy**

Alberta AHJ Thiadens, Niki WR Slingerland, Jan Roelof Polling, Gerhard H Visser, Scott Davidson, Caroline CW Klaver. *Submitted*.

## Tot slot

Ons onderzoek is nog in volle gang. Ook na het afronden van het proefschrift van Alberta Thiadens zullen wij de oorzaken van kegel dysfunctie blijven onderzoeken. Een volgende promovenda heeft zich al aangediend: Susanne Roosing. Wij willen u ook in de toekomst graag op de hoogte blijven houden van onze bevindingen en zullen u over enige tijd weer een nieuwsbrief sturen.

### Verdere informatie over onze studie kunt u vinden op:

- Interview Caroline Klaver en Alberta Thiadens: [www.NVBBS.nl](http://www.NVBBS.nl)
- Deze informatie staat ook op de websites: [www.achromatopsie.nl](http://www.achromatopsie.nl) en [www.erasmusmc.nl](http://www.erasmusmc.nl)

Of u kunt contact opnemen met Riet Bernaerts op maandagen en dinsdagen op 010-7032436 of mail naar: [m.bernaerts@erasmusmc.nl](mailto:m.bernaerts@erasmusmc.nl).



Caroline  
Klaver



Alberta  
Thiadens



Riet  
Bernaerts



Frans  
Cremers



Anneke  
den Hollander



Carel  
Hoyng



Susanne  
Roosing