



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Thyroid hormone signalling in Osteoarthritis: early life events in late life disease

Bömer, N.

### Citation

Bömer, N. (2017, January 17). *Thyroid hormone signalling in Osteoarthritis: early life events in late life disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/45570>

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/1887/45570>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/45570> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Bömer, N.

**Title:** Thyroid hormone signalling in Osteoarthritis: early life events in late life disease

**Issue Date:** 2017-01-17

## Appendix

## Curriculum Vitae

Nils Bömer was born Februari 1<sup>st</sup>, 1984 in Enschede, The Netherlands. He attended secondary school in Eibergen (first 3 years) and Haaksbergen (last 3 years) at the Assink Lyceum, where he passed his exams in 2002. In that same year he enrolled in his study Biomedical Engineering at the University of Twente, The Netherlands. He received his Bachelor of Science degree in 2005, after completed an internship at the department of Molecular Cell Biology and the BIOS Lab-on-a-chip chair at the University of Twente, where he looked at the use of microfluidic chips for single-cell electroporation. During the Master phase of his study he specialized by following the Molecular, Cellular and Tissue Engineering track. His first internship he performed at the Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CIB - CSIC) in Madrid, Spain. He focused on developing cancer stem cell-specific monoclonal antibodies in mice at the Department of Cellular and Molecular Physiopathology of Prof. Dr. A. Silva. For his Master-thesis he did his internship at the department of Molecular Cell Biology at the University of Twente. Supervised by Prof. W. Kruijer and Dr. J.N. Post he assessed the influence of epigenetics on the expression of UTF-1, a stemness-state marker. In January 2010 he received his Master degree. With dedication and perseverance he applied for PhD projects where Molecular (Stem) Cell Biology, Epigenetics and the Clinic meet. In June 2011 he was appointed as PhD student at the department of Molecular Epidemiology under supervision of Prof. P. Slagboom and Dr. I. Meulenbelt. During his PhD he combined his three fields of interest to unravel the underlying molecular mechanisms of thyroid hormone signalling in the susceptibility to Osteoarthritis. The results of the research performed during the project are described and discussed in this thesis. From May 2016, he will be employed as a Post-doctoral researcher at the department of Experimental Cardiology of the UMCG, where he will study heart failure using functional genomics approaches.

## Publicationlist

- den Hollander W, Pulyakhina I, **Bomer N**, Laros JFJ, Arindrarto W, Deelen J, van der Breggen R, Lakenberg N, Kloppenburg M, Beekman M, Slagboom PE, 't Hoen PAC, Nelissen RGHH, Ramos YFM, Meulenbelt I. *Exploration of the articular cartilage transcriptome reveals CRLF1 as novel osteoarthritis susceptibility gene* (Submitted)
- Ramos YFM, Cornelis FM, Waarsing E, Storms L, **Bomer N**, den Hollander W, Weinans H, Lories RJ, Meulenbelt I. *Statistical modeling of proximal femur shape in Dio2 knockout mice compared to wild-type mice* (Submitted)
- **Bomer N**, Cornelis FM, Ramos YF, den Hollander W, Storms L, van der Breggen R, Lakenberg N, Slagboom PE, Lories RJ, Meulenbelt I. *Aberrant Calreticulin expression in articular cartilage of Dio2 deficient mice*; PLoS ONE, **2016**
- **Bomer N**, den Hollander W, Suchiman H, Houtman E, Slieker RC, Heijmans BT, Slagboom PE, Nelissen RGHH, Ramos YFM, Meulenbelt I. *Neo-cartilage engineered from primary chondrocytes is epigenetically similar to autologous cartilage, in contrast to using mesenchymal stem cells*; Osteoarthritis and Cartilage, **2016**
- **Bomer N**, den Hollander W, Ramos YF, Meulenbelt I. *Translating genomics into mechanisms of disease: osteoarthritis (Review)*; Best Practice & Research Clinical Rheumatology, **2016**
- **Bomer N**, Cornelis FM, Ramos YF, den Hollander W, Storms L, van der Breggen R, Lakenberg N, Slagboom PE, Meulenbelt I, Lories RJ. *The effect of forced exercise on knee joints in Dio2<sup>-/-</sup> mice: type II iodothyronine deiodinase-deficient mice are less prone to develop OA-like cartilage damage upon excessive mechanical stress*; Annals of the Rheumatic Diseases, **2016**
- den Hollander W, Ramos YF, **Bomer N**, Elzinga S, van der Breggen R, Lakenberg N, de Dijcker WJ, Suchiman ED, Duijnisveld BJ, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom EP, Bos SD, Nelissen RG, Meulenbelt I. *Transcriptional associations of osteoarthritis mediated loss of epigenetic control in articular cartilage*; Arthritis & Rheumatology, **2015**
- **Bomer N**, den Hollander W, Ramos YF, Bos SD, van der Breggen R, Lakenberg N, Pepers BA, van Eeden AE, Darvishan A, Tobi EW, Duijnisveld BJ, van den Akker EB, Heijmans BT, van Roon-Mom WM, Verbeek FJ, van Osch GJ, Nelissen RG, Slagboom PE, Meulenbelt I. *Underlying molecular mechanisms of DIO2 susceptibility in symptomatic osteoarthritis*; Annals of the Rheumatic Diseases, **2015**
- den Hollander W, Ramos YFM, Bos SD, **Bomer N**, van der Breggen R, Lakenberg N, de Dijcker WJ, Duijnisveld BJ, Slagboom PE, Nelissen RGHH, Meulenbelt I. *Knee and hip articular cartilage have distinct epigenomic landscapes: implications for future cartilage regeneration approaches*; Annals of the Rheumatic Diseases, **2014**
- Ramos YF, den Hollander W, Bovée JV, **Bomer N**, van der Breggen R, Lakenberg N, Keurentjes JC, Goeman JJ, Slagboom PE, Nelissen RG, Bos SD, Meulenbelt I. *Genes involved in the osteoarthritis process identified through genome wide expression analysis in articular cartilage; the RAAK study*; PLoS One, **2014**

- Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadóttir HT, **Bomer N**, Metrustry S, Bierma-Zeinstra S, Strijbosch AM, Evangelou E, Hart D, Beekman M, Jonasdóttir A, Sigurdsson A, Eiriksson FF, Thorsteinsdóttir M, Frigge ML, Kong A, Gudjonsson SA, Magnusson OT, Masson G; TREAT-OA Consortium; arcOGEN Consortium, Hofman A, Arden NK, Ingvarsson T, Lohmander S, Kloppenburg M, Rivadeneira F, Nelissen RG, Spector T, Uitterlinden A, Slagboom PE, Thorsteinsdóttir U, Jonsdóttir I, Valdes AM, Meulenbelt I, van Meurs J, Jonsson H, Stefansson K. *Severe osteoarthritis of the hand associates with common variants within the ALDH1A2 gene and with rare variants at 1p31*; Nature Genetics, **2014**

## Presentations and grants

### ORAL PRESENTATIONS

#### 25th OARSI (OsteoArthritis Research Society International) conference (April 30- May 3, 2015)

##### Concurrent session 4, Cartilage Biology

*'Dio2-deficient mice are protected against cartilage damage in a model of exercise-induced OA'*

##### Plenary session 4, Joint Homeostasis

*'Dio2-knockout modulates circadian clock genes in articular cartilage through Thyroid hormone signaling'*

#### Fourth annual meeting IDEAL (February 25-27, 2015)

##### Scientific progression

*'Aberrant intracellular thyroid hormone signaling in articular cartilage: Master-switch for Osteoarthritis?'*

#### 1st MBE (Matrix Biology Europe) Conference (June 22, 2014)

##### Parallel workshop 3: Advances in understanding matrix disease mechanisms

*'The effect of forced exercise on knee-joints of Dio2<sup>-/-</sup> mice; identifying pathways involved in cartilage degradation processes following mechanical stress'*

#### Third annual meeting IDEAL (February 26-28, 2014)

##### Scientific progression

*'Underlying molecular mechanisms of DIO2 susceptibility in symptomatic osteoarthritis'*

##### Presentation of Top 3 Competition Proposals

*'Dietary intake is an important mechanism mediating OA susceptibility of the ageing cartilage'*

##### Young Investigator Presentations

*'Thyroid hormone effects on the chromatin modifiers expression is conserved between amphibians and humans'*

#### First annual meeting IDEAL (March 1-3, 2012)

##### Scientific progression

*'A human chondrogenesis model of mesenchymal stem cells Isolated from OA patients that underwent a joint Replacement surgery'*

#### NVMB (Nederlandse Vereniging Matrix Biologie) conference (May 24 and 25, 2012)

*'The functional effects of DIO2 in an in-vitro model for chondrogenesis'*

### GRANTS

#### Winner of the IDEAL young investigators competition 2014: €10.000

*'Dietary intake is an important mechanism mediating OA susceptibility of the ageing cartilage'*

#### Dutch Arthritis Foundation (translational research funding) 2015: €240.000

*'Pharmacological attenuation of thyroid hormone signalling: An evidence based treatment option for Osteoarthritis' (T15-027) (supervised by I. Meulenbelt)*

## Dankwoord

Aan al het goede komt een einde, zo ook aan mijn promotie traject bij de sectie Moleculaire Epidemiologie van het LUMC. Na 5 jaar bloed, zweet en tranen gestopt te hebben in het onderzoek naar artrose is het dan zover: het beminde proefschrift is gedrukt. Maar ik had deze weg van wetenschappelijke ontwikkeling niet kunnen afleggen zonder de hulp van anderen en daarom wil via deze weg iedereen bedanken die betrokken is geweest bij de totstandkoming van deze thesis.

Geachte Professor Slagboom, beste Eline, bedankt dat je mij de mogelijkheid hebt gegeven om te groeien en bloeien als wetenschapper. Onze discussies zijn gedurende mijn promotie niet talrijk geweest, daarentegen wel ontzettend waardevol gebleken.

Geachte Dr. Meulenbelt, beste Ingrid, bedankt voor je begeleiding en vooral de samenwerking die ik als zeer fijn heb ervaren. Dankzij jouw geduld, steun en advies heb ik mijn promotie tot een goed en mooi einde kunnen brengen. Onze discussies konden soms hartstochtelijk zijn en goed beslagen ten ijs komen was voor beide dan ook een vereiste. Dit heeft er voor gezorgd dat ik, ondanks tegenslagen hier en daar, vol goede energie weer door kon gaan.

Geachte leden van mijn promotiecommissie: Professor Nelissen, Professor Karperien en Doctor Blaney-Davidson. Hartelijk dank dat jullie gelegenheid hebben gevonden het manuscript te lezen en voor de waardevolle suggesties gedaan ter verbetering van dit proefschrift. Bedankt Professor Bovée, voor het willen plaatsnemen in de oppositiecommissie.

Lieve en motiverende collega's maken je werk een stuk leuker. Daarom kan ik mijn 'partners in crime' van de artrose-groep niet genoeg bedanken. Ik begin met mede-doc-tor-in spé Den Hollander. Beste Wouter, op 1 juni 2011 samen begonnen aan het avontuur dat promoveren heet en nu, 5½ jaar later, sluiten we het ook (bijna) gezamenlijk af. Het was vanaf dag 1 alsof we elkaar al een leven lang kennen, een betere match had Ingrid niet kunnen maken. Bedankt dat je vandaag mijn paranimf wil zijn. Speciale dank gaat uit naar Yolande, mijn mentor in de eerste dagen en lieve collega daarna. Je bent een geweldige mens met een hart van goud en een belangrijke pijler in het onderzoek van Ingrid. Nu kunnen we nog 1 keer van gedachten wisselen als je plaatsneemt in de oppositiecommissie. Daarvoor wil ik je ook bedanken. Verder gaat mijn dank uit naar alle (ex-)artrose collega's en studenten waarmee ik heb samengewerkt; Steffan, Jennifer, Paul, Annelies, Annelieke, Melanie, Evelyn en Peter.

Niet minder belangrijk, want het fundament van biologisch onderzoek, zijn de analisten. Altijd bereid om je een helpende hand toe te steken en niet te beroerd voor koffie of thee. Ruud, Nico, Eka en Wesley, bedankt.

Administratieve randzaken zijn er niet om je wetenschappelijke carrière te maken, maar ze kunnen hem wel breken. Daarom wil ik de dames bedanken die mij hierbij geholpen hebben: Inge en Anika.

Mijn dank gaat ook uit naar alle (ex-)collega's van de Moleculaire Epidemiologie: Anika, Annette, Bas, Bianca, Caroline, Dennis, Elmar, Eric-Wubbo, Erik, Jenny, Jesse, Joris, Joyce, Koen, Leen, Maarten, Marian, Mark, Matthijs, Niels, René, Rita, Roderick, Rudolf, Wil-

lemijn, Yanju, Yotam; en alle stagiaires. Bedankt voor de kritische vragen en suggesties tijdens de werkbesprekingen en de fijne samenwerking.

Zonder hulp van de AIO's van de afdeling Orthopedie zou de RAAK-studie niet zijn wat hij nu is. Daarom wil ik graag bedanken: Arjen, Bas, Bouke, Celeste, Cigdem, Christiaan, Claire, Claudia, Gerco, Jan Ferdinand, Joris, Julie, Koen, Laurens, Lizz, Michaël, Paul, Pieter Bas, Raymond en Wiebe, voor het wekelijks klaarzetten van de RAAK-pakketten.

Verder wil ik bedanken de collega's van andere afdelingen en instituten die op één of andere manier hebben bijgedragen door onze samenwerking: Barry, Arash, Prof. van Roon-Mom, Prof. Verbeek, Prof. van Osch, Unnur, Lies, Hester, Karoly, Angela, Monique, Dr. van der Heide en Dr. van der Linden. In het bijzonder gaat hierbij mijn dank uit naar Prof. Rik Lories en Frederique Cornelissen die, door onze prettige samenwerking, substantieel hebben bijgedragen. Bedankt Rik, voor het willen plaatsnemen in mijn oppositiecommissie.

Ook wil ik ook zeker niet de artrose-patiënten vergeten te bedanken die hun medewerking hebben verleend aan de vorming van de RAAK-biobank en dus bijgedragen hebben aan de wetenschappelijke vooruitgang van onze kennis over artrose.

Ten slotte na de lange lijst van genoemde en niet-genoemde collega's die ik heel dankbaar ben en waarvan ik veel heb geleerd, wil ik mijn vrienden en familie bedanken. Bedankt, Nick, Vincent en Steven voor onze schitterende vriendschap. Weekenden met jullie zorgen altijd voor een 'mental reset' en dus een vrije geest om vol goede moed de wetenschap te bedrijven.

Beste Nico & Martine, bedankt voor jullie vriendschap en gezelschap, vooral nu we verhuisd zijn naar het hoge noorden. Nico, bedankt ook dat je vandaag mijn paranimf wil zijn.

Bedankt lieve papa & mama, jullie hebben mij geleerd om door te zetten en altijd mijn best te doen: het heeft me veel gebracht. Bedankt ook lieve Sanne. Bedankt, Ria & Fokke, Jelmer en Jolien. Mijn lieve schoonfamilie die mij hebben opgenomen in hun gezin en er altijd voor me zijn.

Bedankt lieve Judith, voor je onvoorwaardelijke steun, enthousiasme en liefde. Samen hebben we grote stappen gezet om mijn promotie in Leiden mogelijk te maken (verhuizing, ander werk) maar ook persoonlijk tijdens deze periode (nog een verhuizing, opleiding, ons huwelijk en de geboorte van onze zoon). Bedankt lieve Nathan, door jou weet ik waar het leven echt om draait.

## List of abbreviations

<b>AIE</b>	Allelic imbalanced expression
<b>ALDH1A2</b>	Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2
<b>AZA</b>	5-aza-2'-deoxycytidine
<b>BMI</b>	Bodymass index
<b>CALR</b>	Calreticulin
<b>ChIP</b>	Chromatin immunoprecipitation
<b>CILP</b>	Cartilage intermediate layer protein
<b>CpG</b>	Cytosine-phosphate-Guanine dinucleotides
<b>DIO2</b>	Deiodinase iodothyronine type-2
<b>DIO3</b>	Deiodinase iodothyronine type-3
<b>DIP</b>	Distal interphalangeal joints
<b>DMM</b>	Destabilixation of the medial meniscus
<b>DMR</b>	Differentially methylated region
<b>ECM</b>	Extra cellular matrix
<b>EMSA</b>	Electrophoretic mobility shift assays
<b>ER</b>	Endoplasmatic reticulum
<b>GAG</b>	Glucoseaminoglycans
<b>GWAS</b>	Genome wide association studies
<b>hBM-MSCs</b>	Human bonemarrow-derived mesenchymal stem cells
<b>hD2Tg</b>	human DIO2 transgenic
<b>hPACs</b>	Human primary articular chondrocytes
<b>IOP</b>	Iopanoic acid
<b>LD</b>	Linkage disequilibrium
<b>LMM</b>	Linear mixed models
<b>Mb</b>	Mega base
<b>MeDIP</b>	Methylated DNA immunoprecipitation
<b>MLR</b>	Mean log expression ratio
<b>OA</b>	Osteoarthritis
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PCA</b>	Principal component analysis
<b>PIP</b>	Proximal interphalangeal joints
<b>RA</b>	Rheumatoid arthritis
<b>RT-qPCR</b>	Real time- quantitative polymerase chain reaction

<b>RXR</b>	Retinoid X receptor
<b>SNP</b>	Single nucleotide polymorphism
<b>STRING-db</b>	Search tool for the retrieval of interacting genes/proteins - database
<b>T3</b>	3,3',5-triiodothyronine
<b>T4</b>	3,3',5,5'-tetraiodothyronine
<b>t-CpGs</b>	Transcriptionally active CpGs
<b>THR</b>	Thyroid hormone receptor
<b>TRE</b>	Thyroid hormone response element
<b>TTS</b>	Transcriptional start sites
<b>UTR</b>	Untranslated region
<b>SEM</b>	Standard error of the mean





