

RP5000 white paper:

Erfelijke retina dystrofieën in Nederland: opsporing genetische oorzaken, klinische karakterisering en ontwikkeling nieuwe behandelingen.

15 Januari 2011

Auteurs:

F. Cremers (penvoerder), A. Bergen, J. Bollemeijer, I. van den Born, R. Collin, M. van Genderen, L. Hoefsloot, A. den Hollander, C. Hoyng, Y. de Jong-Hesse, J. Keunen, C. Klaver, J. Klevering, A. Plomp, R. van Leeuwen, J.-W. Pott, R. Schlingemann, M. van Schooneveld, M. de Vries, J. Wijnholds

Doel

Opsporing van alle genetische defecten die ten grondslag liggen aan erfelijke retina dystrofieën in Nederland, klinische karakterisering van geselecteerde Nederlandse patiënten en ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden.

Achtergrond

Momenteel zijn ongeveer 50% van de oorzakelijke genen bekend die betrokken zijn bij een breed klinisch spectrum van erfelijke retina dystrofieën, die vaak leiden tot ernstige slechtziendheid of blindheid. Langzaam maar zeker komen er nieuwe behandelvormen voor specifieke genetische en/of klinische subtypen van deze aandoeningen. Daarnaast zijn er ook een aantal mutatie-onafhankelijke therapieën in ontwikkeling. De naamgeving hiervan is enigszins misleidend, omdat ook voor deze laatste groep therapieën kennis over de moleculaire en cellulaire oorzaak van de ziekte essentieel is. Zo kan de genetische re-activatie van fotoreceptoren via de introductie van halo-rhodopsin in retinitis pigmentosa (Buskamp et al. 2010) potentieel uiteindelijk ten goede komen aan patiënten met een defect gen uit de visuele cascade, maar waarschijnlijk niet aan patiënten met *ABCA4* mutaties of een defect in genen die in het RPE tot expressie komen. De voorziene behandelmethoden bestaan veelal uit gen- of medicamenteuze therapie (zie o.a. review den Hollander et al. 2010).

Naast moleculair genetisch onderzoek is gedegen klinisch onderzoek essentieel om bepaalde patiënten met genetische en/of klinische subtypes van elkaar te onderscheiden dan wel patiënten samen te brengen onder één uniform behandelbare groep. Verder is het belangrijk om middels nieuwe imaging technieken o.a. de integriteit van de retinale lagen en het retinale pigment epitheel te bestuderen en daarmee een indruk te krijgen over de potentie van bepaalde behandelmethodes voor een bepaalde groep patiënten en voor de individuele patiënt, zowel in een trial als in het geval van een reguliere behandeling in een later stadium.

Ook patiënten zelf volgen de ontwikkelingen op dit gebied via de media en vragen steeds vaker naar de mogelijkheden van behandeling in de nabije toekomst. Geschat wordt dat er in Nederland circa 5000 patiënten zijn met erfelijke retina dystrofieën (RD). Retinale dystrofieën zijn een klinisch en genetisch heterogene groep van erfelijke retinale aandoeningen, die kunnen leiden tot ernstige slechtziendheid en blindheid. De meeste zijn progressief, maar een aantal, met name achromatopsie (ACHM), congenitale stationaire blindheid (CSNB), fundus albipunctatus (FA), en sommige kegeldysfuncties, zijn stationaire aandoeningen.

In dit programma concentreren wij ons met name op retinitis pigmentosa (RP), kegel-staaf dystrofie (CRD), kegel dystrofie (CD), Leber congenitale amaurosis (LCA), de ziekte van Stargardt (STGD1), en ACHM. De term RP5000 verwijst naar de totale groep van RD patiënten, en is gekozen vanwege de grotere bekendheid van de afkorting RP. Daarnaast zijn er nog legio andere netvlies-aandoeningen waarbij verschillende delen van het netvlies of vaatvlies zijn betrokken (o.a. oculair albinisme [OA], choroideremie [CHM], atrofia gyrata [GA], X-gebonden retinoschisis [XLR5], ziekte van Best) (Berger et al. 2010). Hoewel de genetische studies alle overervingsvormen betreffen, zijn de therapeutische studies in het RP5000 programma vooralsnog gericht op autosomaal en X-gebonden recessieve retina dystrofieën.

De moleculair genetische diagnostiek van deze aandoeningen vindt momenteel plaats in Amsterdam (Ophthalmogenetica, NIN, AMC) en Nijmegen (sectie Genoom Diagnostiek, Antropogenetica, UMC St Radboud). Sommige patiëntengroepen, zoals CHM, CSNB, LCA, OA, en XLR5, zijn reeds intensief bestudeerd vanwege eerdere of lopende onderzoeksinteresses. Van andere groepen patiënten (met name RP) is maar bij een relatief klein deel van de patiënten mutaties gevonden. Voor sommige genen of combinaties van genen (≤ 50 exonen; o.a. *CHM*, *ABCA4*, *RPGR/RP2*, *XLR5*) volstaat de standaard Sanger sequentie analyse; bij de genetisch heterogene ziekten worden andere methoden gebruikt om bekende mutaties op te sporen (bv. 'allele-specific primer extension' [APEX] analyse), of zijn nieuwe technieken ontwikkeld dan wel in voorbereiding om vrijwel alle mutaties in de bekende genen op te sporen. De ontwikkelingen op het gebied van grootschalige sequentie analyse gaan snel, en het ligt voor de hand te veronderstellen dat een robuuste en effectieve methode per 1-1-2011 voorhanden zal zijn om alle bekende oogziektegenen te testen op mutaties. In de komende 2 jaar zal naar verwachting de sequentieanalyse van alle bekende menselijke genen (circa 22.000) de standaard gaan worden van alle moleculair genetische DNA Diagnostiek voor genetisch heterogene ziekten. Technische en financiële aspecten lijken minder van belang te worden; een gedegen data analyse en interpretatie (welke varianten zijn causaal en welke niet) zullen daarentegen steeds belangrijker worden. Hieraan gekoppeld zullen nieuwe functionele assays ontwikkeld moeten worden om de causaliteit van DNA varianten te onderzoeken.

Binnen de klinische genetica centra zal een ethische discussie plaatsvinden t.a.v. een nieuwe informed consent paragraaf voor de DNA diagnostiek aanvraagformulieren waardoor patiënten hun keuzes kunnen aangeven voordat genoom-brede exon analyses plaatsvinden. Mutaties kunnen namelijk aan het licht komen in genen die betrokken zijn bij behandelbare of te voorkomen ziekten buiten het oog.

Integrale benadering

Nederlandse onderzoeksgroepen zijn toonaangevend in het opsporen van nieuwe genen voor erfelijke oogaandoeningen, en de moleculaire diagnostiek bevindt zich op een uitstekend niveau. Op het gebied van experimentele behandelmethoden wordt er in Nederland nog maar op beperkte schaal onderzoek gedaan. Voorbeelden zijn de *CRBL* studie in de groep van dr. J. Wijnholds (NIN, Amsterdam) en de recent geïnitieerde *CEP290* studie van dr. R. Collin (Antropogenetica, Nijmegen). Samen zijn deze twee genen gemuteerd in 25% van de patiënten met LCA. Nijmeegse onderzoekers (Cremers, den Hollander, Roepman) zijn tevens betrokken bij een internationaal LCA5 onderzoeksprogramma dat als doel heeft tot een effectieve gentherapie te komen voor LCA5, welke een zeldzame oorzaak is van LCA. In totaal betreft het in Nederland voor deze drie genen 50 – 75 patiënten. Amsterdamse onderzoekers (M. Kamermans, A. Bergen, M. van Schooneveld, R. Schlingemann) zijn betrokken bij een Europese therapie studie ter introductie van halo-rhodopsin in netvliezen van muizen (Busskamp et al 2010) en, uiteindelijk, mensen. Deze laatste methode berust op de voorwaarde dat de cellichamen van met name kegeltjes fotoreceptorcellen nog intact zijn. De expressie van halo-rhodopsine vormt de basis van een alternatieve fototransductie cascade die gebruik kan maken van de meestal nog intacte overdracht van een lichtsignaal naar de visuele cortex. Hiermee zou potentieel een grote groep patiënten kunnen worden behandeld. Daarmee zou een stap worden gezet naar een groter doel, nl. de voorwaarden scheppen om een veel groter aantal erfelijke oogziekten daadwerkelijk te behandelen, iets dat tot dusverre niet mogelijk is. Behalve de proof-of-principle studies van dr. Wijnholds in muizen met *Crb1* defecten, zijn er op dit moment nog geen concrete stappen gezet om in Nederland op korte termijn te beginnen met bv. gentherapie.

Begeleid door het Rotterdam Oogziekenhuis (dr. I. van den Born) zijn enkele Nederlandse LCA patiënten met mutaties in *RPE65* momenteel geïncorporeerd in een gentherapie trial in London (dr. R. Ali, Moorfields Eye Hospital). Het ligt voor de hand om in Nederland te streven naar een compleet behandeltraject, d.w.z. klinische karakterisering, opsporing genetische defecten, en het ontwikkelen van nieuwe genetische therapieën in een of meerdere samenwerkende oogheelkundige centra.

Voor patiënten waarbij de degeneratie te ver is voortgeschreden zullen mogelijk retina prothesen een uitkomst kunnen bieden. Ook hiervoor is een gedegen morfologische analyse van het netvlies van

patiënten noodzakelijk. Onder leiding van dr. E. Zrenner in Tuebingen is een “1600-pixel” subretinale prothese (implantaat) ontwikkeld waarbij lichtfotonen gedetecteerd en versterkt worden, en overgedragen op de nog aanwezige netvlies zenuwcellen (Gekeler et al. 2010 en referenties in dit artikel). Behandelde proefpersonen met RP die volledig blind waren (maximaal waarneming donker/licht) blijken in staat om voorwerpen en letters waar te nemen. Er liggen kansen om ook Nederlandse patiënten in aanmerking te laten komen voor deze nog experimentele, maar veelbelovende behandeling.

Doelstellingen korte termijn:

1. Opsporing van 50 tot 75% van de genetische defecten in 1000 patiënten met erfelijke netvliesaanandoeningen in 2015.
2. Start gentherapie in 2 Nederlandse centra voor 2 genen in 2014.
3. Ontwikkeling uniforme klinische onderzoeksprotocollen in 2010 en 2011.
4. Gestandaardiseerde klinische analyse van 150 patiënten met mutaties in tenminste 7 bekende RD genen (*ABCA4*, *CEP290*, *CHM*, *CRB1*, *LRAT*, *RPE65*, *XLRS*) in de periode 2011 – 2015.
5. Klinische metingen voor 100 patiënten met mutaties in 6 nieuw te ontdekken RD genen in periode 2011 – 2015, vanwege grote waarde genotype-fenotype correlaties.

Kansen:

Het is evident dat een ‘holistische’ studie van deze ernstige vormen van slechtziendheid en blindheid belangrijke kansen biedt voor excellent en internationaal toonaangevend onderzoek in Nederland. Op de eerste plaats zullen de tot op heden niet-opgehelderde gendefecten in patiënten in een onderzoekstraject verder bestudeerd worden, waarbij o.a. next-generation sequencing (NGS) en homozygotie mapping gebruikt zullen worden. Nederland kan zich met deze benadering een uitstekende uitgangspositie verwerven met het oog op de ontwikkeling van genetische therapieën. De uitstekende banden met enkele vooraanstaande internationale onderzoeksgroepen (dr. R. Allikmets, New York [*ABCA4*], dr. R. Ali, Londen [*CRB1*, *RPE65*], P. Sieving, Bethesda [*XLRS*], dr. J. Bennett, Philadelphia [*LCA5*, *RPE65*], dr. R. Koenekoop, Montreal [*LRAT*], dr. M. Seabra, Londen [*CHM*], en dr. B. Roska, Basel [meerdere RD types; halo-rhodopsine studies]) bieden mogelijkheden om d.m.v. informatie en expertise uitwisseling, een start te maken met de introductie van behandelmethoden. De wettelijke kaders van dergelijke behandeltrajecten zijn complex en nog niet goed onderzocht.

De Nederlandse onderzoeksgroepen zijn actief in het initiëren van internationale samenwerkingen, zoals een EU FP7 programma onder leiding van dr. J. Wijnholds (Crumbs therapeutics), een EU FP7 programma onder leiding van dr. R. Roepman (Sysclia), een Foundation for Retinal Research programma onder leiding van dr. F. Cremers, dr. A. den Hollander en dr. R. Roepman (*LCA5/Lebercilin*). In al deze samenwerkingen wordt gestreefd naar de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden.

Een allesomvattende benadering van deze ziekten maakt het wellicht ook mogelijk om te komen tot een overkoepelend programma van ZonMw waaruit delen van dit onderzoek gefinancierd kunnen worden. De ‘genidentificatie’ studies in Nijmegen maken deel uit van een recent gehonoreerde Topsubsidie (projectleiders F. Cremers, H. Kremer, A. den Hollander; thema’s erfelijke blindheid of erfelijke doofheid). Genetische studies worden in Nijmegen en Amsterdam tevens gesubsidieerd door ZonMw, de FFB USA en vrijwel alle Nederlandse blindenverenigingen.

Bedreigingen:

- ‘Overselling’ van het RP5000 project bij patiënten; d.w.z. het is zaak een realistisch beeld schetsen van de (on)mogelijkheden wat betreft diagnostiek en therapie.
- Versnippering onderzoeksactiviteiten, zowel moleculair als klinisch

Uitdagingen:

Moleculaire diagnostiek:

1. Ontwikkelen van uniforme moleculair genetische screening methode(n) door diagnostische centra
2. Introductie nieuwe informed consent procedure i.v.m. het testen van alle menselijke genen
3. Analyse van DNA samples die in de afgelopen 10 jaar in researchprojecten zijn verzameld
4. Inclusie van patiënten die niet of onregelmatig academische centra bezoeken
5. Interpretatie van subklasse van genetische varianten, met name de missense mutaties die niet vaak voorkomen.

Klinische karakterisatie:

6. Ontwikkeling uniforme onderzoeksprotocollen voor verschillende groepen patiënten; hieraan gekoppeld: data opslag in een landelijke database?
7. Ontwikkeling high-tech electrofysiologie en psychophysica
8. Uniforme apparatuur (bv. afwezigheid Spectralis® OCT in Groningen)
9. Financiering niet-standaard klinische studies (i.t.t. aanwezige financiering genetische studies en therapieën)

Therapieën:

10. Ontwikkeling van nieuwe vormen van therapie
11. Onderzoeken van wettelijke bepalingen op gebied van (genetische) therapieën; vereiste vergunningen aanvragen.
12. Financiering van genetische therapieën in trial fasen en in vervolgtraject

Data management:

13. Financiering, ontwikkeling, beheer en management van een gezamenlijke databank voor klinische gegevens en essentiële genetische data.

Plan van aanpak:

Om de ambitieuze bovenstaande doelstellingen te verwezenlijken zal het noodzakelijk zijn dat alle oogheelkundige verwijscentra in Nederland een bijdrage leveren aan het totale onderzoeksplan. Daarnaast zullen zoveel mogelijk perifere centra worden benaderd om deel te nemen aan deze studies. Om draagvlak te creëren zullen er eerst drie 'kerngroepen' worden geformeerd van geïnteresseerde oogartsen en onderzoekers, waarbij het merendeel of alle academische centra zijn vertegenwoordigd.

De klinische kerngroep ontwikkelde tussen 1 juli en 31 december 2010 meerdere klinisch onderzoeksprotocollen voor patiënten met erfelijke ziekten van het netvlies. Hierbij concentreren wij ons eerst op de RD's die relatief frequent voorkomen en waarvan wij verwachten dat er voor bepaalde genetische subtypes op relatief korte termijn (binnen 5 jaar) therapie mogelijkheden zullen zijn. Dit betreft RP, LCA, STGD, CRD, CD, ACHM, USH, CHM, en XLR5. Hiermee zal ervaring worden opgedaan, en op latere termijn kunnen deze protocollen aangepast worden voor andere oogziekten. Vanaf 1 April 2011 kan de patiënten inclusie starten. In Bijlage 1 zijn actiepunten voor 2011 opgenomen. Jaarlijks worden de actiepunten geëvalueerd en voor het daaropvolgende jaar worden nieuw actiepunten geformuleerd.

Input & output:

Een van de doelstellingen van dit project is om circa 200 nieuwe patiënten/families met erfelijke retina dystrofieën per jaar te betrekken in dit programma. Om dit te bereiken zullen naar schatting 10 oogheelkundige centra met regelmaat patiënten moeten opnemen in dit onderzoek en zullen tenminste 4 oogheelkundige groepen als klinisch referentiecentrum gaan fungeren. Dit zullen in principe patiënten zijn die al vele jaren bekend zijn in de betreffende klinische centra, en belangrijke klinische gegevens zullen door de behandelende oogartsen ter beschikking gesteld worden. In hoeverre zullen deze oogartsen betrokken zijn bij het vervolgtraject, en welke posities nemen zij in bij wetenschappelijke publicaties?

De ervaring leert dat hiervoor geen heel strakke regels opgesteld kunnen worden, maar dat we wel een aantal richtlijnen kunnen aangeven. Bij grotere consortia is het gebruikelijk om een 'consortium' auteurslijst te gebruiken bij publicaties, waarbij op de titelpagina de consortiumnaam wordt

opgenomen in de auteurslijst en de diverse namen en affiliaties onder het artikel worden weergegeven. Op die manier staan ook dergelijke artikels op naam van alle deelnemers.

De insturende oogarts zal altijd als zodanig geregistreerd worden. Verder zal een oogarts wiens patiënten een wezenlijk bestanddeel vormen van een wetenschappelijke publicatie, coauteur zijn. Dit betreft zowel de oogarts die de patiënt als eerste onderzoekt, als de oogarts die mogelijk een vervolgonderzoek doet. De auteurspositie wordt bepaald door het totale aantal patiënten van de oogarts die in de studie zijn geanalyseerd, het aantal patiënten dat is opgehelderd in deze studie, alsmede de betrokkenheid van de oogarts bij de klinische karakterisering (wat ook kan bestaan uit het verstrekken van retrospectieve gegevens) van deze patiënt(en).

Het ligt voor de hand om uniforme klinische studies te concentreren in enkele oogheelkundige centra. Bij de grotere genotype-fenotype correlaties zullen een aantal klinische promovendi een belangrijke rol spelen. Momenteel zijn er klinische promovendi aangesteld in het Rotterdam Oogziekenhuis (drs. L. Visser; 2010-2013), het Erasmus Medisch Centrum (drs. A. Thiadens; 2007 – 2010, het NIN (drs. R. Zekveld-Vroon; 2010 - 2013) en het UMC St Radboud (drs. R. van Huet; 2010 – 2013). Bij Bartimeus Zeist zal een promovendus starten die zich zal toeleggen op syndromale en neurogenetische vormen van blindheid en slechtziendheid bij kinderen (2011 – 2015; projectleider dr. N. Boonstra). Daar waar zij de hoofdrol spelen in klinische studies zullen deze promovendi vanzelfsprekend eerste of gedeeld eerste auteurschappen innemen. Hun directe begeleiders zullen senior posities innemen, maar ook deze kunnen gedeeld zijn in die gevallen waar ook anderen belangrijke bijdragen hebben geleverd.

Organisatie RP5000 en samenstellingen kerngroepen

Coördinatie RP5000 in opstartfase

F. Cremers, penvoerder (Antropogenetica, Nijmegen)

K. Littink (0.5 fte projectmanager Topsubsidie Nijmegen; 1-6-2010 t/m 1-11-2010)

C. Oomen (0.2 fte projectmanager RP5000; vanaf 1-11-2010; voor financiering vanaf 1-7-2011, Uitzicht aanvraag 15-1-2011)

Management Team RP5000

Twee vertegenwoordigers uit klinische werkgroep, 1 vertegenwoordiger uit klinisch/moleculair genetische werkgroep, 1 vertegenwoordiger uit therapie werkgroep, en project manager

Kerngroep klinisch onderzoek

Dagelijks bestuur:

I. van de Born (penvoerder 1-7-2010 t/m 1-7-2013), C. Klaver, J. Klevering, M. van Schooneveld, en R. Schlingemann.

Overige oogartsen:

M. van Genderen (Bartimeus Zeist)

C. Hoyng (Oogheekunde Nijmegen)

Y. de Jong-Hesse (VU Medisch Centrum)

L. van Leeuwen (UMC Utrecht)

A. van Ossewaarde (UMC Utrecht)

J-W. Pott (UMC Groningen)

M. de Vries (Visio, Amsterdam)

Klinisch en moleculair genetici:

A. Bergen (NIN, Amsterdam)

F. Cremers (Antropogenetica, UMC St Radboud, Nijmegen)

L. Hoefsloot (Antropogenetica, UMC St Radboud, Nijmegen)

A. den Hollander (Oogheekunde en Antropogenetica, UMC St Radboud, Nijmegen)

A. Plomp (NIN, Amsterdam)

H. Kroes (Medische Genetica, UMC Utrecht)
S. Vermeer (Antropogenetica, UMC St Radboud, Nijmegen)

Informatici; ivm database:

R. Cuypers (Antropogenetica en Kindergeneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen)

Kerngroep genetische therapieën

R. Collin (Antropogenetica & Oogheelkunde, UMC St Radboud, Nijmegen)
J. Wijnholds (Nederlands Instituut voor Neuroscience , Amsterdam)
M. Kamermans (Nederlands Instituut voor Neuroscience , Amsterdam)

Kerngroep moleculaire diagnostiek

A. Bergen en R. Florijn (Ophthalmogenetica, NIN, Amsterdam)
L. Hoefsloot, A. den Hollander, F. Cremers (Antropogenetica & Oogheelkunde, Nijmegen)
H. Kroes (UMC Utrecht)
A. Plomp (Ophthalmogenetica, NIN, Amsterdam)
S. Vermeer (Antropogenetica, Nijmegen)

Klankbordgroep klinische collega's

Prof. dr. F. Hendrikse (Academisch Ziekenhuis Maastricht)
Prof. dr. J.M.M. Hooymans (UMC Groningen)
Prof.dr. S.M. Imhof (UMC Utrecht)
Prof. dr. J.E.E. Keunen (UMC St Radboud, Nijmegen)
Prof. dr. G.P.M. Luyten (Leiden UMC)
Prof. dr. J. van Meurs (Rotterdam Oogziekenhuis)
Prof. dr. M.P. Mourits (Amsterdam Medisch Centrum)
Prof.dr. P.J. Ringens (VU Medisch Centrum, Amsterdam)
Prof. dr. G. van Rij (Erasmus UMC, Rotterdam)

Communicatie:

- 3-maandelijkse nieuwsbrief voor Uitzicht, Retina Belangen (NVBS)(project manager in samenspraak met penvoerders kerngroepen
- Eigen website (www.RP5000.nl is gereserveerd) ontwikkelen
- NOG minisymposium 2011
- Brieven aan patiënten die eerder in wetenschappelijk onderzoek zijn betrokken
- Informatie voor perifere oogartsen in Nederland

Referenties:

Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases. Prog. Ret. Eye Res. 2010;29:335-375.

Busskamp V, Duebel J, Balya D, Fradot M, Viney TJ, Siegert S, Groner AC, Cabuy E, Forster V, Seeliger M, Biel M, Humphries P, Paques M, Mohand-Said S, Trono D, Deisseroth K, Sahel JA, Picaud S, Roska B. Genetic Reactivation of Cone Photoreceptors Restores Visual Responses in Retinitis pigmentosa. Science. 2010 Jun 24. [Epub ahead of print]

Gekeler F, Kopp A, Sachs H, Besch D, Greppmaier U, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Szurman P. Visualisation of active subretinal implants with external connections by high-resolution CT. Br. J. Ophthalmol. 2010;94:843-847.

den Hollander AI, Black A, Bennett J, Cremers FPM. Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. J. Clin. Invest. 2010;120, 3042-3053.

Bijlage 1: Actie- en aandachtspunten 2011

Ad 1. Uniforme moleculair genetische screening methode(n) door diagnostische centra

- Afstemming L. Hoefsloot en R. Florijn
- Specifieke mutatie of gen-analyses uitvoeren in patiënten cohorten Amsterdam en Nijmegen

Ad 2. Analyse van DNA samples die in de afgelopen 10 jaar in researchprojecten zijn verzameld

- Patiënten die eerder in onderzoeksprojecten zijn geïncludeerd vragen of zij een DNA Diagnostiek uitslag wensen waardoor een deel van hen via de reguliere DNA Diagnostiek genetisch getest kan worden (administratief medewerker Nijmegen, C. Oomen, F. Cremers). Sommige patiënten zullen opnieuw bloed moeten laten prikken.
- Voor resterende patiënten NGS analyse van bekende genen gefinancierd door deelnemende onderzoekers.

Ad 3. Inclusie van patiënten die niet of onregelmatig academische centra bezoeken

- Informatievoorziening aan patiënten via brochures en patiënten infodagen; gebruik patiëntenbestanden Bartimeus Zeist (klinische kerngroep, C. Oomen).
- Mailing aan alle perifere oogartsen in Nederland via NOG e-mail bestand voor de jaarvergadering 31 maart-2 april 2011(overleg met NOG bestuur)

Ad 4. Interpretatie van subklasse van genetische varianten, met name de missense mutaties die niet vaak voorkomen.

- Uniform sequentievarianten interpretatieprotocol (Ophthalmogenetica, NIN; Antropogenetica, UMC St Radboud)

Ad 5. Ontwikkeling uniforme onderzoeksprotocollen voor verschillende groepen patiënten

- Klinische onderzoeksprotocollen klaar (I. van den Born, J. Klevering, L. Visser, en andere oogartsen)

Ad 6. Analyse vereisten nationale of lokale (uniforme) databank

- Plan van eisen (C. Oomen, R. Cuypers, J. Klevering)
- Onderzoeken of RP5000 aan kan/moet sluiten bij Parelsnoer (F. Cremers, C. Oomen)

Ad 7. Financiering RP5000 coördinatie, database en evt. niet-standaard klinische studies

- Uitzicht 2011 aanvraag voor basisfinanciering organisatie RP5000, database ontwikkeling, en communicatie (hoofdaanvrager F. Cremers; mede-aanvragers: A. Bergen, I. van den Born, C. Klaver, J. Klevering).

Bijlage 2: Betrokken professionals en patiënten verenigingen

Personen:

a.bergen@nin.knaw.nl; A.denHollander@antrg.umcn.nl; a.plomp@nin.knaw.nl; A.Ossewaarde-vanNorel@umcutrecht.nl; B.Klevering@ohk.umcn.nl; born@oogziekenhuis.nl; C.Boon@ohk.umcn.nl; c.c.w.klaver@erasmusmc.nl; C.Hoyng@ohk.umcn.nl; C.Oomen@owi.umcn.nl; d.vannorren@hetnet.nl; D.vanNorren@umcutrecht.nl; d.wittebolpost@oogh.azu.nl; eyedeut@planet.nl; F.Cremers@antrg.umcn.nl; g.vanrij@erasmusmc.nl; Hans.deWitte@sanofi-aventis.com; H.Kremer@antrg.umcn.nl; H.Y.Kroes@umcutrecht.nl; J.G.Bollemeijer@lumc.nl; Janvanmeurs@cs.com; j.m.m.hooymans@ohk.umcg.nl; J.Keunen@ohk.umcn.nl; jschuil@bartimeus.nl; j.w.r.pott@ohk.umcg.nl; j.wijnholds@nin.knaw.nl; K.Littink@antrg.umcn.nl; karin@vrenselaar.nl; L.Hoefsloot@antrg.umcn.nl; L.Visser@oogziekenhuis.nl; meindertdevries@visio.org; M.H.Breuning@lumc.nl; m.kamermans@nin.knaw.nl; M.P.Mourits@amc.uva.nl; m.van.schooneveld@nin.knaw.nl; mvgenderen@bartimeus.nl; nboonstra@bartimeus.nl; P.J.Ringens@umcutrecht.nl; R.Collin@antrg.umcn.nl; R.Florijn@nin.knaw.nl; R.Roepman@antrg.umcn.nl; r.schlingemann@amc.uva.nl; r.vanhuet@ohk.umcn.nl; r.zekveld@nin.knaw.nl; R.vanLeeuwen@umcutrecht.nl; S.M.Imhof@umcutrecht.nl; s.vermeer@antrg.umcn.nl; y.dejong-hesse@vumc.nl.

Organisaties:

Blindenstichtingen en verenigingen

<i>Organisatie</i>	<i>Internet</i>	<i>contact</i>
Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid	www.anvvb.nl	secretariaat@anvvb.nl
Dr. F.P. Fischer-Stichting		fischer.stichting@hetnet.nl
Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis	http://www.swooflieringa.nl/	info@swooflieringa.nl
Gelderse Blinden Stichting	http://gelderseblinden.nl/	gelderseblinden@hetnet.nl
Henkes stichting		Prof. Dr. G. van Rij
Katholieke Stichting voor Blinden en Slechzienden		0486-471378
Stichting OOG (Ondersteuning Oogheelkunde 's-Gravenhage)		J.W.C. Pellekoorn 0174-412007
Landelijke Stichting Blinden en Slechzienden	http://www.lsbs.nl	lsbs@lsbs.nl ; blindenfonds@lsbs.nl
NVBS, Anders Bekeken		bureau@nvbs.nl redactie: tonceelen@upcmail.nl .
NVBS, Retina Belangen	www.retina-info.nl	www.retina-info.nl
Stichting MD Fonds		mdfonds@sb-belang.nl
Oogfonds Nederland	http://www.oogfonds.nl/	info@oogfonds.nl
Retina Nederland	http://www.retinaneland.org/	retinaneland@retinaneland.org
Rotterdamse Vereniging Blindenbelangen		M.G. van Ravesteyn 010-4016091
Stichting De Drie Lichten		Prof. dr. G.J. Fleuren
Stichting Blindenhulp	http://www.blindenhulp.nl/	info@blindenhulp.nl
Stichting Blinden-Penning		stblindenpenning@hetnet.nl
Stichting voor Ooglijders		Mr B. Westendorp Postbus 2888, 3000 CW Rotterdam
Nederlandse Christelijke Blinden- en slechziendenbond	<i>Nieuwe website verwacht 1-7-2011</i>	

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap	http://www.oogheekunde.org/	nog@oogheekunde.org
Stichting Nederlands Oogheelkundig Onderzoek		Prof. dr. G. van Rij Erasmus MC
Stichting tot Verbetering van het Lot der Blinden		Drs. J.A. Welling 035 - 6985711
Zintuiglijk Gehandicapten, Stichting (SZG)		willemvanoort@worldmail.nl