

University of Groningen

## Targeting lysine acetylation in inflammatory lung diseases

van den Bosch, Thea

**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:*

2017

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

*Citation for published version (APA):*

van den Bosch, T. (2017). *Targeting lysine acetylation in inflammatory lung diseases*. Rijksuniversiteit Groningen.

### 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.

# **Appendices**

**Abbreviations**

**Nederlandse Samenvatting**

**Dankwoord**

**List of Publications**

**About the author**

## Abbreviations

4A1N, 4-amino-1-naphthol;  
AA, anacardic acid;  
AMC, 7-amino-4-methylcoumarin;  
BAL, bronchoalveolar lavage;  
BAFF, B cell activating factor;  
COPD, chronic obstructive pulmonary disease;  
COX-2, cyclooxygenase-2;  
CBP, cAMP-response-element-binding-protein-binding-protein;  
DMEM, Dulbecco's modified Eagle's medium;  
DMF, dimethylformamide;  
DTT, dithiothreitol;  
FBS, fetal bovine serum;  
GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase;  
GNAT, GCN5-related N-acetyltransferase;  
GCN5, general control nonderepressible 5;  
GR, glucocorticoid receptor;  
HAT, histone acetyltransferase;  
HATi, HAT inhibitor;  
HDAC, histone deacetylase;  
HDACi, HDAC inhibitor;  
IFN $\gamma$ , interferon gamma;  
IL-1 $\beta$ , interleukin 1 beta;  
IL-6, interleukin 6;  
IL-8, interleukin 8;  
IL-12b, interleukin 12 subunit beta;  
ILC2, innate lymphoid group 2 cells;  
IgE, Immunoglobulin E;  
iNOS, inducible nitric oxide synthase;  
K, lysine;  
KAT8, lysine acetyltransferase 8;  
KC, keratinocyte-derived chemokine;  
LC, liquid chromatography;  
LDH, lactate dehydrogenase;  
LPS, lipopolysaccharide;  
LT, lymphotoxin;  
MOZ, monocytic leukemic zinc finger;  
MS/MS, tandem mass spectrometry;

NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells;  
PCAF, P300/CBP-associated factor;  
PCLS, precision-cut lung slices;  
PMSF, phenylmethylsulfonyl fluoride;  
RANKL, receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand;  
SAHA, suberanilohydroxamic acid;  
SDS PAGE, sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis;  
SEAP, secreted embryonic alkaline phosphatase;  
siRNA, small interfering RNA;  
Tip60, (TAT-interacting protein 60);  
TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha;  
TSA, trichostatin A;

## Nederlandse Samenvatting

Astma en chronic obstructive pulmonary disease (COPD) zijn veelvoorkomende longziekten waar wereldwijd miljoenen mensen aan lijden. Deze ziekten worden gekarakteriseerd door ontstekingsreacties in de longen. De standaardbehandeling voor deze ziekten bestaat uit corticosteroiden zoals prednisolon, maar niet alle patiënten reageren goed op deze medicijnen. De zorg voor deze astma en COPD patiënten brengt veel onkosten met zich mee en daarom zijn alternatieve behandelingsmethoden voor deze ziekten noodzakelijk. Eén van de mogelijkheden om hiertoe te komen is het bestuderen van de biologische processen die onderliggend zijn aan deze ziekten.

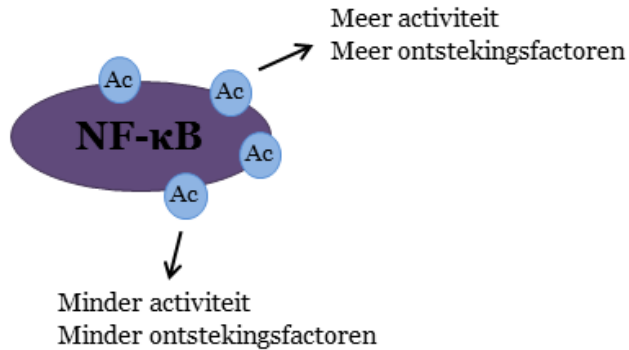
In dit proefschrift richten we ons op een onderliggend biologisch proces dat te maken heeft met **eiwit acetylering**. Eiwitten (ook bekend als proteïnen) zijn bestuurders van levensprocessen in het menselijk lichaam en onder andere verantwoordelijk voor de structuur, functie en regulatie van cellen. Er bestaan veel eiwitten met uiteenlopende functies. Zo bestaat er het eiwit **NF- $\kappa$ B** dat betrokken is bij de productie van ontstekingsreacties die plaatsvinden bij astma en COPD.

Een **acetylering** is een chemische modificatie van een eiwit (zie 'Ac' in Fig. 1), die de activiteit van dit eiwit kan beïnvloeden als een soort van aan-uit schakelaar. Acetyleringen van NF- $\kappa$ B reguleren de activiteit van dit eiwit waardoor, en afhankelijk van het type acetylering, dit eiwit 'aan' of 'uit' kan worden gezet. Er zijn acetyleringen die activerend werken, terwijl anderen juist de NF- $\kappa$ B activiteit verminderen (Fig. 1).

Daarnaast worden acetyleringen zelf ook gereguleerd door **enzymen**. Enzymen zijn ook eiwitten met een katalyserende functie bij bepaalde chemische reacties in een cel in het menselijk lichaam. Ze versnellen deze chemische reacties of maken ze überhaupt mogelijk in een cel. Er bestaan veel voorbeelden van enzymatische reacties, zoals bij het verteren van voedsel. Een enzym heeft vaak een hele specifieke functie en is toegewijd aan een specifieke chemische reactie zoals acetyleringen op NF- $\kappa$ B.

Er zijn twee soorten enzymen die belangrijk zijn voor acetylering op NF- $\kappa$ B. Enzymen genaamd **histon acetyltransferases (HATs)** plaatsen acetylering op eiwitten. Deze enzymen kunnen worden gezien als de 'schrijvers' van acetylering. Enzymen genaamd **histon deacetylases (HDACs)** verwijderen acetylering van eiwitten. Deze enzymen kunnen worden gezien als de 'wissers' van acetylering. Er bestaan verschillende soorten van de HATs en de HDACs. Voorbeelden van HATs zijn p300, Tip60 en MOF; en voorbeelden van HDACs zijn HDAC1, HDAC2 en HDAC3. Verschillende HATs en HDACs zijn betrokken bij het 'schrijven', of 'verwijderen', van specifieke acetyleringen van NF- $\kappa$ B.

Er bestaan ook chemische moleculen die aan deze **HAT of HDAC enzymen** binden en de activiteit van deze enzymen verminderen; de zogenaamde **remmers**. Dit proefschrift beschrijft het onderzoek naar deze remmers, en heeft als doel om te bestuderen of deze remmers de activiteit van het NF- $\kappa$ B eiwit verminderen, en of deze



**Figuur 1.** Schematische representatie van acetylering van het NF-κB eiwit.

remmers ontstekingsremmende werking hebben. **HAT** en **HDAC remmers** kunnen verschillende effecten op NF-κB activiteit hebben, en daardoor verschillende uitkomsten op ontstekingsreacties.

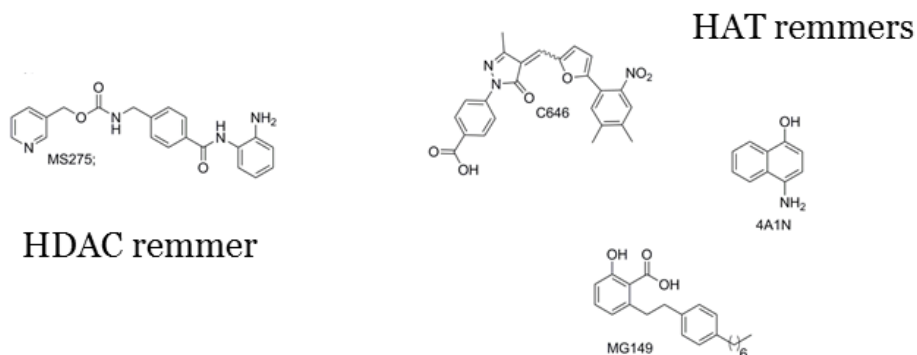
### **HAT remmers**

Een deel van het onderzoek richt zich op HAT remmers en hun ontstekingsremmende eigenschappen in modelsystemen voor astma en COPD. De ontwikkeling van HAT remmers staat nog in de kinderschoenen waardoor er maar weinig goede HAT remmers bekend zijn. Desondanks hebben we in dit proefschrift de effecten van 3 HAT remmers onderzocht zoals weergegeven in Tabel 1 en Fig. 2.

**Hoofdstuk 2** beschrijft het onderzoek naar de HAT remmer C646. C646 is een remmer voor de HAT p300 en remt dit enzym al bij hele lage concentraties. Daarmee is C646 één van de beste remmers voor de HATs tot dusver beschreven. In dit proefschrift tonen we aan dat C646 ontstekingsremmende eigenschappen heeft. Daarnaast hebben wij ontdekt dat C646 ook HDACs remt. Dit is erg opvallend omdat deze stof juist werd ontwikkeld om een HAT enzym te remmen en niet de HDAC enzymen. We tonen dus aan dat deze remmer een bijeffect heeft. Bij het gebruik van deze stof in andere wetenschappelijke onderzoeken moet men zich bewust zijn van dit opvallende bijeffect bij het gebruik van C646. In **hoofdstuk 3** bestuderen we de HAT remmer MG149. MG149 is een remmer voor de HATs Tip60 en MOF, en is een aantal jaren terug door onze afdeling ontwikkeld. In **hoofdstuk 4** bestuderen we de recentelijk op onze afdeling ontdekte HAT remmer **13**, welke de HATs p300, MOF en PCAF remt. We tonen aan dat MG149 en 4A1N ontstekingsremmende eigenschappen hebben. Dit doen we onder andere met plakjes longweefsel uit muizen als modelsystemen voor astma en COPD. De resultaten geven aanknopingspunten voor verder onderzoek naar HAT remmers en hun ontstekingsremmende eigenschappen in astma en COPD modellen.

**Tabel 1.** Bestudeerde remmers

HAT	
C646	p300 remmer
MG149	Tip60 en MOF remmer
4A1N	p300, PCAF en MOF remmer
HDAC	
MS-275	HDAC1, 2 en 3 remmer



**Figuur 2.** Chemische structuren van de remmers

### HDAC remmers

Er is veel onderzoek gedaan naar de effecten van HDAC remmers, omdat voor deze enzymen veel goede remmers bekend zijn. Zo heeft onderzoek op muizen aangetoond dat deze medicijnen astma symptomen kunnen remmen. Het is nog niet bekend of HDAC remmers ook gunstige effecten hebben in modelsystemen voor andere longziekten zoals COPD, en hierop richten wij ons in **hoofdstuk 5**. We bestuderen in dit hoofdstuk de HDAC remmer MS-275 (Tabel 1 en Fig. 2); een HDAC remmer voor de HDAC soorten HDAC1, 2 en 3. We bestuderen of MS-275 ontsteking kan remmen in de longen van muizen die zijn blootgesteld aan sigarettenrook, wat inderdaad het geval blijkt te zijn! Ontstekingsremmende eigenschappen van HDAC remmers zijn nog niet eerder in COPD modellen aangetoond. Ook geeft het aanknopingspunten voor verder onderzoek naar HDAC remmers en hun ontstekingsremmende eigenschappen in astma en COPD modellen.

### Hoe nu verder?

In dit proefschrift wordt aangetoond dat HAT én HDAC remmers ontstekingsremmende eigenschappen hebben in modelsystemen voor astma en COPD, maar een klinische toepassing van deze remmers voor de behandeling van astma en COPD is er (voorlopig)

nog niet. Een belangrijk doel voor verder onderzoek is om nog betere HAT remmers te ontwikkelen, zodat de ontstekingsremmende eigenschappen van deze stoffen beter kunnen worden bestudeerd. Ook is het belangrijk om specifieke remmers te verkrijgen die alleen het enzym van interesse remmen. Veel van de HDAC remmers die op dit moment worden gebruikt, remmen specifiek de activiteit van veel HDAC soorten. Voor toepassingen in de behandeling van astma en COPD zou het gunstiger zijn om alleen HDAC remmers te gebruiken voor de HDACs die een belangrijke rol spelen in NF- $\kappa$ B acetylering, waardoor er minder kans is op bijwerkingen. Welke HDACs dit precies zijn moet echter nog verder worden onderzocht.

Voor de HDAC remmers zijn er al onderzoeken bekend die aantonen dat je met vernieuwende technieken de specificiteit van HDAC remmers beter in kaart kan brengen. Hierdoor is het mogelijk te onderzoeken welke HDAC enzymen aan welke remmer in een cel kan binden. Voorheen werd dit vaak alleen op de geïsoleerde HDAC enzymen gedaan. Maar doordat HDAC enzymen zich in een cel anders kunnen gedragen door bijvoorbeeld interacties aan te gaan met andere eiwitten, kan de specificiteit van een HDAC remmer in een cel anders zijn. Het verkrijgen van meer inzicht in dit soort aspecten is belangrijk in de ontwikkeling van nog betere en specifiekere remmers.



## Dankwoord

En hier zijn ze dan: de meest gelezen pagina's van dit proefschrift!

Ik wil graag beginnen met het bedanken van mijn eerste promotor, **Prof. dr. F.J. Dekker**. Beste Frank, wat heb ik geboft met jou als begeleider! Ik denk dat we elkaar goed aanvoelen en vaak op één lijn zitten, wat de samenwerking natuurlijk erg prettig maakt. De afgelopen 4 jaar heb ik onvoorstelbaar veel geleerd en ben ik een stuk volwassener geworden. Daar heb jij veel aan bijgedragen. Ik ben heel erg blij dat ik de kans heb gekregen om promotieonderzoek bij jou te doen. Bedankt daarvoor! Ik wens je veel succes met al je toekomstige werkzaamheden.

Natuurlijk wil ik ook graag mijn tweede promotor **Prof. dr. H.J. Haisma** bedanken. Beste Hidde, ook al was jouw begeleiding iets meer op afstand, deze heb ik ook zeer gewaardeerd! Ook jouw kantoor kon ik zomaar binnenwandelen voor advies. Je had soms een andere kijk op mijn resultaten dan Frank. Ik was blij met die andere inzichten! Dankjewel!

**Prof. dr. R.P.H. Bischoff** heeft mij ook voor een belangrijk deel begeleid, met name gedurende de eerste paar jaren van mijn promotie. Beste Rainer, bedankt voor jouw zeer waardevolle inzichten omtrent mijn onderzoek! Je bent ook coauteur op (bijna) al mijn publicaties. Uit het nuttige commentaar dat je op deze publicaties had bleek elke keer weer dat je ze gedurende het schrijfproces met zorg en aandacht had doorgelezen. Dit is de artikelen zonder twijfel ten goede gekomen. Dat waardeer ik zeer!

De leescommissie, bestaande uit **Prof. dr. N.C. van de Merbel**, **Prof. dr. M.G. Rots** en **Prof. dr. W. Vanden Berghe**, wil ik graag bedanken voor het lezen en positief beoordelen van dit proefschrift. Twee leden van de leescommissie ben ik al eerder tegengekomen tijdens mijn promotie of studie. Beste Nico, bij jou heb ik een aantal jaren geleden het vak Quantitative Bioanalysis gevolgd. Ik vond het leuk dat ik dat vak mocht volgen tijdens mijn promotie, en heb er veel baat bij gehad. Wat leuk dat je nu in de leescommissie zit voor mijn proefschrift! Beste Marianne, bij jou heb ik mijn eerste master stage gedaan. Dat is ondertussen alweer jaren geleden. Maar het is mij nog goed bijgebleven (en jou waarschijnlijk ook) dat het schrijven van mijn verslag een erg moeizaam proces was. Pas veel later bleek dat ik er bijzonder veel van had geleerd. Tijdens mijn promotie ging het schrijfwerk mij namelijk goed af, en nu rekenen Frank en ik het zelfs tot één van mijn betere kwaliteiten. Ik denk dat jij daar de grondslag voor hebt gelegd tijdens mijn master stage, en daar wil ik je graag heel erg voor bedanken! Ik vind het leuk dat je in de leescommissie zit voor mijn proefschrift!

For a moment I would also like to think back to my second master internship in the group of **Prof. dr. G.J. Poelarends** since it resulted in me being hired for a PhD position by Frank. First of all, I would like to thank **Mehran Rahimi**, my daily supervisor during this internship. Mehran, I learned a lot from you and really enjoyed my internship! **Edzard**

**Geertsema**, jij hebt me ook begeleid tijdens mijn stage. Ook van jou heb ik bijzonder veel geleerd, bedankt! **Gerrit**, bedankt dat je mij bij Frank hebt voorgedragen als kandidaat voor één van de promotieplaatsen die hij beschikbaar had! Ik ben erg blij dat ik die kans heb gekregen.

I would like to thank all the colleagues I've worked with throughout my PhD for the good collaboration, and for the good times both in and outside of the lab! I wish all of you the best for your future careers and personal lives! Additionally, I would like to address a number of you in person, starting with (mostly) the members and former members of our own department. I would like to start with my former colleague **Rosalina Wisastra**. I met you when I started my PhD early in 2013. You left Groningen later that year and I didn't have a lot of time to spend with you. Yet you asked me to be your paronymph, which I was honored to accept. I would like to thank you for that again! My thanks also go out to my former colleague **Elena Melillo**, who helped me get familiar with our lab on the 3<sup>rd</sup> floor during the first few months of my PhD. My best wishes to you Elena!

In the same period I met my Greek colleagues. **Nikolaos**, the kind Greek guy at our lab! Nick, thank you for being there for me when needed, and also for our discussions about some of the differences between the Greek and Dutch culture. I have laughed with –and because of– you many times, which I mean in the best way. I would also like to thank your friends **Dinos** and **Tryfon** with whom I've also spent some time over the past years. **Marilena**, thank you for having been the driving force behind so many activities outside of the lab, which ranged from pubquizes to barbeques, I really appreciated that! It has been said before, and I will say it here once again: the lab is a lot more quiet now that you're gone...

Toen kwamen er al snel een aantal Nederlandse collega's bij. Eerst **Martijn** als student bij Marilena, en nu als PhD student. Martijn, je hebt een hele sociale instelling, en volgens mij sta je voor heel veel mensen klaar om ze te helpen. Mij heb je ook een aantal keer geholpen, dankjewel! En ook bedankt voor de pubquiz avonden, die zijn altijd gezellig (waarvoor –even tussendoor– ook dank aan **Edwin Kroon** trouwens!). Later in 2013 begon **Hannah**. Hannah, we hebben veel samengewerkt de afgelopen jaren en voor mijn gevoel ging dat erg goed! Ik denk dat je (net als ikzelf) goed nadenkt over de dingen die je doet. Bij jou thuis waren we ook een aantal keer welkom voor een etentje of om pepernoten te bakken, en dat was erg gezellig! Het was ook leuk om een aantal keer een optreden van jou te zien! Dankjewel! In dezelfde periode begon ook **Niek**, mijn oude kamergenoot. 'Onze' kamer is erg stil nu je weg bent! Met jou heb ik, van alle collega's, nog wel het meeste samengewerkt. Ik heb veel van je geleerd. De afgelopen jaren hebben we van alles en nog wat besproken, vaak met een kop koffie erbij. Bedankt voor alles! Jij en **Petra** waren een mooi duo samen. Petra, mede door jouw goede samenwerking met Niek hebben we nu een hele mooie publicatie (hoofdstuk 5)! Bedankt voor je hulp de afgelopen jaren! Ik heb trouwens ook een paar keer een optreden van jouw orkest bijgewoond, en dat vond ik erg leuk om te

zien! Aan die mooie publicatie heeft **Kim** natuurlijk ook een goede bijdrage geleverd. Kim, dankjewel! In de totstandkoming van hoofdstuk 5 is de hulp van **Prof. Reinoud Gosens, Loes Kistemaker** en **Rutger Gjaltema** ook belangrijk geweest, hartelijk dank!

Later on I met **Olivia**. I've always felt that you're a very kind person. You really have a big heart. You're brave to be so far away from home. I'm sure everything will work out for the best! Furthermore, I would like to thank **Robbert, Janine, Hao, Bin, Ykelien, Lieuwe, Yvonne, Rita, Ingy, Magda** and **Jielin** for our conversations and/or being there to help when needed.

Throughout my PhD I have collaborated with a number of (former) members of the group of Prof. Bischoff for my mass spectrometry experiments. I would like to thank **Alex Boichenko, Annalisa 'd Urzo, Jos Hermans** and **Marcel Kwiatkowski** for the good collaboration and their useful advice.

Verder zijn er een aantal leden van de andere groep op de 3<sup>e</sup> verdieping (onze 'buren' Farmacokinetiek, Toxicologie & Targeting) die ik graag wil benoemen. Ten eerste natuurlijk mijn oude kamergenoot **Bert Stok**. Bert, bedankt voor je gezelschap en getrouwe steun de afgelopen jaren! Ik wens jou en Mirjam het beste toe! **Jan Visser**, bedankt voor de gezellige praatjes die we de afgelopen 4 jaar hebben gemaakt, een enkele keer zelfs onder het genot van een glaasje glühwein of oranjebitter, waar je me dan spontaan voor uitnodigde. In 2014 I went to Indonesia with **Amirah Adlia**. Dear Amirah, I think the trip we shared to Indonesia changed me a lot. I would like to thank you for the opportunity to stay with you and your family. Seeing a completely different way of life is something that made a tremendous impact and I think I've learned some lessons I will remember for the rest of my life. My best wishes to you and your family!

From the bottom of my heart I would like to thank **Putri, Christel, Vessa**, and **Maureen**. You are colleagues that have become true friends. I cherish the fact that this happened to us. Vessa was the first to leave Groningen, and I'm afraid more of us will follow. But – let's keep seeing each other! We've had a good run so far ;) I really enjoyed all the dinners we had together, at the Dogs Bullocks (burgers!) or at one of our places. Putri and Christel, I would also like to thank you very much for the trip we had to Iceland! This was the other big trip I had during my PhD which made quite an impression. Iceland is really like a different planet. Christel, wat jammer dat je niet bij mijn promotie kan zijn!!

Het gezelschap Mondriaan wil ik ook graag bedanken, en in het bijzonder **Marieke (&Jense), Jan, Lisanne, Cecile, Eline, Arjan, Nino, JP, Maarten, Jeroen, Chris, Nienke**, en **Joris**. Bedankt voor de leuke uitjes die elke keer weer gezellig zijn! :) Daarnaast **Emiel Drenth**, bedankt dat we een aantal keer hebben gesproken over het doen van promotieonderzoek, dat waardeerde ik zeer!

**Rianne, Hilda&Sjoerd, Tamara**: wat kennen wij elkaar ondertussen al lang! Jullie hebben mij leren kennen toen we aan dezelfde studie begonnen (behalve Sjoerd, die kwam later), alweer bijna 10 jaar geleden! Ook de afgelopen 4 jaar hebben jullie meegemaakt

hoe het ging met mijn promotie. We zijn een klankbord voor elkaar. Ik kan de keren niet meer tellen dat we samen hebben gegeten. Ook kan ik de keren niet meer tellen dat we (kaart)spelletjes hebben gedaan. En dan alle tripjes die we samen hebben gemaakt. Het is teveel om allemaal hier te benoemen. Wat ben ik jullie daar dankbaar voor!!

**Marianne:** jou heb ik ooit leren kennen in de keiweek van 2007. Dat is ook alweer bijna 10 jaar geleden zeg! Sindsdien ben je altijd een goede vriendin geweest! Ook al woon je nu wat verder weg, gelukkig hebben we nog regelmatig contact. Zo hang ik bijvoorbeeld zomaar een uur met je aan de telefoon. Ik heb veel steun aan onze gesprekken over alles, bedankt!

Het vriendengroepje van de middelbare school, de Dickies, wil ik ook graag bedanken! **Tesca, Harmke, Sébastien, Stefan, Stefan,** en **Tim**, ik ben blij dat we elkaar al zo lang kennen, nog altijd afspreken, en weekendjes weg gaan! Bedankt voor jullie interesse in mijn promotie! Het betekent veel voor mij.

**Susanne:** jou ken ik ook nog van de middelbare school en ik ben blij dat we weer met elkaar in contact zijn gekomen. Ondertussen spreken we al jarenlang weer regelmatig af, en heb je op de voet gevolgd hoe mijn promotie verliep (en daarnaast ook allerlei andere dingen natuurlijk...). Daar hecht ik veel waarde aan. Ik heb er veel steun aan! Dankjewel!! Wat jammer dat je niet bij mijn promotie kan zijn!!

Tenslotte wil ik graag een aantal familieleden bedanken die mijn promotie van dichtbij hebben meegemaakt. **Gerda** en **Marien**, bedankt voor jullie interesse in mijn promotie de afgelopen jaren! Ook bedankt voor de lunches en etentjes waar jullie mij af en toe voor uitnodigen! Ik vind het altijd weer erg gezellig met jullie. Mijn lieve **broer en zus:** bedankt dat jullie mijn paranimfen willen zijn! Ik ben er trots op dat jullie op mijn grote dag naast mij staan. Lieve **opa**, het grootste cadeau op die grote dag zou nog wel zijn, als jij er nog bij kan zijn! Ik hoop dat dat lukt. Mijn lieve **ouders**, het is natuurlijk niet voor niets dat ik dit proefschrift aan jullie opdraag. Bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun.

Thea

Groningen, april 2017

## List of Publications

Leus NG\*, **van den Bosch T\***, van der Wouden PE\*, Krist K\*, Ourailidou ME, Eleftheriadis N, Kistemaker LEM, Bos S, Gjaltema RAF, Mekonnen SA, Bischoff R, Gosens R, Haisma HJ and Dekker FJ. HDAC1-3 inhibitor MS-275 enhances *IL10* expression in RAW264.7 macrophages and reduces cigarette smoke-induced airway inflammation in mice.

\*Equal contribution; accepted for publication in *Scientific Reports*. doi:10.1038/srep45047

**van den Bosch T**, Boichenko A, Leus NG, Ourailidou ME, Wapenaar H, Rotili D, Mai A, Imhof A, Bischoff R, Haisma HJ, Dekker FJ. The histone acetyltransferase p300 inhibitor C646 reduces pro-inflammatory gene expression and inhibits histone deacetylases. *Biochemical Pharmacology* 2016 102:130-40. doi: 10.1016/j.bcp.2015.12.010.

**van den Bosch T**, Leus NG, Wapenaar H, Boichenko A, Hermans J, Bischoff R, Haisma HJ and Dekker FJ. A 6-alkylsalicylate histone acetyltransferase inhibitor inhibits histone acetylation and pro-inflammatory gene expression in murine precision-cut lung slices. Accepted for publication in *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. doi: 10.1016/j.pupt.2017.03.006.

**van den Bosch T**, Kwiatkowski M, Bischoff R and Dekker FJ. Targeting transcription factor lysine acetylation in inflammatory airway diseases. Accepted for publication in *Epigenomics*.

Dekker FJ, **van den Bosch T**, Martin NI. Small molecule inhibitors of histone acetyltransferases and deacetylases are potential drugs for inflammatory diseases. *Drug Discovery Today* 2014 19(5):654-60. doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.012.

**van den Bosch T**, Leus NG, Timmerman T, Dekker FJ. Small molecule inhibitors of histone deacetylases and acetyltransferases as potential therapeutics in oncology. Book chapter in *Drug Discovery in Cancer Epigenetics*, 2016. Oxford: Academic Press by Elsevier, pages 191–208.

Leus NG, van der Wouden PE, **van den Bosch T**, Hooghiemstra WT, Ourailidou ME, Kistemaker LE, Bischoff R, Gosens R, Haisma HJ, Dekker FJ. HDAC 3-selective inhibitor RGFP966 demonstrates anti-inflammatory properties in RAW 264.7 macrophages and mouse precision-cut lung slices by attenuating NF- $\kappa$ B p65 transcriptional activity. *Biochemical Pharmacology* 2016 108:58-74. doi: 10.1016/j.bcp.2016.03.010.

D'Urzo A, Boichenko AP, **van den Bosch T**, Hermans J, Dekker FJ, Andrisano V, Bischoff R. Site-specific quantification of lysine acetylation in the N-terminal tail of histone H4 using a double-labelling, targeted UHPLC MS/MS approach. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2016 408(13):3547-53. doi: 10.1007/s00216-016-9431-1.

Wapenaar H\*, **van den Bosch T\***, Leus NG, van der Wouden PE, Eleftheriadis N, Hermans J, Hailu GS, Rotili D, Mai A, Dömling A, Bischoff R, Haisma HJ, Dekker FJ. The relevance of  $K_i$  calculation for bi-substrate enzymes illustrated by kinetic evaluation of a novel lysine (K) acetyltransferase 8 inhibitor.

\* Equal contribution; accepted for publication in *European Journal of Medicinal Chemistry*

Rahimi M, Geertsema EM, Miao Y, van der Meer JY, **van den Bosch T**, de Haan P, Zandvoort E, Poelarends, GJ. Inter- and Intramolecular Aldol Reactions Promiscuously Catalyzed by a Proline-based Tautomerase. *Organic and Biomolecular Chemistry* 2017 15(13):2809-2816. doi: 10.1039/c7ob00302a.

## About the author

Thea van den Bosch was born on the 20<sup>th</sup> of October 1989 in Groningen, the Netherlands. She grew up in Groningen, where she finished her secondary school in 2007. In the same year, she started her Bachelor in Life Science and Technology at the University of Groningen, with a specialization in Medical Biology. In 2010, she continued for a Master in Medical and Pharmaceutical Sciences at the University of Groningen. During her Master she did two research internships. She did her first internship under supervision of Prof. M.G. Rots, for which the project title was ‘Towards epigenetic modulation of the EpCAM gene in ovarian cancer’. She did her second internship under supervision of Prof. G.J. Poelarends, for which the project title was ‘Engineering the enzyme 4-Oxalocrotonate Tautomerase for carbon-carbon bond forming reactions’. Part of the results obtained by Thea during this second internship were published in a scientific article. After obtaining her Master degree, she started her PhD in January of 2013, under supervision of Prof. F.J. Dekker at the department of Chemical and Pharmaceutical Biology (at the Groningen Research Institute of Pharmacy). Her research focused on anti-inflammatory effects of small molecule inhibitors for histone acetyltransferase and histone deacetylase enzymes in model systems for inflammatory lung diseases, the results of which are described in this thesis.





