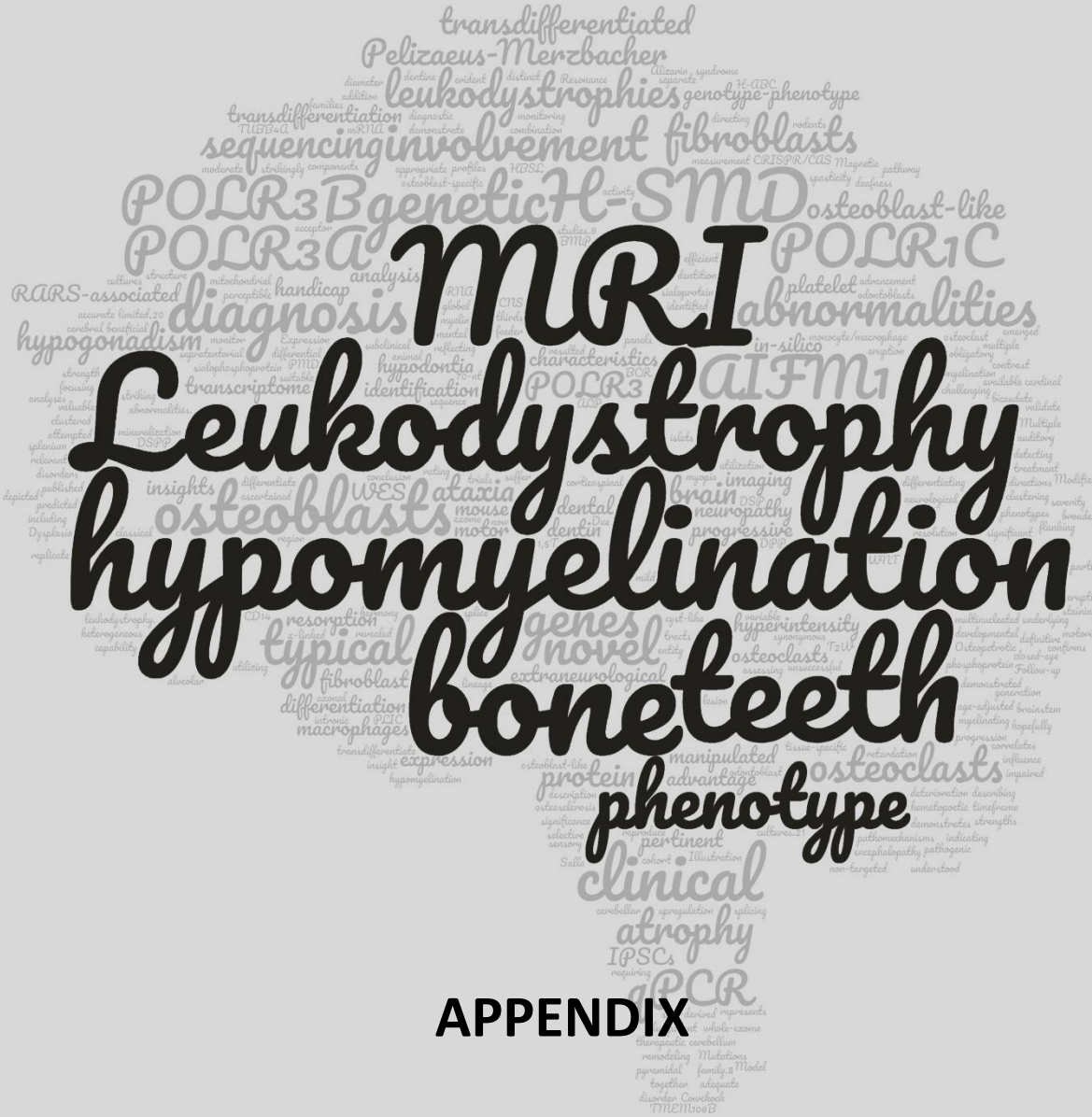
Hypomyelination with tooth and bone involvement: New insights

Cayami, F.K.

2018



APPENDIX

Rangkuman

Acknowledgment

List of Publication

Curriculum vitae

Rangkuman

Leukodistrofi dengan hypomyelinisasi adalah kelompok penyakit dengan banyak variasi dalam latar belakang genetiknya, begitu juga gambaran klinik dan radiologik. Pengenalan pola MRI dan kemajuan dalam pemeriksaan genetik saat ini dapat mengelompokkan sebagian besar leukodistrofi dengan hypomyelinisasi. Terdapat perbedaan fenotipik cukup bermakna bahkan dalam satu leukodistropfi dengan hypomyelinisasi, antara lain sindroma 4H. Penelitian tesis ini mengkaji perbedaan radiologik dan genetik pada leukodistrofi dengan hypomyelinisasi, khususnya sindroma 4H yang diuraikan dalam Bab 2 sedangkan Bab 3 menggambarkan leukodistrofi baru dengan hypomyelinisasi yang menarik dengan keterlibatan yang khas dari jaringan tulang (hipomyelinisasi dengan spondilometafiseal displasia, (H-SMD)). Selain itu, dijelaskan pula validasi model in vitro dari transdifferensiasi langsung dari sel fibroblast menjadi sel yang menyerupai osteoblast untuk meneliti keterlibatan tulang.

MRI pada leukodistrofi dengan hipomyelinisasi

Bab 2.1 menjelaskan pentingnya pengenalan pola MRI pada leukodistrofi 4H. Tanpa tanda-tanda khas *magnetic resonance imaging* (MRI) yang ditemukan pada leukodistrofi 4H, tidak disarankan melakukan pemeriksaan genetik untuk gen-gen terkait *RNA polymerase III* (POLR3). Sebaliknya, penegakan diagnosis leukodistrofi lain dan penggunaan *whole exome sequencing* (WES) dapat dipertimbangkan. **Bab 2.2** membahas penggunaan MRI, tidak hanya sebagai alat untuk diagnosis, tetapi juga sebagai alat untuk menilai derajat keparahan gejala klinik. Sistem penilaian dengan MRI didasarkan pada tingkat hipomyelinisasi dan atrofi pada leukodistrofi 4H, dapat diterapkan untuk penelitian selanjutnya seperti menilai perkembangan perjalanan penyakit pada uji klinik dan atau sebagai biomarker untuk penyakit leukodistrofi dengan hipomyelinisasi lainnya.

Bab 2.3 menyajikan temuan gambaran MRI baru pada leukodistrofi 4H yang dapat

dilihat dengan jelas pada MRI 3T yaitu berupa pulau-pulau myelin, tanda mata tertutup, dan lesi seperti kista pada splenium. Di sisi lain, hipomyelinisasi yang menyebar tidak lagi menjadi ciri khas yang harus ada pada leukodistropi 4H seperti yang dijelaskan pada **Bab 2.4**. Enam pasien dengan mutasi pada gen *POLR3A* dan dua pasien dengan mutasi pada gen *POLR3B* semuanya memiliki gambaran hipomyelinisasi sebagian atau cukup myelinisasi, namun memiliki dua pola yang nyata berupa keterlibatan dari *tractus corticospinalis* pada empat dari enam pasien dengan mutasi pada gen *POLR3A* dan atrofi *cerebellum* tanpa hipomyelinisasi yang menyebar pada pasien baik dengan mutasi pada gen *POLR3A* maupun *POLR3B*. Kriteria klinik lainnya yang khas adalah hipodonsia dan hipogonadotropik hipogonadism, hal tersebut dapat mengarahkan diagnosis yang tepat, walau tanpa tanda-tanda MRI yang khas.

Keterlibatan jaringan tulang pada leukodistrofi dengan hipomyelinisasi

Bab 3.1 membahas keterlibatan jaringan bukan saraf pada leukodistrofi dengan hipomyelinisasi yang khas yaitu H-SMD. Hipomyelinisasi yang menyebar disertai kelainan tulang spondilometafiseal displasia pada 12 pasien mempermudah proses identifikasi mutasi pada atau sekitar exon 7 dari gen *AIFM1*, dalam daerah 70 pasangan basa. Pada saat analisis data *WES*, berbagai mutasi ini awalnya diabaikan karena beberapa diantaranya adalah mutasi di dalam intron atau sinonim, dan juga karena mutasi pada gen AIFM1 sebelumnya telah dihubungkan dengan penyakit yang mempunyai gambaran klinik berbeda tanpa adanya kelainan pada tulang. Walaupun mekanismenya masih perlu digali lebih lanjut, dengan menggunakan model *in* vitro, yang menyerupai organ yang terlibat, dapat dibuktikan efek dari mutasi, yaitu berkurangnya ekspresi AIFM1 pada tingkat mRNA dan protein hanya pada sel osteoblast tanpa pengaruh pada sel fibroblast.

In vitro model yang diterapkan untuk H-SMD divalidasi dalam **Bab 3.2**. Transdifferensiasi yang sangat efisien menggunakan *platelet lysate* dari fibroblast yang berasal dari kulit menjadi sel menyerupai osteoblast dibuktikan dengan sifat-sifat

fungsional khas osteoblast disertai produksi protein dan ekspresi *mRNA* yang spesifik pada osteoblast. Pewarnaan positif dari pemeriksaan mineralisasi, pewarnaan positif dari pengecatan immunofluoresens dari protein yang spesifik pada sel osteoblast, dan peningkatan secara signifikan ekspresi *mRNA* dari marker spesifik osteoblast memastikan sifat-sifat dari osteoblast hasil transdiferensiasi. Hasil *RNA-seq* mendukung keberhasilan transdiferensiasi dengan menunjukkan pemisahan sel transdifferensiasi dari fibroblast berdasarkan ekspresi *mRNA* dan menunjukkan peningkatan dua jalur biologis yang penting dari differensiasi sel-sel tulang yaitu jalur *WNT* dan *BMP*.

Acknowledgement

It took more than 4 years and more than 10.000 km away from home to get to this stage. It was never crossed my mind that I would live so far abroad for this long and could do the research which resulted as this book. Of course I would never have been able to do this without the blessing of his Almighty God and support from all the people who leave memorable traces of themselves in my life.

First of all, I would like to give my utmost gratitude to my promotor, Marjo van der Knaap who welcomed me to be part of the Center for White Matter Disorders in the department of Pediatric Neurology. You provided the best example of how a clinician can also do outstanding research. You also taught me to always think outside of the box in research with all of your input and ideas in the Tuesday research meeting.

To my co-promotor Nicole Wolf, words cannot express how grateful I am to be your student. You spent a lot of time guiding me through the world of MRI and hypomyelination and I admire your patience in dealing with my limited English and MRI skills in your very busy schedule. You always surprised me with your abundance of ideas and solutions. My thanks also for your husband, Michael which always welcome me very nicely at your house especially during the Christmas.

I would also like to thank my co-promotor Dimitra Micha. I will always remember your guidance in the “dark world” of molecular biology. You exposed me to all these techniques I had never heard about and taught me about dedication and determination. You just don’t realize how good you are and maybe you just don’t want to realize it. You can see how far you have gone already with this research group and I am sure you will go even further in the future. Of course, I will miss you.

I would like to thank all the members of the reading and defense committees for their time and willingness to share their expertise during the defense and input for this thesis. Hopefully this thesis will also bring addition to the literature.

I would like to thanks Gerard Pals for welcoming me to his lab 7 years ago. I have learned about genetics from you since 7 years ago but you always managed to teach me something new in genetics. Even after you retiring officially from the lab, you are still available for all genetic related questions. For me, you are the Google of genetics. It has been an honor to know you, Janneke, and all of your family, who are very nice, welcoming me warmly whenever we had dinner at your house. I would like to thank Erik Sistermans and Prof Hanna Meijer-Heijboer for giving me a chance to spend my time in the DNA laboratory and Clinical Genetic Department. The moment is still fresh

in my memory when Erik gave the lectures in Indonesia which introduced me to genetics. Thanks to everyone (so many that I can't list all of your names here, but you know that each of you have all my gratitude) in the DNA en Eiwit Diagnostiek laboratory who were always ready to support the research group. Thanks to Natalija with all her "aanwezigheid", the courses about womenss and being my movie buddy, and to Elise for creating the "luxury" organized lab. Thanks to Youssef who helped me at the start of my time in the lab and to all the students, which are too many to be named, not only for helping in the lab but also introducing me to all typical Dutch customs and stuffs.

To Vivi Heine, thank you for allowing me to learn about stem cells in your lab. And also thanks Gerbren, Lisa G, Pauline, Andy, Prisca, Stephanie D, Lisa H, Stephanie D, Anna, Anne, Aish and especially Dwayne in helping me with stem cells. Also thanks to Truus, Marianna, Rogier, Carola, Nienke, Timo, Lissane, Mohit, Eelke, Emiel, Eline, Diane, Sietske, Marjolein and all the students for the fruitful Tuesday meetings. It was always interesting to see how broad the research on human brain especially in brain white matter as reflected in the discussion in the meetings.

Thanks also to Behrouz, Inneke, Yi Xuan, Cor, Teun, Tom, and Rozita from ACTA who were always willing to help with their expertise as well as reagents, especially Behrouz with his qPCR advice and Ineke and Yi Xuan who helped me a lot with osteoclast experiments. Thank you for Natalie Bravenboer and Huib from Endocrinology lab of VUmc for the experiment with osteoblasts. And my thanks to all collaborators from around the world, especially from Canada: Genevieve, Roberta, Felix and Laurence, from Australia: Cas for the nice and productive collaboration. Hopefully it can still continue.

My thanks also to all my former teachers--now colleagues--in the Anatomy Department: Prof Hardhono, Prof Amin, dr Boyanto, dr Erie, dr Surjo Adji, dr Wadjdi, dr Iin, dr Thohar, dr Bahrudin, dr Agung, Pak Marijo, Pak Sumardi W. Also my gratitude to the former Dean of the Medical Faculty of Diponegoro University, dr Endang Ambarwati and current Dean dr Tri Nur Kristina for the support they gave me to continue my studies far away from the University. Terima kasih juga untuk Prof Sultana MH Faradz yang mengizinkan saya ikut serta dalam CEBIOR, juga untuk semua staf: dr Nani, mbak Anastasia, mb Wiwik L, mb Wiwik RST, mb Lusi, mb Rita, mb Evie, mb Dina dan staf sebelumnya : dr Farmaditya and Mas Inthus. I would like to thank Prof Ben Hamel and Helger who, together with Eric, introduced me to genetics. It was an unforgettable lecture with all the examples of genetic diseases which are so fascinating

to me. My thanks also for all the support from the administrative staff of my department, faculty and University.

My thanks to the Directorate General of Higher Education of Ministry of Education, Research and Technology Republic Indonesia, the Clinical Genetics and Pediatric Neurology Deparments of the Vrije Universiteit Medisch Centrum for providing the scholarship and Stichting Stofwisselkracht for funding the research. Also thanks to the Embassy of the Republic of Indonesia and the Attache for Educational and Cultural Affairs, Prof Bambang Hari W, for all the support during my studies in The Netherlands.

Thanks to all my former housemates: Ella, Bulan, Hera, Cecile, Rado, my current housemates, Hengky & Mila, Ana, Elvert, Mey and Bijlmerdreef neighbor, Tezar, Intan, Aiden, Alisha, Edo, Vika, Raiden, Reisha, Zewen, Vincent, Bian, Rusdi, Bang Fota for making a nice home even far away from Indonesia.

Terima kasih juga untuk semua anggota koor Serafim KKI Amsterdam, terutama om Robby dan tante Deetje yang selalu membuka pintu rumahnya, Tante Djien yang pertama mengenalkan koor Serafim dan selalu menyegarkan suasana dengan lawakannya, Tante Hanny dan om Handoyo yang selalu siap membantu, Om Ronald dan Tante Anna yang menjadikan rumahnya salon di Belanda, om Jimmy dan Joyce Ticoalu yang selalu bersedia ditumpangi setelah latihan koor, tante Lanny Sjim dan oom Koos yang membantu melewati musim dingin dengan sweater, tanta Lanny Wirja dan om Jeffry yang membantu untuk menguasai bahasa Belanda dengan buku-buku medisnya, om Wid dan tante Sylvi atas sepedanya dan semua om-om dan tante-tante yang membuat Amsterdam sebagai rumah ketiga setelah Jambi dan Semarang. Tidak ketinggalan untuk KKI Amsterdam dengan misa dalam bahasa Indonesianya setiap bulan.

Terima kasih untuk semua guru-guru di TK, SD, SMP, SMA Xaverius I Jambi dan Universitas Diponegoro yang telah membimbing saya selama bertahun-tahun dan menyiapkan pondasi yang kuat sehingga saya dapat menyelesaikan studi ini. Semoga ini dapat membawa kebanggaan bagi almamater.

Thanks also to my friends in the Netherlands: Mb Nunung, Eddie, Mb Lilik for the company, Team Blue (vooral Kees, Alexis, Rudi, Fauzia klan, Shaniel, Carolina, Bert, Robin) voor het gezelschap en gezelligheid in het spel en raid. My gratitude to Fr Ward Biemans SJ, Fr Jos Moons for the blessings; Lianne, Eric, Sjanine, Jeroen, Noortje, Sara, Helen, Ellen, Tom and Julie, Marie Christine, Thomas for the 'gezelligheid' in MAGIS. My thanks to Asia and Agustina for the friendship although we are all in different part

of the world. Hopefully we will still keep in touch. Terima kasih juga untuk Bu Titut, Adrian, Uchi dan Fadlan, Widagdo, teman “bolang” di Belanda. Semoga segera menyusul juga. Untuk teman seperjuangan, Galuh dan Ajeng, akhirnya kita semua selesai juga, terima kasih atas sharing dan kebersamaannya selama di Belanda. Terima kasih untuk teman-teman di Semarang, B1040VOX: Pandih, Mita, Ulin dan Desti beserta keluarga atas semua doa dan dukungannya. Terima kasih juga untuk Bu Nawang dan Bang Maruli yang menerima saya sebagai salah satu anggota keluarganya di Semarang dengan tangan terbuka.

And last but not least, terima kasih sebesar-besarnya untuk ayah dan ibu saya karena tanpa kehadiran mereka dalam hidup saya, semua ini tidak akan pernah terjadi. Juga atas semua pengorbanan dan kerja keras serta doa mereka yang selalu mengiringi sehingga kami dapat menempuh pendidikan terbaik. Juga terima kasih untuk c Evi dan ko Ming, c Leni yang selalu memberi dukungan dari tempat nan jauh disana. My thanks and my apologies to everyone that I may have missed, everyone’s support was highly appreciated.

Terima kasih
Thank you
Hartelijk bedankt
Vielen Dank
ευχαριστώ πολύ
Matur nuwun
謝謝

List of Publication

In this thesis

1. **Cayami FK**, Bugiani M, Pouwels PJW, Bernard G, van der Knaap MS, Wolf NI. 4H Leukodystrophy: Lessons from 3T Imaging. Neuropediatrics. 2017 Nov 27. doi:10.1055/s-0037-1608780. [Epub ahead of print]
2. Miyake N*, Wolf NI*, **Cayami FK***, Crawford J, Bley A, Bulas D, Conant A, Bent SJ, Gripp KW, Hahn A, Humphray S, Kimura-Ohba S, Kingsbury Z, Lajoie BR, Lal D, Micha D, Pizzino A, Sinke RJ, Sival D, Stolte-Dijkstra I, Superti-Furga A, Ulrick N, Taft RJ, Ogata T, Ozono K, Matsumoto N, Neubauer BA, Simons C, Vanderver A.X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1. Neurogenetics. 2017 Dec;18(4):185-194. doi:10.1007/s10048-017-0520-x. Epub 2017 Aug 26.
3. Vrij-van den Bos S, Hol JA, La Piana R, Harting I, Vanderver A, Barkhof F, **Cayami F**, van Wieringen WN, Pouwels PJW, van der Knaap MS, Bernard G, Wolf NI. 4H Leukodystrophy: A Brain Magnetic Resonance Imaging Scoring System. Neuropediatrics. 2017 Jun;48(3):152-160. doi: 10.1055/s-0037-1599141. Epub 2017 Mar 1.
4. La Piana R*, **Cayami FK***, Tran LT, Guerrero K, van Spaendonk R, Õunap K, Pajusalu S, Haack T, Wassmer E, Timmann D, Mierzewska H, Poll-Thé BT, Patel C, Cox H, Atik T, Onay H, Ozkınay F, Vanderver A, van der Knaap MS, Wolf NI, Bernard G. Diffuse hypomyelination is not obligate for POLR3-related disorders. Neurology. 2016 Apr 26;86(17):1622-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002612. Epub 2016 Mar 30.
5. **Cayami FK***, La Piana R*, van Spaendonk RM, Nickel M, Bley A, Guerrero K, Tran LT, van der Knaap MS, Bernard G, Wolf NI. POLR3A and POLR3B Mutations in Unclassified Hypomyelination. Neuropediatrics. 2015 Jun;46(3):221-8. doi: 10.1055/s-0035-1550148. Epub 2015 May 8.

Other publication

1. Micha D, Guo DC, Hilhorst-Hofstee Y, van Kooten F, Atmaja D, Overwater E, **Cayami FK**, Regalado ES, van Uffelen R, Venselaar H, Faradz SM, Vriend G, Weiss MM, Sistermans EA, Maugeri A, Milewicz DM, Pals G, van Dijk FS. SMAD2 Mutations Are Associated with Arterial Aneurysms and Dissections. Hum Mutat. 2015 Dec;36(12):1145-9. doi: 10.1002/humu.22854. Epub 2015 Sep 10.
2. Lim GX, Loo YL, Mundhofir FE, **Cayami FK**, Faradz SM, Rajan-Babu IS, Chong SS, Koh YY, Guan M. Validation of a Commercially Available Screening Tool for the Rapid Identification of CGG Trinucleotide Repeat Expansions in FMR1. J Mol Diagn. 2015 May;17(3):302-14. doi: 10.1016/j.jmoldx.2014.12.005. Epub 2015 Mar 14.

* shared first author

Curriculum Vitae

Ferdy Kurniawan Cayami was born in Jambi,Indonesia on February 22nd, 1985. After finishing his high school in 2003 in his hometown, he started his study in Faculty of Medicine in Diponegoro University, Semarang Indonesia. After obtaining his medical degree in 2009, he enrolled as teaching staff in Anatomy Department, of Faculty of Medicine Diponegoro University (FMDU). He also obtain Master in Biomedical Science, concentrating on Genetic Counseling from 2010 until 2011. During this time, he also went to Amsterdam, The Netherlands for 1 year of internship at Clinical Genetic Department of Vrije Universiteit Medisch Centrum under supervision of Gerard Pals and Dimitra Micha. After returning to Indonesia, he worked as lecturer and education coordinator at Anatomy Department and as general practitioner in ICU and HND ward at St Elisabeth Hospital, Semarang. From 2013, he started his PhD with DIKTI-NESO scholarship awarded by Ministry of Higher Education, Research and Technology of Republic Indonesia under supervision of Prof Marjo van der Knaap, Nicole Wolf and Dimitra Micha in Pediatric Neurology and Clinical Genetic Department of Vrije Universiteit Medisch Centrum. Upon his completion of study, he plans to be a clinician-researcher in the field of Neurology and Genetics.