

De groep van Prof. S. Barakat van het Erasmus MC in Rotterdam werkt aan het onderzoek dat met het door Stichting 12q opgehaalde geld wordt gefinancierd. De groep heeft zich in het afgelopen jaar hoofdzakelijk gericht op het onderzoek aan vier genen gelegen op het 12-de chromosoom. Om deze genen te bestuderen en te kunnen begrijpen hoe ze werken maken ze onder andere gebruik van zebrawisjes als modelsysteem. Het lijkt misschien gek, maar deze visjes zijn juist een heel mooi model om de veranderingen in genen te onderzoeken. De nadelige gevolgen van deze veranderingen die gezien worden in de visjes komen namelijk vaak goed overeen met wat we zien bij mensen.

Voor een van deze genen zijn gemuteerde zebrawisjes in het laboratorium gemaakt die dezelfde afwijkingen hebben zoals bij een dertiental patiënten is gevonden. Hierbij zijn hele interessante resultaten gevonden die laten zien dat de mutaties lijden tot ernstige afwijkingen bij de patiënten, zoals bijvoorbeeld problemen met de wervelkolom en afwijkingen in de hersenen. Nu ze dit gezien hebben proberen ze in kaart te brengen welke specifieke zenuwcellen in de hersenen dan voornamelijk zijn aangetast. De laatste experimenten met de genereerde zebrawis modellen worden naar verwachting eind januari uitgevoerd en zullen dan gepubliceerd kunnen worden in een wetenschappelijk tijdschrift.

Daarnaast is de onderzoeksgroep ook bezig geweest om dezelfde methodiek toe te passen op een tweede gen die lijdt tot de afwijking waarbij patiënten een kleiner hoofd hebben dan normaal. Het maken veranderen van het erfelijke materiaal van de visjes is gedaan door middel van CRISPR, een prachtige techniek waarvoor de ontdekkers de Nobelprijs hebben gekregen in 2020. Het is even wachten totdat deze visjes volwassen zijn, maar als het zover is dan zal het een mooie kans geven om meer te weten te komen over hoe het bijbehorende ziektebeeld ontstaat en of er een mogelijkheid is om deze wellicht te beïnvloeden.

Bij het derde gen waar de onderzoeksgroep mee bezig is, zijn ook op dezelfde manier weer zebrawisjes gemaakt met een aantal veranderingen. Het mooie aan dit onderzoek is dat er in de onderzoeksgroep nog een ander project loopt waarbij ze ditzelfde gen ook in menselijke cellen bestuderen. Op die manier kun je heel mooi de gevolgen in de volwassen visjes en in de losse menselijke cel met elkaar vergelijken. In de eerste instantie was er een cohort van 36 patiënten met een afwijking in dit specifieke gen, en na verder onderzoek in het afgelopen jaar zijn er nog eens 65 nieuwe patiënten gevonden met mutaties op dit gen. Van deze patiënten zijn cellen afgenomen om daar vervolgens dan weer stamcellen van te kunnen maken. Deze stamcellen laten ze in het laboratorium vervolgens veranderen in zenuwcellen, waardoor ze als het ware direct het zenuwweefsel van de patiënten kunnen bestuderen. De uitbreiding van 36 naar een honderdtal patiënten is enorm waardevol om een duidelijker beeld te krijgen wat dit gen nu precies doet en veroorzaakt.

In het laatste afgelopen halfjaar is er bij een patiënt van professor Barakat nog een vierde gen op chromosoom 12q gevonden die de moeite waard lijkt om verder te bestuderen. De mutant op dit gen veroorzaakt ook een ontwikkelingsaandoening. Barakat is in contact gekomen met een groep in Utrecht die ook al bezig was met een cohort studie om de aandoening beeld beter in kaart te brengen. De gegevens van Barakat's nieuwe patiënt zijn op een rij gezet, en zijn inmiddels met de groep in Utrecht gedeeld. Er wordt verwacht dat op termijn de nieuwe inzichten ook zullen resulteren in een publicatie.

Als laatste kan genoemd worden dat de groep een samenwerking is gestart met een Duitse onderzoeksgroep in Essen, waarbij artificiële intelligentie is gebruikt om nieuwe ziektegenen op te sporen op 12q. De voorspellingen zijn gedeeld en men is nu druk bezig om hieruit nieuwe genen te identificeren waar nog meer onderzoek zoals hierboven aan gedaan kan worden.

Met de progressie in het onderzoek van de groep van professor Barakat komt er iedere keer weer een beter beeld van wat de functies van de verschillende aangetaste genen op 12q zijn, en daarmee een beter begrip van de ziektebeelden die daarbij horen.