



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Molecular pathology of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type

Grand Moursel, L.

Citation

Grand Moursel, L. (2019, November 21). *Molecular pathology of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80759>

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/1887/80759>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/80759> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Grand Moursel, L.

Title: Molecular pathology of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type

Issue Date: 2019-11-21

Nederlandse samenvatting

Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch) (HCHWA-D) is een erfelijke vorm van cerebrale amyloid angiopathie (CAA) die relatief vroeg in het leven ontstaat en veroorzaakt wordt door een puntmutatie in het amyloid precursor eiwit (APP). Doordat APP door enzymen wordt geknipt, wordt het kleinere amyloid β ($A\beta$) eiwit gevormd. Bij CAA hoopt dit eiwit op in bloedvaten in de hersenen. Naast deze erfelijke vorm is CAA ook aanwezig in de meeste patiënten met de ziekte van Alzheimer. CAA wordt gezien als een belangrijke oorzaak van hersenbloedingen bij ouderen. Het doel van dit proefschrift is om de moleculaire pathogenese van CAA in HCHWA-D patiënten in kaart te brengen. Omdat er nog geen behandeling bestaat om deze ziekte te voorkomen of zelfs te vertragen, is het belangrijk om de onderliggende mechanismen van HCHWA-D te begrijpen. Deze kennis kan helpen om nieuwe therapeutische aangrijpingspunten te vinden en biomarkers te onderzoeken die gebruikt kunnen worden om de werking van mogelijke geneesmiddelen te bekijken.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie over HCHWA-D, waarin de klinische, pathologische en neuropathologische aspecten van de ziekte worden beschreven. Daarnaast is gekeken naar wat bekend is over de pathogenese en naar het belang van HCHWA-D studies voor onderzoek naar CAA in het algemeen.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van andere erfelijke APP-mutaties en beschrijft hoe de mutatie van HCHWA-D-patiënten de $A\beta$ -eigenschappen verandert met betrekking tot aggregatie, binding aan cerebrale bloedvaten, wisselwerking met extracellulaire matrix, proteolyse en klaring, en hoe deze veranderde kenmerken tot de HCHWA-D pathogenese leiden.

Uit eerder onderzoek naar CAA bleek al dat er factoren zijn die er voor zorgen dat $A\beta$ hoofdzakelijk ophoopt in de bloedvaten en niet in het hersenparenchym. Een voorbeeld hiervan is TGF β . Zulke factoren zijn interessante therapeutische targets en daarom hebben we in **hoofdstuk 3** de deregulatie van de TGF β cascade in HCHWA-D onderzocht. In HCHWA-D breinmateriaal hebben we gevonden dat TGF β 1, de receptoren hiervan en TGF β -geïnduceerde genen zijn verhoogd. De activatie van de TGF β cascade in erfelijke CAA blijkt ook uit de ophoping van de geactiveerde transcriptiefactor phospho-SMAD2/3 (pSMAD2/3) in sommige angiopathische bloedvaten, wat ook correleert met de ernst van de ziekte.

Het begrijpen van de onderliggende pathologie van kenmerkende verschijnselen op MRI beelden van patiënten zijn essentieel voor een goede diagnostiek en het volgen van de ziekte over de tijd. Daarom hebben we een recent beschreven MRI verschijnsel van een gevorderd stadium van de ziekte in HCHWA-D onderzocht. Hiervoor hebben we in **hoofdstuk 4**

histopathologische correlaties gebruikt om aan te tonen dat cerebrovasculaire ijzerophoping en calcificatie de oorzaak zijn van veranderingen in de MRI-beelden van patiënten. Hierdoor zijn calcificaties een nieuwe interessante MRI-marker voor evaluatie van de ernst van CAA in erfelijke, maar ook in sporadische CAA patiënten.

In **hoofdstuk 5** hebben we de mechanismen onderzocht van de calcificatie van CAA vaten in HCHWA-D. In patiënten met verschillende stadia van CAA hebben we de aanwezigheid van osteopontin (OPN) en collageen 1 (col1) gekwantificeerd. Dit zijn potentiële regelaars van calcificatie in de bloedvaten, bekend van perifere vasculaire calcificatie. De ophoping van OPN en col1 is sterk geassocieerd met pSMAD2/3 in gecalcificeerde CAA vaten, waardoor calcificatie nu gelinkt kan worden aan de eerder gevonden deregulatie van de TGF β pathway.

Tenslotte hebben we in **hoofdstuk 6** een transcriptoom studie gedaan om belangrijke ontregelingen van moleculaire routes in HCHWA-D te identificeren en de pathogenese beter te begrijpen. Door het menselijk transcriptoom te vergelijken met dat van jonge APP-E693Q muizen op het niveau van ontregelde moleculaire routes, konden we een overlap vinden in de activering van routes die gerelateerd zijn aan de extracellulaire matrix. In muizen zijn deze routes al bij het begin van de CAA pathologie afwijkend, wat suggereert dat TGF β 1-gemedieerde fibrose een vroeg proces is in het verloop van de ziekte. Daarnaast hebben we gezien dat mitochondriale disfunctie een belangrijk ziekteverschijnsel is, wat nog niet eerder beschreven was in HCHWA-D.

De discussie in **hoofdstuk 7** geeft een samenvatting van de belangrijkste bevindingen in dit proefschrift, namelijk dat TGF β -verstoring een centrale rol speelt in de HCHWA-D pathogenese. Daarom worden de gunstige en nadelige aspecten van TGF β op de vasculaire en parenchymale hersencomponenten besproken en worden de mogelijke oorzaken van TGF β -activering in HCHWA-D en de implicatie daarvan voor toekomstige studies en therapeutische interventie besproken.