

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/26946> holds various files of this Leiden University dissertation

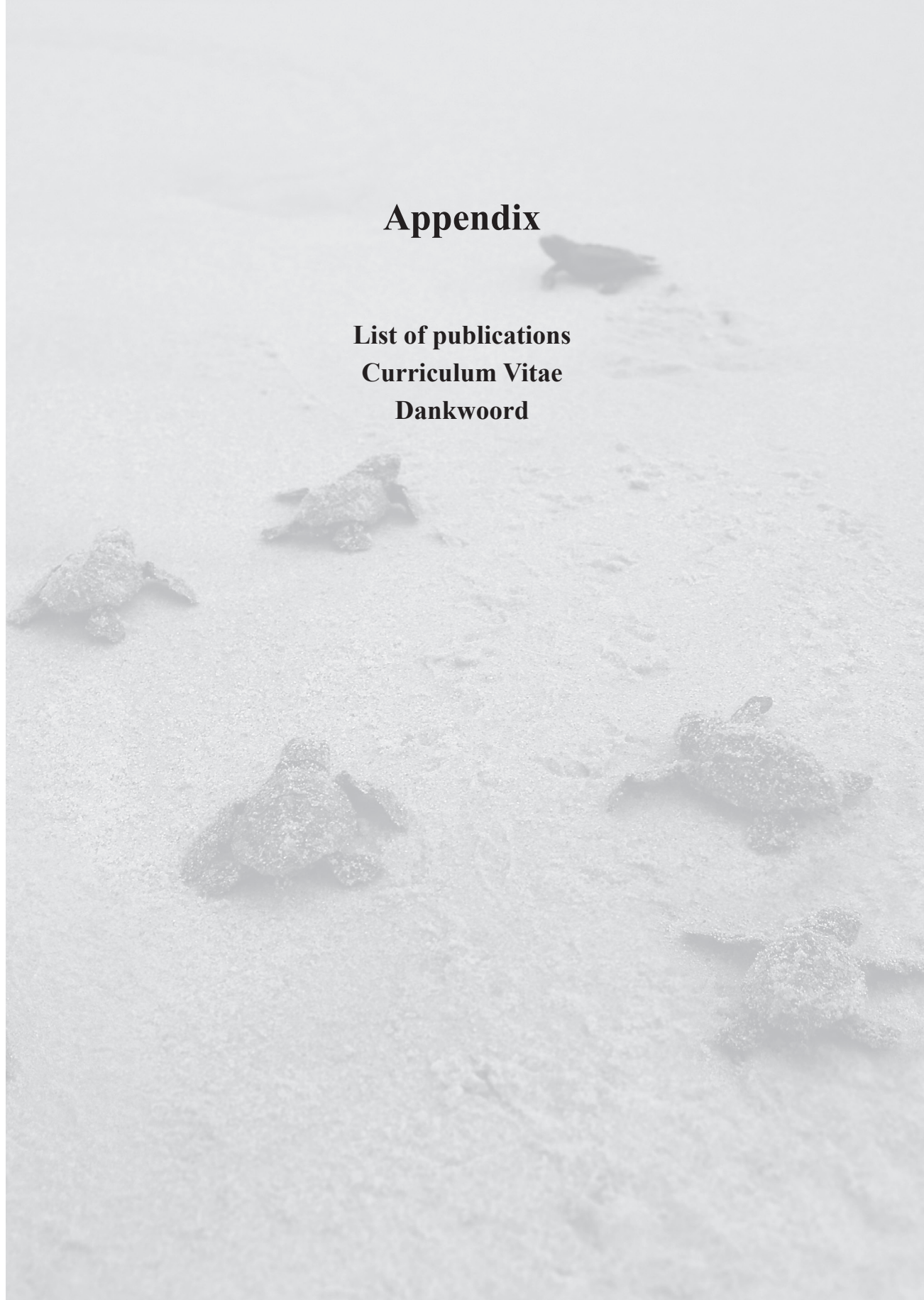
**Author:** Deelen, Joris

**Title:** Genetic and biomarker studies of human longevity

**Issue Date:** 2014-06-25

# Appendix

**List of publications  
Curriculum Vitae  
Dankwoord**





## List of publications

1. Slagboom PE, Beekman M, Passtoors WM, **Deelen J**, Vaarhorst AA, Boer JM, van den Akker EB, van Heemst D, de Craen AJ, Maier AB, Rozing M, Mooijaart SP, Heijmans BT, Westendorp RG. Genomics of human longevity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; **366**: 35-42.
2. **Deelen J**, Beekman M, Uh HW, Helmer Q, Kuningas M, Christiansen L, Kremer D, van der Breggen R, Suchiman HE, Lakenberg N, van den Akker EB, Passtoors WM, Tiemeier H, van Heemst D, de Craen AJ, Rivadeneira F, de Geus EJ, Perola M, van der Ouderaa FJ, Gunn DA, Boomsma DI, Uitterlinden AG, Christensen K, van Duijn CM, Heijmans BT, Houwing-Duistermaat JJ, Westendorp RG, Slagboom PE. Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited. *Aging Cell* 2011; **10**: 686-98.
3. Sampietro ML, Trompet S, Verschuren JJ, Talens RP, **Deelen J**, Heijmans BT, de Winter RJ, Tio RA, Doevendans PA, Ganesh SK, Nabel EG, Westra HJ, Franke L, van den Akker EB, Westendorp RG, Zwinderman AH, Kastrati A, Koch W, Slagboom PE, de Knijff P, Jukema JW. A genome-wide association study identifies a region at chromosome 12 as a potential susceptibility locus for restenosis after percutaneous coronary intervention. *Hum Mol Genet* 2011; **20**: 4748-57.
4. Uh HW, **Deelen J**, Beekman M, Helmer Q, Rivadeneira F, Hottenga JJ, Boomsma DI, Hofman A, Uitterlinden AG, Slagboom PE, Böhringer S, Houwing-Duistermaat JJ. How to deal with the early GWAS data when imputing and combining different arrays is necessary. *Eur J Hum Genet* 2012; **20**: 572-6.
5. Passtoors WM, Boer JM, Goeman JJ, van den Akker EB, **Deelen J**, Zwaan BJ, Scarborough A, van der Breggen R, Vossen RH, Houwing-Duistermaat JJ, van Ommen GJ, Westendorp RG, van Heemst D, de Craen AJ, White AJ, Gunn DA, Beekman M, Slagboom PE. Transcriptional profiling of human familial longevity indicates a role for ASF1A and IL7R. *PLoS One* 2012; **7**: e27759.
6. Huffman DM, **Deelen J**, Ye K, Bergman A, Slagboom PE, Barzilai N, Atzmon G. Distinguishing between longevity and buffered-deleterious genotypes for exceptional human longevity: the case of the MTP gene. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; **67**: 1153-60.
7. **Deelen J**, Uh HW, Monajemi R, van Heemst D, Thijssen PE, Böhringer S, van den Akker EB, de Craen AJ, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Westendorp RG, Goeman JJ,

- Slagboom PE, Houwing-Duistermaat JJ, Beekman M. Gene set analysis of GWAS data for human longevity highlights the relevance of the insulin/IGF-1 signaling and telomere maintenance pathways. *Age (Dordr)* 2013; **35**: 235-49.
8. Passtoors WM, Beekman M, **Deelen J**, van der Breggen R, Maier AB, Guigas B, Derhovanessian E, van Heemst D, de Craen AJ, Gunn DA, Pawelec G, Slagboom PE. Gene expression analysis of mTOR pathway: association with human longevity. *Aging Cell* 2013; **12**: 24-31.
  9. Verschuren JJW, Trompet S, **Deelen J**, Stott DJ, Sattar N, Buckley BM, Ford I, Heijmans BT, Guchelaar HJ, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Jukema JW. Non-Homologous End-Joining Pathway Associated with Occurrence of Myocardial Infarction: Gene Set Analysis of Genome-Wide Association Study Data. *PLoS One* 2013; **8**: e56262.
  10. Porcu E, Medici M, Pistis G, Volpato CB, Wilson SG, Cappola AR, Bos SD, **Deelen J**, den Heijer M, Freathy RM, Lahti J, Liu C, Lopez LM, Nolte IM, O'Connell JR, Tanaka T, Trompet S, Arnold A, Bandinelli S, Beekman M, Böhringer S, Brown SJ, Buckley BM, Camaschella C, de Craen AJ, Davies G, de Visser MC, Ford I, Forsen T, Frayling TM, Fugazzola L, Gögele M, Hattersley AT, Hermus AR, Hofman A, Houwing-Duistermaat JJ, Jensen RA, Kajantie E, Kloppenburg M, Lim EM, Masciullo C, Mariotti S, Minelli C, Mitchell BD, Nagaraja R, Netea-Maier RT, Palotie A, Persani L, Piras MG, Psaty BM, Rääkkönen K, Richards JB, Rivadeneira F, Sala C, Sabra MM, Sattar N, Shields BM, Soranzo N, Starr JM, Stott DJ, Sweep FC, Usala G, van der Klauw MM, van Heemst D, van Mullem A, H Vermeulen S, Visser WE, Walsh JP, Westendorp RG, Widen E, Zhai G, Cucca F, Deary IJ, Eriksson JG, Ferrucci L, Fox CS, Jukema JW, Kiemeny LA, Pramstaller PP, Schlessinger D, Shuldiner AR, Slagboom PE, Uitterlinden AG, Vaidya B, Visser TJ, Wolffenbittel BH, Meulenbelt I, Rotter JI, Spector TD, Hicks AA, Toniolo D, Sanna S, Peeters RP, Naitza S. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel Loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet* 2013; **9**: e1003266.
  11. Beekman M, Blanché H, Perola M, Hervonen A, Bezrukov V, Sikora E, Flachsbarth F, Christiansen L, de Craen AJ, Kirkwood TB, Rea IM, Poulain M, Robine JM, Valensin S, Stazi MA, Passarino G, Deiana L, Gonos ES, Paternoster L, Sørensen TI, Tan Q, Helmer Q, van den Akker EB, **Deelen J**, Martella F, Cordell HJ, Ayers KL, Vaupel JW, Törnwall O, Johnson TE, Schreiber S, Lathrop M, Skytthe A, Westendorp RG, Christensen K, Gampe J, Nebel A, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Franceschi C; the GEHA consortium. Genome-wide linkage analysis for human longevity: Genetics of Healthy Aging Study. *Aging Cell* 2013; **12**: 184-93.

12. **Deelen J**, Beekman M, Capri M, Franceschi C, Slagboom PE. Identifying the genomic determinants of aging and longevity in human population studies: Progress and challenges. *Bioessays* 2013; **35**: 386-96.
13. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, **Deelen J**, Buxton JL, Hottenga JJ, Fischer K, Esko T, Surakka I, Broer L, Nyholt DR, Mateo Leach I, Salo P, Hägg S, Matthews MK, Palmen J, Norata GD, O'Reilly PF, Saleheen D, Amin N, Balmforth AJ, Beekman M, de Boer RA, Böhringer S, Braund PS, Burton PR, de Craen AJ, Denniff M, Dong Y, Douroudis K, Dubinina E, Eriksson JG, Garlaschelli K, Guo D, Hartikainen AL, Henders AK, Houwing-Duistermaat JJ, Kananen L, Karssen LC, Kettunen J, Klopp N, Lagou V, van Leeuwen EM, Madden PA, Mägi R, Magnusson PK, Männistö S, McCarthy MI, Medland SE, Mihailov E, Montgomery GW, Oostra BA, Palotie A, Peters A, Pollard H, Pouta A, Prokopenko I, Ripatti S, Salomaa V, Suchiman HE, Valdes AM, Verweij N, Viñuela A, Wang X, Wichmann HE, Widen E, Willemsen G, Wright MJ, Xia K, Xiao X, van Veldhuisen DJ, Catapano AL, Tobin MD, Hall AS, Blakemore AI, van Gilst WH, Zhu H, CARDIoGRAM consortium, Erdmann J, Reilly MP, Kathiresan S, Schunkert H, Talmud PJ, Pedersen NL, Perola M, Ouwehand W, Kaprio J, Martin NG, van Duijn CM, Hovatta I, Gieger C, Metspalu A, Boomsma DI, Jarvelin MR, Slagboom PE, Thompson JR, Spector TD, van der Harst P, Samani NJ. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat Genet* 2013; **45**: 422-7.
14. Broer L, Codd V, Nyholt DR, **Deelen J**, Mangino M, Willemsen G, Albrecht E, Amin N, Beekman M, de Geus EJ, Henders A, Nelson CP, Steves CJ, Wright MJ, de Craen AJ, Isaacs A, Matthews M, Moayyeri A, Montgomery GW, Oostra BA, Vink JM, Spector TD, Slagboom PE, Martin NG, Samani NJ, van Duijn CM, Boomsma DI. Meta-analysis of telomere length in 19713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect. *Eur J Hum Genet* 2013; **21**: 1163-8.
15. 't Hart LM, Fritsche A, Nijpels G, van Leeuwen N, Donnelly LA, Dekker JM, Alsema M, Fadista J, Carlotti F, Gjesing AP, Palmer CN, van Haeften TW, Herzberg-Schäfer SA, Simonis-Bik AM, Houwing-Duistermaat JJ, Helmer Q, **Deelen J**, Guigas B, Hansen T, Machicao F, Willemsen G, Heine RJ, Kramer MH, Holst JJ, de Koning EJ, Häring HU, Pedersen O, Groop L, de Geus EJ, Slagboom PE, Boomsma DI, Eekhoff EM, Pearson ER, Diamant M. The CTRB1/2 locus affects diabetes susceptibility and treatment via the incretin pathway. *Diabetes* 2013; **62**: 3275-81.
16. Ye K, Beekman M, Lameijer EW, Zhang Y, Moed MH, van den Akker EB, **Deelen J**, Houwing-Duistermaat JJ, Kremer D, Anvar SY, Laros JF, Jones D, Raine K, Blackburne B, Potluri S, Long Q, Guryev V, van der Breggen R, Westendorp RG, 't Hoen PA, den Dunnen J, van Ommen GJ, Willemsen G, Pitts SJ, Cox DR, Ning Z, Boomsma DI,

- Slagboom PE. Aging as Accelerated Accumulation of Somatic Variants: Whole-Genome Sequencing of Centenarian and Middle-Aged Monozygotic Twin Pairs. *Twin Res Hum Genet* 2013; **16**: 1026-32.
17. **Deelen J**, Beekman M, Codd V, Trompet S, Broer L, Hägg S, Fischer K, Thijssen PE, Suchiman HE, Postmus I, Uitterlinden AG, Hofman A, de Craen AJ, Metspalu A, Pedersen NL, van Duijn CM, Jukema JW, Houwing-Duistermaat JJ, Samani NJ, Slagboom PE. Leukocyte telomere length associates with prospective mortality independent of immune-related parameters and known genetic markers. *Int J Epidemiol* 2014; *In press*.
  18. van Leeuwen N, Beekman M, **Deelen J**, van den Akker EB, de Craen AJ, Slagboom PE, 't Hart LM. Low mitochondrial DNA content associates with familial longevity: the Leiden Longevity Study. *Age (Dordr)* 2014; *In press*.
  19. **Deelen J**, Beekman M, Uh HW, Broer L, Ayers KL, Tan Q, Kamatani Y, Bennet AM, Tamm R, Trompet S, Guðbjartsson DF, Flachsbart F, Rose G, Viktorin A, Fischer K, Nygaard M, Cordell HJ, Crocco P, van den Akker EB, Böhringer S, Helmer Q, Nelson CP, Saunders GI, Alver M, Andersen-Ranberg K, Breen ME, van der Breggen R, Caliebe A, Capri M, Cevenini E, Collerton JC, Dato S, Davies K, Ford I, Gampe J, Garagnani P, de Geus EJ, Harrow J, van Heemst D, Heijmans BT, Heinsen FA, Hottenga JJ, Hofman A, Jeune B, Jonsson PV, Lathrop M, Lechner D, Martin-Ruiz C, McNerlan SE, Mihailov E, Montesanto A, Mooijaart SP, Murphy A, Nohr EA, Paternoster L, Postmus I, Rivadeneira F, Ross OA, Salvioli S, Sattar N, Schreiber S, Stefánsson H, Stott DJ, Tiemeier H, Uitterlinden AG, Westendorp RG, Willemsen G, Samani NJ, Galan P, Sørensen TI, Boomsma DI, Jukema JW, Rea IM, Passarino G, de Craen AJ, Christensen K, Nebel A, Stefánsson K, Metspalu A, Magnusson P, Blanché H, Christiansen L, Kirkwood TB, van Duijn CM, Franceschi C, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE. Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. *Hum Mol Genet* 2014; *In press*.
  20. Guigas B, de Leeuw van Weenen JE, van Leeuwen N, Simonis-Bik AM, van Haeflten TW, Nijpels G, Houwing-Duistermaat JJ, Beekman M, **Deelen J**, Havekes LM, Penninx BW, Vogelzangs N, van 't Riet E, Dehghan A, Hofman A, Wittteman JC, Uitterlinden AG, Grarup N, Jørgensen T, Witte DR, Lauritzen T, Hansen T, Pedersen O, Hottenga J, Romijn JA, Diamant M, Kramer MH, Heine RJ, Willemsen G, Dekker JM, Eekhoff EM, Pijl H, de Geus EJ, Slagboom PE, 't Hart LM. Sex-specific effects of naturally occurring variants in the dopamine receptor D2 locus on insulin secretion and Type 2 diabetes susceptibility. *Diabet Med* 2014; *In press*.

## Curriculum Vitae

Joris Deelen was born on the 1<sup>st</sup> of February 1985 in 's-Gravenhage. In 2003 he graduated at the Erasmus College in Zoetermeer and started the undergraduate program of Biomedical Sciences at Leiden University. His first internship, which was part of the Bachelor's program, was at the Evolutionary Biology lab which is part of the Institute of Biology Leiden. During this first internship he studied the influence of different pre-adult and adult food conditions on longevity and fat content in *Drosophila melanogaster*. His second internship, which was part of the Master's program, was at the department of Nephrology at the Leiden University Medical Center (LUMC). During this second internship he investigated the cross-talk between miRNAs expressed in primary endothelial cells and their predicted targets *GATA2* and *ERF*. His third and main internship, which was also part of the Master's program, was at the department of Molecular Epidemiology at the LUMC. During this third internship he performed quantitative polymerase chain reaction experiments to validate oligonucleotide microarray data from the Leiden Longevity Study (LLS). In addition, he combined the results from a genome-wide association, linkage and transcriptomic analysis performed in samples from the LLS to identify genes associated with longevity. After graduating in October 2008, he started a PhD at the same department in November 2008 under supervision of Prof. Dr. Slagboom and Dr. Beekman. His PhD research was performed within the framework of the Netherlands Consortium for Healthy Ageing and was focused on finding genetic determinants for healthy ageing and longevity. The results of this research are outlined in this thesis. Currently he is employed as a post-doctoral researcher at the same department and he is involved in the Growing Old Together study. The main objective of this study is to determine the effect of a 3-month (13 weeks) intervention with 25% lowered energy expenditure (12.5% caloric restriction and 12.5% increased physical activity) on metabolic profiles in humans.



## Dankwoord

Na ruim 5 jaar hard werken is hij hier dan eindelijk, mijn proefschrift! Natuurlijk had ik dit niet kunnen bereiken zonder hulp van anderen en het is mij daarom een genoegen om iedereen te bedanken die heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit boekje.

Allereerst wil ik hierbij mijn promotor, Professor Slagboom, bedanken voor de kans die zij mij geboden heeft om op haar afdeling te kunnen promoveren en natuurlijk voor de vele interessante discussies en inzichten die tot een aantal mooie publicaties hebben geleid die deel uitmaken van dit proefschrift. Ook mijn 2<sup>de</sup> promotor, Professor Westendorp, wil ik bedanken voor de, voornamelijk klinische en maatschappelijke, inzichten die hij mij gegeven heeft in het verouderingsonderzoek. Natuurlijk kan ik ook mijn co-promotor en dagelijks begeleider Dr. Beekman niet vergeten, met wie ik al die jaren heel erg fijn heb kunnen samenwerken. Beste Marian, dankzij jouw steun, vertrouwen en advies heb ik zowel mijn stage als mijn promotie tot een goed einde kunnen brengen.

En waar ben je als promovendus zonder goede analisten? Dennis, Eka, Nico, Ruud, Wesley en Joke, bedankt voor jullie hulp in het lab! Zonder jullie was er waarschijnlijk weinig terechtgekomen van alle metingen die beschreven staan in dit proefschrift. Eka wil ik hierbij nog in het speciaal bedanken voor het optreden als mijn "back-up" paranimf, waardoor mijn beide broers mij tijdens de plechtigheid kunnen flankeren. Ook heb ik gemerkt hoe belangrijk het is om goede secretaresses op de afdeling te hebben die altijd voor je klaar staan. Daarom wil ik hierbij Inge, Lieke en Lies bedanken voor alle administratieve hulp.

Verder wil ik ook alle overige collega's van de afdeling Moleculaire Epidemiologie (ook wel Malle Epi's genoemd) en de studenten die ik tijdens mijn promotie begeleid heb (Frans, Juliëtte, Madeline en Martijn) bedanken voor de interessante en gezellige discussies. Ik wil hier in het speciaal nog graag mijn dank betuigen aan Elmar (voor de vele interessante papers en de hulp bij de procedure die ertoe geleid heeft dat dit proefschrift nu in jullie handen ligt), Erik (voor alle hulp bij de analyses en het optreden als sparringpartner), Peter (voor de inzichten die hij mij gegeven heeft in het telomeeronderzoek) en Willemijn (voor alle hulp en begeleiding tijdens mijn stage).

Natuurlijk wil ik ook mijn gewaardeerde LUMC-collega's van de afdelingen Medische Statistiek en Ouderengeneeskunde bedanken voor de fijne samenwerking. Professor Houwing-Duistermaat, Hae-Won, Jelle, Quinta, Ramin en Stefan, bedankt voor al jullie hulp bij de statistische analyses die beschreven staan in dit proefschrift. Ik wil jullie met name bedanken voor het maken van de pipeline en het cc-assoc pakket zodat we alle GWAS data van de verschillende cohorten op dezelfde manier hebben kunnen analyseren. Professor Jukema, Dr.

de Craen, Diana, Iris en Stella, bedankt voor jullie feedback tijdens onze meetings en hulp bij de analyses van de LLS, Leiden 85-plus studie en PROSPER.

Daarnaast zijn er ook nog vele nationale en internationale collega's die ik niet kan vergeten te noemen. Met name aan de samenwerking met de Nederlandse collega's uit Rotterdam en Amsterdam heb ik veel te danken. Professors Uitterlinden, van Duijn en Boomsma, Dr. Rivadeneira, Dr. Willemsen, Linda en Maris bedankt voor al jullie hulp bij de analyses van de Rotterdam Studie en NTR. I am also very grateful for all the nice collaborations with my international colleagues. I would especially like to thank Professor Samani and Dr. Codd for their help with the telomere length measurements and all the IDEAL collaborators for their help with the EU longevity GWAS analyses.

Natuurlijk gaat een promotie ook gepaard met een hoop gezelligheid. Daarom wil ik hierbij ook nog graag Arjan, Angela, Kasper, Mark, Patrick, Steven en alle andere promovendi waar ik een gezellige tijd mee gehad heb tijdens de MGC workshops bedanken. Daarnaast wil ik al mijn basketbalvrienden, studievrienden, oud-huisgenoten en natuurlijk Ivan en Joris bedanken voor alle gezelligheid buiten het werk.

Ik wil graag afsluiten met het bedanken van mijn familie. Lieve papa, mama, opa en oma, bedankt voor alle kansen die jullie mij gegeven hebben en jullie onvoorwaardelijke steun. Natuurlijk kan ik ook mijn twee broers, Dirk en Giel, niet vergeten. Ondanks dat we in veel opzichten van elkaar verschillen heb ik altijd op jullie kunnen bouwen en ik ben dan ook blij dat jullie als mijn paranimfen zullen optreden.

Als laatste wil ik natuurlijk Kirsten bedanken, mijn allergrootste steun en toeverlaat. Ik kijk uit naar onze toekomst samen, die hopelijk nog lang mag gaan duren!