

Eenvoudiger gezegd

Retinale aandoeningen zijn de belangrijkste oorzaken van erfelijke blindheid, die met name de fotoreceptoren aantasten. De mens kent twee typen fotoreceptoren: de kegeltjes en de staafjes. Het beeld dat op het netvlies valt wordt door de kegeltjes en staafjes omgezet in een elektrisch signaal naar de hersenen. Bij een persoon met kegel dysfunctie werken de kegel fotoreceptoren niet goed, waardoor er problemen ontstaan in het waarnemen van kleuren en details. In de studies beschreven in dit proefschrift heb ik onderzoek verricht naar kegel dysfuncties die op jonge leeftijd ontstaan en tot ernstige visuele beperkingen leiden, zoals achromatopsie, kegel dystrofie en kegel-staaf dystrofie. Dit proefschrift concentreert zich op kegel dysfuncties die op een recessieve wijze overerven. Bij recessieve overerving zijn beide gezonde ouders drager van het gendefect. Als de gendefecten van beide ouders doorgegeven worden aan hun kind, dan zal hij/zij kegel dysfunctie ontwikkelen. De afgelopen jaren zijn er afwijkingen in tientallen genen gevonden die kegel dysfunctie kunnen veroorzaken, maar nog steeds zijn de genetische oorzaken van een groot aantal personen met kegel dysfunctie onbekend. Het doel van mijn promotieonderzoek was om nieuwe genetische oorzaken van kegel dysfunctie te vinden door middel van de nieuwste genetische methoden. Door de moleculair genetische kennis over kegel dysfuncties te vergroten kan de diagnose verbeterd worden, en kunnen in de toekomst nieuwe behandelingen ontwikkeld worden.

Hoofdstuk 1 omvat een uitgebreide achtergrond over kegel dysfunctie, het onderwerp van dit proefschrift. Er wordt een algemene introductie gegeven over het menselijk oog en de eigenschappen die kleuren zien mogelijk maken. Vervolgens wordt inzicht gegeven in geavanceerde genetische technieken die gebruikt kunnen worden om nieuwe gendefecten op te sporen. Tenslotte volgt in het laatste deel een overzicht van de huidige kennis van het klinisch beeld van kegel dysfunctie, de moleculaire processen waarbij de 42 kegel dysfunctie genen betrokken zijn, diermodellen met kegel defecten, en de huidige therapeutische mogelijkheden voor kegel dysfunctie.

Hoofdstuk 2 beschrijft de identificatie van afwijkingen in de *CNGA3* en *CNGB3* genen bij kegel dystrofie, een progressieve ziekte waarbij de kegel functie steeds verder afneemt. Eerdere studies toonden alleen betrokkenheid van deze genen aan bij achromatopsie, een ernstige oogziekte die vanaf de geboorte aanwezig is maar niet of nauwelijks steeds erger wordt. Het is nog onduidelijk hoe deze verschillende ziekten veroorzaakt kunnen worden door genetische afwijkingen die niet veel van elkaar verschillen.

Hoofdstuk 3 bestaat uit twee artikelen waarin gendefecten in twee genen, *TULP1* en *CEP290*, worden beschreven in personen met kegel dysfunctie. Het was reeds bekend dat afwijkingen in deze genen erfelijke retinale aandoeningen veroorzaken, echter, ze waren niet eerder geassocieerd met kegel dysfunctie.

Hoofdstuk 4 beschrijft in drie artikelen de vondst van afwijkingen in drie nieuwe genen die kegel dysfunctie veroorzaken. In deze artikelen toonden we aan dat gendefecten in *PDE6C*, *RAB28* en *MFSN8* achromatopsie, kegel dystrofie en kegel-staaf dystrofie kunnen veroorzaken. Het vinden van afwijkingen in deze genen biedt nieuwe perspectieven voor de ontwikkeling van behandelingen voor patiënten met kegel dysfunctie.

In **Hoofdstuk 5** worden de belangrijkste bevindingen en implicaties van dit proefschrift bediscussieerd. Deze omvatten onder andere de doeltreffendheid van de gebruikte genomische technieken, de voordelen van het aflezen van alle humane genen (ook wel 'exome sequencing' genoemd), de nadelen van de huidige aanpak in de routine diagnostiek, en de observatie dat verschillende genafwijkingen kunnen leiden tot verscheidene

oogaandoeningen. Tenslotte wordt een mogelijke overlap voorgesteld van de ziektemechanismen die ten grondslag liggen aan een aantal retinale aandoeningen.