UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Ophthalmo-genomics : met het oog op genetische verschillen

Bergen, A.A.B.

Publication date

2006

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Bergen, A. A. B. (2006). *Ophthalmo-genomics : met het oog op genetische verschillen*. (Oratiereeks). Vossiuspers.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Ophthalmogenomics

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Nauta & Haagen, Oss
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 419 9
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j0 het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Ophthalmo-genomics

Met het oog op genetische verschillen

Rede

uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar Genetica van Multifactoriële Oogaandoeningen
aan de Universiteit van Amsterdam
op 23 september 2005

door

Arthur Bergen

VOSSIUSPERS UVA

*Geachte Rector Magnificus,
Geachte mijnheer de Vice-decaan en
overige leden van de raad van het bestuur van het AMC en
de medische faculteit van de Universiteit van Amsterdam
Geachte Leden van het Bestuur van de
Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid,
Geachte leden van het Curatorium,
Geachte vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen,
Zeer gewaardeerde collega's, vrienden en familie,*

Anders dan u misschien gewend bent, wil ik u niet aan het *eind*, maar aan het *begin* van mijn betoog iets vertellen over mijn gezin. Mijn vrouw Carin en ik hebben drie kinderen: een oudste zoon, Timo, nu zes jaar, en een tweeling, Eva en Rune, nu elf maanden. Eva en Rune zijn een twee-eiige tweeling en genetisch dus niet identiek. Een-eiige tweelingen ontstaan uit één eicel en één zaadcel, en zijn genetisch precies hetzelfde. Ook uiterlijk lijken een-eiige tweelingen vaak zeer sterk op elkaar.

Eva en Rune zijn een twee-eiige tweeling omdat ze ontstaan zijn uit twee eicellen en zaadcellen. Ze zijn eigenlijk gewoon broer en zus, die toevallig op hetzelfde moment zijn geboren. Eva en Rune hebben, net zoals hun oudere broer Timo, ieder een unieke combinatie van erfelijke eigenschappen van hun ouders gekregen, en dat is goed te zien! Niet alleen zijn Eva en Rune van een verschillend geslacht, ook zijn ze qua karakter en andere lichamelijke kenmerken nu al volstrekt verschillend. Laten we eens naar de ogen van Timo, Eva en Rune en hun ouders kijken...

Het oog

Teneinde goed naar die ogen te kunnen kijken, moeten we echter eerst iets meer weten van het oog in het algemeen: Wat kunnen we allemaal precies aan een oog zien?

Het oog is een fascinerend orgaan. Zonder enige moeite en onwillekeurig kunt u met het oog op tientallen meters én op enkele centimeters afstand scherp zien. Aan de voorkant van het oog zien we het wit van de *sclera*, de meestal gekleurde iris en het zwarte rondje, de pupil. Het gehele oog heeft de grootte van een flinke knikker, maar is toch veel geavanceerder dan de meest moderne robots met soortgelijke functies.

Aan de buitenkant kent het oog tenminste veertig soorten spieren, zenuwen en bloedvaten om alle functies, zoals knipperen met de ogen, gecoördineerd bewegen met de ogen, scherp zien, et cetera, te kunnen uitvoeren. Eén enkel defect in deze weefsels leidt onmiddellijk tot vermindering van het gezichtsvermogen.

Indien we een dwarsdoorsnede van het oog bekijken dan zien we aan de buitenkant eerst de *cornea*, die ook wel eens oneerbiedig 'het stofkapje van het oog' wordt genoemd, en de gekleurde iris. De spieren van de iris regelen hoeveel licht er in het oog valt: valt er minder licht op het oog dan wordt de pupil groter, valt er meer licht op het oog dan wordt de pupil kleiner.

Als licht op het oog valt, dan valt het dus eerst op de buitenkant, de *cornea*. Vervolgens passeert het de voorste oogkamer, de lens en het glasachtig lichaam. Ten slotte valt het licht op een zenuwlaag achter in het oog, dat ook wel netvlies of *retina* genoemd. Het netvlies bestaat uit verschillende soorten zenuwen. De bekendste zenuwsoorten van het netvlies zijn ongetwijfeld de kegeltjes en staafjes. Het menselijke netvlies bevat meer dan zes miljoen kegeltjes en 115 miljoen staafjes. De kegeltjes bevinden zich voornamelijk op één plek van een paar vierkante millimeter in het netvlies, in de zogenaamde *macula* of gele vlek. Het licht wordt gefocusseerd op de gele vlek zodat we overdag afbeeldingen scherp kunnen waarnemen. 's Avonds en 's nachts in het donker gebruiken we voornamelijk de staafjes. De staafjes bevinden zich vooral in de periferie van het netvlies. De staafjes en kegeltjes steken met de punt in een cellaag waar wij in Amsterdam veel onderzoek naar doen: het *retina pigment epitheel*. Licht wordt door de kegeltjes en staafjes van het netvlies omgezet in elektrische en neuro-chemische signalen. Die signalen gaan via de optische zenuw naar de hersenen. De visuele zenuwbanen van beide ogen

lopen door de hersenen en kruisen elkaar bij het *optische chiasma*, om vervolgens te worden geleid naar hersendelen in de achterkant van het hoofd: de zogeheten *visuele cortex*.

Overerving van oogkenmerken in de familie

Even terug naar de ogen van Timo, Eva, Rune en hun ouders. Op het eerste gezicht lijken die ogen sterk op elkaar. Als men goed observeert, zijn er echter wel degelijk overeenkomsten en verschillen.

Om een goede vergelijking te kunnen maken moet natuurlijk wel naar de ogen op dezelfde leeftijd worden gekeken. De ogen van vader en moeder zijn al vaak gebruikt en verouderd, waarschijnlijk door (te) vaak in studieboeken te neuzen; de ogen van Eva en Rune zijn nog in ontwikkeling. Van mijn vrouw en ik op jeugdige leeftijd zijn alleen nog wat vage zwart-witfoto's beschikbaar. Bij familie-onderzoek komt het wel vaker voor dat betrouwbare oude data schaars zijn, waardoor vergelijkend onderzoek moeilijk, zo niet onmogelijk is. Ik kom daar later nog op terug.

Iedereen kan dus zelf makkelijk de buitenkant van ogen bekijken en vergelijken. De ogen van Timo en Rune hebben de blauwgroene kleur en de oogvorm van die van hun moeder. De ogen van Eva hebben de grijsblauwe kleur en de wat rondere vorm van die van haar vader. Alledrie de kinderen hebben relatief grote ogen, net zoals hun moeder.

Het is relatief eenvoudig om naar de vorm, grootte en kleur van de ogen te kijken. Een oogarts kan bepalen of de ogen goed of slecht functioneren, of, met een lampje door de pupil in het oog kijken. Zo kan aan de binnenkant verschillen of overeenkomsten tussen beide ogen worden bekeken. De oogarts stelt dan bijvoorbeeld vast of het kleurenzien normaal is, of hij of zij onderzoekt of er afwijkingen te zien zijn aan de gele vlek. De erfelijkheidsdeskundige, of geneticus, gaat nog een stapje verder en neemt wat bloed af om in het laboratorium naar erfelijke eigenschappen op de chromosomen en het DNA te kijken. Het zal u niet verbazen dat ook de chromosomen en het DNA van Timo, Eva en Rune verschillen en overeenkomsten laten zien die afkomstig zijn van hun vader en moeder. Timo en Rune hebben *die* combinatie van stukjes DNA van hun vader en moeder gekregen die bepalen dat zij 'de ogen van hun moeder' hebben. Eva, daarentegen, heeft een

andere combinatie van stukjes DNA gekregen die bepaalt dat zij ‘de ogen van haar vader’ heeft.

Overerving van genetische oogziekten: koppeling

De wetmatigheden die opgaan voor normale erfelijke kenmerken, gelden ook voor datgene wat wij afwijkende erfelijke kenmerken, ofwel erfelijke ziekten, noemen. In feite kan men dus een erfelijke oogziekte óók als een, weliswaar zeer vervelende, eigenschap beschouwen, die doorgegeven wordt van ouder aan kind.

Als voorbeeld nemen we hier de voorouders van een willekeurige familie. De overgrootvader heeft een erfelijke oogziekte. Omdat erfelijke eigenschappen vastliggen in de chromosomen en het DNA, moet er dus ergens op het DNA van de overgrootvader een erfelijke ‘eigenschap’ liggen die bepaalt dat hij ziek is. Laten wij dat stukje chromosoom of DNA ‘G’ noemen, en in de stamboom verder volgen. De overgrootvader geeft dit stukje DNA door aan een aantal van zijn kinderen; deze krijgen vervolgens ook de betreffende oogziekte. Uiteraard kunnen deze zieke kinderen wederom hetzelfde stukje DNA aan hun kinderen doorgeven. Bij dit overervingpatroon worden ook deze kleinkinderen ziek. Op hun beurt geven de zieke kleinkinderen zowel het stukje DNA, wat we ‘G’ hadden genoemd, als de ziekte door aan een aantal van hun kinderen, enzovoort en zo verder. We zien in dit voorbeeld dus dat alle zieke personen in de stamboom het stukje DNA hebben dat we ‘G’ hadden genoemd. Het gezonde nageslacht heeft uiteraard ook steeds een soortgelijk stukje DNA gekregen, dat echter net even anders is. We noemen dit laatste stukje DNA hier ‘A’.

Het wetenschappelijk onderzoek naar stukjes DNA die binnen families samen met een ziekte overerven, is een voorbeeld van een koppelingsonderzoek, of, met een moeilijker woord: *linkage analyse*. In de voorbeeldfamilie zagen we dat er een volledige koppeling bestaat tussen het ziektebeeld en een stukje DNA ‘A’. Met deze koppelingsmethode heeft mijn onderzoeksgroep in het verleden tientallen stukjes DNA en genen gevonden die betrokken zijn bij (of: gekoppeld zijn aan) relatief zeldzame erfelijke oogafwijkingen.

Genetisch bepaalde oogafwijkingen: associatie

Genetisch onderzoek kan niet alleen worden toegepast in kleine familiestambomen, maar ook in grotere families; of in zeer grote families; of zelfs in zulke grote families dat de telgen van de jongste generatie niet meer van elkaar weten dat ze überhaupt familie van elkaar zijn. Die jongste generatie kan dus bijvoorbeeld een deel van de Nederlandse bevolking zijn. Toch gaat daarbij nog steeds hetzelfde principe op als bij kleinere families: we kunnen bij alle personen van die jongste generatie (een deel van de Nederlandse bevolking) een heel klein stukje DNA terugvinden dat uiteindelijk afkomstig is van een verre voorouder. Als we een ziekte bestuderen in de bevolking is het mogelijk dat alle zieke personen eenzelfde stukje DNA hebben dat afkomstig is van een verre voorouder. Dat stukje DNA noemen we nu even 'C'. Alle gezonde personen hebben echter natuurlijk ook weer een soortgelijk stukje DNA gekregen dat we nu 'T' noemen. Een dergelijk onderzoek naar genetische verschillen in een deel van de zieke en gezonde bevolking is een voorbeeld van een genetische associatiestudie. We onderzoeken daarbij in een bevolkingsgroep niet alleen welke, maar ook hoe vaak verschillen en overeenkomsten in het DNA voorkomen tussen groepen zieke en gezonde mensen. Deze methode past mijn onderzoeksgroep in het bijzonder toe bij het vinden van genetische risicofactoren voor zeer ingewikkelde en veelvoorkomende oogziekten.

Ik heb aan het begin van deze rede uitgelegd dat er een verband bestaat tussen de erfelijke eigenschappen die vastliggen op de chromosomen en het DNA, en erfelijke eigenschappen die je direct kunt zien of meten, zoals de vorm, de kleur, het functioneren of zelfs ziekte van de ogen. Voor het onderzoeken van dit verband bestaan verschillende methoden, zoals koppelingsanalyse in families of associatie studies in bevolkingsgroepen. Dit verband wordt vaak onderzocht in mijn vakgebied, *de ophthalmogenetica*.

Van ophthalmogenetica naar ophthalmo-genomics

Mijn vakgebied beslaat de overlap tussen de genetica, de erfelijkheidsleer, en de oogheelkunde. Het is een fascinerend vak. Het oog is een ingewikkeld en boeiend orgaan met een groot klinische, wetenschappelijk, maatschappelijke en emotionele

ARTHUR BERGEN

betekenis. Alleen al in de ‘Dikke van Dale’ vond ik maar liefst meer dan 100 zegswijzen met betrekking tot het oog waaruit dit blijkt: ongetwijfeld herkent u uitspraken als ‘oog om oog, tand om tand’, ‘een oogje op iemand hebben’ of ‘uit het oog uit het hart’.

De genetica is, zo mogelijk, van nog veel groter wetenschappelijk, klinisch en maatschappelijk belang. Het is u vast niet ontgaan dat de media bol staan van nieuwe ontdekkingen op het gebied van de genetica, met als recent hoogtepunt het feit dat genetici de basisvolgorde van het DNA van de mens, de muis, de rat, de hond en de chimpansee in kaart hebben gebracht.

Genomics wil hier zeggen: het op grote schaal bestuderen van alle erfelijke eigenschappen en erfelijke verschillen die voorkomen bij ieder individu. Zoals gezegd liggen genetische verschillen ten grondslag aan allerlei aangeboren eigenschappen, maar ook aan veel ziekten. Daarom leidt het werk in mijn vakgebied tot verbeterde voorlichting en familieplanning in families met een verhoogd risico op erfelijke oogaandoeningen, tot de preventie van blindheid en het ontwikkelen van therapeutische mogelijkheden voor de toekomst.

De oudste verwijzing naar mijn vakgebied vond ik in het *Corpus Hippocraticum* uit de vijfde eeuw voor Christus. Hoewel Hippocrates blijk gaf niets af te weten van erfelijkheid, merkte hij wel op dat ouders met blauwe ogen vaak kinderen met blauwe ogen kregen. Inmiddels weten we dat de erfelijkheid van oogkleur complex is, en dat verschillende genen bij de overerving hiervan betrokken zijn. Nadien zijn er uit de Oudheid nog verschillende verwijzingen naar erfelijke oogafwijkingen te vinden. Plinius, een Romeinse schrijver en wetenschapper uit de eerste eeuw na Christus, beschreef een oogafwijking in de Lepidé-familie. Zijn tijdgenoot, de Griekse filosoof Plutarchos, beschreef voor het eerst een, wellicht, erfelijke vorm van ouderdomsblindheid bij de afstammelingen van Isaac en Jacob: de Timoléon-familie uit Corinthië.

Indertijd veronderstelde men dat de mens geschapen was door een of meer goden. Men geloofde tot laat in de negentiende eeuw in het erfelijk worden van eigenschappen die tijdens het leven werden verkregen. Zo zouden bijvoorbeeld giraffen zich hebben ontwikkeld uit voorouders die, generatie op generatie, hun nek steeds meer moesten uitrekken om aan eten te komen.

Darwin en Mendel

In 1859 was Charles Darwin de eerste die in zijn boek *On the origin of species by means of natural selection* stelde dat natuurlijke selectiedruk op erfelijke eigenschappen van een soort, een verklaring zou kunnen zijn van het evolutieproces. In de strijd om het bestaan zijn het de sterksten die overleven. De sterksten zijn die organismen die zich het beste aan hun omgeving kunnen aanpassen. De sterksten zijn eveneens voornamelijk de ouders van een nieuwe generatie en geven binnen de soort juist hun genen en kenmerken door.

Darwin vond overigens het moeilijkste punt uit zijn eigen evolutietheorie dat een zo perfect orgaan als het oog gevormd zou kunnen zijn door geleidelijke evolutionaire veranderingen. In een brief van 3 april 1860 aan Dr. Grey, een beroemd botanist en tijdgenoot, schreef hij: 'Het oog bezorgt mij koude rillingen'.

In het recente debat over 'evolutie versus intelligent design', gebruiken de anti-darwinisten nog steeds de perfectie van het oog om te 'bewijzen' dat darwiniaanse evolutie niet zou kunnen hebben bestaan. De moderne evolutietheorie leert ons echter dat evolutionaire ontwikkelingen soms geleidelijk, soms schoksgewijs verlopen. De ontwikkeling van het volledige oog kan zo'n schoksgewijze ontwikkeling geweest zijn.

De Oostenrijkse monnik Gregor Mendel was de eerste die, halverwege de negentiende eeuw, de systematische wetmatigheden in de overerving van genetische kenmerken ontdekte. Na het kruisen van verschillende variëteiten van erwtenplanten in zijn kloostertuin zag hij dat elke plant van de eerste generatie eigenschappen van één van de ouderplanten had. Hij noemde de eigenschap die in de eerstvolgende generatie ook tot uiting kwam 'dominant' en de alternatieve eigenschap 'recessief'.

Waardenburg en Delleman: nationaal archief genetische oogziekten

De Nederlandse oogarts Waardenburg paste aan het begin van de vorige eeuw die nieuwe genetische wetten van Mendel voor het eerst toe in de oogheelkunde. Hij beschreef in meer dan 250 publicaties uiteenlopende vormen van erfelijke blind-

ARTHUR BERGEN

en slechtziendheid in Nederlandse families. Daarbij kwamen ziekten aan de orde als *oculair albinisme*, *retinitis pigmentosa* (kokerzien), *macula degeneratie* (degeneratie van de gele vlek), *de ziekte van Norrie*, *pseudoxanthoma elasticum*, *Nance Horan syndroom*, en uiteraard het door hem voor het eerst beschreven *Waardenburg syndroom*.

Ook genetisch meer complexe ziektebeelden, zoals *glaucoom* en *macula degeneratie*, hadden echter zijn belangstelling. Waardenburgs onderzoek is een inspiratie geweest voor vele andere bekende oogartsen en genetici na hem, waardoor wij in Nederland nog steeds beschikken over een schat aan onderzoeksdata en materiaal voor het bestuderen van genetisch bepaalde oogafwijkingen. Het grootste archief van deze wetenschappelijke data en materialen in Nederland werd vanaf 1965 aangelegd door professor Delleman en ligt opgeslagen op het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut in Amsterdam. Zoals ik al in mijn inleiding aangaf: betrouwbare gegevens over onze voorouders zijn zeer schaars en dat geldt zeker voor betrouwbare klinische gegevens.

Het archief van Delleman bevat inmiddels klinische data van ongeveer 22.000 patiënten met erfelijke oogziekten, die tot ongeveer 9000 families behoren. Verder bevat dit archief nog 60.000 oog- of fundusfoto's, 8000 DNA- en 1000 serummonsters voor verder onderzoek, en ten minste 2000 DNA/gentyperingen. Deze collectie is een van de grootste in de wereld en is van grote wetenschappelijke, klinische en maatschappelijke waarde, nu en in de toekomst. De gegevens uit dit register zijn ook essentieel geweest voor een groot deel van mijn eigen DNA-onderzoek in het recente verleden.

De ontdekking dat chromosomen de dragers zijn van erfelijke eigenschappen, de ontdekking van de structuur van het DNA en de introductie van recombinant DNA-technologie hebben het onderzoek naar, en de diagnostiek van erfelijke oogziekten in een stroomversnelling gebracht. Het is een stroomversnelling waar we, anno 2005, nog middenin zitten en die zich recentelijk heeft uitgebreid naar de genetica van complexe ziekten van het oog, zoals *macula degeneratie* en *glaucoom*.

Genetische verschillen

Hoe komen wij toch aan die genetische verschillen en dus aan die erfelijke oogziekten? Om dat te begrijpen is het van belang eerst iets meer te weten over cellen, chromosomen en het DNA.

Het menselijk lichaam kent één miljoen maal 100 miljoen cellen. In elke menselijke cel komen 23 chromosomenparen voor. Alle chromosomen tezamen worden ook wel 'het genoom' genoemd. Als we al die chromosomen in één cel als dominostenen aan elkaar leggen en uitrollen, ontstaat een DNA-draad van ongeveer zes miljard bouwstenen. De DNA-draad wordt gevormd uit vier soorten DNA bouwstenen: A, C, G, T. Deze vier bouwstenen komen in allerlei combinaties na elkaar voor. Sommige bouwsteen volgorden vormen betekenisvolle codes, de we 'genen' noemen. In de menselijke DNA-draad komen 30.000 tot 40.000 genen voor. Andere bouwsteenvolgordes lijken nonsens te bevatten.

De basisvolgorde van alle bouwstenen van de DNA-draad is bij alle mensen gelijk, maar er zijn zeker ook vele verschillen in volgorde te vinden. Het DNA van twee willekeurige personen in deze zaal is voor ongeveer 99,9% precies hetzelfde; slechts 0,1% van de bouwstenen van het DNA is verschillend. Tussen u en uw buurman in deze zaal is zo'n 1 op de 1500 bouwstenen van het DNA verschillend, de rest is hetzelfde.

Recombinatie en mutatie

Hoe komen wij aan die genetische verschillen? De belangrijkste mechanismen voor het ontstaan van erfelijke verschillen zijn: recombinatie en mutatie. Recombinatie betekent uitwisseling van DNA tussen chromosomenparen van de vader en moeder, zodat er bij de volgende generatie een nieuwe unieke combinatie van erfelijke eigenschappen ontstaat.

Mutatie betekent dat er een fout of foutje optreedt bij het maken van een kopie van het DNA voor de volgende generatie. Gemiddeld treden er bij de doorgifte van het DNA van ouder naar kind ten minste 175 nieuwe foutjes op. Een dergelijk foutje verandert in vele gevallen maar één enkele bouwsteen van het DNA en wordt vervolgens weer doorgegeven op de volgende kopie van een kopie. Deze veranderde bouwsteen erft dus vervolgens over van generatie op generatie. De

ARTHUR BERGEN

meeste van deze foutjes zijn gelukkig relatief onschuldig en hebben geen ziekte tot gevolg. Sommige foutjes leiden echter wel degelijk tot ziekte, of tot een vergroting van de bevattelijkheid voor ziekte.

Hoe verdwijnen genetische verschillen? Dit gebeurt bijvoorbeeld als individuen sterven zonder zich voort te planten, of als personen emigreren uit een bevolkingsgroep.

Monogene en multifactoriële ziekten

Soms is één zeldzame verandering in één bouwsteen van één gen in het DNA voldoende om een erfelijke ziekte in de familie te veroorzaken. Het gaat daarbij vaak om een behoorlijk ernstige fout in het DNA. We noemen dergelijke ziekten 'monogene ziekten'. Monogene ziekten zijn ziekten die vaak in duidelijke mendeliaanse patronen in families overerven. Een voorbeeld hiervan is de oogziekte *retinitis pigmentosa*.

Daarnaast kennen we ziekten waarbij vaak minder ernstige foutjes in meer dan één DNA-bouwsteen betrokken zijn. Deze ziekten heten 'complex' of 'multifactorieel'. In dit geval zorgt een foutje in een bouwsteen van het DNA ervoor dat het risico op het krijgen van een ziekte verhoogd wordt. Een opeenstapeling van verschillende minder ernstige foutjes in de bouwstenen van het DNA verhoogt daarbij de bevattelijkheid voor de ziekte.

Een complicerende factor is dat, bij het ontstaan van multifactoriële ziekten, omgevingsfactoren, zoals roken of dieet, ook een rol spelen. Met andere woorden: een opeenstapeling van risicofactoren in combinatie met de genetisch bepaalde bevattelijkheid zorgt ervoor dat de betreffende ziekte bij een individu ook daadwerkelijk ontstaat. Voorbeelden van multifactoriële oogziekten zijn *ouderdoms-maculadegeneratie* en *glaucoom*.

Samenvattend: er is bij monogene ziekten dus steeds sprake van één enkele oorzakelijke fout in bouwstenen van één gen in het DNA. Er is weinig invloed van omgevingsfactoren. Bij multifactoriële of complexe ziekten is er sprake van meerdere risicoverhogende genen en verschillende omgevingsfactoren. In de praktijk is het zo dat er vele ziekten tussen deze twee categorieën invallen, zodat er sprake is

OPHTHALMO-GENOMICS

van een continu spectrum van ziekten tussen de twee uiterste categorieën: mono-geen en multifactorieel.

Retinitis pigmentosa

Nederland kent ongeveer 50.000 blinden en slechtzienden ten gevolge van monogenetische afwijkingen. We kennen momenteel ongeveer honderd ziektegenen die betrokken zijn bij monogene oogafwijkingen. De verwachting is dat ten minste honderd á tweehonderd ziektegenen nog ontdekt zullen worden.

Ongeveer de helft van de patiënten met een monogene oogafwijking heeft een vorm van *retinitis pigmentosa* of een vroege vorm van *maculadegeneratie*. *Retinitis pigmentosa* wordt, zoals gezegd, in de volksmond ook wel 'kokerzien' genoemd. De ziekte wordt verder gekenmerkt door nachtblindheid, pigmentveranderingen in het netvlies en gereduceerde signalen op een electroretinogram. Het betreft hier een relatief kleine groep patiënten, maar wel bestaand uit relatief veel kinderen en jongvolwassenen, met een veelal ernstige handicap.

Preventie en therapie van *retinitis pigmentosa* is, of wordt, mede afhankelijk van de kennis van het onderliggende DNA-defect. Sommige patiëntengroepen met een bepaald gendefect kunnen baat hebben bij eenvoudige preventieve maatregelen, zoals het dragen van een zonnebril of het nemen van dieetpreparaten. Andere, waarschijnlijk grotere aantallen patiënten, zullen in de toekomst afhankelijk zijn van ingewikkelde behandelingsmethoden, zoals gentherapie.

Macula degeneratie

Naast monogene oogafwijkingen, zoals *retinitis pigmentosa*, zijn er ook multifactoriële of complexe oogafwijkingen. Ter herinnering: deze ziekten zijn deels genetisch, en worden deels veroorzaakt door omgevingsfactoren. De belangrijkste is de *leeftijdsgelaten maculadegeneratie*, hier afgekort tot AMD.

AMD is een ziekte van de gele vlek die 4% van de bevolking boven de 60 jaar treft. AMD ontstaat wanneer de kegeltjes in de macula afsterven, waarmee men overdag normaal gesproken scherp kan zien. De ziekte leidt dan ook vooral tot uitval van het centrale gezichtsveld. Bij een grote groep ouderen tast deze ziekte

ARTHUR BERGEN

dus de kwaliteit van leven ernstig aan omdat maculadegeneratie leidt tot problemen bij bezigheden als lezen, tv-kijken, autorijden, borduren, et cetera. Momenteel bestaat er nog geen geneesmiddel of blijvend effectieve behandeling voor AMD.

Anno 2005 kennen we een handjevol omgevingsfactoren en genen die het risico op het krijgen van AMD vergroten. De belangrijkste risicofactoren zijn leeftijd, roken en dieet. Als u dus nu nog steeds zou roken, is het ook in dit kader van belang daar onmiddellijk mee te stoppen. Er zijn een vijftal genetische risicofactoren voor AMD bekend, waarvan de belangrijkste de zogeheten APOE- en CFH-genen zijn. Zeer recent werd bekend dat 50% van het totale genetische risico op AMD verklaard kan worden door het optreden van één enkele DNA-bouwsteenverandering in het complement factor H-gen (CFH-gen). Daaruit kunnen wij concluderen dat de aanleg voor een immunologische respons op een ontsteking in het netvlies een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van AMD. Het manipuleren van het complementsysteem in het netvlies met behulp van geneesmiddelen of gentherapie lijkt daarmee een van de meest veelbelovende experimentele therapieën voor AMD te kunnen worden.

Glaucoom

Een andere belangrijke multifactoriële oogziekte is glaucoom, dat bij ongeveer 1% van de bevolking voorkomt. Glaucoom is veelal een sluipende en heel geleidelijke ziekte van de oogzenuw, die heel langzaam afsterft. Patiënten gaan vaak pas naar de oogarts als er onomkeerbare schade aan het netvlies is opgetreden. Bekende risicofactoren van glaucoom zijn onder andere verhoogde oogdruk, bijziendheid en het vóórkomen van de ziekte in de familie. De behandeling van glaucoom richt zich op het verlagen van de oogdruk door middel van een scala medicamenten, laserbehandeling of operatie, waardoor het ziekteproces kan worden vertraagd.

De genetica van glaucoom is complex en niet zelden zijn er binnen één familie meerdere ziektegenen bij glaucoom betrokken. We kennen momenteel nog slechts vier genen die betrokken zijn bij het ontstaan van de meest frequente vorm van glaucoom: primair open kamerhoekglaucoom. Desondanks zal het verder in kaart brengen van de ziektegenen voor glaucoom leiden tot, enerzijds, eerdere vroegdiagnostiek en, anderzijds, tot effectievere toepassing van medicamenten.

OPHTHALMO-GENOMICS

Presymptomatische DNA-diagnostiek zal leiden tot een vroegere behandeling van glaucoom. Dit kan leiden tot het voorkómen of uitstellen van netvliesschade bij personen met een hoog risico op het krijgen van glaucoom. Daar glaucoom vaak pas op latere leeftijd ontstaat, zal dat betekenen dat deze ziekte zich in een substantiële groep patiënten in de toekomst niet of nauwelijks meer hoeft te manifesteren.

DNA-onderzoek zal eveneens leiden tot een betere typering van allerlei soorten glaucoom. Waarom sommige glaucoom patiënten wel gevoelig zijn voor het ene geneesmiddel, maar niet voor het andere medicament zal in de nabije toekomst duidelijk worden dan wel voorspelbaar zijn, afhankelijk van het DNA-profiel van de individuele patiënt.

Prioriteiten en ontwikkelingen in onderzoek en patiëntenzorg

Dan ben ik nu op het punt gekomen om eens te kijken naar de toekomstige prioriteiten van mijn onderzoeksprogramma en naar de ontwikkeling van de ophthalmologische patiëntenzorg. Deze prioriteiten zijn als volgt:

1. Het ontdekken van nieuwe genen betrokken bij complexe oogandoeningen, in het bijzonder ouderdoms-maculadegeneratie en glaucoom.
2. Functionele genetica van monogene oogafwijkingen voorzover die van belang zijn voor multifactoriële oogandoeningen.
3. Verder stimuleren van DNA-diagnostiek en (experimenteel)therapeutische mogelijkheden, zoals gentherapie.

Deze prioriteiten gaan hand in hand met een aantal huidige en nieuwe ontwikkelingen in de genetica en de oogheelkunde, die inmiddels ook gestalte hebben gekregen in mijn eigen onderzoeksgroep. Een aantal van die ontwikkelingen wil ik hier benadrukken.

Ad 1) Wat betreft het ontdekken van nieuwe genen betrokken bij complexe oogandoeningen het volgende: Momenteel kennen wij slechts een handjevol ziektegenen die betrokken zijn bij complexe oogafwijkingen. Door de ontwikkeling van steeds grootschaliger DNA-analysetechnieken en het toepassen van nieuwe metho-

ARTHUR BERGEN

den wordt het identificeren van nieuwe ziektegenen echter steeds minder moeilijk. Ik verwacht vooral dat de komende jaren de kennis omtrent de genen die een rol spelen bij de *complex*e netvliesziekten enorm zal toenemen.

Mijn onderzoeksgroep levert daaraan een bijdrage door het uitvoeren van genetische associatiestudies bij een groep van meer dan duizend AMD-patiënten en gematchte gezonde controlepersonen, die inmiddels verzameld zijn door prof.dr Paulus de Jong en dr. Caroline Klaver, beide oogarts.

Ad 2) Wat betreft de functionele genetica van monogene oogafwijkingen het volgende: we weten tegenwoordig niet alleen steeds beter welke genen betrokken zijn bij genetisch bepaalde oogziekten, maar ook steeds beter wat die genen precies doen en hoe ze samenwerken in netwerken. Grootchalige analyses van vele genen tegelijk kunnen worden uitgevoerd met zogenaamde ‘DNA-chips’. DNA-chips zijn vergelijkbaar met computerchips, alleen bevat de chip geen elektrische schakelingen, maar honderden druppeltjes DNA. Diverse onderzoekers in mijn groep gebruiken deze technologie om de moleculaire oorzaken van netvliesziekten te achterhalen.

Een andere *bottleneck* in het onderzoek naar erfelijke netvliesafwijkingen bij de mens was tot op heden het ontbreken van geschikte diermodellen. Geschikte diermodellen wil hier zeggen: dieren, voornamelijk muizen, met een soortgelijk foutje in het DNA zoals dat bij mensen voorkomt en met een soortgelijke ziekte. Zo hebben wij bijvoorbeeld een muizendiermodel gemaakt voor de ziekte *pseudoxanthoma elasticum* (PXE). PXE is een aandoening van het bindweefsel in het oog, de huid en het bloedvatensysteem. Deze PXE-muizen staan momenteel op bepaalde mineralendiëten, die in theorie de aanvang en het verloop van de ziekte kunnen beïnvloeden. Deze diëten zouden later ook door patiënten gevolgd kunnen worden.

Door nieuwe technieken neemt de beschikbaarheid van nieuwe diermodellen in de nabije toekomst snel toe. Hierdoor worden de mogelijkheden voor nieuw experimenteel therapeutisch onderzoek enorm uitgebreid. Daarnaast zal er echter een grote behoefte blijven bestaan om experimentele gegevens van dierproeven terug te koppelen naar de situatie bij de mens.

Ad 3) Wat betreft het verder stimuleren van DNA-diagnostiek en gentherapie het volgende: DNA-diagnostiek wil zeggen: bekijken welke DNA-verandering verant-

OPHTHALMO-GENOMICS

woordelijk is voor het voorkomen van een erfelijke ziekte bij een persoon of in een familie. DNA-diagnostiek kan van belang zijn bij erfelijkheidsvoorlichting, persoonlijke familieplanning, bevestiging van een nog onzekere klinische diagnose en draagsterschapsbepaling. Tot op heden was een veelvoorkomende *bottleneck* van DNA-diagnostiek dat genen slechts één voor één konden worden geanalyseerd, tegen enorme kosten. Door recente technische ontwikkelingen in DNA-chiptechnologie is het DNA echter op steeds grootschaliger wijze te onderzoeken. Derhalve kunnen DNA-veranderingen in verschillende genen tegelijkertijd steeds sneller en beter in kaart worden gebracht. Op deze wijze onderzoeken wij eveneens erfelijke retinazikten.

Gentherapie

Gentherapie lijkt een belangrijke optie te worden voor de oogheelkunde. Gentherapie is het inbrengen van een stukje gezond DNA om het defecte stukje DNA bij de patiënt te vervangen. Bij oogziekten gebeurt dit door een injectie van het DNA in het oog.

Het is van belang hier te vermelden dat collega's in de Verenigde Staten op honden met *retinitis pigmentosa* en het zogenaamde 'RPE65 gendefect' al vijf jaar geleden succesvol gentherapie hebben toegepast op basis van AAV-virus vectoren. Dit RPE65 gendefect komt niet alleen voor bij honden, maar ook bij mensen met *retinitis pigmentosa*. De video-opname van zo'n behandelde hond laat zien deze heden ten dage nog steeds goed ziet. In de Verenigde Staten en Engeland wordt momenteel bij een groep *retinitis pigmentosa*patiënten met een RPE65 defect een *clinical trial*, fase één uitgevoerd.

Waarom is gentherapie bij oogafwijkingen zo veelbelovend? Ten eerste zijn de jarenlange experimentele *trials* in proefdieren succesvol. Ten tweede is het oog goed bereikbaar voor therapie. Ten slotte ligt het oog immunologisch min of meer beschermd in het hoofd. Aan de andere kant is gentherapie vooralsnog in ontwikkeling en alleen beschikbaar voor kleine groepen patiënten, en zal voor elk gen defect een andere behandeling moeten worden toegepast.

Het recentelijk nieuw gevormde samenwerkingsverband tussen IOI, AMC, AMT en een aantal Europese partners zou ertoe kunnen leiden dat binnen twee

tot drie jaar bij een beperkte groep Nederlandse patiënten reeds de eerste oogheelkundige clinical gentherapietrial in het AMC zouden kunnen worden gestart.

Implicaties voor de oogheelkunde en klinische genetica

Tot slot iets over de implicaties van de geschetste ontwikkelingen voor de oogheelkunde en de klinische genetica.

Wat betreft de monogene oogziekten zal de huidige trend zich versterkt voortzetten. De mogelijkheden voor steeds meer, betere en snellere DNA-diagnostiek nemen snel toe. Ook zullen de mogelijkheden tot preventie, en in sommige gevallen therapie, toenemen. De patiënt en zijn familie zullen veelal door een oogarts worden onderzocht in een academisch ziekenhuis en erfelijkheidsvoorlichting krijgen van een klinisch geneticus. De relevante ziektegenen zullen worden onderzocht in specifieke referentielaboratoria, waar expertise over de genetische afwijking aanwezig is.

Voor zeer zeldzame ziektebeelden en moeilijk te diagnostiseren patiënten zullen er een beperkt aantal referentiecentra in Nederland en Europa zijn. In die centra moet voldoende relevante kennis van gespecialiseerde oogartsen, klinisch genetici en klinisch moleculair genetici gebundeld zijn om de beste zorg te kunnen bieden. Het recente ophthalmogenetisch samenwerkingsverband tussen de afdeling Oogheelkunde van het AMC, geleid door de professoren Mourits en de Smet, en de afdeling Klinische genetica AMC, geleid door professor Leschot, alsmede de afdeling ophthalmogenetica van het IOI, heeft ongetwijfeld de potentie om een dergelijk Europees referentiecentrum te worden.

Met het toenemen van de moleculair genetische kennis over multifactoriële ouderdomsziekten van het oog zal binnen de ophthalmogenetica een nieuwe situatie ontstaan.

De westerse mens wordt gemiddeld steeds ouder. Kalenderleeftijd zegt daarbij overigens niet alles; dat kan ik u met het volgende voorbeeld illustreren. Op 23 september 2003 overleed de volkszanger André Hazes. Het tv-commentaar van een Jordaanse bloemenstalhouder in Amsterdam luidde: 'Ja, hij was maar 53, maar hij heeft wel voor 106 jaren geleefd'. We kunnen dus een onderscheid maken in formele leeftijd en biologische leeftijd. De formele leeftijd is uiteraard ge-

OPHTHALMO-GENOMICS

baseerd op de kalender, terwijl de biologische leeftijd sterk samenhangt met levenswijze, genetische en biologische factoren. Medisch gezien is vooral de biologische leeftijd van belang. Helaas wordt onze gemiddelde levenswijze niet gezonder en doet het aloude adagium 'de ouderdom komt met gebreken' nog steeds opgang. De frequentie van complexe ouderdomsziekten van het oog, zoals *macula degeneratie* en *glaucoom*, zal in Nederland de komende decennia dan ook fors toenemen, tenzij er een goede behandeling voor wordt ontwikkeld.

Bij ouderdomsziekten gaat het vaak om persoonlijke statistische risico's op niet (goed) behandelbare ziekten, niet om familieplanning. De implicaties hiervan ontstijgen derhalve deels de klinische genetica. Toch kan de klinische genetica wel degelijk een belangrijke rol spelen, als er voor een afwijking, zoals glaucoom, een preventieve behandeling wordt ontwikkeld, en presymptomatische diagnostiek belangrijk is voor de behandeling van de patiënt in een vroeg stadium van de ziekte.

Glaucoom is sowieso een interessant voorbeeld. We kennen hiervan puur monogenetische vormen, vormen waarbij genetisch risico een belangrijke rol speelt, vormen waarbij het genetische risico een ondergeschikte rol speelt, en vormen waarbij genetica niet of nauwelijks een rol speelt.

Het voorlichten van patiënten en families met complexe oogziekten waarbij de genetica een ondergeschikte rol speelt, wordt dus het primaire domein van de oogarts, vooralsnog in de academische medische centra. De betrokkenheid van de klinisch geneticus wordt groter naarmate het genetische risico van de aandoening, en de implicaties voor preventie en familieplanning, groter worden. De klinisch moleculair geneticus, tenslotte, krijgt zowel te maken met de oogarts als de klinisch geneticus, en uiteindelijk zowel met monogene als multifactoriële aandoeningen.

Om de geschetste veranderingen op te vangen is de situatie in oogheelkundig en klinisch genetisch Nederland niet echt ongunstig: er is in de academische klinieken relatief veel klinische en genetische kennis aanwezig betreffende genetisch bepaalde oogafwijkingen, en ook bestaan er al ophthalmogenetische referentiecentra.

Wat vooralsnog achterblijft, en een taak lijkt te zijn voor de toekomst, is de integratie en het gebruik van moleculair genetische technieken en kennis binnen de meeste oogheelkundige klinieken ter verbetering van diagnostiek, voorlichting, preventie en behandeling van grote groepen patiënten. In die zin is het te voorzien dat een deel van specifieke moleculaire gentyperingen van patiënten in de kliniek net zo gewoon zal worden als nu bijvoorbeeld elektrofysiologische metingen zijn.

Samenvatting toekomstvisie

Ik voorzie dat in de komende tien jaar voor het eerst moleculair genetisch gebaseerde mogelijkheden zullen ontstaan voor de preventie of zelfs behandeling van bepaalde soorten genetisch bepaalde blindheid. Ik voorzie de eerste concrete preventieve mogelijkheden door middel van gentherapie bij jonge patiënten met een beginnende *retinitis pigmentosa*. Niet al te lang daarna zou dit gevolgd kunnen worden door de eerste preventieve behandeling van patiënten met een beginnende *macula degeneratie*. Verder voorzie ik dat er gelijktijdig nieuwe mogelijkheden zullen ontstaan voor genetische vroegdiagnostiek, tijdige behandeling en dus preventie van glaucoom.

Het zal zeker niet meevallen om dit allemaal in tien jaar voor elkaar te krijgen. De Nederlandse wetenschap wordt in toenemende mate gehinderd door bureaucratie, regelzucht, organisatiedrift, platte bezuinigingen, gebrek aan politieke durf en visie, alsmede slechte carrièreperspectieven voor jonge onderzoekers. Desondanks blijf ik optimistisch en van mening dat een groot deel van deze toekomstige ontwikkelingen kán..., nee: móet worden verwezenlijkt.

Dankwoord

Aan het eind van deze rede wil graag ik het bestuur van de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid bedanken voor het voordragen van mij voor deze leerstoel, en alsmede degenen danken die hierover positief advies uitbrachten. De raad van het bestuur van het AMC en de medische faculteit van de Universiteit van Amsterdam dank ik voor zijn instemming met deze benoeming. Ook wil ik u allen bedanken voor uw komst hier.

Graag wil ik daarnaast een aantal mensen bedanken die in het verleden een belangrijke rol hebben gespeeld in mijn wetenschappelijke leven. Ik wil in ieder geval bedanken de hoogste bazen van de afdelingen waar ik gewerkt heb, zijnde Peter Pearson, Gert-Jan van Ommen, Andries Westerveld, Paulus de Jong, Dick Bootsma en, recentelijk, Peter van 't Klooster, Jos Jakobs, Nico Leschot, Wiel Hoekstra en Louise Gunning, voor het vertrouwen, de vrijheid in het onderzoek en de steun bij en sturing van mijn carrière.

OPHTHALMO-GENOMICS

Dan mijn overige directe begeleiders en klankborden in de menselijke genetica: de professoren Marten Hofker, Bert Bakker, Martijn Breuning en Andries Westerveld, alsmede de leden van het curatorium: de professoren Ben Oostra, Frank Baas en mw. Sanders. Ten slotte een aantal nog niet eerder genoemde AMC-groepen waarmee ik een uitstekende samenwerking heb: de groepen van professor Kasteleijn en dr. Tripp, en de groep van dr. Mannens.

Twee namen van te vroeg overledenen ontbreken hier in dit rijtje: die van professor Liesbeth Bleeker-Wagemakers, voormalig afdelingshoofd Ophthalmogenetica IOI, en die van Lodewijk Sandkuijl, voormalig genetisch klankbord en bijzonder collega van het allereerste medisch-genetisch uur. Met geen van beide heb ik de spannende reis in het ophthalmogenetisch wetenschappelijk onderzoek kunnen voorzetten.

Verder wil ik mijn huidige en voormalige collega's op het IOI, NIH, AMC in Amsterdam en elders in den lande bedanken voor de vaak uiterst goede, leuke en productieve samenwerking. Als ik alleen al de Nederlandse collega wetenschappers tel met wie ik samen op een of andere wijze ooit iets gepubliceerd heb, of zij met mij, dan kom ik al op zo'n honderd personen, dus ik kan jullie helaas niet allemaal nu bij naam noemen. Toch van harte bedankt, en ik kijk reikhalzend uit naar verdere wederzijdse samenwerking in de toekomst.

Ten slotte de leden en voormalige leden van mijn eigen onderzoeksgroep sinds 1997, de belangrijkste pijler onder het dagelijkse werk. Graag wil ik hier noemen Theo Gorgels, Willem Kamphuis, Caroline Klaver, Ralph Florijn, Simone van Soest, Nataliya Yeremenko, Joep Brinkmann, Frederike Dijk, Judith Booij, Dominique Baas, Jacoline ten Brink, Cecile Ottenheim, Gerard de Wit, Willem Loves, Anneke de Wolf, Anke Essing, Arne Bakker, Caroline Hulsman, Jacqueline Assink, Xiaofeng Hu en Ellen Schuurman: bedankt voor jullie inzet, ieder op zijn of haar eigen manier, en ik hoop nog lang met jullie te kunnen samenwerken.

Alle vrienden, kennissen, burens en familie, echt teveel om allen hier bij naam te noemen, wil ik bedanken voor de sociaal prettige omgeving waarin ik goed kan gedijen.

Mijn vader en moeder hebben natuurlijk zwaar in mij geïnvesteerd om mijn studie en wetenschappelijke carrière mogelijk te maken en hen ben ik blijvend dank verschuldigd. Mijn moeder is hier aanwezig en kan dit moment gelukkig

ARTHUR BERGEN

meemaken, mijn vader helaas niet meer, maar die zou wel eventjes trots geweest zijn...

Ten slotte hebben Timo – die overigens ook professor of ridder wil worden – Eva en Rune een totaal nieuwe dimensie toegevoegd aan mijn affiniteit met genetica en erfelijkheid.

Carin kwam ik precies op het juiste moment in mijn leven tegen en zorgt sindsdien voor stabiliteit in het leven van een nogal eens gekke wetenschapper. Carin: Wij hebben het inmiddels goed voor elkaar.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Bergen AAB. *Toward DNA diagnosis and positional gene cloning of X-linked retinal diseases*. Proefschrift, Universiteit van Leiden. FEBO druk Enschede, 1993
- Bergen AAB, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning MH, Dauwerse H, Swart J, Kool M, Soest S van, Baas F, Brink JB ten, Jong PTVM de. Mutations in ABCC6 cause pseudoexanthoma elasticum. *Nature Genetics* 25: 228-232, 2000
- Bleeker-Wagemakers EM. Van ogenpaar naar basepaar. Oratie ter gelegenheid van de aanvaarding van het hoogleraarschap Ophthalmogenetica aan de Universiteit van Amsterdam (UvA), 1990
- Darwin C. *On the origin of species by means of natural selection*, 1853. Project Gutenberg Free on-line Catalog, USA. <http://www.gutenberg.org/etext/1228>
- Darwin C. *Life and letters of Charles Darwin, Volume 2, 1860*. Project Gutenberg Free on-line Catalog, USA. <http://www.gutenberg.org/etext/2088>
- Dinculescu A, Glushakova L, Min SH, Hauswirth WW. Adeno-associated virus- vectored gene therapy for retinal disease. *Hum Gene Ther* 6(6):649-63, 2005
- Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005, 308 (5720): 421-4. Epub 2005 Mar 10
- Forrester J, Dick A, Mc Menamin P, Lee W. *The Eye: Basic science in practice*. WB Saunders Company Ltd, UK, 1996
- Gorgels TG, Hu X, Scheffer GL, Wal AC van der, Toonstra J, Jong PTVM de, Kuppevelt TH van, *et al.* Disruption of abcc6 in the mouse: Novel insight in the pathogenesis of Pseudoexanthoma elasticum. *Hum Mol Genet* 14(13): 1763-1773, 2005
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 308(5720): 419-21, 2005
- Hippocrates, *Corpus Hippocraticum*, boek 'About Vision', 400 B.C.
- Hollander AI den, Brink JB ten, Kok Y de, Soest S van, Born LI van den, Driel M van, Pol DJR van der, Kellner U, *et al.* Mutations in a homologue of Drosophila crumbs cause retinitis pigmentosa with preserved para-arteriolar retinal pigment epithelium (RP12). *Nature Genetics* Oct;23(2):217-21, 1999
- Kennan A, Aberne A, Humphries P. Light in retinitis pigmentosa. *Trends Genet* Feb; 21 (2):103-10, 2005
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 308(5720):385-9, 2005
- Libby RT, Gould DB, Anderson MG, John SW. Complex genetics of glaucoma susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:15-44, 2005

- Smithies O. Many little things: one geneticist's view of complex diseases. *Nat Rev Genet* 6 (5):419-25, 2005
- Strachan T, Read A *Human Molecular Genetics*, 3de druk. Garland Science/Taylor & Francis Group, New York, 2003
- Wardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. *Genetics and Ophthalmology, deel 1 en 2*. Royal van Gorcum Publishers Ltd, Assen, Nederland, 1963