



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Charting the dynamic methylome across the human lifespan

Slieker, R.

Citation

Slieker, R. (2017, February 9). *Charting the dynamic methylome across the human lifespan*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/45888>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/45888>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/45888> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Sliker, Roderick

Title: Charting the dynamic methylome across the human lifespan

Issue Date: 2017-02-09

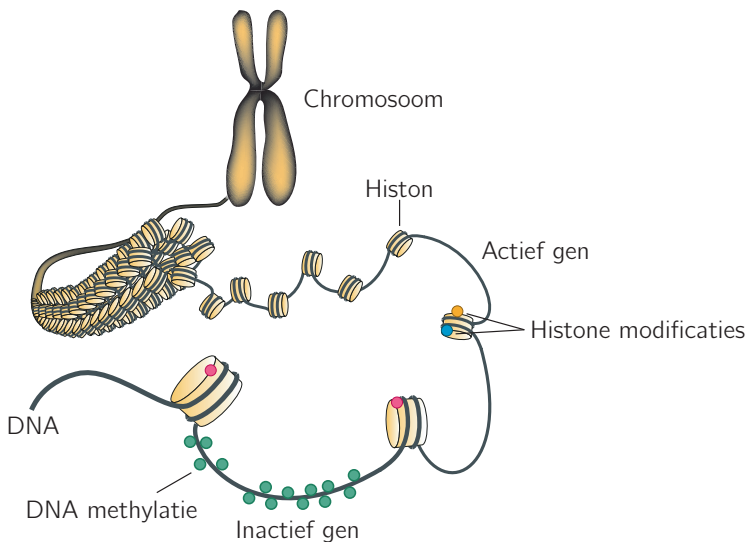
Nederlandse samenvatting



Met de leeftijd nemen de verschillen tussen mensen in de populatie steeds meer toe. Een van de factoren die bijdraagt aan het verouderingsproces is de omgeving van het individu, zoals leefstijl. Een mogelijk onderliggend mechanisme is het verlies van controle over het erfelijk materiaal, het DNA, naarmate mensen ouder worden. In dit proefschrift onderzochten we twee kanten van regulatie van het DNA. Enerzijds onderzochten we de normale regulatie van het DNA en anderzijds hoe de regulatie langzaam verandert of verloren gaat tijdens het verouderen.

Epigenetica

Alle cellen in het lichaam bevatten dezelfde 3 miljard letters lange code, het DNA, dat verdeeld is over 46 chromosomen (**Figuur 1**). Ondanks dat al die cellen hetzelfde DNA hebben, bestaat het menselijk lichaam uit honderden verschillende typen weefsels en cellen. Zo kunnen de cellen in de ogen licht waarnemen en cellen in de longen zuurstof opnemen. Elke cel kan zo verschillend zijn omdat de cellen instructies hebben die aangeven wanneer, waar en hoe actief het DNA moet zijn. Er zijn verschillende soorten instructies, die elk op hun eigen manier de activiteit van het DNA en daarmee de activiteit van de genen reguleren. De verschillende soorten instructies hebben de verzamelnaam *epigenetica*. Twee typen epigenetische mechanismen zijn *histon modificaties* en *DNA methylatie*. Histon modificaties zijn een verzameling dimmers die aan zogenaamde histonen kunnen worden gezet (**Figuur 1**). Histonen zijn grote eiwitten waar het DNA omheen gewikkeld zit. Afhankelijk van het type dimmer dat aan de histonen wordt gezet, is het DNA strak of losjes opgerold. Als het strak is opgerold kan het DNA niet worden gebruikt en is de gen activiteit laag, maar als het DNA losjes is opgerold is gen activiteit wel mogelijk.



Figuur 1. DNA en epigenetische mechanismen

In dit proefschrift onderzochten we met name DNA methylatie. Op 28 miljoen plekken in het DNA kan een dimmer direct aan het DNA worden gezet, een methylgroep (**Figuur 1**). In tegenstelling tot histone modificaties is de relatie tussen DNA methylatie en gen activiteit minder eenzijdig en hangt de het effect op het DNA af van de plek waar DNA methylatie aan het DNA gezet wordt. Over het algemeen is hogere DNA methylatie geassocieerd met lagere gen activiteit.

Elk weefsel heeft zijn eigen weefselspecifieke epigenetische barcode

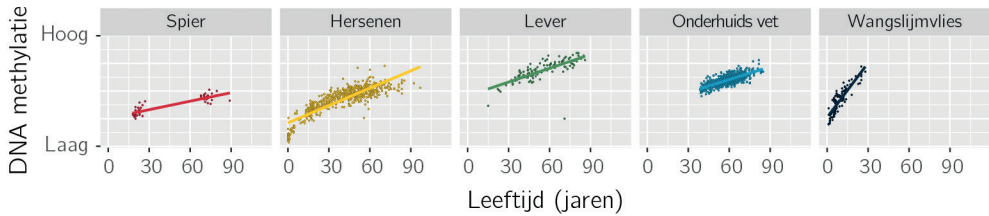
De combinatie van de verschillende dimmers zorgt er dus voor dat bepaalde stukken van het DNA actief zijn en andere delen niet. Dat betekent ook dat in verschillende weefsels (bijv. cellen in de ogen of huid) op verschillende plekken aan het DNA, DNA methylatie zit. Dit betekent dat elke celtype zijn eigen barcode heeft bestaande uit DNA methylatie en histon modificaties. In het verleden hebben onderzoekers gekeken naar de verschillen in DNA methylatie tussen verschillende weefsels in mensen, maar vaak werd er alleen maar naar bepaalde stukken van het DNA gekeken. In **Hoofdstuk 2** wilden we een beter inzicht krijgen in de verschillen in DNA methylatie tussen verschillende weefsels en daarom maten we de DNA methylatie op meer dan 450,000 plekken in het DNA in 10 verschillende humane weefsels (bloed, wangslimvlies, haar, speeksel, lever, spier, alvleesklier, onderhuids vetweefsel, buik vetweefsel en de milt). De verschillen in DNA methylatie tussen al deze weefsels bleken vaak erg groot, maar minder groot als de weefsels qua functie op elkaar leken (zoals de verschillende vetweefsel soorten). De plekken in het DNA waar de verschillen tussen weefsels werden gevonden, bleken afhankelijk van de locatie ten opzichte van genen. Verschillen tussen weefsels werden vaak in de buurt van genen gevonden die weefsels hun functionaliteit geven.

Het ontstaan van de methylatie profiel

Hoe de verschillende DNA methylatie barcodes in verschillende weefsels ontstaan gedurende de zwangerschap in verschillende weefsels is nog nooit onderzocht in mensen. In **Hoofdstuk 3** onderzochten we DNA methylatie op 450,000 plekken tijdens het eerste en tweede trimester (9-22 weken) van de foetale ontwikkeling van de mens. DNA methylatie werd in kaart gebracht in vier weefsels: de spier, de bijnier, de alvleesklier en het vruchtvlies dat de foetus omhult. In het eerste trimester hadden weefsels al een eigen DNA methylatie profiel. In de periode van het eerste naar tweede trimester veranderde de DNA methylatie sterk. De veranderingen in het DNA markeren welke processen in- en welke uitgeschakeld worden. Tussen 9 en 22 weken zagen we verminderde DNA methylatie op stukken DNA die de activiteit van weefselspecifieke genen op grote afstand besturen en de activiteit van die genen nam toe. Daarnaast zagen we dat genen die betrokken zijn bij generieke ontwikkelingsprocessen een verhoging van methylatie lieten zien en dat de activiteit van deze genen afnam.

Veroudering en DNA methylatie

De DNA methylatie profielen die we in **Hoofdstuk 2** en **Hoofdstuk 3** onderzochten blijven nagenoeg hetzelfde gedurende het leven. De laatste jaren is er toenemende interesse voor veranderingen in DNA methylatie die samengaan met de leeftijd van een individu. Een aantal



Figuur 2. Voorbeeld van 1 plek in het DNA waar de methylatie van laag naar hoog gaat gedurende het leven.

studies hebben namelijk laten zien dat in een aantal weefsels de DNA methylatie erg precies de leeftijd van een individu volgt. Met andere woorden, in elk weefsel zit een ‘DNA methylatie klok’ die tikt met dezelfde snelheid als de leeftijd van een persoon. Hierdoor hebben studies laten zien dat de leeftijd van een individu kan worden voorspeld op basis van alleen maar DNA methylatie. **Figuur 2** laat een dergelijk plek op het DNA zien, waar de DNA methylatie van laag naar hoog gaat gedurende de leeftijd in meerdere weefsels.

In **Hoofdstuk 4** en **Hoofdstuk 5** probeerden we beter inzicht te krijgen in de veranderingen in DNA methylatie die samengaan met de leeftijd van een individu. Zoals eerder beschreven nemen met de leeftijd de verschillen tussen mensen steeds meer toe. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we of er plekken in het DNA zijn waar met de leeftijd, de verschillen tussen mensen toenemen. Met andere woorden, dat op 20-jarige leeftijd de verschillen in DNA methylatie op een bepaalde plek in het DNA klein zijn, maar op 60-jarige de verschillen tussen mensen groot zijn. In deze studie vonden we plekken in het DNA die zulke patronen lieten zien en ze bleken vaak in de buurt te liggen van genen die betrokken waren bij de ontwikkeling. De verschillen tussen individuen in DNA methylatie bleek daarnaast samen te gaan met verschillen in gen activiteit van een kleine groep genen op andere plekken in het DNA. Het betrof een groep genen waarvan eerder is aangetoond dat ze een betrokken zijn bij het verouderingsproces. Door deze studie weten we nu meer over de relatie tussen DNA methylatie veranderingen en bekende verouderingsprocessen.

In **Hoofdstuk 5** onderzochten we de plekken in het DNA waar DNA methylatie heel precies de leeftijd van een individu volgt, zoals het voorbeeld in **Figuur 2**. Dit soort veranderingen in DNA methylatie zijn eerder ook wel onderzocht, maar vaak werd dit in bloed onderzocht of keken de onderzoekers naar een kleiner aantal plekken in het DNA. In deze studie zochten we naar dit soort plekken in 7 verschillende humane weefsels (hersenen, wangslijmvlies, lever, nier, onderhuids vet en twee typen cellen in het bloed) op 450,000 plekken in het DNA. We zagen dat in elk van de weefsels op andere plekken in het DNA, DNA methylatie de leeftijd volgde. Er was maar één plek in het DNA die overlapte tussen alle 7 weefsels. Door te kijken in 7 weefsels kregen we beter inzicht in de processen die onderliggend zijn aan de veranderingen die zo precies de leeftijd volgen.

CONCLUSIE

In dit proefschrift hebben we laten zien hoe dynamisch DNA methylatie is gedurende het menselijke leven, zowel voor als na de geboorte. Deze kennis kan in de toekomst worden gebruikt om veranderingen in DNA methylatie als gevolg van bijvoorbeeld ziekte beter te begrijpen, omdat we beter begrijpen wat de gebieden markeren en wanneer deze gebieden dynamisch zijn. Daarnaast hebben we in dit proefschrift meer inzicht gekregen in de veranderingen in DNA methylatie die plaats vinden tijdens het verouderen. Verder onderzoek moet uitwijzen of de geïdentificeerde plekken in het DNA die veranderen gedurende het leven bijdragen aan het verouderen en of deze plekken de gezondheid van een persoon markeren.

