

Towards gene therapy for *USH2A*-associated retinitis pigmentosa.

Fishing for answers

M. Dona

Het Usher syndroom is een genetisch en klinisch heterogene aandoening die wordt gekenmerkt door gehoorverlies vanaf de geboorte en een progressief verlies van het gezichtsvermogen ten gevolge van retinitis pigmentosa (RP). Usher syndroom type 2 is de meest voorkomende variant en vertegenwoordigt ongeveer twee derde van alle Usher syndroom gevallen, waarvan 57-85% kan worden verklaard door mutaties in het *USH2A*-gen. Ook zijn mutaties in *USH2A* een van de meest voorkomende oorzaken van autosomaal recessief overervende niet-syndromale RP (arRP). Mutaties in *USH2A* verklaren 7-23% van de arRP gevallen. Momenteel bestaat er geen behandeling voor *USH2A*-geassocieerde netvliesdegeneratie. Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was om de pathogene mechanismen die ten grondslag liggen aan Usher syndroom type 2 op te helderen en om een pre-klinische behandelstrategie te ontwikkelen voor *USH2A*-geassocieerde RP. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft geresulteerd in een aantal belangrijke stappen in de richting van de ontwikkeling van een toekomstige behandeling voor *USH2A*-geassocieerde RP. Usher syndroom-geassocieerde eiwitten functioneren samen in een zeer dynamisch eiwitcomplex. Tot nu toe is er verrassend weinig bekend over de functie van dit eiwitcomplex in het netvlies. Een deel van deze functie hebben we gepoogd te ontrafelen door een van de belangrijkste interactiepartners van het usherine-eiwit, dat gecodeerd wordt door het *USH2A*-gen, te bestuderen. Dit heeft een beter inzicht gegeven in de machinerie waarmee transmembraaneiwitten zoals usherine worden getransporteerd van het binnenste segment van de fotoreceptor naar de periciliaire membraan. Vervolgens is de potentie van de zebrafish als model om *USH2A*-geassocieerde netvliesdegeneratie te bestuderen onderzocht. Samenvattend heeft deze studie aangetoond dat zebrafish *ush2a*-mutanten al in het larvale stadium een verminderde functie van het netvlies hebben. De ontwikkeling van het eerste *ush2a*-diermodel met een vroeg defect van de retina biedt een unieke mogelijkheid om het pathogene mechanisme dat ten grondslag ligt aan *USH2A*-geassocieerde netvliesdegeneratie verder te ontrafelen. Daarnaast heeft het zebrafish model ons in staat gesteld om de potentie van *USH2A*-minigenen als therapeutische strategie te testen. Introductie van deze minigenen in de zebrafish *ush2a*-mutant resulteerde in een verbetering van de visuele functie van deze vis. Deze studie laat derhalve de potentie zien van het gebruik van verkorte *USH2A*-genen als toekomstige behandelingsmethode voor *USH2A*-geassocieerde RP.

Tenslotte worden de uitdagingen besproken die we op het pad van een verdere ontwikkeling van therapie voor *USH2A*-geassocieerde RP verwachten tegen te komen, en doen we aanbevelingen om deze ontwikkeling te bevorderen.