



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Developing genetic therapies for polyglutamine disorders

Evers, M.M.

### Citation

Evers, M. M. (2015, January 7). *Developing genetic therapies for polyglutamine disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/30254>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/30254>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/30254> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Evers, Melvin Maurice

**Title:** Developing genetic therapies for polyglutamine disorders

**Issue Date:** 2015-01-07

## List of abbreviations

AAV	adeno-associated virus
AD	Alzheimer disease
ALS	amyotrophic lateral sclerosis
AON	antisense oligonucleotide
APP	amyloid $\beta$ precursor protein
AR	androgen receptor
ATN1	atrophin-1
ATP	Adenosine triphosphate
ATXN	ataxin
A $\beta$	$\beta$ -amyloid peptide
BBB	blood brain barrier
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CA1	Cornu ammonis area 1
CACNA1A	alpha 1A subunit of the voltage-dependent P/Q type calcium channel (Ca <sub>v</sub> 2.1)
CBP	cAMP response element-binding protein binding protein
CELF2	CUGBP, Elav-like family member 2
cET	ethyl nucleic acid
CNS	central nervous system
CSF	cerebrospinal fluid
DM1	myotonic dystrophy-1
DMD	Duchenne muscular dystrophy
DMPK	dystrophia myotonica protein kinase
DRPLA	dentatorubro-pallidoluysian atrophy
EA-2	episodic ataxia type-2
ER	endoplasmic-reticulum
ERAD	endoplasmic-reticulum-associated protein degradation
ESE	exonic splicing silencer
FHM	familial hemiplegic migraine
FMRP	fragile X mental retardation protein
FOXO	forkhead box O (FOXO) transcription factor
FXTAS	fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
gDNA	genomic DNA
GFAP	glial fibrillary acidic protein
GLS	glutaminase
GLUT	glucose transporter
HD	Huntington disease
HDAC	histone deacetylase
HDL2	Huntington disease-like-2
HEAT	htt, elongation factor 3, protein phosphatase 2A, and the yeast PI3-kinase TOR1

hHR23	human homologues of yeast protein RAD23
Hip	htt interacting protein
HTT	huntingtin
HTTAS	huntingtin antisense
ICV	intracerebroventricular
ISS	intronic splicing silencer
LNA	locked nucleic acid
MBNL1	muscleblind-like protein 1
Me	methyl
miRNA	microRNA
MJD	Machado-Joseph disease
MMP-2	matrix metalloproteinase-2
MOE	methoxyethyl
MS	multiple sclerosis
NCoR1	nuclear receptor co-repressor
NES	nuclear export signal
NLS	nuclear localisation signal
PCAF	p300/CBP-associated factor
PMO	phosphorodiamidate morpholino oligomer
PNA	peptide nucleic acid
polyA	polyalanine
polyQ	polyglutamine
polyS	polyserine
PPMO	peptide-linked phosphorodiamidate morpholino oligomer
PS	phosphorothioate
qRT-PCR	quantitative real-time polymerase chain reaction
REST	RE1 silencing transcription factor
RNase H	ribonuclease H
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
SARA	scale for the assessment and rating of ataxia
SBMA	bulbar muscular atrophy
SCA	spinocerebellar ataxia
SCAANT1	SCA7 antisense noncoding transcript 1
shRNA	short hairpin RNA
siRNA	small interfering RNA
SLiC	SNP linkage by circularization
SMA	spinal muscular atrophy
SMN	survival motor neuron
SNP	single nucleotide polymorphism
SOD1	superoxide dismutase 1
ss-siRNA	single-stranded silencing RNA

TAF4	TBP-associated factor 4
TARDBP	TAR DNA-binding protein
TBP	TATA box-binding protein
UHDRS	unified Huntington disease rating scale
UIM	ubiquitin interacting motif
UPS	ubiquitin-proteasome system
UTR	untranslated region
VCP/p97	valosin-containing protein
YAC	yeast artificial chromosome
ZNF384	zinc finger protein 384

# List of publications

VAN VLIJMEN T, VLEUGEL M, **EVERS MM**, MOHAMMED S, WULF PS, HECK AJ, HOOGENRAAD CC, VAN DER SLUJIS P. (2008). A unique residue in rab3c determines the interaction with novel binding protein Zwint-1. *FEBS Lett.* 582(19):2838-42.

**EVERS MM**, PEPERS BA, VAN DEUTEKOM JC, MULDER SA, DEN DUNNEN JT, AARTSMA-RUS A, VAN OMMEN GJ, VAN ROON-MOM WM. (2011). Targeting several CAG expansion diseases by a single antisense oligonucleotide. *PLoS One.* 6(9):e24308.

ZALACHORAS I, **EVERS MM**, VAN ROON-MOM WM, AARTSMA-RUS AM, MEIJER OC. (2011). Antisense-mediated RNA targeting: versatile and expedient genetic manipulation in the brain. *Front Mol Neurosci.* 4:10.

**EVERS MM**, VLAMINGS R, TEMEL Y, VAN ROON-MOM WM. (2012). Ameliorating Huntington's Disease by Targeting Huntingtin mRNA. *Huntington's Disease - Core Concepts and Current Advances*, Dr Nagehan Ersoy Tunali (Ed.), ISBN: 978-953-307-953-0, InTech

ROOK MB, **EVERS MM**, VOS MA, BIERHUIZEN MF. (2012). Biology of cardiac sodium channel Nav1.5 expression. *Cardiovasc Res.* 93(1):12-23.

**EVERS MM**, TRAN HD, ZALACHORAS I, PEPERS BA, MEIJER OC, DEN DUNNEN JT, VAN OMMEN GJ, AARTSMA-RUS A, VAN ROON-MOM WM. (2013) Ataxin-3 protein modification as a treatment strategy for Spinocerebellar Ataxia type 3: Removal of the CAG containing exon. *Neurobiol Dis.* 58:49-56.

**EVERS MM**, TOONEN LJA, VAN ROON-MOM WM. (2014) Ataxin-3 protein and RNA toxicity in spinocerebellar ataxia type 3: current insights and emerging therapeutic strategies. *Mol Neurobiol.* 49(3):1513-31.

**EVERS MM**, TRAN HD, ZALACHORAS I, MEIJER OC, DEN DUNNEN JT, VAN OMMEN GJ, AARTSMA-RUS A, VAN ROON-MOM WM. (2014) Preventing formation of toxic N-terminal huntingtin fragments through antisense oligonucleotide-mediated protein modification. *Nucleic Acid Ther.* 24(1):4-12.

**EVERS MM**, SCHUT MH, PEPERS BA, ATALAR M, VAN BELZEN MJ, FAULL RLM, ROOS RAC, AND VAN ROON-MOM WM. (2014) Making (anti-) sense out of huntingtin levels in Huntington disease. *Neurobiol Dis.* Under review.

**EVERS MM**, TOONEN LJA, VAN ROON-MOM WM. (2014) Antisense oligonucleotides in therapy of central nervous system diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* Under review.

## Curriculum Vitae

Melvin Evers is geboren op 12 december 1982 te Rhenen. In 2001 heeft hij zijn VWO diploma behaald op het Christelijk Lyceum te Veenendaal. Na een jaar Informatiekunde aan de Universiteit van Utrecht, begon hij in 2003 aan de studie Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit van Utrecht. Na het verkrijgen van zijn Bachelors diploma in 2006 heeft hij de Biomedical Sciences Master Biology of Disease gevolgd aan de Universiteit van Utrecht. Voor deze Master heeft hij twee maal een onderzoeksstage gelopen. De eerste stage vond plaats in het Universitair Medisch Centrum Utrecht bij de afdeling celbiologie onder leiding van Dr. Thijs van Vlijmen en Dr. Peter van der Sluijs. Hier deed hij onderzoek naar de interactie van Zwint-1 met Rab3c en hun betrokkenheid bij de secretie van synaptische vesikels. Zijn tweede stage vond plaats in het Leids Universitair Medisch Centrum bij de afdeling Humane Genetica in de Huntington disease onderzoeksgroep onder leiding van Dr. Willeke van Roon-Mom. Tijdens deze stageperiode werkte hij nauw samen met het biotechnologiebedrijf Prosensa Therapeutics B.V. waar hij zich bezig hield met het uitvoeren van pilot studies met antisense oligonucleotiden gericht tegen de CAG verlenging in de ziekte van Huntington. Zijn Masterscriptie over de biologie van een specifiek natriumkanal in het hart heeft hij vervolgens geschreven bij de afdeling Medische Fysiologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht onder supervisie van Dr. Martin Rook en Dr. Marti Bierhuizen.

Na het verkrijgen van zijn Master diploma was hij van september 2008 tot augustus 2013 werkzaam als promovendus aan de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum onder leiding van Dr. Willeke van Roon-Mom en Prof. Dr. Gert-Jan van Ommen. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Vanaf september 2013 is hij werkzaam als postdoctoraal onderzoeker in de Polyglutamine Disease Research Group binnen de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum.

# Dankwoord

Tijdens het promotietraject heb ik veel goede samenwerkingen gehad en vriendschappen opgebouwd. Het is dan ook onmogelijk iedereen persoonlijk te bedanken en mijn oprechte excuses als je naam niet in het dankwoord ziet staan.

Als eerste zou ik graag mijn promotor **Gert-Jan** willen bedanken. Bedankt voor je betrokkenheid en kritische kijk op mijn manuscripten. Je complimenten na afloop van mijn eerste praatje op een groot congres in Cold Spring Harbor hebben mij erg goed gedaan.

Beste **Willeke**, jou ben ik heel veel dank verschuldigd. Bedankt dat je me de kans hebt gegeven om na mijn stage als promovendus aan de slag te gaan. Je stond altijd klaar voor me om over wetenschappelijke én niet-wetenschappelijke zaken te praten. Wetenschappelijk en sociaal een topper, het is echt geweldig om in jouw groep te mogen werken.

De motor van de groep, **Barry**, bedankt voor al je hulp en suggesties gedurende de afgelopen 6 jaar. We hebben er een paar mooie papers en vriendschap aan overgehouden! Fijn dat je mijn paranimf wilt zijn.

Er zijn nog enkele groepsgenoten die ik zou willen bedanken. **Lodewijk**, we hebben de afgelopen 2 jaar fijn samengewerkt en mooie reviews samen geschreven, ik wens je heel veel succes met je promotietraject. Blijf positief, dan komt er iets moois uit, daar ben ik van overtuigd! **Menno**, buurman, bedankt voor al je feitjes en weetjes. We hebben samen een artikel gepipetteerd wat hopelijk snel geaccepteerd zal worden. Αγαπητέ **Tassos**, καλή τύχη με την της διατριβής. εύχομαι ό, τι καλύτερο και ευτυχία στη μελλοντική σας σταδιοδρομία. Omdat ik toch in het steenkolen Grieks bezig ben, αγαπητή **Eleni**, είστε ένα δροσερό κορίτσι και είχαμε ωραία συνομιλίες κατά τη διάρκεια ποτά. Καλή τύχη με την οριστικοποίηση PhD σας! Ook **Maurice** en **Iris**, bedankt voor jullie hulp in het lab.

In de loop der jaren heb ik veel studenten mogen begeleiden waarvan enkele zelf nu ook als promovendus aan de slag zijn (#trots): **Alex**, thank you for your great help with two manuscripts and good luck with your PhD. Ook **José** en **Juliette** bedankt voor jullie inzet en heel veel succes met jullie promotietraject. **Astrid**, **Eline**, **Gido**, **Maria** en **Marlous**, bedankt voor jullie harde werken en succes met jullie opleidingen. Also **Neil** and **Tim** thanks for your work and good luck with your careers.

I would like to thank the following (ex)colleagues for your help, input, getting to know you better and providing a nice working environment: **Annemieke**, **Christa**, **Cindy**, **Cor**, **Cynthia**, **Dwi**, **Eleonora**, **Emile**, **Emmelen**, **Hans**, **Henk**, **Ingrid**, **Isabella**, **Ivo**, **Jeroen**, **Johan**, **Joke**, **Jos**, **Julie**, **Laura**, **Laure**, **Linda**, **Louise**, **Maaïke**, **Maarten**, **Majella**, **Marcel**, **Margriet**, **Monika**, **Nisha**, **Peter<sup>2</sup>**, **Peter-Bram**, **Petra**, **Piet**, **Pietro**, **Polina**, **Richard**, **Rolf**, **Sandra**, **Saskia**, **Silvana**, **Silvère**, **Steven**, **Svetlana**, **Willem**, **Wouter**, **Yahya** en **Yavuz**. Ook **Babs** heel erg bedankt met je hulp om door alle promotieregelgeving heen te komen.



Verder zou ik graag de andere collega's van **LabJ**, de afdeling **Humane Genetica** en de **exonskip werkgroep** willen bedanken voor alle hulp en gezelligheid. Het werkt erg stimulerend om in zo'n wetenschappelijk hoogstaande afdeling te mogen werken.

This thesis could not be completed without good collaborations. I would therefore like to thank **Onno** and **Ioannis** for their valuable help with the *in vivo* experiments, which resulted in three papers. From Prosensa Therapeutics I would like to thank **Anchel, Jeroen, Judith, Nicole** and **Susan** for the close collaborations on the (CUG)<sup>7</sup> work. From the Maastricht University Medical Center, I would like to thank **Ali, João, Rinske** and **Yasin** for their collaborations that are still ongoing. Ich möchte auch **Bernd, Peter, Philipp, Thomas** und **Ullrich** vom Universitätsklinikum Bonn danken und ich hoffe, dass unsere Zusammenarbeit uns einen Schritt näher bringt, eine mögliche Therapie für SCA3 Patienten zu finden.

Mijn studievrienden **Mark, Pascal, Stefan** en **Timo** bedankt voor de fijne studiejaren. Je weet wel waarvoor. Ik ben mij ervan bewust dat ik te vaak afhaak als er een biertje gedronken wordt, maar áls ik erbij ben is het erg gezellig mannen. De volgende dag minder.

Mijn schoolvrienden en collegapapas **Bart, Gerben Jan** en **Michiel**, tof dat we na al die jaren, verschillende woonadressen, gezinsuitbreidingen en totaal verschillende carrières nog steeds veel contact hebben. Michiel bedankt voor de mooie cover.

Verder zou ik graag de volgende vrienden **Boy, Elisah, Eva, Jaap, Jennifer, Jojanneke, Josje, Judith, Karlijn, Kim, Marije, Michael, René, Sandra** willen bedanken voor de gezellige avonden de afgelopen jaren.

**Johannes** erg bedankt dat ik je maat mag zijn. Je bent een geweldig persoon waar ik altijd mijn ei bij kwijt kan.

**Mies, Ingrid, Mieske**, bedankt voor jullie Brabantse gezelligheid en jullie support de afgelopen jaren.

Lieve **Priscalla**, we verschillen 10 jaar in leeftijd, waardoor we vroeger nog al eens onze broer-zus conflicten hadden. Maar nu we allebei wat ouder en ouders zijn, zijn we steeds meer naar elkaar toegegroeid. Ik had me geen betere grote zus kunnen wensen! Mijn (bijna) zwager en paranimf **Martijn**, jij bent al bijna 25 jaar in mijn leven en je bent als een broer voor me. Ik wens jullie samen met mijn lieve neefje **Justin** en nichtje **Esmée** een hele fijne bruiloft, hè hè eindelijk, en al het geluk van de wereld toe.

Lieve **ma**, lieve **pa**. Het is aan jullie te danken dat ik ben waar ik nu ben. Jullie hebben me de opvoeding en kans gegeven om mij te ontwikkelen tot wie ik nu ben. Jullie "doe gewoon je best, niet zeuren en ga ervoor" mentaliteit heeft me de afgelopen jaren erg geholpen. Ik ben jullie dankbaar voor de concessies die jullie hebben moeten doen zodat ik onbezorgd kon studeren. Ik hou van jullie en ik hoop dat jullie trots zijn op de bijzondere mijlpaal die ik nu bereikt heb.

Lieve **Linde**, wat heb jij ons leven in positieve zin veranderd! Door jou heb ik beter leren relativeren en ik weet nu wat écht belangrijk is in het leven. Je bent een mooi, lief, stralend, slim meisje en papa houdt zielsveel van je!

Lieve **Inkie**, ik ben zo blij dat ik jou aan de haak geslagen heb. Je bent een mooie vrouw, mijn beste maatje en de liefste mama ter wereld in één. Je gelooft in me, begrijpt me en staat altijd onvoorwaardelijk voor me klaar. Wat kan ik me nog meer wensen?

Ik vind jou lief!