

Samenvatting dissertatie Dr. Marjolein Willemsen

Making Headway with the Molecular and Clinical Definition of Rare Genetic Disorders with Intellectual Disability

Verstandelijke beperking (VB) heeft een grote persoonlijke en maatschappelijke impact. In Nederland leven tenminste 120.000 mensen met een VB en zij hebben significant meer psychische en lichamelijke comorbiditeit. Tot voor kort bleef bij 50-70% van de mensen met een VB de oorzaak onduidelijk. Het weten van de oorzaak is van groot belang bij de counseling en de zorg voor mensen met een VB en hun familieleden. Het geeft inzicht in comorbiditeit, geassocieerde gedragsproblemen, prognose en herhalingskans, en maakt een einde aan belastende onderzoeken en niet werkzame therapieën. In plaats daarvan kan gericht ingespeeld worden op specifieke geassocieerde gezondheids- en gedragsproblemen. De grote heterogeniteit van VB gepaard gaat namelijk gepaard met een verscheidenheid aan klinische presentaties en wisselende behoeften.

De afgelopen jaren zijn de ontwikkelingen in de mogelijkheden voor genetische diagnostiek van VB in een stroomversnelling geraakt. In het onderzoek beschreven in dit proefschrift zijn de meest moderne genetische technieken in de diagnostiek van VB toegepast. Daarnaast zijn in een multidisciplinaire klinische benadering de expertises van de klinisch geneticus, de arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG) en andere medisch specialisten gebundeld. De doelen van deze studie, zoals gedefinieerd in *hoofdstuk 1.6*, omvatten 1) de identificatie van genetische oorzaken van VB bij personen met een tot dan toe onverklaarde VB, 2) het gedetailleerd beschrijven van de bijbehorende klinische kenmerken (fenotypes), 3) het vaststellen van de diagnostische mogelijkheden van het huidige genetisch diagnostisch arsenaal, en tot slot 4) de implementatie van de verworven kennis in de klinische zorgpraktijk.

Hoofdstuk 2 beschrijft de organisatie en opzet van de studie, en het onderzoekscohort. Het onderzoek vond plaats binnen het consortium "Sterker op Eigen Benen" dat een samenwerking is tussen drie instellingen voor mensen met een VB in Nederland (*Pluryn*, *Dichterbij* and *Siza*) en het Radboudumc in Nijmegen. De 253 deelnemers, voornamelijk volwassenen met een onverklaarde VB, werden binnen deze instellingen geworven. In de eerste fase van de studie zijn alle deelnemers onderzocht op onze multidisciplinaire polikliniek door een klinisch geneticus en een AVG. Aansluitend werd *op indicatie* gerichte genetische diagnostiek aangevraagd. Tevens werd bij *alle* deelnemers de standaard genetische diagnostiek verricht die momenteel routinematig wordt ingezet bij personen met VB. Ongeveer een kwart van de deelnemers zonder diagnose in de eerste studiefase werd geïncludeerd in vervolgstudies in de tweede studiefase, waarin met name onderzoek met de nieuwe onderzoekstechniek 'exoom sequencing' is toegepast.

In *hoofdstuk 3* worden zeldzame en nieuwe beelden die veroorzaakt worden door microscopische en submicroscopische chromosoomafwijkingen beschreven. In *hoofdstukken 3.1.1 en 3.1.2* worden personen met zelden eerder gerapporteerde chromosoomveranderingen beschreven. De publicaties hiervan hebben bijgedragen aan de kennis over de klinische presentatie en de betrokken gen(en). *Hoofdstukken 3.2.1 en 3.2.2* beschrijven de klinische en moleculaire kenmerken van twee *nieuwe* microdeletie syndromen, vastgesteld bij respectievelijk vier personen met een

microdeletie van chromosoom 16q24.3 (3.2.1), en vijf personen met een microdeletie van chromosoom 1p21.3 (3.2.2). Bestudering van de genen gelegen in de overlappende gebieden van deze microdeleties, bracht kandidaat-genen betrokken bij de klinische verschijnselen aan het licht. *Hoofdstuk 3.2.3* behandelt de klinische interpretatie van kopienummerveranderingen (CNVs) van het X-chromosoom, opgepikt met genomewijd submicroscopisch chromosomenonderzoek. In *hoofdstuk 4* wordt de gehele breedte aan klinische presentaties van bekende syndromen met VB, namelijk Kleefstra syndroom (4.1) en Angelman- en Rett-achtige syndromen (4.2) gedetailleerd besproken, inclusief de evolutie op volwassen leeftijd. Dit draagt belangrijk bij aan de kennis over met name het beloop op volwassen leeftijd.

Hoofdstuk 5 beschrijft de opbrengst van het recent in de diagnostiek geïntroduceerde exoom sequencing onderzoek. Dit heeft geleid tot het vaststellen van bekende en nieuwe genen betrokken bij VB, en de beschrijving van nieuwe syndromen met VB. Daarnaast werden verschillende nieuwe kandidaat-genen voor VB gevonden. *Hoofdstuk 5.1* beschrijft twee personen met een ernstige VB en aanlegstoornis van de hersenschors. Zij vertegenwoordigen een nieuw syndroom dat veroorzaakt wordt door mutaties in het gen *DYNC1H1*. In *hoofdstuk 5.2* worden de resultaten van exoom sequencing bij 100 personen met VB (en hun ouders) beschreven. Exoom sequencing leidde in deze groep bij 16% tot een zekere diagnose, waarbij het in bijna alle gevallen ging om *de novo* mutaties. Betrokkenheid van 3 nieuwe genen voor VB werd verder bevestigd door het vinden van additionele mutaties bij personen met een vergelijkbaar beeld. Ook zijn diverse nieuwe kandidaat-genen voor VB geïdentificeerd. In *hoofdstuk 5.3* worden de klinische kenmerken van personen met een mutatie in de genen *KIF4A* en *KIF5C* beschreven. Functionele studies hebben geleid tot verdere bevestiging van betrokkenheid van deze genen bij het VB.

In *hoofdstuk 6* worden de totaal resultaten van dit onderzoek beschreven. In de eerste fase werd een (waarschijnlijke) genetische diagnose vastgesteld bij 18.4%. (chromosoomafwijking in 12.4%, monogene afwijking in 4.7%, metabole stoornis in 1.3%). In de tweede studiefase leidde exoom sequencing bij personen met een sporadische of een familiale vorm van VB, die hiervoor in aanmerking kwamen, in 36.2% tot een (waarschijnlijke) diagnose. De totale opbrengst van beide studiefases komt daarmee op 54.6% (18.4% + 36.2%).

In *hoofdstuk 7.1* wordt de diagnostische opbrengst in dit studiecohort doorgetrokken naar de totale populatie van mensen met een VB om de enorme potentie van de huidige, zich snel ontwikkelende mogelijkheden voor genetische diagnostiek en de impact hiervan te illustreren. Dit onderzoek voorspelt dat, door de toepassing van het huidig beschikbare genetisch diagnostisch arsenaal het percentage verklaarde VB, dat voorheen rond de 50% lag, kan oplopen tot meer dan 75%. Daarnaast wordt in *hoofdstuk 7 (7.2-7.5)* het blijvende belang van gedetailleerde fenotypering uitgebreid toegelicht, hoewel er een verschuiving wordt voorzien van een "fenotype eerst" naar een "genotype eerst" benadering, hetgeen mogelijk grote voordelen voor personen met een VB heeft. Daarnaast wordt in *hoofdstuk 7.5* de implementatie van deze onderzoeksresultaten in de klinische praktijk aan de hand van onze *polikliniek Zeldzaam* geïllustreerd. Tot slot wordt in *hoofdstuk 7.6* vooruit gekeken naar toekomstige ontwikkelingen, zoals de ontwikkeling van therapeutische interventies voor VB die ingrijpen op gemeenschappelijke onderliggende pathways betrokken bij VB.