



## Nieuwsbrief DCMD-belangengroep.

Juli 2020

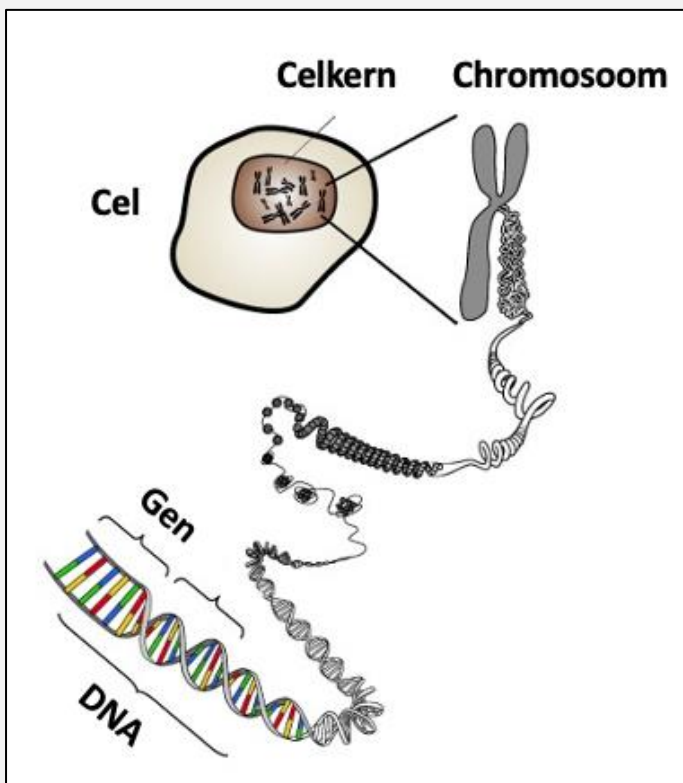
Met deze nieuwsbrief willen wij u op de hoogte brengen van de laatste ontwikkelingen in het onderzoek naar de genetische oorzaak van dominante cystoïde macula dystrofie (DCMD) binnen uw familie. In de afgelopen decennia, hebben verschillende onderzoekers getracht het genetische defect van DCMD te vinden. Wij hebben het oorzakelijke gendefect nog niet gevonden, maar komen steeds een stapje dichterbij. Recente technologische ontwikkelingen maken het mogelijk om via nieuwe benaderingen het DNA te bestuderen en om op zoek te gaan naar het gendefect. Deze nieuwe technieken willen wij in gaan zetten in onze zoektocht naar het genetische defect binnen uw familie. In deze nieuwsbrief zullen we u uitleggen welke vooruitgang de afgelopen jaren is geboekt en wat de volgende stappen zullen zijn binnen het onderzoek.

### Achtergrond van onderzoek naar DCMD

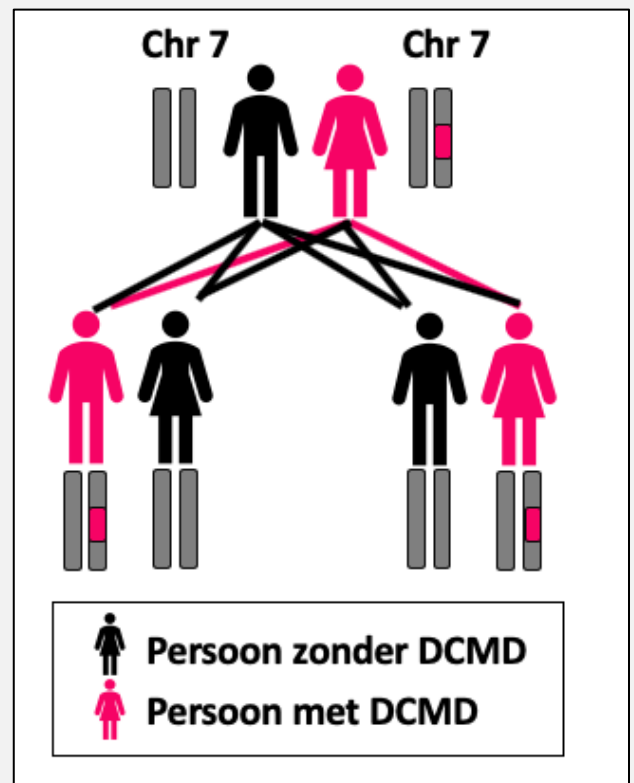
Het menselijke DNA is opgebouwd uit 3.200 miljoen DNA-bouwstenen. Deze bouwstenen zijn verdeeld over 23 paar chromosomen, waarvan 22 paar genummerd op basis van grootte: chromosoom 1 is het grootste; chromosoom 22 het kleinste. Daarnaast zijn er nog de geslachtschromosomen: chromosoom X en Y. In 1994 is door onze onderzoeksgroep vastgesteld dat het genetische defect voor DCMD zeer waarschijnlijk is gelegen op chromosoom 7, dat bestaat uit ongeveer 83 miljoen DNA-bouwstenen. Dit was bepaald met behulp van de DNA-samples afkomstig van 52 verschillende familieleden waarvan 28 personen DCMD hebben. Onze onderzoekers hadden ontdekt dat alle personen binnen de familie met DCMD over dezelfde set van bouwstenen beschikken op een specifiek gebied van chromosoom 7, en dit is in meer detail uitgelegd in **Box 1**. Op basis van deze resultaten blijft er een gebied over van 3,5 miljoen DNA-bouwstenen (we noemen dit 'het kritische gebied' waarin het oorzakelijk defect zich moet bevinden, dit komt overeen met 4% van chromosoom 7.

### Box 1: Erfelijkheid

Het menselijk lichaam bestaat uit vele biljoenen cellen. Bijna alle cellen hebben een celkern. Deze celkern bevat het erfelijk materiaal van de mens in de vorm van 23 paar chromosomen (**Figuur 1**). Hiervan zijn 22 paar chromosomen voor man en vrouw hetzelfde, en 1 paar, de geslachtschromosomen X en Y, zijn voor man en vrouw verschillend. Een man heeft de chromosomen X en Y; een vrouw draagt twee X-chromosomen. Chromosomen worden van ouders op kind overgedragen. Van elk chromosomenpaar is één chromosoom afkomstig van de moeder en één chromosoom van de vader. Elk chromosoom bestaat uit het zogenaamde DNA en bevat een groot aantal genen. Foutjes in de DNA-bouwstenen van een gen kunnen een erfelijke aandoening veroorzaken.



**Figuur 1: Het erfelijke materiaal**



**Figuur 2: Dominante overerving**

Bij een persoon met een dominant overervende aandoening, zoals DCMD, zit er een DNA-foutje in één chromosoom van de 22 chromosoom paren; deze persoon heeft dus één ziekmakend en één gezond gen. Elk kind van een persoon met DCMD heeft 50% kans de mutatie te erven en daarmee de kans dezelfde aandoening te krijgen. Bij DCMD wordt dezelfde set DNA-bouwstenen van een gedeelte van chromosoom 7 (Chr 7) doorgegeven aan alle personen met DCMD. Het DNA-foutje bevindt zich dus waarschijnlijk op dit gedeelte van chromosoom 7 (**Figuur 2**).

Hier waren we ontzettend blij mee, maar toch waren we er daarmee nog niet. Dit gebied bevat 33 genen, waarbij elk gen één of meerdere functies heeft in het menselijk lichaam. Van veel van deze genen is de functie nog onbekend. In de afgelopen jaren zijn we bezig geweest om de verschillende bouwstenen van elk gen te bekijken. Echter, we hebben hierin nog geen directe aanwijzingen kunnen vinden voor het genetische defect van DCMD. Als vervolgstap zijn we gaan kijken naar de gebieden gelegen tussen de verschillende genen. De technologie die we hiervoor gebruiken heet whole genome sequencing (WGS). Ondanks dat eerst weinig bekend was over de functie van deze tussengelegen gebieden, is er in de laatste jaren hierover veel onderzoek gedaan. Het is nu duidelijk dat ook deze stukken belangrijk zijn en soms een versterkende of verzwakkende factor zijn voor de werking van een gen.

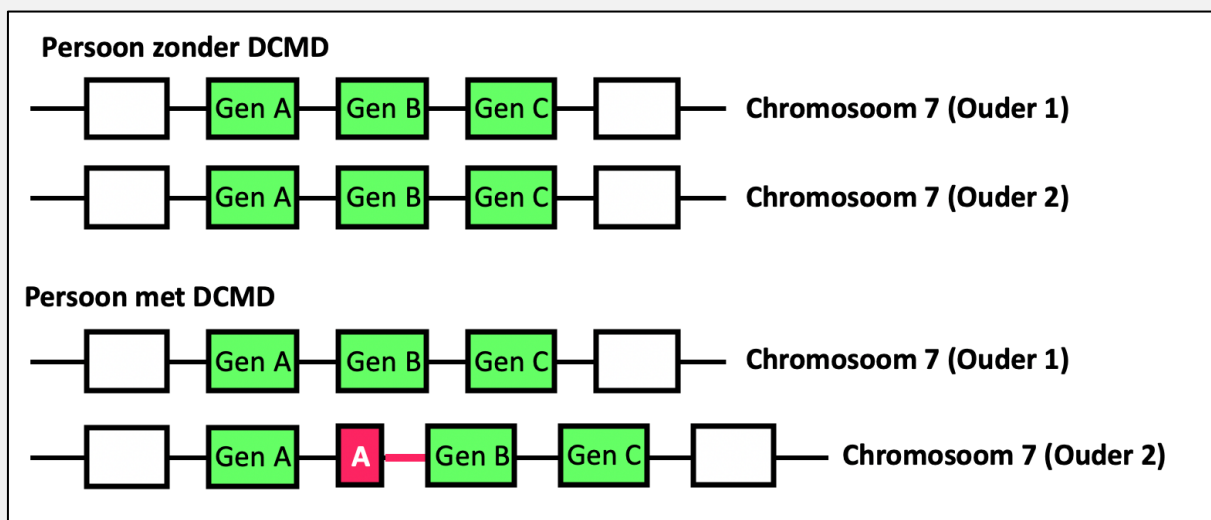
### **DNA-onderzoek**

Met behulp van verzamelde financiële middelen van de DCMD-belangengroep is het mogelijk geweest om de specifieke volgorde van alle DNA-bouwsteentjes te bepalen met behulp van de zogenaamde WGS-techniek. Dit is gedaan voor vijf personen binnen de familie met DCMD. Op deze manier kunnen we alle informatie krijgen over de gebieden gelegen tussen de verschillende genen in het DCMD-gebied op chromosoom 7. Dit is gedaan in 2018 en 2019. Deze techniek is in ontwikkeling, en was tot voor kort zeer prijzig. Door de nieuwste technologische ontwikkelingen daalt de prijs waardoor het nu mogelijk was om deze techniek in te zetten. We zijn ervan overtuigd dat we met behulp van de WGS-techniek het DCMD-gebied optimaal in kaart hebben gebracht, het is dus niet nodig om DNA-samples van extra individuen te testen met deze techniek.

In de data verkregen met de WGS-techniek hebben wij een aanwijzing gevonden voor een mogelijk gendefect van DCMD. In het DCMD-gebied gelegen op chromosoom 7 bevindt zich een verdubbeling van DNA-bouwstenen, die niet gevonden wordt in heel veel andere personen zonder DCMD. In dit specifieke geval zijn er 3.500 DNA-bouwstenen die achtereenvolgens zijn verdubbeld (**Box 2**). Deze bouwstenen zijn deels onderdeel van een gen, en deels onderdeel van een tussengelegen gebied. Het kan dus zijn dat de verdubbeling gevolgen heeft voor het (normaal) functioneren van dit gen. Wat de gevolgen zijn van deze verdubbeling en wat de functie is van dit gen binnen het oog weten we helaas nog niet.

### Box 2: De verdubbeling in meer detail

De verdubbeling van 3.500 DNA-bouwstenen bevat een gedeelte van de genetische code van een specifiek gen (hier genoemd: Gen A). In het **Figuur 3** hieronder zijn de verschillende genen, waaronder Gen A, weergegeven als groene blokjes. Bij een gezond persoon is er op elk chromosoom 7 een kopie aanwezig van elk gen. Een van de chromosomen wordt ontvangen van ouder 1 (vader of moeder), en het andere chromosoom van ouder 2 (vader of moeder). Bij personen met DCMD binnen jullie familie, is er een correct chromosoom ontvangen van ouder 1. Daarnaast is er een chromosoom ontvangen van ouder 2 met de verdubbeling van de DNA-bouwstenen; Gen A is hierbij gedeeltelijk verdubbeld. Deze verdubbeling is aangegeven met een roze blokje.



**Figuur 3: Een DNA-verdubbeling op chromosoom 7 in personen met DCMD**

Elk gen heeft een functie in het menselijk lichaam. Dit kan een functie zijn in meerdere organen in het lichaam of een unieke functie in één orgaan. Mogelijk heeft Gen A een belangrijke functie in het oog, maar wat deze functie is weten we nu nog niet. Een functie van een gen is soms makkelijk te ontdekken als een gen een directe functie heeft (gen geeft blonde haarkleur), maar dit kan ook moeilijker zijn (gen geeft aanwijzingen om ander gen “aan te zetten” die blonde haarkleur geeft). In de vervolgstappen van ons onderzoek proberen we op zoek te gaan naar een mogelijke functie van Gen A in het oog, en we willen hiervoor verschillende benaderingen gaan gebruiken.

## **RNA-onderzoek**

Van elk DNA-molecuul in een menselijke cel wordt een RNA-molecuul gemaakt. Dit RNA-molecuul zet vervolgens aan tot de productie van een specifiek eiwit. Het mogelijk oorzakelijke DNA-defect van DCMD heeft waarschijnlijk verschillende gevolgen voor de RNA- en eiwitmoleculen die geproduceerd worden van het DCMD-DNA. Om de RNA- en eiwitmoleculen te bestuderen is er specifiek celmateriaal nodig waarin deze moleculen geproduceerd worden.

In 2016 is er een huidbiopt afgenomen bij twee personen met DCMD. De cellen uit deze kleine stukjes huid zijn vermenigvuldigd in het laboratorium, en zijn vervolgens omgezet naar stamcellen. Stamcellen zijn de bron van alle cellen in ons lichaam, bijvoorbeeld nier-, huid-, en netvliescellen. De stamcellen van beide personen zijn omgezet naar netvliesachtige cellen, dit experiment is inmiddels twee keer succesvol uitgevoerd. Recentelijk is zowel het RNA- als eiwitmateriaal geïsoleerd uit deze cellen. Dit materiaal zal geanalyseerd worden en vergeleken worden met materiaal geïsoleerd uit cellen zonder DCMD. Op deze manier hopen we afwijkingen te kunnen vinden op RNA- of eiwit-niveau die ons aanwijzingen kunnen geven over het DNA-effect. Deze methode is relatief nieuw, en experimenten en analysemethoden worden op dit moment nog geoptimaliseerd. We hopen op korte termijn meer inzicht te krijgen dat ons kan helpen het gendefect voor DCMD te vinden.

## **Wat worden onze volgende stappen?**

Om te bepalen of de gevonden DNA-verdubbeling het oorzakelijke gendefect is van DCMD zijn er verschillende vervolgstappen gepland. Allereerst zal de volgorde van de DNA-bouwstenen nogmaals bepaald worden, ditmaal met een hogere resolutie techniek (genaamd PacBio). Deze techniek is nieuw, dus deze aanpak was tot voor kort nog niet mogelijk. Door de bouwsteenvolgorde nogmaals met hogere resolutie te bepalen willen we met zekerheid uitsluiten dat er geen DNA-foutjes zijn gemist met de WGS-techniek.

Daarnaast zullen we met de RNA- en eiwitmoleculen die geïsoleerd zijn uit de netvliesachtige cellen een gerichte analyse doen naar mogelijke gevolgen van de DNA-verdubbeling. In plaats van de lastige analyse uit te voeren voor alle genen binnen het DNA zullen we ons nu eerst richten op het gen dat betrokken is in de DNA-verdubbeling. Om deze analyse nog beter uit te kunnen voeren zijn we een samenwerking aangegaan met experts in het MaastrichtUMC en van de universiteit in Kaapstad, Zuid-Afrika.

Tenslotte zijn er binnen het Radboudumc verschillende personen bekend met een zeer vergelijkbare oogaandoening. We zijn momenteel aan het inventariseren of het mogelijk is om de WGS-techniek ook in te zetten voor deze personen. Wanneer we een vergelijkbare DNA-verdubbeling vinden kan dit ons meer zekerheid geven over onze bevindingen.

Over al deze vervolgstappen hopen we u meer te informeren in een volgende nieuwsbrief. We gaan er nog steeds vanuit dat we er in zullen slagen om de oorzaak van DCMD op te sporen. Daarna zullen we verder gaan aan het ontwikkelen van een behandelingsmethode. De opkomst van nieuwe technieken werkt daarbij in ons voordeel.

### **Wat betekenen deze resultaten voor u?**

Ondanks dat het specifieke gendefect van DCMD nog niet is gevonden bieden de identificatie van het kritische DCMD-gebied op chromosoom 7 en de DNA-verdubbeling al wel mogelijkheden voor u.

- Als u een ouder met DCMD heeft, zelf nog geen klachten heeft maar wel zou willen weten of u DCMD zal krijgen, dan kan dit getest worden. Er zal dan gekeken worden of de DNA-bouwstenen van het kritieke gebied bij u voorkomen.
- Als u DCMD heeft en u heeft een kindwens, kunt u zich laten informeren over huidige en toekomstige mogelijkheden om te voorkomen dat u de verdubbeling doorgeeft aan uw nakomelingen.

De onderzoekers zullen collega's van oogheelkunde en klinische genetica informeren over onze bevindingen over DCMD. Als u vragen heeft kunt u deze ook stellen bij bezoek aan uw oogarts of klinisch geneticus, neem hiervoor bijvoorbeeld deze nieuwsbrief mee als u op bezoek gaat.

Voor meer informatie over genetische testen zouden we u graag willen verwijzen naar klinisch geneticus Dr. Janneke Schuurs-Hoeijmakers ([Janneke.Schuurs-Hoeijmakers@radboudumc.nl](mailto:Janneke.Schuurs-Hoeijmakers@radboudumc.nl)). Vermeld hierbij dat u een familielid bent van de DCMD familie.

## Acties DCMD-werkgroep

Sinds eind 2012 houdt de DCMD-werkgroep zich bezig met voorlichting over DCMD, contacten met onderzoekers en andere betrokkenen en fondsenwerving voor onderzoek naar de oorzaak van DCMD. Het eerste succes was de Telegraaf Telepuzzel-actie. Uit de opbrengst hiervan ontvingen we in 2013 €34.195,25. Ook enkele bedrijven, meest werkgevers van (familie van) betrokkenen, en particulieren doneerden flinke bedragen. De (crowdfunding-)actie, die Rian de Kruijf vanaf eind 2018 organiseerde, leverde €16.800 op. Alle giften samen leverden een totaalbedrag van €98.973,59 op. Hiermee kon een deel van het verrichte onderzoek betaald worden.

## Andere initiatieven? Donaties?

Meer geld voor toekomstig onderzoek blijft hard nodig. U kunt ons helpen met een bijdrage. Deze kunt u storten op NL06 ABNA 0402 4272 62 van de Nederlandse Oogonderzoek Stichting onder vermelding van “DCMD-onderzoek”. Giften worden anoniem verwerkt tenzij u anders aangeeft. Zowel eenmalige als periodieke giften zijn onder voorwaarden aftrekbaar (zie <https://belastingdienst.nl/giften>).

Voor verdere vragen kunt u ons e-mailen, bellen of een brief sturen (voor contactgegevens, zie hieronder). Ook kunt u met vragen over de DCMD-werkgroep of als u ideeën heeft voor inzamelingsacties terecht op de website <https://dcmd.info> of bij Peter Verhallen via [post@dcmd.info](mailto:post@dcmd.info) (of Postbus 162, 5240 AD Rosmalen)

## Onze contactgegevens



**Dr. Susanne Roosing**

Afdeling Genetica, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB, Nijmegen

**E-mail:** [Susanne.Roosing@radboudumc.nl](mailto:Susanne.Roosing@radboudumc.nl)

**Tel.:** 024-3668901



**Suzanne de Bruijn**

**E-mail:** [Suzanne.deBruijn@radboudumc.nl](mailto:Suzanne.deBruijn@radboudumc.nl)

Voor meer informatie over genetische testen zouden we u graag willen verwijzen naar klinisch geneticus Dr. Janneke Schuurs-Hoeijmakers ([Janneke.Schuurs-Hoeijmakers@radboudumc.nl](mailto:Janneke.Schuurs-Hoeijmakers@radboudumc.nl)).