



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Mapping the unseen to uncover the unknown: spatial analysis of neuromuscular disorders

Heezen, L.G.M.

Citation

Heezen, L. G. M. (2026, March 18). *Mapping the unseen to uncover the unknown: spatial analysis of neuromuscular disorders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4297418>

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/1887/4297418>

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

Nederlandse samenvatting

Hoofdstuk 1 introduceert de basispathologie van dystrofinopathieën, zowel op musculair als cognitief niveau. De celtypen en genen die betrokken zijn bij de secundaire pathologie en spiërafbraak worden beschreven. Daarnaast worden de innovatieve technieken die in dit proefschrift worden gebruikt, zoals spatial transcriptomics en single cell RNA-sequencing (scRNA-seq), geïntroduceerd.

In **Hoofdstuk 2** wordt de expressie en cellulaire lokalisatie van *Dmd* in de hersenen onderzocht. Met behulp van publieke scRNA-seq data worden verschillende expressiepatronen van *Dmd* in kaart gebracht in diverse hersengebieden, celtypen en door verschillende ontwikkelingsstadia heen. Tevens wordt het effect van het ontbreken van specifieke *Dmd* isoformen verder onderzocht met door middel van het genereren van scRNA-seq data van DMD muismodellen.

Hoofdstuk 3 richt zich op het testen van een niet-invasieve beeldvormingstechniek, diffusion tensor MRI (DT-MRI), als mogelijk alternatief in plaats van het invasief afnemen van spierbiopten bij BMD patiënten voor het meten van specifieke ziektekenmerken. De niet-invasieve DT-MRI-parameters worden vergeleken met histologische analyses van corresponderende invasieve skeletspierbiopten van zowel BMD-patiënten als gezonde controles.

In **Hoofdstuk 4** wordt spatial transcriptomics voor het eerst toegepast om moleculaire markers te identificeren die geassocieerd zijn met histopathologische veranderingen in de bovenbeenspieren van DMD muismodellen. Deze studie, uitgevoerd in een klein cohort, toont het potentieel van deze techniek aan voor het detecteren van markers zonder voorkennis of aannames en draagt bij aan een beter begrip van de onderliggende DMD pathologie.

Vervolgens wordt in **Hoofdstuk 5** dezelfde techniek toegepast op skeletspierbiopten van een groep BMD en DMD patiënten. Hierbij wordt met behulp van scRNA-seq dieper ingegaan op specifieke weefselveranderingen, zoals fibrose- en vet infiltratie, evenals op de cel-cel interacties in de omgeving van het aangedane spierweefsel. Dit zorgt voor het detecteren van niet eerder onderzochte genen die een rol lijken te spelen in de pathologische weefselveranderingen.

Hoofdstuk 6 geeft een overkoepelende samenvatting van de voorgaande hoofdstukken en bespreekt de gepresenteerde resultaten. Daarbij worden mogelijke nieuwe onderzoeksrichtingen en uitdagingen binnen het neuromusculaire onderzoeksveld uitvoerig belicht.

Samenvattend introduceert dit proefschrift nieuwe onderzoeksbenaderingen binnen het neuromusculaire veld door het pionieren in het gebruik van spatial transcriptomics in skeletspierweefsel. Daarnaast wordt nieuwe kennis toegevoegd over *Dmd*-expressiepatronen in het centrale zenuwstelsel, worden genen geïdentificeerd die gekoppeld kunnen worden aan waargenomen pathologie in skeletspier, en wordt onderzocht in hoeverre invasieve spierbiopten noodzakelijk zijn binnen BMD-onderzoek.

