

University of Groningen

The biology of human hematopoietic stem and progenitor cells in acute myeloid leukemia, aging and autologous transplantation

Woolthuis, Carolien Marthe

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2013

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Woolthuis, C. M. (2013). *The biology of human hematopoietic stem and progenitor cells in acute myeloid leukemia, aging and autologous transplantation*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

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

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Dankwoord Acknowledgements

Wetenschap is prachtig en het afronden van dit proefschrift zie ik dan ook niet als een afsluiting, maar liever als het begin van een veel langer wetenschappelijk avontuur. Ik heb de laatste jaren ontzettend genoten van het onderzoek en alles wat daar bij komt kijken. De nieuwsgierigheid, kritische blik en het gezonde relativiseringsvermogen van veel onderzoekers vormen een zeer welkome toevoeging aan de klinische wereld. In de afgelopen jaren hebben veel mensen bijgedragen aan de studies die staan beschreven in dit proefschrift en aan de leuke tijd die ik heb gehad.

Graag wil ik als eerste alle patiënten en vrijwilligers bedanken die beenmerg hebben afgestaan voor de onderzoeken die in dit proefschrift staan beschreven. Zonder alle gezonde vrijwilligers die geheel belangeloos een beenmergpunctie hebben ondergaan, hadden we dit onderzoek niet kunnen doen. Jullie bijdrage wordt zeer gewaardeerd!

Zonder de goede begeleiding van mijn co-promotor dr. Gerwin Huls en promotores Prof.dr. Edo Vellenga en Prof.dr. Jan Jacob Schuringa was dit proefschrift er niet geweest.

Beste Gerwin, mijn wetenschappelijke avontuur is bij jou begonnen. Ik weet nog goed dat we elkaar de eerste keer spraken en dat ik het toen niet zag zitten om labonderzoek te gaan doen. Dat leek me niet geschikt voor een student geneeskunde. Jij zei meteen dat ik eerst maar eens een tijdje op het lab mee moest lopen, dan "zou ik vanzelf wel merken hoe leuk het basale onderzoek is". Wat een geluk dat jij daar zo over dacht. Je hebt helemaal gelijk gekregen. Het labonderzoek was (en is) ontzettend leuk! Ik waardeer het zeer dat ik in de daarop volgende jaren elk moment bij jou terecht kon voor adviezen en discussies over de resultaten. Bovendien was er ook altijd ruimte om andere (minder wetenschappelijke) zaken te bespreken. Deze gesprekken (vaak aan het einde van de dag) zal ik niet vergeten. Bedankt voor je betrokkenheid, enthousiasme en steun! Ik vind het jammer dat we elkaar nu minder vaak spreken, maar hoop dat we desondanks in de toekomst nog veel zullen samenwerken.

Beste Edo, uw onuitputtelijke literatuurkennis en doelgerichtheid zijn een voorbeeld voor me en het is prettig om te weten dat er iemand is die de grote lijnen bewaakt. U kunt als geen ander de zaken ordenen en zorgen voor de juiste focus, wat soms belangrijk was als ik weer eens met veel projecten tegelijk bezig was. Aan de andere kant was u nauw betrokken bij de experimenten en was er altijd de ruimte om iets te bespreken. Ik waardeer het zeer dat ik de ruimte en mogelijkheden heb gekregen om me te ontwikkelen. De manier waarop u het klinische werk met onderzoek kunt combineren is bewonderenswaardig en ik vond het zeer leerzaam om tijdens mijn onderzoeksperiode zo nu en dan op de poli mee te lopen. In de komende tijd zullen we nog veel vaker samenwerken. Ook de klinische hematologie is een prachtig vak.

Beste JJ, van jou heb ik ontzettend veel geleerd over de basale hematologie en moleculaire biologie. Ik waardeer het zeer dat je altijd tijd hebt om experimenten te bespreken en resultaten te

bediscussiëren. Na een kleine tegenslag maakt een gesprek met jou me altijd meteen weer enthousiast. Jouw betrokkenheid bij de projecten is van grote waarde geweest. Het betekent veel voor me dat je mij als 'arts-achtige' hebt laten kennismaken met echte wetenschap, bedankt voor je vertrouwen. Je ongeëvenaarde enthousiasme is voor mij een grote inspiratiebron. Ik hoop dan ook dat we in de toekomst nog veel zullen samenwerken. In dit dankwoord kan ik de niet-wetenschappelijke momenten niet onvermeld laten. Ik kijk met veel plezier terug op de congresbezoeken (Sea World is zo gek nog niet, een auto huren daarentegen...) en de gesprekken bij een glas whisky, waarvan ik hoop dat er nog vele zullen volgen! Bovendien wil ik je bedanken voor je betrokkenheid bij mijn toekomstplannen en je inzet voor mijn tijd in Londen.

De leden van de leescommissie wil ik graag bedanken voor het beoordelen van mijn proefschrift.

Dr. D. Bonnet, dear Dominique, it is a great honour for me that you were willing to participate in the reading committee for my thesis and that you are coming over to Groningen to be part of the committee at the defence. Thank you very much for giving me the opportunity to be part of your lab for several months. You made me familiar with performing and analyzing mouse experiments, which has been of great value. I admire your scientific commitment and really appreciate your support. I would also like to thank all other members from the HSCL for the great time I had in London. You all made me feel very welcome and I appreciate your efforts in sharing your expertise. Thank you so much!

De Junior Scientific Masterclass wil ik bedanken voor de mogelijkheid dit promotietraject naast mijn co-schappen te doen. Daarnaast wil ik de leden van de programmagroep ook bedanken voor het leerzame jaar in hun midden. Prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans, beste Hanneke, bedankt voor de betrokkenheid bij mijn onderzoek en opleiding.

Mede dankzij het Ubbo Emmius Fonds hebben we de genexpressie studie naar veroudering kunnen doen. Het Tekke Huizinga Fonds wil ik graag bedanken voor de mogelijkheden die zij geboden hebben voor mijn stage naar Londen.

Prof. dr. G. de Haan, beste Gerald, bedankt voor je interesse in mijn werk en de mogelijkheid samen een review te schrijven. Prof. dr. P.M. Kluin, beste Philip, bedankt voor de prettige samenwerking. Ik waardeer uw betrokkenheid zeer. Dr. J.T.M. de Wolf, beste Joost, bedankt voor je belangstelling en de hulp bij de studies. Ik waardeer het ook zeer dat ik voor de beenmergen altijd bij je terecht kon. Dr. A.B. Mulder, beste André, en dr. E. van den Berg-de Rooter, beste Eva, ook jullie ontzettend bedankt voor jullie bijdragen aan dit proefschrift! De nog niet genoemde stafleden hematologie wil ik bedanken voor hun belangstelling en begeleiding in de kliniek. Tevens wil ik bij deze de nog niet genoemde medeauteurs bedanken voor hun bijdrage.

Vele mensen hebben de studies in dit proefschrift gefaciliteerd, wat ik zeer op prijs stel. Jenne Kits, bedankt voor je hulp bij alle beenmergpuncties en je oprechte interesse! Henriëtte Klooster, Miriam Gelderloos, Anouschka Biswana, Tite Reker en Sylvia Haan bedankt voor jullie medewerking bij de transplantatiestudies.

Sylvia Koster en Else van den Engel wil ik graag bedanken voor de secretariële ondersteuning. Bovendien is het altijd leuk om even een praatje bij jullie te maken!

De onvergetelijke tijd op het lab van de Experimentele Hematologie heb ik vooral te danken aan alle leuke collega's waar ik de afgelopen jaren mee samen heb mogen werken. Lieve allemaal, jullie betekenen veel voor me en als ik jullie allemaal persoonlijk mijn dank zou willen uitspreken, zou dit dankwoord de helft van het proefschrift beslaan. Toch wil ik graag een aantal mensen uitgebreider noemen. Allereerst Marcel, jij hebt mij geïntroduceerd in de wonderlijke wereld van het labonderzoek. Je eeuwige geduld als ik weer eens iets verkeerd had begrepen en de proeven daardoor in het honderd liepen, ben ik niet vergeten. Gelukkig konden we er meestal hard om lachen. Ik hoop dat je er bij kunt zijn tijdens mijn verdediging, bedankt voor alles! Ook Djoke heeft veel bijgedragen aan dit proefschrift door mij de kneepjes van het kweken van de leukemische cellen bij te brengen, waarvoor veel dank! Sandra Olthof, een groot deel van hoofdstuk 7 is jouw verdienste! Ook andere oud-collega's Annelies, Ingrid, Monika, Szabolcs, Karen (bedankt voor alle gezellige jaren!), Nel, Sarah (I will definitely come visit you in the UK!), Lina, Sandra R, Susan, bedankt! Burcu, it was a pleasure working with you, good luck with your PhD! Metta, erg leuk dat we een tijdje samen in de UK zaten. Rikst Nynke, ook jij hebt veel experimenten gedaan voor dit proefschrift, bedankt! Niccolò, Francesco, Marco, Antonella, grazie di tutto! Fiona, Jenny, Pallavi, many thanks! Carin, Hendrik, Lieke en Henny, leuk dat jullie op het lab zijn gekomen! En natuurlijk niet te vergeten, mijn kamergenoten. Marta, misschien zien we elkaar wel weer terug in de kliniek! Matthieu, met jouw rotzooi naast me viel die van mij gelukkig niet zo op... Bedankt voor de gezelligheid! Vincent en Hein, op wetenschappelijk vlak leer ik ontzettend veel van jullie. Vincent, heb ik toch maar mooi een constructje gekloneerd, wie had dat gedacht! Volledig jouw verdienste. Zeker niet minder waard waren alle goede gesprekken en jullie adviezen op iets minder wetenschappelijk vlak. Ik mis jullie heerlijk relaterende 'nare opmerkingen' vanuit de hoek van de kamer richting mijn persoontje, het liefst elkaar aanvullend. Daarom hoog tijd voor een biertje! Hein, ook de congresbezoeken houden we er wat mij betreft in! Marjan, bedankt voor al je hulp en je betrokkenheid bij het lab. Patrick, zowel op het lab als daarbuiten is het altijd gezellig. Ook de stapavondjes zijn altijd zeer vermakelijk, ik stel wel voor dat je mij de volgende keer gewoon zelf thuisbrengt... Jeanet, altijd leuk! Bedankt voor al je werk! Tot slot van dit rijtje, Bart-Jan, jij hebt me op vele momenten uit de brand geholpen, zo ook nu weer met dit proefschrift. Ik hoop dat je weet hoezeer ik dat waardeer. Bedankt ook voor alle waardevolle gesprekken en steun! Het betekent veel voor me.

Lieve Annet, ontzettend leuk dat jij mijn paranimf bent! Jij hebt een grote bijdrage geleverd aan veel van de studies in dit proefschrift. Bovendien kan ik bij jou altijd mijn verhaal kwijt en terecht voor adviezen op alle vlakken. Ik waardeer dat enorm!

Ook de collega's van de kinderoncologie wil ik graag bedanken voor de leuke tijd! Frank, Tiny, Berber, Kim, Erik, Arja, Alida, Naomi, Harm-Jan en Sander. Henk-Marijn, bedankt voor de leuke samenwerking!

De maandagochtendbesprekingen samen met de Stamcelbiologie heb ik altijd als leerzaam ervaren. De collega's van de Stamcelbiologie, Medische Oncologie en Gynaecologische Oncologie wil ik graag bedanken voor de bereidheid expertise te delen en de gezelligheid op het lab (en daarbuiten!) en tijdens onze gezamenlijke labactiviteiten. Ook jullie hebben bijgedragen aan mijn leuke onderzoekstijd! Hetty en Coby in het bijzonder bedankt.

Ook de mensen van de feestcommissie bedankt! Gelukkig hoefden we niets te doen, Arne had het immers allemaal al geregeld.

Voor alle experimenten was ik zeer regelmatig te vinden op het flowcytometrielab. Geert, Henk en Roelof Jan, bedankt voor al jullie hulp! Ik waardeer het zeer dat ik vaak toch nog even aan het einde van de dag een beenmerg mocht komen sorteren. Bedankt ook voor alle leuke praatjes tijdens het sorteren. Henk, onze gesprekken waren vaak bijzonder en je hebt een aardig kijkje in mijn leven gekregen, ik zal dat niet vergeten.

Natuurlijk was er meer dan onderzoek de afgelopen jaren.

Lieve (oud-)teamgenootjes en trainers van PK13, jullie zijn top! De hockeywedstrijden, derde helften, feestjes, teamuitjes etc. vormen een welkome afwisseling op het vaak harde werken. Ik heb het ontzettend naar m'n zin met jullie, bedankt daarvoor!

Mijn co-schappen in Leeuwarden waren behalve leerzaam ook erg leuk, mede dankzij o.a. Janyte, Sietske, Karin, Pieter en David. Ook mede-MD/PhD'ers Jan en Kirill bedankt, hoewel ik voor mijn gezondheid wellicht beter bij jullie uit de buurt kan blijven... Janyte, ontzettend leuk dat jij de omslag voor dit proefschrift hebt ontworpen, ook nog in zeer korte tijd. Ik vind het erg mooi geworden, super bedankt! Germ Anne, bedankt voor je belangstelling en steun, op jou kan ik bouwen. Marije, jouw nuchtere kijk op het leven werkt altijd zeer verhelderend, bedankt ook voor alle hilariteit.

Lieve Nienke, wij kennen elkaar al bijna ons hele leven en dat vind ik erg bijzonder. Ik vertel dat ook vaak vol trots aan iedereen die het horen wil. Ontzettend leuk dat we elkaar nog zoveel zien. Bedankt voor je interesse in mijn promotietraject. Bij jou kan ik altijd terecht. Frank, jij hebt de gave om in

tijden van stress alles op een goede manier te relativeren. Ik waardeer dat zeer, bedankt ook voor alle leuke discussies. Door jou weet ik heel goed dat er meer is dan geneeskunde.

Lieve Mariska, vanaf het allereerste moment van de geneeskundestudie hebben wij samen opgetrokken en hetzelfde traject gevolgd. Samen met jou waren de tutorgroepen een stuk leuker. Bovendien voelde ik me dankzij jou en je familie al heel snel thuis in Groningen. Ik kijk met veel plezier terug op alles wat we samen hebben gedaan en meegemaakt en hoop dat er nog veel ervaringen zullen volgen! Ik verheug me op jouw verdediging. Lieve Marloes, ook jij zit al jaren in hetzelfde studie- en onderzoeksschuitje. Het delen van de ervaringen doet me altijd weer goed. Bovendien waardeer ik onze kroegsessies zeer (om ook alle andere levenservaringen uitgebreid te bespreken), laten we die er vooral in houden! Ik kijk ook uit naar jouw promotie.

Lieve Anne, wat fijn dat jij mijn paranimf bent. Van iedereen heb jij denk ik de meeste proefschriftfrustraties te verduren gekregen. Terecht heb je me er het laatste jaar meerdere malen op gewezen dat het toch echt tijd werd om het af te schrijven. Nu is het dan zover! Ik waardeer het zeer dat ik bij jou altijd terecht kan, voor alles. Bedankt voor je steun in lastige tijden, maar ook je interesse en adviezen voor de meer alledaagse zaken. Onze sessies van inspanning gecombineerd met ontspanning werken altijd heerlijk relativerend (misschien moet ik zeggen therapeutisch) en waardeer ik enorm. Ik vind het dan ook ontzettend leuk dat jij tijdens de verdediging naast me staat!

Ook mijn broers wil ik graag bedanken voor hun steun. Lieve Michiel, vele avonden plofte ik na een lange dag op het lab bij jou op de bank om bij te komen en bij jou te eten. Dat was altijd fijn! Het is goed om te weten dat veel problemen zeer relatief zijn. Lieve Rutger, ondanks dat wij in veel opzichten verschillen, weet ik dat ik altijd op jouw steun kan rekenen. Ik vind het heel leuk dat jij nu ook gaat promoveren!

Lieve mama en papa, waar zou ik zijn zonder jullie. Ik vind het ontzettend fijn dat ik bij jullie altijd en voor alles terecht kan. Lieve mama, je bent geweldig en ik waardeer het zeer dat je altijd voor me klaar staat. Ik weet zeker dat oma ontzettend trots op ons allemaal zou zijn! Lieve papa, het stelt me gerust dat ik in veel opzichten op jou lijk. Bedankt voor jullie onvoorwaardelijke vertrouwen, steun en liefde! Ik hou ontzettend veel van jullie en had me geen betere ouders kunnen wensen.

Tot slot, de meest gelezen maar ook meest beruchte laatste alinea van het dankwoord, waar in dit geval de afgelopen jaren veel over is meegedacht en gespeculeerd. Wie weet...

Carolien



Curriculum Vitae

Carolien Marthe Woolthuis werd geboren op 20 april 1986 te Groningen. In Sneek volgde zij het basisonderwijs en in 2004 slaagde zij aan het Gymnasium van de RSG Magister Alvinus te Sneek. In hetzelfde jaar begon zij met de studie Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. Tijdens de studie was zij gedurende drie jaar actief in de Jaarvertegenwoordiging. Bovendien werd haar interesse voor wetenschappelijk onderzoek al snel gewekt door het programma van de Junior Scientific Masterclass (JSM) en volgde zij in dat kader een aantal extracurriculaire cursussen. Na deelname aan de JSM cursusweek op Schiermonnikoog in de zomer van 2006 en een keuzeproject bij de afdeling Hematologie, raakte zij enthousiast over dit vakgebied en startte zij haar onderzoek op het lab van de Experimentele Hematologie onder begeleiding van Dr. Gerwin Huls, Prof. Edo Vellenga en Prof. Jan Jacob Schuringa. Na een JSM proefproject en een wetenschappelijke stage, startte zij in 2009 met een MD/PhD-traject. Na één jaar fulltime onderzoek, volgde Carolien haar junior co-schappen in het Lucas ziekenhuis in Winschoten en het UMCG. Deze co-schappen werden gevolgd door twee jaar fulltime onderzoek bij de Experimentele Hematologie. Aansluitend deed zij gedurende zes maanden onderzoek in het Haematopoietic Stem Cell Laboratory aan het Cancer Research UK London Research Institute onder leiding van Prof. Dominique Bonnet te Londen. Naast haar co-schappen en onderzoek was Carolien gedurende vier jaar docent tutor van eerste- tot derdejaars studenten Geneeskunde aan de Faculteit der Medische Wetenschappen. Bovendien nam zij een jaar lang zitting als studentlid in de JSM Programmagroep. Haar senior co-schappen liep zij in het Medisch Centrum Leeuwarden. Op dit moment loopt zij haar keuze co-schap op de afdeling Hematologie van het UMCG. Naar verwachting mag zij in september 2013 haar artsenbul in ontvangst nemen.

List of publications

Woolthuis CM, Mariani N, Verkaik-Schakel RN, Brouwers-Vos AZ, Schuringa JJ, Vellenga E, de Wolf JTM, Huls G. Aging impairs the long-term hematopoietic regeneration after autologous stem cell transplantation. *In progress*.

Woolthuis CM, Brouwers-Vos AZ, Huls G, de Wolf JTM, Jan Jacob Schuringa JJ, Vellenga E. Loss of stem cell quiescence and impaired stem cell function of CD34⁺/CD38^{low} cells one year following autologous stem cell transplantation. *Submitted*.

Woolthuis CM, Mulder AB, Verkaik-Schakel RN, Rosati S, Diepstra A, van den Berg E, Schuringa JJ, Vellenga E, Kluin PM, Huls G. Nucleophosmin analysis in acute myeloid leukemias from a single center: discordances between immunohistochemistry on formalin fixed biopsies and molecular mutation analysis. *Submitted*.

Horton SJ, Jaques J, Woolthuis CM, van Dijk J, Mesuraca M, Huls G, Morrone G, Vellenga E, Schuringa JJ. MLL-AF9-mediated immortalization of human hematopoietic cells along different lineages changes during ontogeny. *Leukemia* 2013.

Woolthuis CM, Han L, Verkaik-Schakel RN, van Gosliga D, Kluin PM, Vellenga E, Schuringa JJ, Huls G. Downregulation of MEIS1 impairs long-term expansion of CD34⁺ NPM1-mutated acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2012;26:848-53.

de Jonge HJ*, Woolthuis CM*, Vos AZ, Mulder A, van den Berg E, Kluin PM, van der Weide K, de Bont ES, Huls G, Vellenga E, Schuringa JJ. Gene expression profiling in the leukemic stem cell-enriched CD34⁺ fraction identifies target genes that predict prognosis in normal karyotype AML. *Leukemia* 2011;25:1825-33.

Woolthuis CM, de Haan G, Huls G. Aging of hematopoietic stem cells: Intrinsic changes or micro-environmental effects? *Curr Opin Immunol* 2011;23:512-7. Review

Woolthuis CM*, Agool A*, Olthof S, Slart RH, Huls G, Smid WM, Schuringa JJ, Vellenga E. Auto-SCT induces a phenotypic shift from CMP to GMP progenitors, reduces clonogenic potential and enhances in vitro and in vivo cycling activity defined by (18)F-FLT PET scanning. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:110-5.

de Jonge HJ, Woolthuis CM, de Bont ES, Huls G. Paradoxical down-regulation of p16 mRNA with advancing age in acute myeloid leukemia. *Aging (Albany NY)* 2009;1:949-53.

de Jonge HJ, de Bont ES, Valk PJ, Schuringa JJ, Kies M, Woolthuis CM, Delwel R, Veeger NJ, Vellenga E, Löwenberg B, Huls G. AML at older age: age-related gene expression profiles reveal a paradoxical down-regulation of p16INK4A mRNA with prognostic significance. *Blood* 2009;114:2869-77.

* These authors contributed equally.

