

University of Groningen

## A proteomic approach for leukemia epigenetics research

van Dijk, Anneke Dirkje

DOI:  
[10.33612/diss.183763111](https://doi.org/10.33612/diss.183763111)

**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:*  
2021

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

*Citation for published version (APA):*  
van Dijk, A. D. (2021). *A proteomic approach for leukemia epigenetics research: target identification, prognostication and therapeutic guidance*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.183763111>

### 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.

# CHAPTER 10

---

**APPENDICES; WORDS OF THANKS, LIST OF  
PUBLICATIONS & INFORMATION ABOUT  
THE AUTHOR**



## Words of thanks

This thesis would not have been possible without the time and support of many people who were involved in this project the past few years. I am very grateful for all of you and although it is truly impossible to put that into words, I'll try.

First, I would like to thank all hundreds of patients from the MD Anderson Cancer Center, patients and their parents from the Texas Children's Hospital and from all the other hospitals throughout the world who agreed to participate in one of the presented research projects while diagnosed with this terrible disease. This PhD would not have been there without your consent.

Prof. dr. E.S.J.M. de Bont, beste Eveline, 6 jaar geleden stapte ik wat onzeker en zoekende voor de eerste keer jouw kantoor binnen. Ik had gelezen over het MD/PhD traject en dit maakte mij nieuwsgierig. Ik wil je dan ook ten eerste bedanken voor de kans die je mij hebt gegeven om mij verder te ontwikkelen op wetenschappelijk vlak en uiteindelijk de mogelijkheid om een promotieonderzoek in de vorm van een MD/PhD traject te doen. A journey of a thousand miles begins with a single step. Dankjewel dat jij mij hebt geholpen om deze eerste stap te zetten. Ook wil ik je bedanken voor je scherpe vragen en wijze adviezen waarbij je mij leert om altijd een stap vooruit te denken. Door de jaren heen heb je mij vervolgens altijd de ruimte en steun gegeven die op dat moment nodig was, zowel zakelijk als persoonlijk, ontzettend veel dank daarvoor.

Prof. S.M. Kornblau, dear Steve, in the first place, thank you for making this PhD possible. I am very thankful for all your time and support during the uncountable number of Skype meetings when in the Netherlands, meetings and dinners during ASH, and during my time in Houston. Also, thank you for always challenging me; from writing another paper in a short time to biking 100 miles in the Houston heat on Century Thursdays. You have been a great mentor for giving me endless opportunities to publish while also letting me bike on sunny weekdays with the Space City Cycling Club (so I could spend rainy weekends in the lab). You taught me a lot about leukemia, creating and reviewing manuscripts and the power of using metaphors. Thank you for everything and I hope we can keep working on projects together after this PhD.

Prof. dr. G. de Haan, beste Gerald, halverwege het traject werd jij als promotor erbij gevraagd om de connectie met Groningen te versterken. Dank voor jouw bereidheid hiervoor en het direct (mee)denken in mogelijkheden. Uiteindelijk hebben wij elkaar

door de pandemie weinig gesproken en is de situatie nu zoals hij is. Ik had graag meer willen leren van de kennis en kunde van jouw lab, desondanks waardeer ik het dat deze constructie tot een goed einde is gebracht mede dankzij jouw hulp.

Dr. S.W.M. Bruggeman, beste Sophia, ik wil je heel erg bedanken voor de begeleiding vanuit Groningen de afgelopen jaren. Nadat lab KION verhuisde heb jij mij (en Fieke) opgevangen en begeleid ondanks dat je dit niet had hoeven doen, dankjewel dat je dit toch hebt gedaan en mij met van alles hebt geholpen; van praktische tot inhoudelijke zaken. Ik heb onze meetings als erg waardevol ervaren en heb veel van je kunnen leren.

Dr. T.H. Horton, dear Terzah, thank you for your time the last few years. We didn't know each other that well but either way you picked me up from the airport in Houston on a super busy clinical day and even helped me doing groceries. I found that really special! Since then, you taught me a lot about clinical trials, pediatric oncology and about writing manuscripts. It was always fun to work with you in your lab at Texas Children's or to have lunch together with Steve and hear the funny comparisons between children and adult care. Thanks for your great advices, manuscript revisions and asking such good critical questions. I really hope we see each other again one day!

I also would like to thank the assessment committee for reading this PhD thesis; Prof. dr. van Vught, Prof. dr. Kaspers and Prof. dr. Garcia-Manera.

Dear lab KION, Harm-Jan, Frank, Hasan, Walderik, Inna, Marlinde, Irena and Tiny, six years ago you taught me all the basics about leukemia research. Thank so much for welcoming me and creating that safe space for me to learn and grow. In het bijzonder, lieve Marlinde, dank voor alle gezelligheid de afgelopen jaren. Ik weet dat ik jou altijd kan bellen voor spontane acties ☺

Dr. D.C.J. Spierings, beste Diana (en de sequencing facility), hartelijk dank voor het "opvangen" van mij in ERIBA en het helpen uitvoeren van het ATAC-seq protocol! Ik heb veel van jullie in deze maanden geleerd.

Also many thanks to the Leukemia Sample Bank ("LSB") from the MD Anderson Cancer Center, Stefan, Robin, Estaban and Endurance, thanks for all the help with the experiments, the fun times in the lab, but also in the weekends. You made me feel like home in Houston!

Dear Yihua, thank you for your hard work. The amount of work you put into creating RPPAs is incredible and this thesis would not have been there without you.

I also want to acknowledge the help and work of Dr. Peter R. Ruvolo – who is unfortunately not among us anymore. During my time in Houston, he has been a great teacher and helped me in the lab on a daily basis. His knowledge about molecular biology, protein signaling pathways and wet lab experiments was remarkable and he taught me the very important message “to never assume a thing”. He will always be missed.

Ook ben ik enorm dankbaar voor de fijne tijd coschappen in het Isala in Zwolle. Zonder verwachtingen begon ik deze tijd en een jaar later had ik er een vriendinnenclub bij. Ik kijk met veel liefde en dankbaarheid terug op de vele koffies, gezellige borrels en feestjes en niet te vergeten ons wintersport tripje naar Risoul. In het bijzonder, lieve Lisa, Cathelijne en Evelien, dank voor jullie interesse en steun tijdens mijn onderzoeksjaren en jullie luisterend oor. Wat is het fijn om collega’s waardevolle vriendinnen te kunnen noemen. Jullie zijn fantastische dokters en ik kan niet wachten op de vele gezellige momenten die nog gaan komen. En lieve Evelien, Eef, wie had kunnen denken dat een halfuurtje samen een rondleiding geven aan nieuwe coassistenten kon leiden tot zo’n dierbare vriendschap. Er zijn sinds die dag te veel fijne momenten geweest om hier te noemen, maar onze tijd samen in Mozambique mag niet ontbreken. Wat heb ik veel van jou geleerd. Je doorzettingsvermogen, oog voor detail en practical mind. Je bent een prachtige, goede psychiater in wording en vind het super bijzonder dat jij mijn paranimf bent vandaag. Love you!

Lieve Rosanne, het duurde niet lang nadat jij mij bijles gaf in economie dat we een bijzondere band kregen. Economie is het nooit geworden, maar jij geloofde in mijn kunnen voordat ik het zelf deed en hebt mij gemotiveerd om doelgericht mijn dromen achterna te gaan, waarvan deze PhD verdedigen er eentje is. Jij leerde mij om mijn vele losse gedachten te verbinden. Onze vriendschap is mij erg dierbaar en ik hoop dat we nog vaak onze harten mogen luchten bij elkaar.

M’n allerliefste dispuutsvriendinnetjes, Hilda (Heyd), Hilda (Babs), Hanna, wat hebben we al veel meegemaakt met elkaar, eerst in Groningen en nu in Utrecht. Dank dat ik jullie eelust keer op keer mag verpesten met medische verhalen en altijd mijn hart mag luchten over m’n PhD en jullie nog steeds voor me klaar blijven staan. Op nog vele koffies, wandelingen, borrels, zwem- en shopsessies. Ik hou van jullie.

Lieve Fieke, zonder jou was dit proefschrift er niet geweest. We leerde elkaar een aantal jaar geleden kennen als studenten bij lab KION en sindsdien is er geen week voorbij gegaan dat we niet praten over ons onderzoek, onze grote dromen, maar ook de kleine

alledaagse dingen. Ontelbare koffies in het UMCG en het PMC, borrels, wandelingen, hardloop- en fietssessies kwamen en gingen. Jij leerde mij om niet bang te zijn je dromen achterna te gaan, dat liet je wel zien door in je eentje naar Houston te gaan waardoor ik het later ook wel aandurfde! In het werk zijn we een goede aanvulling voor elkaar en samen maakten we mooie publicaties. Ik ben super trots op je, hoe hard je werkt en je liefde voor de wetenschap. Je wordt een super goede internist en ik kan niet wachten om je te komen opzoeken daar in Dallas!

Lieve opa en oma, dankjewel voor de liefde, interesse en waardering die jullie geven in alles wat ik doe. Ik ben erg trots dat ik jullie mijn opa en oma noemen mag.

My dear Harry, thanks so much for being so loving, caring and supportive. You teach me to always see the good in every situation and person. I feel so lucky with you by my side and I can't wait to make many more memories together. Jag älskar dig så mycket!

Last but not least, lieve familie, het lijkt soms zo vanzelfsprekend, maar ik weet dat ik het enorm heb getroffen met jullie om mij heen. Liefste brussen, lieve Dammis, ik zal altijd tegen jou op blijven kijken, dank voor je eindeloze interesse in m'n onderzoek. Lieve Ilse, dank voor de vele fijne, gezellige momenten en de positiviteit die je altijd met je meebrengt. Dammis heeft het getroffen met jou! Lieve Jelle, jij weet mij keer op keer te verbazen met de kennis die jij bezit. Ik geniet altijd erg van onze wandelingen door Utrecht of Amsterdam en dat we overal over kunnen praten. Ik ben trots op je! Lieve Eva, sis, jij laat iedereen om je heen stralen en ik vind het heel mooi en bijzonder dat je vandaag mijn paranime wilt zijn. Jij bent een voorbeeld voor mij in hoe je zo dicht bij jezelf blijft in alles wat je doet. Lieve Rick, Eef mag blij zijn met een vriend zoals jij. Dank voor de gezelligheid en fijne sfeer die jij altijd met je meebrengt. Lieve Daan, je mag dan wel de jongste zijn, maar wat kunnen wij allemaal nog veel van jou leren. Jij klaagt nooit, en hebt zoveel liefde en positiviteit om uit te delen. Dank jullie allemaal voor het altijd oprecht luisteren naar mijn verhalen. Allerliefste ouders, pap en mam, we zijn met velen, maar desondanks hebben jullie mij altijd de oneindige aandacht en support gegeven die ik nodig had om dit MD/PhD traject te volbrengen. Een warm, liefdevol 'thuis' is onbetaalbaar en woorden schieten tekort om jullie hiervoor te bedanken. Dank voor het praten en het luisteren, voor het lachen en het troosten, voor het gevraagde en het ongevraagde. Zonder jullie was ik nooit geweest waar ik nu sta.

*“What is your most beautiful experience?”*

*Finding I wasn't alone.*

## Manuscript publications

**van Dijk AD**, Hoff FW, Ruvolo PP, Qiu YH, Hubner SE, Go R, Ruvolo VR, Leonti AR, Gerbing RB, Gamis AS, Aplenc R, Kolb EA, Alonzo TA, Meshinchi S, de Bont ESJM, Bruggeman SWM, Horton TM, Kornblau SM. Chromatin profiles are prognostic of clinical response to bortezomib-containing chemotherapy in pediatric acute myeloid leukemia: Results from the COG AAML1031 trial. **Submitted**

**van Dijk AD\***, Hoff FW\*, Qiu YH, Gerbing RB, Gamis AS, Aplenc R, Kolb EA, Alonzo TA, Meshinchi S, Jenkins GN, de Bont ESJM, Kornblau SM, Horton TM. Bortezomib is significantly beneficial for de novo pediatric AML patients with low phosphorylation of the NF- $\kappa$ B subunit RelA. **Proteomics: Clinical Applications**. In press

**van Dijk AD**, Griffen TL, Qiu YH, Hoff FW, Toro E, Ruiz K, Ruvolo PP, Lillard Jr. JW, de Bont ESJM, Burger JA, Wierda W, Kornblau SM. RPPA-based proteomics recognizes distinct epigenetic signatures in chronic lymphocytic leukemia with clinical consequence. **Leukemia**. In press

Hoff FW, **van Dijk AD**, Qiu YH, Ruvolo PP, Gerbing RB, Leonti AR, Jenkins GN, Gamis AS, Aplenc R, Kolb EA, Alonzo TA, Meshinchi S, de Bont ESJM, Bruggeman SWM, Kornblau SM, Horton TM. Heat shock factor 1 (HSF1-pSer326) predicts response to bortezomib-containing chemotherapy in pediatric AML: a COG report. **Blood**. 2021;137(5)

Horton TM, Hoff FW, **van Dijk AD**, Jenkins GN, Morrison D, Bhatla T, Hogan L, Romanos-Sirakis R, Meyer J, Carroll WL, Qiu YH, Mo Q, Kornblau SM. The effects of sample handling on proteomics assessed by reverse phase protein arrays (RPPA): Functional proteomic profiling in leukemia. **Journal of Proteomics**. 2021;233:104046

**van Dijk AD**, Hoff FW, Qiu YH, Chandra J, Jabbour E, de Bont ESJM, Horton TM, Kornblau SM. Loss of H3K27 methylation identifies poor outcomes in adult-onset acute leukemia. **Clinical Epigenetics**. 2021;13(1):21

**van Dijk AD**, de Bont ESJM, Kornblau SM. Targeted therapy in acute myeloid leukemia: Current status and new insights from a proteomic perspective. **Expert Review of Proteomics**. 2020;17(1):1-10



**van Dijk AD**, Hu CW, de Bont ESJM, Qiu YH, Hoff FW, Yoo SK, Coombes KR, Qutub AA, Kornblau SM. Histone modification patterns using RPPA-based profiling predict outcome in acute myeloid leukemia patients. *Proteomics*. 2018;18(8):1700379

## **Book chapter publications**

**van Dijk AD\***, Hoff FW\*, Kornblau SM. (2020). 'Proteoforms in Acute Myeloid Leukemia: Evaluation of Age- and Disease-Specific Proteoforms Patterns' in Zhan X (ed.) *Proteoforms*. London: IntechOpen, pp 62-79.

**van Dijk AD\***, Hoff FW\*, Kornblau SM. (2019). 'Proteomics in Acute Myeloid Leukemia: Guidance to Targeted Therapy Selection and Risk Stratification' in Parker R (ed.) *Proteomics: Advances in Research and Applications*. New York: Nova Science Publishers, pp 1-38.

## **Abstract publications as first author**

*62<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Hematology Society, San Diego, CA, USA.* Loss of H3K27 Methylation Identifies Poor Outcome in Adult-Onset Acute Myeloid Leukemia. **ASH 2020**

*61<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Hematology Society, Orlando, FL, USA.* Prognostic Significance of FOXO3 in Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Treated with Bortezomib Addition to Standard Therapy: Results from a Children's Oncology Group Phase 3 Clinical Trial. **ASH 2019**

*61<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Hematology Society, Orlando, FL, USA.* Trimethylated H3K27, and Di- and Trimethylated H3K4 Proteomic Profiling Distinguishes Acute Lymphoid Leukemia (ALL) from Acute Myeloid Leukemia (AML) and Associates with Overall Survival and Tyrosine Kinase Inhibitor Sensitivity in Adult ALL. **ASH 2019**

*Society of Hematologic Oncology 2019 Annual Meeting, Houston, TX, USA.* AML-343: Loss of H3K27 Methylation Identifies Poor Outcomes in Adult-Onset Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemia. **SOHO 2019**

*60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Hematology Society, San Diego, CA, USA.* Signatures of Histone Modification Marks and Proteins in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Comparison to Adults. **ASH 2018**

*59<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Hematology Society, Atlanta, GE, USA.* Histone Modification Patterns Using RPPA-Based Profiling Predict Outcome in Acute Myeloid Leukemia Patients. **ASH 2017**

## **Awards**

2020 – ASH Abstract Achievement Award \$500

62<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Hematology Society, San Diego, CA, USA

2019 – ASH Abstract Achievement Award \$500

61<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Hematology Society, Orlando, FL, USA

2019 – Scholarship Stichting De Cock – Hadders €3500

## About the author

Anneke Dirkje van Dijk was born on 19<sup>th</sup> November 1993 in Harderwijk, the Netherlands. After she graduated the pre-university education, she moved to Groningen in 2012 to study Medicine at the University of Groningen. In 2014 she started doing research in the pediatric oncology lab of Prof. dr. Eveline SJM de Bont and completed the Honours Pilot Project from the Junior Scientific Masterclass (JSM) during the Medicine bachelor. After receiving the Bachelor of Science in Medicine degree in 2015 she started the Master of Science in Medicine. During her internships, she met Prof. dr. Steven M Kornblau from the Department of Leukemia at the MD Anderson Cancer Center in Houston in 2016. He gave her the opportunity to start working on the RPPA epigenetic related data and with that help she could write a manuscript and apply for the MD/PhD program from the University of Groningen in 2017. Her application got accepted and she started the MD/PhD program under the supervision of Prof. dr. Eveline SJM de Bont and Prof. dr. Steven M Kornblau. This program offers students the opportunity to combine their Master phase with a PhD training to obtain the MD and PhD degree upon completion. An additional of two financed years is spend on scientific research next to the medical education and students obtain their PhD degree in two years instead of the regular four years. Next to the two years of research, Anneke went to Houston to work an additional 7 months in the lab of Prof. dr. Steven M Kornblau at the department of Leukemia at the MD Anderson Cancer Center. She presented her research at several international conferences and was awarded two abstract achievement awards and a scholarship from the Stichting De Cock – Hadders. In February 2020 she graduated the Master of Science in Medicine after completing her pre-residency training at the University Medical Center Groningen in Groningen, Isala Hospital in Zwolle, Anan Clinica in Nanatha in rural Mozambique and the Princess Maxima Center for Pediatric Oncology in Utrecht. During the MD/PhD program, she worked for two years as a tutor for bachelor students in Groningen and after she received the medical degree she worked part-time as a study physician at the Nutrition Clinical Research Unit at the Danone Nutricia Research Center in Utrecht. In September 2021 she started working as a medical doctor at the department of pediatrics at the Diakonnessenhuis in Utrecht.

