

UitZicht
Postbus 200
6710 BE EDE

T 0318 - 76 70 10
E aanvraag@uitzicht.nl
I www.uitzicht.nl



Voortgangsrapportage 2022 / Progress Report 2022 versie december 2021

Bij voorkeur in het Nederlands rapporteren. Instead you may report in English.

- Voor 1 maart spontaan toezenden aan het secretariaat van UitZicht, voor zover uw onderzoek is **gestart vóór 1 juli 2021**. Als uw onderzoek op of na 1 juli 2021 is gestart horen wij graag de startdatum van uw onderzoek van u. U dient dan voor 1 maart 2023 voor het eerst een voortgangsverslag in te dienen.
- **Een voortgangs- of eindverslag moet altijd voor 1 maart worden ingediend.** Zelfs als het onderzoek één of twee maanden later eindigt. In dat geval moet een eindverslag (met financiële verantwoording) het volgende jaar voor 1 maart worden ingediend.
- Het wordt op prijs gesteld als u in publicaties die gerealiseerd zijn door bijdragen van fondsen die deelnemen in UitZicht de volgende tekst opneemt:
The author was supported by the following foundations: (names) that contributed through UitZicht. The funding organizations had no role in the design or conduct of this research. They provided unrestricted grants.

A. Gegevens onderzoek

UitZicht-nummer (jaartal+nummer, bijv: 2019-1): **Uitzicht 2018 - 13**

Titel: A long-read whole genome sequencing approach to unravel the genetic cause in inherited retinal dystrophies.

Startdatum: 9/2018

(Verwachte) Einddatum: 12/2022

Periode van dit verslag: 9/2/2021-23/2/2022

Soort verslag: **Voortgangsverslag** **Eindverslag***

* Een eindverslag is alleen van toepassing indien de **einddatum** van het onderzoek **voor 1 maart 2022** ligt. Indien het onderzoek na die datum eindigt is sprake van een voortgangsverslag.

Bij een Eindverslag dient u ook een financiële afrekening mee te sturen.

In case of a Final Report, please attach your financial report.

B. Gegevens aanvrager(s)

Geslacht: Dhr Mw

Titelatuur: Prof. PhD MSc anders

Voorletter(s): S

Achternaam: Roosing

Naam universiteit/instituut (in NL gevestigd!): Radboudumc, Nijmegen

C. Aangestelde onderzoeker(s)

Geslacht: Dhr X Mw

Titulatuur: Prof. PhD X MSc anders

Voorletter(s): K

Achternaam: Rodenburg

D. Verslag – **LET OP!! DIT ONDERDEEL IS GEWIJZIGD T.O.V. VORIGE JAREN!!**
(Bij voorkeur in het Nederlands rapporteren. Instead you may report in English.)

Geef uw verslag de volgende onderdelen:

1. Achtergrond/doel van het onderzoek (maximaal 3 regels)

Via long read technologieën optical genome mapping en long read whole genome sequencing proberen we nieuwe genetische oorzaken op te sporen in patiënten die onopgelost bleven via short read whole genome sequencing.

2. Resultaten van het onderzoek (eventueel met een figuur)

RP17: Na de de Bruijn et al publicatie in 2020 hebben we in 2021 gefocussed op nieuwe financiering voor vervolgstudies naar de gevonden erfelijke oorzaak voor RP17. De full proposal voor de Foundation Fighting Blindness Projec Program Award is in 2021 helaas afgewezen. Een nieuwe letter of intent eind 2021 is opnieuw selecteerd voor een full proposal.

CYMD (W91-009): De eerder gevonden duplicatie in de CYMD-locus hebben we het afgelopen jaar in meer detail bestudeerd. De variant omvat een gedeeltelijke duplicatie van het *TOMM7* gen. Verschillende RNA-studies in fibroblasten, PPCs en retinal organoids zijn uitgevoerd om naar expressie verschillen te kijken in *TOMM7* transcripten, of downstream targets van *TOMM7*. Helaas zijn er geen verschillen op RNA-niveau gevonden. *TOMM7* is betrokken in mitofagie: een proces in de cel dat beschadigde mitochondriën opruimt. We zijn momenteel bezig met het opzetten van een in vitro assay waarin we mitofagie kunnen induceren en bestuderen. We hopen dat we met deze assay meer te weten kunnen komen over de *TOMM7* duplicatie en de gevolgen op het mitofagie proces. Daarnaast zijn we ook in contact gekomen met een Italiaanse onderzoeksgroep die een mogelijke tweede familie met CYMD heeft gevonden. In deze familie is ook een mogelijk gendefect gevonden in een van de genen die een rol spelen in de mitofagie pathway. Momenteel zijn we bezig met het vergelijken van onze onderzoeksresultaten en het klinisch beeld van de verschillende families om te bevestigen dat we inderdaad op hetzelfde spoor zitten.

CHM (W95-195): De bevinding met deze nieuwe technologieën is beschreven in een manuscript en is inmiddels gepubliceerd.

17 additionele DNA-samples zijn in het afgelopen jaar opgestuurd voor optical genome mapping. In deze samples zijn een aantal nieuwe pathogene structurele varianten gevonden, waaronder een grote inversie in *USH2A* en een transposable-element insertie in *IQCB1*. Deze samples zijn nu opgelost dankzij deze bevindingen. Voor een deel van de overige samples staat er nog een gedetailleerde (minder stringente) analyse gepland van de bionano-resultaten, 4 “bionano-negative” samples zijn al opgestuurd voor long-read whole genome

sequencing (pacbio). Dankzij de bevindingen via optical genome mapping en long-read WGS hebben we geleerd hoe deze varianten in de short-read WGS-data mogelijk toch geïdentificeerd had kunnen worden. Op deze wijze hebben we nog enkele structurele varianten kunnen ontdekken in onopgeloste WGS-data. Momenteel werken we aan een publicatie om deze bevindingen te beschrijven.

3. (Voorlopige) conclusies van het onderzoek

Het project loopt zeer goed. Dit thema heeft geleid een Foundation Fighting Blindness Career Development Award voor mij persoonlijk en tot verschillende lopende subsidieaanvragen (tweede poging VIDJ, tweede poging FFB). Beslissingen volgen dit voorjaar.

4. Bij een voortgangsrapportage: Output van het van het *afgelopen jaar* van het onderzoek (publicaties, voordrachten, richtlijnen, etc).

Meesturen van publicaties is uiteraard toegestaan en bij enkele fondsen zelfs van harte welkom

Peer-reviewed publicaties:

Fadaie, Z*, Neveling, K*, Mantere, T, Derks, R, Haer-Wigman, L, den Ouden, A, Kwint, M, O'Gorman L, Valkenburg, D, Hoyng, CB, Gilissen, C, Vissers, LELM, Nelen, M, Cremers, FPM, Hoischen, A#, **Roosing, S#**, Long read technologies identify a hidden inverted duplication in a family with choroideremia, *Human Genetics and Genomics Advances* 2, 100046, October 14, 2021. (* shared first authors, # shared last authors)

de Bruijn, SE*, Fadaie, Z*, Cremers, FPM, Kremer, H, **Roosing, S**, The impact of modern technologies on molecular diagnostic success rates in inherited hearing loss and retinal dystrophy, review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(6), 2943. [note: also mentioned in UZ2018-013 report] (* shared first authors)

Submitted/in preparation:

de Bruijn SE, Neveling K, Hitti-Malin RJ, Corominas J, Reurink J, Kremer H, Pennings RJE, Nelen MR, Gilissen C, Cremers FPM, Hoischen A, **Roosing S**, Revisiting WGS data reveals previously overlooked structural variants disrupting IRD-associated genes, *in preparation*

Media-aandacht:

Volledige documentatie wordt als bijlage meegestuurd.

- 'De oogarts' tijdschrift interview, Maart 2021
- Drug Discovery News, artikel met PhD-student Z Fadaie over recente CHM-publicatie, November 2021
- Interview Magazine Scope, artikel met S Roosing en FPM Cremers, December 2021

Presentaties:

S. Roosing

Virtual meeting, ARVO, 3-7 May 2021, *oral presentation*, Long read technologies identify a hidden inverted duplication in a family with choroideremia.

S. de Bruijn (S. Roosing is her co-promotor)

Virtual meeting, ARVO, 3-7 May 2021, *invited speaker*, Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa.

K. Neveling (co-investigator CHM-study)

Virtual meeting, Bionano Genomics Symposium, 10-13 January 2022, oral presentation, Optical genome mapping: hidden structural variants in families with inherited retinal diseases

Virtual meeting, European Society of Human Genetics, oral presentation, 28-21 August 2021, Long read technologies identify a hidden inverted duplication in a family with choroideremia.

Poster presentatie:

Geplande presentaties:

Oxford, United Kingdom, 4 July 2022, Oxford Ophthalmological Congress, *invited presentation*, Genomic variants: what do they mean? [note: also mentioned in UZ2017-017 report]

S. de Bruijn (S. Roosing is her co-promotor)

ARVO, Denver, USA, 1-4 May 2022, *oral or poster presentation*, Revisiting WGS data reveals previously overlooked structural variants disrupting IRD-associated genes.

5. Financiën

Projectmiddelen aangevraagd:

Uitzicht stichtingen	€ 75.000
Niet-Uitzicht stichtingen	€ 27.226
	€102.226

Projectmiddelen toegezegd:

Algemene Nederlandse Vereniging ter voorkoming van blindheid	€ 30.000
Rotterdamse Stichting Blindenbelangen	€ 20.000
Oogfonds	€ 15.000
Landelijke Stichting voor Blinden en Slechzienden	€ 15.000
Stichting Blindenhulp	€ 5.000
DCMD-onderzoek (W91-009 foundation)	€ 15.000
Stichting Steunfonds RP17 (W97-079 foundation)	€ 7.226
Novartis Pharma (Eind 2020 toegevoegd)	€ 7.500
Totaal:	€114.726

Uitgaven (t/m 17-2-2022)

Personeel (S. Roosing 3 mnd 0.8 fte):	€ 15.028
Personeel (M. Aben, analist 3 mnd 1.0 fte, 2 mnd 0.89 fte):	€ 21.032
Materieel (WGS, stamcel-studies, bionano, lipidomics, enzymes etc.)	€ 53.211
Subtotaal:	€ 89.270

Toekomstige kosten:

Personeel (K. Rodenburg, PhD-student 7 mnd 0.3fte, 2mnd 1fte)	€ 15.900
Materieel (....)	€ 9.556
Subtotaal:	€ 25.456

Totaal: €114.726

6. Persoonlijke (niet zozeer wetenschappelijke) opmerkingen - die gebruikt kunnen worden door de fondsen - gericht aan de donateur/patiënt.

Bijvoorbeeld over wat indruk op u maakte, waar u mee verder hoopt te gaan, welke resultaten u bereikt heeft, wat de patiënt aan die resultaten heeft, welke conclusies u hieruit kunt trekken voor de toekomst van de patiënt.

De fondsen geworven om dit pilot-project mee te starten zijn zeer vruchtbaar gebleken. Ondanks dat de fondsen over een langere periode zijn uitgesmeerd is dit enkel door het succes van de uitgevoerde experimenten. Ook de recent uitgevoerde experimenten met optical

genome mapping en long read sequencing zijn wederom succesvol en zullen sowieso tot een of wellicht meerdere publicaties leiden.

<https://www.ru.nl/donders/research/theme-2-perception-action-control/research-groups-theme-2/blindness-genetics/>
www.susanneroosing.com

**Onderdelen 1 tot en met 3 van uw verslag zijn bij elkaar MAXIMAAL 500 woorden (Output (4), Financiën (5) en Persoonlijke opmerkingen (6) niet mee gerekend).
INDIEN U MEER WOORDEN GEBRUIKT, WORDT UW VERSLAG GERETOURNEERD.**

Indien van toepassing besteedt u in het verslag aandacht aan de volgende zaken:

- Verloopt het onderzoek volgens het originele tijdschema? Indien nee, waarom niet?
- Verloopt het onderzoek volgens de in de aanvraag beschreven methode? Indien nee, waarom niet?
- Hyperlink naar uw website waarop informatie over dit onderzoek te vinden is (op te nemen op website UitZicht).
- Heeft dit onderzoek tot nieuwe subsidieaanvragen geleid?
- Financiën: **Totaal origineel aangevraagd bedrag, welke bedragen zijn door welke fondsen toegezegd, wat zijn de totale kosten van het gehele onderzoek begroot conform de aanvraag, wat zijn de totale kosten werkelijk per rapportagedatum, toelichting indien de begroting en werkelijke kosten afwijken (positief of negatief), zowel op moment van rapportage als per de verwachte einddatum.**

E. Ondertekening

Aantal woorden verslag onderdelen 1 tot en met 3 (max. 500):

Plaats: Nijmegen

Datum: 25-2-2022

Handtekening (hoofd-)aanvrager: Susanne Roosing, PhD

