



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Transposable elements as hidden neuronal gene regulators in health and disease

van Bree, E.J.

Publication date
2022

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van Bree, E. J. (2022). *Transposable elements as hidden neuronal gene regulators in health and disease*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Appendices

- *References*
- *Nederlandse Samenvatting*
- *Curriculum Vitae*
- *Acknowledgements*
- *About the Author*

a

References

- Afgan E, Baker D, Batut B, van den Beek M, Bouvier D, Cech M, Chilton J, Clements D, Coraor N, Gruning BA, et al. 2018. The Galaxy platform for accessible, reproducible and collaborative biomedical analyses: 2018 update. *Nucleic Acids Res* **46**: W537–W544.
- Agha Z, Iqbal Z, Azam M, Ayub H, Vissers LELM, Gilissen C, Ali SHB, Riaz M, Veltman JA, Pfundt R, et al. 2014. Exome sequencing identifies three novel candidate genes implicated in intellectual disability. *PLoS One* **9**: e112687.
- Ahmed I, Rafiq MA, Vincent JB, Bhatti A, Ayub M, John P. 2015. Homozygosity mapping of autosomal recessive intellectual disability loci in 11 consanguineous Pakistani families. *Acta Neuropsychiatr* **27**: 38–47.
- Al-Naama N, Mackeh R, Kino T. 2020. C(2)H(2)-Type Zinc Finger Proteins in Brain Development, Neurodevelopmental, and Other Neuropsychiatric Disorders: Systematic Literature-Based Analysis. *Front Neurol* **11**: 32.
- Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. 1990. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol* **215**: 403–410.
- Aneichyk T, Hendriks WT, Yadav R, Shin D, Gao D, Vaine CA, Collins RL, Domingo A, Currall B, Stortchevoi A, et al. 2018. Dissecting the Causal Mechanism of X-Linked Dystonia-Parkinsonism by Integrating Genome and Transcriptome Assembly. *Cell* **172**: 897–909.e21.
- Apoil PA, Kuhlein E, Robert A, Rubie H, Blancher A. 2007. HIGM syndrome caused by insertion of an AluYb8 element in exon 1 of the CD40LG gene. *Immunogenetics* **59**: 17–23.
- Arnold M, Raffler J, Pfeufer A, Suhre K, Kastenmüller G. 2015. SNIpA: an interactive, genetic variant-centered annotation browser. *Bioinformatics* **31**: 1334–1336.
- Audano PA, Sulovari A, Graves-Lindsay TA, Cantsilieris S, Sorensen M, Welch AE, Dougherty ML, Nelson BJ, Shah A, Dutcher SK, et al. 2019. Characterizing the Major Structural Variant Alleles of the Human Genome. *Cell* **176**: 663–675.e19.
- Backman JD, Li AH, Marcketta A, Sun D, Mbatchou J, Kessler MD, Benner C, Liu D, Locke AE, Balasubramanian S, et al. 2021. Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. *Nature* **599**: 628–634.
- Bailey TL, Boden M, Buske FA, Frith M, Grant CE, Clementi L, Ren J, Li WW, Noble WS. 2009. MEME SUITE: tools for motif discovery and searching. *Nucleic Acids Res* **37**: W202–8.
- Baillie JK, Barnett MW, Upton KR, Gerhardt DJ, Richmond TA, De Sapio F, Brennan PM, Rizzu P, Smith S, Fell M, et al. 2011. Somatic retrotransposition alters the genetic landscape of the human brain. *Nature* **479**: 534–537.
- Barazandeh M, Lambert SA, Albu M, Hughes TR. 2018. Comparison of ChIP-Seq Data and a Reference Motif Set for Human KRAB C2H2 Zinc Finger Proteins. *G3 (Bethesda)* **8**: 219–229.
- Barchitta M, Quattrocchi A, Maugeri A, Vinciguerra M, Agodi A. 2014. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **9**: e109478.
- Batzer MA, Gudi VA, Mena JC, Foltz DW, Herrera RJ, Deininger PL. 1991. Amplification dynamics of human-specific (HS) Alu family members. *Nucleic Acids Res* **19**: 3619–3623.
- Beck CR, Collier P, Macfarlane C, Malig M, Kidd JM, Eichler EE, Badge RM, Moran J V. 2010. LINE-1 retrotransposition activity in human genomes. *Cell* **141**: 1159–1170.
- Beecham GW, Hamilton K, Naj AC, Martin ER, Huentelman M, Myers AJ, Corneveaux JJ, Hardy J, Vonsattel J-P, Younkin SG, et al. 2014. Genome-wide association meta-analysis of neuropathologic features of Alzheimer's disease and related dementias. *PLoS Genet* **10**: e1004606.
- Bejerano G, Lowe CB, Ahituv N, King B, Siepel A, Salama SR, Rubin EM, Kent WJ, Haussler D. 2006. A distal enhancer and an ultraconserved exon are derived from a novel retroposon. *Nature* **441**: 87–90.
- Bernstein BE, Kamal M, Lindblad-Toh K, Bekiranov S, Bailey DK, Huebert DJ, McMahon S, Karlsson EK, Kulbokas EJ 3rd, Gingeras TR, et al. 2005. Genomic maps and comparative analysis of histone modifications in human and mouse. *Cell* **120**: 169–181.
- Bird AP, Wolffe AP. 1999. Methylation-induced repression—belts, braces, and chromatin. *Cell* **99**: 451–454.

- Blackwood EM, Kadonaga JT. 1998. Going the distance: a current view of enhancer action. *Science* **281**: 60–63.
- Blaudin de Thé F-X, Rekaik H, Peze-Heidsieck E, Massiani-Beaudoin O, Joshi RL, Fuchs J, Prochiantz A. 2018. Engrailed homeoprotein blocks degeneration in adult dopaminergic neurons through LINE-1 repression. *EMBO J* **37**.
- Blik T, Chouaref J, Van der Kloet F, Galland M. 2021. RNA-seq analysis pipeline (version 0.3.7). *zenodo*.
- Bolger AM, Lohse M, Usadel B. 2014. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics* **30**: 2114–2120.
- Bollati V, Schwartz J, Wright R, Litonjua A, Tarantini L, Suh H, Sparrow D, Vokonas P, Baccarelli A. 2009. Decline in genomic DNA methylation through aging in a cohort of elderly subjects. *Mech Ageing Dev* **130**: 234–239.
- Bourque G, Burns KH, Gehring M, Gorbunova V, Seluanov A, Hammell M, Imbeault M, Izsvák Z, Levin HL, Macfarlan TS, et al. 2018. Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol* **19**: 199.
- Bourque G, Leong B, Vega VB, Chen X, Lee YL, Srinivasan KG, Chew J-L, Ruan Y, Wei C-L, Ng HH, et al. 2008. Evolution of the mammalian transcription factor binding repertoire via transposable elements. *Genome Res* **18**: 1752–1762.
- Boyer LA, Plath K, Zeitlinger J, Brambrink T, Medeiros LA, Lee TI, Levine SS, Wernig M, Tajonar A, Ray MK, et al. 2006. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* **441**: 349–353.
- Bragg DC, Mangkalaphiban K, Vaine CA, Kulkarni NJ, Shin D, Yadav R, Dhakal J, Ton M-L, Cheng A, Russo CT, et al. 2017. Disease onset in X-linked dystonia-parkinsonism correlates with expansion of a hexameric repeat within an SVA retrotransposon in TAF1. *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**: E11020–E11028.
- Britten RJ. 1997. Mobile elements inserted in the distant past have taken on important functions. *Gene* **205**: 177–182.
- Brookes KJ. 2013. The VNTR in complex disorders: the forgotten polymorphisms? A functional way forward? *Genomics* **101**: 273–281.
- Brouha B, Schustak J, Badge RM, Lutz-Prigge S, Farley AH, Moran J V, Kazazian HHJ. 2003. Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human population. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**: 5280–5285.
- Bruno M, Mahgoub M, Macfarlan TS. 2019. The Arms Race Between KRAB-Zinc Finger Proteins and Endogenous Retroelements and Its Impact on Mammals. *Annu Rev Genet* **53**: 393–416.
- Burwinkel B, Kilimann MW. 1998. Unequal homologous recombination between LINE-1 elements as a mutational mechanism in human genetic disease. *J Mol Biol* **277**: 513–517.
- Butler MG, Rafi SK, Manzardo AM. 2015. High-resolution chromosome ideogram representation of currently recognized genes for autism spectrum disorders. *Int J Mol Sci* **16**: 6464–6495.
- Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, Ma L, Bisceglia GD, Zou F, Crook JE, Pankratz VS, Sando SB, Aasly JO, et al. 2011. Replication of BIN1 association with Alzheimer's disease and evaluation of genetic interactions. *J Alzheimers Dis* **24**: 751–758.
- Cassandri M, Smirnov A, Novelli F, Pitolli C, Agostini M, Malewicz M, Melino G, Raschellà G. 2017. Zinc-finger proteins in health and disease. *Cell death Discov* **3**: 17071.
- Castelijns B, Baak ML, Geeven G, Vermunt MW, Wiggers CRM, Timpanaro IS, Kondova I, de Laat W, Creyghton MP. 2020. Recently Evolved Enhancers Emerge with High Interindividual Variability and Less Frequently Associate with Disease. *Cell Rep* **31**: 107799.
- Castillo A, Kramer N, Schwartz CE, Miles JH, DuPont BR, Rosenfeld JA, Graham MJ. 2014. 19q13.32 microdeletion syndrome: three new cases. *Eur J Med Genet* **57**: 654–658.
- Castro-Diaz N, Ecco G, Coluccio A, Kapopoulou A, Yazdanpanah B, Friedli M, Duc J, Jang SM, Turelli P, Trono D. 2014. Evolutionally dynamic L1 regulation in embryonic stem cells. *Genes Dev* **28**: 1397–1409.
- Chaisson MJP, Huddleston J, Dennis MY, Sudmant PH, Malig M, Hormozdiari F, Antonacci F,

- Surti U, Sandstrom R, Boitano M, et al. 2015. Resolving the complexity of the human genome using single-molecule sequencing. *Nature* **517**: 608–611.
- Chaisson MJP, Sanders AD, Zhao X, Malhotra A, Porubsky D, Rausch T, Gardner EJ, Rodriguez OL, Guo L, Collins RL, et al. 2019. Multi-platform discovery of haplotype-resolved structural variation in human genomes. *Nat Commun* **10**: 1784.
- Chang D, Nalls MA, Hallgrímsson IB, Hunkapiller J, van der Brug M, Cai F, Kerchner GA, Ayala G, Bingol B, Sheng M, et al. 2017. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet* **49**: 1511–1516.
- Chapuis J, Hansmannel F, Gistelinc M, Mounier A, Van Cauwenbergh C, Kolen K V, Geller F, Sottejeau Y, Harold D, Dourlen P, et al. 2013. Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology. *Mol Psychiatry* **18**: 1225–1234.
- Chen J-M, Férec C, Cooper DN. 2006. LINE-1 endonuclease-dependent retrotranspositional events causing human genetic disease: mutation detection bias and multiple mechanisms of target gene disruption. *J Biomed Biotechnol* **2006**: 56182.
- Chen J-M, Masson E, Macek MJ, Raguénès O, Piskackova T, Fercot B, Fila L, Cooper DN, Audrézet M-P, Férec C. 2008. Detection of two Alu insertions in the CFTR gene. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* **7**: 37–43.
- Chen W, Schwalie PC, Pankevich E V, Gubelmann C, Raghav SK, Dainese R, Cassano M, Imbeault M, Jang SM, Russeil J, et al. 2019. ZFP30 promotes adipogenesis through the KAP1-mediated activation of a retrotransposon-derived Pparg2 enhancer. *Nat Commun* **10**: 1809.
- Chen Y, Deng J, Wang P, Yang M, Chen X, Zhu L, Liu J, Lu B, Shen Y, Fushimi K, et al. 2016. PINK1 and Parkin are genetic modifiers for FUS-induced neurodegeneration. *Hum Mol Genet* **25**: 5059–5068.
- Chen ZF, Paquette AJ, Anderson DJ. 1998. NRSF/REST is required in vivo for repression of multiple neuronal target genes during embryogenesis. *Nat Genet* **20**: 136–142.
- Chien H-C, Wang H-Y, Su Y-N, Lai K-Y, Lu L-C, Chen P-C, Tsai S-F, Wu C-I, Hsieh W-S, Shen C-KJ. 2012. Targeted disruption in mice of a neural stem cell-maintaining, KRAB-Zn finger-encoding gene that has rapidly evolved in the human lineage. *PLoS One* **7**: e47481.
- Choi SH, Kim YH, Hebisch M, Sliwinski C, Lee S, D'Avanzo C, Chen H, Hooli B, Asselin C, Muffat J, et al. 2014. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature* **515**: 274–278.
- Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. 2017. Regulatory activities of transposable elements: from conflicts to benefits. *Nat Rev Genet* **18**: 71–86.
- Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. 2016. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science* **351**: 1083–1087.
- Clayton EA, Rishishwar L, Huang T-C, Gulati S, Ban D, McDonald JF, Jordan IK. 2020. An atlas of transposable element-derived alternative splicing in cancer. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci* **375**: 20190342.
- Cock PJA, Antao T, Chang JT, Chapman BA, Cox CJ, Dalke A, Friedberg I, Hamelryck T, Kauff F, Wilczynski B, et al. 2009. Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics. *Bioinformatics* **25**: 1422–1423.
- Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, Zhao X, Alföldi J, Francioli LC, Khera A V, Lowther C, Gauthier LD, Wang H, et al. 2020. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature* **581**: 444–451.
- Conley AB, Piriyaopongsa J, Jordan IK. 2008. Retroviral promoters in the human genome. *Bioinformatics* **24**: 1563–1567.
- Cordaux R, Batzer MA. 2009. The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nat Rev Genet* **10**: 691–703.
- Coufal NG, Garcia-Perez JL, Peng GE, Yeo GW, Mu Y, Lovci MT, Morell M, O'Shea KS, Moran J V, Gage FH. 2009. L1 retrotransposition in human neural progenitor cells. *Nature* **460**: 1127–1131.
- Creyghton MP, Cheng AW, Welstead GG, Kooistra T, Carey BW, Steine EJ, Hanna J, Lodato MA, Frampton GM, Sharp PA, et al. 2010. Histone H3K27ac separates active from poised enhancers and predicts developmental state. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**:

- 21931-21936.
- Damert A, Löwer J, Löwer R. 2004. Leptin receptor isoform 219.1: an example of protein evolution by LINE-1-mediated human-specific retrotransposition of a coding SVA element. *Mol Biol Evol* **21**: 647-651.
- Das S, Abecasis GR, Browning BL. 2018. Genotype Imputation from Large Reference Panels. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **19**: 73-96.
- De Cecco M, Criscione SW, Peckham EJ, Hillenmeyer S, Hamm EA, Manivannan J, Peterson AL, Kreiling JA, Neretti N, Sedivy JM. 2013a. Genomes of replicatively senescent cells undergo global epigenetic changes leading to gene silencing and activation of transposable elements. *Aging Cell* **12**: 247-256.
- De Cecco M, Criscione SW, Peterson AL, Neretti N, Sedivy JM, Kreiling JA. 2013b. Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues. *Aging (Albany NY)* **5**: 867-883.
- de Koning APJ, Gu W, Castoe TA, Batzer MA, Pollock DD. 2011. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet* **7**: e1002384.
- de Rojas I, Moreno-Grau S, Tesi N, Grenier-Boley B, Andrade V, Jansen IE, Pedersen NL, Stringa N, Zettergren A, Hernández I, et al. 2021. Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores. *Nat Commun* **12**: 3417.
- Defelipe J. 2011. The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. *Front Neuroanat* **5**: 29.
- Deininger PL, Moran J V, Batzer MA, Kazazian HHJ. 2003. Mobile elements and mammalian genome evolution. *Curr Opin Genet Dev* **13**: 651-658.
- Deng H, Gao K, Jankovic J. 2014. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* **10**: 337-348.
- Deng H, Le W-D, Jankovic J. 2008. Genetic study of an American family with DYT3 dystonia (lubag). *Neurosci Lett* **448**: 180-183.
- Diogo R, Molnar JL, Wood B. 2017. Bonobo anatomy reveals stasis and mosaicism in chimpanzee evolution, and supports bonobos as the most appropriate extant model for the common ancestor of chimpanzees and humans. *Sci Rep* **7**: 608.
- Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, Batut P, Chaisson M, Gingeras TR. 2013. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics* **29**: 15-21.
- Doi D, Samata B, Katsukawa M, Kikuchi T, Morizane A, Ono Y, Sekiguchi K, Nakagawa M, Parmar M, Takahashi J. 2014. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem cell reports* **2**: 337-350.
- Ebert P, Audano PA, Zhu Q, Rodriguez-Martin B, Porubsky D, Bonder MJ, Sulovari A, Ebler J, Zhou W, Serra Mari R, et al. 2021. Haplotype-resolved diverse human genomes and integrated analysis of structural variation. *Science* **372**: eabf7117.
- Ecco G, Imbeault M, Trono D. 2017. KRAB zinc finger proteins. *Development* **144**: 2719-2729.
- Edwards SL, Beesley J, French JD, Dunning AM. 2013. Beyond GWAS: illuminating the dark road from association to function. *Am J Hum Genet* **93**: 779-797.
- Eichler EE. 2019. Genetic Variation, Comparative Genomics, and the Diagnosis of Disease. *N Engl J Med* **381**: 64-74.
- Eiraku M, Watanabe K, Matsuo-Takasaki M, Kawada M, Yonemura S, Matsumura M, Wataya T, Nishiyama A, Muguruma K, Sasai Y. 2008. Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. *Cell Stem Cell* **3**: 519-532.
- Emerson RO, Thomas JH. 2009. Adaptive evolution in zinc finger transcription factors. *PLoS Genet* **5**: e1000325.
- Enard W, Khaitovich P, Klose J, Zöllner S, Heissig F, Giavalisco P, Nieselt-Struwe K, Muchmore E, Varki A, Ravid R, et al. 2002. Intra- and interspecific variation in primate gene expression patterns. *Science* **296**: 340-343.
- Erwin JA, Marchetto MC, Gage FH. 2014. Mobile DNA elements in the generation of diversity and complexity in the brain. *Nat Rev Neurosci* **15**: 497-506.
- Erwin JA, Paquola ACM, Singer T, Gallina I, Novotny M, Quayle C, Bedrosian TA, Alves FIA, Butcher CR, Herdy JR, et al. 2016. L1-associated genomic regions are deleted in

- somatic cells of the healthy human brain. *Nat Neurosci* **19**: 1583–1591.
- Evrony GD, Cai X, Lee E, Hills LB, Elhosary PC, Lehmann HS, Parker JJ, Atabay KD, Gilmore EC, Poduri A, et al. 2012. Single-neuron sequencing analysis of L1 retrotransposition and somatic mutation in the human brain. *Cell* **151**: 483–496.
- Ewing AD, Smits N, Sanchez-Luque FJ, Faivre J, Brennan PM, Richardson SR, Cheetham SW, Faulkner GJ. 2020. Nanopore Sequencing Enables Comprehensive Transposable Element Epigenomic Profiling. *Mol Cell* **80**: 915–928.e5.
- Farmiloe G, Lodewijk GA, Robben SF, van Bree EJ, Jacobs FMJ. 2020. Widespread correlation of KRAB zinc finger protein binding with brain-developmental gene expression patterns. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **375**: 20190333.
- Faulkner GJ, Kimura Y, Daub CO, Wani S, Plessy C, Irvine KM, Schroder K, Cloonan N, Steptoe AL, Lassmann T, et al. 2009. The regulated retrotransposon transcriptome of mammalian cells. *Nat Genet* **41**: 563–571.
- Feng Q, Moran J V, Kazazian HHJ, Boeke JD. 1996. Human L1 retrotransposon encodes a conserved endonuclease required for retrotransposition. *Cell* **87**: 905–916.
- Ferreira LMR, Meissner TB, Mikkelsen TS, Mallard W, O'Donnell CW, Tilburgs T, Gomes HAB, Camahort R, Sherwood RI, Gifford DK, et al. 2016. A distant trophoblast-specific enhancer controls HLA-G expression at the maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**: 5364–5369.
- Feschotte C. 2008. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nat Rev Genet* **9**: 397–405.
- Feusier J, Watkins WS, Thomas J, Farrell A, Witherspoon DJ, Baird L, Ha H, Xing J, Jorde LB. 2019. Pedigree-based estimation of human mobile element retrotransposition rates. *Genome Res* **29**: 1567–1577.
- Field AR, Jacobs FMJ, Fiddes IT, Phillips APR, Reyes-Ortiz AM, LaMontagne E, Whitehead L, Meng V, Rosenkrantz JL, Olsen M, et al. 2019. Structurally Conserved Primate LncRNAs Are Transiently Expressed during Human Cortical Differentiation and Influence Cell-Type-Specific Genes. *Stem cell reports* **12**: 245–257.
- Finnegan DJ. 1989. Eukaryotic transposable elements and genome evolution. *Trends Genet* **5**: 103–107.
- Finnegan DJ. 2012. Retrotransposons. *Curr Biol* **22**: R432–7.
- Flemr M, Malik R, Franke V, Nejepinska J, Sedlacek R, Vlahovicek K, Svoboda P. 2013. A retrotransposon-driven dicer isoform directs endogenous small interfering RNA production in mouse oocytes. *Cell* **155**: 807–816.
- Fondon JW 3rd, Hammock EAD, Hannan AJ, King DG. 2008. Simple sequence repeats: genetic modulators of brain function and behavior. *Trends Neurosci* **31**: 328–334.
- Fort A, Hashimoto K, Yamada D, Salimullah M, Keya CA, Saxena A, Bonetti A, Voineagu I, Bertin N, Kratz A, et al. 2014. Deep transcriptome profiling of mammalian stem cells supports a regulatory role for retrotransposons in pluripotency maintenance. *Nat Genet* **46**: 558–566.
- Frank O, Giehl M, Zheng C, Hehlmann R, Leib-Mösch C, Seifarth W. 2005. Human endogenous retrovirus expression profiles in samples from brains of patients with schizophrenia and bipolar disorders. *J Virol* **79**: 10890–10901.
- Friedli M, Trono D. 2015. The developmental control of transposable elements and the evolution of higher species. *Annu Rev Cell Dev Biol* **31**: 429–451.
- Friedman JR, Fredericks WJ, Jensen DE, Speicher DW, Huang XP, Neilson EG, Rauscher FJ 3rd. 1996. KAP-1, a novel corepressor for the highly conserved KRAB repression domain. *Genes Dev* **10**: 2067–2078.
- Frietze S, O'Geen H, Blahnik KR, Jin VX, Farnham PJ. 2010. ZNF274 recruits the histone methyltransferase SETDB1 to the 3' ends of ZNF genes. *PLoS One* **5**: e15082.
- Fuentes DR, Swigut T, Wysocka J. 2018. Systematic perturbation of retroviral LTRs reveals widespread long-range effects on human gene regulation. *Elife* **7**: e35989.
- Gana S, Veggiotti P, Sciacca G, Fedeli C, Bersano A, Micieli G, Maghnie M, Ciccone R, Rossi E, Plunkett K, et al. 2012. 19q13.11 cryptic deletion: description of two new cases and indication for a role of WTIP haploinsufficiency in hypospadias. *Eur J Hum Genet* **20**: 852–856.

- Gao L, Wu K, Liu Z, Yao X, Yuan S, Tao W, Yi L, Yu G, Hou Z, Fan D, et al. 2018. Chromatin Accessibility Landscape in Human Early Embryos and Its Association with Evolution. *Cell* **173**: 248–259.e15.
- García-Pérez JL, Marchetto MCN, Muotri AR, Coufal NG, Gage FH, O'Shea KS, Moran J V. 2007. LINE-1 retrotransposition in human embryonic stem cells. *Hum Mol Genet* **16**: 1569–1577.
- García-Pérez R, Esteller-Cucala P, Mas G, Lobón I, Di Carlo V, Riera M, Kuhlwlilm M, Navarro A, Blancher A, Di Croce L, et al. 2021. Epigenomic profiling of primate lymphoblastoid cell lines reveals the evolutionary patterns of epigenetic activities in gene regulatory architectures. *Nat Commun* **12**: 3116.
- Gebelein B, Urrutia R. 2001. Sequence-specific transcriptional repression by KS1, a multiple-zinc-finger-Krüppel-associated box protein. *Mol Cell Biol* **21**: 928–939.
- Gel B, Serra E. 2017. karyoploteR: an R / Bioconductor package to plot customizable genomes displaying arbitrary data. *Bioinformatics* **33**: 3088–3090.
- Gianfrancesco O, Bubb VJ, Quinn JP. 2017. SVA retrotransposons as potential modulators of neuropeptide gene expression. *Neuropeptides* **64**: 3–7.
- Gianfrancesco O, Geary B, Savage AL, Billingsley KJ, Bubb VJ, Quinn JP. 2019. The Role of SINE-VNTR-Alu (SVA) Retrotransposons in Shaping the Human Genome. *Int J Mol Sci* **20**: 5977.
- Gibney ER, Nolan CM. 2010. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb)* **105**: 4–13.
- Gifford WD, Pfaff SL, Macfarlan TS. 2013. Transposable elements as genetic regulatory substrates in early development. *Trends Cell Biol* **23**: 218–226.
- Gilbert N, Lutz-Prigge S, Moran J V. 2002. Genomic deletions created upon LINE-1 retrotransposition. *Cell* **110**: 315–325.
- Gilbert N, Lutz S, Morrish TA, Moran J V. 2005. Multiple fates of L1 retrotransposition intermediates in cultured human cells. *Mol Cell Biol* **25**: 7780–7795.
- Goecks J, Nekrutenko A, Taylor J. 2010. Galaxy: a comprehensive approach for supporting accessible, reproducible, and transparent computational research in the life sciences. *Genome Biol* **11**: R86.
- Gogol-Döring A, Ammar I, Gupta S, Bunse M, Miskey C, Chen W, Uckert W, Schulz TF, Izsvák Z, Ivics Z. 2016. Genome-wide Profiling Reveals Remarkable Parallels Between Insertion Site Selection Properties of the MLV Retrovirus and the piggyBac Transposon in Primary Human CD4(+) T Cells. *Mol Ther* **24**: 592–606.
- Göke J, Lu X, Chan Y-S, Ng H-H, Ly L-H, Sachs F, Szczerbinska I. 2015. Dynamic transcription of distinct classes of endogenous retroviral elements marks specific populations of early human embryonic cells. *Cell Stem Cell* **16**: 135–141.
- Gonzalez C, Armijo E, Bravo-Alegria J, Becerra-Calixto A, Mays CE, Soto C. 2018. Modeling amyloid beta and tau pathology in human cerebral organoids. *Mol Psychiatry* **23**: 2363–2374.
- Gorbunova V, Seluanov A, Mita P, McKerrow W, Fenyö D, Boeke JD, Linker SB, Gage FH, Kreiling JA, Petrashen AP, et al. 2021. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature* **596**: 43–53.
- Gorzynski JE, Goenka SD, Shafin K, Jensen TD, Fisk DG, Grove ME, Spiteri E, Pesout T, Monlong J, Baid G, et al. 2022. Ultrarapid Nanopore Genome Sequencing in a Critical Care Setting. *N Engl J Med*.
- Grabowski M, Jungers WL. 2017. Evidence of a chimpanzee-sized ancestor of humans but a gibbon-sized ancestor of apes. *Nat Commun* **8**: 880.
- Grant CE, Bailey TL, Noble WS. 2011. FIMO: scanning for occurrences of a given motif. *Bioinformatics* **27**: 1017–1018.
- Grenn FP, Kim JJ, Makarios MB, Iwaki H, Illarionova A, Brolin K, Kluss JH, Schumacher-Schuh AF, Leonard H, Faghri F, et al. 2020. The Parkinson's Disease Genome-Wide Association Study Locus Browser. *Mov Disord* **35**: 2056–2067.
- Grow EJ, Flynn RA, Chavez SL, Bayless NL, Wossidlo M, Wesche DJ, Martin L, Ware CB, Blish CA, Chang HY, et al. 2015. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. *Nature* **522**: 221–225.
- Guo C, Jeong H-H, Hsieh Y-C, Klein H-U, Bennett DA, De Jager PL, Liu Z, Shulman JM. 2018. Tau

- Activates Transposable Elements in Alzheimer's Disease. *Cell Rep* **23**: 2874–2880.
- Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, Laederach A, Montimurro J, Yearout D, Kay DM, Doheny KF, Paschall J, Pugh E, et al. 2010. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet* **42**: 781–785.
- Hancks DC, Ewing AD, Chen JE, Tokunaga K, Kazazian HHJ. 2009. Exon-trapping mediated by the human retrotransposon SVA. *Genome Res* **19**: 1983–1991.
- Hancks DC, Kazazian HHJ. 2016. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob DNA* **7**: 9.
- Haring NL, van Bree EJ, Jordaan WS, Roels JRE, Congrains Sotomayor G, Hey TM, White FTG, Galland MD, Smidt MP, Jacobs FMJ. 2021. ZNF91 deletion in human embryonic stem cells leads to ectopic activation of SVA retrotransposons and up-regulation of KRAB zinc finger gene clusters. *Genome Res* **31**: 551–563.
- Hassan MJ, Chishti MS, Jamal SM, Tariq M, Ahmad W. 2008. A syndromic form of autosomal recessive congenital microcephaly (Jawad syndrome) maps to chromosome 18p11.22-q11.2. *Hum Genet* **123**: 77–82.
- Haygood R, Babbitt CC, Fedrigo O, Wray GA. 2010. Contrasts between adaptive coding and noncoding changes during human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**: 7853–7857.
- Heckman MG, Kasanuki K, Diehl NN, Koga S, Soto A, Murray ME, Dickson DW, Ross OA. 2017. Parkinson's disease susceptibility variants and severity of Lewy body pathology. *Parkinsonism Relat Disord* **44**: 79–84.
- Heil CSS, Noor MAF. 2012. Zinc finger binding motifs do not explain recombination rate variation within or between species of *Drosophila*. *PLoS One* **7**: e45055.
- Heintzman ND, Stuart RK, Hon G, Fu Y, Ching CW, Hawkins RD, Barrera LO, Van Calcar S, Qu C, Ching KA, et al. 2007. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat Genet* **39**: 311–318.
- Heinz S, Benner C, Spann N, Bertolino E, Lin YC, Laslo P, Cheng JX, Murre C, Singh H, Glass CK. 2010. Simple combinations of lineage-determining transcription factors prime cis-regulatory elements required for macrophage and B cell identities. *Mol Cell* **38**: 576–589.
- Helleboed P-Y, Heusel M, Duc J, Piot C, Thorball CW, Coluccio A, Pontis J, Imbeault M, Turelli P, Aebbersold R, et al. 2019. The interactome of KRAB zinc finger proteins reveals the evolutionary history of their functional diversification. *EMBO J* **38**: e101220.
- Hendriks WT, Jiang X, Daheron L, Cowan CA. 2015. TALEN- and CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing in Human Pluripotent Stem Cells Using Lipid-Based Transfection. *Curr Protoc Stem Cell Biol* **34**: 5B.3.1–5B.3.25.
- Holmes SE, Dombroski BA, Krebs CM, Boehm CD, Kazazian HHJ. 1994. A new retrotransposable human L1 element from the LRE2 locus on chromosome 1q produces a chimaeric insertion. *Nat Genet* **7**: 143–148.
- Hu T, Zhu X, Pi W, Yu M, Shi H, Tuan D. 2017. Hypermethylated LTR retrotransposon exhibits enhancer activity. *Epigenetics* **12**: 226–237.
- Hu X, Pickering E, Liu YC, Hall S, Fournier H, Katz E, Dechairo B, John S, Van Eerdewegh P, Soares H. 2011. Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease. *PLoS One* **6**: e16616.
- Huntley S, Baggott DM, Hamilton AT, Tran-Gyamfi M, Yang S, Kim J, Gordon L, Branscomb E, Stubbs L. 2006. A comprehensive catalog of human KRAB-associated zinc finger genes: insights into the evolutionary history of a large family of transcriptional repressors. *Genome Res* **16**: 669–677.
- Huxley TH. 1863. *Evidence as to Man's Place in Nature*. Williams and Norgate, London.
- Imbeault M, Helleboed P-Y, Trono D. 2017. KRAB zinc-finger proteins contribute to the evolution of gene regulatory networks. *Nature* **543**: 550–554.
- Immaneni A, Lawinger P, Zhao Z, Lu W, Rastelli L, Morris JH, Majumder S. 2000. REST-VP16 activates multiple neuronal differentiation genes in human NT2 cells. *Nucleic Acids Res* **28**: 3403–3410.
- International HapMap Consortium. 2003. The International HapMap Project. *Nature* **426**: 789–796.

- International Human Genome Sequencing Consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**: 860–921.
- Jacob-Hirsch J, Eyal E, Knisbacher BA, Roth J, Cesarkas K, Dor C, Farage-Barhom S, Kunik V, Simon AJ, Gal M, et al. 2018. Whole-genome sequencing reveals principles of brain retrotransposition in neurodevelopmental disorders. *Cell Res* **28**: 187–203.
- Jacobs FMJ, Greenberg D, Nguyen N, Haeussler M, Ewing AD, Katzman S, Paten B, Salama SR, Haussler D. 2014. An evolutionary arms race between KRAB zinc-finger genes ZNF91/93 and SVA/L1 retrotransposons. *Nature* **516**: 242–245.
- Jacques P-É, Jeyakani J, Bourque G. 2013. The majority of primate-specific regulatory sequences are derived from transposable elements. *PLoS Genet* **9**: e1003504.
- Jankovic J, Chen S, Le WD. 2005. The role of Nurrl in the development of dopaminergic neurons and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* **77**: 128–138.
- Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, Bryois J, Williams DM, Steinberg S, Sealock J, Karlsson IK, Hägg S, Athanasiu L, et al. 2019. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet* **51**: 404–413.
- Jintaridh P, Mutirangura A. 2010. Distinctive patterns of age-dependent hypomethylation in interspersed repetitive sequences. *Physiol Genomics* **41**: 194–200.
- Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landsberger N, Strouboulis J, Wolffe AP. 1998. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet* **19**: 187–191.
- Jordan IK, Rogozin IB, Glazko G V, Koonin E V. 2003. Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements. *Trends Genet* **19**: 68–72.
- Kapusta A, Kronenberg Z, Lynch VJ, Zhuo X, Ramsay L, Bourque G, Yandell M, Feschotte C. 2013. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet* **9**: e1003470.
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alfoldi J, Wang Q, Collins RL, Laricchia KM, Ganna A, Birnbaum DP, et al. 2020. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* **581**: 434–443.
- Karmodiya K, Krebs AR, Oulad-Abdelghani M, Kimura H, Tora L. 2012. H3K9 and H3K14 acetylation co-occur at many gene regulatory elements, while H3K14ac marks a subset of inactive inducible promoters in mouse embryonic stem cells. *BMC Genomics* **13**: 424.
- Karolchik D, Hinrichs AS, Furey TS, Roskin KM, Sugnet CW, Haussler D, Kent WJ. 2004. The UCSC Table Browser data retrieval tool. *Nucleic Acids Res* **32**: D493–6.
- Kauzlaric A, Ecco G, Cassano M, Duc J, Imbeault M, Trono D. 2017. The mouse genome displays highly dynamic populations of KRAB-zinc finger protein genes and related genetic units. *PLoS One* **12**: e0173746.
- Kazazian HHJ, Moran J V. 2017. Mobile DNA in Health and Disease. *N Engl J Med* **377**: 361–370.
- Kazazian HHJ, Wong C, Youssoufian H, Scott AF, Phillips DG, Antonarakis SE. 1988. Haemophilia A resulting from de novo insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man. *Nature* **332**: 164–166.
- Kelleher RJ 3rd, Shen J. 2017. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**: 629–631.
- Kent WJ. 2002. BLAT—the BLAST-like alignment tool. *Genome Res* **12**: 656–664.
- Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, Roskin KM, Pringle TH, Zahler AM, Haussler D. 2002. The human genome browser at UCSC. *Genome Res* **12**: 996–1006.
- Kidwell MG, Lisch DR. 2000. Transposable elements and host genome evolution. *Trends Ecol Evol* **15**: 95–99.
- Kietbasa SM, Wan R, Sato K, Horton P, Frith MC. 2011. Adaptive seeds tame genomic sequence comparison. *Genome Res* **21**: 487–493.
- Kim D, Paggi JM, Park C, Bennett C, Salzberg SL. 2019. Graph-based genome alignment and genotyping with HISAT2 and HISAT-genotype. *Nat Biotechnol* **37**: 907–915.
- Kim J, Koo B-K, Knoblich JA. 2020. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol* **21**: 571–584.
- King MC, Wilson AC. 1975. Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science* **188**: 107–116.

- Kleefstra T, Yntema HG, Oudakker AR, Banning MJG, Kalscheuer VM, Chelly J, Moraine C, Ropers H-H, Fryns J-P, Janssen IM, et al. 2004. Zinc finger 81 (ZNF81) mutations associated with X-linked mental retardation. *J Med Genet* **41**: 394–399.
- Knebelmann B, Forestier L, Drouot L, Quinones S, Chuet C, Benessy F, Saus J, Antignac C. 1995. Splice-mediated insertion of an Alu sequence in the COL4A3 mRNA causing autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* **4**: 675–679.
- Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, Segawa M, Yoshioka M, Saito K, Osawa M, et al. 1998. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* **394**: 388–392.
- Kolde R. 2019. pheatmap: Pretty Heatmaps. <https://cran.r-project.org/package=pheatmap>.
- Kondo-Iida E, Kobayashi K, Watanabe M, Sasaki J, Kumagai T, Koide H, Saito K, Osawa M, Nakamura Y, Toda T. 1999. Novel mutations and genotype-phenotype relationships in 107 families with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD). *Hum Mol Genet* **8**: 2303–2309.
- Konopka G, Friedrich T, Davis-Turak J, Winden K, Oldham MC, Gao F, Chen L, Wang G-Z, Luo R, Preuss TM, et al. 2012. Human-specific transcriptional networks in the brain. *Neuron* **75**: 601–617.
- Köster J, Rahmann S. 2012. Snakemake—a scalable bioinformatics workflow engine. *Bioinformatics* **28**: 2520–2522.
- Kunarso G, Chia N-Y, Jeyakani J, Hwang C, Lu X, Chan Y-S, Ng H-H, Bourque G. 2010. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells. *Nat Genet* **42**: 631–634.
- Kwiatkowski TJJ, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, et al. 2009. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **323**: 1205–1208.
- Labun K, Montague TG, Gagnon JA, Thyme SB, Valen E. 2016. CHOPCHOP v2: a web tool for the next generation of CRISPR genome engineering. *Nucleic Acids Res* **44**: W272–6.
- Lambert J-C, Zelenika D, Hiltunen M, Chouraki V, Combarros O, Bullido MJ, Tognoni G, Fievet N, Boland A, Arosio B, et al. 2011. Evidence of the association of BIN1 and PICALM with the AD risk in contrasting European populations. *Neurobiol Aging* **32**: 756.e11–5.
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, DeStafano AL, Bis JC, Beecham GW, Grenier-Boley B, et al. 2013. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* **45**: 1452–1458.
- Lancaster MA, Knoblich JA. 2014. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc* **9**: 2329–2340.
- Lancaster MA, Renner M, Martin C-A, Wenzel D, Bicknell LS, Hurles ME, Homfray T, Penninger JM, Jackson AP, Knoblich JA. 2013. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* **501**: 373–379.
- Langergraber KE, Prüfer K, Rowney C, Boesch C, Crockford C, Fawcett K, Inoue E, Inoue-Muruyama M, Mitani JC, Muller MN, et al. 2012. Generation times in wild chimpanzees and gorillas suggest earlier divergence times in great ape and human evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**: 15716–15721.
- Langmead B, Salzberg SL. 2012. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nat Methods* **9**: 357–359.
- Lawrence M, Huber W, Pagès H, Aboyoun P, Carlson M, Gentleman R, Morgan M, Carey V. 2013. Software for Computing and Annotating Genomic Ranges. *{PLoS} Comput Biol* **9**: e1003118.
- Lee C-K, Shibata Y, Rao B, Strahl BD, Lieb JD. 2004. Evidence for nucleosome depletion at active regulatory regions genome-wide. *Nat Genet* **36**: 900–905.
- Lee JH, Cheng R, Barral S, Reitz C, Medrano M, Lantigua R, Jimenez-Velazquez IZ, Rogaeva E, St George-Hyslop PH, Mayeux R. 2011. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals. *Arch Neurol* **68**: 320–328.
- Lejault P, Mitteaux J, Sperti FR, Monchaud D. 2021. How to untie G-quadruplex knots and why? *Cell Chem Biol* **28**: 436–455.

- Lexa M, Steflava P, Martinek T, Vorlickova M, Vyskot B, Kejnovsky E. 2014. Guanine quadruplexes are formed by specific regions of human transposable elements. *BMC Genomics* **15**: 1032.
- Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N, Marth G, Abecasis G, Durbin R. 2009. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* **25**: 2078–2079.
- Li W, Prazak L, Chatterjee N, Gruninger S, Krug L, Theodorou D, Dubnau J. 2013. Activation of transposable elements during aging and neuronal decline in *Drosophila*. *Nat Neurosci* **16**: 529–531.
- Li X, Burton EM, Koganti S, Zhi J, Doyle F, Tenenbaum SA, Horn B, Bhaduri-McIntosh S. 2018. KRAB-ZFP Repressors Enforce Quiescence of Oncogenic Human Herpesviruses. *J Virol* **92**.
- Li X, Ito M, Zhou F, Youngson N, Zuo X, Leder P, Ferguson-Smith AC. 2008. A maternal-zygotic effect gene, *Zfp57*, maintains both maternal and paternal imprints. *Dev Cell* **15**: 547–557.
- Liao Y, Smyth GK, Shi W. 2014. featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics* **30**: 923–930.
- Linthorst J, Meert W, Hestand MS, Korfach J, Vermeesch JR, Reinders MJT, Holstege H. 2020. Extreme enrichment of VNTR-associated polymorphicity in human subtelomeres: genes with most VNTRs are predominantly expressed in the brain. *Transl Psychiatry* **10**: 369.
- Lippman Z, Gendrel A-V, Black M, Vaughn MW, Dedhia N, McCombie WR, Lavine K, Mittal V, May B, Kasschau KD, et al. 2004. Role of transposable elements in heterochromatin and epigenetic control. *Nature* **430**: 471–476.
- Logsdon GA, Vollger MR, Hsieh P, Mao Y, Liskovych MA, Koren S, Nurk S, Mercuri L, Dishuck PC, Rhie A, et al. 2021. The structure, function and evolution of a complete human chromosome 8. *Nature* **593**: 101–107.
- Lopez-Delisle L, Rabbani L, Wolff J, Bhardwaj V, Backofen R, Grüning B, Ramírez F, Manke T. 2021. pyGenomeTracks: reproducible plots for multivariate genomic data sets. *Bioinformatics* **37**: 422–423.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell* **153**: 1194–1217.
- Love MI, Huber W, Anders S. 2014. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol* **15**: 550.
- Lowe CB, Bejerano G, Haussler D. 2007. Thousands of human mobile element fragments undergo strong purifying selection near developmental genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**: 8005–8010.
- Lu X, Sachs F, Ramsay L, Jacques P-É, Göke J, Bourque G, Ng H-H. 2014. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol* **21**: 423–425.
- Lugtenberg D, Yntema HG, Banning MJG, Oudakker AR, Firth H V, Willatt L, Raynaud M, Kleefstra T, Fryns J-P, Ropers H-H, et al. 2006. ZNF674: a new kruppel-associated box-containing zinc-finger gene involved in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* **78**: 265–278.
- Lui JH, Hansen D V, Kriegstein AR. 2011. Development and evolution of the human neocortex. *Cell* **146**: 18–36.
- Ma J, Yu J-T, Tan L. 2015. MS4A Cluster in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* **51**: 1240–1248.
- MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, Gil L, Hall P, Hastings E, Junkins H, McMahon A, Milano A, Morales J, et al. 2017. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res* **45**: D896–D901.
- Macfarlan AS, Gifford WD, Driscoll S, Lettieri K, Rowe HM, Bonanomi D, Firth A, Singer O, Trono D, Pfaff SL. 2012. Embryonic stem cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature* **487**: 57–63.
- Machiela MJ, Chanock SJ. 2015. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics* **31**: 3555–3557.

- Macia A, Widmann TJ, Heras SR, Ayllon V, Sanchez L, Benkaddour-Boumzaouad M, Muñoz-Lopez M, Rubio A, Amador-Cubero S, Blanco-Jimenez E, et al. 2017. Engineered LINE-1 retrotransposition in nondividing human neurons. *Genome Res* **27**: 335-348.
- Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. 2010. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* **9**: 995-1007.
- Maegawa S, Hinkal G, Kim HS, Shen L, Zhang L, Zhang J, Zhang N, Liang S, Donehower LA, Issa J-PJ. 2010. Widespread and tissue specific age-related DNA methylation changes in mice. *Genome Res* **20**: 332-340.
- Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S, Matsumoto S, Tabuena MD, Maranon E, Dantes M, et al. 2007. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet* **80**: 393-406.
- Margolin JF, Friedman JR, Meyer WK, Vissing H, Thiesen HJ, Rauscher FJ 3rd. 1994. Kruppel-associated boxes are potent transcriptional repression domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**: 4509-4513.
- Masoodi TA, Al Shammari SA, Al-Muammar MN, Alhamdan AA, Talluri VR. 2013. Exploration of deleterious single nucleotide polymorphisms in late-onset Alzheimer disease susceptibility genes. *Gene* **512**: 429-437.
- Matsunami K, Nishida N, Kaneko N, Ikeo K, Toyo-Oka L, Takeuchi H, Matsuura K, Tamori A, Nomura H, Yoshiji H, et al. 2016. Genome-Wide Association Study Identifies ZNF354C Variants Associated with Depression from Interferon-Based Therapy for Chronic Hepatitis C. *PLoS One* **11**: e0164418.
- McClintock B. 1956. Intranuclear systems controlling gene action and mutation. *Brookhaven Symp Biol* 58-74.
- McClintock B. 1950. The origin and behavior of mutable loci in maize. *Proc Natl Acad Sci U S A* **36**: 344-355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15430309>.
- McClure MA. 1999. Chapter 8 - The Retroid Agents: Disease, Function and Evolution. In *Origin and Evolution of Viruses* (eds. E. Domingo, R. Webster, and J. Holland), pp. 163-195, Academic Press, London.
- McLean CY, Bristor D, Hiller M, Clarke SL, Schaar BT, Lowe CB, Wenger AM, Bejerano G. 2010. GREAT improves functional interpretation of cis-regulatory regions. *Nat Biotechnol* **28**: 495-501.
- Meischl C, Boer M, Ahlin A, Roos D. 2000. A new exon created by intronic insertion of a rearranged LINE-1 element as the cause of chronic granulomatous disease. *Eur J Hum Genet* **8**: 697-703.
- Mertens J, Paquola ACM, Ku M, Hatch E, Böhnke L, Ladjevardi S, McGrath S, Campbell B, Lee H, Herdy JR, et al. 2015. Directly Reprogrammed Human Neurons Retain Aging-Associated Transcriptomic Signatures and Reveal Age-Related Nucleocytoplasmic Defects. *Cell Stem Cell* **17**: 705-718.
- Metsu S, Rainger JK, Debacker K, Bernhard B, Rooms L, Grafodatskaya D, Weksberg R, Fombonne E, Taylor MS, Scherer SW, et al. 2014. A CGG-repeat expansion mutation in ZNF713 causes FRA7A: association with autistic spectrum disorder in two families. *Hum Mutat* **35**: 1295-1300.
- Miao B, Fu S, Lyu C, Gontarz P, Wang T, Zhang B. 2020. Tissue-specific usage of transposable element-derived promoters in mouse development. *Genome Biol* **21**: 255.
- Miga KH, Koren S, Rhie A, Vollger MR, Gershman A, Bzikadze A, Brooks S, Howe E, Porubsky D, Logsdon GA, et al. 2020. Telomere-to-telomere assembly of a complete human X chromosome. *Nature* **585**: 79-84.
- Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, Issac B, Lieberman E, Giannoukos G, Alvarez P, Brockman W, Kim T-K, Koche RP, et al. 2007a. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature* **448**: 553-560.
- Mikkelsen TS, Wakefield MJ, Aken B, Amemiya CT, Chang JL, Duke S, Garber M, Gentles AJ, Goodstadt L, Heger A, et al. 2007b. Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences. *Nature* **447**: 167-177.
- Moran J V, DeBerardinis RJ, Kazazian HHJ. 1999. Exon shuffling by L1 retrotransposition. *Science* **283**: 1530-1534.

- Mortezaei Z, Tavallaei M. 2021. Recent innovations and in-depth aspects of post-genome wide association study (Post-GWAS) to understand the genetic basis of complex phenotypes. *Heredity (Edinb)* **127**: 485–497.
- Muotri AR, Chu VT, Marchetto MCN, Deng W, Moran JV, Gage FH. 2005. Somatic mosaicism in neuronal precursor cells mediated by L1 retrotransposition. *Nature* **435**: 903–910.
- Mustajoki S, Ahola H, Mustajoki P, Kauppinen R. 1999. Insertion of Alu element responsible for acute intermittent porphyria. *Hum Mutat* **13**: 431–438.
- Myers EW, Miller W. 1988. Optimal alignments in linear space. *Comput Appl Biosci* **4**: 11–17.
- Najafabadi HS, Mnaimneh S, Schmitges FW, Garton M, Lam KN, Yang A, Albu M, Weirauch MT, Radovani E, Kim PM, et al. 2015. C2H2 zinc finger proteins greatly expand the human regulatory lexicon. *Nat Biotechnol* **33**: 555–562.
- Nakamura Y, Murata M, Takagi Y, Kozuka T, Nakata Y, Hasebe R, Takagi A, Kitazawa J, Shima M, Kojima T. 2015. SVA retrotransposition in exon 6 of the coagulation factor IX gene causing severe hemophilia B. *Int J Hematol* **102**: 134–139.
- Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, Tan M, Kia DA, Noyce AJ, Xue A, et al. 2019. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* **18**: 1091–1102.
- Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, DeStefano AL, Kara E, Bras J, Sharma M, et al. 2014. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* **46**: 989–993.
- Narita N, Nishio H, Kitoh Y, Ishikawa Y, Ishikawa Y, Minami R, Nakamura H, Matsuo M. 1993. Insertion of a 5' truncated L1 element into the 3' end of exon 44 of the dystrophin gene resulted in skipping of the exon during splicing in a case of Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Invest* **91**: 1862–1867.
- Nichols BA, Oswald NW, McMillan EA, McGlynn K, Yan J, Kim MS, Saha J, Mallipeddi PL, LaDuke SA, Villalobos PA, et al. 2018. HORMAD1 Is a Negative Prognostic Indicator in Lung Adenocarcinoma and Specifies Resistance to Oxidative and Genotoxic Stress. *Cancer Res* **78**: 6196–6208.
- Nielsen AL, Ortiz JA, You J, Oulad-Abdelghani M, Khechumian R, Gansmuller A, Chambon P, Losson R. 1999. Interaction with members of the heterochromatin protein 1 (HP1) family and histone deacetylation are differentially involved in transcriptional silencing by members of the TIF1 family. *EMBO J* **18**: 6385–6395.
- Notwell JH, Chung T, Heavner W, Bejerano G. 2015. A family of transposable elements co-opted into developmental enhancers in the mouse neocortex. *Nat Commun* **6**: 6644.
- Nowick K, Gernat T, Almaas E, Stubbs L. 2009. Differences in human and chimpanzee gene expression patterns define an evolving network of transcription factors in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**: 22358–22363.
- Nowick K, Hamilton AT, Zhang H, Stubbs L. 2010. Rapid sequence and expression divergence suggest selection for novel function in primate-specific KRAB-ZNF genes. *Mol Biol Evol* **27**: 2606–2617.
- Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bizkadze A V, Mikheenko A, Vollger MR, Altemose N, Uralsky L, Gershman A, et al. 2021. The complete sequence of a human genome. *bioRxiv*.
- Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park S-K, Hartlerode A, Stegmuller J, Hafner A, Loerch P, et al. 2008. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* **135**: 907–918.
- Okonechnikov K, Golosova O, Fursov M. 2012. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics* **28**: 1166–1167.
- Oleksiewicz U, Gładych M, Raman AT, Heyn H, Mereu E, Chlebanowska P, Andrzejewska A, Sozańska B, Samant N, Fąk K, et al. 2017. TRIM28 and Interacting KRAB-ZNFs Control Self-Renewal of Human Pluripotent Stem Cells through Epigenetic Repression of Pro-differentiation Genes. *Stem cell reports* **9**: 2065–2080.
- Ostertag EM, Goodier JL, Zhang Y, Kazazian HHJ. 2003. SVA elements are nonautonomous retrotransposons that cause disease in humans. *Am J Hum Genet* **73**: 1444–1451.

- Ostertag EM, Kazazian HHJ. 2001. Biology of mammalian L1 retrotransposons. *Annu Rev Genet* **35**: 501-538.
- Otto SJ, McCorkle SR, Hover J, Conaco C, Han J-J, Impey S, Yochum GS, Dunn JJ, Goodman RH, Mandel G. 2007. A new binding motif for the transcriptional repressor REST uncovers large gene networks devoted to neuronal functions. *J Neurosci* **27**: 6729-6739.
- Pabo CO, Peisach E, Grant RA. 2001. Design and selection of novel Cys2His2 zinc finger proteins. *Annu Rev Biochem* **70**: 313-340.
- Payer LM, Burns KH. 2019. Transposable elements in human genetic disease. *Nat Rev Genet* **20**: 760-772.
- Payer LM, Steranka JP, Yang WR, Kryatova M, Medabalimi S, Ardeljan D, Liu C, Boeke JD, Avramopoulos D, Burns KH. 2017. Structural variants caused by Alu insertions are associated with risks for many human diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**: E3984-E3992.
- Pehrsson EC, Choudhary MNK, Sundaram V, Wang T. 2019. The epigenomic landscape of transposable elements across normal human development and anatomy. *Nat Commun* **10**: 5640.
- Persikov A V, Osada R, Singh M. 2009. Predicting DNA recognition by Cys2His2 zinc finger proteins. *Bioinformatics* **25**: 22-29.
- Persikov A V, Singh M. 2014. De novo prediction of DNA-binding specificities for Cys2His2 zinc finger proteins. *Nucleic Acids Res* **42**: 97-108.
- Perteau M, Perteau GM, Antonescu CM, Chang T-C, Mendell JT, Salzberg SL. 2015. StringTie enables improved reconstruction of a transcriptome from RNA-seq reads. *Nat Biotechnol* **33**: 290-295.
- Petrova N V, Velichko AK, Razin S V, Kantidze OL. 2016. Small molecule compounds that induce cellular senescence. *Aging Cell* **15**: 999-1017.
- Pfaff AL, Bubb VJ, Quinn JP, Koks S. 2021. Reference SVA insertion polymorphisms are associated with Parkinson's Disease progression and differential gene expression. *NPJ Park Dis* **7**: 44.
- Playfoot CJ, Duc J, Sheppard S, Dind S, Coudray A, Planet E, Trono D. 2021. Transposable elements and their KZFP controllers are drivers of transcriptional innovation in the developing human brain. *Genome Res* **31**: 1531-1545.
- Pokholok DK, Harbison CT, Levine S, Cole M, Hannett NM, Lee TI, Bell GW, Walker K, Rolfe PA, Herbolsheimer E, et al. 2005. Genome-wide map of nucleosome acetylation and methylation in yeast. *Cell* **122**: 517-527.
- Pontis J, Planet E, Offner S, Turelli P, Duc J, Coudray A, Theunissen TW, Jaenisch R, Trono D. 2019. Hominoid-Specific Transposable Elements and KZFPs Facilitate Human Embryonic Genome Activation and Control Transcription in Naive Human ESCs. *Cell Stem Cell* **24**: 724-735.e5.
- Porubsky D, Ebert P, Audano PA, Vollger MR, Harvey WT, Marijon P, Ebler J, Munson KM, Sorensen M, Sulovari A, et al. 2021. Fully phased human genome assembly without parental data using single-cell strand sequencing and long reads. *Nat Biotechnol* **39**: 302-308.
- Pozzi L, Hodgson JA, Burrell AS, Sterner KN, Raaum RL, Disotell TR. 2014. Primate phylogenetic relationships and divergence dates inferred from complete mitochondrial genomes. *Mol Phylogenet Evol* **75**: 165-183.
- Pramparo T, Libiger O, Jain S, Li H, Youn YH, Hirotsune S, Schork NJ, Wynshaw-Boris A. 2011. Global developmental gene expression and pathway analysis of normal brain development and mouse models of human neuronal migration defects. *PLoS Genet* **7**: e1001331.
- Price E, Gianfrancesco O, Harrison PT, Frank B, Bubb VJ, Quinn JP. 2021. CRISPR Deletion of a SVA Retrotransposon Demonstrates Function as a cis-Regulatory Element at the TRPV1/TRPV3 Intergenic Region. *Int J Mol Sci* **22**.
- Pruim RJ, Welch RP, Sanna S, Teslovich TM, Chines PS, Gliedt TP, Boehnke M, Abecasis GR, Willer CJ. 2010. LocusZoom: regional visualization of genome-wide association scan results. *Bioinformatics* **26**: 2336-2337.

- Quinlan AR, Hall IM. 2010. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features. *Bioinformatics* **26**: 841-842.
- Quinn JP, Bubbs VJ. 2014. SVA retrotransposons as modulators of gene expression. *Mob Genet Elements* **4**: e32102.
- R Core Team. 2019. R: A Language and Environment for Statistical Computing. <https://www.r-project.org/>.
- Rada-Iglesias A, Bajpai R, Swigut T, Brugmann SA, Flynn RA, Wysocka J. 2011. A unique chromatin signature uncovers early developmental enhancers in humans. *Nature* **470**: 279-283.
- Ramaswamy V, Castillo M, Bolduc F V. 2010. Developmental disability: duplication of zinc finger transcription factors 673 and 674. *Pediatr Neurol* **43**: 209-212.
- Ramírez F, Bhardwaj V, Arrigoni L, Lam KC, Grüning BA, Villaveces J, Habermann B, Akhtar A, Manke T. 2018. High-resolution TADs reveal DNA sequences underlying genome organization in flies. *Nat Commun* **9**: 189.
- Ramírez F, Ryan DP, Grüning B, Bhardwaj V, Kilpert F, Richter AS, Heyne S, Dündar F, Manke T. 2016. deepTools2: a next generation web server for deep-sequencing data analysis. *Nucleic Acids Res* **44**: W160-5.
- Rebollo R, Romanish MT, Mager DL. 2012. Transposable elements: an abundant and natural source of regulatory sequences for host genes. *Annu Rev Genet* **46**: 21-42.
- Richardson SR, Morell S, Faulkner GJ. 2014. L1 retrotransposons and somatic mosaicism in the brain. *Annu Rev Genet* **48**: 1-27.
- Riso V, Cammisa M, Kukreja H, Anvar Z, Verde G, Sparago A, Acurzio B, Lad S, Lonardo E, Sankar A, et al. 2016. ZFP57 maintains the parent-of-origin-specific expression of the imprinted genes and differentially affects non-imprinted targets in mouse embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res* **44**: 8165-8178.
- Roth G, Dicke U. 2005. Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn Sci* **9**: 250-257.
- Sakashita A, Maezawa S, Takahashi K, Alavattam KG, Yukawa M, Hu Y-C, Kojima S, Parrish NF, Barski A, Pavlicev M, et al. 2020. Endogenous retroviruses drive species-specific germline transcriptomes in mammals. *Nat Struct Mol Biol* **27**: 967-977.
- Santoni FA, Guerra J, Luban J. 2012. HERV-H RNA is abundant in human embryonic stem cells and a precise marker for pluripotency. *Retrovirology* **9**: 111.
- Savage AL, Bubbs VJ, Breen G, Quinn JP. 2013. Characterisation of the potential function of SVA retrotransposons to modulate gene expression patterns. *BMC Evol Biol* **13**: 101.
- Savage AL, Wilm TP, Khursheed K, Shatunov A, Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, Smith B, Breen G, Al-Chalabi A, et al. 2014. An evaluation of a SVA retrotransposon in the FUS promoter as a transcriptional regulator and its association to ALS. *PLoS One* **9**: e90833.
- Savic D, Partridge EC, Newberry KM, Smith SB, Meadows SK, Roberts BS, Mackiewicz M, Mendenhall EM, Myers RM. 2015. CETCh-seq: CRISPR epitope tagging ChIP-seq of DNA-binding proteins. *Genome Res* **25**: 1581-1589.
- Schagat T, Paguio A, Kopish K. 2007. Normalizing genetic reporter assays: Approaches and considerations for increasing consistency and statistical significance. *Cell Notes* **17**: 9-11.
- Schmitges FW, Radovani E, Najafabadi HS, Barazandeh M, Campitelli LF, Yin Y, Jolma A, Zhong G, Guo H, Kanagalingam T, et al. 2016. Multiparameter functional diversity of human C2H2 zinc finger proteins. *Genome Res* **26**: 1742-1752.
- Schoenherr CJ, Anderson DJ. 1995. The neuron-restrictive silencer factor (NRSF): a coordinate repressor of multiple neuron-specific genes. *Science* **267**: 1360-1363.
- Schultz DC, Ayyanathan K, Negorev D, Maul GG, Rauscher FJ 3rd. 2002. SETDB1: a novel KAP-1-associated histone H3, lysine 9-specific methyltransferase that contributes to HPI-mediated silencing of euchromatic genes by KRAB zinc-finger proteins. *Genes Dev* **16**: 919-932.
- Schultz DC, Friedman JR, Rauscher FJ 3rd. 2001. Targeting histone deacetylase complexes via KRAB-zinc finger proteins: the PHD and bromodomains of KAP-1 form a cooperative unit that recruits a novel isoform of the Mi-2alpha subunit of NuRD. *Genes Dev* **15**: 428-443.

- Schwahn U, Lenzner S, Dong J, Feil S, Hinzmann B, van Duijnhoven G, Kirschner R, Hemberger M, Bergen AA, Rosenberg T, et al. 1998. Positional cloning of the gene for X-linked retinitis pigmentosa 2. *Nat Genet* **19**: 327-332.
- Schwartzentruber J, Cooper S, Liu JZ, Barrio-Hernandez I, Bello E, Kumasaka N, Young AMH, Franklin RJM, Johnson T, Estrada K, et al. 2021. Genome-wide meta-analysis, fine-mapping and integrative prioritization implicate new Alzheimer's disease risk genes. *Nat Genet* **53**: 392-402.
- Seah MKY, Wang Y, Goy P-A, Loh HM, Peh WJ, Low DHP, Han BY, Wong E, Leong EL, Wolf G, et al. 2019. The KRAB-zinc-finger protein ZFP708 mediates epigenetic repression at RMER19B retrotransposons. *Development* **146**.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, et al. 2016. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* **530**: 177-183.
- Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, Bis JC, Smith A V, Carassquillo MM, Lambert JC, et al. 2010. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* **303**: 1832-1840.
- Shahzad MMK, Shin Y-H, Matsuo K, Lu C, Nishimura M, Shen D-Y, Kang Y, Hu W, Mora EM, Rodriguez-Aguayo C, et al. 2013. Biological significance of HORMA domain containing protein 1 (HORMAD1) in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Lett* **330**: 123-129.
- Shaker MR, Aguado J, Chaggar HK, Wolvetang EJ. 2021. Klotho inhibits neuronal senescence in human brain organoids. *NPJ aging Mech Dis* **7**: 18.
- Shannon M, Hamilton AT, Gordon L, Branscomb E, Stubbs L. 2003. Differential expansion of zinc-finger transcription factor loci in homologous human and mouse gene clusters. *Genome Res* **13**: 1097-1110.
- Shao H, Zhu C, Zhao Z, Guo M, Qiu H, Liu H, Wang D, Xue L, Gao L, Sun C, et al. 2006. KRAB-containing zinc finger gene ZNF268 encodes multiple alternatively spliced isoforms that contain transcription regulatory domains. *Int J Mol Med* **18**: 457-463.
- Sherva R, Tripodis Y, Bennett DA, Chibnik LB, Crane PK, de Jager PL, Farrer LA, Saykin AJ, Shulman JM, Naj A, et al. 2014. Genome-wide association study of the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **10**: 45-52.
- Shoichet SA, Hoffmann K, Menzel C, Trautmann U, Moser B, Hoeltzenbein M, Echenne B, Partington M, Van Bokhoven H, Moraine C, et al. 2003. Mutations in the ZNF41 gene are associated with cognitive deficits: identification of a new candidate for X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* **73**: 1341-1354.
- Shpyleva S, Melnyk S, Pavliv O, Pogribny I, Jill James S. 2018. Overexpression of LINE-1 Retrotransposons in Autism Brain. *Mol Neurobiol* **55**: 1740-1749.
- Siddiqui-Jain A, Grand CL, Bearss DJ, Hurlley LH. 2002. Direct evidence for a G-quadruplex in a promoter region and its targeting with a small molecule to repress c-MYC transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**: 11593-11598.
- Silva JC, Shabalina SA, Harris DG, Spouge JL, Kondrashov AS. 2003. Conserved fragments of transposable elements in intergenic regions: evidence for widespread recruitment of MIR- and L2-derived sequences within the mouse and human genomes. *Genet Res* **82**: 1-18.
- Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, et al. 2009. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* **41**: 1308-1312.
- Simon M, Van Meter M, Ablaeva J, Ke Z, Gonzalez RS, Taguchi T, De Cecco M, Leonova KI, Kogan V, Helfand SL, et al. 2019. LINE1 Derepression in Aged Wild-Type and SIRT6-Deficient Mice Drives Inflammation. *Cell Metab* **29**: 871-885.e5.
- Smit AF. 1999. Interspersed repeats and other mementos of transposable elements in mammalian genomes. *Curr Opin Genet Dev* **9**: 657-663.
- Spiegel J, Cuesta SM, Adhikari S, Hånsel-Hertsch R, Tannahill D, Balasubramanian S. 2021. G-quadruplexes are transcription factor binding hubs in human chromatin. *Genome Biol* **22**: 117.
- Spreiz A, Haberlandt E, Baumann M, Baumgartner Sigl S, Fauth C, Gautsch K, Karall D, Janetschek C, Rostasy K, Scholl-Bürgi S, et al. 2014. Chromosomal microaberrations

- in patients with epilepsy, intellectual disability, and congenital anomalies. *Clin Genet* **86**: 361-366.
- Sripathy SP, Stevens J, Schultz DC. 2006. The KAP1 corepressor functions to coordinate the assembly of de novo HPI-demarcated microenvironments of heterochromatin required for KRAB zinc finger protein-mediated transcriptional repression. *Mol Cell Biol* **26**: 8623-8638.
- Steely CJ, Russell KL, Feusier JE, Qiao Y, Tavtigian S V, Marth G, Jorde LB. 2021. Mobile element insertions and associated structural variants in longitudinal breast cancer samples. *Sci Rep* **11**: 13020.
- Steiper ME, Seiffert ER. 2012. Evidence for a convergent slowdown in primate molecular rates and its implications for the timing of early primate evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**: 6006-6011.
- Stevens SJC, van Essen AJ, van Ravenswaaij CMA, Elias AF, Haven JA, Lelieveld SH, Pfundt R, Nillesen WM, Yntema HG, van Roozendaal K, et al. 2016. Truncating de novo mutations in the Krüppel-type zinc-finger gene ZNF148 in patients with corpus callosum defects, developmental delay, short stature, and dysmorphisms. *Genome Med* **8**: 131.
- Struhl K, Segal E. 2013. Determinants of nucleosome positioning. *Nat Struct Mol Biol* **20**: 267-273.
- Sudmant PH, Rausch T, Gardner EJ, Handsaker RE, Abyzov A, Huddleston J, Zhang Y, Ye K, Jun G, Fritz MH-Y, et al. 2015. An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature* **526**: 75-81.
- Sulovari A, Li R, Audano PA, Porubsky D, Vollger MR, Logsdon GA, Warren WC, Pollen AA, Chaisson MJP, Eichler EE. 2019. Human-specific tandem repeat expansion and differential gene expression during primate evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* **116**: 23243-23253.
- Sultana T, van Essen D, Siol O, Bailly-Bechet M, Philippe C, Zine El Aabidine A, Pioger L, Nigumann P, Saccani S, Andrau J-C, et al. 2019. The Landscape of L1 Retrotransposons in the Human Genome Is Shaped by Pre-insertion Sequence Biases and Post-insertion Selection. *Mol Cell* **74**: 555-570.e7.
- Sultana T, Zamborlini A, Cristofari G, Lesage P. 2017. Integration site selection by retroviruses and transposable elements in eukaryotes. *Nat Rev Genet* **18**: 292-308.
- Sundaram V, Cheng Y, Ma Z, Li D, Xing X, Edge P, Snyder MP, Wang T. 2014. Widespread contribution of transposable elements to the innovation of gene regulatory networks. *Genome Res* **24**: 1963-1976.
- Sundaram V, Wysocka J. 2020. Transposable elements as a potent source of diverse cis-regulatory sequences in mammalian genomes. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci* **375**: 20190347.
- Suntsova M V, Buzdin AA. 2020. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics* **21**: 535.
- Symer DE, Connelly C, Szak ST, Caputo EM, Cost GJ, Parmigiani G, Boeke JD. 2002. Human L1 retrotransposition is associated with genetic instability in vivo. *Cell* **110**: 327-338.
- Szak ST, Pickeral OK, Makalowski W, Boguski MS, Landsman D, Boeke JD. 2002. Molecular archeology of L1 insertions in the human genome. *Genome Biol* **3**: research0052.
- Szpakowski S, Sun X, Lage JM, Dyer A, Rubinstein J, Kowalski D, Sasaki C, Costa J, Lizardi PM. 2009. Loss of epigenetic silencing in tumors preferentially affects primate-specific retroelements. *Gene* **448**: 151-167.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* **131**: 861-872.
- Takahashi N, Coluccio A, Thorball CW, Planet E, Shi H, Offner S, Turelli P, Imbeault M, Ferguson-Smith AC, Trono D. 2019. ZNF445 is a primary regulator of genomic imprinting. *Genes Dev* **33**: 49-54.
- Takahashi N, Gray D, Strogantsev R, Noon A, Delahaye C, Skarnes WC, Tate PH, Ferguson-Smith AC. 2015. ZFP57 and the Targeted Maintenance of Postfertilization Genomic

- Imprints. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **80**: 177–187.
- Takase K, Ohtsuki T, Migita O, Toru M, Inada T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T. 2001. Association of ZNF74 gene genotypes with age-at-onset of schizophrenia. *Schizophr Res* **52**: 161–165.
- Tam OH, Rozhkov N V, Shaw R, Kim D, Hubbard I, Fennessey S, Propp N, Fagegaltier D, Harris BT, Ostrow LW, et al. 2019. Postmortem Cortex Samples Identify Distinct Molecular Subtypes of ALS: Retrotransposon Activation, Oxidative Stress, and Activated Glia. *Cell Rep* **29**: 1164–1177.e5.
- Tan X, Xu X, Elkenani M, Smorag L, Zechner U, Nolte J, Engel W, Pantakani DVK. 2013. Zfp819, a novel KRAB-zinc finger protein, interacts with KAP1 and functions in genomic integrity maintenance of mouse embryonic stem cells. *Stem Cell Res* **11**: 1045–1059.
- Tang Y, Liu M-L, Zang T, Zhang C-L. 2017. Direct Reprogramming Rather than iPSC-Based Reprogramming Maintains Aging Hallmarks in Human Motor Neurons. *Front Mol Neurosci* **10**: 359.
- Tao Y, Yen M-R, Chitiashvili T, Nakano H, Kim R, Hosohama L, Tan YC, Nakano A, Chen P-Y, Clark AT. 2018. TRIM28-Regulated Transposon Repression Is Required for Human Germline Competency and Not Primed or Naive Human Pluripotency. *Stem cell reports* **10**: 243–256.
- Tashiro K, Teissier A, Kobayashi N, Nakanishi A, Sasaki T, Yan K, Tarabykin V, Vigier L, Sumiyama K, Hirakawa M, et al. 2011. A mammalian conserved element derived from SINE displays enhancer properties recapitulating Satb2 expression in early-born callosal projection neurons. *PLoS One* **6**: e28497.
- Taşkesen M, Collin GB, Evsikov A V, Güzel A, Özgül RK, Marshall JD, Naggert JK. 2012. Novel Alu retrotransposon insertion leading to Alström syndrome. *Hum Genet* **131**: 407–413.
- The 1000 Genomes Project Consortium. 2015. A global reference for human genetic variation. *Nature* **526**: 68–74.
- The 1000 Genomes Project Consortium. 2010. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* **467**: 1061–1073.
- Thomas JH, Schneider S. 2011. Coevolution of retroelements and tandem zinc finger genes. *Genome Res* **21**: 1800–1812.
- Thornburg BG, Gotea V, Makalowski W. 2006. Transposable elements as a significant source of transcription regulating signals. *Gene* **365**: 104–110.
- Tie CH, Fernandes L, Conde L, Robbez-Masson L, Sumner RP, Peacock T, Rodriguez-Plata MT, Mickute G, Gifford R, Towers GJ, et al. 2018. KAP1 regulates endogenous retroviruses in adult human cells and contributes to innate immune control. *EMBO Rep* **19**.
- Tijsbliek, Galland M, Chouaref J. 2018. KoesGroup/Snakemake_hisat-DESeq: release on Zenodo.
- Tirosh I, Barkai N. 2008. Two strategies for gene regulation by promoter nucleosomes. *Genome Res* **18**: 1084–1091.
- Trizzino M, Kapusta A, Brown CD. 2018. Transposable elements generate regulatory novelty in a tissue-specific fashion. *BMC Genomics* **19**: 468.
- Trizzino M, Park Y, Holsbach-Beltrame M, Aracena K, Mika K, Caliskan M, Perry GH, Lynch VJ, Brown CD. 2017. Transposable elements are the primary source of novelty in primate gene regulation. *Genome Res* **27**: 1623–1633.
- Tubio JMC, Li Y, Ju YS, Martincorena I, Cooke SL, Tojo M, Gundem G, Pipinikas CP, Zamora J, Raine K, et al. 2014. Mobile DNA in cancer. Extensive transduction of nonrepetitive DNA mediated by L1 retrotransposition in cancer genomes. *Science* **345**: 1251343.
- Turelli P, Castro-Diaz N, Marzetta F, Kapopoulou A, Raclot C, Duc J, Tieng V, Quenneville S, Trono D. 2014. Interplay of TRIM28 and DNA methylation in controlling human endogenous retroelements. *Genome Res* **24**: 1260–1270.
- Turelli P, Playfoot C, Grun D, Raclot C, Pontis J, Coudray A, Thorball C, Duc J, Pankevich E V, Deplancke B, et al. 2020. Primate-restricted KRAB zinc finger proteins and target retrotransposons control gene expression in human neurons. *Sci Adv* **6**: eaba3200.
- Tweedie S, Braschi B, Gray K, Jones TEM, Seal RL, Yates B, Bruford EA. 2021. Genenames.org: the HGNC and VGNC resources in 2021. *Nucleic Acids Res* **49**: D939–D946.
- Upton KR, Gerhardt DJ, Jesuadian JS, Richardson SR, Sánchez-Luque FJ, Bodea GO, Ewing

- AD, Salvador-Palomeque C, van der Knaap MS, Brennan PM, et al. 2015. Ubiquitous L1 mosaicism in hippocampal neurons. *Cell* **161**: 228-239.
- Urrutia R. 2003. KRAB-containing zinc-finger repressor proteins. *Genome Biol* **4**: 231.
- van Bree EJ, Guimarães RLFP, Lundberg M, Blujdea ER, Rosenkrantz JL, White FTG, Poppinga J, Ferrer-Raventós P, Schneider A-FE, Clayton I, et al. 2022. A hidden layer of structural variation in transposable elements reveals potential genetic modifiers in human disease-risk loci. *Genome Res* **32**: 656-670.
- van den Hurk JAJM, Meij IC, Seleme M del C, Kano H, Nikopoulos K, Hoefsloot LH, Sistermans EA, de Wijs IJ, Mukhopadhyay A, Plomp AS, et al. 2007. L1 retrotransposition can occur early in human embryonic development. *Hum Mol Genet* **16**: 1587-1592.
- van der Klift HM, Tops CM, Hes FJ, Devilee P, Wijnen JT. 2012. Insertion of an SVA element, a nonautonomous retrotransposon, in PMS2 intron 7 as a novel cause of Lynch syndrome. *Hum Mutat* **33**: 1051-1055.
- Van Meter M, Kashyap M, Rezazadeh S, Geneva AJ, Morello TD, Seluanov A, Gorbunova V. 2014. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat Commun* **5**: 5011.
- Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, et al. 2009. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* **323**: 1208-1211.
- Vermunt MW, Reinink P, Korving J, de Bruijn E, Creyghton PM, Basak O, Geeven G, Toonen PW, Lansu N, Meunier C, et al. 2014. Large-scale identification of coregulated enhancer networks in the adult human brain. *Cell Rep* **9**: 767-779.
- Vermunt MW, Tan SC, Castelijn B, Geeven G, Reinink P, de Bruijn E, Kondova I, Persengiev S, Bontrop R, Cuppen E, et al. 2016. Epigenomic annotation of gene regulatory alterations during evolution of the primate brain. *Nat Neurosci* **19**: 494-503.
- Vervoort R, Gitzelmann R, Lissens W, Liebaers I. 1998. A mutation (IVS8+0.6kdelTC) creating a new donor splice site activates a cryptic exon in an Alu-element in intron 8 of the human beta-glucuronidase gene. *Hum Genet* **103**: 686-693.
- Victor MB, Richner M, Olsen HE, Lee SW, Monteys AM, Ma C, Huh CJ, Zhang B, Davidson BL, Yang XW, et al. 2018. Striatal neurons directly converted from Huntington's disease patient fibroblasts recapitulate age-associated disease phenotypes. *Nat Neurosci* **21**: 341-352.
- Vierstra J, Rynes E, Sandstrom R, Zhang M, Canfield T, Hansen RS, Stehling-Sun S, Sabo PJ, Byron R, Humbert R, et al. 2014. Mouse regulatory DNA landscapes reveal global principles of cis-regulatory evolution. *Science* **346**: 1007-1012.
- Visel A, Blow MJ, Li Z, Zhang T, Akiyama JA, Holt A, Plajzer-Frick I, Shoukry M, Wright C, Chen F, et al. 2009. ChIP-seq accurately predicts tissue-specific activity of enhancers. *Nature* **457**: 854-858.
- Vissing H, Meyer WK, Agaard L, Tommerup N, Thiesen HJ. 1995. Repression of transcriptional activity by heterologous KRAB domains present in zinc finger proteins. *FEBS Lett* **369**: 153-157.
- Waddington CH. 1956. GENETIC ASSIMILATION OF THE BITHORAX PHENOTYPE. *Evolution (N Y)* **10**: 1-13. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1558-5646.1956.tb02824.x>.
- Waddington CH. 1957. *The strategy of the genes; a discussion of some aspects of theoretical biology*. Allen & Unwin, London.
- Waller ZAE, Sewitz SA, Hsu S-TD, Balasubramanian S. 2009. A small molecule that disrupts G-quadruplex DNA structure and enhances gene expression. *J Am Chem Soc* **131**: 12628-12633.
- Wang H, Xing J, Grover D, Hedges DJ, Han K, Walker JA, Batzer MA. 2005. SVA elements: a hominid-specific retroposon family. *J Mol Biol* **354**: 994-1007.
- Wang J, Xie G, Singh M, Ghanbarian AT, Raskó T, Szvetnik A, Cai H, Besser D, Prigione A, Fuchs N V, et al. 2014. Primate-specific endogenous retrovirus-driven transcription defines naive-like stem cells. *Nature* **516**: 405-409.
- Wang Z, Zang C, Rosenfeld JA, Schones DE, Barski A, Cuddapah S, Cui K, Roh T-Y, Peng W, Zhang MQ, et al. 2008. Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nat Genet* **40**: 897-903.

- Warnes GR, Bolker B, Lumley T. 2021. gtools: Various R Programming Tools. <https://cran.r-project.org/package=gtools>.
- Waterson RH, Lander ES, Wilson RK, Consortium TCS and A. 2005. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* **437**: 69–87. <https://doi.org/10.1038/nature04072>.
- Watkins J, Weekes D, Shah V, Gazinska P, Joshi S, Sidhu B, Gillett C, Pinder S, Vanoli F, Jasin M, et al. 2015. Genomic Complexity Profiling Reveals That HORMAD1 Overexpression Contributes to Homologous Recombination Deficiency in Triple-Negative Breast Cancers. *Cancer Discov* **5**: 488–505.
- Wenger AM, Peluso P, Rowell WJ, Chang P-C, Hall RJ, Concepcion GT, Ebler J, Fungtammanan A, Kolesnikov A, Olson ND, et al. 2019. Accurate circular consensus long-read sequencing improves variant detection and assembly of a human genome. *Nat Biotechnol* **37**: 1155–1162.
- Wicker T, Sabot F, Hua-Van A, Bennetzen JL, Capy P, Chalhoub B, Flavell A, Leroy P, Morgante M, Panaud O, et al. 2007. A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nat Rev Genet* **8**: 973–982.
- Wickham H. 2016. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York <https://ggplot2.tidyverse.org>.
- Wickham H. 2007. Reshaping Data with the (reshape) Package. *J Stat Softw* **21**: 1–20. <http://www.jstatsoft.org/v21/i12/>.
- Wickham H. 2011. The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis. *J Stat Softw* **40**: 1–29. <http://www.jstatsoft.org/v40/i01/>.
- Wickham H. 2021. tidy: Tidy Messy Data. <https://cran.r-project.org/package=tidy>.
- Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, McGowan LD, François R, Grolemund G, Hayes A, Henry L, Hester J, et al. 2019. Welcome to the {tidyverse}. *J Open Source Softw* **4**: 1686.
- Wickham H, François R, Henry L, Müller K. 2021. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. <https://cran.r-project.org/package=dplyr>.
- Wickham H, François R, Henry L, Müller K. 2020. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. <https://cran.r-project.org/package=dplyr>.
- Wijsman EM, Pankratz ND, Choi Y, Rothstein JH, Faber KM, Cheng R, Lee JH, Bird TD, Bennett DA, Diaz-Arrastia R, et al. 2011. Genome-wide association of familial late-onset Alzheimer’s disease replicates BIN1 and CLU and nominates CUGBP2 in interaction with APOE. *PLoS Genet* **7**: e1001308.
- Wilund KR, Yi M, Campagna F, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Ho Y-K, Garcia JV, Hobbs HH, Cohen JC. 2002. Molecular mechanisms of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Hum Mol Genet* **11**: 3019–3030.
- Wolf D, Goff SP. 2009. Embryonic stem cells use ZFP809 to silence retroviral DNAs. *Nature* **458**: 1201–1204.
- Wolf G, de Iaco A, Sun M-A, Bruno M, Tinkham M, Hoang D, Mitra A, Ralls S, Trono D, Macfarlan TS. 2020. KRAB-zinc finger protein gene expansion in response to active retrotransposons in the murine lineage. *Elife* **9**.
- Wolf G, Yang P, Füchtbauer AC, Füchtbauer E-M, Silva AM, Park C, Wu W, Nielsen AL, Pedersen FS, Macfarlan TS. 2015. The KRAB zinc finger protein ZFP809 is required to initiate epigenetic silencing of endogenous retroviruses. *Genes Dev* **29**: 538–554.
- Wood JG, Jones BC, Jiang N, Chang C, Hosier S, Wickremesinghe P, Garcia M, Hartnett DA, Burhenn L, Neretti N, et al. 2016. Chromatin-modifying genetic interventions suppress age-associated transposable element activation and extend life span in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**: 11277–11282.
- Wu Y-R, Foo JN, Tan LCS, Chen C-M, Prakash KM, Chen Y-C, Bei J-X, Au W-L, Chang CW, Wong T-Y, et al. 2013. Identification of a novel risk variant in the FUS gene in essential tremor. *Neurology* **81**: 541–544.
- Yan F-J, Fan J, Huang Z, Zhang J-J. 2017. ZNF300 tight self-regulation and functioning through DNA methylation and histone acetylation. *Cell Biosci* **7**: 33.
- Yang P, Wang Y, Macfarlan TS. 2017. The Role of KRAB-ZFPs in Transposable Element Repression and Mammalian Evolution. *Trends Genet* **33**: 871–881.
- Yu M, Liu Y, Shen J, Lv D, Zhang J. 2016. Meta-analysis of BACE1 gene rs638405 polymorphism

-
- and the risk of Alzheimer's disease in Caucasian and Asian population. *Neurosci Lett* **616**: 189-196.
- Yue W-H, Wang H-F, Sun L-D, Tang F-L, Liu Z-H, Zhang H-X, Li W-Q, Zhang Y-L, Zhang Y, Ma C-C, et al. 2011. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2. *Nat Genet* **43**: 1228-1231.
- Zarnack K, König J, Tajnik M, Martincorena I, Eustermann S, Stévant I, Reyes A, Anders S, Luscombe NM, Ule J. 2013. Direct competition between hnRNP C and U2AF65 protects the transcriptome from the exonization of Alu elements. *Cell* **152**: 453-466.
- Zerbino DR, Johnson N, Juettemann T, Wilder SP, Flicek P. 2014. WiggleTools: parallel processing of large collections of genome-wide datasets for visualization and statistical analysis. *Bioinformatics* **30**: 1008-1009.
- Zhang Y, Liu T, Meyer CA, Eeckhoute J, Johnson DS, Bernstein BE, Nusbaum C, Myers RM, Brown M, Li W, et al. 2008. Model-based analysis of ChIP-Seq (MACS). *Genome Biol* **9**: R137.
- Zhou X, Cain CE, Myrthil M, Lewellen N, Michelini K, Davenport ER, Stephens M, Pritchard JK, Gilad Y. 2014. Epigenetic modifications are associated with inter-species gene expression variation in primates. *Genome Biol* **15**: 547.

Nederlandse Samenvatting

Inleiding

1.1 Het menselijke genoom

Het menselijke genoom kan worden gezien als een handleiding die alle informatie bevat om vanuit één cel een heel mens te vormen. Zo staan er alle details in die nodig zijn om groei en ontwikkeling te ondersteunen en alle verschillende celtypen te maken. Dit is vastgelegd in DNA, wat bestaat uit nucleotiden. Verschillende combinaties van deze nucleotiden vormen genen die coderen voor eiwitten; de bouwstenen van ons lichaam. Elke normale menselijke cel bevat ongeveer 6.1 miljard nucleotiden, verdeeld over 23 paar chromosomen. Het begrijpen van het menselijke genoom en de component die erin staan gecodeerd is van groot belang voor biomedisch onderzoek en draagt bij aan zowel de preventieve als therapeutische gezondheidszorg.

In 1990 begon een internationaal consortium het 'Human Genome Project' met als doel het gedetailleerd in kaart brengen van het menselijke genoom. Dertien jaar en 2.7 miljard dollar later was er een eerste versie die 99% van het totale genoom bevatte. In de daaropvolgende jaren zorgden verbeteringen in sequencing technieken voor de opvulling van gaten in de DNA sequentie en eind 2020 was de eerste, geheel complete sequentie van een menselijk genoom beschikbaar. Al deze inspanningen legden de basis voor onderzoek naar menselijke ziekten. Een belangrijke bevinding was dat een verschil van slechts één nucleotide in een gen tot ziekte kan leiden, maar het werd ook duidelijk dat moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan menselijke ziekten kunnen worden veroorzaakt door meerdere verschillende factoren. En met de wetenschap dat het genoom van twee mensen voor 99.9% overeenkomt, ligt belangrijke informatie met betrekking tot ziekten waarschijnlijk in de stukken DNA die verschillend zijn.

1.2 Soortendiversiteit door het niet-coderende genoom

Meer dan 150 jaar geleden was Thomas H. Huxley de eerste die de menselijke evolutie besprak door het fenomeen van een gemeenschappelijke voorouder van mensen en apen te introduceren. Verder onderzoek leidde tot de opzienbarende ontdekking dat de genomen van mensen en chimpansees sterk op elkaar lijken. Dit is vooral te zien in de regio's die coderen voor eiwitten (genen). Hierdoor ontstond het idee dat er andere mechanismen verantwoordelijk zijn voor de fenotypische verschillen tussen mensen en chimpansees die niet door genen gecodeerd zijn. Later onderzoek maakte ook duidelijk dat mutaties in genen niet volledig het ontstaan van erfelijke aandoeningen kunnen verklaren. Het bestuderen van het niet-coderende genoom kan daarom een deel van de ontbrekende informatie blootleggen.

1.3 Epigenetica en differentiële genexpressie

Om fenotypische verschillen te kunnen genereren vanuit dezelfde set genen moeten er kwantitatieve en kwalitatieve verschillen in genexpressie worden verkregen. Deze controle van genexpressie die niet door de genen zelf wordt gecodeerd heet epigenetica. De veelgebruikte term werd in 1956 geïntroduceerd met experimenten van Conrad Waddington die de overerving van nieuwe fenotypes aantoonde onder invloed van omgevingsfactoren. Eén van de mechanismen die betrokken zijn bij het reguleren van

genexpressie omvat epigenetische modificaties op histonen die de chromatinestructuur van het DNA kunnen veranderen.

De miljarden nucleotiden zitten normaalgesproken strak ingepakt in de celkern in een staat die heterochromatine wordt genoemd. Het DNA zit om histonen gewikkeld die samen nucleosomen vormen. Histostaarten die uit de nucleosomen steken kunnen contact maken met aangrenzende nucleosomen. Modificaties aan die staarten beïnvloeden vervolgens de toegankelijkheid van het DNA en daarmee ook de chromatinestructuur. Deze modificaties markeren specifieke regio's in het DNA die genexpressie kunnen reguleren. Epigenetische studies die de verspreiding van deze markeringen over het DNA onderzoeken, helpen ons kennis te verwerven over de functie van het niet-coderende genoom. Met verbeterde DNA-sequencing technieken werd het begin jaren 2000 duidelijk dat het niet-coderende genoom de plaats is waar de meeste genetische variatie wordt waargenomen tussen mensen en chimpansees. Maar ook tussen verschillende mensen ligt de meerderheid van de genetische variatie in het niet-coderende genoom. Epigenetische studies en studies die het niet-coderende genoom onderzoeken, zijn daarom belangrijk om bij te dragen aan onze kennis over evolutie, maar ook over bijvoorbeeld embryologie, veroudering en ziekten.

1.4 Transponeerbare elementen

Het grootste deel van het niet-coderende menselijke genoom bestaat uit transponeerbare elementen (TE): viraal DNA met het (nu vaak verloren) vermogen om zich te verspreiden door het genoom op basis van een kopieer (Klasse I TE) of knip-en-plak (Klasse II TE) mechanisme. Klasse I retrotransposons kunnen verder worden onderverdeeld in twee subklassen: de LTR retrotransposons en de niet-LTR transposons. Belangrijke niet-LTR TE die besproken worden in deze thesis zijn SVA elementen (SINE-VNTR-Alu). Deze elementen zijn samengestelde transposons die een Alu-achtige sequentie, een variabel aantal tandem repeat regio's (VNTR) en een sequentie afgeleid van een HERV-K LTR transposon bevatten. Ze zijn de jongste familie van transponeerbare elementen en komen uitsluitend voor bij mensen en andere mensapen.

1.5 Transponeerbare elementen als genregulerende elementen

Meer dan zeventig jaar geleden ontdekte Barbara McClintock als eerste mobiele DNA-elementen die, afhankelijk van de locatie van hun insertie, genexpressie kunnen beïnvloeden. Deze bevindingen werden gedaan in mais en het duurde tientallen jaren voordat het belang van TE in menselijke evolutie en genregulerende netwerken algemeen werd erkend. Door vooruitgang in DNA-sequencing technieken werd bekend dat veel TE zich in regulerende regio's van het genoom bevinden, waar ze kunnen functioneren als versterkers (enhancers) of onderdrukkers (repressors) van transcriptie. Andere mechanismen waardoor ze kunnen worden opgenomen in genregulerende netwerken zijn door te functioneren als alternatieve promotors, transcripten te veranderen door alternatieve splicing van mRNA of een nieuwe polyA-site toe te voegen, exons te muteren en regulerende RNA's te produceren. Sterke positieve selectie in zoogdieren is aangetoond van meer dan 10.000 TE-fragmenten die zich in de buurt van genen bevinden die belangrijk zijn voor ontwikkeling of betrokken zijn bij gentranscriptie. Dit maakt TE een bron voor

innovatie op het gebied van de regulering van genexpressie en suggereert een cruciale rol voor de elementen in genregulerende netwerken tijdens de evolutie van zoogdieren.

1.6 De betrokkenheid van transponeerbare elementen bij ziekte

Hoewel de meeste TEn niet meer kunnen transponeren, verspreiden de TEn die tot de LINE-1 (L1), *Alu* en SVA families behoren zich nog steeds door het genoom en blijven daardoor een innovatieve kracht voor menselijke genregulatie. Wanneer dit gebeurt in geslachtscellen ontstaat er erfelijke polymorfe TE-variantie in de populatie. Nieuwe inserties kunnen ook optreden in somatische (niet-kiembaan) cellen en mozaïcisme veroorzaakt door TEn wordt bijvoorbeeld gezien in de hersenen en kankercellen. Er zijn al meer dan 130 TE-inserties geassocieerd met ziekten. Deze omvatten een breed scala aan diagnoses, waaronder hemofilie A en B, Alström syndroom, X-gebonden dystonie-Parkinsonisme (XDP), taaislijmziekte cystic fibrosis, Lynch syndroom en Duchenne spierdystrofie. TEn kunnen via verschillende mechanismen bijdragen aan ziekten, wat kan afhangen van het type, de lengte, de oriëntatie en de exacte locatie van de TE-insertie. Het wordt gedacht dat de activiteit van TEn toeneemt met veroudering en dat ze het proces en leeftijdsgerelateerde ziekten beïnvloeden of bevorderen. Een belangrijk proces waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de activering van TEn met toenemende leeftijd is de leeftijdsgebonden hermodellering van het epigenoom, wat resulteert in een verlies van heterochromatine. Kennis over welke elementen actief worden tijdens veroudering kan inzichten geven over mogelijke aangetaste processen en therapeutische doelen bieden om de levensverwachting te verhogen.

1.7 KRAB-ZNFs: de bewakers van het genoom

Nieuwe TE-inserties kunnen bijdragen aan het succes van voortplanting van soorten, maar hun betrokkenheid bij het ontstaan van ziekten laat zien dat er ook nadelige effecten kleven aan hun activiteit. Hogere gewervelde dieren (vertebraten) hebben mechanismen ontwikkeld om het genoom te beschermen tegen de instabiliteit die wordt veroorzaakt door TE-activiteit. Een belangrijk mechanisme om TEn te onderdrukken werkt via Krüppel-geassocieerde box (KRAB) domeinzinkvingereiwitten (KZNFn).

KZNFn zijn de grootste transcriptiefactorfamilie in het genoom van zoogdieren en meer dan 700 eiwitten met verschillende structuren lijken te bestaan. De repressieve kracht van KZNFn wordt gemedieerd door hun KRAB-domein, wat KAP1 en andere cofactoren aantrekt om heterochromatine te induceren. Herkenning en binding aan TEn wordt gemedieerd via het C₂H₂-zinkvingerdomein van KZNFn. Dit domein bestaat vaak uit 10 of meer vingerachtige uitsteeksels die elk drie tot vier nucleotiden herkennen. De combinatie van meerdere zinkvingers genereert een unieke sequentie die de KZNF kan binden. Er wordt zelfs gedacht dat de eiwitten niet altijd al hun zinkvingers gebruiken om DNA te binden, waardoor extra variaties ontstaan in de sequenties die ze kunnen herkennen.

Nieuwe KZNFn ontstaan door DNA-duplicaties en daaropvolgende functionele divergentie. Hierdoor worden KZNFn vaak in clusters gevonden op het genoom. Pionieronderzoek koppelde individuele KZNFn aan de onderdrukking van TEn en een correlatie tussen het aantal TEn en KZNFn in gewervelde dieren toont aan dat er co-evolutie van de virale DNA-

elementen en hun onderdrukkers plaats vindt. Dit droeg bij aan de overtuiging dat er een evolutionaire wapenwedloop plaatsvindt waarbij de geboorte van nieuwe TEn de evolutie en selectie van de KZNF-eiwitfamilie stimuleert. Interessant is dat de transcriptionele activiteit van TEn dynamisch lijkt te worden gereguleerd door KZNFn wat vooral hun activiteit in vroege embryonale stadia faciliteert. Dit diepere begrip van de complexe relatie tussen TEn en hun gastheer resulteerde in een domesticatiemodel. Dit beschrijft een model waarin soorten afhankelijk zijn van een fijne balans tussen de potentiële voordelen en schadelijke effecten die TEn met zich meebrengen. Recente uitgebreide studies onderzochten de genoom-brede doelwitten van KZNFn en toonden aan dat KZNFn zich naast TEn ook richten op promotorregio's. Dit voegt een nieuwe laag toe aan het complexe samenspel van TEn en KZNFn in soort-specifieke genregulatie. Bovendien kunnen deze extra functies voorkomen dat KZNFn overbodig worden in een genoom wanneer hun TE doelen na verloop van tijd minder schadelijk worden.

1.8 Transponeerbare elementen en KZNFn in de hersenen

Hoewel de relatie tussen TEn en KZNFn dynamische activiteit van de elementen mogelijk maakt en daardoor soortvorming kan bevorderen, staan de meeste weefsels onder fysiologische en omgevingsbeperkingen die de levensvatbaarheid van TE-geïnduceerde genomische en genregulerende veranderingen beperken. De hersenen lijken hierop een uitzondering. Somatisch mozaïcisme veroorzaakt door TE-transpositieactiviteit komt voor in de hersenen en neuronale celtypen. Het relatieve expressieniveau van TEn ten opzicht van de rest van het genoom is ook hoger in de hersenen in vergelijking met veel andere weefsels. Bovendien wordt verminderde repressie van TEn aangeduid door activerende epigenetische modificaties op specifieke TEn in ontwikkelende hersenweefsels en de volwassen hersenen.

Ook KZNFn komen tot expressie in het hele ontwikkelende mensengerebrein en er komt een groter aantal KZNFn tot expressie in het menselijk brein in vergelijking met andere volwassen weefsels en celtypen. Ook is neuronale genregulatie door primaat-specifieke KZNFn en hun TEn doelen aangetoond in het normale brein. Correlatieve expressie-analyses door ons laboratorium op KZNFn en hun gendoelen suggereert ook een direct regulerend effect van KZNFn op genexpressie tijdens menselijke hersenontwikkeling. Door deze directe en TE-gemedieerde genregulatie hebben KZNFn waarschijnlijk bijgedragen aan de evolutie van het menselijk brein, via incorporatie in transcriptienetwerken.

Er wordt ook gedacht dat meerdere genoomregio's waar KZNFn liggen betrokken zijn bij ontwikkelingsstoornissen van de hersenen. Verder zijn een aantal regio's met KZNFn genoemd in de context van ziektecausaliteit voor neurologische aandoeningen. Deze omvatten intellectuele achterstand, schizofrenie, autismespectrumstoornissen, X-gebonden mentale retardatie, depressie en epilepsie. Functionele analyses zijn echter nodig om te ontrafelen of KZNFn betrokken kunnen zijn bij interindividuele verschillen in TE-controle en daaropvolgende neuronale genregulatie die de verhoogde kans op neurologische ziekten en verschillende fenotypes van hersenontwikkeling zouden kunnen verklaren.

1.9 Neuronale organoïden gemaakt van humane stamcellen.

Een groot deel van dit proefschrift behandelt de rol van TEn en KZNFn in een neuronale context vanwege de prominente activiteit die eerder in de hersenen is waargenomen. Hiervoor gebruiken we menselijke 3D neuronale organoïden gemaakt van stamcellen (hESCn) als een model om de rol van TEn tijdens de ontwikkeling van de hersenen te bestuderen. Cellijnen en diermodellen zoals fruitvliegen, zebrafissen en muizen worden veel gebruikt in biomedisch onderzoek. En hoewel deze modellen hebben bijgedragen aan een beter begrip van veel menselijke ziekten kan het vanwege mens-specifieke biologische processen lastig zijn om bevindingen gemaakt in deze modellen te vertalen naar mensen.

De ontwikkeling van menselijke hersenen verschilt bijvoorbeeld op structureel en fysiologisch niveau van muizen en de complexiteit van de hersenen kan niet worden vastgelegd in normale celkweek. Door stamcellen te aggregeren en ze bloot te stellen aan moleculaire signalen kunnen 3D-weefsels worden gevormd in een petrischaaltje die menselijke orgaanstructuren nabootsen. Weefsels met dezelfde genetische achtergrond als patiënten kunnen zelfs worden gegenereerd met behulp van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC). Met deze techniek kunnen fibroblastcellen worden geherprogrammeerd tot een pluripotente staat, waardoor het onbeperkt kweken van patiënt-specifieke stamcellen en stamcel-afgeleide weefsels mogelijk wordt. Natuurlijk hebben ook 3D-organoïde culturen hun beperkingen. Eén daarvan is de heterogeniteit van celtypen die wordt gezien in organoïde weefsels, wat de reproduceerbaarheid beperkt. De variabiliteit tussen organoïden kan worden verminderd met meer gerichte kweekprotocollen, waarbij specifieke hersengebieden zoals de voor- of middenhersenen worden gegenereerd.

Omdat veel aap- en mens-specifieke TEn aanwezig zijn in ons genoom, zijn organoïden van het menselijk brein zeer nuttig voor studies naar de rol van TEn tijdens de ontwikkeling van het menselijk brein. Hoewel donormateriaal ook zeer informatief kan zijn in biomedische studies, verschilt de genetische achtergrond van twee individuen op meer dan 4 miljoen plaatsen. TEn die nog steeds in mensen kunnen transponeren dragen bij aan deze interindividuele genetische variatie. Door gebruik te maken van CRISPR-Cas9, een methode om specifieke genetische modificaties in cellen te genereren, kan samen met organoïdemodellen het effect van specifieke genetische kenmerken worden bestudeerd in weefsels met dezelfde genetische achtergrond.

Hoofdstuk 1: Epigenetische profilering van transponeerbare elementen in neuronale weefsels gegenereerd van hESCn en postmortaal hersenweefsel

In dit hoofdstuk analyseren we de enhancer activiteit van TEn in het ontwikkelende en verouderende brein. Hiervoor gebruiken we ChIP-seq op neuronale organoïden gegenereerd van hESCn en postmortale hersenweefsels van mensen met een leeftijd tussen de 57 en 96 jaar on(gediagnosticeerd) met de ziekte van Parkinson of Alzheimer. Dit onthult dat er een groot verschil is in het enhancerpotentiaal van TEn in humane embryonale stamcellen en daarvan afgeleide corticale- en middenhersenen-organoïden. Tussen verschillende hersengebieden zitten juist grote overeenkomsten in zowel

het ontwikkelende als volwassen brein. Toch zien we ook interindividuele verschillen in de enhanceractiviteit van TEn die vooral in de thalamische kernen zichtbaar zijn. Nader onderzoek in vier gezonde, vier Alzheimer- en twee Parkinson-gediagnosticeerde individuen wijst ook op de aanwezigheid van interindividuele variatie in TE-enhancer activiteit, maar er is niet voldoende bewijs voor een verouderings- of ziekte-gerelateerd effect op differentiële enhanceractiviteit van TEn.

Hoofdstuk 2: Coöptatie van KRAB-zinkvinger gen ZNF519 als neuronale genregulator

In hoofdstuk twee analyseren we het genregulerende effect van MER52 TEn en de rol van de hierop meest prominent bindende KZNF; ZNF519. We detecteren activerende epigenetische signalen op MER52 elementen in het volwassen brein. Met behulp van ChIP-seq onderzoeken we dit verder in hESCn en corticale organoïden. We vinden zowel activerende als onderdrukkende epigenetische signalen en zien een repressief effect van MER52 elementen op genexpressie *in vitro*. We vinden geen eminente rol van ZNF519 in de regulatie van MER52 elementen, maar breiden een eerdere bevinding uit die betrekking heeft op het genregulerende effect van ZNF519 door binding aan promotorregio's. Door overexpressie van ZNF519 in HEK293-cellen onthullen we een repressief effect van ZNF519 op de expressie van zijn doelwitgenen, wat we bevestigen in neuronale celtypen door het gen uit te schakelen met behulp van CRISPR-Cas9. Hiermee draagt dit onderzoek bij aan het begrip van KZNF-TE-relaties en geeft het inzicht in de herbestemming van KZNFn in genregulerende netwerken.

Hoofdstuk 3: Genetische deletie van ZNF91 in menselijke embryonale stamcellen leidt tot ectopische activering van SVAs en collectieve opregulatie van KRAB-zinkvingerclusters

In hoofdstuk drie verdiepen we ons in de rol van een andere KZNF, namelijk ZNF91. We onderzoeken de genoom-wijde binding van deze primaat-specifieke KZNF en tonen aan dat SVA elementen behoren tot het voornaamste bindingsdoel van ZNF91. Met behulp van de CRISPR-Cas9 techniek verwijderen we ZNF91 uit het genoom van humane stamcellen, wat resulteert in verhoogde activiteit van voornamelijk evolutionaire jonge SVA elementen. Naast ZNF91 bindt ook ZNF611 aan SVA elementen, maar genetische deletie van dit gen zorgt niet voor verhoogde expressie van SVA elementen. Met de activatie van SVA elementen zien we ook een milde opregulatie van genen die dicht bij geactiveerde SVA elementen liggen. Dit toont aan dat SVA elementen *cis*-regulerende elementen kunnen zijn in de afwezigheid van ZNF91. Een ander interessant fenomeen wat wij waarnamen na ZNF91 deletie was de opregulatie van andere KZNFn die zich in clusters bevinden op het genoom. Hiermee kan dit onderzoek meer inzicht geven in een mogelijk mechanisme wat door het gastheergenoom wordt gebruikt om TE-invasies te detecteren en tegen te gaan.

Hoofdstuk 4: Een verborgen laag van structurele variatie in transponeerbare elementen onthult potentiële genetische modificatoren in humane ziektegeassocieerde loci.

In het laatste hoofdstuk bespreken we de betrokkenheid van structurele variatie in SVA TEn bij het risico op neurodegeneratieve ziekten. Genoom-brede associatiestudies

(GWAS) zijn zeer informatief geweest bij het ontdekken van ziektegerelateerde loci, maar zijn niet ontworpen om alle structurele variaties in het menselijk genoom vast te leggen. Met behulp van zogenoemde 'long-read' sequencingdata ontdekten we wijdverbreide structurele variatie binnen in SVA elementen. Deze mensaap-specifieke transponeerbare elementen hebben genregulerende effecten en vormen een belangrijke bron van structurele variabiliteit in de menselijke populatie. Ons onderzoek laat zien dat structureel variabele SVA (SV-SVA) elementen aanwezig zijn in neurologische ziektegeassocieerde loci. Daarnaast associëren we SV-SVA elementen met ziektegeassocieerde enkel-nucleotide-polymorfismen (SNPs) en differentiële genexpressie met behulp van luciferase-assays en zogenoemde 'expression quantitative trait loci' data. Ten slotte hebben we SV-SVA elementen verwijderd uit het genoom van stamcellen in regio's die geassocieerd zijn met de ziekte van Alzheimer en Parkinson. Vervolgens hebben we hier corticale organoïden van gemaakt en differentiële histonmodificaties en genexpressie in geanalyseerd. Hiermee vinden we aanwijzingen voor een genregulerende invloed van SV-SVA elementen in een menselijke neuronale context. Deze studie laat daarmee een nieuwe laag van genetische variatie in TEn zien welke kan bijdragen aan de identificatie van de structurele varianten die de werkelijke drijvende kracht zijn van ziekteassociaties in GWAS-loci.

Discussie

In dit proefschrift hebben we de betrokkenheid van TEn en KZNFn bij genregulatie aangetoond.

Incorporatie van transponeerbare elementen in neuronale genregulerende netwerken

Het ontrafelen van ontwikkeling- en celttype-specifieke genregulatie gemedieerd door TEn kan fundamentele informatie opleveren over soort- en celttype-specifieke genexpressie. De hersenen zijn interessant om nader te bekijken, door de transponeeractiviteit van TEn in dit orgaan en de grote veranderingen die het brein heeft ondergaan tijdens de evolutie van primaten. In [hoofdstuk één](#) en [twee](#) analyseren we het genregulerende potentiaal van TEn in verschillende ontwikkelende en volwassen hersengebieden. We laten zien dat er een groot verschil is tussen TEn activiteit in hESCn en ontwikkelende hersenweefsels gekweekt van hESCn. Dit duidt op celttype-specifieke epigenetische regulatie gemedieerd door TEn. Daarnaast zien we grote overeenkomsten in de epigenetische activiteit van TEn tussen verschillende hersengebieden, wat suggereert dat deze TEn klassen betrokken zijn bij pan-neuronale genregulatie. Ook vinden we aanwijzingen voor interindividuele verschillen in de epigenetische activiteit van TEn. Hoewel dit mogelijk hele interessante bevindingen zijn, blijft het hierbij echter belangrijk om na te gaan of deze verschillen mogelijk technische artefacten weerspiegelen die verband houden met de isolatie en opslag van donor hersenweefsels. De relatief kleine schaal van onze pilotanalyse op hersenweefsel van patiënten met de ziekte van Alzheimer of Parkinson en gezonde controle individuen van verschillende leeftijden heeft ons verhinderd conclusies te trekken over verschillen in TEn activiteit gerelateerd aan neurologische ziekten of

verouderingsprocessen. Mogelijk kan dit in de toekomst nader worden onderzocht door veroudering of ziekten te modelleren in cellen of gekweekte weefsels.

In hoofdstuk drie en vier bestudeerden we het genregulerende potentiaal van SVA elementen. We vinden dat niet-onderdrukte SVA elementen genexpressie kunnen versterken, maar dat er ook varianten zijn die genexpressie kunnen onderdrukken. Daarnaast zien we dat humane genen met een SVA in de buurt een verhoogde expressie hebben ten opzichte van dezelfde genen in resusapen, een primaatsoort die geen SVA elementen heeft in zijn genoom. Samen biedt dit belangrijke ondersteuning voor het genregulerende potentiaal van SVA elementen dat in eerdere onderzoeken is besproken. Ook laten we zien dat structurele variatie in SVA elementen een effect heeft op hun genregulerende potentiaal. Mogelijk wordt dit veroorzaakt door binding van ZNF91 of andere transcriptiefactoren aan deze variabele regio, of door vorming van secundaire structuren.

Toekomstperspectieven

Een openstaande vraag blijft hoe het epigenetisch landschap van TEn wordt beïnvloed door veroudering of ziekten. Daarnaast zijn verdere functionele studies die RNA-sequencing combineren met epigenetische analyses noodzakelijk om verdere ondersteuning te krijgen voor welke epigenetisch actieve TEn daadwerkelijk betrokken zijn bij genregulatie. Daarnaast kan activering of onderdrukking van specifieke TEn met behulp van CRISPR-interferentie (CRISPRi) of activatie (CRISPRa) gebruikt worden om het effect van TEn op genexpressie verder te onderzoeken, al limiteert deze techniek zich wel tot cel- en weefselweek. Onze functionele analyses gericht op het genregulerende effect van SVA elementen riep nieuwe vragen op met betrekking tot het differentiële effect van structureel variabele SVA elementen. Computationale benaderingen gevolgd door functionele analyses zouden gebruikt kunnen worden om bijvoorbeeld de betrokkenheid van specifieke transcriptiefactoren hierbij te onderzoeken. Door ZNF91 uit te schakelen in hESCN hebben we een cellijn gegenereerd die kan worden gebruikt om neuronale organoïden te genereren en daarin het effect van actieve SVA elementen op neuronale genexpressie te onderzoeken.

Functie van KZNFn in de regulatie van TEn en genexpressie

KZNFn lijken betrokken te zijn bij een evolutionaire wapenwedloop met TEn, maar er zijn ook signalen die duiden op de coöptatie van TEn en KZNFn door de gastheer voor eigen voordelen. In hoofdstuk twee bestuderen we ZNF519 wat een essentieel eiwit lijkt te zijn in mensen, maar waarvoor we geen regulerend effect vinden op de TEn die het voornamelijk bindt; MER52 elementen. Wel tonen we een regulerend effect van ZNF519 aan op de expressie van de vele genen waaraan het eiwit kan binden. We laten zien dat de bindingsplaatsen van ZNF519 in MER52 elementen en genpromotors sterk op elkaar lijken. Dit suggereert dat de binding van ZNF519 aan genen samenvalt met de optimalisatie van zijn binding aan MER52 elementen. Met zijn late verschijning in primaten kan ZNF519 ons een interessant beeld geven van hoe coöptatie zich ontwikkelt.

In hoofdstuk drie onderzoeken we ZNF91, een KZNFn die past bij het model van een

evolutionaire wapenwedloop met TEn. We tonen aan dat het voornamelijk SVA elementen bindt en epigenetisch en transcriptieel onderdrukt. Hoewel we ook ZNF91 binding zien op een groot aantal genpromotors, zien we geen direct effect van ZNF91 op de expressie van deze genen. Daarom nemen we aan dat het reguleren van SVA elementen de voornaamste functie van ZNF91 is. Hierdoor lijkt het alsof ZNF91 en ZNF519 verschillende evolutionaire paden hebben gevolgd, maar met het zeer recente ontstaan van ZNF91 zou het kunnen dat we nog maar een deel van zijn nog voortdurende evolutie hebben gezien. Over een paar miljoen jaar, als SVA elementen niet meer kunnen transponeren, zou het kunnen dat ook ZNF91 wordt gecoöpteerd voor andere functies, net als ZNF519.

Toekomstperspectieven

Een uitdaging die blijft is het verkrijgen van een duidelijk beeld van de genomische doelen van KZNFn in verschillende celtypen. Door het gebruik van transcriptie van epitoom-gelabelde KZNFn kan het zijn dat er nu vals-positieve bindingsplaatsen zijn geïdentificeerd. Een andere vraag die blijft is of ZNF519 al in andere primaten was gecoöpteerd voor genregulatie, of dat het een fenomeen is specifiek voor mensen. Verder zal toekomstig onderzoek zich waarschijnlijk gaan richten op het in kaart brengen van de functie van andere KZNFn, aangezien de rol van veel van deze eiwitten nog onbekend is.

Structureel variabele transponeerbare elementen in klinische genetica

In [hoofdstuk vier](#) laten we het belang zien van het opnemen van structurele variaties in transponeerbare elementen in genoom-brede associatiestudies (GWAS) door structureel variabele TEn en het risico op neurodegeneratieve ziekten met elkaar te verbinden. Dit is waardevol werk, aangezien het ontrafelen van de genetische basis van ziekte tot op heden nog steeds een uitdaging is. Toen we in 2016 met onze studie begonnen, hebben we een arbeidsintensieve aanpak gevolgd om structurele variaties in SVA elementen te bepalen door middel van PCR en gelelektroforese. De komst van genomen gebaseerd op zogenaemde 'long-read sequencing' maakte het voor ons mogelijk om onze bevindingen te bevestigen en een genoom-brede benadering te volgen voor het beoordelen van structurele variatie in TEn.

Onlangs hebben wetenschappers een Guinness World Record gevestigd door een volledig genoom te sequencen in de verbazingwekkende tijd van slechts vijf uur en twee minuten. De ultrasnelle techniek die hierbij is gebruikt is ook efficiënt voor het detecteren van structurele variatie in TEn. Het is nu een kwestie van tijd tot de enorme ontwikkelingen op het gebied van genoomsequencing-technologieën en de verlaagde prijs hiervan de manier waarop GWAS worden uitgevoerd zullen veranderen. De bevindingen gepresenteerd in [hoofdstuk vier](#) benadrukken het belang van het opnemen van een grotere verscheidenheid aan genetische varianten in GWAS. Ik hoop dat dit proefschrift de noodzaak zal helpen te benadrukken om betaalbare technieken te ontwikkelen om structurele varianten in TEn beter en nauwkeuriger in kaart te brengen. Dit zal een cruciale stap zijn om ons begrip van genetische variatie door structureel variabele TEn in een evolutionaire en medische context te verbeteren en dit toe te passen binnen de klinische genetica.

Curriculum Vitae

Publications

Elisabeth J. van Bree*, Rita L.F.P. Guimarães*, Mischa Lundberg, Elena R. Blujdea, Jimi L. Rosenkrantz, Fred T.G. White, Josse Poppinga, Paula Ferrer-Raventós, Anne-Fleur E. Schneider, Isabella Clayton, David Haussler, Marcel J.T. Reinders, Henne Holstege, Adam D. Ewing, Colette Moses, Frank M.J. Jacobs. A hidden layer of structural variation in transposable elements reveals potential genetic modifiers in human disease-risk loci. *Genome research*, **32**(4), 656-670. *Shared first authors.

Nina L. Haring, **Elisabeth J. van Bree**, Whitney S. Jordaan, Judith Roels, Gonzalo Congrains Sotomayor, Tiziana M. Hey, Fred T.G. White, Marc D. Galland, Marten P. Smidt, & Frank M.J. Jacobs (2021). ZNF91 deletion in human embryonic stem cells leads to ectopic activation of SVA retrotransposons and up-regulation of KRAB zinc finger gene clusters. *Genome research*, **31**(4), 551-563.

Grace Farmiloe*, Gerrald A. Lodewijk*, Stijn F. Robben*, **Elisabeth J. van Bree**, & Frank M.J. Jacobs (2020). Widespread correlation of KRAB zinc finger protein binding with brain-developmental gene expression patterns. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, **375**(1795), 20190333. *Shared first authors.

Manuscript in preparation

Grace Farmiloe*, **Elisabeth J. van Bree***, Stijn F. Robben, Lara J. M. Janssen, Lisa Mol, Frank M.J. Jacobs. Adaptive evolution of gene promoters bound by primate-specific KRAB zinc finger proteins. *Shared first authors.

Presentations

- 2019 - Poster presentation: Amsterdam Neuroscience annual meeting (Amsterdam, NL).
- 2017 - Poster presentation: ONWAR-BCRM annual meeting (Zeist, NL).
- 2017 - Poster presentation: Amsterdam Neuroscience annual meeting (Amsterdam, NL).
- 2017 - Oral presentation: Amsterdam Neuroscience annual meeting (Amsterdam, NL).
- 2017 - Poster presentation: Molecular Neurosciences symposium, 2nd prize (Amsterdam, NL).
- 2017 - Poster presentation: SILS Research day (Amsterdam, NL).
- 2017 - Oral presentation: SILS-CNS research day (Amsterdam, NL).

Education and research experience

2016-2022 **PhD student Molecular Neuroscience**
University of Amsterdam, Evolutionary Neurogenomics group. Under supervision of Assoc. Prof. dr. Frank Jacobs (promotor, daily supervisor) and Prof. dr. Marten Smidt (promotor).

2018 Visiting researcher
Translational Research Institute, Mater Research, University of Queensland

2017 Programming for Evolutionary Biology course
Leipzig University

2014-2016 MSc Biomedical Sciences*University of Amsterdam*

2016 Internship (6 months): Mapping the gene-regulatory potential of SVA transposons during human cortical brain development.
Evolutionary Neurogenomics (dr. Frank Jacobs), University of Amsterdam.

2015 Literature thesis: The gut-brain axis in Parkinson's disease.
Van der Heide Lab (dr. Lars van der Heide), University of Amsterdam

2014 Internship (9 months): Genome-wide identification of activity-dependent enhancers and the effect of cell culture on the epigenetic landscape of mouse primary neurons.
The Creyghton group (dr. Menno Creyghton), Hubrecht Institute.

2011-2014 BSc Health and Life Sciences*Vrije Universiteit Amsterdam*

2014 Internship (4 months): The role of SNX4 in neurotransmission.
Secretory vesicle trafficking and recycling (dr. Jan van Weering), Vrije Universiteit Amsterdam

Trainees

Isabella Clayton, MSc student UK. 01/2020 – 06/2020
Where is the missing heritability in GWAS? Could SVAs be the answer?

Lisa Mol, HLO student NL. 09/2019 – 01/2020
The influence of ZNF519 on gene regulation and the analysis of ZNF519 expression.

Cassandra van Tuijn, MSc student NL. 01/2019 – 07/2019
Unravelling the gene-regulatory effect of ZNF519 in the human brain.

Paula Ferrer-Raventós, BSc student ES. 02/2018 – 06/2018
Effect of structural polymorphisms of an SVA on gene regulation and its linkage with Parkinson's disease.

Lara Janssen, MSc student NL. 01/2018 – 07/2018
Unraveling the interplay of MER52 elements and KRAB-zinc finger 519 in the evolution of the primate brain.

Alfredo Huaman, BSc student PE. 09/2017 – 11/2017
Isolation of MER52 elements from hESC DNA.

Josse Poppinga, BSc student NL. 02/2017 – 06/2017
Polymorphic SVAs as hidden gene regulators and new genetic marker in Parkinson's disease.

Anne-Fleur Schneider, BSc student NL 02/2017 – 06/2017
Polymorphic SVAs: hidden contributors to Alzheimer's disease?

Teaching

2019 Teaching assistant

Human Genome Biology & Evolution (1 month)

2018 Teaching assistant, guest lecturer, and practical developer

Human Genome Biology & Evolution (1 month)

2018 Teaching assistant

Molecular Neurobiology 3, BSc course (1 month)

2017 Teaching assistant and guest lecturer

Human Genome Biology & Evolution (1 month)

Acknowledgements

One might think pursuing a PhD is an individualistic activity, with only one name ending up on the front of a thesis. For me it felt nothing like that, because of the amazing people around me supporting me in so many ways. Therefore, this section is dedicated to them, for being there for me at important moments in the process of obtaining my PhD degree.

First of all: **Frank**. During a lecture of the MNS master, I got introduced to your research, and for my second internship I got the chance to personally be involved in all the *'cool and exciting stuff'*. When you were awarded the HFSP grant during that same time, the amazing opportunity arose for me to join your lab as a PhD candidate. With me being spoiled during my internship at the Creyghton group regarding all the personal lab space I had available, you quickly (although a bit hesitantly) gave up your space in the lab, which showed you were committed to making this work. And you kept this commitment throughout the years, even though the hybrid working due to COVID-19 made it a bit more challenging. I'm grateful for the opportunities you gave me, like working with cutting-edge technologies, doing a programming course in Leipzig, visiting a conference in Santa Fe with the whole lab, and joining the lab of Adam Ewing in Brisbane. Also the many students you referred to me for internship projects contributed to my personal growth. Over the years, you managed to put together a great team, and I wish you all the best in supporting, encouraging and inspiring them.

Marten, thank you for being my promotor. It was nice knowing I could always turn to you when (as you would say) *'the shit hits the fan'*. As long as it wasn't any Apple-related stuff of course. Your critical looks and comments during presentations were a bit intimidating at first, but it was merely a sign that you cared about the science done in your lab and the people involved. I appreciate the tireless efforts you put in as director of SILS during most of my PhD, while still making time for a chat during coffee breaks and social events. I'm sure that with the ending of your director role and COVID-19 attenuating you will have even more time for this, and further strengthen the coherence between the MNS groups.

I'd like to thank **the committee** for their time reading and evaluating this thesis.

Then the Jacobs lab, which has expanded greatly during my PhD. At the start there were **Gerrald** and **Nina**. **Gerrald**, thank you for all the things you taught me. It was so nice to be able to come to you with anything. Whether I had a scientific question, needed a place to live, or help with finishing a bottle of whiskey: you were there. **Nina**, you laid the foundations for the culture lab and CRISPR-Cas9 experiments, which has been fundamental for much of the work in this thesis. But just as important was your perseverance throughout your PhD, which has been inspirational and encouraging to me. **Elias**, you joined the lab a few months after me, on the ambitious G4 project, and it's impressive to see that it's coming to an end! Curious where your journey will take you, but I'm sure with your calmness, open-mindedness and positivity that whatever it is, you will succeed! **Diana**, we did our internships together in the Jacobs lab, and I loved that you came back for a PhD project too. The energy, enthusiasm, craziness and *gezelligheid* that you brought to the lab really made it a great place to work. You helped me out a lot over the years, for example by taking over the supervision of Lisa when I was in the hospital and keeping me entertained in

the meantime with all your video updates. And now you will be by my side too during the defence. You are an amazing person and you put so much into your project and the people around you, please never forget yourself in the process! **Grace**, your planning skills (and post-it collection) are impressive, and I think you set a record within the Jacobs lab with finishing your thesis! **Judith**, it was great to reflect on stuff with you, and your suggestions and advice helped me a lot in the final phase of my PhD. **Rita**, my SVA-ally! Thank you for all the help in the last stages of the SV-SVA project, and I love how you (and *Raluca*) are always up to have drinks to celebrate anything: from submitting the paper, to re-submitting the paper and finally getting it published! **Colette**, you brought a lot of knowledge to the lab and your previous experiences were great to put things in perspective. **Sanaz**, you brought some much needed excitement to the office when I was stuck analysing data. I won't forget you were actually considering bringing a goPro to the culture lab to make sure you didn't blackout and mess up. **Fred**, the bioinformatics support we so badly needed! Sad you couldn't stay longer with the lab. **Gonzalo**, thanks for your support with the FACS and taking a lot of tasks out of our hands as lab manager. And finally **Jimi** and **Angelica**, the newest members of the team. We didn't really work together, but I enjoyed the social hangouts when I was wrapping up my thesis.

Over the years, the Jacobs lab was lucky to have a lot of amazing students joining on research projects. Thank you all for your dedication to the projects, but also for adding to the nice atmosphere in the group. A great part of the work in this thesis has been performed with the help of **Josse, Anne-Fleur, Alfredo, Lara, Paula, Cassandra, Lisa**, and **Belle**. Thank you for your hard work, enthusiasm, and perseverance. You brought an extra dimension to my PhD and truly helped me further develop my interpersonal skills. **Raluca** and **Matthijs**, while I didn't personally supervise you, I really appreciate your input for the SVA and ZNF519 projects too and the fun outside of the lab.

The Jacobs lab is part of the **MNS group**, with **Smidt, Hoekman, van der Heide**, and **Mesman** leading the way. Thank you for your valuable input in our work discussions and genuine interest. It was great to be part of a close group that knew how to work hard and play hard. We were always greatly represented as a group at the faculty volleyball tournaments and Christmas parties. I also hold dear memories of the awesome lab outings you organised: the sailing trips to the Dutch islands with never ending BBQs and our visit to the La Chouffe brewery. **Lars** von Oerthel, **Cindy** and **Martijn**, your efforts in running the lab were essential for the work in this thesis. Thank you for all the technical support over the years and of course the *gezelligheid* too. **Cindy**, your support has no limits. Whether it was during the week or on the weekend; if you knew I'd be swamped with lab stuff, you'd offer to help out where possible. You always took care of everyone around you, and I'm happy to see you are now taking care of yourself. **Eddy**, western blot king of the STD lab and fellow MNS master alumnus. I really enjoyed having you as a colleague, making me laugh on so many occasions, but also always ready to listen to my struggles. **Swip**, it was great having you so close in our little corner in the office. Whenever I would run late, there was a good chance you'd still be around finishing up some FOXO stuff. I loved that you made sure that with any opportunity that would arise you'd practise your DJ skills, and I can't wait to see the *Venn* boys again! **Jesse** and **Erik**, the dream team

of *Macrobian Biotech*. It was impressive to see how organised you guys worked together. Jesse, thanks for your genuine interest in- and outside of work and even committing to my little bootcamp initiative! Erik, your drinking games make great nights start off right. **Reinofke, Joost, Noor, Luis, Marc**: the newest additions to the MNS group. With the working-from-home COVID regulations and Luis claiming my desk, I didn't see enough of you! **Willemieke, Ricardo, Iris** and **Erik** van Heesbeen; thanks for being great examples and making it look like doing a PhD was easy. It helped me enjoy most of my PhD carefree, trusting I would make it in the end;)

Our lab also got some behind-the-scenes support from **Laura** and **Aly** who put great effort in making sure things run smoothly within SILS, helping with the registration of new interns, booking rooms, and ensuring we had enough chocolate for everyone's cravings on our sailing trip to Terschelling.

Members (current and past) of the **SILS-CNS groups** and others, including **Sylvie R, Niek, Janssen, Jorine, Pascal, Gideon, Jennifer, Oihane, Maralinde, Kit-Yi, Silvie L, Hui, Eva, Jean, Conrado, Julien, Lianne, Mariel, Matthijs, Tom, Guido, Judith, Roos, Angelica, Koke, Jeroen, Dmitri, Cato, Aile, Daniel, Ruy, Till, Rachid, Anoeska, Katrin, Nika**: it was great to work in a place with so many nice, fun, and supportive people. There was always time for coffee/cake/beers to celebrate successes or reflect on struggles in the lab and beyond, which has been invaluable on this PhD journey. The Christmas lunches that brought everyone together and could last far past dinner time were legendary, and I have many fond memories of the ONWAR, thesis defence parties and late nights at SP.

I also want to thank **Adam** Ewing and the members of his and Geoff Faulkner's labs for their hospitality during my time in Brisbane. **Mischa**, I'm very grateful for our nice collaboration on chapter four, and together with **Patricia** and **Carmen** you made me feel very welcome and at home.

Our field is highly dependent on software for analysing genomic data and without it, it would have been impossible to make the discoveries presented in this thesis. Therefore a thank you also goes out to those creating and freely sharing bioinformatic tools.

My previous supervisors **Jan, Menno** and **Bas**, provided me with an internship position so that I could experience how exciting neuroscience is. Thank you for all the time and energy you put into it; it has been fundamental for my scientific career.

Lola our friendship started off at the CNRC and ever since you've always been there for me, listening to the failed experiments, celebrating the successes, and not entirely unimportant: making sure I wouldn't just eat nachos with cheese and get some cuddle time with *Tommie*. I'm grateful that even though I'm 'not as cute as I look' as you would sometimes introduce me, you have stuck around for all these years and will be by my side during the defence! **Alessandro** I'm so happy you and *Lola* found each other. You are such a nice person and I really appreciate your genuine interest. You make our dinners together better, and that is not only because of your amazing cocktail-making skills!

MNS'ers: **Natascha, Dewi, Ramona, Lotte, Annemiek**. I still remember *LvdH* saying that your master is where you make friends for life. I found it hard to believe that, with only three months of courses, that was likely to happen, but eight years later it's safe to say that he was right. You were there through the ups and downs, providing support I never even knew I needed (and knowing me, surely wouldn't have managed to ask for). Thank you for the walks, teas, and dinners where there was always room for my PhD-related struggles. Your genuine interest and sympathy is unmatched and something I hold very dear, and it's so nice to know I can always count on you.

Anna and *Mowgli*, the proverb says '*beter een goede buur dan een verre vriend*', but I was lucky enough to find both in you!

Another key to making it through my PhD was exercising with wonderful people. The early years were filled with bootcamp or playing squash with *Nina/Heesbeen/vdHeide*. But as time went by I discovered that kickboxing with **Sterre, Fallon, Vanessa, Natalie, Henry** and **Haitam** during one of **Stef's** classes was a great after-work outlet. And when the gyms were closed, I could still count on you, **Sterre**, to get me through the winter. Luckily I was more successful with knockouts in the lab than kickboxing. A shout-out also goes to the members and board of the **Amsterdam Beach Club**. There are too many to write down, but please know that sharing some time in the sand with you was what I needed to clear my head and recharge for another day of writing my thesis.

En dan als laatste, mijn ouders, **Niek & Gera**, en m'n zus **Marieke**. Jullie steun, begrip en vertrouwen betekent ontzettend veel voor mij en heeft mij door m'n PhD geholpen. Waar ik de afgelopen jaren druk was met m'n onderzoek of thesis, waren jullie druk met mij. Bij mijn vele verhuizingen kon ik altijd op jullie rekenen. Ook nadat ik jullie verzekerde ergens 'zeker tot het eind van m'n PhD' te blijven wonen, stonden jullie 2,5 maand later toch weer klaar voor de volgende verhuizing. Mam, zeker in het laatste jaar had je soms misschien graag om de hoek willen wonen om me vaker te ondersteunen op de momenten dat koken of de was doen even niet mijn prioriteit had, maar de mini vakanties in Barneveld waren heerlijk! Het afronden van mijn thesis heeft aardig wat tijd gekost, maar ik voelde me door jullie gesteund om hier ook de tijd voor te nemen die ik nodig had!

About the author

Elise (Elisabeth Johanna) van Bree was born on January 20, 1992 in Amersfoort, the Netherlands. She grew up in Barneveld, a village in the centre of the Netherlands most known for poultry farming and trading, and the strong Protestant community. In 2010, she graduated from the Johannes Fontanus College in Barneveld and took a gap year to figure out her next big step in life. With her main interest being human biology, she decided to study Health and Life Sciences at the Vrije Universiteit Amsterdam with a major in Biomedical Sciences. She took a minor in Biomolecular and Neurosciences and continued to study the brain during an internship in the lab of dr. Jan van Weering at the Center for Neurogenomics and Cognitive Research. There, she focused on the involvement of Sorting Nexin 4 in neurotransmission, which further sparked her interest in the brain and cell culture.

She obtained her bachelor's degree in 2014 and continued to study the brain in the master's programme Molecular Neurosciences of the Biomedical Sciences master at the University of Amsterdam. She performed research in the lab of dr. Menno Creyghton at the Hubrecht Institute under the supervision of Bas Castelijnns. There, she was responsible for culturing primary mouse cortical neurons and analysed the effect that cell culture has on the epigenetic landscape of these neurons. She also aimed to identify activity-dependent enhancers in mouse cortical neurons. Her literature thesis focusing on the role of the gut-brain axis in Parkinson's disease was supervised by dr. Lars van der Heide. A second research project for her master's programme was performed in the lab of dr. Frank Jacobs at the Swammerdam Institute for Life Sciences, where she got the chance to culture 3D mini-brains and study the gene-regulatory potential of SVA retrotransposons during human brain development.

Soon after her last internship, she could continue her research in the lab of dr. Frank Jacobs as a PhD candidate. During her PhD project, she followed a 3-week course at the University of Leipzig supervised by prof. dr. Katja Nowick to gain experience with programming for evolutionary biology. In 2018, she visited the lab of dr. Adam Ewing at the University of Queensland in Brisbane (Australia) to further develop these skills with the help of Mischa Lundberg. In that same year, she travelled to Santa Fe (New Mexico) to visit the Mobile Genetic Elements and Genome Plasticity Keystone meeting together with her colleagues of the Evolutionary Neurogenomics group. This was a great opportunity to meet researchers with an interest in the same niche. The PhD research of Elise was performed with the help of many students, of which she directly supervised eight during her project. She also participated in teaching activities for the bachelor's course Molecular Neurobiology 3, and the master's course Human Genome Biology & Evolution.

In June 2022, Elise started working in the Translational Gastrointestinal Oncology group at the Netherlands Cancer Institute, to continue studying structural variations and assess the functional consequences of large genomic alterations found in colorectal tumors.