



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Analyzing spatial transcriptomics and neuroimaging data in neurodegenerative diseases

Keo, D.

Citation

Keo, D. (2020, December 3). *Analyzing spatial transcriptomics and neuroimaging data in neurodegenerative diseases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138480>

Version: 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/1887/138480>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138480> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Keo, D.

Title: Analyzing spatial transcriptomics and neuroimaging data in neurodegenerative diseases

Issue Date: 2020-12-03

SAMENVATTING

Neurodegeneratieve ziekten worden gekenmerkt door eiwitinsluitingen en het verlies van cellen in hersengebieden die verband houden met deze ziekten. Meerdere onderzoeken hebben geprobeerd de moleculaire mechanismen te begrijpen die leiden tot de pathologische en symptomatische kenmerken van neurodegeneratie. Hoewel de onderzoeken belangrijke genen en biologische processen hebben blootgelegd, zijn de exacte mechanismen van deze ziekten nog steeds niet volledig begrepen.

In dit proefschrift gebruiken we bioinformatica benaderingen om de ruimtelijke moleculaire gegevens van het menselijk brein te analyseren. Met behulp van verschillende berekeningsmethoden hebben we ons onderzoek voornamelijk gericht op de ziekte van Parkinson (ZvP). Parkinson wordt gekenmerkt door het verlies van dopaminerge neuronen in de *substantia nigra* en de progressieve afzetting van eiwitinsluitingen, Lewy-lichaampjes genaamd, door het gehele brein. Deze pathologische bevindingen gaan gepaard met allerlei symptomen, waaronder vertraagde bewegingen, trillingen en cognitieve stoornissen. Maar de exacte oorzaak van de ZvP blijft vooralsnog onbekend. Om de moleculaire mechanismen in hersengebieden geassocieerd met de ZvP en andere neurodegeneratieve ziekten beter te begrijpen, hebben we gebruik gemaakt van een hoge resolutie ruimtelijke atlas van de expressie van alle genen in breinen van gezonde mensen, gegenereerd door het Allen Institute of Brain Science. Ruimtelijke genexpressiepatronen stellen ons in staat de moleculaire en functionele organisatie van het menselijk brein te bestuderen en deze data kan gecombineerd worden met medische beelddata voor het identificeren van hersengebieden en anatomische structuren die kwetsbaar zijn voor celverlies bij neurodegeneratieve ziekten. Door de twee datamodaliteiten te combineren, hebben we de gezonde moleculaire functies in hersengebieden onderzocht die verband houden met de kwetsbaarheid voor ziekten op basis van kenmerken uit beelddata, namelijk het verlies van grijze materie in hersennetwerken bij mensen met de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington en mensen met een verhoogde kans op schizofrenie. Hierbij waren de analyses gebaseerd op verschillen in genexpressie tussen de gebieden die geassocieerd zijn met een ziekte in medische beelddata studies en gebieden die beschouwd wordt als onaangepast. Hoewel de opeenvolgende analyses van beide datamodaliteiten interessante associaties opleverden, onthulde de geïntegreerde analyse van de twee datamodaliteiten nieuwe mogelijke relaties tussen niveaus van genexpressie en ziektegerelateerde veranderingen die zijn waargenomen met beelddata. Aangezien we ons voornamelijk op de ZvP richtten, hebben we ook gekeken naar genexpressiepatronen in regio's die verband houden met het Braak-stadium en uit onze analyses bleek dat genen een rol zouden kunnen spelen in de progressie en de pathologische verspreiding van Lewy-lichaampjes bij de ZvP.

Met dit proefschrift hebben we aangetoond dat we door het toepassen van data-gedreven computationele methoden het hele genoom kunnen verkennen en dat we

genexpressiepatronen kunnen vinden die indicatie verschaffen over de regionale kwetsbaarheid van de hersenen bij neurodegeneratieve ziekten. Onze methoden kunnen ook worden toegepast om de moleculaire mechanismen bij andere neurodegeneratieve ziekten te ontrafelen en mogelijk zelfs gedeelde mechanismen tussen neurologische aandoeningen te onthullen.