

# Verborgen oorzaken van slechtziendheid op het spoor

De werkgroep Blindheid Genetica van het Radboudumc wil de verborgen genetische afwijkingen vinden die tot erfelijke netvliesandoeningen leiden. Professor Frans Cremers en dr. Susanne Roosing over mRNA, deleties, verdubbelingen en omkeringen.

Wereldwijd hebben onderzoekers al meer dan 90% van de genetische oorzaken van erfelijke netvliesziekten gelokaliseerd in circa 200 genen. Ongeveer een vijfde van deze genen werd in de werkgroep Blindheid Genetica in Nijmegen ontdekt. Het onderzoek naar de oorzaken van erfelijke netvliesziekten kan als basis dienen voor nieuwe therapieën. "We richten ons in het bijzonder op niet zo voor de hand liggende mutaties in het ABCA4 gen dat betrokken is bij de ziekte van Stargardt", zegt professor Cremers. "Je kunt denken aan mutaties die zich bevinden tussen de eiwit-coderende onderdelen van genen, die als gevolg hebben dat er extra stukjes RNA terechtkomen in het mRNA, ook wel 'boodschapper RNA' genoemd. Dat leidt dan meestal tot de inactivatie van het ABCA4 eiwit. Hiervoor kan een genetische therapie ontwikkeld worden die ervoor zorgt dat het normale boodschapper RNA weer wordt gemaakt. Professor Rob Collin en dr. Alex Garanto hebben genetische pleisters<sup>1</sup> ontwikkeld die deze stukken RNA 'afplakken' en dus onleesbaar maken voor de eiwitsynthese."

## Verkeerd opgevouwen

Een heel bijzondere mutatie werd onlangs gezien door dr. Susanne Roosing, mede-leider van de werkgroep Blindheid Genetica. In samenwerking met dr. Alex Hoischen van dezelfde afdeling ontrafelde zij het ziekte-mechanisme bij een familie met choroïderemie die al twintig jaar geleden voor het eerst was onderzocht<sup>2</sup>. Zij ontdekte in de DNA-code van het CHM-gen een verdubbeling van 1.700 DNA-bouwstenen. Dit genetische defect werd gevonden door nieuwe technologieën toe te passen op het DNA van één van de familieleden: Roosing gebruikte hiervoor *optical genome mapping*. Dit is een techniek waarmee de hoofdstructuur van het DNA bepaald kan worden. Gemiddeld eenmaal per 5.000 DNA bouwstenen wordt er een kleurstofje aan het DNA gebonden. De afstand tussen de plaatsen waar deze kleurstof bindt, wordt dan vergeleken tussen een patiënt en een gezond persoon, waardoor afwijkingen aan het licht

komen. Professor Cremers noemt die techniek "het nieuwe karyotyperen" en is volgens hem veel nauwkeuriger dan de bestaande cytogenetische methoden. Bij karyotypering worden alle chromosomen van een cel gekleurd en onder de microscoop onderzocht op afwijkingen. Voorbeelden zijn een *deletie*, het ontbreken van een stukje chromosoom, of een *translocatie*, waarbij bijvoorbeeld een deel van chromosoom 3 wordt vastgemaakt aan een deel van chromosoom 18. Daarnaast werd bij de familie *long-read whole genome sequencing* gebruikt om de DNA-fout in kaart te brengen. Dit houdt in dat met een extra hoge resolutie (*long-read*) de complete DNA-code (*whole genome*) wordt bepaald (*sequencing*). Met behulp van deze nieuwe sequencing kon worden aangetoond dat die 1.700 DNA-bouwstenen waren verdubbeld en achterstevoren in de genetische code waren terechtgekomen. Dit leidt tot een verkeerd opgevouwen DNA-streng, waardoor de volledige DNA-code niet goed afgelezen werd en slechts een deel ervan omgezet in RNA. Er kon dus ook geen functioneel CHM-eiwit worden gemaakt. "Wordt bij een familielid zo'n verkort CHM-RNA molecuul aangemaakt, zal dit leiden tot choroïderemie, een erfelijke oogandoening waarbij delen van het netvlies en het vaatvlies afsterven."

## Kinderwens

Dit soort DNA-veranderingen lijken een belangrijke oorzaak te zijn van netvliesandoeningen met een dominant overervingspatroon, waarbij er 50% kans is om het gendefect door te geven aan kinderen. Vorig jaar vonden drs. Suzanne de Bruijn en dr. Roosing verdubbelingen en omkeringen van stukjes chromosoom 17 bij 23 families met een dominante vorm van RP<sup>3</sup>. Hoewel er nog geen gentherapie bestaat die deze defecten kan verhelpen, is er wel hoop voor koppels met een kindwens. Als zij dat willen, kunnen ze via een ingewikkeld proces met IVF embryo's selecteren op de afwezigheid van het gendefect. Zo kan worden voorkomen dat de erfelijke ziekte wordt doorgegeven aan het kind. ©

<sup>1</sup> zie Scope #2, 2021

<sup>2</sup> Fadaie et al. HGG, 2021: [https://www.cell.com/hgg-advances/pdf/S2666-2477\(21\)00027-0.pdf](https://www.cell.com/hgg-advances/pdf/S2666-2477(21)00027-0.pdf)

<sup>3</sup> De Bruijn et al. AJHG, 2020: [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(20\)30322-0](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(20)30322-0)

Er werd onlangs een bijzonder genetisch defect gevonden door nieuwe technologieën toe te passen op DNA



## Hoe ontstaat choroïderemie?

Choroïderemie wordt veroorzaakt door DNA-foutjes in het CHM-gen op het geslachtschromosoom X. Choroïderemie is een X-gebonden recessief overervende aandoening. Dit betekent dat vrouwen in de meeste gevallen alleen drager zijn en geen klachten zullen ontwikkelen (ze bezitten een ziekmakend CHM-gen kopie op één van hun X-chromosomen), terwijl mannen al klachten zullen ontwikkelen wanneer ze over één ziekmakend CHM-gen bezitten (ze bezitten slechts één X-chromosoom). Om deze reden komt choroïderemie veel vaker voor bij mannen, dan bij vrouwen. DNA-foutjes in het CHM-gen zijn in veel gevallen uniek voor een familie.

Bron: Update genetisch onderzoek Choroïderemie, september 2021