

Hersenonderzoek: Nieuwe inzichten over dystrofine in de hersenen

Nathalie Doorenweerd, PhD

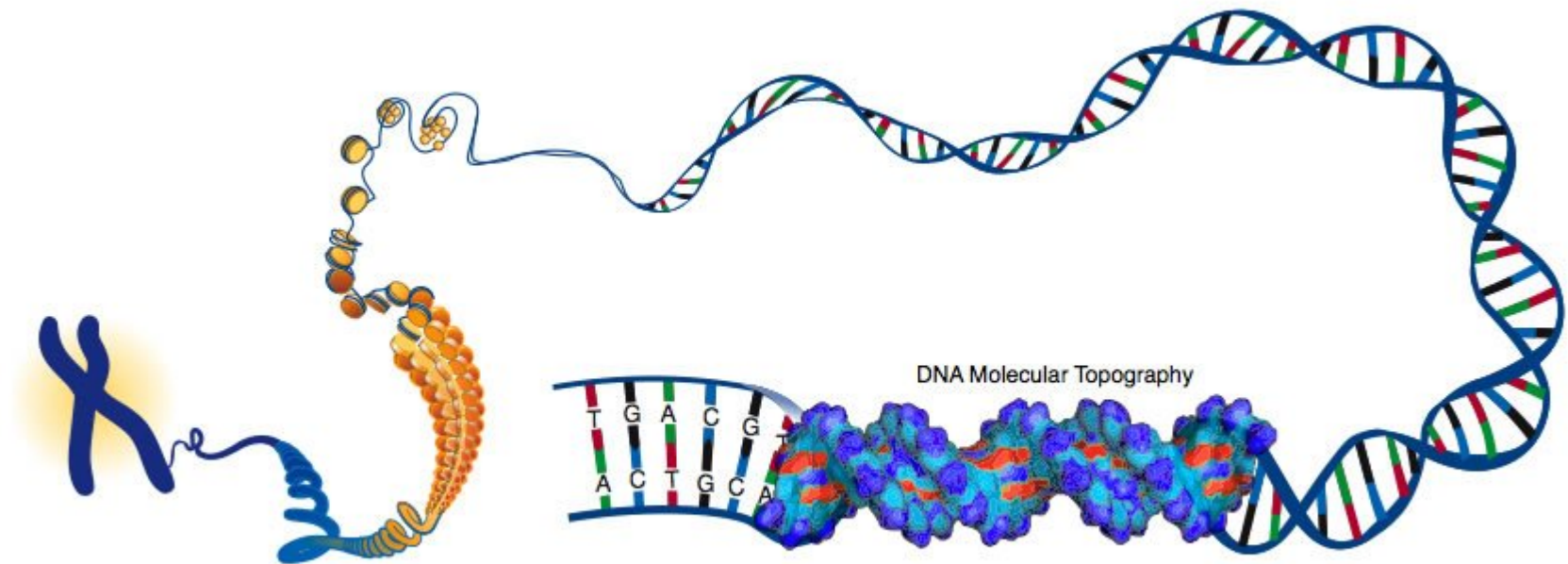
n.doorenweerd@lumc.nl

Nathalie.Doorenweerd@Newcastle.ac.uk

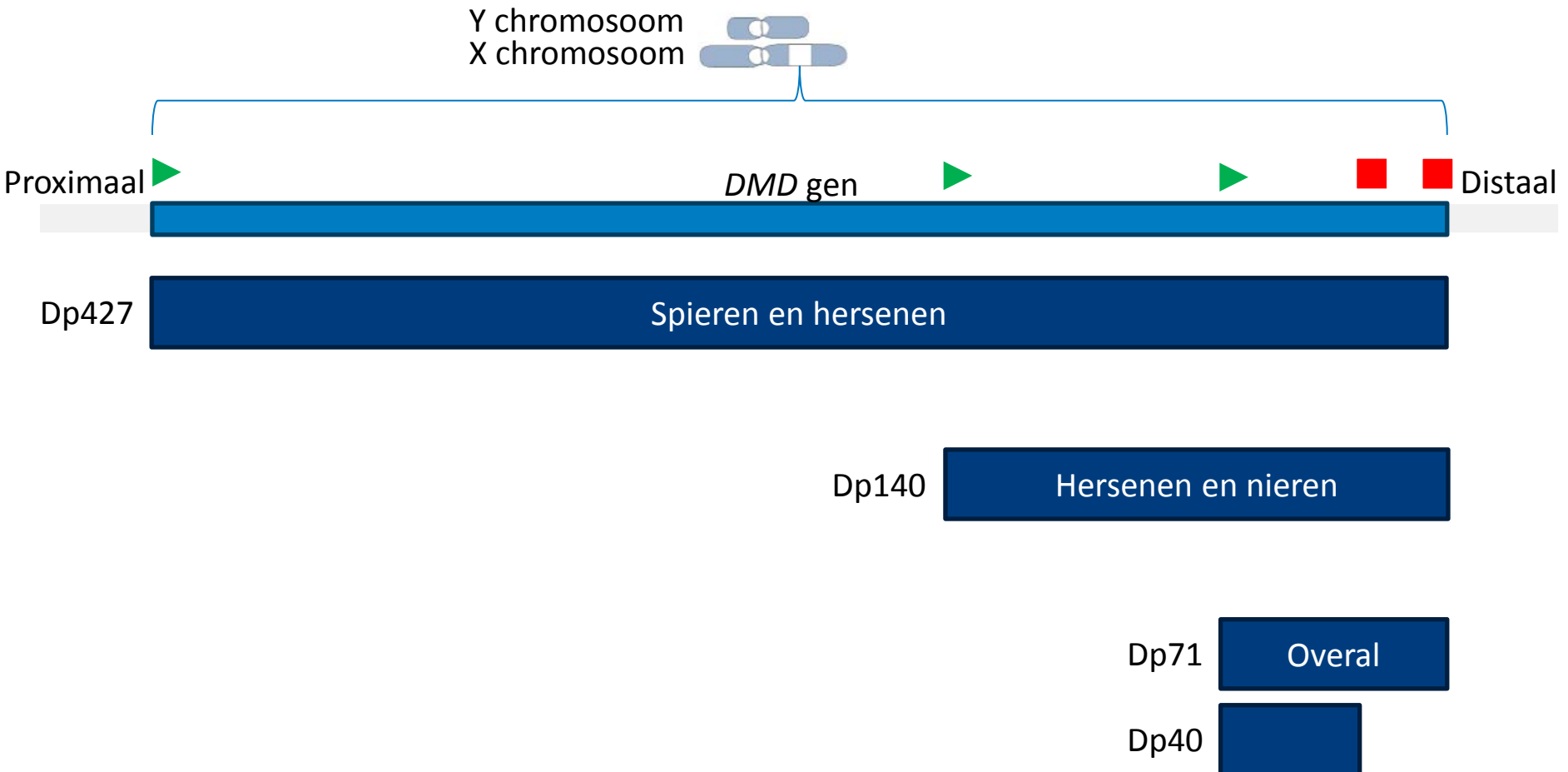


Genetica

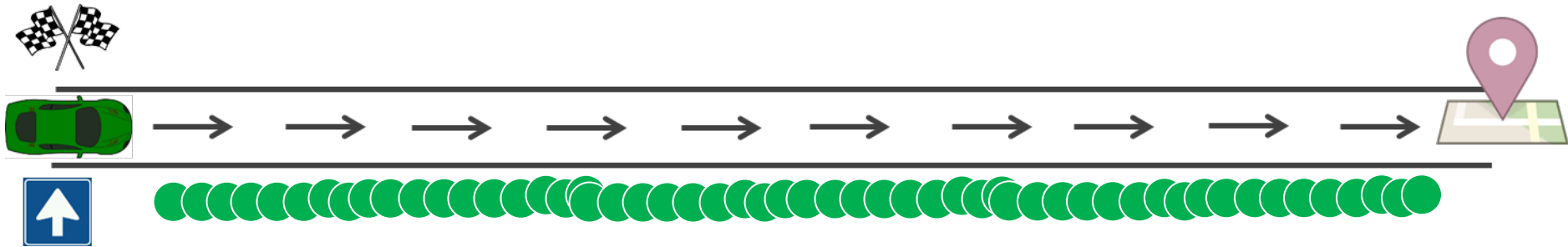
- Mutaties in het *DMD* gen
- Het *DMD* gen is een van de grootste genen in het menselijk lichaam (2.4 miljoen base-paren groot)
- Van het *DMD* gen wordt het dystrofine eiwit gemaakt



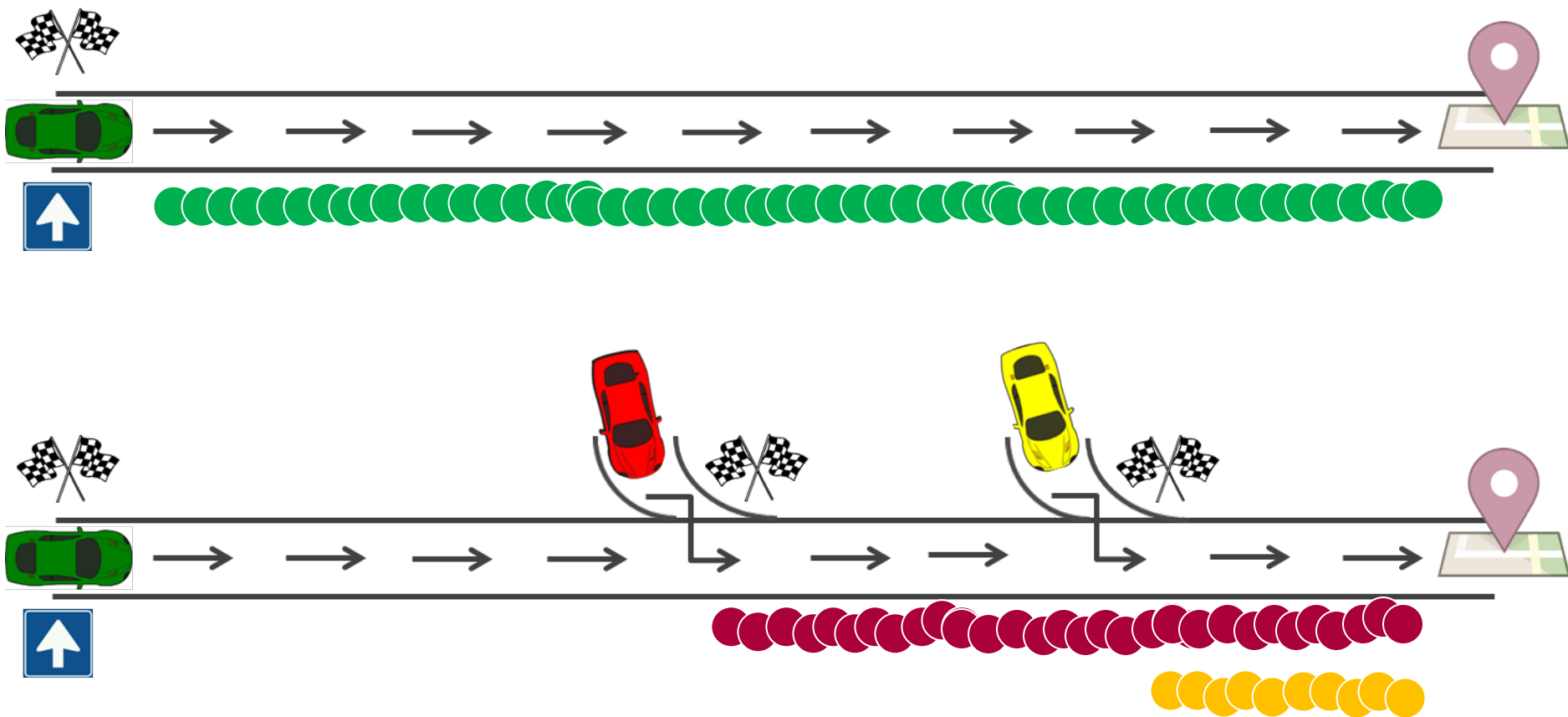
Meerdere dystrofine eiwitten van het *DMD* gen



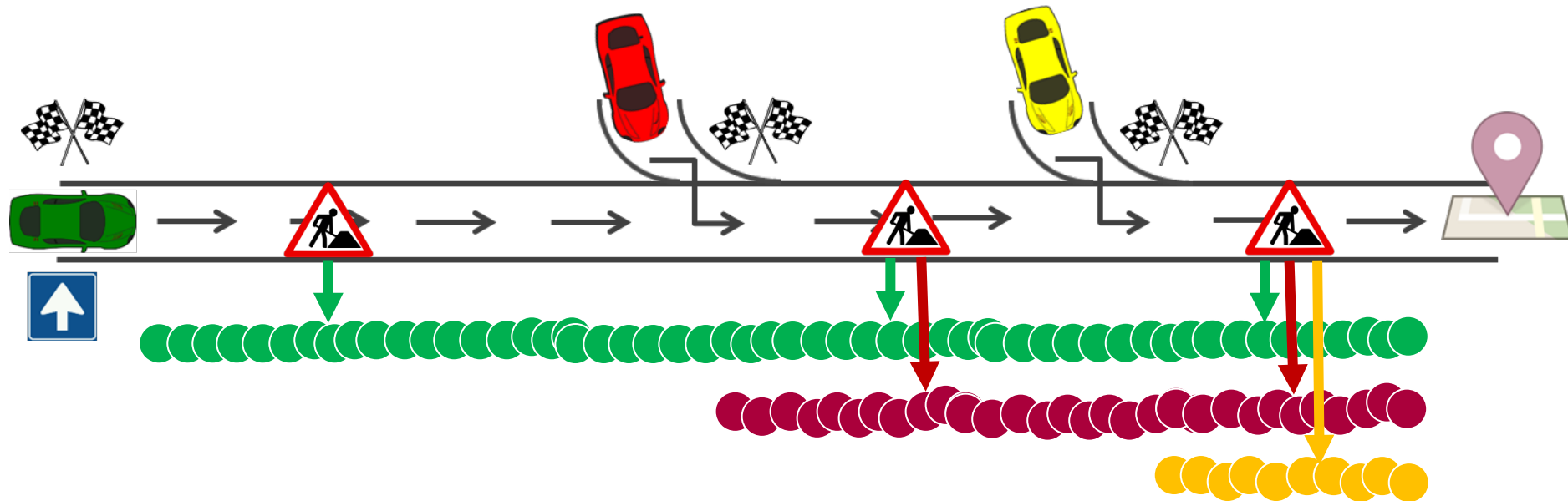
Meerdere dystrofine eiwitten van het *DMD* gen



Meerdere dystrofine eiwitten van het *DMD* gen



Meerdere dystrofine eiwitten van het *DMD* gen



Afhankelijk van de mutatie missen 1 of meerdere dystrofines in de hersenen

Unieke positie

- We weten precies om welk gen het gaat
- We weten dat van dit gen meerdere dystrofine eiwitten gemaakt worden
- We willen weten waar in de hersenen deze eiwitten zitten
- We willen weten wanneer tijdens de ontwikkeling van de hersenen deze eiwitten belangrijk zijn
- We willen weten welke functie deze eiwitten hebben in de hersenen

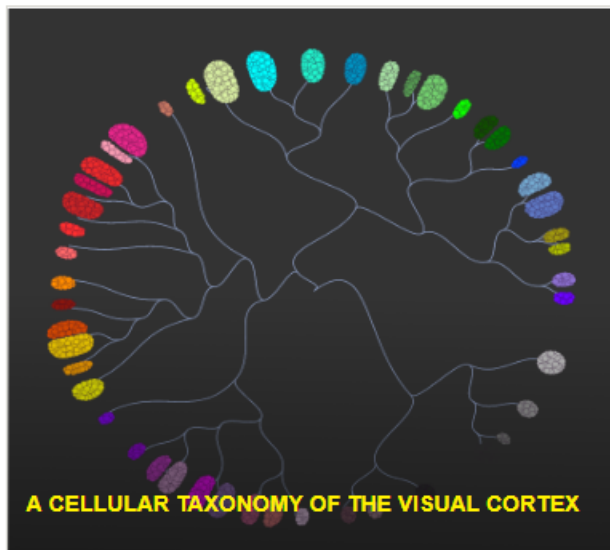
'Adult human brain' atlas

www.brain-map.org

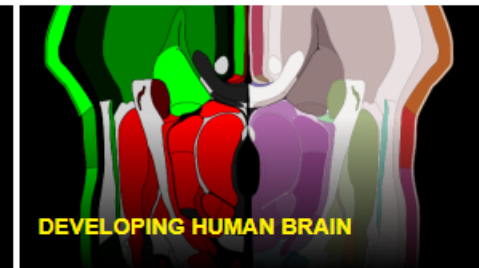
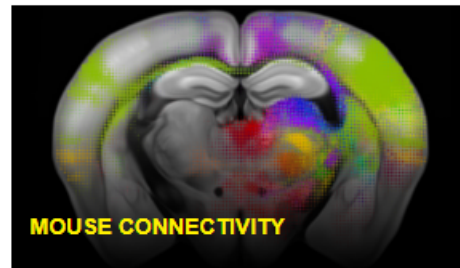
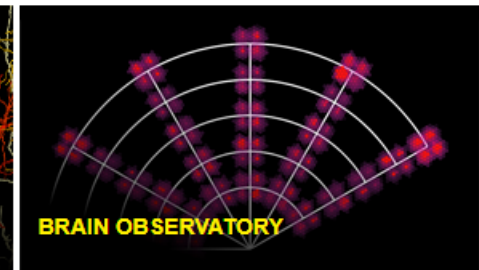
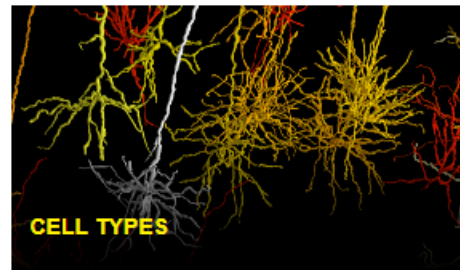
19.991 genen in kaart gebracht in 6 gezonde post-mortem hersenen
(5 mannen, 1 vrouw)

In totaal 3.702 samples van alle verschillende gebieden van de hersenen

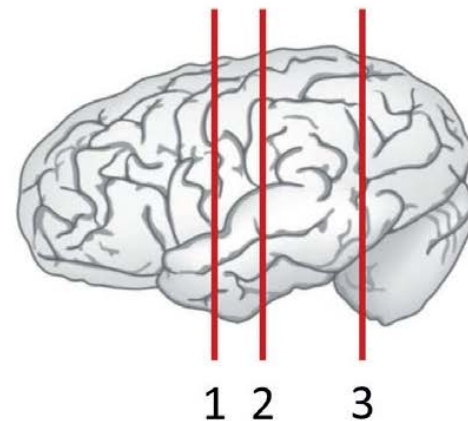
SCIENCE VIGNETTES



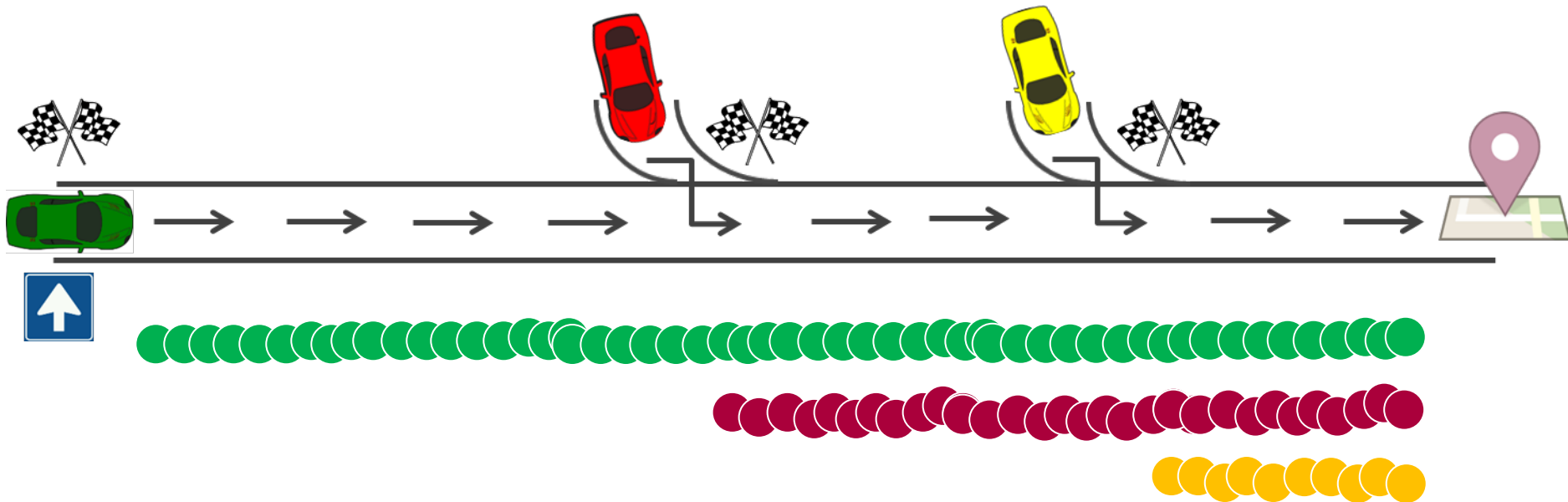
DATA & TOOLS



Expressie van het *DMD* gen in de volwassen hersenen



Meerdere dystrofine eiwitten van het *DMD* gen



'BrainSpan' Atlas

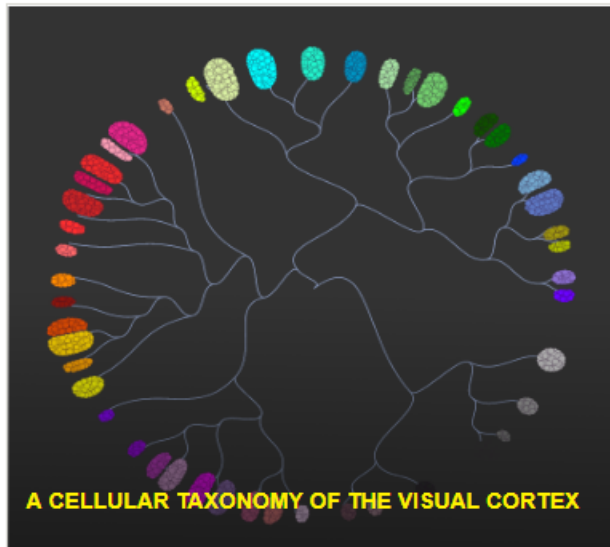
www.brain-map.org

241.690 exonen in kaart gebracht in 42 gezonde post-mortem hersenen

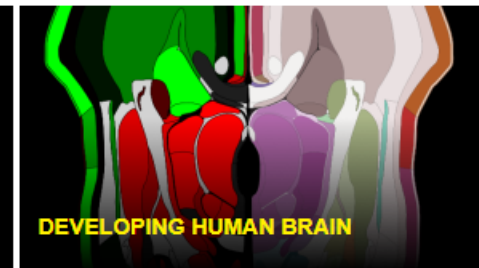
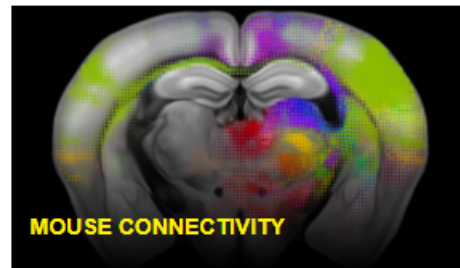
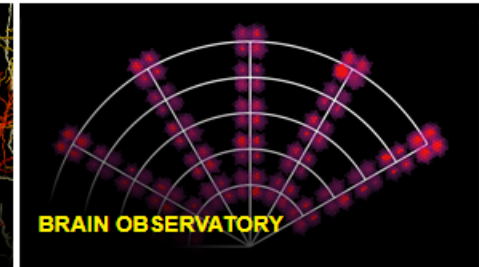
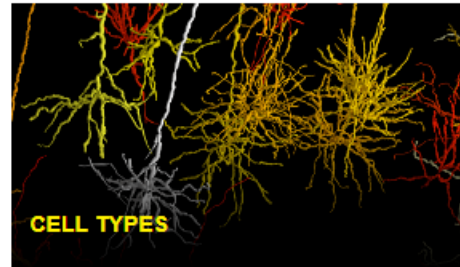
De jongste: 8 weken post-conceptie

De oudste: 40 jaar

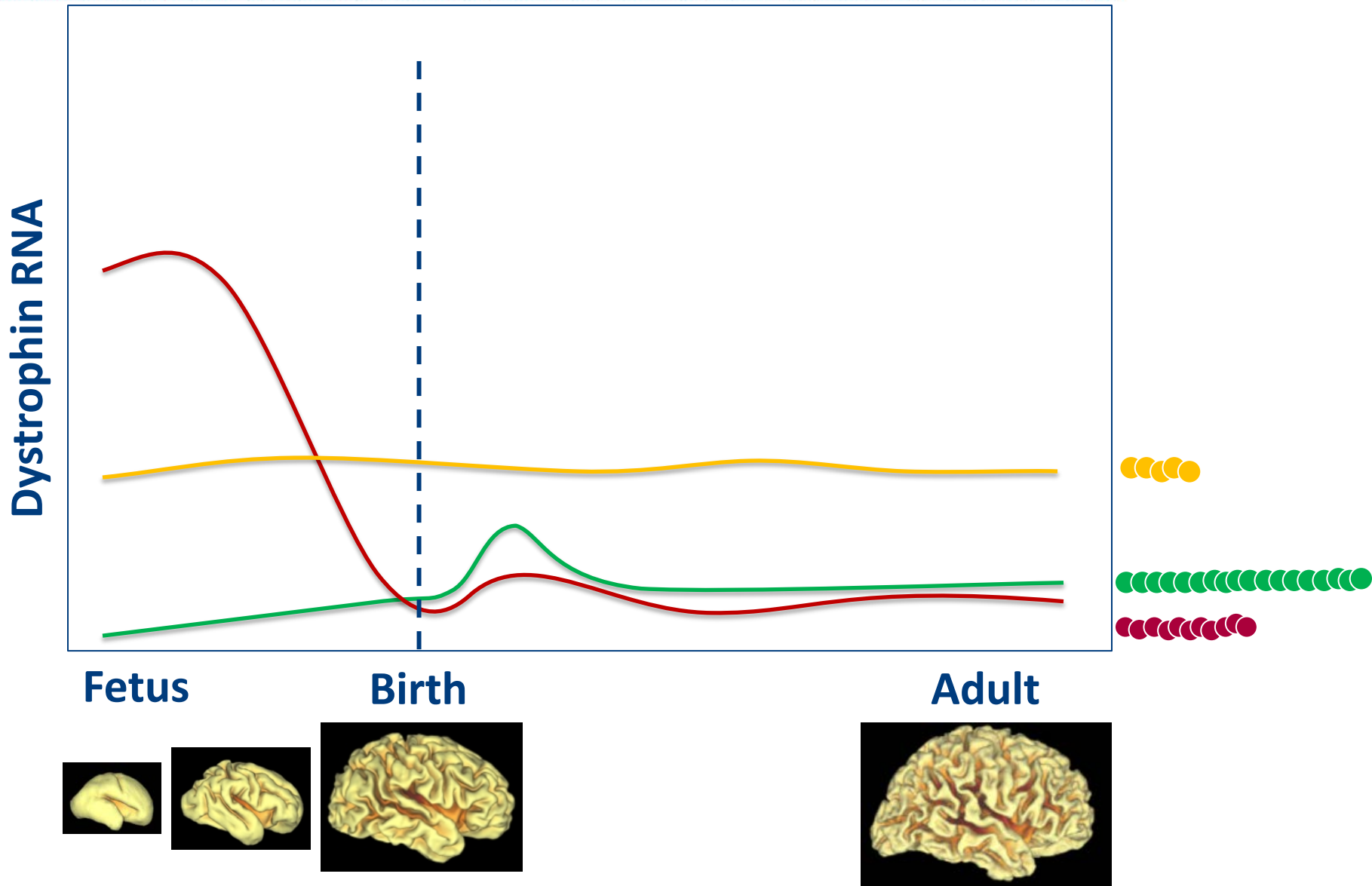
SCIENCE VIGNETTES



DATA & TOOLS



Dystrofine eiwit RNA expressie in de hersenen gedurende de ontwikkeling



Welke functie hebben de dystrofine eiwitten in de hersenen: co-expressie analyse

We hebben nu gekeken naar 1 gen van de 19.990 die in de database zitten
We kunnen hetzelfde doen met de andere 19.989 genen

Van veel van deze andere genen is wel bekend wat de functie is

Welke genen zitten op het zelfde moment van de ontwikkeling, op dezelfde plaats in de hersenen?

Welke functies zijn er bekend van deze genen?

Functies van dystrofine eiwitten in de hersene

Verschillende functies zijn gevonden voor elk van de eiwitten:



Signaal overdracht / transmembraan transport



Ontwikkelingsbiologie / ontwikkeling van neuronen en begeleiding van axonen

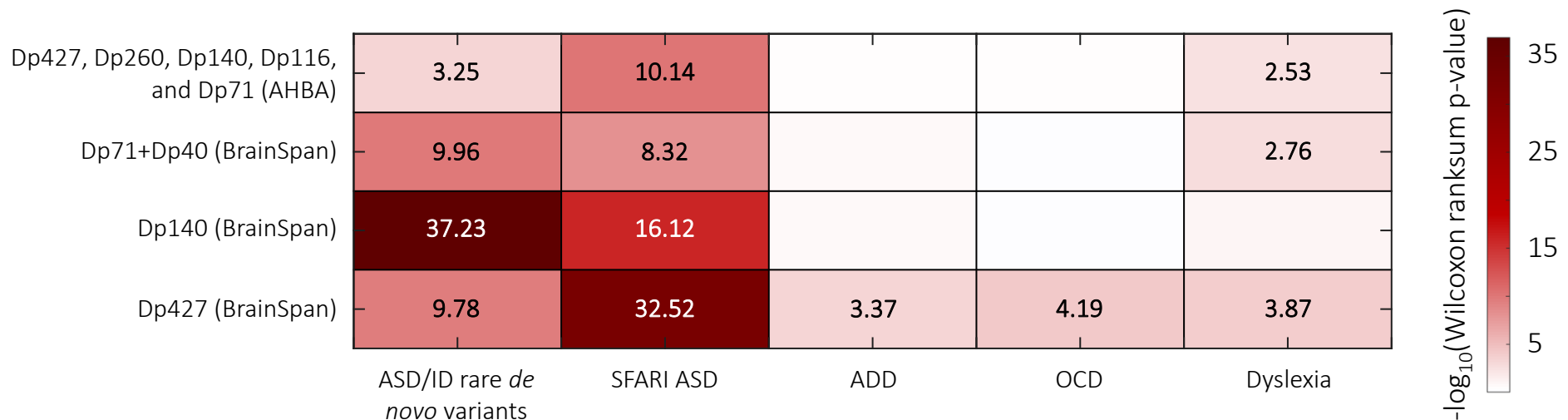


Ontwikkeling van de bloedvaten / organisatie van de extracellulaire structuur

Connectie met bekende genen

Genen bekend van autism, AD(H)D, obsessief-compulsieve stoornis en dyslexie zijn grotendeels aanwezig op hetzelfde moment, op dezelfde plek in de hersenen

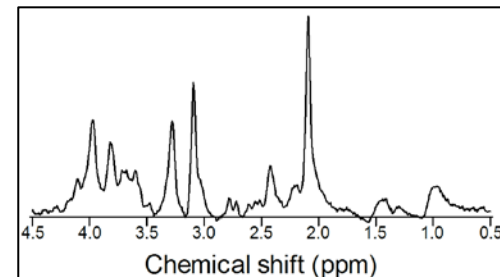
- Speelt dystrofine een rol bij dezelfde mechanismen?
- Helpt dit verklaren waarom bepaald gedrag vaker voor komt bij Duchenne?



MRI onderzoek van de hersenen

Characteristic	Control	DMD
No. of participants	22	29
Age, yr ^a	13.1 (2.0)	12.3 (2.8)
Range, yr	8–16	8–18

Een typische onderzoeksdag



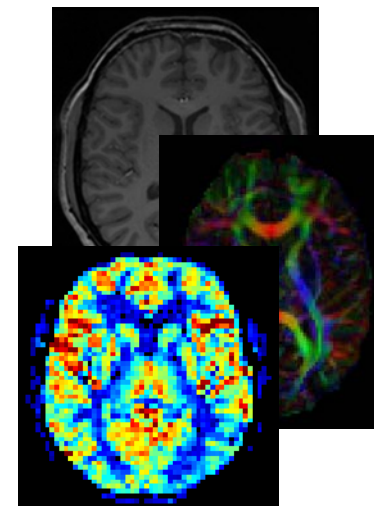
30 min

60 min

45 min

30 min

30 min



Samenvatting van eerdere bevindingen

Kleinere hersenen in DMD:

Witte stof is gelijk, maar de grijze stof heeft een kleiner volume

Microveranderingen in de witte stof in DMD:

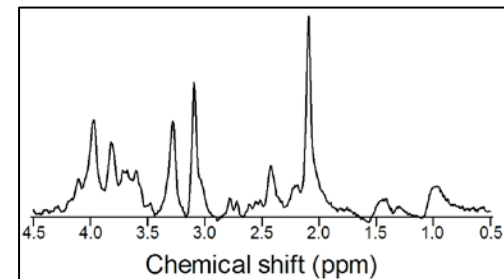
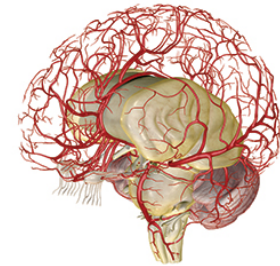
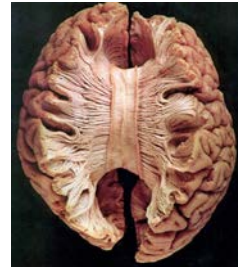
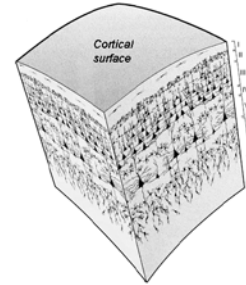
De grote verbindingen in de hersene zijn anders gestroomlijnt

Doorbloeding van de hersenen:

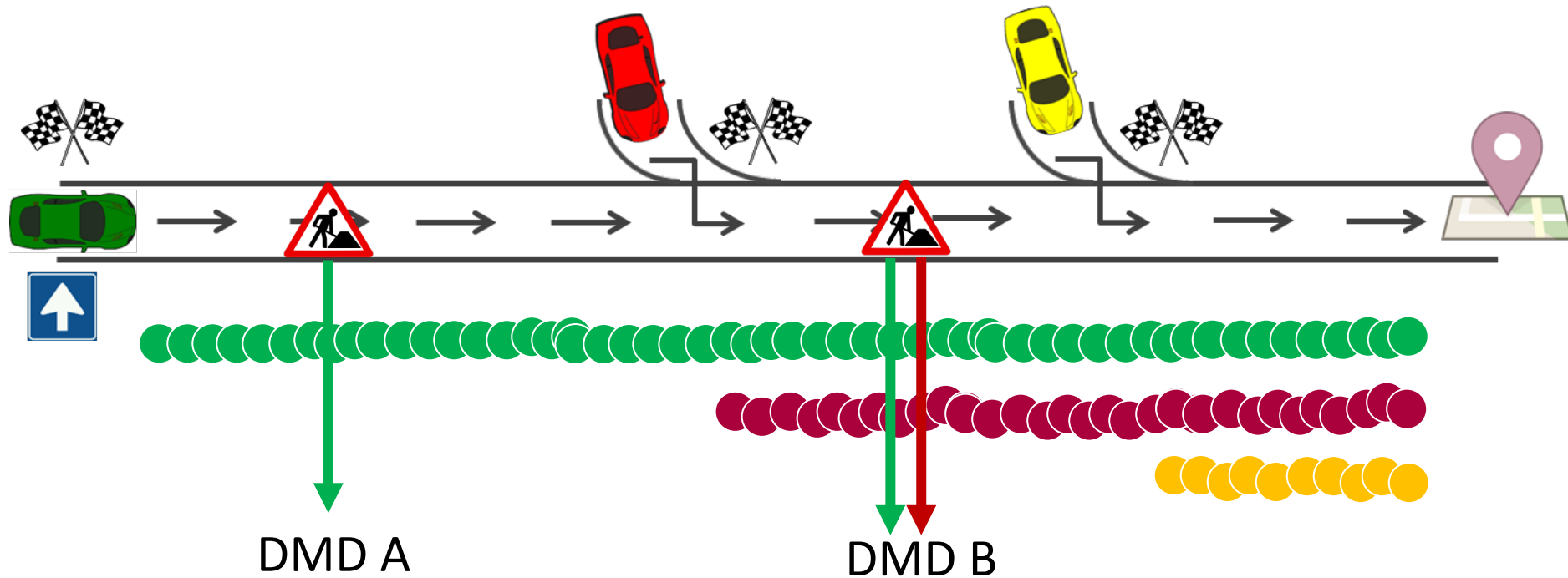
Verlaagd in DMD met gemiddeld 17%

Metabolisme:

Geen verschillen in gemiddelde waarden, wel meer variatie in glutamaat concentraties in DMD

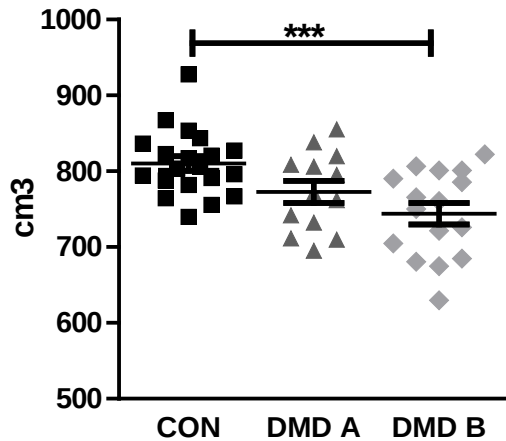


Meerdere dystrofine eiwitten van het *DMD* gen

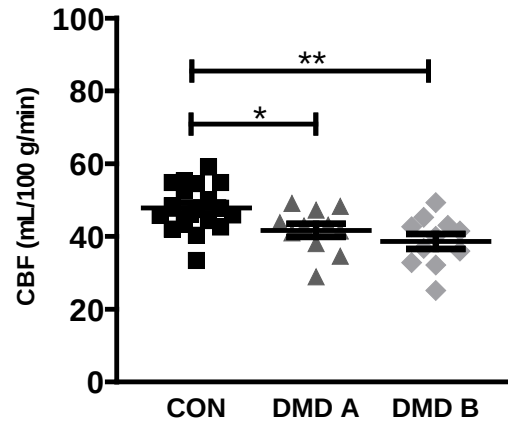


Resultaten per groep

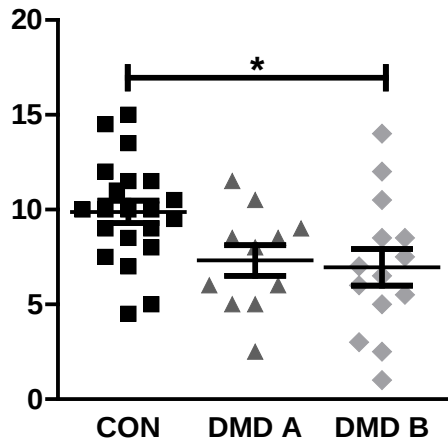
Grey matter volume



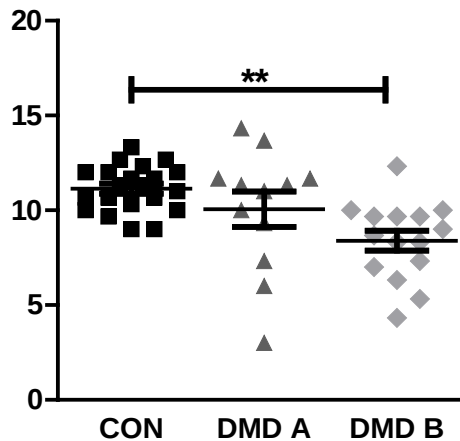
Cerebral blood flow



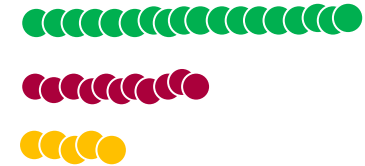
Reading skills



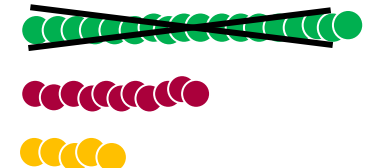
Information processing



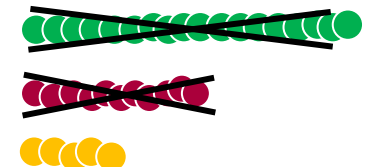
CON



DMD A



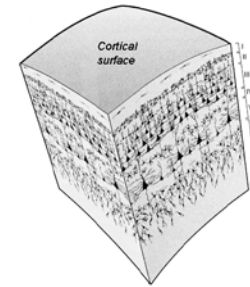
DMD B



Toekomstig onderzoek

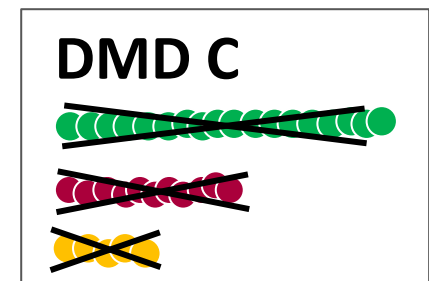
Kleiner grijze stof volume en andere stroomlijning van de witte stofbanen

- Komt dit door verschillen in de ontwikkeling van de hersenen, vertraging in de ontwikkeling of compensatie mechanismen?



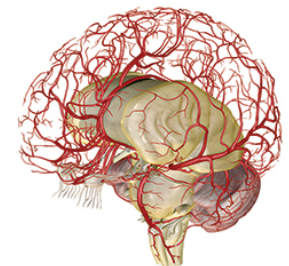
Het verlies van meerdere dystrofine eiwitten in de hersenen

- Zijn er grotere verschillen met controles voor jongens/mannen met DMD die alle dystrofine eiwitten in de hersenen missen?



Verminderde doorbloeding van de hersenen

- Is dit een lokaal fenomeen of komt het vanuit het lichaam?



Overall:

Het is nog moeilijk om 'goed' versus 'kwaad' te onderscheiden zonder meer informatie

Acknowledgements

Veel dank aan de deelnemers en hun families!

Leiden, Nederland

H.E. Kan, E.H. Niks, J.J.G.M. Verschuuren, A.G. Webb, A. Mahfouz,
M. van Putten, R. Kaliyaperumal, P.A.C. 't Hoen,
E. Ghariq, S. Schmid, A.A.W. Roest, I. Asllani, M.J.P. van Osch,
A.A.M. Aartsma-Rus, C.S.M. Straathof, M.J.T. Reinders, B.P.F.
Lelieveldt, E. M. Dumas, P. Spitali, I.B. Ginjaar, B.H. Wokke,
J.C. van den Bergen, E.W. van Zwet, M.A. van Buchem

Newcastle Upon Tyne, Engeland

V. Straub, C. Marini-Bettolo, K. Hollingsworth, M. Grieves,
B. Davis, M. Gugliery and M. McCallum

Heeze, Nederland

J.G.M. Hendriksen, D.G. Schrans



Wetenschappelijke artikelen

Meer informatie over waar dystrofine in de hersenen zit:

<https://www.nature.com/articles/s41598-017-12981-5.pdf>

Meer informatie over de bevindingen van de MRI studie:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ana.24222>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896616301833?via%3Dihub>

<https://content.iospress.com/download/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd160201?id=journal-of-neuromuscular-diseases%2Fjnd160201>