



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Huntington disease and other polyglutamine diseases : using CAG repeat variations to explain missing heritability

Gardiner, S.L.

Citation

Gardiner, S. L. (2019, October 10). *Huntington disease and other polyglutamine diseases : using CAG repeat variations to explain missing heritability*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/79259>

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/1887/79259>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/79259> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Gardiner, S.L.

Title: Huntington disease and other polyglutamine diseases : using CAG repeat variations to explain missing heritability

Issue Date: 2019-10-10

LIST OF PUBLICATIONS

L. van der Graaf, **S.L. Gardiner**, M. Tok, T. Brands, M.W. Boogaard, B.A. Pepers, B. Eussen, A. de Klein, N.A. Aziz, C. Freund, R.A.M. Buijsen, W.M.C. van Roon-Mom. *Generation of 5 induced pluripotent stem cell lines, LUMCi007-A and B and LUMCi008-A, B and C, from 2 patients with Huntington disease. Stem Cell Research. 2019.*

S.L. Gardiner, M.W. Boogaard, S. Trompet, R. de Mutsert, F.R. Rosendaal, J. Gussekloo, J.W. Jukema, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *Prevalence of Carriers of Intermediate and Pathological Polyglutamine Disease-Associated Alleles Among Large Population-Based Cohorts. JAMA Neurology, 2019;76(6):650-656.*

R.A.M. Buijsen, L.J.A. Toonen, **S.L. Gardiner**, W.M.C. van Roon-Mom. *Genetics, mechanisms and therapeutic progress in polyglutamine spinocerebellar ataxias. Neurotherapeutics. 2019 Apr;16(2):263-286.*

J.Y. Winder, W.P. Achterberg, **S.L. Gardiner**, R.A.C. Roos. *Longitudinal assessment of the UHDRS and UHDRS-FAP in patients with late stage Huntington's disease. European Journal of Neurology. May;26(5):780-785.*

S.L. Gardiner, A.V.E. Harder, Y.J.M. Campman, S. Trompet, J. Gussekloo, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, R.A.C. Roos, I.E. Jansen, Y.A.L. Pijnenburg, P. Scheltens, W.M. van der Flier, N.A. Aziz. *Repeat length variations in ATXN1 and AR modify disease expression in Alzheimer disease. Neurobiology of Aging. 2019; 73: 230.e9-.e17.*

S.L. Gardiner, R. de Mutsert, S. Trompet, M.W. Boogaard, K. Willems van Dijk, J.W. Jukema, P.E. Slagboom, R.A.C. Roos, H. Pijl, F.R. Rosendaal, N.A. Aziz. *Repeat length variations in polyglutamine disease-associated genes affect body mass index. International journal of obesity (2005). 2019 Mar;43(3):440-449.*

S.L. Gardiner, C. Milanese, M.W. Boogaard, R.A.M. Buijsen, M. Hogenboom, R.A.C. Roos, P.G. Mastroberardino, W.M.C. van Roon-Mom, N.A. Aziz. *Bioenergetics in fibroblasts of patients with Huntington disease are associated with age at onset. Neurology: Genetics. 2018; 4: e275*

J.Y. Winder, W.P. Achterberg, J. Marinus, **S.L. Gardiner**, R.A.C. Roos. *Assessment Scales for Patients with Advanced Huntington's Disease: Comparison of the UHDRS and UHDRS-FAP. Movement Disorders Clinical Practice. 2018 Aug 24;5(5):527-533.*

R.A.M. Buijsen, **S.L. Gardiner**, M.J. Bouma, L.M. van der Graaf, M.W. Boogaard, B.A. Pepers, B. Eussen, A. de Klein, C. Freund, W.M.C. van Roon-Mom. *Generation of 3 spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) patient-derived induced pluripotent stem cell lines*

LUMCi002-A, B, and C and 2 unaffected sibling control induced pluripotent stem cell lines LUMCi003-A and B. *Stem cell research*. 2018; 29: 125-128.

S.L. Gardiner, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, W.M.C. van Roon-Mom, M.P. Rozing, A.M. van Hemert, J.H. Smit, A.T.F. Beekman, G. van Grootheest, R.A. Schoevers, R.C. Oude Voshaar, R.A.C. Roos, H.C. Comijs, W.J.H. Penninx, R.C. van der Mast, N.A. Aziz. *Huntingtin gene repeat size variations affect risk of lifetime depression*. *Translational Psychiatry*. 2017; 7(12): 1277.

S.L. Gardiner, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, W.M.C. van Roon-Mom, M.P. Rozing, A.M. van Hemert, J.H. Smit, A.T.F. Beekman, G. van Grootheest, R.A. Schoevers, R.C. Oude Voshaar, H.C. Comijs, B.W.J.H. Penninx, R.C. van der Mast, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *Large normal-range TBP and ATXN7 CAG repeat lengths are associated with increased lifetime risk of depression*. *Translational Psychiatry*. 2017; 7(6): e1143.

J.M.M. van der Burg, S.L. Gardiner, A.C. Ludolph, G. B. Landwehrmeyer, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *Body weight is a robust predictor of clinical progression in Huntington disease*. *Annals of neurology*. 2017; 82(3): 479-83.

G. Stuitje, M.J. van Belzen, S.L. Gardiner, W.M.C. van Roon-Mom, M.W. Boogaard, REGISTRY Investigators of the European Huntington Disease Network, S.J. Tabrizi, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *Age of onset in Huntington's disease is influenced by CAG repeat variations in other polyglutamine disease-associated genes*. *Brain: a journal of neurology*. 2017; 140(7): e42.

Oral presentations

S.L. Gardiner, M.W. Boogaard, S. Trompet, R. de Mutsert, F.R. Rosendaal, J. Gussekloo, J.W. Jukema, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *De prevalentie van intermediaire en pathologische polyglutamine ziekte-geassocieerde allelen in de algemene bevolking*. Regionaal refereren, April 2019, Leiden, The Netherlands.

S.L. Gardiner, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, W.M.C. van Roon-Mom, M.P. Rozing, A.M. van Hemert, J.H. Smit, A.T.F. Beekman, G. van Grootheest, R.A. Schoevers, R.C. Oude Voshaar, H.C. Comijs, B.W.J.H. Penninx, R.C. van der Mast, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *Variaties van de CAG herhalingslengte in polyglutamine ziekte geassocieerde genen zijn geassocieerd met het risico op depressie*. Wetenschapsdag Neurologie, February 2017, Leiden, The Netherlands.

S.L. Gardiner, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, W.M.C. van Roon-Mom, M.P. Rozing, A.M. van Hemert, J.H. Smit, A.T.F. Beekman, G. van Grootheest, R.A. Schoevers, R.C. Oude Voshaar, R.A.C. Roos, H.C. Comijs, W.J.H. Penninx, R.C. van der Mast, N.A.

1

2

3

4

5

6

7

&

Aziz. *Huntingtin gene CAG repeat size variations affect risk of lifetime depression in the general population*. 5th Dutch Huntington Symposium, November 2016, Maastricht, The Netherlands.

S.L. Gardiner, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, W.M.C. van Roon-Mom, M.P. Rozing, A.M. van Hemert, J.H. Smit, A.T.F. Beekman, G. van Grootheest, R.A. Schoevers, R.C. Oude Voshaar, R.A.C. Roos, H.C. Comijs, W.J.H. Penninx, R.C. van der Mast, N.A. Aziz. *Huntingtin gene CAG repeat size variations affect risk of lifetime depression in the general population*. Leiden Center for Translational Neuroscience (LCTN) Annual Symposium, October 2016, Leiden, The Netherlands.

Poster presentations

S.L. Gardiner, M.W. Boogaard, S. Trompet, R. de Mutsert, F.R. Rosendaal, J. Gussekloo, J.W. Jukema, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *High frequency of intermediate and pathological polyglutamine disease-associated alleles in the general population*. 7th Dutch Huntington Symposium, November 2018, Amsterdam, The Netherlands.

S.L. Gardiner, M.W. Boogaard, S. Trompet, R. de Mutsert, F.R. Rosendaal, J. Gussekloo, J.W. Jukema, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *High frequency of intermediate and pathological polyglutamine disease-associated alleles in the general population*. Leiden Center for Translational Neuroscience (LCTN) Annual Symposium, October 2018, Leiden, The Netherlands.

S.L. Gardiner, C. Milanese, M.W. Boogaard, R.A.M. Buijsen, M. Hogenboom, R.A.C. Roos, P.G. Mastroberardino, W.M.C. van Roon-Mom, N.A. Aziz. *Bioenergetics in fibroblasts of Huntington disease patients are associated with age of onset*. European Huntington Disease Network (EHDN) Plenary Meeting, September 2018, Vienna, Austria.

S.L. Gardiner, R. de Mutsert, S. Trompet, M.W. Boogaard, K.W. van Dijk, J.W. Jukema, P.E. Slagboom, R.A.C. Roos, H. Pijl, F.R. Rosendaal, N.A. Aziz. *Repeat length variations in polyglutamine disease-associated genes affect body mass index*. European Congress on Obesity, May 2018, Vienna, Austria.

S.L. Gardiner, C. Milanese, M.W. Boogaard, R.A.M. Buijsen, M. Hogenboom, R.A.C. Roos, P.G. Mastroberardino, W.M.C. van Roon-Mom, N.A. Aziz. *Bioenergetic status modifies age of onset in Huntington disease patients*. 6th Dutch Huntington Symposium, November 2017, Leiden, The Netherlands.

S.L. Gardiner, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, W.M.C. van Roon-Mom, M.P. Rozing, A.M. van Hemert, J.H. Smit, A.T.F. Beekman, G. van Grootheest, R.A. Schoevers, R.C.

Oude Voshaar, H.C. Comijs, B.W.J.H. Penninx, R.C. van der Mast, R.A.C. Roos, N.A. Aziz. *HTT, ATXN7 and TBP CAG repeat size variations affect risk of lifetime depression*. Gordon Research Conference: CAG Triplet Repeat Disorders, June 2017, Mount Snow VT, United States.

S.L. Gardiner, M.J. van Belzen, M.W. Boogaard, W.M.C. van Roon-Mom, M.P. Rozing, A.M. van Hemert, J.H. Smit, A.T.F. Beekman, G. van Grootheest, R.A. Schoevers, R.C. Oude Voshaar, H.C. Comijs, B.W.J.H. Penninx, R.C. van der Mast, R.A.C. Roos, N. Ahmad Aziz. *Huntingtin gene CAG repeat size variations affect risk of lifetime depression in the general population*. European Huntington Disease Network (EHDN) Plenary Meeting, September 2016, The Hague, The Netherlands.

1

2

3

4

5

6

7

&



DANKWOORD

In eerste instantie wil ik alle patiënten, gezonde deelnemers en hun naasten hartelijk danken voor hun belangrijke bijdragen. Zonder hun onbaatzuchtige inzet had dit onderzoek nooit kunnen plaatsvinden. Daarnaast wordt promotieonderzoek uiteraard gekenmerkt door samenwerking. Daarom bedank ik graag al mijn bekwame, maar vooral gemotiveerde coauteurs en collega's voor hun ondersteuning en gezelligheid.

In het bijzonder wil ik mijn promotor, Professor Roos, en mijn copromotor, Ahmad bedanken voor de mogelijkheid om aan dit interessante en inspirerende project mee te werken. Het onderzoek dat beschreven staat in dit proefschrift gaf mij de mogelijkheid om mijn interesse voor biomedisch en klinisch onderzoek te combineren. Daarnaast heb ik mijn epidemiologische kennis aanzienlijk kunnen uitbreiden door de verscheidene cursussen die ik heb mogen volgen en de analyses die ik heb kunnen doen met de data uit de verschillende grote cohorten waar ik mee heb mogen werken.

Ahmad, ondanks het feit dat je voor een groot deel van mijn promotietraject in het buitenland was, heb ik heel veel gehad aan jouw kennis, betrouwbaarheid en aanmoediging. Ik kreeg bijna altijd 'real time' antwoord op de vragen die ik je per mail stelde en jouw uitleg was steeds helder en inzichtelijk. Als onderzoeker en neuroloog, ben je iemand om naar op te kijken. Ik heb veel bewondering voor je ambitie en doorzettingsvermogen.

Het onderzoek dat beschreven staat in dit proefschrift is voor een groot deel te danken aan het werk van Merel Boogaard. Merel, jij hebt onvermoeibaar de CAG-herhalingslengtes in de negen polyglutamine genen van meer dan 16 000 individuen bepaald. Jij bent de uitdagingen die gepaard gingen met dit werk onvermoeibaar aangepaan. Daarnaast heb je me uitstekend ondersteund tijdens het doen van de ATP-experimenten op de fibroblasten van Huntington patiënten. Dank je wel!

Willeke, je hebt mij een thuis gegeven op de Humane Genetica. Hiervoor ben ik je heel dankbaar. Tijdens mijn werk in het lab heb ik veel gehad aan jouw begeleiding en ervaring. De sfeer in het NeuroD lab (voorheen de polyQ-groep) is daarnaast bijzonder prettig. Dat is vooral te danken aan jouw gezellige optimisme. Ik heb me vanaf het begin bij jullie welkom gevoeld. Hiervoor ben ik natuurlijk ook aan Barry, Lodewijk, Nisha, Linda, Ronald, Elena, Boyd, Tom, Eleni, Elsa en Maurice mijn dank verschuldigd. Zelfs toen mijn werkzaamheden minder gingen plaatsvinden in het lab, kon ik rekenen op jullie advies en gezelligheid.

I would also like to extend my gratitude towards Chiara and Pier from the department of Molecular Genetics at the Erasmus Medical Centre. Your knowledge and experience

in conducting experiments with the Seahorse XF Extracellular Flux Analyzer XF 24 was indispensable in determining the differences in bioenergetic profile between the fibroblasts of Huntington disease patients.

Daarnaast wil ik natuurlijk het Huntington team: Marye, Jessica, Susanne, Emma, Milou, Kasper, Stephanie en Marit hartelijk bedanken voor hun steun, kennis en opbouwende kritiek tijdens deze leerzame periode.

Uiteraard ben ik veel verschuldigd aan de onderzoekers die de cohorten hebben opgesteld waaruit wij de data hebben verkregen voor dit onderzoek. Ik ben mij ervan bewust dat het opstellen van dergelijk grote cohorten buitengewoon veel tijd, geld en energie kost. Veel van deze onderzoekers hebben daarnaast de tijd genomen om als coauteur mijn manuscripten te voorzien van commentaar. Voor hun bijdragen wil ik speciaal bedanken: Geerte Stuitje, Aster Harder, Renée de Mutsert, Stella Trompet, Frits Rosendaal, Jacobijn Gussekloo, Wouter Jukema, Eline Slagboom, Brenda Penninx, Hannie Comijs en Wiesje van der Flier, maar natuurlijk ook alle andere coauteurs en onderzoekers die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit onderzoek.

Graag bedank ik ook mijn lieve vrienden voor hun aanmoediging en al dan niet oprechte interesse. Speciaal wil ik mijn paranimfen bedanken: Anouk en mijn broertje Benjamin. Anouk, met jou kan ik filosoferen over van allerlei onderwerpen, al dan niet wetenschappelijk. Dank je wel dat je zo een goede vriendin bent. Benny, bedankt voor het steeds up to date houden van 'Plex' en en voor het mij af en toe toesturen van gekke plaatjes. Voor degelijk wetenschappelijk onderzoek is ontspanning namelijk meer dan noodzakelijk. Verder wil ik natuurlijk mijn ouders bedanken voor alles wat ze mij gegeven hebben. Pop, you instilled in me the need to demand the very best of myself. Thanks for encouraging my academics and really trying to read and understand my articles. Mam, jij hebt mij altijd gewezen op het belang om als vrouw zelfstandig te zijn en mij daarin steeds het goede voorbeeld gegeven. Als laatste, lieve Jasper, elke dag opnieuw ben ik zo blij dat ik je heb mogen leren kennen. Ik weet dat je kriebelig wordt van complimentjes, maar je maakt mijn leven zonniger.



CURRICULUM VITAE

Sarah Gardiner is geboren op 20 oktober 1988 te New York in de Verenigde Staten. In 1992 is zij met haar ouders en haar broertje verhuisd naar Den Haag. Daar behaalde zij aan het Christelijk Gymnasium Sorghvliet in 2007 haar gymnasiumdiploma (cum laude). In datzelfde jaar begon Sarah met de studie Geneeskunde aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Vanaf 2010 heeft zij deze opleiding gecombineerd met de studie Biomedische Wetenschappen, eveneens aan het LUMC. In 2015 behaalde Sarah het artsdiploma en het masterdiploma Biomedische Wetenschappen (cum laude), waarna zij startte met haar promotieonderzoek op de afdeling Neurologie aan het LUMC, onder supervisie van Professor Raymund Roos en Dr. Ahmad Aziz. Binnen dit promotietraject heeft Sarah onderzoek gedaan naar de associatie tussen verschillende polygenetische aandoeningen en cytosine-adenine-guanine (CAG) herhalingspolymorfismen binnen de normale reikwijdtes van polyglutamine ziekte-geassocieerde genen. Tijdens haar promotieonderzoek heeft Sarah een jaar experimenteel onderzoek gedaan op de afdeling Humane Genetica. Eveneens heeft zij haar collega, Jessica Winder, ondersteund met haar klinische onderzoek naar de ziekte van Huntington (HD) in het verpleeghuis Topaz Overduin te Katwijk. De resultaten van haar promotieonderzoek staan beschreven in dit proefschrift en zijn gepresenteerd op meerdere (inter)nationale congressen. Vanaf januari 2019 is Sarah werkzaam als arts-assistent neurologie in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft.