

VU Research Portal

Cracking the code-ing sequence for Parkinson's disease

Jansen, I.E.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Jansen, I. E. (2017). Cracking the code-ing sequence for Parkinson's disease. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

ADDENDUM

NEDERLANDSE SAMENVATTING DANKWOORD PUBLICATIONS ABOUT THE AUTHOR

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson (ZvP) staat vooral bekend als de bewegingsstoornis van de ouderen. Echter, personen met een relatief jonge leeftijd (beneden de 45 jaar) kunnen deze neurodegeneratieve ziekte ook krijgen. De prevalentie varieert van 0.04% in de leeftijdsgroep 40 tot 49 jaar, tot 1.9% voor personen met een leeftijd boven de 80 jaar. De ziekte wordt veroorzaakt door neurodegeneratie van de hersenen, waarbij vooral de substantia nigra aangedaan is. Deze neurodegeneratie zorgt voor bewegingsproblemen, tremoren en verstarring of expressieloze gezichtskenmerken. Additionele non-motorische symptomen includeren constipatie, slaapproblemen, verlies van reukvermogen en depressie. Deze tweede type symptomen kunnen tot wel tientallen jaren voorafgaand aan de motorische symptomen aanwezig zijn. Vaak worden de symptomen dan nog niet geassocieerd aan de ZvP. De diagnose van Parkinson is complex, wat grotendeels veroorzaakt wordt door de heterogeniteit van de beschreven symptomen, maar ook van de pathologie, aangedane mechanisme en genetica.

Het verbeteren van onze kennis over de ontwikkeling van de ziekte zal diagnoses verbeteren, maar nog belangrijker, zal ons steeds dichterbij een genezend medicijn brengen. Momenteel kan de toegepaste medicatie alleen symptomen verlichten, maar niet het ziektebeloop vertragen. Nog een stapje verder dan vertraging van het ziekteproces is het ultieme doel om een behandeling te ontwikkelen die de schade van de ziekte ongedaan kan maken. Het is van cruciaal belang de genetische risico factoren voor de ZvP in kaart te brengen. Door vast te stellen welke genetische afwijkingen bijdragen aan de ontwikkeling van Parkinson, verbreden en verdiepen we ons begrip van de biologische processen die gedereguleerd zijn. Ontdekte genen en biologische processen kunnen eventueel dienen als 'targets' van nieuwe therapieën. Ondanks dat de onderzoekswereld al meer dan 20 verschillende genetische factoren gelinkt heeft aan de ZvP is er nog niet voldoende kennis om de juiste medicijnen te ontwikkelen. Met behulp van exome sequencing data van het 'International Parkinson's Disease Genetics Consortium' heb ik in dit proefschrift onderzoek gedaan naar de genetica van Parkinson.

De eerste twee hoofdstukken zijn gericht op al bekende Parkinson genen. **Hoofdstuk 2** exploreert de betrokkenheid van *CHCHD2*, een gen die in de Aziatische populatie gelinkt is aan de ontwikkeling van de ZvP. Om te bepalen of gelijke en andere varianten in de Europese populatie eenzelfde soort effect hebben, zijn er twee IPDGC exome datasets onderzocht. Wij observeerde één 'common' variant, identiek aan een variant in de Aziatische studie, in onze genotyping-array NeuroX dataset. Ondanks dat deze variant in de originele studie een significante associatie met de ZvP laat zien, was er in onze analyses geen significant effect, wat duidt op een Aziatisch-specificiteit of invalidatie van deze specifieke variant. Hoewel er geen associatie in de Europese populatie gedetecteerd is voor de 'common' varianten, identificeerde we wel 3 zeldzame nonsynonymous varianten in 4 Parkinson patiënten. In tegenstelling is er geen enkele variant geobserveerd

A

in de gezonde individuen. Deze resultaten suggereren dat *CHCHD2* een zeldzame risico factor kan zijn in de Europese populatie. Uitgebreid sequencing onderzoek van dit gen in grotere Europese datasets moet echter in de toekomst meer duidelijkheid scheppen.

De genetische literatuur van de ZvP heeft naast de mono-genetische vormen van Parkinson ook meer dan 20 'common' loci geïdentificeerd die het risico verhogen om sporadische Parkinson te krijgen. Door dezelfde IPDGC exome datasets te analyseren, hebben we in **hoofdstuk 3** getest of zeldzame coderende varianten die binnen de 'common' loci vallen, ook een invloed hebben op het Parkinson risico. Voor het onderzoeken van individuele zeldzame varianten is het nodig om datasets met tienduizenden personen te analyseren om voldoende statistische 'power' te behalen voor het detecteren van een associatie signaal. Om de kans voor een zeldzame variant associatie te verhogen terwijl het aantal geteste personen gelijk blijft, zijn de varianten per gen of gen-set (bestaande uit literatuur-gebaseerde Parkinson loci) geaggregeerd om het gezamenlijke effect op de ZvP te testen. De literatuur gebaseerde loci representeren doorgaans een geassocieerd gebied die meerdere genen bevat, waarbij de locatie van de werkelijke causale variant (en het gerelateerde gen) onbekend is. Om het meest waarschijnlijke causale gen per locus te selecteren, hebben we gebruik gemaakt van PrixFixe: een algoritme gebaseerd op onderliggende functionele overeenkomsten tussen de genen van verschillende loci. Onze analyses bevestigden de betrokkenheid van het bekende Parkinson gen *LRRK2* voor zowel 'common' als zeldzame variant associaties. Verder laten de genen *STBD1* en *SPATA19* ook associaties zien met de ZvP in de IPDGC exome sequencing en NeuroX datasets. Zoals verwacht, werden er bij de gen-set analyses een gezamenlijk effect van 'common' varianten gedetecteerd, maar ontbrak een gezamenlijk effect van zeldzame varianten. Het is complex te concluderen of de afwezigheid van een zeldzame variant gen-set associatie het gevolg is van een eventuele onjuiste selectie van causale genen door PrixFixe, of dat zeldzame varianten binnen de bekende 'common' risico factoren werkelijk niet bijdragen aan de etiologie van de ZvP. Dit hoofdstuk benadrukt dan ook het gebrek aan nuttige functionele priorisatie methodes, die toereikend kunnen zijn in het benoemen van causale genen binnen 'common' genetische factoren terwijl ze de biologische eigenschappen van de ziekte in overweging nemen.

De volgende stap omvatte de zoektocht naar nieuwe genetische factoren door te focussen op groepen van genen die een functionele eigenschap hebben die gerelateerd is aan de ZvP. Het gen *GBA* functioneert in het lysosomale systeem en mutaties met een autosomale recessieve overervingspatroon zijn geobserveerd in families met de ziekte van Gaucher, welke een zeldzame lysosomale stapelingsziekte is (LSZ). Heterozygote varianten in *GBA* zijn daarnaast ook geïdentificeerd als sterke risico factoren voor de ZvP. Naast *GBA* zijn er 53 andere genen die geassocieerd zijn met LSZ. In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of varianten in de overige LSZ genen ook een invloed hebben op het Parkinson risico. Door gebruik te maken van 2 onafhankelijk whole exome sequencing datasets en de

A

NeuroX dataset hebben we het gezamenlijke effect van zeldzame varianten in LSZ genen op de ZvP bestudeerd. Hierbij hebben we vooral de nadruk gelegd op de invloed van de totale LSZ genset, om de statistische 'power' voor het detecteren van een associatie signaal te verhogen. Binnen de IPDGC exome dataset detecteren we een gezamenlijk effect van zeldzame LSZ varianten, met een voorspeld hoge impact (door het CADD algoritme), op het risico om de ZvP te ontwikkelen. Dit signaal werd gerepliceerd in zowel de PPMI exome and NeuroX datasets. De associatie blijft aanwezig in de 3 onafhankelijke datasets wanneer het reeds bekende *GBA* gen verwijderd wordt van de LSZ gen-set. Dit scheidt de suggestie dat de overige LSZ genen ook van belang zijn voor de ontwikkeling van de ZvP. Wanneer we inzoomen op de gezamenlijke associatie van zeldzame varianten binnen individuele genen in the IPDGC exome dataset, observeren we een sterk geassocieerd *GBA* gen. Dit bevestigt een goede onderzoeksopzet van onze studie. De genen *SMPD1*, *CTSD* en *SLC17A5* laten ook significante invloeden op de ZvP zien, waarvan de associatie van het eerste gen al eerder besproken is in de context van de ZvP. De resultaten suggereren verder ook dat meerdere varianten in meerdere genen binnen één individu, het zo genaamde oligogenetische effect, het risico op de ZvP verhoogt. Uit dit hoofdstuk concluderen we dat niet-*GBA* varianten binnen de LSZ genen ook bijdragen aan de ontvankelijkheid van ZvP. Toekomstig sequencing onderzoek in grotere datasets en het functioneel opvolgen van deze genen in het laboratorium zal de precieze rol van deze genen aan het licht moeten brengen.

In **hoofdstuk 5** hebben we eenzelfde manier gebruikt om genetische variatie in gen-sets te onderzoeken, dit keer gefocust op genen die betrokken zijn bij biologische processen die aangedaan zijn in de pathobiologie van de ZvP. De selectie van biologische processen is gebaseerd op veel voorkomende mechanismen in Parkinson gerelateerde literatuur of op een specifiek gen-expressie onderzoek. Het laatstgenoemde onderzoek gebruikte post-mortem breinweefsel van Parkinson patiënten om genoom-wijde gen-expressie verschillen aan te duiden tussen verschillende 'Braak stages', welke verschillende pathologische stadia beschrijven. Door ons speciaal te richten op de vroege 'Braak stages' 1 en 2, ook wel de presymptomatische fase genoemd, beoogden we te bepalen of de geobserveerde verschillen op gen-expressie niveau het gevolg van genetische defecten kon zijn. Samengevat, 3 biologische processen (*mitochondriale dysfunctioneren*, *renin-angiotensin signalering* en *caveolar-bemiddelende endocytose*) lieten een genetische associatie met de ZvP zien in 3 onafhankelijke exome sequencing datasets. De sterkste associatie was gedetecteerd voor *mitochondriale dysfunctioneren*, zowel in de ontdekkingsdataset (IPDGC) als in de replicatie datasets (PPMI en Merck). Hoewel er geen sprake was van replicatie van genen binnen dit biologische mechanisme, zijn de meeste individuele gen associaties in genen die een functie hebben in een bepaald sub proces; namelijk in de mitochondriale complex I subeenheden. Het complex I heeft een belangrijke rol in de aanmaak van ATP en is daarom van belang voor de productie van

A

reactieve zuurstofdeeltjes. Onze resultaten suggereren dat deregulatie van dit specifieke proces aangedaan is in de ZvP. Functioneel onderzoek van mitochondriale complex I in het laboratorium moet de precieze link met de ZvP onthullen.

Een laatste strategie in **hoofdstuk 6** die zich niet baseerde op biologische assumpties over de ZvP, nam elk gen uit het genoom in overweging als een mogelijk genetisch risicofactor voor de ZvP. Alle coderende gebieden van het genoom werden systematisch getest voor de aanwezigheid van zogenoemde 'loss-of-function' (LoF) varianten die de functie van het bijbehorende gen ernstig kunnen beïnvloeden. Deze LoF varianten moesten, in vergelijking tot de gezonde controle groep, een hogere allelfrequentie in de Parkinson patiënten hebben. Alleen de homozygote en compound heterozygote LoF varianten werden als interessant beschouwd omdat de patiënten groep een relatief jonge onset leeftijd hebben, welke in de literatuur vooral geassocieerd wordt met een autosomaal recessief overervingspatroon. In totaal rapporteren we 27 genen die een LoF variant bevatten met een hogere allelfrequentie in de Parkinson patiënten. *GPATCH2L*, *UHRF1BP1L*, *PTPRH*, *ARSB* en *VPS13C* zijn de meest overtuigend genetische factoren die een invloed hebben op de ontwikkeling van de ZvP omdat functionele experimenten een verandering detecteren in Parkinson-gerelateerde fenotypes. Bovendien kunnen deze genen tot een zekere hoogte gerepliceerd worden in onafhankelijke genetische datasets. De identificatie van het eerder ontdekte Parkinson gen *VPS13C* benadrukt de goede opzet van deze studie. We zijn overtuigd dat deze 5 genen veelbelovende Parkinson genen zijn en moedigen het Parkinson onderzoeksveld aan om meer gedetailleerde functionele experimenten en grotere genetische validatie studies uit te voeren.

Het onderzoek dat in dit proefschrift is verricht draagt bij aan een beter begrip van de onderliggende genetische factoren die een invloed hebben op het risico om de ZvP te ontwikkelen. Ondanks de nieuwe bevindingen, heeft het Parkinson onderzoeksveld nog een lange weg te bewandelen voordat er een genezend medicijn bestaat. De genetische onderzoeksweld zal in de nabije toekomst genoom-wijd gaan sequencen, een techniek die de voorkeur geniet omdat het mogelijk maakt elke positie van het genoom in kaart te brengen. Samen met een vergroting van de datasets zullen er additionele genetische factoren ontdekt worden. De grootste uitdaging voor het genetische onderzoeksveld is op dit moment de functionele interpretatie van de genetische bevindingen. De al bekende en nieuwe genen zullen verder onderzocht moeten worden om te bepalen via welke weg ze de ZvP veroorzaken. Het is daarom cruciaal om data van verschillende 'omics' gebieden (transcriptoom, proteoom, epigenoom en metabooloom) te integreren. In parallel, zullen grote functionele screening methodes de causale varianten en genen linken aan de pathogenese van de ZvP. Wanneer de aangedane processen als gevolg van genetische defecten correct geïdentificeerd zijn, zal dit in een ultieme situatie bij gaan dragen aan de ontwikkeling van een geneesmiddel die het Parkinson ziekteproces tot stilstand brengt of in het meest optimale geval de lichamelijke schade ongedaan kan maken.

A

DANKWOORD

Het volbrengen van dit proefschrift heeft een grotere impact op me gehad dan ik van tevoren voor mogelijk had gehouden. Er zijn veel fantastische herinneringen aan verbonden, maar natuurlijk ook moeilijker momenten. Hoe dan ook, zonder de mensen die ik bij deze zou willen bedanken, was het zeker niet gelukt!

Allereerst, natuurlijk mijn promotor Peter Heutink. Bedankt voor de vrijheid die je me hebt gegeven bij de ontwikkeling naar een zelfstandig onderzoeker. Ik heb altijd het idee gehad dat alles mogelijk was, mits goed onderbouwt. De onderzoeker die ik nu ben is dan ook het resultaat van een mentor die naast me heeft gestaan en me de handvaten heeft aangereikt om te groeien, niet een promotor die van bovenaf me geprobeerd heeft te vormen. Wellicht had je iets minder nuchterheid willen zien, maar ik heb zelfs het idee dat ik ondertussen mijn wetenschappelijke enthousiasme kan overbrengen. Het is jammer dat we niet meer samenwerken, maar je weet nooit wat de toekomst brengt!

Ook bedank ik de leden van de leescommissie: Prof. J.H. Veldink, Prof. D. Posthuma, Prof. J.J. van Hilten, Prof. W.D.J. van de Berg en Prof. A.B. Smit. Ik waardeer het zeer dat jullie de tijd in jullie overvolle agenda's hebben weten te vinden om mijn proefschrift te lezen en me toestaan deze voor jullie te verdedigen. Ik kijk erg uit naar onze discussies! And Prof. T. Gasser, I greatly appreciate that you fly in to join the discussion on my thesis, thank you.

The International Parkinson's Disease Genomics Consortium also deserves to be acknowledged. Without this amazing initiative I would not have had the opportunity to perform all the rare variant analyses which have been the main focus of this thesis. Thank you for all the fruitful meetings that enhanced collaborations and productivity. A couple of people I would like to emphasize. Andy, thank you for creating a welcome environment, making the IPDGC perhaps the most extraordinary friendly consortium in science. Joshua, thank you for being so involved in 2 important projects of my thesis. I have enjoyed our collaborations and learned to dive into every tiny detail of my research project, resulting in the most comfortable confidence when submitting a manuscript. And also for bringing me in contact with Laurie, with whom I experienced a lovely collaboration. Even though I have never met you in person, our skype meetings made me feel we were a good team. Lastly, from the IPDGC, Raph and Mike. You have been a great help answering my annoying emails full of statistical and bioinformatics questions!

Three of my four PhD years I spent at the Genome Biology of Neurodegenerative diseases department at the Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Tübingen, where I was the witness of the development of a beautiful science building. Although there might have been some practical inconveniences, in the end it became an amazing scientific environment where I had the best times with my direct colleagues and friends Anamika, Ashutosh, Burcu, Cornelis, Emily, Javier, Marie, Margherita, Melissa, Michael, Patrizia, Peter, Sasja and Shoey. Thank you all for the helpful scientific discussions,

A

feedback and support! And just as important, thank you for the Biergarten moments that were a good distraction from the sporadic work-related stress.

Mijn ervaren paranimfen Sasja en Anke, ik ben superblij dat er zulke lieve vriendinnetjes me bij zullen staan bij misschien toch wel het meest spannende moment in mijn leven. Jullie zijn er altijd voor me geweest om mijn verhalen aan te horen, of het nu enthousiaste overwinningen waren of negatieve zorgen. En Sas, wat heb ik het heerlijk met je in Tübingen gehad. Vreemd genoeg zijn we pas in Tubi dikke vrienden geworden, maar wat ben ik blij dat je ook weer in A'dam zit! Ankie, ook al was je niet mijn dagelijkse uitlaatklep in Tübingen, toch heb ik nooit het idee gehad dat je ver weg was. Het zal dan ook wel geholpen hebben dat je een van de frequentste bezoeksters was van de Goldersbachstrasse, samen met de frisse positiviteitswind Tim! Heb ik van genoten. En laat ik 'geest' paranimf Cor ook vooral niet vergeten. Als je nou niet helemaal aan de andere kant van de oceaan was gaan wonen had ik mijn verdeding graag met je willen delen. Als werkbuurman en partyfriend hebben we veel meegemaakt, ik zal je missen vandaag!

Ook zou ik graag mijn vriendinnen Daphne, Nikki, Sasha, Estelle, Charlynn, Anna (maar ook wetenschap gerelateerde Anke, Sasja en Margharita) willen bedanken waarmee ik af en toe juist niet over wetenschap hoefde te praten. Lekker verstand op nul, wijntje erbij en babbelen is wellicht nog wel het beste remedie om je hoofd leeg te krijgen om vervolgens weer met frisse energie verder te gaan. En lief dat jullie me allemaal trouw in Tübingen bezocht hebben.

Over trouwe Tübingen bezoekers gesproken, ik heb de meest fantastische ondersteunende familie die altijd voor me klaar staat! Ivar en Swetta, bedankt dat jullie steevast het beste voor me willen en me de wereld gunnen. Ik houd van onze discussies die me met beide benen op de grond doen laten staan. Paps en mams, bedankt voor alle mentale en praktische hulp die jullie me de afgelopen 5 jaar verleend hebben. Niet te vergeten de 3 maanden die ik weer bij jullie ben ingetrokken in de periode tussen mijn promotieonderzoek en nieuwe baan. Mijn ouderlijke huis is nog steeds ook 'mijn thuis' voor mij en het is fijn te weten dat ik altijd een stabiele liefdevolle basis heb waar ik op terug kan vallen.

En het allerbelangrijkste, mijn allerliefste Chiel. Je hebt het niet altijd even makkelijk met mij gehad. Vooral de laatste 2 jaar heb ik relatief weinig tijd voor je gehad, en moest je veel concurreren met al het werk dat ik mee naar huis nam. Ik kan niet uitdrukken hoe blij ik ben dat je me voortdurend hebt gesteund, nooit hebt geklaagd (wat een geduld!) en altijd op het juiste moment me te weten motiveren. En vooral te relativiseren! Want is wetenschap nou echt belangrijker dan je gezondheid, reizen, of een biertje in de zon? Ik heb erg veel bewondering voor het enthousiasme waarmee je het Duitsland avontuur met me bent aangegaan. En het ook nog eens voor elkaar heb geschopt binnen 2 maanden een succesvolle baan te starten in een land waar je de taal niet sprak. Bedankt voor de happy persoon die je bent waar ik zoveel van hou. Je bent mijn geluk!

PUBLICATIONS

- Jansen IE**, Robak LS, van Rooij J, Uitterlinden AG, Kraaij R, Jankovic J, IPDGC, Heutink P, Shulman JM. (2017). Excessive burden of lysosomal storage disorder gene variants in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, submitted.
- Witoelar A, **Jansen IE**, Wang Y, Desikan RS, Gibbs JR, Blauwendraat C, Thompson WK, Hernandez DG, Djurovic S, Schork AJ, Bettella F, Ellinghaus D, Franke A, Lie BA, McEvoy LK, Karlsen TH, Lesage S, Morris H, Brice A, Wood N, Heutink P, Hardy J for the UKBEC Investigators, Singleton A for the IPDGC and NABEC Investigators, Dale AM, Gasser T, Andreassen OA, Sharma M (2017). Genome-wide pleiotropy between Parkinson's disease and autoimmune diseases. *JAMA Neurology*, accepted.
- Jansen IE**, Ye H, Heetveld S, Lechler MC, Michels H, Seinstra RI, Lubbe SJ, Drouet V, Lesage S, Majounie E, Gibbs JR, Nalls MA, Ryten M, Botia JA, Vandrovcova J, Simon-Sanchez J, Castillo-Lizardo M, Rizzu P, Blauwendraat C, Chouhan AK, Li Y, Yogi P, Amin N, van Duijn CM, International Parkinson's Disease Genetics Consortium (IPDGC), Morris HR, Brice A, Singleton AB, David DC, Nollen EA, Jain S, Shulman JM, Heutink P (2017). Discovery and functional prioritization of Parkinson's disease candidate genes from large-scale whole exome sequencing. *Genome Biology*, 18, 22.
- Giri A, Mok KY, **Jansen IE**, Sharma M, Tesson C, Mangone G, Lesage S, Bras JM, Shulman JM, Sheerin UM, International Parkinson's Disease Consortium (IPDGC), Díez-Fairen M, Pastor P, Martí MJ, Ezquerro M, Tolosa E, Correia-Guedes L, Ferreira J, Amin N, van Duijn CM, van Rooij J, Uitterlinden AG, Kraaij R, Nalls M, Simón-Sánchez J (2016). Lack of evidence for a role of genetic variation in TMEM230 in the risk for Parkinson's disease in the Caucasian population. *Neurobiology of Aging*, 167, e11-167.
- Lubbe SJ, Escott-Price V, Gibbs JR, Nalls MA, Bras J, Price TR, Nicolas A, **Jansen IE**, Mok KY, Pittman AM, Tomkins JE, Lewis PA, Noyce AJ, Lesage S, Sharma M, Schiff ER, Levine AP, Brice A, Gasser T, Hardy J, Heutink P, Wood NW, Singleton AB, Williams NM, Morris HR; for International Parkinson's Disease Genomics Consortium. (2016). Additional rare variant analysis in Parkinson's disease cases with and without pathogenic mutations: evidence for oligogenic inheritance. *Human Molecular Genetics*, ddw348.
- Wilke C, Gillardon F, Deuschle C, Hobert MA, **Jansen IE**, Metzger FG, Heutink P, Gasser T, Maetzler W, Blauwendraat C, Synofzik M (2016). *Neurodegenerative diseases*, 17, 83-88.
- Liu G, Boot B, Locascio JJ, **Jansen IE**, Winder-Rhodes S, Eberly S, Elbaz A, Brice A, Ravina B, van Hilten JJ, Cormier-Dequaire F, Corvol JC, Barker RA, Heutink P, Marinus J, Williams-Gray CH, Scherzer CR; International Genetics of Parkinson Disease Progression (IGPP) Consortium (2016). Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Annals of Neurology*, 80, 674-685.
- Blauwendraat C, Francescatti M, Gibbs JR, **Jansen IE**, Simón-Sánchez J, Hernandez DG, Dillman AA, Singleton AB, Cookson MR, Rizzu P, Heutink P (2016). Comprehensive promoter level expression quantitative trait loci analysis of the human frontal lobe.

A

Genome Medicine, 8, 65.

Blauwendraat C, Wilke C, **Jansen IE**, Schulte C, Simón-Sánchez J, Metzger FG, Bender B, Gasser T, Maetzler W, Rizzu P, Heutink P, Synofzik M. (2016). Pilot whole-exome sequencing of a German early-onset Alzheimer's disease cohort reveals a substantial frequency of PSEN2 variants. *Neurobiology of Aging*, 37, e11-17.

Jansen IE, Bras JM, Lesage S, Schulte C, Gibbs JR, Nalls MA, Brice A, Wood NW, Morris H, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T, Heutink P, Sharma M; IPDGC (2015). CHCHD2 and Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 14, 678-679.

Nichols N, Bras JM, Hernandez DG, **Jansen IE**, Lesage S, Lubbe S, Singleton AB; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (2015). EIF4G1 mutations do not cause Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 36, 2444.

Nalls MA, Bras J, Hernandez DG, Keller MF, Majounie E, Renton AE, Saad M, **Jansen IE**, Guerreiro R, Lubbe S, Plagnol V, Gibbs JR, Schulte C, Pankratz N, Sutherland M, Bertram L, Lill CM, DeStefano AL, Faroud T, Eriksson N, Tung JY, Edsall C, Nichols N, Brooks J, Arepalli S, Pliner H, Letson C, Heutink P, Martinez M, Gasser T, Traynor BJ, Wood N, Hardy J, Singleton AB; International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); Parkinson's Disease meta-analysis consortium. (2015). NeuroX, a fast and efficient genotyping platform for investigation of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*, 36, e7-12.

Heutink P, **Jansen IE**, Lynes EM. (2014). C9orf72: abnormal RNA expression is the key. *Experimental Neurology*, 262, 102-110.

Huppertz C, Bartels M, **Jansen IE**, Boomsma DI, Willemsen G, de Moor MH, de Geus EJ. (2014). A twin-sibling study on the relationship between exercise attitudes and exercise behavior. *Behavioral Genetics*, 44, 45-55.

Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, **Jansen IE**, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M; ITALSGEN Consortium., Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ. (2011). A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD, *Neuron*, 72, 257-268.

A

ABOUT THE AUTHOR

Iris Elisabeth Jansen was born on November 12 1986 in Amsterdam. She grew up in a family of five (one older brother, one younger sister) in Mijdrecht, where she finished her pre-university education in 2005. Uncertain what direction to take, but inspired by dreams of becoming a professional dancer, Iris started a pre-education for executive dancer at the Theaterschool together with a Bachelor in Psychology at the Vrije Universiteit (VU). After a year of extensive training and auditions, she was accepted at the dance academy in Tilburg. Early in her training she discovered that she favored academic growth over a career as a dancer, so she returned to the VU to finish the second and third year of her Psychology bachelor.

Still unsure what to become in life, but clearly interested in topics relating to the biology of the brain, Iris chose the “Biological psychology” specialty in the third year. While being introduced to all the biological mysteries of the human brain, it was clear that Iris was very enthusiastic to learn more about neurosciences, especially in the context of genetics. Although slightly worried about the lack of solid biological knowledge, Iris started the two year research master Neurosciences at the VU in 2009. She got extremely motivated and eager to understand all angles of neurosciences to be able to make a good choice what to specialize in.

Still, it were especially the genetics of the brain that intrigued Iris the most, this resulted in a 5-month internship at the department of Medical Genomics of the VU at the lab of Prof. Peter Heutink, where she worked on the discovery of novel genes for frontotemporal dementia. After the second-year courses, which also included the honours-exchange program courses at the Erasmus University in Rotterdam, Iris moved to Washington DC for 7 months to work on the genetics of Parkinson’s disease in the lab of Dr. Andy Singleton at the National Institute of Health (NIH). After successfully expanding her lab skills at the NIH, Iris graduated cum laude in January 2012.

In the subsequent month, Iris immediately started her PhD at the lab of Prof. Peter Heutink to continue working on the genetics of Parkinson’s disease. Together with 7 other highly-motivated colleagues, she chose to move with Peter Heutink to Germany to experience the international focused research at the German Center for Neurodegenerative Disease (DZNE) in the academic town of Tübingen. During the 3 years of research at the DZNE, Iris got the opportunity to work closely together with the International Parkinson’s Disease Genetics Consortium. Currently, Iris works at the VU(mc) as a postdoctoral researcher aiming to elucidate the genetic etiology of Alzheimer’s disease, guided by Prof. Danielle Posthuma (Complex Trait Genetics Lab) and Prof. Wiesje van der Flier (Alzheimer Center).

A