



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Translational molecular pathology of myxoid liposarcoma and leiomyosarcoma of soft tissue

Graaff, M.A. de

### Citation

Graaff, M. A. de. (2017, February 7). *Translational molecular pathology of myxoid liposarcoma and leiomyosarcoma of soft tissue*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/45811>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/45811>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## List of publications

Mediator complex subunit 12 exon 2 mutation analysis in different subtypes of smooth muscle tumors confirms genetic heterogeneity. de Graaff MA, Cleton-Jansen AM, Szuhai K, Bovée JVMG. *Human Pathology*. 2013; 44(8): 1597-1604.

A translocation t(6;14) in two cases of leiomyosarcoma: molecular cytogenetic and array-based comparative genomic hybridization characterization. de Graaff MA, de Jong D, Briaire-de Bruijn I, Hogendoorn PCW, Bovée JVMG, Szuhai K. *Cancer Genetics*. 2015; 208(11): 537-544.

NY-ESO-1 (CTAG1B) expression in mesenchymal tumors. Endo M\*, de Graaff MA\*, Ingram DR, Lim S, Lev DC, Briaire-de Bruijn I, Somaiah N, Bovée JVMG, Lazar AJ, Nielsen TO. *Modern Pathology*. 2015; 28(4): 587-595. \*Shared first authorship

Inactivation of SDH and FH cause loss of 5hmC and increased H3K9me3 in paraganglioma/pheochromocytoma and smoothmuscle tumors. Hoekstra AS, de Graaff MA, Briaire-de Bruijn I, Ras C, Seifar RM, van Minderhout I, Cornelisse CJ, Hogendoorn PCW, Breuning MH, Suijker J, Korpershoek E, Kunst HP, Frizzell N, Devilee P, Bayley JP, Bovée JVMG. *Oncotarget*. 2015; 6(36): 38777-38788.

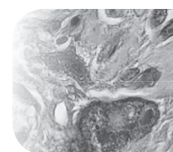
Inhibition of Bcl-2 family members sensitizes soft tissue leiomyosarcomas to chemotherapy. de Graaff MA\*, de Rooij MAJ\*, van den Akker BEWM, Gelderblom H, Chibon F, Coindre JM, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, Cleton-Jansen AM, Bovée JVMG. *British Journal of Cancer*. 2016; 114(11): 1219-1226. \*Shared first authorship

Establishment and characterization of a new human myxoid liposarcoma cell line (DL-221) with the FUS-DDIT3 translocation. de Graaff MA, Yu JS, Beird HC, Ingram DR, Nguyen T, Juehui Liu J, Bolshakov S, Szuhai K, Åman P, Torres KE, Lev D, Nielsen TO, Bovée JVMG, Lazar AJ, Somaiah N. *Laboratory Investigation*. 2016; 96(8): 885-894.

High-grade sarcoma diagnosis and prognosis: Biomarker discovery by mass spectrometry imaging. Lou S, Balluff B, de Graaff MA, Cleven AH, Briaire-de Bruijn I, Bovée JVMG, McDonnell LA. *Proteomics*. 2016; 16(11-12): 1802-1813.

High nuclear expression of proteasome activator complex subunit 1 predicts poor survival in soft tissue leiomyosarcomas. Lou S, Cleven AH, Balluff B, de Graaff MA, Kostine M, Briaire-de Bruijn I, McDonnell LA, Bovée JVMG. *Clinical Sarcoma Research*. 2016; 6: eCollection 2016.

High-throughput screening of myxoid liposarcoma cell lines reveals survivin as a potential novel druggable target. de Graaff MA, Malu S, Guardiola I, Kruisselbrink AB, de Jong Y, Corver WE, Gelderblom AJ, Hwu P, Nielsen TO, Lazar AJ, Somaiah N, Bovée JVMG. *Submitted*



## Dankwoord

Veel mensen hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Graag wil ik van de gelegenheid gebruik maken om hen te bedanken.

Prof. dr. J.V.M.G. Bovée, promotor. Beste Judith, in de eerste plaats dank voor je geweldige begeleiding, je kritische en stimulerende feedbacken en onuitputtelijke gedrevenheid om het maximale resultaat uit het onderzoek te halen. Jouw passie voor zowel de wetenschap als de diagnostiek zijn inspirerend. Je bent voor mij een lichtend voorbeeld.

Dr. K. Szuhai, copromotor. Beste Károly, jouw onuitputtelijke theoretische en praktische kennis zijn van onschatbare waarde en ik ben je erg dankbaar dat ik zoveel van je heb mogen leren op zowel het vakinhoudelijke als het persoonlijke vlak. Dank voor de fijne begeleiding en samenwerking en al het vertrouwen dat je mij hebt gegeven. Je hebt een belangrijke rol gespeeld in mijn ontwikkeling als wetenschapper en arts.

De samenwerking met de onderzoeksgroepen van Prof. dr. Alexander Lazar en Dr. Neeta Somaiah (MD Anderson Cancer Center) en Prof. dr. Torsten Nielsen, Jamie Lim en Makoto Endo (University of British Columbia) heb ik erg gewaardeerd en dit heeft geleid tot mooie resultaten en een aantal publicaties. Ik ben Alexander en Neeta erg dankbaar voor het warme welkom en de fantastische tijd in Houston.

De bot- en wekedelengroep wil ik bedanken voor de goede samenwerking van de afgelopen jaren. In het bijzonder dank aan Alwine, Inge en Pauline, jullie inzet en technische expertise hebben ervoor gezorgd dat het onderzoek goed afgerond kon worden. Ook wil ik mijn collega AIOS van de pathologie bedanken die altijd geïnteresseerd waren in het onderzoek en er begrip voor hadden als er een deadline van een manuscript naderde. Daarnaast ben ik de andere collega's van de afdeling pathologie dankbaar, die vaak geïnteresseerd waren naar de gang van zaken in het onderzoek, dit heb ik altijd zeer op prijs gesteld.

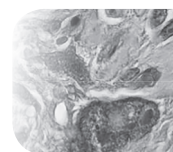
Dr. Arjen Cleven en Prof. dr. Vincent Smit, hartelijk dank voor de goede gesprekken en het vertrouwen dat jullie mij hebben geven. Jullie toonden er alle begrip voor dat de combinatie van onderzoek en opleiding soms lastig was en waren altijd bereid om mee te denken.

Daniëlle de Jong en Willem Sloos, wat een genoegen om jullie als collega's te mogen hebben. In de eerste plaats dank voor respectievelijk jullie ondersteuning bij experimenten en hulp bij computer gerelateerde problemen. Meer nog wil ik jullie danken voor de positieve energie, alle gezelligheid en jullie goede dosis relativiseringsvermogen.

Graag wil ik ook mijn vrienden bedanken die altijd geïnteresseerd waren in het onderzoek en mij veel gezellige momenten en de soms nodige afleiding bezorgden. In het bijzonder hartelijk dank aan Marco en Jan voor de diepgaande gesprekken.

Lieve Korneel, jij wist dat ik dit goed zou afronden en dat vertelde je dan ook trots aan iedereen die je tegenkwam. Dank voor je steun en stimulans, dat heeft mij erg geholpen en ik kijk uit naar onze volgende plannen samen.

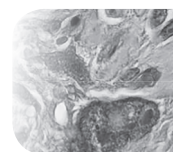
Mijn ouders, Brigitte en Floris-Jan, ik wil jullie graag bedanken voor jullie onvoorwaardelijke steun. Jullie staan altijd voor mij klaar en gaven mij vertrouwen en goede raad op momenten dat ik dat nodig had. Jullie vertrouwen, stimulans en nimmer aflatende interesse zijn van onbeschrijflijke waarde geweest bij het voltooien van dit proefschrift.



## List of abbreviations

2SC	S-(2-succino)-cysteine
ABC	Aneurysmal bone cyst
a-CGH	array-Comparative Genomic Hybridization
ACTN1	Alpha-actinin-1
ADCK1	AarF Domain Containing Kinase 1
AKT	AKT Serine/Threonine Kinase
ARL4C	ADP-Ribosylation Factor-Like 4C
ATRX	Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked
AXL	AXL receptor tyrosine kinase
BAC	Bacterial artificial chromosome
BCL	B-Cell CLL/Lymphoma 2
BH3	Bcl-2 homology (BH) domain 3
BIRC5	Baculoviral IAP Repeat Containing 5
BRAF	B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase
CCR	Complex chromosomal rearrangement
CDH11	Cadherin 11, type 2, OB-cadherin
CDK4	Cyclin-dependent kinase 4
C/EBP	CCAAT-enhancer-binding protein
CHOP	C/EBP homologous protein
COBRA FISH	Combined binary ratio labeling fluorescence <i>in situ</i> hybridization
COL1A1	Collagen, type I, alpha 1
COL4A5	Collagen, type IV, alpha 5
COL4A6	Collagen, type IV, alpha 6
CT	Computed tomography
CTA	Cancer/testis antigen
CTAGB1	Cancer testis antigen 1B (NY-ESO-1)
CTNNB1	Beta-catenin
DAPK	Death associated protein kinase
DDIT3	DNA-damage-inducible transcript 3
DPF3	Double PHD Fingers 3
DSB	Double strand breaks
DSS	Disease specific survival
ER	Estrogen receptor

EXT	Exostosin glycosyltransferase
EWSR1	Ewing sarcoma RNA-binding protein 1
FBS	Fetal bovine serum
FFPE	Formalin-fixed paraffin-embedded
FH	Fumarate hydratase
FIGO	Federation of Gynaecology and Obstetrics
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FUS	Fused in sarcoma
GIST	Gastrointestinal stromal tumour
HDAC	Histone deacetylase
H&E	Haematoxylin and eosin
HHF35	Actin
HLRCC	Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer
HMGA1/2	High-mobility group AT-hook 1/2
HRR	Homologous recombination repair
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
KIT	proto-oncogene c-Kit
LM	Leiomyoma
LMOD1	Leiomodin 1
LMS	Leiomyosarcoma
MDM2	Mouse double minute 2 homolog/E3 ubiquitin-protein ligase Mdm2
MED12	Mediator complex subunit 12
MFS	Myxofibrosarcoma
MLS	Myxoid liposarcoma
MPNST	Malignant peripheral nerve sheath tumor
MRI	Magnetic resonance imaging
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MYOCD	Myocardin
NFKBIZ	NF-kappa-B inhibitor zeta
NGS	Next Generation Sequencing
NK-cell	Natural killer cell
NY-ESO-1	New York esophageal squamous cell carcinoma 1 (a.k.a. CTAG1B)



OMD	Osteomodulin
OS	Overall survival
PCR	Polymerase chain reaction
PDGFRA/B	Platelet Derived Growth Factor Receptor A/B
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferator activated receptor gamma
PR	Progesterone receptor
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
q-PCR	quantitative Polymerase Chain Reaction
RAD51L1	RAD51 Paralog B
RB1	Retinoblastoma 1
REST	Repressor element 1 silencing transcription factor
RET	Rearranged during transfection proto-oncogene
RMS	Rhabdomyosarcoma
ROR2	Receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
SMA	Smooth muscle actin
SNP	Single nucleotide polymorphism
SSX	Synovial sarcoma X
STR-typing	Short tandem repeat typing
STS	Soft tissue sarcoma
SUPT3H	Transcription initiation protein SPT3 homolog
SV40	Simian vacuolating virus 40
TAPBP	Transporter associated with antigen processing (TAP) binding protein
TC-NER	Transcription-coupled nucleotide-excision repair
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TLS	Translocated in Sarcoma
TMA	Tissue microarray
TRAP150	Thyroid hormone receptor-associated protein complex 150 KDa component
UPS	Undifferentiated pleomorphic sarcoma
USP6	Ubiquitin specific peptidase 6 (Tre-2 oncogene)



WB	Western Blot
WD/DDLPS	Well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma
WHO	World Health Organisation
ZNF9	Zinc finger protein 9
WNT4	Wingless-type MMTV integration site family, member 4
WT1	Wilms tumour protein

