

## Voortgangsrapportage 2021 / Progress Report 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 2020**. Als uw onderzoek op of na 1 juli 2020 is gestart horen wij graag de startdatum van uw onderzoek van u. U dient dan voor 1 maart 2022 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: 9/2022

Periode van dit verslag: 17/2/2020-8/2/2021

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

\* Een eindverslag is alleen van toepassing indien de **einddatum** van het onderzoek **voor 1 maart 2021** 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

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

Voorletter(s): S

Achternaam: Roosing

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

C. Aangestelde onderzoeker(s)

Geslacht:  Dhr  Mw

Titel:  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?  
**53**

2020 was een zeer succesvol jaar waarbij de genetische oorzaak van de RP17 families zijn gevonden en gepubliceerd met veel media-aandacht. De RP17 studies zijn via samenwerkingen verlopen, waardoor financiën beschikbaar blijven voor personeel en het analyseren van WGS-negatieve en onopgeloste families. Wederom zal uitstel gevraagd worden om het budget effectief te besteden.

- Verloopt het onderzoek volgens de in de aanvraag beschreven methode? Indien nee, waarom niet? **116**

De twee RP17-families beschreven in de aanvraag zijn middels (shortread) WGS opgelost. Echter, chromosomal confirmation capture (HiC) is als innovatieve technologie ingezet om de gevolgen van structurele varianten te bewijzen in de precieze vouwing van DNA in de celkern. Deze aanpak zal ook gebruikt gaan worden voor de mogelijke bevindingen in nieuw geïncorporeerde families.

Bionano en Pacbio werd ingezet voor een reeds lang bekende X-gebonden choroideremie familie waarbij het RNA defect bekend was, maar het DNA defect nog een raadsel was. Hierbij hebben beide technologieën hun waarde bewezen en is een manuscript gesubmit. Momenteel worden 17 samples van WGS-negatieve patiënten voorbereid op Bionano technologie. Samples met interessante bevindingen hierbij worden geïncorporeerd voor 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:

de Bruijn SE\*, Fiorentino A\*, Ottaviani D, Fanucchi S, Melo US, Corral-Serrano JC, 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 FL, 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, Mundlos S, Mhlanga MM, Cremers FPM, Cheetham ME, **Roosing S\***, Hardcastle AJ\*. 'Structural variants create new topological-associated domains and ectopic retinal-enhancer-gene contact in dominant retinitis pigmentosa. Am J Hum Genet. 2020 Nov 5;107(5):802-814.

Submitted/in preparation:

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, *Submitted*.

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. *Submitted*.

Media-aandacht rondom RP17 publicatie:

Volledige documentatie wordt als bijlage meegestuurd.

- Radboudumc persbericht (Oktober 2020)
- RTL-nieuws online bericht (Oktober 2020)
- University College London persbericht (Oktober 2020, Engels)
- Donders Instituut Persbericht (Oktober 2020, Engels)
- Podcast Audiomagazine Horizon (November 2020)
- Udens weekblad, paginagroot interview, oplage 29.500 (Oktober 2020)
- Maasdriehoek weekblad, paginagroot interview, oplage 47.500 (November 2020)
- Vox Magazine, Radboud Universiteit magazine, niet-corona editie, oplage 12.500 (December 2020)
- University College London persbericht 2 (Oktober 2020, Engels)
- RP17 steunfonds website publiciteit (Oktober 2020)
- Moorfields Eye Hospital persbericht (Oktober 2020)
- Fight for sight persbericht (Oktober 2020)
- 'De oogarts' tijdschrift interview (medio Maart 2021)

Presentaties:

**S. Roosing**

Oxford, United Kingdom, 7 July 2020, Oxford Ophthalmological Congress, *invited presentation*, Genomic variants: what do they mean? [note: also mentioned in UZ2017-017 report] (canceled due to COVID-19)

Baltimore, USA, 3-7 May 2020, ARVO, *invited speaker*, Whole genome sequencing of unexplained inherited retinal disease cases [note: also mentioned in UZ2017-017 report] (canceled due to COVID-19)

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

Virtual meeting, 4 February 2021, Sensory Disease Talent Award, *oral presentation*, Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa. *Prize for best publication in 2020*.

Virtual meeting, 6 November 2020, Retina Dublin, *oral presentation*, Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa. *Young investigator presentation*.

Virtual meeting, 26-30 October 2020, American Society of Human Genetics, *oral presentation*  
Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa.

Baltimore, USA, 3-7 May 2020, ARVO, *invited speaker*, Structural Variants Implicate Ectopic Enhancer-Gene Contact in Retinitis Pigmentosa (canceled due to COVID-19)

**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 (canceled due to COVID-19)

Poster presentatie:

Virtual meeting, American Society of Human Genetics, 26-30 October 2020,

**Roosing, S**, Fadaie, Z, Whelan, L, Dockery, A, Ben-Yosef, T, Farrar GJ, Cremers FPM, Whole genome sequencing of unexplained inherited retinal disease cases, *poster presentation*.

Geplande 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.

**Kornelia Neveling (co-investigator CHM-study)**

Virtual meeting, European Society of Human genetics, USA, 3-7 May 2021, *oral or poster presentation*, Long read technologies identify a hidden inverted duplication in a family with choroideremia.

- Wat zijn de resultaten tot nu toe en hoe worden de resultaten geïmplementeerd? **303**  
RP17 (W97-079 en W97-179): Een high-impact publicatie (de Bruijn et al. 2020) is verschenen in de AJHG, waarin 5 grote en 17 kleine adRP families beschreven worden met duplicaties en inversies van DNA plaatsvinden in hetzelfde 31-kb kritieke gebied op chromosoom 17q22. De publicatie beschrijft een nieuw mechanisme waarbij door de RP17-structurele varianten chromosomale interacties verstoord zijn. Hiervoor zijn chromosomal confirmation capture (HiC) experimenten uitgevoerd. Hierdoor zijn bij RP17-patienten nieuwe gen-enhancer contacten opgemerkt die foutieve expressie van *GDPD1* in het netvlies geven, terwijl dit eiwit geen functie daar heeft en dus zeer waarschijnlijk toxisch is.

Vrijgekomen financiering i.v.m. overbodige Pacbio sequencing bij de RP17-families zijn gebruikt voor hypothese-ondersteunende studies. In 2021 worden nieuwe netvliesachtige cellen gegenereerd van andere RP17-families om aanvullend bewijs te leveren voor de door ons beschreven eisen waaraan een versturende structurele variant moet voldoen om RP17 te veroorzaken.

CYMD (W91-009): Er wordt in detail gekeken naar een duplicatie binnen het kritieke gebied. Bionano optical mapping en Pacbio longread sequencing hebben geen andere potentiële oorzaken gevonden. Hoewel de logische stap een HiC lijkt om chromosomale verstoring door de duplicatie inzichtelijk te krijgen, leerden we onlangs dat de resolutie van HiC te laag is om een effect van een tandem-duplicatie van 4kb te zien. Momenteel richten wij ons opnieuw op mogelijke RNA-analyses of effecten hopelijk inzichtelijk te kunnen maken.

CHM (W95-195)

Vrijgekomen middelen worden 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 optical mapping en Pacbio longread sequencing hebben aanvullend bewijs geleverd voor een inversie-duplicatie. Hierdoor worden 1752bp rondom exon 12 gedupliceerd en vlak na de gezonde kopie van exon 12 ingevoegd. De bevinding met deze nieuwe technologieën is beschreven in een manuscript en ligt ter beoordeling bij een high impact journal.

- Wat zijn de voorlopige of eindconclusies? **13**

Het project loopt zeer goed. Momenteel worden 17 WGS-negatieve samples voorbereid voor inclusie.

- Hyperlink naar uw website waarop informatie over dit onderzoek te vinden is (op te nemen op website UitZicht). **2**

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

- Heeft dit onderzoek tot nieuwe subsidieaanvragen geleid? **13**

Dit thema heeft geleid tot verschillende subsidieaanvragen (VIDI, FFB). Beslissingen volgen dit voorjaar.

- Financiën: **Totaal origineel aangevraagde 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
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
<i>Novartis Pharma (Eind 2020 toegevoegd)</i>	€ 7.500
<b>Totaal:</b>	<b>€114.726</b>

#### **Uitgaven (t/m 17-2-2020)**

Personeel (S. Roosing 3 mnd 0.8 fte):	€ 15.028
Personeel (M. Aben, analist 3 mnd 1.0 fte, 2 mnd 0.89 fte):	€ 21.014
<u>Materieel (WGS, stamcel-studies, bionano, lipidomics)</u>	<u>€ 25.974</u>
<b>Subtotaal:</b>	<b>€ 62.016</b>

#### **Toekomstige kosten:**

Personeel (NN, analist 5 mnd 1.0)	€ 20.500
<u>Materieel (Pacbio, Bionano, additionele experimenten)</u>	<u>€ 32.210</u>
<b>Subtotaal:</b>	<b>€ 52.710</b>

**Totaal:** €114.726

E. Ondertekening

Aantal woorden verslag (max. 500):

Plaats: Nijmegen

Datum: 20-2-2021

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Handtekening aanvrager: