

University of Groningen

## Replication-stress induced mitotic aberrancies in cancer biology

Schoonen, Pepijn Matthijs

**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:*

2019

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

*Citation for published version (APA):*

Schoonen, P. M. (2019). *Replication-stress induced mitotic aberrancies in cancer biology*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. 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.

# Stellingen

Behorende bij het proefschrift

## Replication stress-induced mitotic aberrancies in cancer biology

1. Replicatiestress in kankercellen kan dienen als achilleshiel om geselecteerde kankersubtypes selectief te bestrijden. (*Dit proefschrift*)
2. De toxiciteit van PARP-inhibitoren in kankercellen met een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie is afhankelijk van het al dan niet doorlopen van mitose. (*Dit proefschrift*)
3. Synergie tussen PARP- en ATR-remmers is een resultaat van het vervroegd ondergaan van mitose, wat vervolgens leidt tot genoom instabiliteit en celdood (*Dit proefschrift*)
4. Kankercellen met replicatie stress als gevolg van verhoogde expressie van het Cycline E-oncogen zijn selectief te doden door remming van de ATR en WEE1 cel cyclus checkpoint kinases (*Dit proefschrift*)
5. De observaties dat Rif1 lokaliseert op 'ultra-fine' DNA-bruggen in anafase, en het inactiveren van Rif1 leidt tot meer 'ultra-fine' DNA-bruggen suggereren dat Rif1 betrokken is bij de resolutie van deze DNA-bruggen. (*Dit proefschrift*)
6. Het genetisch inactiveren van EMI1 creëert een situatie waarin cellen wel DNA blijven repliceren maar niet een mitose ondergaan, en maakt het mogelijk om de effecten van het niet meer ondergaan van een mitose te bestuderen. (*Dit proefschrift*)
7. Tumoren die door een defect in homologe recombinatie genomisch instabiel zijn, ondervinden replicatiestress en zijn daardoor selectief gevoelig voor remming van ATR of CHK1. (*M Krajewska – Oncogene 2015, and KE Mengwasser – Molecular Cell 2019*)
8. Het feit dat drie verschillende mechanismen zijn geïdentificeerd die volledig verantwoordelijk zijn voor de degradatie van nucleotiden in gestalde replicatie vorken betekent dat deze processen opereren in één gezamenlijk signaleringsroute óf duidt op sterke context-afhankelijkheid in de gebruikte model systemen (*A Ray Chaudhuri – Nature 2016, K Schlacher – Cell 2011, and B Rondinelli – Nature Cell Biology 2017*)
9. Mensen kunnen fysiologische en psychologische veranderingen alleen waarnemen door te vergelijken en nooit door exact meten. Temperatuur en pijn, maar ook verdriet en geluk, zijn daarom contrastgevoelens die afhangen van de referentiewaarde.
10. Ons leven heeft geen 'zin'. Net als kankercellen, waarvan het excessieve 'leven' en groeien uiteindelijk zal leiden tot zijn dood, zijn wij door een combinatie van genen en omgeving simpelweg zeer goed geworden in 'leven' wat ook de reden is dat wij dit doen.
11. "I was raised up believing I was somehow unique, (...) and now after some thinking, I'd say I'd rather be a functioning cog in some great machinery serving something beyond me." (*Fleet foxes – Helplessness Blues*)

*Pepijn Matthijs Schoonen, 2019*