

<http://hdl.handle.net/1765/110570>



Summary/Samenvatting

SUMMARY

A substantial proportion of the world's disease burden arises from neurological and psychiatric disorders which are considered to be an important cause of death and disability worldwide. As these disorders are caused by a combination of genetic, environmental, and lifestyle factors, extensive research efforts have been invested to identify the molecular processes and pathways underlying these disorders and their related endophenotypes. As expanding our knowledge on the pathophysiology of these disorders and their endophenotypes may facilitate development of new prevention and treatment strategies, this thesis aimed to provide novel insights in the molecular mechanisms underlying most common neurological disorders including neurodegeneration and cerebrovascular pathology and the most common neurodevelopmental disorders by using several omics approaches, including genomics, epigenomics, metabolomics, and microbiomics.

Chapter 2 of the thesis is focused on neurodegeneration and its related endophenotypes including cognitive ability and brain volumetric measures obtained by brain imaging techniques. In **Chapter 2.1**, we studied common genetic determinants of lateral ventricular volume in participants included in the Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) consortium. We identified seven genetic loci that were significantly associated with lateral ventricular volume. Furthermore, several biological pathways including tau pathology, cytoskeleton organization, and S1P signaling emerged as relevant for lateral ventricular volume. In **Chapter 2.2**, we expanded the knowledge on genetic determinants of general cognitive function by identifying 32 novel genetic loci in the participants of European ancestry from the CHARGE consortium. These findings were generalized to participants of African American ancestry. Furthermore, we reported that genes underlying general cognitive function could be linked to circulating metabolites including tyrosine, creatinine, 22:6 docosahexaenoic acid (DHA), glycoprotein acetyls, acetate, and citrate. In **Chapter 2.3**, we explored blood-based DNA methylation in relation to cognitive ability in several cohorts. Significant associations were found for two CpG sites and different cognitive tests including global cognitive ability and executive function. In **Chapter 2.4**, I evaluated the effect of rare variants in dystrophin gene (*DMD*) on cognitive ability in general population. Suggestive associations were observed between cognitive ability and two rare variants among which one was predicted to have a damaging effect on the protein. Finally, in **Chapter 2.5**, we investigated the effect of structural variation in *DMD* gene on intellectual ability in patients with Duchenne muscular dystrophy. The results suggested that cumulative loss of dystrophin isoforms has an impact on intellectual ability.

Chapter 3 of the thesis reflected on neurovascular pathology. In **Chapter 3.1**, I performed a genome-wide linkage analysis of individuals in the extremes of intima-media thickness distribution ($> 90^{\text{th}}$ percentile) in a large family-based study from a genetically isolated population. Significant evidence of linkage was observed on four chromosomes and several plausible candidate genes were identified under the linkage peaks. In **Chapter 3.2**, I explored association of a broad range of metabolites with extra- and intracranial carotid artery calcification (ECAC and ICAC), as a proxy of carotid atherosclerosis, in a population-based setting. Significant evidence for association was found between 3-hydroxybutyrate and ICAC. Furthermore, the metabolic association pattern of ICAC was found to be different than that of ECAC providing evidence for location-specific differences in the etiology of atherosclerosis. In **Chapter 3.3**, I provided novel insights into association of circulating metabolites and risk of stroke in several population-based cohorts. The results suggested that several metabolites including amino acid histidine, glycolysis-related metabolite pyruvate, marker of acute phase reactions glycoprotein acetyls, two high-density lipoprotein (HDL) subfractions, and two low-density lipoprotein (LDL) subfractions were associated with risk of stroke. Three additional metabolites were identified when focusing on the risk of ischemic stroke including phenylalanine and two HDL lipoprotein subfractions. In **Chapter 3.4**, I explored relationship between gut microbiota and circulating metabolites. We found association between 41 microbial taxa and metabolite measures including specific lipoproteins subfractions such as very-low-density (VLDL) and HDL, serum lipid measures, glycolysis-related metabolites, amino acids, and acute phase reaction markers. These findings support the potential of gut microbiota as a target for therapeutic and preventive interventions.

In **Chapter 4**, I described genetic determinants of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In **Chapter 4.1**, I explored genetic determinants of ASD and quantitative autistic trait in several families with at least one child affected with ASD and reported association of a novel gene *TTC25* and quantitative autistic trait. Lastly, in **Chapter 4.2**, we described genetic determinants of ADHD symptoms in adults from several cohorts. Suggestive association was found between *STXBP5-AS1* and ADHD symptom scores in studied populations.

Finally, in **Chapter 5.1** of the thesis, I discussed main findings and commented on future research, while in **Chapter 5.2**, I proposed translational approach to help deliver personalized care for cardiovascular disorders at the population level. Using outcome-based healthcare system design, I created systems that could be used for effective reduction of risk of cardiac events in people with a condition for which genetic testing can provide new opportunities for patients' management and their first-degree relatives.

SAMENVATTING

Een substantieel deel van de ziektelast komt ten gevolge van neurologische en psychiatrische aandoeningen, die worden beschouwd als een belangrijke doodsoorzaak wereldwijd. Aangezien deze aandoeningen worden veroorzaakt door een combinatie van genetische, omgevings, en leefstijl factoren, is uitgebreid onderzoek gedaan naar de onderliggende moleculaire processen en pathways onderliggend aan deze aandoeningen en gerelateerde endofenotypen.

Omdat het uitbreiden van onze kennis over de pathofysiologie van deze aandoeningen en hun endofenotypen de ontwikkeling van nieuwe preventie- en behandelingsstrategieën kan bevorderen, heeft dit proefschrift als doel om nieuwe inzichten te verschaffen in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de meest voorkomende neurologische aandoeningen, waaronder neurodegeneratie en cerebrovasculaire pathologie en de meest voorkomende neurologische ontwikkelingsstoornissen. Dit wordt gedaan door verschillende benaderingen van omics te gebruiken, waaronder genomica, epigenomica, metabolomics en microbiomics.

Hoofdstuk 2 van dit proefschrift focust op neurodegeneratie en de daaraan gerelateerde endofenotypen, inclusief volumetrische metingen van de hersenen, verkregen door beeldvorming van de hersenen en cognitieve vaardigheidstesten. In **hoofdstuk 2.1** hebben wij gemeenschappelijke genetische determinanten van het laterale ventriculaire volume bestudeerd bij deelnemers van het Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology (CHARGE) consortium. Wij ontdekten zeven genetische loci die significant geassocieerd waren met het laterale ventriculaire volume. Bovendien bleken verschillende biologische pathways waaronder tau-pathologie, cytoskeletorganisatie en S1P-signalering relevant voor het laterale ventriculaire volume.

In **hoofdstuk 2.2** hebben wij de kennis over genetische determinanten van algemene cognitieve functies uitgebreid door ontdekking van 32 nieuwe genetische loci in deelnemers van Europese afkomst binnen het CHARGE-consortium. Deze bevindingen waren te generaliseren naar deelnemers van Afro-Amerikaanse afkomst. Verder rapporteerden wij dat genen die ten grondslag liggen aan de algemene cognitieve functie kunnen worden gelinkt aan circulerende metabolieten, waaronder tyrosine, creatinine, 22:6 docosahexaeenzuur (DHA), glycoproteïne-acetyls, acetaat en citraat. In **hoofdstuk 2.3** hebben wij DNA-methylatie in het bloed onderzocht in relatie tot cognitieve vaardigheden in verschillende cohorten. Significante associaties werden gevonden voor twee CpG-sites en verschillende cognitieve testen waaronder globale cognitieve vaardigheid en executieve functie. In **Hoofdstuk 2.4** evalueerde ik het effect van zeldzame varianten

in het dystrofinegen (DMD) op cognitieve vaardigheden in de algemene populatie. Suggestieve associaties werden gezien tussen cognitieve vaardigheid en twee zeldzame varianten waarvan men voorspelde dat het een schadelijk effect op het eiwit had. Ten slotte onderzochten wij in **hoofdstuk 2.5** het effect van structurele variatie in het DMD gen op intellectuele capaciteiten bij patiënten met Duchenne spierdystrofie. De resultaten suggereerden dat cumulatief verlies van dystrofine isovormen van invloed is op het intellectuele vermogen.

Hoofdstuk 3 van dit proefschrift behandelt de neurovasculaire pathologie. In **Hoofdstuk 3.1** heb ik een genoom-wijde linkage analyse uitgevoerd op individuen in de extremen van de distributie van de intima media dikte (> 90e percentiel) in een groot familieonderzoek van een genetisch geïsoleerde populatie. Significant bewijs van linkage werd waargenomen op vier chromosomen en verschillende plausibele kandidaat genen werden gevonden. In **Hoofdstuk 3.2**, onderzocht ik de associatie van een breed scala van metaboliëten met extra- en intracranieële carotis aderverkalking (ECAC en ICAC), als een proxy voor atherosclerose van de carotis, in een populatie-gebaseerde setting. Significant bewijs voor associatie werd gevonden tussen 3-hydroxybutyraat en ICAC. Bovendien bleek het metabole associatiepatroon van ICAC anders te zijn dan dat van ECAC, wat bewijs leverde voor locatie specifieke verschillen in de etiologie van atherosclerose. In **Hoofdstuk 3.3** verschaftte ik nieuwe inzichten in de associatie van circulerende metaboliëten en het risico op beroerte in verschillende populatie-gebaseerde cohorten. De resultaten suggereerden dat verschillende metaboliëten, waaronder het aminozuur histidine, het aan glycolyse gerelateerde metaboliëet pyruvaat, de marker voor acute fase-reacties glycoproteïne-acetyls, twee lipoproteïne subfracties met hoge dichtheid (HDL) en twee lipoproteïne subfracties met lage dichtheid (LDL), geassocieerd waren met het risico op beroerte. Drie andere metaboliëten werden gevonden bij het focussen op het risico van ischemische beroerte waaronder fenylalanine en twee HDL lipoproteïne subfracties. In **hoofdstuk 3.4** heb ik de relatie tussen darmmicrobiota en circulerende metaboliëten onderzocht. Wij vonden een associatie tussen 41 microbiële taxa en metaboliëtmetingen inclusief specifieke lipoproteïnen subfracties, zoals lipoproteïnen met zeer lage dichtheid (VLDL) en HDL, serumlipiden, glycolyse-gerelateerde metaboliëten, aminozuren en markers voor acute fase. Deze bevindingen ondersteunen de potentie van darmmicrobiota als aangrijpingspunt voor therapeutische en preventieve interventies.

In **Hoofdstuk 4** beschreef ik genetische determinanten van neurologische ontwikkelingsstoornissen waaronder autismespectrumstoornissen (ASS) en aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD). In **Hoofdstuk 4.1** onderzocht ik genetische determinanten van ASS en de kwantitatieve autistische eigenschap in verschillende

families met ten minste één kind met ASS en een associatie van een nieuw gen *TTC25* en kwantitatieve autistische eigenschap. Ten slotte in **Hoofdstuk 4.2** beschreven wij genetische determinanten van symptomen van ADHD bij volwassenen uit verschillende cohorten. Een suggestieve associatie werd gevonden tussen *STXBP5-AS1* en ADHD-symptoomscores in onderzochte populaties.

Tot slot, in **hoofdstuk 5.1** van het proefschrift, besprak ik in de belangrijkste bevindingen en becommentarieerde ik toekomstig onderzoek, terwijl ik in **hoofdstuk 5.2** een translationele benadering voorstelde voor het leveren van gepersonaliseerde zorg voor cardiovasculaire aandoeningen op populatieniveau. Door gebruik te maken van een resultaatgebaseerd ontwerp van zorgsystemen, heb ik systemen ontwikkeld die kunnen worden gebruikt voor effectieve vermindering van het risico op cardiovasculaire events bij mensen met een aandoening waarvoor genetische testen nieuwe mogelijkheden kunnen bieden bij de management van patiënten en hun eerstegraads familieleden.