

SAMENVATTING VOOR DE GEINTERESSEERDE LEEK

De erfelijke ziekte Osteogenesis Imperfecta (OI) wordt gekenmerkt door botbreuken bij geen of geringe aanleiding. De ernst van het ziektebeeld wisselt sterk. De Australische arts David Sillence stelde in 1979 daarom een onderverdeling van OI in vier typen voor t.w. OI type I (mild*), OI type II (letaal), OI type III (ernstig deformerend) en OI type IV (matig deformerend). In **hoofdstuk I** is de huidige kennis over OI samengevat en zijn voorbeelden van patiënten met type I, II, III of IV opgenomen.

Sillence was vanwege de verschillende overervingsvormen in de families die hij had onderzocht, van mening dat er meerdere genetische oorzaken van OI waren. In 1983 werd echter duidelijk dat in vrijwel alle OI typen sprake was van te weinig of afwijkend collageen type I door een dominante mutatie in het *COL1A1* of *COL1A2* gen. Zo beschrijft **hoofdstuk II** een zeldzame mutatie namelijk het missen van een volledig *COL1A1* gen.

In enkele families met OI werd geen genetische oorzaak gevonden. De afgelopen vijf jaar zijn in zulke families recessieve mutaties in 8 genen als oorzaak van OI ontdekt waarbij mutaties in 2 genen Bruck syndroom veroorzaken (OI met aangeboren dwangstand van de grote gewrichten). De eiwitten waarvoor deze genen coderen, hebben vrijwel allemaal een rol in het bewerkingsproces van collageen type I. **Hoofdstuk III** beschrijft families met mutaties in 4 van deze 8 genen (*CRTAP (III-1)*, *PP1B (III-2)*, *LEPRE1 (III-3)*, *FKBP10 (III-4)*) waarbij onze onderzoeksgroep als eerste in de wereld mutaties in het *PP1B* gen ontdekte als oorzaak van OI (**II-3**).

Het feit dat OI wordt veroorzaakt door meerdere genetische oorzaken heeft invloed op het stellen van de diagnose OI in de kliniek en in het laboratorium. In **hoofdstuk IV-1** wordt voorgesteld de klinische/radiologische classificatie van OI in 4 typen te handhaven (met ook de in 2004 toegevoegde zeer zeldzame OI type V en VI vanwege onderscheidende kenmerken) en daarbij het oorzakelijke gendefect te noemen dus bijvoorbeeld "OI type II, *PP1B* gerelateerd". In **hoofdstuk IV-2** worden richtlijnen beschreven die door een groep internationale experts tijdens een bijeenkomst in Amsterdam zijn opgesteld. Een belangrijke conclusie is dat voortaan gestart gaat worden met het analyseren van de *COL1A1/2* genen die in 90% van de mensen met OI, de oorzaak zijn.

Hoofdstuk V-1 stelt dat de komst van nieuwe laboratoriumtechnieken ertoe zal bijdragen dat de nog onontdekte genetische oorzaken van OI snel bekend zullen worden. De uitdaging in OI onderzoek zal dan waarschijnlijk verschuiven naar de behandeling van OI. De beste behandeling zou een transplantatie zijn van botvormende cellen (osteoblasten) van de patiënt zonder genetisch(e) defect(en). Er is echter nog veel onderzoek nodig om een dergelijke behandeling te kunnen gaan toepassen.