



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Blood and Biomarkers in Huntington's Disease**

Mastrokolas, A.

### **Citation**

Mastrokolas, A. (2017, September 7). *Blood and Biomarkers in Huntington's Disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54854>

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/1887/54854>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54854> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Mastrokolas, A.

**Title:** Blood and Biomarkers in Huntington's Disease

**Issue Date:** 2017-09-07

## Samenvatting

Ook al werd de ziekte van Huntington (ZvH) met de belangrijkste symptomen reeds beschreven in het midden van de 19e eeuw, het duurde tot de laatste decennia van de 20e eeuw voor er een systematische analyse van de onderliggende biologie en genetica tot stand kwam. Enorme inspanningen van wetenschappers, artsen en patiënten hebben ervoor gezorgd dat de bekendheid van de ziekte is toegenomen, het taboe rond de ziekte is verminderd, er een betere en vroegere herkenning van potentiële symptomen kwam, en er nieuwe therapieën ontwikkeld werden. Bekend is dat de prevalentie van de ZvH kan verschillen per geografische locatie en recente data suggereren dat de prevalentie van de ZvH in Australië, Noord Amerika en West Europa over de laatste helft van de 20e eeuw is toegenomen met 15-20% per decennium. Deze toename in prevalentie benadrukt nog eens de noodzaak voor goede zorg voor deze patiënten en om symptomatische behandelingsmethodes te ontwikkelen en nieuwe therapeutische toepassingen.

Het werk beschreven in dit proefschrift vertegenwoordigt een onderdeel van een kader dat gebruikt kan worden om ziekte specifieke biologische informatie te halen uit perifere weefsel. Dit kader is gebaseerd op het centrale dogma uit de biologie DNA -> RNA -> eiwit en een systeembio-ecologische benadering die tot doel heeft om synergistische data te produceren waarbij de som van de pathologische en voorspellende waardes meer is dan die van de resultaten van de individuele experimenten. Sinds patiënten met de ZvH vaak een veelzijdig klinisch profiel hebben dat bestaat uit verschillende symptomen en een variabele progressie van de ziekte, ligt het voor de hand dat een benadering zoals hierboven beschreven effectiever zal zijn in het identificeren van potentiële therapieën en voorspellende biomarkers die het beste passen bij de verschillende patiëntenpopulaties.

In **hoofdstuk 1** wordt een gedetailleerde beschrijving gegeven van de symptomen van de ZvH en de huidige potentiële therapieën. Het laatste deel van dit hoofdstuk geeft een beschrijving van hoe de ideale ziekte-biomarker eruit zou moeten zien. Deze eigenschappen worden besproken in de context van het idiomorfe karakter van de ZvH symptomen, en voornamelijk in relatie tot de potentiële surrogaat eigenschappen die



nodig zijn zodat een bloed-biomarker een weerspiegeling is van de pathologie die zich afspeelt in de hersenen.

In **hoofdstuk 2** onderzoeken we de depletie van de hoog tot expressie komende hemoglobine transcripten op de next generation sequencing genexpressieanalyse van bloed. Voor zover we weten was ons artikel het eerste welke het effect beschreef van deze depletie op RNA sequencing data en specifiek in humane bloedmonsters. Ook al leveren technologische ontwikkelingen zoals next generation sequencing een toegenomen sensitiviteit en dynamisch bereik, de onevenredig hoge expressie van hemoglobines in totaal bloed vermindert het sequencing potentieel en de identificatie van transcripten die laag tot expressie komen. We hebben aangetoond dat door het verwijderen van de hemoglobines, andere transcripten zoals lincRNAs, miscRNAs en processed transcripten in meerdere mate en consequenter gedetecteerd kunnen worden. Dit soort transcripten die laag tot expressie komen spelen vaak een belangrijke rol in ziekten in het algemeen maar ook specifiek in de ZvH [1]. Dus laten we zien dat reductie van hemoglobine transcripten in totaal bloed het totaal aantal gedetecteerde transcripten toe doet nemen en daardoor ook de statistische kracht om relevante ziektesignaturen te ontdekken.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de resultaten van onze genomwijde genexpressie studie met next generation sequencing in totaal bloed. Tot op heden is onze studie de grootste genexpressiestudie in perifeer bloed van ZvH patiënten, met een substantieel aantal pre-symptomatische patiënten. Verder was onze studie de eerste die gebruik maakte van next generation sequencing genexpressie profilering waarbij in het verleden voornamelijk hybridisatie microarrays gebruikt werden. Onze resultaten bevestigen voor het eerst eerder gepubliceerde data, wat het potentieel benadrukt dat next generation sequencing biomarkers kan identificeren die relevant zijn voor de ZvH. We tonen aan dat door het toepassen van relevante statistische methodes, genen die niet het meest significant verschillen in expressie, gebruikt kunnen worden voor een biomarker panel voor ziekteprogressie. Dit biomarker panel kan bestaan uit een combinatie van genen die complementaire informatie bevatten die specifiek zijn voor de ziekte en niet alleen zijn geselecteerd op hun significante expressie. Een dergelijk genenpanel kan zo ontworpen worden dat het een betere weerspiegeling is van de pathologie in de verschillende groepen patiënten.

In **hoofdstuk 4** laten we een unieke integratie zien van verschillende soorten data uit bloed van ons cohort ZvH patiënten en controles: metabolic data en de hiervoor beschreven next generation genexpressie data. Metabolomics kan in potentie veranderingen laten zien die plaatsvinden downstream van genexpressieregulatie in de ZvH. Door een getargete metabolomics aanpak konden we op een robuuste en reproduceerbare manier veranderingen meten die later in longitudinale studies toegepast kunnen worden. Door een multidisciplinaire aanpak en het gebruik van community-driven bioinformatische methoden, konden we de genexpressie data en de metabolomics data van ons ZvH cohort met elkaar verbinden. Een dergelijke integratie van data is een van de eerste multi-level “omics” die in de toekomst nog verder verrijkt kan worden met additionele biologische datasets en zodoende een meer holistische beschrijving van het ZvH fenotype tot stand kan brengen.

Ten slotte wordt in **hoofdstuk 5** een kritische evaluatie gegeven van alle geproduceerde data en de conclusies die hieruit getrokken zijn. Welke kennis er is opgedaan in de hier- boven beschreven hoofdstukken in de context van onze methodologie en opzet van de studies. In het één na laatste deel van dit hoofdstuk worden de beperkingen van ieder hoofdstuk beschreven in relatie tot de inherente limitaties van de technische bestuderingsofzet en de analyseplatforms die gebruikt zijn. Tot slot worden potentiële toekomstige onderzoeksmogelijkheden en vernieuwingen die geassocieerd zijn met de onderzoeks-opzet, bioinformatische analyse en analytische componenten van iedere individuele studie besproken.

## Referenties

1. Labadorf A, Hoss AG, Lagomarsino V, Latourelle JC, Hadzi TC, Bregu J et al.: RNA Sequence Analysis of Human Huntington Disease Brain Reveals an Extensive Increase in Inflammatory and Developmental Gene Expression. PLoS One 2015, 10: e0143563.



