



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Preparing for CADASIL therapy

Gravesteijn, G.

Citation

Gravesteijn, G. (2020, October 28). *Preparing for CADASIL therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137984>

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/1887/137984>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137984> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Gravesteijn, G.

Title: Preparing for CADASIL therapy

Issue Date: 2020-10-28

LIST OF ABBREVIATIONS

ADAM17	a disintegrin and metalloproteinase domain containing protein 17
ASL	arterial spin labeling
ASO	antisense oligonucleotides
AUC	area under the curve
BOLD	blood-oxygen-level dependent
BPF	brain parenchymal fraction
CADASIL	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CAMCOG	Cambridge cognitive examination
Cas	CRISPR-associated genes
CBF	cerebral blood flow
CI	confidence interval
CRISPR	clustered regularly interspaced short palindromic repeats
CSF	cerebrospinal fluid
CVR	cerebrovascular reactivity
DAT-scan	dopamine transporter scintigraphy
DTI	diffusion tensor imaging
EGFr	epidermal growth factor-like repeat domains
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
GEE	generalized estimated equation
GIT	Groningen intelligence test
GOM	granular osmiophilic material
HB-EGF	heparin-binding epidermal-growth-factor-like growth factor
HR	hazard ratio
HTRA1	high-temperature requirement protein A1
IGF-BP1	insulin like growth factor binding protein 1
LBD	ligand binding domain
LLOQ	lower level of quantification
LTBP-1	latent TGF β -binding protein 1
MDRS	Mattis dementia rating scale
MMSE	mini-mental state examination
mRS	modified Rankin scale
NfL	neurofilament light-chain protein
NOTCH3 ^{cys}	cysteine altering missense mutation in NOTCH3
NOTCH3 ^{ECD}	extracellular domain/ectodomain of NOTCH3 protein
NOTCH3 ^{ICD}	intracellular domain of NOTCH3 protein

NRR	negative regulatory region
PC-MRA	gradient-echo phase-contrast MRI technique
PCR	polymerase chain reaction
RBPJ	recombining binding protein suppressor of hairless
ROC	receiver operating characteristic
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
SD	standard deviation
SMA	smooth muscle actin
SVD	small vessel disease
SWI	susceptibility weighted imaging
TGF- β	transforming growth factor β
TIMP3	tissue inhibitor of metalloproteinases 3
TMT	trail making test
VSMC	vascular smooth muscle cell
WAIS	Wechsler adult intelligence scale
WMH	white matter hyperintensity
WMH _v	white matter hyperintensity volume
WMS	Wechsler memory scale

LIST OF CO-AUTHOR AFFILIATIONS

Annemieke Aartsma-Rus, PhD

Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, The Netherlands.

Joseph F. Arboleda-Velasquez, MD, PhD

Schepens Eye Research Institute of Mass Eye and Ear; Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Frank Baas, MD, PhD

Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Stefan Böhringer, PhD

Department of Biomedical Data Sciences, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Gwendolyn Brouwer, MSc

Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Johannes G. Dauwerse

Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Marc Derieppe, PhD

Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; Department of Pediatric Neuro-Oncology, Prinses Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands.

Sjoerd G. van Duinen, MD, PhD

Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Bastian J. van Eijnsden, MD

Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Jeroen van der Grond, PhD

Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Remco J. Hack, MD, MSc

Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Ingrid Hegeman

Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Carolina R. Jost, PhD

Department of Cell and Chemical Biology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Abraham J. Koster, PhD

Department of Cell and Chemical Biology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Mark C. Kruit, MD, PhD

Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Saskia A.J. Lesnik Oberstein, MD, PhD

Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.



Michael K. Liem, MD, PhD

Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;
Department of Radiology, Lange Land Ziekenhuis, Zoetermeer, The Netherlands.

Arn M.J.M. van den Maagdenberg, PhD

Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;
Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Onno C. Meijer, PhD

Department of Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Huub A.M. Middelkoop, PhD

Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;
Institute of Psychology, Health, Medical and Neuropsychology Unit, Leiden University, Leiden, The Netherlands.

Aat A. Mulder

Department of Cell and Chemical Biology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Leon P. Munting, MSc

Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Anna M. van Opstal, PhD

Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Maurice Overzier

Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Mar D.M. Rodriguez Gironde, PhD

Department of Biomedical Data Sciences, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Julie W. Rutten, MD, PhD

Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;
Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Gisela M. Terwindt, MD, PhD

Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Charlotte E. Teunissen, PhD

Department of Clinical Chemistry, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.

Inge M.W. Verberk, MSc

Department of Clinical Chemistry, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.

Louise van der Weerd, PhD

Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;
Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

LIST OF PUBLICATIONS

Gravesteijn G, Hack RJ, Van Opstal AM, Van Eijdsden BJ, Overzier M, Arboleda-Velasquez JF, Middelkoop HAM, Rodriguez Gironde MDM, Teunissen CE, Aartsma-Rus A, Van de Grond J, Rutten JW, Lesnik Oberstein SAJ. *Long-term disease progression, prediction and survival in CADASIL: an 18-year follow-up study*. Submitted.

Rutten JW, Hack RJ, Duering M, Gravesteijn G, Dauwerse JG, Overzier M, Van der Akker EB, Slagboom E, Holstege H, Nho K, Saykin A, Dichgans M, Malik R, Lesnik Oberstein SAJ. *Broad phenotype of cysteine altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to non-penetrance*. Neurology 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000010525.

Gravesteijn G, Dauwerse JG, Overzier M, Brouwer G, Hegeman I, Mulder AA, Baas F, Kruit MC, Terwindt GM, van Duinen SC, Jost CR, Aartsma-Rus A, Lesnik Oberstein SAJ, Rutten JW. *Naturally occurring NOTCH3 exon skipping attenuates NOTCH3 protein aggregation and disease severity in CADASIL patients*. Human Molecular Genetics 2020; 29(11):1853-1863. doi: 10.1093/hmg/ddz285.

Gravesteijn G, Munting LP, Overzier M, Mulder AA, Hegeman I, Derieppe M, Koster AJ, van Duinen SC, Meijer OC, Aartsma-Rus A, van der Weerd L, Jost CR, van den Maagdenberg AMJM, Rutten JW, Lesnik Oberstein SAJ. *Progression and Classification of Granular Osmiophilic Material (GOM) Deposits in Functionally Characterized Human NOTCH3 Transgenic Mice*. Translational Stroke Research 2020; 11(3):517-527. doi: 10.1007/s12975-019-00742-7.

Gravesteijn G, Rutten JW, Verberk IMW, Böhringer S, Liem MK, van der Grond J, Aartsma-Rus A, Teunissen CE, Lesnik Oberstein SAJ. *Serum Neurofilament light correlates with CADASIL disease severity and survival*. Annals of Clinical and Translational Neurology 2018;6(1):46-56. doi: 10.1002/acn3.678.

Gravesteijn G, Donker Kaat L, Kruit MC, Terwindt GM, Lesnik Oberstein SAJ. *Cerebrale hereditaire angiopathieën (CHA)*. Nervus 2017;1:20-28. (not peer-reviewed)

Rutten JW, Dauwerse HG, Gravesteijn G, van Belzen MJ, van der Grond J, Polke JM, Bernal-Quiros M, Lesnik Oberstein SA. *Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL*. Annals of Clinical and Translational Neurology 2016;3(11):844-853. doi: 10.1002/acn3.344.

de Groot S, Vreeswijk MP, Welters MJ, Gravesteijn G, Boei JJ, Jochems A, Houtsma D, Putter H, van der Hoeven JJ, Nortier JW, Pijl H, Kroep JR. *The effects of short-term fasting on tolerance to (neo) adjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients: a randomized pilot study*. BMC Cancer 2015; 15:652. doi: 10.1186/s12885-015-1663-5.

PORTFOLIO

Education and Courses

Prime time for precision diagnostics driven by unmet clinical needs	2019
Analysis of Repeated Measurements	2019
Academic Writing	2018
Regression Analysis	2018
Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch onderzoekers (eBROK)	2017
Photoshop and Illustrator CS6 for PhD-students and other researchers	2016
Laboratory Animal Course (FELASA)	2016
Basic Methods and Reasoning in Biostatistics	2016
PhD Introductory Meeting	2016

Internship abroad

Two-month internship at Arboleda-Velasquez's lab, Schepens Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA.	2018
---	------

Conferences, symposia and meetings

Oral presentations

<i>NOTCH3 exon skipping as a rational therapeutic approach for CADASIL: lessons from a family with naturally occurring exon 9 skipping.</i> 25th Workshop of the International Stroke Genetics Consortium. Queens' college, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.	2019
<i>Testing blood biomarkers in cerebral small vessel disease CADASIL.</i> Leiden Network for Personalized Therapeutics Conference, Leiden University Medical Center, The Netherlands. Invited speaker.	2018
<i>From gene to patient: NOTCH3 cysteine correction therapy development for CADASIL.</i> Donders Discussions. Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University, The Netherlands. Invited speaker.	2018
<i>Testing blood biomarkers in CADASIL: Serum NfL correlates with disease severity.</i> MCC Symposium, Theater ins blau, Leiden, The Netherlands. Invited speaker.	2018

Oral presentations (continued)

Testing blood biomarkers in CADASIL. MGC workshop, Texel, The Netherlands.	2018
---	------

Testing blood-based biomarkers in CADASIL: NOTCH3ECD, IGF-BP1, TGF- β , HTRA1 and Endostatin. D'Amore lab meeting, Schepens Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA.	2018
---	------

Neurofilament Light Chain is a promising biomarker for CADASIL. Science & Education day Clinical Genetics, Oegstgeest, The Netherlands.	2017
--	------

The NOTCH3 score biomarker: from mouse to man? Landelijk Overleg Genetica, Utrecht.	2016
--	------

Poster presentations

Naturally occurring NOTCH3 exon skipping attenuates CADASIL in patients. Nederlandse Vereniging voor Humane Genetica & Belgian Society for Human Genetics Symposium, Veldhoven, The Netherlands.	2019
---	------

In vivo testing of NOTCH3 exon skipping in a humanized CADASIL mouse model. LUMC Medical Research Profile Translational Neuroscience (LCTN) Annual Symposium, LUMC, Leiden, The Netherlands.	2017
---	------

In vivo testing of NOTCH3 exon skipping in a humanized CADASIL mouse model. MGC workshop, Leuven, Belgium. Poster prize for best poster/poster pitch.	2017
--	------

In vivo testing of NOTCH3 exon skipping in a humanized CADASIL mouse model. RNA & Oligonucleotide Therapeutics, Cold Spring Harbour meeting, Cold Spring Harbor, NY, USA.	2017
--	------

Teaching activities

Teaching

Daily supervision Master's thesis project (3 months).	2019
---	------

Daily supervision Master's internship (6 months).	2017 - 2018
---	-------------

Daily supervision foreign PhD student (2 months).	2017
---	------

Daily supervision Bachelor's internship (5 months).	2016 - 2017
---	-------------

Related activities

Member in Board of Examiners of Medicine (LUMC).	2017 - present
--	----------------

Prizes and personal grants

Best oral presentation at Donders Discussions, Nijmegen, The Netherlands.	2018
Best oral presentation at MGC workshop, Texel, The Netherlands.	2018
Personal grant from Alzheimer Foundation-The Netherlands for international exchange at Schepens Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA.	2018
Personal grant from Leiden University Fund for international exchange at Schepens Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA.	2018
Best poster/pitch prize at MGC workshop, Leuven, Belgium.	2017

Societal outreach

Oral presentations at Platform CADASIL patient day, Leiden, The Netherlands.	2016 - 2019
Oral presentation at Middle Donor Event, Netherlands Brain Foundation, Utrecht, The Netherlands.	2018
Organization Running for CADASIL, Leiden, The Netherlands.	2016 - 2018
Participation LUMC Science Day.	2017

CURRICULUM VITAE

Gido Gravesteijn werd geboren op 19 juli 1989 in Zaanstad en groeide op in Uitgeest. Hij behaalde in 2007 zijn VWO diploma aan het Bonhoeffer college te Castricum.

In 2007 startte Gido met de bacheloropleiding Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden en het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Vanaf 2009 combineerde hij dit met de bachelor Geneeskunde. Na het behalen van de bachelor diploma's Geneeskunde (cum laude) en Biomedische Wetenschappen (cum laude), vervolgde Gido zijn opleiding in Leiden. In 2015 behaalde hij de Master Geneeskunde (cum laude) en de Master Biomedische Wetenschappen (summa cum laude).

In het kader van zijn opleiding deed Gido drie onderzoeksstages, waarbij hij ervaring opdeed met zowel preklinisch als klinisch onderzoek. Voor zijn bachelorstage ontving hij de Prof. dr. E.L. Noachprijs 2010. Tijdens zijn eerste masterstage richtte hij zich op exon skipping in celkweken als mogelijke therapie voor twee vormen van spinocerebellaire ataxie, onder supervisie van dr. M.M. Evers en dr. W.M.C. van Roon-Mom (Humane Genetica, LUMC). Voor deze stage ontving hij de LUMC student Research Award 2013 en een beurs van het Jo Keur Fonds. Tijdens zijn tweede masterstage deed hij onderzoek naar het effect van kortdurend vasten op DNA schade en op de bijwerkingen van chemotherapie bij patiënten, onder supervisie van Prof. dr. H. Pijl (Endocrinologie, LUMC), dr. J. Kroep (Medische Oncologie, LUMC), en dr. M.P.G. Vreeswijk (Tumorgenetica, LUMC). In het kader van de Geneeskunde opleiding volgde hij de semi-artsstage bij de afdeling Klinische Genetica van het LUMC. Tijdens zijn opleiding volgde Gido tweemaal onderwijs aan het Karolinska Institutet in Stockholm. Tevens gaf hij les bij Stichting Studiebegeleiding Leiden, waar hij examencursussen biologie verzorgde en nieuwe docenten opleidde.

In 2015 is Gido gestart met een promotieonderzoek in de CADASIL onderzoeksgroep van het LUMC, onder supervisie van dr. S.A.J. Lesnik Oberstein, dr. J.W. Rutten en prof. dr. A. Aartsma-Rus. Binnen dit translationele promotietraject deed hij preklinisch en klinisch onderzoek, waarvan de resultaten zijn beschreven in dit proefschrift, alsmede gepresenteerd op verschillende (inter)nationale bijeenkomsten. Voor deze presentaties heeft hij verschillende prijzen ontvangen. Als onderdeel van het promotieonderzoek deed Gido twee maanden onderzoek aan het Schepens Eye Research Institute, Harvard Medical School, Boston, USA, onder supervisie van dr. J.F. Arboleda-Velasquez, waarvoor hij beurzen ontving van het Leids Universitair Fonds en Alzheimer Nederland. Gido heeft zich tijdens zijn promotietraject ingezet voor CADASIL patiënten en lotgenoten via Stichting Platform CADASIL en Running For CADASIL. Sinds 2017 neemt Gido zitting in de examencommissie van de Leidse Geneeskunde opleiding. Na afronding van zijn proefschrift vervolgde Gido het onderzoek naar CADASIL als postdoc onderzoeker in dezelfde onderzoeksgroep.

DANKWOORD

Dit proefschrift is het product van vele samenwerkingen. Ik wil iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan dit proefschrift: met jullie hulp werd dit promotietraject leuker, beter en haalbaarder.

Saskia en Julie, jullie hulp bij dit proefschrift is van onschatbare waarde, en ik ben dankbaar voor jullie laagdrempelige en persoonlijke supervisie, evenals de gezellige sfeer. Bedankt dat jullie vijf jaar geleden het vertrouwen hadden dat ik kon bijdragen aan het project. Saskia, jouw enthousiasme voor het CADASIL onderzoek is ontembaar en dat motiveert enorm. Ik heb veel bewondering voor hoe jij het CADASIL onderzoek hebt laten opbloeien tot een onderzoekslijn. Julie, jouw enthousiasme voor onderzoek is even zo groot en jouw talent voor multitasking is een voorbeeld voor mij. Annemieke, jouw enthousiaste en gestructureerde kijk op wetenschap is een voorbeeld voor iedere PhD student. Bedankt voor jouw exon skip expertise en je promotorschap.

Maurice, jij hebt op allerlei manieren bijgedragen aan dit proefschrift: van coauteur tot supporter, van collega tot reisgenoot. Het is een plezier om met je te werken dankzij jouw humor en expertise, veel dank daarvoor! Hans, jouw kloner- en moleculair biologische werk zijn van zo'n hoog niveau dat het magie lijkt, en heeft flink bijgedragen aan dit proefschrift. Dank voor al je hulp, tips en trics! Remco en Marc, leuk dat jullie het team zijn komen versterken en het is een plezier samen te werken met jullie.

Coauteurs, ik ben jullie allen zeer dankbaar, omdat zonder jullie hulp, inzicht en expertise de papers nooit deze vorm hadden kunnen krijgen. Carolina en Aat, jullie introduceerden mij in de wondere wereld van de elektronenmicroscopie, bedankt voor de fijne samenwerking. Ingrid, jij hebt ontelbare kleuring gedaan; bedankt voor al het werk en je grote flexibiliteit hierin. Leon, bedankt voor je hulp bij de MRI analyses.

Joe, thanks for the inspiring supervision during my internship at your lab and our discussions on CADASIL. Danesh and Santiago, many thanks for showing me around in the lab and the Red Hat. Thanks to Kat, Max and Merve, it was a pleasure being your daily supervisor, and I wish you all the best in your careers. Bas, veel dank voor het monnikenwerk dat nodig was voor de huidbioptanalyse.

Kantoorgenoten, Maurice, Ivo, Mark I, Mark II, Tom, Boyd en Nisha, bedankt voor jullie humor, hulp, suggesties, wetenschappelijke discussies, en gezellig uitjes buiten werktijd. Graag bedank ik ook de afdeling Humane genetica voor het beschikbaar stellen van een

werkplek, en in het bijzonder de DMD-groep voor het opnemen van mij als volwaardig groepslid. Bedankt collega's van de vierde voor jullie collegialiteit en gezelligheid.

Daarnaast een grote blijk van waardering richting de Hersenstichting en haar donateurs, die dit promotieonderzoek financieel mogelijk hebben gemaakt. Evenzo richting Stichting Platform CADASIL en het initiatief For CADASIL, die zich beiden enorm inzetten voor het CADASIL onderzoek.

Het leven naast het promotietraject was een stuk leuker dankzij fantastische vrienden en familie, ik koester de momenten met jullie! Bas, Robin, Leon en Patrick, onze vriendschap voor het leven is een rijkdom, zeker met Zosha en Dongdong erbij. Sarah, Vera en Patrick, dankzij jullie weet ik dat geen berg te hoog is en er *always a game* is. Ype, Marnix, Pien, Lotte, Leonieke, Thomas, Ineke, Alex, en Ahmed; gezellige etentjes, pauzewandelingen en koffies zijn heerlijke ontspanmomenten die ik niet had willen missen. Dubbeltrajectvrienden, Lianne, Kimberly, Sanne, Jaap, Lennard en Erik, met hetzelfde startpunt en verschillende passies dat een recept is voor interessante gesprekken, dank daarvoor! VV'ers, dankzij jullie blijf ik bijleren over de meest exotische onderwerpen. Stockholm friends, tack för det jättebra fikas. Erik, ik koester onze vriendschap, gezellige etentjes en wetenschappelijke discussies. Dank voor jouw scherpe blik en steun gedurende onze gehele opleiding en daarbuiten, daar heb ik veel aan gehad.

Familie en schoonfamilie, jullie liefde en steun heeft mij enorm gemotiveerd afgelopen periode, veel dank daarvoor! Lieve Nick, samen laten wij zien dat alles mogelijk is, van de luchtvaart tot de wetenschap. Veel dank voor je steun. Lieve Fred en Thea, jullie hebben mij altijd gestimuleerd het beste uit mijzelf te halen. Ik ben jullie enorm dankbaar voor jullie vertrouwen, trots en onvoorwaardelijke steun, wat de basis is van al mijn prestaties, inclusief dit proefschrift.

Lieve lieve Karen, ik ben enorm blij met jou in mijn leven, en ik ben je dankbaar voor jouw onvoorwaardelijke steun en liefde.

