

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/43112> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rutten, J.W.

Title: NOTCH3 cysteine correction : developing a rational therapeutic approach for CADASIL

Issue Date: 2016-09-20

LIST OF PUBLICATIONS

Papers

1. A.H. Hainsworth, S.M. Allan, J. Boltze, C. Cunningham, C. Farris, E. Head, M. Ihara, J.D. Isaacs, R.N. Kalara, S.A.J. Lesnik-Oberstein, M.B. Moss, B. Nitzsche, G.A. Rosenberg, J.W. Rutten, M. Salkovic-Petrisic, A.M. Troen. *Translational Models for Vascular Cognitive Impairment and Dementia (VCID). A Position Statement Including Larger Species*. Submitted.
2. J.W.Rutten, J.G. Dauwerse, G. Gravesteijn, M. van Belzen, J. van der Grond, J. Polke, M. Bernal-Quiros, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL*. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2016; in press.
3. J.W.Rutten, J.G. Dauwerse, D.J.M. Peters, D.J.M. Peters, A. Goldfarb, H. Venselaar, C. Haffner, G.J.B. van Ommen, A.M. Aartsma-Rus, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept*. Brain 2016; Apr 139:1123-35.
4. J.W.Rutten, R.R. Klever, I.M. Hegeman, D.S. Poole, J.G. Dauwerse, L.A.M. Broos, C. Breukel, A.M. Aartsma-Rus, J.S. Verbeek, L. van den Weerd, S.G. van Duinen, A.M.J.M. van den Maagdenberg, S.A.J. Lesnik Oberstein. *The NOTCH3 score: a pre-clinical CADASIL biomarker in an novel human genomic NOTCH3 transgenic mouse model with early progressive vascular NOTCH3 accumulation*. Acta Neuropathologica Communications. 2015; 293(1):89.
5. L. Switzar, S. Nicolardi, J.W. Rutten, S.A.J. Lesnik Oberstein, A.M. Aartsma-Rus, Y. van den Burght. *In-depth characterization of protein disulfide bonds by online liquid chromatography-electrochemistry-mass spectrometry*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry. 2016; 27(1):50-8.
6. J.W. Rutten, S.G. van Duinen and S.A.J. Lesnik Oberstein. *Letter by Rutten et al., Regarding Article: "Cysteine-Sparing CADASIL Mutations in NOTCH3 Show Proaggregatory Properties In Vitro"*. Stroke. 2015; 46(6):e153.
7. J.W.Rutten, J. Haan, G.M. Terwindt, S.G. van Duinen, E.M.J. Boon, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL*. Expert Review of Molecular Diagnostics. 2014; 14(5):593-603.
8. J.W. Rutten, E.M.J. Boon, M.K. Liem, J.G. Dauwerse, M.J. Pont, E. Vollebregt, A.J. Maat- Kievit, H.B. Ginjaar, P. Lakeman, S.G. van Duinen, G.M. Terwindt,

- S.A.J. Lesnik Oberstein. *Hypomorphic NOTCH3 alleles do not cause CADASIL in humans*. Human Mutation. 2013; 34(11):1486-9.
9. M.C.H. De Visser, S. Roshani, J.W. Rutten, A. van Hylckama Vlieg, H.L. Vos, F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma. *Haplotypes of VKORC1, NQO1 and GGCX, their effect on levels of vitamin K-dependent coagulation factors, and the risk of venous thrombosis*. Thrombosis and Haemostasis. 2011; 106(3):563-5.
 10. J.W. Rutten J, S.A.J. Lesnik Oberstein. CADASIL. 2000 Mar 15 [Updated 2015 Feb 26]. In: Pagon RA, Adam MP, Amemiya A, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/>

Oral presentations

1. J.W. Rutten and S.A.J. Lesnik Oberstein. *De klinisch geneticus van de toekomst vind je in de behandelkamer*. VKGN/VKGL dag, June 2016, Utrecht, The Netherlands. (Invited speaker)
2. J.W. Rutten, S.J. van Duinen, R.R. Klever, I.M. Hegeman, S.J. Verbeek, A.M.J.M. van den Maagdenberg, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Quantitative analysis of vascular notch3 accumulation in a novel human notch3 transgenic mouse model; a pre-clinical biomarker for CADASIL*. The 9th international congress on vascular dementia, October 2015, Ljubjana, Slovenia.
3. J.W. Rutten, J.G. Dauwerse, D. J.M. Peters, M. Overzier, A. Goldfarb, R.R. Klever, H. Venselaar, C. Haffner, J.S. Verbeek, G.B. van Ommen, Arn M.J.M. van den Maagdenberg, Annemieke Aartsma-Rus and Saskia Lesnik Oberstein. *Cysteine Correction of NOTCH3: exon skipping as a potential therapeutic strategy for CADASIL*. 11th Annual meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, October 2015, Leiden, The Netherlands
4. J.W. Rutten, J.G. Dauwerse, D. J.M. Peters, A. Goldfarb, R.R. Klever, H. Venselaar, C. Haffner, J.S. Verbeek, G.B. van Ommen, A.M.J.M. van den Maagdenberg, A.M. Aartsma-Rus and S.A.J. Lesnik Oberstein. *Cysteine Correction of NOTCH3: exon skipping as a potential therapeutic strategy for CADASIL*. ESHG, June 2015, Glasgow, United Kingdom.
5. J.W. Rutten, R.R. Klever, M. Overzier, I.M. Hegeman, J.S. Verbeek, S.G. van Duinen, A.M.J.M. van den Maagdenberg, A.M. Aartsma-Rus and S.A.J.

Lesnik Oberstein. *NOTCH3 transgenic mice; a model to test exon skipping for CADASIL*. COST meeting animal models, May 2015, Munich, Germany.

6. J.W. Rutten, J.G. Dauwerse, D.J.M. Peters, A. Goldfarb, R.R. Klever, H. Venselaar, C. Haffner, J.S. Verbeek, G.B. van Ommen, A.M.J.M. van den Maagdenberg, A.M. Aartsma-Rus and S.A.J. Lesnik Oberstein. *Cysteine Quantity Correction of NOTCH3: exon skipping as a potential therapeutic strategy for CADASIL*. NVHG autumn symposium, October 2014, Arnhem, The Netherlands.
7. J.W. Rutten, J.G. Dauwerse, D.J.M. Peters, A. Goldfarb, H. Venselaar, C. Haffner, G.B. van Ommen, A.M. Aartsma-Rus and S.A.J. Lesnik Oberstein. *Cysteine Quantity Correction. NOTCH3 exon skipping as a therapy for CADASIL?* Landelijk Overleg Genetica, June 2014, Utrecht, The Netherlands. (Invited speaker)
8. J.W. Rutten, E.M.J. Boon, M.K. Liem, J.G. Dauwerse, P. Lakeman, M.J. Pont, M.J. Vollebregt, M.H. Breuning, S.G. van Duinen, G.M. Terwindt, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Hypomorphic NOTCH3 alleles do not cause CADASIL in Humans*. The 8th international congress on vascular dementia, October 2013, Athens, Greece.
9. J. W. Rutten, J.G. Dauwerse, H. Venselaar, M.H. Breuning, S.G. van Duinen, D.J.M. Peters, G.B. van Ommen, A.M. Aartsma-Rus, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Cysteine Quantity Correction in CADASIL*. Genetica Retraite, March 2013, Kerkrade, The Netherlands.
10. J. W. Rutten, J.G. Dauwerse, H. Venselaar, M.H. Breuning, S.G. van Duinen, D.J.M. Peters, G.B. van Ommen, A.M. Aartsma-Rus, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Cysteine Quantity Correction in CADASIL*. 22th MGC Symposium, September 2012, Leiden, The Netherlands.

Poster presentations

1. J.W. Rutten, E.M.J. Boon, M.J. Pont, J.G. Dauwerse, P. Lakeman, M.K. Liem, M.J. Vollebregt, A. de Kort, M.H. Breuning, S.G. van Duinen, G.M. Terwindt, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Interpretation of atypical NOTCH3 mutations: lessons from patients with novel NOTCH3 alterations but no CADASIL*. Joint Clinical Genetics Meeting, March 2014, Leiden, The Netherlands.
2. J.W. Rutten, J.G. Dauwerse, H. Venselaar, M.H. Breuning, S.G. van Duinen, D.J.M. Peters, G.B. van Ommen, A.M. Aartsma-Rus, S.A.J. Lesnik Oberstein.

Cysteine Quantity Correction in CADASIL. Modification of the NOTCH3 protein using exon skipping. IRDiRC conference, April 2013, Dublin, Ireland.

3. J.W. Rutten, E.M.J. Boon, M.J. Pont, J.G. Dauwerse, P. Lakeman, M.K. Liem, M.J. Vollebregt, A. de Kort, M.H. Breuning, S.G. van Duinen, G.M. Terwindt, S.A.J. Lesnik Oberstein. *Interpretation of atypical NOTCH3 mutations: lessons from patients with novel NOTCH3 alterations but no CADASIL.* ESHG, June 2012, Nürnberg, Germany.

DANKWOORD

Promoveren is vaak leuk en interessant, maar van tijd tot tijd ook best een eenzame bezigheid. Het heeft mij dan ook enorm geholpen om zulke fijne collega's en lieve vrienden en familie om mij heen te hebben. Zij zijn de voornaamste reden dat dit boekje nu voor u ligt en ik eindelijk dit dankwoord voor hen kan schrijven.

Allereerst Saskia, jij hebt dit project vanaf het eerste idee opgebouwd en met onuitputtelijke energie doorgezet, soms 'against all odds'. Ik kan hier onmogelijk in een paar zinnen opschrijven hoe belangrijk je voor mij bent geweest tijdens dit promotietraject, maar in het kort; dank voor je vertrouwen, de vrijheid om mijn eigen invulling te geven aan het project, opbeurende woorden tijdens ontelbare wwbk's, tomeloze enthousiasme, ideeënstormen, presentatie- en schrijf coaching en vooral hele fijne samenwerking. Op naar de behandelkamer!

Annemieke, ik heb enorme bewondering voor wat jij allemaal voor elkaar krijgt voor Duchenne, en dat je daarnaast ook nog energie overhoudt om ons project verder te helpen! Dank voor al je advies en hulp, en dat ik altijd bij je binnen kan lopen met welke vraag dan ook.

Dorien, dank dat ik in jouw lab mocht komen zitten om experimenten te doen, en voor je betrokkenheid bij het project. De maandelijkse CADASIL- besprekingen waren voor mij een goede stok achter de deur om knopen door te hakken en verder te gaan.

Gert-Jan, dank voor je kritische commentaar, ideeën en steun. Op cruciale momenten heb jij ervoor gezorgd dat er voldoende financiering was om door te gaan, hiermee heb je het voor mij mogelijkheid gemaakt om aan dit project te werken.

Hans, het eerste klonerprobleem waar jij geen oplossing voor bedenkt moet volgens mij nog komen. Jij hebt de allereerste exon skips gedaan, vervolgens mijn beginners- fouten gecorrigeerd daarna nog ontelbare andere belangrijke experimenten gedaan. Dank voor al je hulp en ik hoop dat je nog lang bij het project betrokken zult blijven.

Maurice, redder in nood bij muizenexperimenten, dank voor al het werk wat je voor ons doet. Iris, dank voor je hulp, en fijn dat je in het AON veld verder kon gaan. Gido, heel leuk dat je erbij bent gekomen, aan jou draag ik het project met een gerust hart over. Andrew, Gwen and Stephanie, thank you for your enthusiasm and

hard work during your internships. It was great fun having you at our lab and I wish you all the best in your future careers.

Ingrid, achter de schermen heb jij een enorm belangrijke rol gespeeld in de karakterisatie van de muizen, zonder jouw hulp waren we nu waarschijnlijk nog steeds met NOTCH3 kleuringen bezig. Sjoerd, dank voor je nuchtere en frisse blik en onvermijdelijke droge opmerkingen, zelfs als er voor je neus een CADASIL-dansje gedaan wordt. Sandra, Ludo, Roselin, Cor, Sjef, en Arn; dank voor jullie onmisbare bijdrage bij het maken van de 'CADASIL' muizen.

Alle andere co-auteurs op de artikelen in dit proefschrift die ik niet apart heb genoemd, dank voor de samenwerking en jullie waardevolle bijdragen.

Christof, thank you for having me in your lab and guiding me through the NOTCH3 cloning maze. Pat, Jessie, Caro, Eva and Barbara, thank you for a wonderful time in Munich, you have really made me feel at home there.

Dank aan de PKD-ers, exon skippers en andere collega's van de Humane Genetica, voor hulp bij experimenten, en vooral voor veel gezelligheid bij borrels, dagjes uit en PhD workshops.

Nieuwe collega's van de Klinische Genetica, fijn om weer terug te zijn in de kliniek, dank voor het warme welkom!

Platform CADASIL, fantastisch dat jullie met ons samenwerken om iets te kunnen betekenen voor CADASIL patiënten.

Lieve Hanneke en Laura, al meer dan 10 jaar geleden dat we zijn begonnen met Geneeskunde, destijds hadden we denk ik niet ingezet op een huisarts, microbioloog en klinisch geneticus. Ik ben heel blij dat jullie mijn paranimfen willen zijn! Froukje, dankzij jouw inbeeldingsvermogen en ideeën staat er gelukkig geen cysteine aminozuur op de kaft van dit boekje.

Lieve vrienden uit Delft en Breda; Froukje, Ruth, Simon, Hannah, Patrick, Marieke, Daan, Sandra, Wanda, Jelle, Marlous, Jur, Fienke, Carolien, Anke, Lieke, Babette; dank voor de mooie vakanties, borrelavonden, weekendjes weg en andere gezelligheid waardoor het onderzoek ook even uit mijn hoofd was. Paul, dankjewel voor de mooie tijd, je grappen en engelengeduld.

Lieve broer en zus, geen idee waarom wij hier alle drie aan zijn begonnen... maar tot nu toe lijkt het toch steeds goed te komen ☺ Lieve papa en mama, dankjewel voor jullie onvoorwaardelijke steun (zelfs bij onlogische school- en studiekeuzes). Jullie hebben mij het vertrouwen gegeven dat je alles aan kunt pakken wat je maar wilt.

En dan, lieve Wouter, ik heb jouw uithoudingsvermogen de afgelopen jaren op meerdere manieren op de proef gesteld... ik ben dolblij en trots dat je nu naast me staat. Nog maar een paar weken te gaan tot ons zoontje erbij komt, ik kijk ernaar uit, hopelijk nog heel lang met jou samen!

