

## Voortgangsrapportage 2020 / Progress Report 2020

**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 2019**. Als uw onderzoek op of na 1 juli 2019 is gestart horen wij graag de startdatum van uw onderzoek van u. U dient dan voor 1 maart 2021 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: 2018-1): **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: 9/2021

Periode van dit verslag: 31/9/2018-17/2/2020

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

\* Een eindverslag is alleen van toepassing indien de **einddatum** van het onderzoek **voor 1 maart 2020** 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 X Mw

Titulatuur:  Prof. X PhD  MSc  anders .....

Voorletter(s): S

Achternaam: Roosing

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

### C. Aangestelde onderzoeker(s)

Geslacht:  Dhr  Mw

Titulatuur:  Prof.  PhD  MSc  anders .....

Voorletter(s):

Achternaam:

### D. Verslag

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

**MAXIMAAL 500 woorden (literatuur niet mee gerekend).**

**INDIEN U MEER WOORDEN GEBRUIKT, WORDT UW VERSLAG GERETOURNEERD.**

Beschrijf de voortgang van het onderzoek in de bovengenoemde periode. Betrek hierbij in ieder geval de volgende aspecten:

- Verloopt het onderzoek volgens het originele tijdschema? Indien nee, waarom niet?

105

In juli 2019 heb ik bij de financierende stichtingen uitstel gevraagd voor de einddatum van het project, om twee redenen. 1) Ten tijde van het schrijven van de subsidieaanvraag is een schatting gemaakt van de kosten van de technologie voor long-read whole genome sequencing. Pas medio Februari 2020 is deze financiële update daadwerkelijk vrijgegeven. 2) Gezien de voortgang van bij de RP17-familiess is het overbodig om deze families in te zetten voor long-read sequencing binnen dit project. Echter, financiën worden ingezet om functionele bewijsvoering te leveren van de oorzaak zouden we de financiële middelen willen inzetten om de nodige extra functionele experimenten te kunnen uitvoeren.

- Verloopt het onderzoek volgens de in de aanvraag beschreven methode? Indien nee, waarom niet? 59

Er zijn belangrijke bevindingen gedaan in de intensief bestudeerde autosomaal dominante retinitis pigmentosa familie 'RP17'. Hierdoor is er voor de geplande long-read sequencing van beide RP17-families gekozen aansluitende experimenten uit te voeren in het kader van de high-impact publicatie. Eveneens is financiering gebruikt bij de studie van kandidaat families mbv Bionano, een innovatieve methode geschikt als voorstudie bij Pacbio.

- Welke publicaties en/of voordrachten of abstracts zijn voortkomend of samenhangend met deze aanvraag vanaf startdatum (vermeld peer-reviewed, submitted of in voorbereiding)? Vermeldt u hierbij **alleen die publicaties / voordrachten te noemen die direct aan het door Uitzicht gesubsidieerde onderzoek gerelateerd** zijn.
- Voor het geval dat dit uw tweede of volgende voortgangsverslag is, geldt dat u de gegevens en vooral publicaties van eerdere voortgangsverslagen mee dient te nemen.

Peer-reviewed publicaties:

Geen

Submitted/in preparation:

de Bruijn, SE\*, Fiorentino, A\*, Ottaviani, D, Fanucchi, S. Mulders, T, Georgiou, M, Rivolta, C. Pontikos, N, Arno, G, Roberts, L. Greenberg, J. Albert, S. Gilissen, C, Aben, M, Rebello, G, Mead, S, Raymond, F.J., Corominas, J, Smith, CEL, Kremer, H, Downes, S, Black, GC, Webster, AR, Inglehearn, CF, van den Born, LI, Koenekoop, RK, Michaelides, M, Ramesar, RS, Hoyng, CB, Mhlanga, MM, Cremers, FPM, Cheetham, ME, **Roosing, S.**# Hardcastle, AJ# Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa, *under review*

Fadaie, Z, Neveling, K. Mantere, T, Kwint M, Hoyng CB, Valkenburg, D, Hoischen, A, **Roosing, S.** Discovery of a unique *CHM* rearrangement leading to choroideremia through Bionano and Pacbio. *In preparation*

Presentaties:

Geen

Geplande presentaties:

**S. Roosing**

Oxford, United Kingdom, 7 July 2020, Oxford Ophthalmological Congress, *invited presentation*, Genomic variants: what do they mean?

Baltimore, USA, 3-7 May 2020, ARVO, *invited speaker*, Whole genome sequencing of unexplained inherited retinal disease cases [note: also mentioned in UZ2017-17]

**S. de Bruijn (co-promotor S. Roosing)**

Baltimore, USA, 3-7 May 2020, ARVO, *invited speaker*, Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa

**Alessia Fiorentino (shared first-author RP17-publication)**

Berlin, Germany, 6-9 June 2020, European Society of Human Genetics, Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa

- Wat zijn de resultaten tot nu toe en hoe worden de resultaten geïmplementeerd? 309

RP17 (W97-079 en W97-179): Eerder werd een grote duplicatie gevonden. Door kennis over een tweede familie met een grote duplicatie heeft het onderzoek zich enorm ontwikkeld. Inmiddels zijn we op de hoogte van 5 grote en 17 kleine adRP families waarbij duplicaties en inversies van DNA plaatsvinden in hetzelfde 31-kb kritieke gebied op chromosoom 17q22. Door intensieve samenwerking met collega's uit Londen (A. Hardcastle) en Kaapstad (M. Mhlanga) hebben we een nieuw mechanisme ontdekt dat ten grondslag ligt aan de adRP in het RP17-locus. Momenteel leggen we de laatste hand aan een high impact publicatie. Vrijgekomen financiering ivm overbodige Pacbio sequencing bij de RP17-families is gebruikt voor studies ondersteunend aan onze hypothesen. Zo zijn o.a. twee experimenten gefinancierd waarbij netvliesachtige cellen zijn gemaakt van 4 RP17-patienten, 4 controlepersonen. In deze studies zijn eveneens 4 CYMD patiënten gebruikt, waardoor controles eveneens bruikbaar zijn in het CYMD-onderzoek. Ook wordt financiering gebruikt om lipidomics uit te voeren in de verkregen RP17-netvliesachtige cellen. Dit kan via 'high-risk-high-gain' ondersteunend bewijs leveren voor het RP17-genetische defect.

CYMD (W91-009): Er wordt momenteel in detail gekeken naar een duplicatie binnen het kritieke gebied. Om andere oorzaken uit te sluiten of te identificeren is de hoog innovatieve technologie Bionano optical mapping gebruikt. De hiermee gevonden afwijking wordt ook nader bekeken. Pacbio longread sequencing wordt vooruitgeschoven omdat deze mogelijk overbodig zou kunnen zijn naar aanleiding van gevonden indicaties. Verkregen data uit netvliesachtige cellen wordt spoedig in meer detail bestudeerd. Eveneens worden twee mogelijke additionele CYMD-families onderzocht op duplicaties in het kritieke gebied.

Vrijgekomen financiering ivm overbodige Pacbio bij de RP17-families wordt eveneens gebruikt om onopgeloste families te bestuderen. Bij een reeds vele jaren bekende choroideremie-familie kon slechts het mRNA defect (exon skipping) worden bewezen, echter nooit het DNA defect. Bionano heeft aangetoond dat er een grotere chromosomale verandering is opgetreden, welke momenteel via Pacbio verder in kaart wordt gebracht.

- Wat zijn de voorlopige of eindconclusies? 11

Het project loopt zeer goed. Er worden nog meer resultaten verwacht.

- Hyperlink naar uw website waarop informatie over dit onderzoek te vinden is (op te nemen op website Uitzicht). 1

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

- Heeft dit onderzoek tot nieuwe subsidieaanvragen geleid? 13

De beschreven resultaten zullen zeker de basis vormen voor nieuwe aanvragen in 2020.

- 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.**

**Aangevraagde bedragen:**

Uitzicht stichtingen	€ 75.000
<u>Niet-Uitzicht stichtingen</u>	<u>€ 27.226</u>
	€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 Slechtzienden	€ 15.000
Stichting Blindenhulp	€ 5.000
DCMD-onderzoek (W91-009 foundation)	€ 15.000
<u>Stichting Steunfonds RP17 (W97-079 foundation)</u>	<u>€ 7.226</u>
Totaal:	€107.226

**Uitgaven (t/m 17-2-2019)**

Personeel (S. Roosing 3 mnd 0.8 fte):	€ 14.288
Personeel (M. Aben, analist 3 mnd 1.0 fte, 2 mnd 0.89 fte):	€ 21.014
<u>Materieel (WGS, stamcel-studies, bionano, lipidomics)</u>	<u>€ 23.375</u>
Totaal:	€ 58.677

**Toekomstige kosten:**

Personeel (salariskosten analist)	€ 13.952
Materieel (Pacbio, bionano, additionele experimenten)	€ 29.597
<u>Other* (reiskosten, additionele experimenten)</u>	<u>€ 5.000</u>
Totaal:	€107.226

\*Aangezien meer financiering is verworven dan initieel aangevraagd, zal dit bedrag worden besteed aan bijkomende kosten zoals reiskosten voor congressen en/of additionele experimenten.

E. Ondertekening

Aantal woorden verslag (max. 500): 498

Plaats: Nijmegen

Datum: 18-2-2020



Handtekening aanvrager:

