

Cover Page



Universiteit Leiden

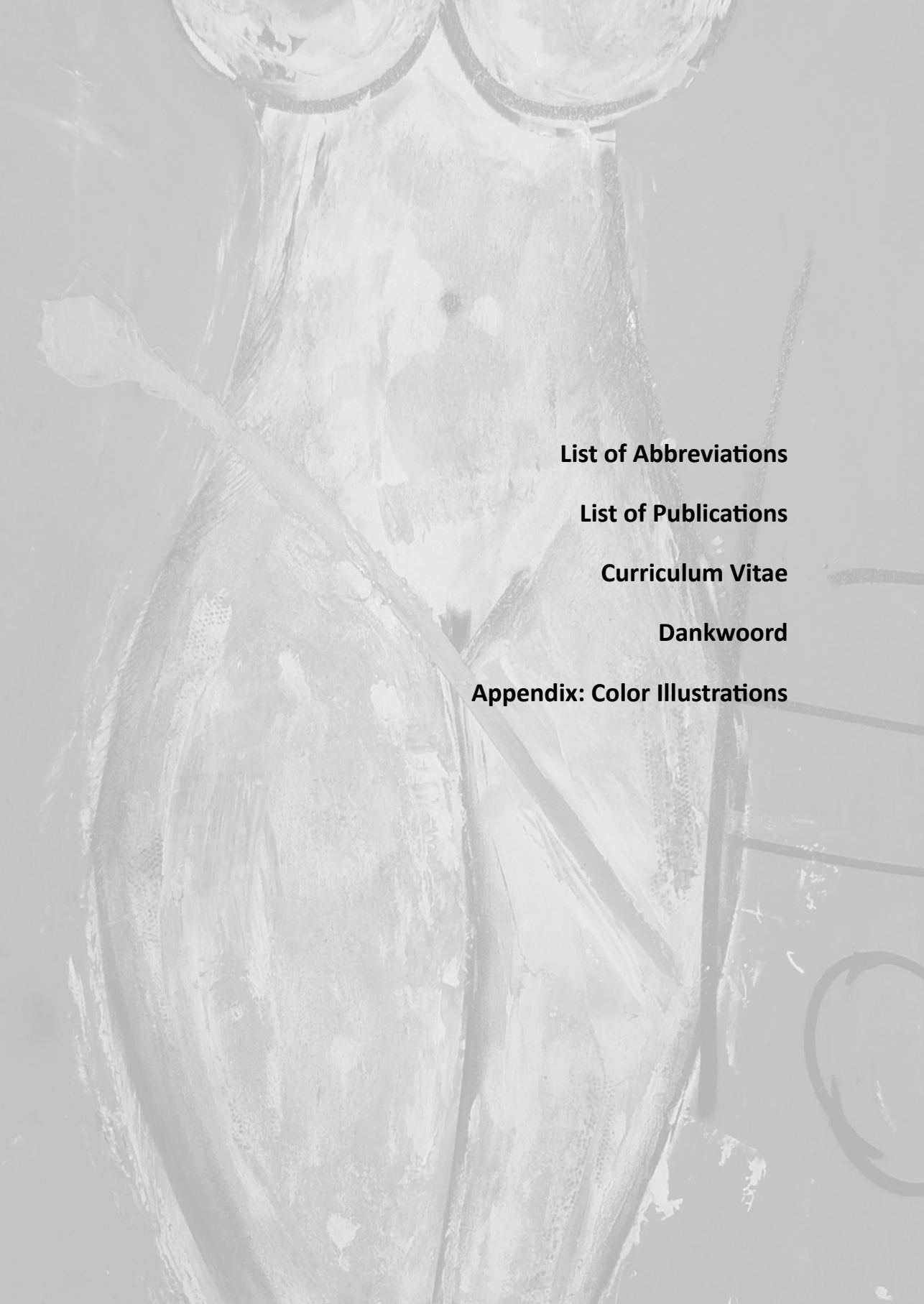


The handle <http://hdl.handle.net/1887/23629> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Zijlmans, Henry

Title: Association between pro-inflammatory cytokine expression, angiogenesis, extracellular matrix remodeling, and prognosis in cervical cancer

Issue Date: 2014-02-13



List of Abbreviations

List of Publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

Appendix: Color Illustrations

ABBREVIATIONS

ANOVA	analysis of variance
APAAP	alkaline phosphatase anti-alkaline phosphatase
APC	antigen presenting cells
bFGF	basic fibroblast growth factor
BSA	bovine serum albumin
CAF	cancer-associated stromal fibroblasts
Caspase	cysteine-dependent aspartate-directed proteases
CCL	chemokine (C-C motif) ligand
CCR	chemokine (C-C motif) receptor
CD	cluster of differentiation
CIN	cervical intraepithelial neoplasia
CRI	cancer-related inflammation
CSF-1	colony stimulating factor-1
CSPG	chondroitin sulphate proteoglycan
CTGF	connective tissue growth factor
CXC	chemokine CXC motif
DC	dendritic cells
DCreg	regulatory DC
DFS	disease-free survival
DIG	digoxigenin
E	early
E6AP	E6 associated protein
ECM	extracellular matrix
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
h	hour(s)
HPF	high-power field of view
HPV	human papilloma virus
HRP	horseradish peroxidase

List of Abbreviations

HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
IFN	interferon
IL	interleukin
IL-6R	IL-6 receptor
IL-23R	IL-23 receptor
JAK	Janus kinase
L	late
IDC	lymphoid DC
LHC	Langerhans' cells
LLETZ	large loop excision of the transformation zone
LOH	loss of heterozygosity
LPS	lipopolysaccharide
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MAb	monoclonal antibody
MAPK	mitogen-associated protein kinase
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
mDC	myeloid DC
MHC	major histocompatibility complex
MMP	matrix metalloproteinases
NFAT	nuclear factor of activated T-cells
NF- κ B	nuclear factor- κ B
NK	natural killer cells
on	overnight
OS	overall survival
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1
Pap	Papanicolaou
PBA	phosphate-buffered saline containing 1% bovine serum albumin
PBS	phosphate-buffered saline
PCR	polymerase chain reaction
PDGF	platelet derived growth factor
PGE	prostaglandin E

PI	propidium iodide
PI3K	phosphatidylinositol-3'-kinase
pRb	retinoblastoma protein
RISH	RNA-in situ hybridization
ROR γ t	related orphan receptor γ t
RT-PCR	real-time quantitative polymerase chain reaction
qRT-PCR	quantitative RT-PCR
SD	standard deviation
SLP	synthetic long peptide
SSC	saline-sodium citrate
STAT	signal transducer and activator of transcription\
STS	sequence tagged site
TAM	tumor-associated macrophages
TGF- β	transforming growth factor- β
T _H	T helper lymphocyte
TIMP-2	tissue inhibitor of metalloproteinase-2
TNF- α	tumor necrosis factor- α
TNFR	tumor necrosis factor receptor
TNM	cancer staging system: tumor size, regional lymph node, distant metastasis
TRAF	TNFR-associated factor
TRAIL-R1	TNF-related apoptosis-inducing ligand-receptor 1
Treg	regulatory T cells
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	VEGF receptor
VIA	visual inspection with acetic acid
WHO	World Health Organization

LIST OF PUBLICATIONS

Zijlmans HJ, Punt S, Fleuren GJ, Trimbos JB, Kenter GG, Gorter A.

Role of *IL-12p40* in cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 2012;107:1956-62.

Gorter A, Zijlmans HJ, van Gent H, Trimbos JB, Fleuren GJ, Jordanova ES.

Versican expression is associated with tumor-infiltrating CD8-positive T cells and infiltration depth in cervical cancer. *Mod Pathol*. 2010;23:1605-15.

Zijlmans HJ, Fleuren GJ, Hazelbag S, Sier CF, Dreef EJ, Kenter GG, Gorter A.

Expression of endoglin (CD105) in cervical cancer. *Br J Cancer*. 2009;100:1617-26.

Sier CF, Hawinkels LJ, Zijlmans HJ, Zuidwijk K, de Jonge-Muller ES, Ferreira V, Hanemaaijer R, Mulder-Stapel AA, Kenter GG, Verspaget HW, Gorter A.

Endothelium specific matrilysin (MMP-7) expression in human cancers. *Matrix Biol*. 2008;27:267-71.

Zijlmans HJ, Fleuren GJ, Baelde HJ, Eilers PH, Kenter GG, Gorter A.

Role of tumor-derived proinflammatory cytokines GM-CSF, TNF-alpha, and IL-12 in the migration and differentiation of antigen-presenting cells in cervical carcinoma. *Cancer*. 2007;109:556-65.

Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, Zijlmans HJ, Lau C, Eilers PH, Keunen JE, Jager MJ. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1428-34.

Zijlmans HJ, Fleuren GJ, Baelde HJ, Eilers PH, Kenter GG, Gorter A.

The absence of CCL2 expression in cervical carcinoma is associated with increased survival and loss of heterozygosity at 17q11.2. *J Pathol*. 2006;208:507-17.

Sier CF, Zuidwijk K, *Zijlmans HJ*, Hanemaaijer R, Mulder-Stapel AA, Prins FA, Dreef EJ, Kenter GG, Fleuren GJ, Gorter A.

EMMPRIN-induced MMP-2 activation cascade in human cervical squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2006;118:2991-8.

Gelderman KA, *Zijlmans HJ*, Vonk MJ, Gorter A.

CD55 expression patterns on intestinal neuronal tissue are divergent from the brain. *Gut*. 2004;53:507-13.

van De Rijke F, *Zijlmans H*, Li S, Vail T, Raap AK, Niedbala RS, Tanke HJ.

Up-converting phosphor reporters for nucleic acid microarrays. *Nat Biotechnol*. 2001;19:273-6.

Zijlmans HJ, Bonnet J, Burton J, Kardos K, Vail T, Niedbala RS, Tanke HJ.

Detection of cell and tissue surface antigens using up-converting phosphors: a new reporter technology. *Anal Biochem*. 1999;267:30-6.

de Haas RR, van Gijlswijk RP, van der Tol EB, *Zijlmans HJ*, Bakker-Schut T, Bonnet J, Verwoerd NP, Tanke HJ.

Platinum porphyrins as phosphorescent label for time-resolved microscopy. *J Histochem Cytochem*. 1997;45:1279-92.

van Gijlswijk RP, *Zijlmans HJ*, Wiegant J, Bobrow MN, Erickson TJ, Adler KE, Tanke HJ, Raap AK. Fluorochrome-labeled tyramides: use in immunocytochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Histochem Cytochem*. 1997;45:375-82.

Beverloo HB, van Schadewijk A, *Zijlmans HJ*, Verwoerd NP, Bonnet J, Vrolijk H, Tanke HJ.

A comparison of the detection sensitivity of lymphocyte membrane antigens using fluorescein and phosphor immunoconjugates. *J Histochem Cytochem*. 1993;41:719-25.

- Beverloo HB, van Schadewijk A, Zijlmans HJ, Tanke HJ.
Immunochemical detection of proteins and nucleic acids on filters using small luminescent inorganic crystals as markers. *Anal Biochem.* 1992;203:326-34.
- Van den Brink WJ, Zijlmans HJ, Kok LP, Bolhuis P, Volkers HH, Boon ME, Houthoff HJ. Microwave irradiation in label-detection for diagnostic DNA-in situ hybridization. *Histochem J.* 1990;22:327-34.
- Van den Berg FM, Zijlmans H, Langenberg W, Rauws E, Schipper M.
Detection of *Campylobacter pylori* in stomach tissue by DNA in situ hybridisation. *J Clin Pathol.* 1989;42:995-1000.

CURRICULUM VITAE

Henry Zijlmans, auteur van dit proefschrift, werd op 18 november 1963 geboren in Eindhoven. In 1982 behaalde hij zijn HAVO diploma aan het Eindhovens Protestants Lyceum te Eindhoven. Dat jaar startte hij met middelbaar laboratorium onderwijs, gevolgd door hoger laboratorium onderwijs aan de Hogeschool West-Brabant te Etten-Leur, afstudeerrichting histologie. De stage en afstudeeropdracht werden verricht bij de afdeling Celpathologie van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, waar onder leiding van dr. F.M. van den Berg onderzoek werd verricht naar detectie van *C. pylori* in paraffine coupes met behulp van DNA-*in situ* hybridisatie. Na het vervullen van de militaire dienstplicht werkte hij van 1990 tot 1999 als research analist bij de afdeling Cytochemie & Cytometrie van het Sylvius Laboratorium te Leiden, waar hij onderzoek deed naar het gebruik van kleine anorganische fosfordeeltjes als immunocytochemische marker, onder leiding van prof. dr. H.J. Tanke. In 1991 koos hij alsnog voor de studie geneeskunde waar hij datzelfde jaar werd ingeloot. Dit werd omgezet in een schaduwplaats aangezien nog natuurkunde en scheikunde op VWO-niveau gehaald dienden te worden. In 1992 werd met de studie geneeskunde gestart aan de Rijksuniversiteit Leiden. In 1995 verrichtte hij een klinische stage bij de afdeling Traumatología van Hospital Obrero te La Paz, Bolivia. De co-schappen werden afgesloten met een keuze co-schap Anaesthesiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum.

In 1999 behaalde hij zijn artsenbul en startte hij als AGNIO (assistent geneeskundige niet in opleiding) op de afdeling Gynaecologie en Verloskunde van het Eemland Ziekenhuis, locatie St. Elisabeth te Amersfoort, gevolgd door een AGNIO positie op de afdeling Gynaecologie en Verloskunde van het Westeinde Ziekenhuis te Den Haag. In 2001 begon hij als AGIKO (assistent geneeskundige in opleiding tot klinisch onderzoeker) met promotie onderzoek bij de afdelingen Gynaecologie en Pathologie van het Leids Universitair Medisch Centrum, uitgevoerd onder leiding van prof. dr. G.J. Fleuren, prof. dr. G.G. Kenter en dr. A. Gorter. In 2004 begon hij met de opleiding tot gynaecoloog in het Leids Universitair Medisch Centrum (opleiders prof. dr. H.H.H. Kanhai en prof. dr. G.G. Kenter) en het Medisch Centrum Haaglanden te Den Haag (opleider dr. P.J. Dörr) wat in augustus 2009 werd afgerond. Van september 2009 tot

en met november 2011 was hij fellow Gynaecologische Oncologie in het Universitair Medisch Centrum Groningen, onder leiding van prof. dr. A.G.J. van der Zee. Sinds december 2011 is hij werkzaam als gynaecologisch oncoloog in het Centrum voor Gynaecologische Oncologie Amsterdam (CGOA), locatie Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AvL).

DANKWOORD

Een proefschrift is het resultaat van samenwerking. Ik wil graag de mensen bedanken die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Allereerst alle coauteurs, betrokken bij de hoofdstukken. Dank voor jullie discussies, kritische kanttekeningen, opbeurende kritiek en vooral ook het vertrouwen.

Iedereen op de afdeling Pathologie bedankt voor alle hulp met fotografie, blokjes verzamelen, coupes snijden, kleuren en mede beoordelen, FACS proeven en wegwijs maken in de *in situ* hybridisatie techniek. In het bijzonder Christa, Enno, Hans, Klaas, Lambert, Natalja, Sandra en Wim. Uiteraard ook de kamergenoten van de Joenit op P1-40: Antoinette, Cees, Christine, Jan Willem, Jessica, Judith, Katja, Kyra, Maaïke en Marjon: goed overleg en goede sfeer.

Stafleden, A(N)IOS, verpleegkundigen en (poli)assistenten van de verschillende ziekenhuizen waar ik in deze periode werkzaam ben geweest: LUMC (met name de wekelijkse AGIKO lunches waren altijd nuttig maar vooral ook een humorvol klankbord), Medisch Centrum Haaglanden (met name Joep en Marjolein, dank voor jullie betrokkenheid en grote steun voor deze coassistent/ANIOS/AIOS/gynaecoloog) en het UMCG (Ate, Hans, Henriëtte en Marjan: dank voor een geweldige tijd in Groningen en de mogelijkheid om de wetenschappelijke draad weer op te pakken). Ook kamergenoten uit het UMCG (Ayten, Maaïke, Marinka, Maureen, Moira en Nathalie): geweldig om een kamer met mede fellows te delen.

Hans Tanke, jij hebt eigenlijk aan de basis gestaan van mijn opleiding tot gynaecologisch oncoloog, al wisten we dat toen nog niet. Door mijn baan als research analist naar 50% te verlagen en werkbesprekingen af te stemmen op mijn diensten schema als coassistent was het voor mij mogelijk om de studie Geneeskunde te volgen. En ook al noemde je het een 'win-win' situatie, heel veel dank hiervoor. De collega's van Vakgroep Cytochemie & Cytometrie van het Sylvius Laboratorium, in het bijzonder Annemarie, Berna, Frans, Irma, Joop, Karien, Richard en Rob: bedankt voor een fantastische leerschool gecombineerd met veel plezier.

Ook familie en vrienden bedankt voor steun door de jaren heen. Door mijn chronische drukte is er nogal eens geschoven met afspraken, bezoeken en bijeenkomsten. Dank voor jullie begrip.

Beste Merryn en Onno, dat jullie bereid zijn om mijn paranimfen te zijn is voor mij ongelofelijk waardevol. Onno: één terrasje in Eindhoven in 1990 heeft geleid tot de studie Geneeskunde, specialisatie tot gynaecologisch oncoloog en dit proefschrift. Het lijkt me een goed idee als je nu ook bij de afronding bent. Merryn, door afstand en tijd zien en spreken we elkaar minder dan ik zou willen. Toch is iedere keer dat we elkaar treffen als vanouds.

En tenslotte Jaklien: we kennen elkaar nu meer dan 20 jaar waarbij ieder jaar drukker lijkt te worden. Zeker de laatste jaren waren erg druk met schrijven, diensten en opleiding. Je hebt mij vaak de ruimte gegeven om dit alles te kunnen doen naast je eigen drukke baan en ons gezin. Dank voor alles. We gaan wederom een avontuur tegemoet. Samen met Marieke, Bas en Koen gaat dat helemaal lukken.