Universiteit Leiden
The Netherlands

Targeting stromal interactions in the pro-metastatic tumor microenvironment : Endoglin & TGF-beta as (un)usual suspects

Paauwe, M.

Citation

Paauwe, M. (2017, February 9). *Targeting stromal interactions in the pro-metastatic tumor microenvironment : Endoglin & TGF-beta as (un)usual suspects*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/45876

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/1887/45876

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

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/45876 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Paauwe, M.
Title: Targeting stromal interactions in the pro-metastatic tumor microenvironment : Endoglin & TGF-beta as (un)usual suspects
Issue Date: 2017-02-09

List of publications

- **Paauwe M**, Heijkants RC, Oudt CH, van Pelt GW, Cui C, Theuer CP, Hardwick J, Sier CFM, Hawinkels LJAC
  Targeting of endoglin inhibits tumor angiogenesis and metastatic spread in breast cancer.
  Oncogene 2016; 35:4069-4079

- Hawinkels LJAC#, Garcia de Vinuesa A#, **Paauwe M** , Kruithof de Julio M, Wiercinska E, Pardali E, Mezzanotte L, Keereweer S, Braumuller TM, Heijkants RC, Jonkers J, Löwik CW, Goumans MJ, ten Hagen TL, ten Dijke P *# equal contribution*
  Activin Receptor-like Kinase 1 Ligand Trap Reduces Microvascular Density and Improves Chemotherapy efficiency to Various Solid Tumors.
  Clin. Cancer Res. 2016; 22(1):96-106

- Ramnath N, Hawinkels LJAC, van Heijningen P, te Riet L, **Paauwe M**, Kanaar R, ten Dijke P, Essers J
  Fibulin-4 deficiency increases TGF-β signaling in isolated aortic smooth muscle cells due to elevated TGF-β2 levels.
  Sci. Rep. 2015; 5:16872

- Voorneveld PW, Kodach LL, Jacobs RJ, van Noesel CJ, Peppelenbosch MP, Korkmaz KS, Molendijk I, Dekker E, Morreau H, van Pelt GW, Tollenaar RA, Mesker W, Hawinkels LJ, **Paauwe M**, Verspaget HW, Geraets DT, Hommes DW, Offerhaus GJ, van den Brink GR, Ten Dijke P, Hardwick JC
  The BMP pathway either enhances or inhibits the Wnt pathway depending on the SMAD4 and p53 status in CRC.
  Br. J. Cancer 2015; 112(1):122-30

- Hawinkels LJ, **Paauwe M**, Verspaget HW, Wiercinska E, van der Zon JM, van der Ploeg K, Koelink PJ, Lindeman JH, Mesker W, ten Dijke P, Sier CF
  Interaction with colon cancer cells hyperactivates TGF-β signaling in cancer-associated fibroblasts.
  Oncogene 2014; 33(1):97-107

- Rooswinkel RW, van de Kooij B, de Vries E, **Paauwe M**, Braster R, Verheij M, Borst J.
  Antiapoptotic potency of Bcl-2 proteins primarily relies on their stability, not binding selectivity.
  Blood 2014; 123(18):2806-15

- van de Kooij B, Rooswinkel RW, Kok F, Herrebout M, de Vries E, **Paauwe M**, Janssen GM, van Veelen PA, Borst J
  Polyubiquitination and proteasomal turnover controls the anti-apoptotic activity of Bcl-B. *Oncogene 2013; 32(48):5439-48*

- **Paauwe M**, ten Dijke P, Hawinkels LJAC
  Endoglin for tumor imaging and targeted cancer therapy.
  Expert Opin. Ther. Targets 2013; 17(4):421-35

Published abstracts

- **Paauwe M**, Heijkants RC, Oudt CH, van Pelt GW, Cui C, Theuer CP, Hardwick J, Sier CFM, Hawinkels LJAC
  Dual targeting of VEGF and endoglin inhibits tumor angiogenesis and metastatic spread
  Cancer Research 2015; 75(15 Supplement)4130-4130

- Hawinkels LJAC, Garcia de Vinuesa A, **Paauwe M**, Kruithof de Julio M, Heijkants RC, Goumans MJ, ten Hagen TL, ten Dijke P
  Activin receptor-like kinase 1 ligand trap reduces microvascular density and improves chemotherapy efficiency to various solid tumors
  Cancer Research 2015; 75(15 Supplement):1370-1370

- **Paauwe M**, Heijkants RC, Oudt CH, van Pelt GW, Cui C, Theuer CP, Hardwick J, Sier CFM, Hawinkels LJAC
  Targeting endoglin inhibits tumor angiogenesis and strongly reduces metastatic spread of breast cancer cells
  Cancer Microenvironment 2015, Volume 8, Supplement 1, pp 1-141

- Voorneveld PW, de Vos TW, de Wit S, Jacobs RJ, Hawinkels LJAC, **Paauwe M**, van Pelt GW, Mesker W, van den Brink GR, Kodach LL, Hardwick JC
  Fibroblasts promote invasion in SMAD4 negative colorectal cancers by producing BMP-2
  Gastroenterology 2014; 146(5):S-488

Curriculum vitae

Madelon Paauwe werd geboren op 12 januari 1986 te Leiden. Na het behalen van het HAVO diploma op het Adelbert College te Wassenaar in 2003, gevolgd door de propedeuse fysiotherapie aan de Hogeschool Leiden in 2004, werd in 2005 het VWO diploma voor biologie, wis-, natuur- en scheikunde behaald aan het ROC Leiden. In 2006 werd gestart met de studie Biomedische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden/Leids Universitair Medisch Centrum. De master Biomedical Sciences werd in 2011 afgerond met een afstudeerstage bij het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam waar, onder leiding van Dr. Rogier Rooswinkel en Prof. Dr. Jannie Borst, onderzoek werd gedaan naar de interactie tussen pro- en anti-apoptotische eiwitten. In 2012 werd Madelon aangesteld als promovenda op de afdeling Moleculaire Celbiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum om de rol van endoglin op tumor geassocieerde fibroblasten in kanker te onderzoeken in de onderzoeksgroep van Prof. Dr. Peter ten Dijke, onder begeleiding van Dr. Lukas Hawinkels. Na drie jaar verhuisde de onderzoeksgroep van Dr. Hawinkels naar de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum, waar het project werd voortgezet gezamenlijk met de onderzoeksgroep van Prof. Dr. James Hardwick. Na afronding van dit onderzoek is Madelon als Post-Doc aangesteld op de afdeling Trombose en Hemostase van het Leids Universitair Medisch Centrum, onder supervisie van Prof. Dr. Henri Versteeg.

Dankwoord

Onderzoek doe je nooit alleen, daarom zijn er een hoop mensen die ik erkentelijk ben voor hun hulp en input. Allereerst mijn promotores Peter en James die mij de kans hebben gegeven in hun onderzoeksgroepen mijn studie uit te voeren. Daarnaast ben ik Hein zeer erkentelijk voor zijn hulp en inhoudelijke bijdrage in de laatste periode van mijn promotie. De analisten van zowel MCB (Midory, Maarten en Kirsten) als MDLZ (Wim, Marij, Johan en Eveline) waren altijd bereid tot het geven van technische adviezen en hielpen mij op verschillende momenten uit de brand. Kirsten en Eveline, speciale dank voor jullie bijdrage aan mijn *in vivo* experimenten. Bijdrage van overige MCB en MDLZ collega's wat betreft het beschikbaar stellen van constructen, reagentia en expertise mag ook niet onopgemerkt blijven. Gabi en Wilma van de afdeling Heelkunde, veel dank voor het ter beschikking stellen van en de praktische hulp bij het verwerken van patiëntenmateriaal.

Ondersteuning van de dierverzorgers van het PDC en Izak hebben bijgedragen aan het goed verlopen van mijn *in vivo* experimenten. Ook het ruimhartig delen van de reporter muis door Dorien Peters en Wouter Leonhard van de afdeling Humane Genetica is van grote waarde geweest voor ons muismodel. Ik ben Ewa Snaar en Arwin Groenewoud van de faculteit Biologie zeer erkentelijk voor de samenwerking met betrekking tot het gebruikt van zebravismodellen voor onze projecten. Marieke Fransen, of wel Marieke IHB, ik ben je veel dank verschuldigd voor alle hulp met FACS analyses en het mij bijbrengen hoe de verschillende immuun subsets bijdragen aan tumorprogressie. Ik hoop dat we de rol van endoglin in dit verhaal uiteindelijk kunnen achterhalen.
Mede MDLZ OIO's Danny, Annarein, Sanne, Ilse, Claire, Lennart en Marieke, bedankt voor de inspirerende gesprekken en leuke niet werk-gerelateerde activiteiten. Natuurlijk ook voor de vragen en opmerkingen over mijn projecten, waardoor ik weer met andere ogen naar mijn eigen data keek. Tijdens mijn promotieonderzoek hebben veel studenten hun bijdrage geleverd; Daniëlle, Lotte, Elena, Rosalie, Magdalena en Lars mijn dank is groot voor jullie inzet, enthousiasme en leergierigheid.
My MCB colleagues Amaya and Gonzalo, thank you for the early academic lessons and your friendship. Kees en Guus, mijn begeleidingscommissie. Bedankt voor jullie input en stimulans de afgelopen vier jaar en jullie bereidheid om in deze commissie plaats te nemen.

Dit project was niet mogelijk geweest zonder de inzet van alle deelnemers aan de Alpe d'HuZes en de stichting zelf, waar ik hen zeer dankbaar voor ben. Van harte hoop ik dat de weg die we zijn ingeslagen doorgezet kan worden. I would like to thank Charles Theuer for his scientific input during these studies, and for offering me the opportunity to attend the scientific advisory board meetings of TRACON Pharmaceuticals and experience the more clinical side of TRC105 development.

BW Buddies; Jasmijn, Jessica, Kimberly, Marieke, Sabrina, Sarah en Susan, we kennen elkaar al 10 jaar en iedere keer geniet ik er van om met jullie te eten, drinken, oude verhalen op te halen en nieuwe verhalen te delen over wetenschap, maar vooral over andere dingen. Peet, ondanks onze overvolle agenda's waardoor onze afspraken vaak in het water vallen, ben ik blij met de spontane acties die vaak uitmonden in de leukste momenten! Dank je wel voor je support de afgelopen tijd!
De meeste studenten heb ik al bedankt, maar Mark en Renier verdienen speciale aandacht. Zonder jullie inzet en enthousiasme had mijn boekje er heel anders uitgezien. Renier, ik herinner me het experiment waar op een cruciaal moment het brandalarm afging en we in allerijl de cellen hebben gelyseerd. Daarnaast onze werkbesprekingen op het randje bij gebouw 2. Mark, alle uren die we doorbrachten op het PDC, met bijbehorende onzin verhalen en de grote berg, zeer waardevolle data. Natuurlijk je dierbare vriendschap en "zangtalent" niet te vergeten. Heel veel dank aan jullie beiden dat jullie vandaag naast mij staan en dit moment met mij delen.
Luuk, zo'n vijf jaar geleden leerden wij elkaar kennen en iets later begon ik als OIO op "jouw endoglin project". Je hebt me ontzettend veel geleerd gedurende de afgelopen jaren, zowel op het lab als daarbuiten. Onze intensieve samenwerking heeft van mij een zelfstandig onderzoeker gemaakt met een grote passie voor wat ik doe, met dit boekje als eindresultaat. De uren bij de muizen, in vliegtuigen en op congressen hebben niet alleen hieraan bijgedragen, maar hebben ook gezorgd voor een zeer gewaardeerde vriendschap. Bedankt voor alles en met gepaste trots mag ik denk ik zeggen het dat het "ons endoglin project" geworden is.

Pap en mam, alles heb ik aan jullie te danken. Jullie hebben me altijd gestimuleerd, de frustraties van het OIO zijn aangehoord, bijgevoed en voor de (soms zo broodnodige) rust in mijn leven gezorgd. Ik ben ontzettend blij en trots dat jullie er vandaag bij zijn en mij de mens gemaakt hebben die ik ben.

- I don't stop when I'm tired, I stop when I'm done –
Unknown