

Erelid: Prof.dr. P.T.V.M. de Jong

SECRETARIAAT:

Postbus 207
3940 AE Doorn

E-mail: secretariaat@anvnb.nl

Web-site: www.anvnb.nl

BESTUUR

: Voorzitter : Prof.dr. P. Ringens
Secretaris : Prof.dr. A.C. Moll
Penningmeester : Mr.K.J.A. Laheij
Lid : Dr. W.A. van den Bosch
Prof. C.B. Hoyng
Dr. N.M. Jansonius
Prof.dr. G.P.M. Luyten
Prof.dr M.P. Mourits
Prof.dr. J.R. Vingerling

JAARLIJKSE LEDENVERGADERING

Dinsdag 13 mei 2014 van 16.00 tot 16.30 uur
Locatie: NH Hotel, Jaarbeursplein te Utrecht

AGENDA

1. Opening en vaststelling van de agenda.
2. Notulen van de algemene ledenvergadering 16 mei 2013
3. Jaarverslag secretaris 2013.
4. Financieel verslag, balans en winst & verliesrekening 2013, begroting 2014, vaststelling contributie.
5. Bestuurssamenstelling.
Prof.dr. Maarten Mourits treedt statutair af als bestuurslid en is niet herkiesbaar.
6. Rondvraag.
7. Sluiting

Notulen Ledenvergadering Algemene Nederlandse Vereniging ter
Voorkoming van Blindheid.

Datum : 16 mei 2013
Tijd : 16.00 uur
Plaats : NH Hotel, Jaarbeursplein te Utrecht
Aanwezig namens
het bestuur : Prof.dr D. van Norren, Prof.dr. P.J. Ringens, Prof.dr.. N.
Jansonius, Prof.dr. C. Hoyng, Prof.dr. J. Vingerling, Prof dr. A.
Moll, Dr. W. van den Bosch, Prof.dr. M. Mourits, dhr. K. Laheij
en A.M.C. Ponds, (notulen).

1. Opening

De voorzitter opent de vergadering om 16.00 uur en heet een ieder van harte welkom.

2. Notulen ledenvergadering 2012

Goedgekeurd zonder wijzigingen.

3. Jaarverslag secretaris

Goedgekeurd, zonder aanwijzingen.

4. Jaarverslag penningmeester

In 2012 heeft de wereldeconomie zich enigszins hersteld. Het effect op de beleggingsportefeuille is dan ook zichtbaar. Echter de overheidsfinanciën en daarmee samenhangende bezuinigingen en lastenverhogingen zorgt dat de markt onzeker is. Problemen kunnen dus terugkomen in 2013. Ten opzichte van de begroting is het resultaat € 173.000 hoger uitgevallen. Dit hogere resultaat is voornamelijk te danken aan het koersresultaat van de beleggingen. De overige posten zijn redelijk binnen de begroting gebleven. Onze beleggingsadviseur is voorzichtig ten aanzien van het rendement op de beleggingsportefeuille. Enerzijds wordt een hoger rendement verwacht op het aandelen stuk, maar anderzijds is het defensieve deel, te weten de obligaties, uitgesproken duur en kent lage rendementen. Een duidelijk beeld is moeilijk aan te geven. Het beleggingsbeleid wordt hier voorzichtig op aangepast. Het rendement voor de komende jaren moet derhalve voorzichtig worden geprognoseerd.

Om te kunnen blijven voldoen aan de doelstellingen van de ANVVB is besloten om voor de komende jaren de verstrekkingen te maximeren op € 150.000 per jaar. Hiervoor is aan liquiditeiten € 450.000 gereserveerd. Op deze wijze verwachten wij het vermogen op het

juiste niveau te kunnen houden. Mochten de omstandigheden zich wijzigen dan kan het beleid worden aangepast.

5. Wijziging statuten.

In verband met de vereisten die de Algemene Wet inzake Rijksbelastingdienst stelt aan de statuten van een instelling om aangemerkt te kunnen worden als Algemeen Nut Beogende Instelling stelt het bestuur voor artikel 18 lid 2 te wijzigen en lid 3 te laten vervallen.

De voorgestelde bepaling luidt als volgt:

ONTBINDING

Artikel 18

1. Op een besluit tot ontbinding is het bepaalde in artikel 17 leden 1 en 2 van overeenkomstige toepassing.
2. In geval van ontbinding wordt een eventueel batig liquidatiesaldo besteed ten behoeve van een Algemeen Nut Beogende Instelling met een soortgelijke doelstelling als de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, aan te wijzen bij besluit van de Algemene Vergadering. Op dit besluit is het bepaalde in artikel 17 leden 1 en 2 eveneens van overeenkomstige toepassing.

Voorstel tot het verlenen machtiging aan ieder van de bestuursleden van de vereniging en aan ieder van de bij Spek & Van den Beld notarissen werkzame personen, zo tezamen en aan ieder afzonderlijk, om al datgene te verrichten, dat nodig is ter effectuering van het besluit tot statutenwijziging, waaronder begrepen het ondertekenen van de akte van statutenwijziging.

De wijziging wordt door de leden aangenomen.

6. Bestuurswisseling.

Conform het bepaalde in de statuten treedt Prof.dr. Dick van Norren af en is niet herkiesbaar. Hij draagt zijn functie in alle vertrouwen over aan Prof.dr. P.J. Ringens die door het bestuur voorgedragen wordt als voorzitter en Prof.dr. A. Moll als secretaris. Prof.dr. G. Luyten, Prof.dr. C. Hoyng en Prof.dr. N. Jansonius worden herbenoemd voor een tweede periode. Vanuit de ledenvergadering is geen bezwaar tegen deze benoemingen. Prof.dr. Ringens dankt namens het bestuur Prof. van Norren voor acht jaar heldere leiding aan de ANVVB.

7. Rondvraag.

Geen.

VERSLAG VAN DE SECRETARIS

Vanuit Uitzicht ontving de Vereniging 27 aanvragen voor financiële ondersteuning voor onderzoeksprojecten. Daarvan werden er 7 gehonoreerd door de Vereniging. In de jaarlijkse Uitzicht vergadering, waarbij een groot aantal subsidiegevers vertegenwoordigd zijn, werd de ANVVB vertegenwoordigd door voorzitter en secretaris. Op deze manier kon een aanzienlijk aantal projecten mogelijk worden gemaakt.

In 2014 komt er een eind aan het mandaat van Prof. Ringens en Prof Mourits. Prof. Ringens was vele jaren actief als secretaris. Na het aftreden van Prof van Norren vorig jaar nam hij het voorzitterschap over. Met het oog op de continuïteit en ervaring van Prof. Ringens stelde het bestuur voor ondanks de statuten zijn benoeming met een halve termijn (2 jaar) te verlengen. Tevens is besloten een kleiner bestuur te vormen. De voorkeur ging uit naar een dagelijks bestuur (voorzitter, secretaris en penningmeester) en vier leden die vanuit verschillende klinieken rouleren. Dit voorstel is met algemene stemmen aangenomen.

Het bestuur vindt het belangrijk dat de publicaties voortkomend uit de subsidie van de ANVVB kosteloos online beschikbaar worden gesteld. Dit moet een onderdeel van de toekenning worden. Per publicatie zal een maximaal bedrag beschikbaar worden gesteld.

Een van de maatschappelijke doelen van de Vereniging is het verspreiden van een informatiefolder. Deze folder wordt beschikbaar gesteld aan mensen met een visuele beperking, hun familie en begeleiders. De uitstraling van zowel de folder als de website is enigszins verouderd. De nieuwe lay-out van de folder wordt eigentijdser, beknopter en met verwijzingen naar de website. De website wordt opgefrist en alle informatie wordt eenvoudiger en sneller bereikbaar. Tevens wordt de site uitgebreid met een donatieknop.

Namens het bestuur dank ik u voor het door u in ons gestelde vertrouwen.

Prof. dr. Annette C. Moll

VERSLAG VAN DE PENNINGMEESTER

Het herstel van de economie in 2012 heeft zich in 2013 voorzichtig doorgezet. Dit herstel heeft zich voor de ANVB vertaald naar een positief effect op de beleggingsportefeuille. Wel blijft er een druk op het vastrentend deel van de portefeuille bestaan. Met onze beleggingsadviseur proberen wij hier op in te spelen. Uitgaven en inkomsten 2013 hebben zich naar het budget gedragen.

Voor 2014 blijven wij voorzichtig gezien de turbulentie in de wereld en de daarmee gepaard gaande effecten op de economie. Wij delen de visie van onze beleggingsadviseur in deze ,en zijn derhalve voorzichtig in de prognose voor de rendementen van de beleggingen , de opbrengsten hiervan beslaan immers het grootste deel van de inkomsten van de ANVB .

Voor de jaren 2012 tot en met 2014 heeft het Bestuur besloten om per jaar een verstrekingsplafond te hanteren van € 150.000 per jaar en hiervoor liquide middelen vrij te maken. Indien de resultaten daartoe aanleiding geven kan hiervan afgeweken worden. Hiermede wordt bereikt dat het vermogen op het juiste peil kan blijven. In 2014 wordt het computersysteem van de ANVB vernieuwd, investering circa € 3000.

In 2014 wordt bekeken of dit beleid voor de komende drie jaar moet worden gecontinueerd en zo ja voor welk bedrag er gereserveerd moet worden.

Mr. Kor J.A. Laheij

Balans per 31 december 2013 (2012)

	<u>31-12-2013</u>		<u>31-12-2012</u>
	€	€	€
ACTIVA			
VASTE ACTIVA			
Materiële vaste activa			
Inventaris		547	790
VLOTTENDE ACTIVA			
Vorderingen			
Belastingen	7.846		6.530
Overige vorderingen en overlopende activa	<u>28.197</u>		<u>34.597</u>
		36.043	41.127
Effecten		3.213.795	2.986.951
Liquide middelen		826.818	920.043
		<u>4.077.203</u>	<u>3.948.911</u>
PASSIVA			
Kapitaal		3.881.913	3.795.066
Kortlopende schulden			
Overige schulden en overlopende passiva		195.290	153.845
		<u>4.077.203</u>	<u>3.948.911</u>

Staat van baten en lasten over 2013 (2012)

	2013	€	2012	€
Resultaat uit effecten bezit	243.783		312.807	
Overige opbrengsten	5.846		6.101	
	249.629		318.908	
Verstrekkingskosten	-	150.000	-	158.256
		99.629		160.652
Afschrijvingen	243		243	
Kantoorkosten	14.520		11.366	
Algemene kosten	5.856		5.402	
	-	21.936	-	17.465
Som der kosten		77.693		143.187
Saldo voor financiële baten en lasten				
		9.154		18.266
Andere rentebaten en soortgelijke opbrengsten		86.847		161.453
Saldo		86.847		161.453

Begroting 2014

Uitgaven

Ondersteuning projecten	150.000
Beheer en Bestuur	20.000
Reservering diversen	26.000
Totaal	196.000

Inkomsten

Rente, dividenden	100.000
Koersresultaten	90.000
Contributies	6.000
Giften	p.m.
Totaal	196.000

GESUBSIDIEERDE PROJECTEN 2013

Dr. A.I. den Hollander, PhD, UMC St Radboud Nijmegen	€ 30.000
Prof. dr. F.P.M. Cremers, PhD, UMC St Radboud Nijmegen	€ 30.000
Prof.dr. R.O. Schlingemann, PhD, AMC, Amsterdam	€ 30.000
Dr. J. Wijnholds, PhD, NIN, Amsterdam	€ 17.000
Prof. C.C.W. Klaver, PhD, MD, Erasmus MC, Rotterdam	€ 20.000
Dr. B.J. Klevering, PhD, NIN, Amsterdam	€ 20.000
Werkgroep Tropische Oogheelkunde	€ 3.000

SAMENVATTING GESUBSIDIEERDE PROJECTEN

Dissecting the genetic causes of congenital and juvenile glaucoma by family-based exome sequencing

A.I. den Hollander, PhD, UMC St Radboud Nijmegen

Glaucoom is een van de belangrijkste oorzaken van slechtziendheid, en treft wereldwijd 70 miljoen mensen. Er bestaan een aantal vormen van glaucoom, waarvan twee vormen voorkomen bij kinderen en jong-volwassenen: primair congenitaal glaucoom (PCG) en juveniele openkamerhoek glaucoom (JOAG). Opvallend is dat de genetische oorzaken van PCG en JOAG gedeeltelijk overeen komen met primair openkamerhoek glaucoom (POAG) bij volwassenen. Onze hypothese is dat de genetische oorzaken van POAG voor een deel verklaard kunnen worden door zeldzame varianten (mutaties) in genen die PCG en JOAG veroorzaken. Dit willen we in eerste instantie onderzoeken in een pilot setting.

Het doel van dit onderzoek is om op zoek te gaan naar nieuwe genetische oorzaken van PCG en JOAG in grote families d.m.v. de nieuwste genetische technieken (exome sequencing), en om deze nieuwe genen te onderzoeken bij patiënten met POAG. We hebben reeds 25 grote consanguïne families uit Pakistan, 22 grote Nederlands families, en 800 sporadische patiënten met POAG verzameld, en zijn nog meer families en patiënten aan het verzamelen uit Saudi-Arabië, Canada, en Brazilië. Nieuwe glaucoom genen zullen in de Nederlandse populatie onderzocht worden in samenwerking met de Netherlands Glaucoma Study.

Aan de hand van de resultaten van dit onderzoek zullen we beter begrijpen welke genen ten grondslag liggen aan glaucoom, en kunnen we beter voorspellen wie een hoog risico heeft om glaucoom te ontwikkelen. Daarnaast krijgen we nieuwe inzichten in de onderliggende ziektemechanismen, en kunnen we op basis hiervan in de toekomst mogelijk nieuwe behandelingen ontwikkelen voor glaucoom.

Retinitis pigmentosa (RP) is de meest frequente erfelijke netvliesandoening met een prevalentie van 1/3.500 en naar schatting 2 miljoen aangedane personen wereldwijd. In 36 genen werden tot nu toe defecten gevonden die de oorzaak zijn van ~60% van recessieve RP, de meest voorkomende overervingsvorm. De meest gemuteerde genen dragen mutaties in ~5% van de personen met recessieve RP; de overige genen dragen mutaties in ~1% van aangedane personen.

De kennis ontbreekt nog t.a.v. ~40% van de oorzaken van RP, en de zoektocht naar deze defecten wordt steeds lastiger omdat de resterende oorzakelijke genen waarschijnlijk slechts in een beperkt aantal families gemuteerd zullen zijn. Om dit probleem te omzeilen coördineren wij een groot Europees netwerk en werken wij samen met een Pakistaanse onderzoeksgroep onder leiding van prof. R. Qamar. ~100 grote families werden verzameld met recessieve RP en aanverwante netvliesziekten. Door gebruik te maken van de technische expertise in Nijmegen konden 3 Pakistaanse promovendi in Nijmegen (M. Azam, M.I. Khan, M. Ajmal) de genetische oorzaken vinden in 35 families, hetgeen resulteerde in 13 gezamenlijke publicaties (zie pagina 11).

In de afgelopen 3 jaar werd een revolutionaire techniek ontwikkeld waarmee op een kosten-effectieve en snelle wijze, de DNA bouwstenen van alle ~22.000 menselijke genen bepaald kunnen worden. Deze methode wordt exome (exons of the whole genome) sequencing genoemd. Exome sequencing resulteert gemiddeld in ~20.000 DNA varianten per persoon, waarvan er maar één of twee oorzakelijk zijn bij erfelijke recessieve ziekten. De door ons

verzamelde Pakistaanse families zijn genetisch zeer informatief omdat zij minimaal 3 aangedane personen bevatten. Als gevolg van de bloedverwantschap van de ouders, **bepert het kritische gebied waarin de oorzakelijke mutatie zich kan bevinden tot minder dan 1% van het humane genoom**. Hierdoor is de zoektocht naar de genetische oorzaken veel gemakkelijker dan in Nederlanders met RP, die meestal geïsoleerd voorkomen. Op deze wijze vonden wij in een pilot studie van 6 Pakistaanse families, 3 nieuwe ‘recessieve RP genen’, d.w.z. *DHX38*, *SLC24A1*, en *SNRNP200*. De laatste twee waren eerder geassocieerd met respectievelijk recessieve congenitale stationaire nachtblindheid (CSNB) en dominante RP. Middels deze aanvraag voor een bescheiden 3-jarig postdoc-stipendium willen wij de vruchten plukken van het vele voorwerk door 30 additionele RP families te analyseren door gebruik te maken van deze nieuwe sequencing techniek. Door sequentie data te combineren met genetische karteringsdata, denken wij dat deze studie zal resulteren in het vinden van tenminste 8 nieuwe genen die gemuteerd zijn in personen met recessieve RP. De resultaten van dit onderzoek zullen direct toepasbaar zijn in de genetische diagnostiek in Nederland, omdat eerdere studies hebben laten zien dat **dezelfde genen mutaties dragen in Pakistaanse en Nederlandse RP patiënten**. De opsporing van nieuwe oorzaken voor RP resulteert in betere erfelijkheidsadvisering, een meer accurate prognose van het ziektebeloop, en tot het identificeren van personen met RP die in aanmerking komen voor nieuwe therapieën.

What is the role of IGF-2 in retinopathy of prematurity?

Prof. R.O. Schlingemann, PhD, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prematuren retinopathie (Engels: Retinopathy of prematurity, ROP) wordt gekenmerkt door overdadige groei van bloedvaten (angiogenese) in het netvlies bij te vroeg geboren baby's, waardoor verlittekening en loslating van het netvlies kunnen ontstaan, met levenslange blindheid als gevolg. Risicofactoren voor het ontstaan van ROP zijn prematuriteit, een laag geboortegewicht en een lage concentratie van het eiwit **insulin-like growth factor 1 (IGF-1)** in het bloed.

De ziekte wordt gekenmerkt door twee fasen. De voltooiing van het bloedvaten netwerk van het netvlies vindt pas vlak voor de à terme geboorte plaats. De bloedvaten van prematuren zijn daarom kwetsbaar voor veranderingen in onder andere zuurstofconcentraties en groeifactoren. Om te kunnen overleven moeten prematuren vaak na de geboorte zuurstof toegediend krijgen, maar een gevolg hiervan is dat de zuurstofconcentratie in het bloed veel hoger is dan in de baarmoeder. Hierdoor verdwijnt in het netvlies de normale stimulus van een lage zuurstofspanning om groeifactoren voor angiogenese te produceren. Hiernaast missen prematuren na de geboorte de toevoer van voedingsstoffen vanuit de moederkoek en het bloed van de moeder. Vooral de concentratie van de groeifactor IGF-1 in het bloed daalt sterk. De combinatie van te veel zuurstof en te weinig groeifactoren (VEGF en IGF-1) zorgt ervoor dat de netvliesvaten niet verder groeien en zelfs in regressie gaan. Dit heet de vaso-obliteratieve fase.

De tweede fase ontstaat als de zuurstoftoediening wordt beëindigd omdat het beter gaat met de baby. Door de afgenomen hoeveelheid bloedvaten in het netvlies, veroorzaakt door de vaso-obliteratieve fase, ontstaat zuurstoftekort. Het netvlies reageert hierop door excessieve hoeveelheden groeifactoren en daardoor bloedvaatjes aan te maken. Hier draagt de stijgende spiegel van IGF-1 ook aan bij. Uiteindelijk kunnen deze nieuwe bloedvaatjes littekens vormen en zo leiden tot blindheid.

Experimenteel wordt getracht met VEGF remmers de vaatgroei bij ROP te beïnvloeden, maar de timing van deze behandeling blijkt lastig, en ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd. Het is daarom van belang ook naar alternatieve wegen te zoeken om de vaatgroei bij ROP te remmen.

Om het ontstaan van ROP beter te begrijpen en remming van angiogenese bij patientjes met ROP te kunnen bewerkstelligen, wil onze groep onderzoek verrichten naar het biologische mechanisme van angiogenese bij ROP. Wij concentreren ons hierbij op de endotheelcellen die het nieuwe bloedvat leiden: de “**tip cellen**”. Deze kunnen migreren en met antenne-achtige uitsteeksels de omgeving aftasten naar groeifactoren. Recent hebben wij als eersten in de wereld uit kweken van humane embryonale endotheelcellen echte tip cellen kunnen isoleren en het volledige gen profiel van de tip cel in kaart kunnen brengen. Een van de interessantste uitkomsten van dit onderzoek was dat het eiwit **insulin-like growth factor 2 (IGF-2)** sterk verhoogd was in onze tip cel populatie. IGF-2 behoort tot dezelfde eiwitfamilie als IGF-1 en is al vaker in verband gebracht met angiogenese. Onze hypothese is dat IGF-2 ook een rol speelt in ROP, doordat het lokaal in het netvlies noodzakelijk is voor de functie en activiteit van tip cellen. Als deze hypothese juist is zou IGF-2 een nieuw doelwit kunnen zijn voor anti-angiogenese behandeling bij ROP.

Generation of a small Müller glia specific promoter by directed evolution.

J. Wijnholds, PhD, NIN, Amsterdam

Adeno-geassocieerde virale (AAV) vectoren behoren op dit moment tot de meest veelbelovende en veilige middelen om een functioneel gen in het netvlies van mensen met recessief degeneratieve oogziekte te brengen. Bijna alle erfelijk overdraagbare oogziekten ontstaan door een defect gen in het retinaal pigment epitheel, de fotoreceptoren of Müller glia cellen. AAV virale deeltjes van verschillende serotype zijn in staat om een functioneel gen te introduceren in deze celtypes. De normale verpakkingscapaciteit van het AAV genoom is 4.7 kb en meestal kan tot 4.9 kb efficiënt worden verpakt in capsides (het eiwit omhulsel rondom het viraal DNA genoom) van verschillende AAV serotypes. Helaas zijn veel oogziekte genen vrij groot (bijvoorbeeld 4.2 kb voor het volledige lengte *CRB1* cDNA) en past dit niet goed in de AAV vector omdat de benodigde regulerende sequenties (bijvoorbeeld een ubiquitaire CMV of cel-type specifieke promotor) te veel ruimte innemen. Er zijn inmiddels korte cel-type specifieke promotors (200-400 bp) ontwikkeld voor retinaal pigment epitheelcellen en staafjes en kegeltjes fotoreceptoren, maar nog niet voor Müller glia cellen. De beschikbare Müller glia cel specifieke promotoren die goed werken *in vivo* in AAV genexpressie vectoren zijn 2 tot 3 kb lang. Deze lange promotoren bevatten een korte minimale promotor van ca. 50 nucleotides met 2 tot 5 (cel-type specifieke) enhancers van elk ongeveer 10 nucleotides. Identificatie van de combinatie van relevante enhancers is in principe mogelijk te voorspellen met behulp van bioinformatica en transcriptiefactor-enhancer assays maar de praktische uitvoering is bewerkelijk en levert waarschijnlijk niet de best mogelijke promotor omdat niet alle combinatie mogelijkheden worden getest. Het doel in dit project is om gebruik te maken van humane donornetvliesen en “doelgerichte evolutie” op lange Müller glia cel specifieke promotoren, die goed werken *in vivo* in AAV vectoren, om een Müller glia specifieke promotor korter dan 200 nucleotides te ontwikkelen. Deze promotor komt dan beschikbaar voor AAV gentherapie specifiek voor expressie in Müller glia cellen (bijvoorbeeld *CRB1* en neurotrofe factor gentherapie).

Risk factors of myopia and the role of accommodation. The Generation R Study.

Prof. C.C.W. Klaver, PhD, MD, Erasmus MC, Rotterdam

Myopie (bijziendheid) behoort tot de meest voorkomende oogafwijkingen en kan in ernstige vorm grote consequenties hebben voor het oog. Personen met hoge myopie kunnen netvliesloslatingen, glaucoom en myope macula degeneratie ontwikkelen, allen aandoeningen die kunnen leiden tot blindheid. De huidige inzichten wijzen erop dat erfelijke alsmede omgevingsfactoren de ziekte veroorzaken. In een internationaal onderzoek werden 26 genen voor myopie gevonden, en het is al lang bekend dat een hoge opleiding de frequentie van myopie doet toenemen. Veel lezen is waarschijnlijk daar debet aan, maar het precieze mechanisme is onbekend.

Het Generation R kindercohort betreft 7000 kinderen die geïncludeerd zijn vanaf de zwangerschap van hun moeder. De kinderen zijn uitgebreid onderzocht op 5 jarige leeftijd en ondergingen toen ook een oogheelkundig onderzoek. Toen werd gevonden dat 1.2% van deze kinderen al myoop was. Nu zijn de kinderen 9 jaar en worden zij opnieuw onderzocht. Wij zullen een uitgebreid oogheelkundig onderzoek verrichten, waarbij we o.a. de afmetingen van het oog en de refractie (brilsterkte) zullen bepalen. Tevens zullen de kinderen vragenlijsten invullen om factoren als leesgewoonten, buitenspelen, computer spelletjes, behuizing, dieet ed te kunnen achterhalen. De kinderen hadden al bloed afgestaan voor genetisch onderzoek en wij zullen genetische factoren dmv een zgn genomscan bepalen. De 26 genen voor myopie zullen ook bepaald worden. Al deze gegevens betreffende genetische en omgevingsfactoren voor myopie geeft ons de mogelijkheid een risico-score voor myopie op te stellen. Kinderen die een hoge risico-score hebben, hebben grote kans op myopie en visa versa. Deze risico-score zullen we indelen in een hoog risico, gemiddeld risico en laag risico.

De tweede fase van het onderzoek betreft het meten van focus (accommodatie) problemen bij beginnende myopen en normalen. 50 kinderen zullen worden gelecteerd uit de hoogrisico groep en 50 uit de laagrisico groep. Van deze groepen zal telkens de helft bijziend zijn. Wij zullen een accommodatie meting uitvoeren bij deze kinderen, waarbij we met een nieuw apparaat de mate van accommodatie (focus) en de tijd die het kost om te accommoderen zullen meten. De resultaten van de metingen zullen we vergelijken in de 4 groepen, om te achterhalen of kinderen voorafgaand aan de myopie slecht accommoderen, of dat dit gebeurt als de kinderen al myoop zijn, of dat dit helemaal niet gebeurt. Wij verwachten dat onze resultaten de risico factoren voor het ontstaan van myopie in kinderen nader zullen identificeren, dat we goed vast kunnen leggen hoe het oog groeit op de kinderleeftijd en dat we kunnen achterhalen of er vroege functionele afwijkingen in accommodatie zijn bij kinderen. Dit zal het inzicht in de ontstaanswijze vergroten en hopelijk aanknopingspunten bieden voor therapie en preventie.

Rp5000db 2.0: an essential foundation for gene augmentation studies for Stargardt disease.

B.J. Klevering, PhD, NIN, Amsterdam

In de laatste twintig jaar hebben Nederlandse onderzoekers een vooraanstaande rol gespeeld in de ontdekking van nieuwe genen die gemuteerd zijn bij erfelijke netvliesaanandoeningen. De samenwerking tussen moleculair genetici en oogartsen heeft nieuwe verbanden opgeleverd tussen deze genetische defecten en deklinische beelden. Een voorbeeld is de relatie tussen de

ernst van de mutaties in het *ABCA4* gen en de bijbehorende fenotypes (Stargardt, kegel-staaf dystrofie en panretinale dystrofie), zoals beschreven werd in diverse Nijmeegse publicaties.

Drie jaar geleden hebben we het nationale 'RP5000' programma opgezet met als doel om in de komende 15 jaar alle Nederlandse patiënten met erfelijke netvliesandoeningen te analyseren met gestandaardiseerde klinische en genetische methoden. De resultaten van dit programma zullen de genetische counselling en de beoordeling en prognose van het ziekteverloop sterk verbeteren en uiteindelijk de invoering van nieuwe therapieën mogelijk maken. Alle academische en de belangrijkste niet-academische centra van Nederland maken deel uit van RP5000 (www.rp5000.nl).

Centraal in dit project staat de RP5000 database (rp5000db): een multi-centrum internet-databank waarin alle klinische data kunnen worden geregistreerd en gebruikt door RP5000 leden en niet-leden. De eerste versie (1.0) van rp5000db is nu operationeel en de RP5000 centra hebben inmiddels de data van 118 patiënten ingevoerd, waarvan 43 met de ziekte van Stargardt. Vooral patiënten die in het verleden in meerdere centra zijn onderzocht ondervinden hiervan voordeel omdat de informatie eenvoudig kan worden gedeeld. Met de ingebruikname van rp5000db zijn er natuurlijk voorstellen voor verbetering gekomen en we hopen dit jaar versie 2.0 van de database te presenteren.

De komende jaren zullen er steeds meer klinische trials gaan lopen met betrekking tot de behandeling van erfelijke netvliesandoeningen. RP5000 is een ambitieus en langlopend project dat, onder andere, de Nederlandse patiëntenpopulatie in kaart brengt en voorbereidt op toekomstige vormen van therapie. Een relatief klein gedeelte van deze aanvraag zal worden besteed aan het verbeteren van rp5000db naar versie 2.0, maar de belangrijkste focus ligt op de ziekte van Stargardt.

De ziekte van Stargardt is de meest voorkomende vorm van macula dystrofie bij jongeren en daarmee een uitstekende kandidaat voor gentherapie die op dit moment wordt ontwikkeld. Stargardt manifesteert zich gewoonlijk in de tienerjaren en uit zich in een geleidelijk verlies van de gezichtsscherpte. De progressie van de ziekte van Stargardt is traag. Om de effecten van gentherapie goed te kunnen beoordelen, hebben we betrouwbare informatie nodig omtrent het natuurlijk beloop.

We zijn van plan 150 Stargardt patiënten te includeren in rp5000db. Naast een optimale genotypering middels onze diagnostische centra, krijgen alle patiënten een volledig oogheelkundig onderzoek. Speciale aandacht wordt besteed aan het bestuderen van het natuurlijk beloop, waarvoor rp5000db uitstekend is toegerust omdat het de gegevens van meerdere centra in Nederland combineert. De snelheid van progressie kan worden afgezet tegen andere gegevens zoals het genotype, de specifieke (= netvlies) afwijkingen, de aanvangsleeftijd en het electroretinogram (ERG). Deze optimaal geanalyseerde patiënten en rp5000db zullen de kans op participatie in klinische trials voor Stargardt enorm vergroten. Daarnaast kan dit model, indien succesvol, worden toegepast op andere erfelijke netvliesandoeningen.

BIJZONDERE LEERSTOEL

Moleculaire genetica van multifactoriële oogaandoeningen (Complexe ophthalmogenetica)

Prof. dr A.A.B. Bergen, NIN, Amsterdam

1. Onderzoek

1.1. Onderzoek aan ouderdoms macula degeneratie (AMD)

Samenwerking met Rotterdamse genetische epidemiologische groepen middels gezamenlijke AMD genetische associatie studies werd uitgebreid naar een breder Europees verband [1,4]. Moleculen uit ons *in silico* AMD model, beschreven in eerdere studies, werden immunohistochemisch getest op menselijke donor-netvlies, RPE cellijnen en proefdier modellen [9,14] Er werd een zebrafish TALEN gemaakt, welke wordt gebruikt om een zebrafish knock-out model voor AMD te maken en functionele studies te verrichten (dr Gorgels, AIO dhr Kaing, ongepubliceerd).

AIO Mw Bennis onderzoekt de mogelijkheid tot retina pigment epitheel (RPE) stamceltherapie bij AMD. Zij construeerde daartoe een RPE gen expressie signatuur voor de muis (betere vergelijking mogelijk tussen mens en muis). Ook kweekte zij vanuit embryonale stamcellen RPE cellen. Komende twee jaar willen wij de transplantatie van deze RPE cellen in een proefdiermodel verwezenlijken (ongepubliceerd).

1.2. Onderzoek aan Primair Open Kamerhoek Glaucoom (POAG)

Onze onderzoekstrategie combineert genetische associatie studies en genexpressie data teneinde een *in silico* pathologie-model van POAG te construeren. Vanuit dit model kunnen gericht toekomstige functionele/therapeutische worden studies opgezet. Genetische associatie studies om nieuwe POAG genen te vinden werden verricht in (nieuwe inter-)nationale samenwerkingsverbanden [5].

Genexpressie studies werden onder andere verricht aan glaucoom relevante weefsels van menselijke donor-ogen (neuro-epithelia van ciliair lichaam, trabekel systeem) [7]. Er werd een moleculair model van POAG gemaakt [15,17,19]. AIO Mw Janssen promoveert op dit onderwerp medio september 2014.

1.3. Andere oogziekten : PXE, CSNB, MYOP, Best, RP onderzoek

Pending publicaties van het **Pseudoxanthoma elasticum (PXE)** onderzoek verschenen alsnog, nu ook richting therapie [8,13,18]. Het onderzoek naar **congenitale stationaire nachtblindheid (CSNB)** werd verder voortgezet in een klein Nederlands consortium (Simons, van Genderen (oogartsen), Kamermans, Bergen, Florijn, AIO Mieke Bijveld) [12,16]. Er werd opnieuw een nieuw CSNB ziektegen gevonden [3]. Wij droegen wederom functioneel genetische data bij aan het **genetisch myopie onderzoek (ERGO R'dam)** [11]. Er werd (mede een nationaal) fenotype-genotype onderzoek verricht voor de **ziekte van Best** [10 [17], **kegeldystrofie (RP5000)** [2] en **albinisme** [6].

2. Ontwikkeling van genetische patiëntenzorg.

De ophthalmogenetische patiëntenzorg werd uitgevoerd door Mw van Schooneveld, oogarts, en Mw dr Plomp, klinisch geneticus, en is ingebed in de afdeling Bergen. De ophthalmogenetische DNA diagnostiek groep (Dr Florijn) blijft zeer succesvol. Next Generation DNA Sequencing werd geïntroduceerd in de DNA diagnostiek

3. Onderwijs, voorlichting en overige academische activiteiten (AAB)

Een belangrijke tegenslag was dat de KNAW anno 2013 besloot het pathologisch gerichte onderzoek, en in het bijzonder, het oogheelkundig onderzoek, aan het NIN op te heffen. Dit ondanks uitstekende en onafhankelijke internationale beoordelingen van dit onderzoek. Het NIN, een samenvoeging van het voormalig Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI) en het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek (NIH) te Amsterdam, gaat verder als cognitieve-only onderzoeksinstituut. Prof Bergen is inmiddels per 1 jan jl., met het grootste gedeelte van zijn groep, en behoud van onderzoeklijnen, overgestapt naar het AMC, afdeling klinische genetica.

Prof Bergen begeleidt momenteel 3 promovendi; hield diverse lezingen voor patiënten, collega's en studenten; was mede-organisator van de ARVO-NED AIO cursussen "Ocular Development, Pathology and Stem cells" en "Emerging therapies", en mede-initiatiefnemer van de campagne "Strijders tegen Blindheid". Prof Bergen was actief in zes commissies/adviesraden/editorial boards/internationale audits cie.

DOELSTELLING (ART. 3 DER STATUTEN)

De Vereniging stelt zich ten doel: het voorkomen van blindheid en Slechtzienheid.

Zij tracht dit doel te bereiken door:

- a. het bevorderen van onderzoek naar oorzaken welke leiden tot blindheid;
- b. het bevorderen van maatregelen, ook op maatschappelijk gebied, ter voorkoming van blindheid.
- c. het verlenen van medewerking aan instellingen of personen die werkzaam zijn op het gebied van preventie van blindheid;
- d. het geven van voorlichting betreffende voorkoming van blindheid;
- e. het verlenen van medewerking aan internationale instellingen met overeenkomstige doelstellingen;
- f. het verlenen van medewerking aan onderzoeken op het gebied van de oogheelkunde, in het bijzonder oogheelkundige behandelingen, die kunnen leiden tot het voorkomen van slechtzienheid en blindheid.

TESTAMENTAIRE BESCHIKKING

Ten behoeve van diegenen die het voornemen hebben onze Vereniging bij uiterste wilsbeschikking te gedenken, delen wij mede, dat onze Vereniging is gerangschikt conform artikel 24 lid 4, Successiewet 1956. Zij bezit rechtspersoonlijkheid en is gevestigd in Amsterdam. Aldaar ingeschreven bij de Kamer van Koophandel onder nummer V 40530342.

AANMELDING VOOR LIDMAATSCHAP

Dit kan geschieden bij de secretaris: p/a Postbus 207, 3940 AE Doorn.

De hoogte van contributie kan naar eigen keuze worden bepaald met een minimum van € 12,50 per jaar. Postgirorekening: 269073. Bankrekeningnummer: ABN-AMRO te Utrecht 43.02.73.258, t.n.v. de penningmeester.