



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The roles of adenoviral vectors and donor DNA structures on genome editing

Holkers, Maarten

Citation

Holkers, M. (2016, January 26). *The roles of adenoviral vectors and donor DNA structures on genome editing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/37412>

Version: Corrected Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/37412>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37412> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Holkers, Maarten

Title: The roles of adenoviral vectors and donor DNA structures on genome editing

Issue Date: 2016-01-26

LIST OF PUBLICATIONS

- **Adenoviral vector DNA for accurate genome editing with engineered nucleases** [Holkers M*](#), Maggio I*, Henriques SF, Janssen JM, Cathomen T, Gonçalves MA. Nat. Methods. 2014
- **Adenoviral vector delivery of RNA-guided CRISPR/Cas9 nuclease complexes induces targeted mutagenesis in a diverse array of human cells.** Maggio I*, [Holkers M*](#), Liu J, Janssen JM, Chen X, Gonçalves MA. Sci. Rep. 2014
- **Construction and characterization of adenoviral vectors for the delivery of TALENs into human cells.** [Holkers M](#), Cathomen T, Gonçalves MA. Methods. 2014
- **Histone Deacetylase Inhibition Rescues Gene Knockout Levels Achieved with Integrase-defective Lentiviral Vectors Encoding Zinc-finger Nucleases.** Pelascini LP, Maggio I, Liu J, [Holkers M](#), Cathomen T, Gonçalves MA. Hum. Gene Ther. Methods. 2013
- **Differential integrity of TALE nuclease genes following adenoviral and lentiviral vector gene transfer into human cells.** [Holkers M](#), Maggio I, Liu J, Janssen JM, Miselli F, Mussolino C, Recchia A, Cathomen T, Gonçalves MA. Nucleic Acids Res. 2013
- **Concerted nicking of donor and chromosomal acceptor DNA promotes homology-directed gene targeting in human cells.** Gonçalves MA, van Nierop GP, [Holkers M](#), de Vries AA. Nucleic Acids Res. 2012
- **Nonspaced inverted DNA repeats are preferential targets for homology-directed gene repair in mammalian cells.** [Holkers M](#), de Vries AA, Gonçalves MA. Nucleic Acids Res. 2012
- **Rapid and sensitive lentivirus vector-based conditional gene expression assay to monitor and quantify cell fusion activity.** Gonçalves MA, Janssen JM, [Holkers M](#), de Vries AA. PLoS One. 2010
- **Stimulation of homology-directed gene targeting at an endogenous human locus by a nicking endonuclease.** van Nierop GP, de Vries AA, [Holkers M](#), Vrijssen KR, Gonçalves MA. Nucleic Acids Res. 2009

- **Targeted chromosomal insertion of large DNA into the human genome by a fiber-modified high-capacity adenovirus-based vector system.** Gonçalves MA, [Holkers M](#), van Nierop GP, Wieringa R, Pau MG, de Vries AA. PLoS One. 2008
- **Genetic complementation of human muscle cells via directed stem cell fusion.** Gonçalves MA, Swildens J, [Holkers M](#), Narain A, van Nierop GP, van de Watering MJ, Knaän-Shanzer S, de Vries AA. Mol. Ther. 2008
- **Modular and excisable molecular switch for the induction of gene expression by the yeast FLP recombinase.** [Holkers M](#), De Vries AA, Gonçalves MA. Biotechniques. 2006
- **Transduction of myogenic cells by retargeted dual high-capacity hybrid viral vectors: robust dystrophin synthesis in duchenne muscular dystrophy muscle cells.** Gonçalves MA, [Holkers M](#), Cudré-Mauroux C, van Nierop GP, Knaän-Shanzer S, van der Velde I, Valerio D, de Vries AA. Mol. Ther. 2006
- **Human mesenchymal stem cells ectopically expressing full-length dystrophin can complement Duchenne muscular dystrophy myotubes by cell fusion.** Gonçalves MA, de Vries AA, [Holkers M](#), van de Watering MJ, van der Velde I, van Nierop GP, Valerio D, Knaän-Shanzer S. Hum. Mol. Genet. 2006

CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd op 10 mei 1980 geboren in Eibergen. Na het behalen van het MAVO diploma aan de scholengemeenschap Het Assink te Eibergen, werd er in 1997 begonnen met de opleiding Middelbaar Laboratorium Onderwijs, richting Medische Microbiologie en Hematologie aan het ROC te Hengelo. Na het behalen van diploma werd een vervolgopleiding Hoger Laboratorium Onderwijs met richting Medische Biochemie succesvol afgerond in 2005. Tijdens deze studie werd een afstudeerstage gedaan op de afdeling Moleculaire Celbiologie, sectie Virus en Stamcel Biologie van het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden onder de supervisie van dr. M.A.F.V. Gonçalves en dr. A.A.F. de Vries. Vervolgens heeft de auteur vier en een half jaar werkzaam geweest voor dezelfde afdeling als research technician onder de supervisie van dr. M.A.F.V. Gonçalves. Na deze periode werd in 2009 begonnen met het promotie onderzoek op de afdeling Moleculaire Celbiologie, sectie Virus en Stamcel Biologie van de Universiteit Leiden en het Leids Universitair Medisch Centrum onder leiding van Prof. dr. R.C. Hoeben en dr. M.A.F.V. Gonçalves. In 2014 begon de auteur als onderzoeker bij ProQR Therapeutics B.V. te Leiden.

DANKWOORD

Ik ga het niet redden met 1 woord; bedankt. Daarvoor hebben te veel mensen me geholpen in deze lange periode. Daarom ga ik proberen om iedereen te bedanken, maar ik weet nu al dat ik mensen ga vergeten. Lees je dit en sta je er niet tussen; sorry, en alsnog bedankt.

Als eerste wil ik m'n copromotor Manuel bedanken. Ik ben bij je begonnen als student in 2004 en heb veel aan mijn weg van student naar analist en vervolgens dit proefschrift aan je te danken. Ik heb veel van je geleerd, op wetenschappelijk gebied en ook levenslessen. Dit ging met ups en downs, maar aan het einde van de rit zijn er veel meer ups te bedenken. Ik dank je dat ik je "eerste" Ph.D kandidaat mocht zijn.

Mijn promotor Rob Hoeben verdient zeker ook een woord van dank. Je input tijdens de studie en de hulp aan het einde van deze periode waren van grote invloed op het eindresultaat. "Towards the end of my study, I'm expecting a very intriguing question during the defence".

Verder wil ik uiteraard iedereen die in de promotie- en oppositiecommissie wilde plaatsnemen danken. Professoren van der Ploeg, Cathomen, Tijsterman en Staal voor het doornemen van dit proefschrift voordat het besproken mocht worden en Dinko Valerio voor het plaatsnemen in de oppositie commissie.

Vervolgens wil ik mijn paranimfen graag bedanken. Als laatste voor het accepteren en mij helpen verdedigen van dit proefschrift en het vieren ervan, maar als eerste voor een goede vriendschap, zowel tijdens het werk als na het werk. Gijs, je hebt me in het begin van mijn LUMC-carrière werkelijk alles geleerd. Van het perfecte bakje koffie zetten, op tijd beginnen tot het steeds sneller doen van minipreps. Je leerde me "short-cuts" te nemen zonder kwaliteit in te leveren en tegelijkertijd leerde je me wat muziek bij. Je vertrok na een jaar AIO'en naar Rotterdam en ging op zoek naar een virus in de hersenen van MS patiënten maar gelukkig bleven we contact houden. Dirk, als analist kwam je een deel van ons lab claimen en hoewel ik je voorkeur van voetbalclub nog steeds niet kan begrijpen, hebben we in de loop van de tijd een goede vriendschap opgebouwd. Ik kan geen betere paranimfen wensen dan jullie om me te "beschermen" tegen de oppositiecommissie en daarna, om te vieren dat dit hoofdstuk eindelijk afgerond is.

In het loop van de bijna 10 jaar op het LUMC (een jaar als student, 4 jaar als analist en al met al 5 jaar als OIO), heb ik met heel veel mensen samen gewerkt, koffie gedronken, gelachen en af en toe ook nog wetenschap bedreven. Marloes, Marjanka, Michelle, Anna, Vera, John, Shosh, Anabel, Roeland, Jeroen, Ietje, Erik, Jeroen, Jim, Malisa, Harald, Amiet,

Martijn, Arnaud, Hester, Laeti, Taco, Jort, Tobias, Daniël, Marjolein, Jin, Chen, Luuk, Joost, Theo, Martijn, Madelon, Lars, Karin, Jort, Anna-Sophia, Niels, Bart, Kim, Gonzo, Amaya, ... te veel om op te noemen, maar allemaal bedankt voor alle goede tijd.

Speciaal wil ik Diana, Sanne en Iris bedanken; Robs' angels 2.0, bedankt voor alle praatjes, koffieroddels en camerabeelden van pasgeboren vogeltjes. Sanne en Diana, jullie hebben het Reovirus al getemd, Iris, ik weet zeker dat jij je proefschrift ook af gaat krijgen, de aanhouder wint altijd. Jermain, Jara en Sara; de studenten die ik wat heb mogen bijleren. Bedankt dat jullie mij tegelijkertijd ook veel hebben geleerd, voornamelijk geduld. Steve, nestor van het lab, speciaal voor jou een hele dikke, lange, digitale knuffel. Igno, je bent een soort van mijn opvolger en ik heb met plezier met je samen gewerkt. Je bent slimmer dan je denkt en je gaat het zeker maken in de wetenschap.

Als laatste wil ik Twan bedanken. Je hebt me als student aangenomen en daarna meerdere malen een contract gegeven. Het wijzen op een onbelangrijk detail van een experiment waardoor je het "eureka moment" teniet kon doen hoorde bij je. Evenals het verbeteren van je eigen verbeterde verbeteringen, terwijl je Thomas Dybdahl liedjes neuriede. Halverwege liepen onze wegen de andere kant op maar ik ben blij dat je je plek gevonden hebt bij Cardiologie.

Na mijn tijd bij het LUMC ben ik begin april 2014 begonnen bij ProQR en dat is nu al een anderhalf jaar een soort van achtbaan. Ik wil iedereen bedanken voor nu al een erg mooie tijd en hopelijk duurt dat nog veel langer. Twee mensen wil ik apart bedanken; Tita, je laat me doen wat ik zelf goed denk te doen en ben blij dat ik je als 'baas' heb. Daarnaast wil ik Andre bedanken. Je bent een wandelende CF-wiki die af en toe net iets teveel praat, maar ik heb al zoveel van je geleerd en ik waardeer je visie op wetenschap.

"Elke volleyballer heeft een stelling over volleybal". Deze stelling klopt niet meer, want in de stellingen komt er geen woord volleybal voor. Daarvoor in de plaats en plek in het dankwoord: Heren van Donar H1, het is eindelijk gelukt. Bedankt voor de tijd, trainingen, wedstrijden, 3^{de} (4^{de}, 5^{de}, 6^{de}) setjes, dat er nog velen zullen volgen.

Mijn familie, van beide kanten, bedankt voor alle steun en interesse gedurende al die jaren. Van school, werk en deze studie en zeker ook voor alle grote en kleine dingen. Het was altijd lastig uit te leggen wat ik nou eigenlijk allemaal deed, maar het is eindelijk klaar, het proefschrift is af.

Als laatste wil ik Jolande bedanken. Ik ben niet de makkelijkste, maar toch weet je het al die jaren met me uit te houden. Samen hebben we wat moois opgebouwd, ver van onze families en vrienden en je hebt me in blind vertrouwen en liefde gevolgd naar Leiden. Daarvoor ben ik je nog elke dag dankbaar. Je hebt me altijd gesteund in mijn keuzes, ook al had ik die al gemaakt voordat ik ze aan je had voorgelegd. Nu, 13 jaar na m'n eerste verlegen "hoi" in de lift, wonen we in ons eigen huisje, hebben we 2 geweldige lieve, leuke, eigenwijze, piepende, lachende, stuiterende, vrolijke en knappe meisjes. Dit proefschrift is af, het laatste hoofdstuk is klaar en geschreven maar ik denk en hoop dat ons boek nog lang niet af is en dat er nog veel hoofdstukken bij komen.

Bedankt!

Maarten

