

Juli 2018

Promotie Riccardo Sangermano



In de vorige Nieuwsbrief van het MaculaFonds heeft u kunnen lezen over de nieuwe ontwikkelingen rond de ziekte van Stargardt. Op 28

juni 2018 is Riccardo Sangermano (1987) gepromoveerd op dit onderzoek naar het ontrafelen van de erfelijkheid in de ABCA4-geassocieerde ziekte van Stargardt. Prof.dr. Frans Cremers en dr. Rob Collin waren respectievelijk promotor en co-promotor.

Riccardo behaalde in 2012 zijn Masterdiploma Medical Biotechnology aan de University of Napels Federico II. Het onderzoek voerde hij uit op de afdeling Genetica van het Radboudumc, binnen het Radboud Institute for Moleculair Life Sciences. Dit jaar vertrekt hij naar de Verenigde Staten om onderzoek te doen bij het Ocular Genomics Institute in Boston.

De ziekte van Stargardt (STGD1), een erfelijke netvliesziekte, wordt veroorzaakt door mutaties in het ABCA4-gen. De ziekte treedt alleen op als deze mutatie aanwezig is in zowel het gen van de vader als de moeder. Na het bestuderen van de eiwitcoderende elementen van het ABCA4-gen heeft ongeveer 25% van de STGD1-patiënten maar in één gen een mutatie en toch de ziekte.

Door het onderzoeken van het gehele ABCA4-gen bij een groep patiënten met STGD1, identificeerde Sangermano nieuwe variaties die deze ziekten kunnen veroorzaken in onderdelen van het ABCA4-gen die niet coderen voor het ABCA4-eiwit. Hij onderzocht de effecten van deze varianten op het ABCA4-boodschapper RNA, welke een onmisbare schakel vormt tussen DNA en eiwit, met behulp van een test in embryonale niercellen. De gevonden foutjes in het DNA bleken ook afwijkingen in het RNA te geven. Sangermano ontdekte dat het effect van de gevonden mutaties teniet kon worden gedaan door het RNA af te plakken. Dit zou in de toekomst als nieuwe therapie kunnen worden toegepast.

**Help het MaculaFonds met het financieren van wetenschappelijke onderzoeksprojecten naar macula-degeneratie. Stort uw bijdrage op:
NL27INGB0000001280
ten name van MaculaFonds, Utrecht**

Meer kennis van de bloed-retina barrière draagt bij aan beter begrip retinale oogziekten

Door dr. Ingeborg Klaassen, Afdeling Medische Biologie, AMC Amsterdam

Verlies van functie van de bloed-retina barrière (BRB) en het resulterende macula-oedeem zijn de belangrijkste oorzaken van visusverlies en blindheid bij oogziekten zoals diabetische retinopathie, leeftijdgebonden macula-degeneratie (LMD), retinitis pigmentosa en uveïtis. Ondanks recente ontwikkelingen op dit gebied is er nog steeds een fundamenteel gebrek aan inzicht in de cellulaire mechanismen die ten grondslag liggen aan zowel de BRB in het normale oog, als in de disfunctie bij ziekte omstandigheden. Inzichten die hard nodig zijn om nieuwe behandelingsstrategieën te kunnen ontwikkelen.

De BRB wordt gekenmerkt door een aantal gespecialiseerde eigenschappen die de integriteit van de barrière garanderen. De endotheelcellen die de binnenkant van vaten met een bloed-retina barrière bekleden bezitten goed ontwikkelde intracellulaire verbindingen, de tight junctions; hebben weinig transportblaasjes (vesicles) en uiterst selectieve transportmechanismen. Niet alleen endotheelcellen spelen een rol in het onderhouden van de barrière integriteit, maar cellen die om het bloedvat heen zitten als pericyten, astrocyten en microgliale cellen dragen ook bij aan het regelen en in stand houden van de barrièrefunctie. Wij hebben in voorgaand onderzoek aangetoond dat bij verlies van de BRB-

functie in de retina van patiënten met diabetische retinopathie het endotheel-specifieke eiwit **plasmalemma vesicle associated protein (PLVAP)** aanwezig is in retinale vaten, terwijl het afwezig is in een intacte BRB. Eerder hebben we ook aangetoond dat PLVAP actief betrokken is bij BRB-lekkage. Deze en andere bevindingen hebben geleid tot onze hypothese dat het PLVAP eiwit een cruciale rol speelt bij verlies van de BRB, en dat hebben we in de huidige studie verder onderzocht.



Anne-Eva van der Wijk heeft in haar promotie-onderzoek bij de Oculaire Angiogenese groep studie gedaan naar de vorming van de BRB bij muizen. Ze heeft goed in kaart kunnen brengen welke eiwitten een rol spelen bij de ontwikkeling

van de BRB. Daarnaast heeft ze gekeken naar de betrokkenheid van pericyten en astrocyten bij de vorming van de BRB (recent gepubliceerd in *Tissue and Cell* 2018; 52: 42-50 - www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040816618300600).

PLVAP is voornamelijk in de eerste 10 dagen na geboorte aanwezig en neemt geleidelijk af in de loop van de tijd. Dit gaat samen met de mate van lekkage voor

plasma-eiwitten. Dus zodra PLVAP is verdwenen, is er ook geen lekkage meer van plasma-eiwitten.

Ook heeft Anne-Eva de vorming van het retinale vaatnetwerk vergeleken tussen gewone muizen en transgene muizen. In deze transgene muizen is PLVAP verlaagd aanwezig. De verlaagde aanwezigheid van PLVAP bleek niet van invloed te zijn op de interactie met astrocyten of pericyten en de lekkage van plasma-eiwitten. Wel hebben we indicaties dat er onder pathologische omstandigheden een verschil bestaat. We hebben dit onderzocht in een model voor bloedvatlekkage in de huid. In gewone dieren konden we de mate van lekkage verhogen na toediening van lekkage veroorzakende eiwitten, maar niet in de transgene muizen waarbij PLVAP verlaagd aanwezig is. Dit past goed bij onze eerdere bevindingen dat de aanwezigheid van PLVAP noodzakelijk is voor het verlies van de BRB.

Momenteel zijn we dit verder aan het onderzoeken in de retina.

Ons onderzoek heeft laten zien dat PLVAP een belangrijke rol speelt in de vorming van de BRB. Pas wanneer PLVAP afwezig is kunnen er geen plasma-eiwitten meer uit de bloedvaten lekken. Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat verlaagde aanwezigheid van PLVAP, zoals in de transgene muizen, voorkomt dat vaatlekkage toeneemt onder pathologische omstandigheden. Dit wijst erop dat het remmen van PLVAP in patiënten met een verlies van BRB-functie, zoals patiënten met macula-oedeem, een veelbelovende therapie zou kunnen zijn. We zijn nu bezig met een vervolgstudie in proefdieren om deze mogelijkheid te testen. Anne-Eva gaat op 9 november 2018 promoveren.

Het MaculaFonds heeft dit deel van het onderzoek gesubsidieerd met € 35.000.



Bahar
Yetkin-Arik

Ron
Van Noorden

Reinier
Schlingemann

Esmeralda
Bosma

Ilse
Vogels

Anne-Eva
Van der Wijk

Ingeborg
Klaassen

Giftbox

Heeft u binnenkort een jubileum of andere bijeenkomst en wilt u geld inzamelen voor het MaculaFonds, dan kunt u een giftbox aanvragen bij het landelijk bureau, tel. 030 - 29 66 999.



Colofon

Deze nieuwsbrief is een onafhankelijke uitgave van het MaculaFonds Het bestuur is volledig verantwoordelijk voor de inhoud van deze nieuwsbrief.

Stichting MaculaFonds

Postbus 2410 – 3500 GK Utrecht

☎ 030-2966999 - ✉ info@maculafonds.nl

Bankrekening NL27INGB0000001280

t.n.v. Stichting MaculaFonds, Utrecht

Bankrekening NL98ABNA0609972626

t.n.v. Stichting MaculaFonds, Utrecht

Bestuur van het MaculaFonds

Prof.dr. Frans G. Zitman, voorzitter

☎ 070-3627960 - ✉ franszitman@gmail.com

Marien A.M. Verdult, penningmeester

☎ 06-37168494 - ✉ marienverdult@casema.nl

Frans Stoop, bestuurslid

☎ 06-28495474 - ✉ voorzitter@maculavereniging.nl

Dr. Yvonne de Jong-Hesse, bestuurslid (oogarts)

☎ 020-4444795 - ✉ y.dejong@vumc.nl

Marga J. Allin, bestuurslid (fondsenwerving en externe contacten)

☎ 06-42252772 - ✉ margaret.allin@gmail.com

Wetenschappelijke Adviesraad

Prof.dr. E. van Kuijk, MD, PhD Professor & Chairman
University of Minnesota, Department of Ophthalmology /
MMC 493, Minneapolis, USA

Prof.dr. P.J. Ringens, Oogziekenhuis Maastricht MUMC

Prof.dr.ir. P.F.F. Wijn, hoogleraar afdeling Klinische Fysica,
Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

Periodieke gift of machtiging

U kunt het MaculaFonds steunen op basis van een vaste periodieke gift of machtiging. Doch spontaan schenken mag/kan altijd!

Voor een **periodieke gift** geldt dat u een schriftelijke overeenkomst aangaat met het MaculaFonds voor ten minste vijf jaar. Omdat het MaculaFonds een ANBI-status (Algemeen Nut Beogende Instelling) heeft, kunt u deze gift voor 100% aftrekken van uw inkomstenbelasting.

Voor meer informatie of het aanvragen van de formulieren voor een periodieke gift kunt u vrijblijvend contact opnemen met:
Secretariaat MaculaFonds, tel. 030-29 66 999, e-mail info@maculafonds.nl.

Wilt u het MaculaFonds liever **machtigen** periodiek een bedrag van uw bankrekening af te schrijven, vul dan de bon in.

naam: _____ M/V

straat/huisnr: _____

postcode/plaats: _____

e-mail: _____

machtigt het MaculaFonds tot wederopzegging:

maandelijks € 5,00

per maand / kwartaal / jaar € _____

éénmalig € _____

af te schrijven van bankrekeningnr.:

NL _____

datum: _____

handtekening: _____

**U kunt deze machtiging opsturen naar:
MaculaFonds
Postbus 2410
3500 GK UTRECHT**

macula ^{fonds}

**dankt haar donateurs en steunpilaren
voor hun waardevolle bijdragen aan het fonds.**



Ergra low vision

De specialist voor slechtzienden in meer
dan 100 ziekenhuizen
telefoon 070 - 311 40 70
www.ikwilbeterzien.nl



Waar uw zicht ophoudt, begint de visie van Optelec

telefoon 088 - 678 35 55 • internet: www.optelec.nl



Science For A Better Life

MaculaFonds - info@maculafonds.nl - NL27INGB0000001280