

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21884> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Jacobs, Rutger Jan

**Title:** Mechanism of action of statins in colorectal cancer

**Issue Date:** 2013-10-10

# APPENDICES

## LIST OF PUBLICATIONS

Reduced expression of bone morphogenetic protein receptor IA in pancreatic cancer is associated with a poor prognosis. Voorneveld PW, Stache V, **Jacobs RJ**, Smolders E, Sitters AI, Liesker A, S Korkmaz K, Lam SM, De Miranda NF, Morreau H, Kodach LL, Hardwick JC. *Br J Cancer*. 2013 Aug 22.

Evaluation of the prognostic value of pSMAD immunohistochemistry in colorectal cancer. Voorneveld PW, **Jacobs RJ**, De Miranda NF, Morreau H, van Noesel CJ, Offerhaus GJ, Kodach LL, Hardwick JC. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Sep;22(5):420-4

Cholesterol metabolism and colorectal cancers. **Jacobs RJ**, Voorneveld PW, Kodach LL, Hardwick JC. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Dec;12(6):690-5

The activities of Smad and Gli mediated signalling pathways in high-grade conventional osteosarcoma. Mohseny AB, Cai Y, Kuijjer M, Xiao W, van den Akker B, de Andrea CE, **Jacobs R**, ten Dijke P, Hogendoorn PC, Cleton-Jansen AM. *Eur J Cancer*. 2012 Dec;48(18):3429-38

Intestinal tumorigenesis is not affected by progesterone signaling in rodent models. Heijmans J, Muncan V, **Jacobs RJ**, de Jonge-Muller ES, Graven L, Biemond I, Ederveen AG, Groothuis PG, Mosselman S, Hardwick JC, Hommes DW, van den Brink GR. *PLoS One*. 2011;6(7):e22620

Statins augment the chemosensitivity of colorectal cancer cells inducing epigenetic reprogramming and reducing colorectal cancer cell 'stemness' via the bone morphogenetic protein pathway. **Jacobs RJ**, Kodach LL, Voorneveld PW, Wildenberg ME, Verspaget HW, van Wezel T, Morreau H, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van den Brink GR, Hardwick JC. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1544-53

The potential of statins for individualized colorectal cancer chemoprevention. **Jacobs RJ**, Kodach LL, Hardwick JC. *Curr Drug Targets*. 2011 Dec;12(13):1903-8.

The role of EZH2 and DNA methylation in the silencing of the tumour suppressor RUNX3 in colorectal cancer. Kodach LL, **Jacobs RJ**, Heijmans J, van Noesel CJ, Langers AM, Verspaget HW, Hommes DW, Offerhaus GJ, van den Brink GR, Hardwick JC. *Carcinogenesis*. 2010 Sep;31(9):1567-75

Chemoprevention of Colorectal Cancer: Progress or Pipedream? **Jacobs RJ**, Kodach LL, Hardwick JCH. *Current Cancer Therapy Reviews*, Volume 6, Number 2, May 2010 , pp. 143-156(14)

Key elements of the BMP/SMAD pathway co-localize with CDX2 in intestinal metaplasia and regulate CDX2 expression in human gastric cell lines.

Barros R, Pereira B, Duluc I, Azevedo M, Mendes N, Camilo V, **Jacobs RJ**, Paulo P, Santos-Silva F, van Seuningem I, van den Brink GR, David L, Freund JN, Almeida R.

*J Pathol.* 2008 Aug;215(4):411-20

## LIST OF ABBREVIATIONS

5-FU	5-Fluorouracil; cytostatic drug used in chemotherapy in CRC
ActR	Activin receptor (ALK)
BISC	BMP-induced signaling complex
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMPR	BMP receptor
BRAF	serine/threonine-protein kinase
BRE-luc	BMP responsive element-luciferase
caAKT	constitutively active AKT
CAII	carbonic anhydrase II
CD	cluster of differentiation
cDNA	complementary DNA
CIMP	CpG island Methylator Phenotype
CIN	Chromosomal instability
c-Myc	a regulator gene that codes for a transcription factor often mutated in cancer
CpG-island	regions of DNA that contain several CpG sites
CRC	colorectal cancer
CVD	cardiovascular disease
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole; nuclear fluorescent stain
DAPK	Death-Associated Protein Kinase
DNA	Deoxyribonucleic acid
DNMT	DNA methyl transferase
EpCAM	Epithelial cell adhesion molecule
EtOH	Ethanol
EZH2	Enhancer of Zeste Homologue 2
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
GWAS	genome-wide association study
H3K27	Lysine 27 of histone 3
HES1	hairy and enhancer of split-1
HIC	Hypermethylated In Cancer
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
HRT	Hormone replacement therapy
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IHC	Immunohistochemistry
Ki-67	cell proliferation marker; MKI67

KLF4	Kruppel-like factor 4
K-ras	a GTPase
LFA-1	leucocyte function antigen-1
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
mRNA	messenger RNA
MSI	Micro-satellite instable
MSS	Micro-satellite stable
mTOR	mammalian target of Rapamycine
MTT	a colorimetric assay to assess cell viability using a tetrazole
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
PALGA	Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
pcDNA	plasmid cDNA
PHARMO	onderzoeksinstituut naar effecten van medicijngebruik
PI3K	Phosphatidylinositide 3-kinase
PPAR- $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
qPCR	quantitative (RT) PCR
RNA	Ribonucleic acid
RNAi	RNA interference
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction
RUNX3	Runt-related transcription factor 3
SD	standard deviation
SEM	Standard Error of the Mean
siRNA	small interference RNA
SMAD	mothers against decapentaplegic homolog; part of BMP and TGF $\beta$ signaling
SNOMED	systematically organized computer processable collection of medical terms
TCF4	t-cell factor 4
TGF $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TMA	Tissue microarray
Wnt	Wingless-related integration site; signaling pathway usually upregulated in cancer

## AUTHOR AFFILIATIONS

Van den Brink GR	MD, PhD. Tytgat Institute for Liver & Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands
Van den Brüle A	PhD. Laboratory of Molecular Diagnostics, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch, the Netherlands. PAMM Laboratories (stichting PAMM), Eindhoven/Veldhoven, the Netherlands
Casparie M	MD. PALGA, Utrecht, the Netherlands
Diks S	PhD. Department of Pediatric Oncology, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands
Fühler GM	PhD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands
Guchelaar HJ	MD, PhD. Department of Clinical Pharmacy & Toxicology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Hardwick JCH	MD, PhD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Hommes DW	MD, PhD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands. Department of Gastroenterology and Hepatology, UCLA Health System, , Santa Monica, USA
Herings RM	PhD. Pharmo Research institute, Utrecht, the Netherlands
Jacobs RJ	MD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Kodach LL	MD, PhD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Langers AM	MD, PhD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Morreau H	MD, PhD. Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
De Miranda NF	PhD. Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands.
van Noesel CJ	MD, PhD. Department of Pathology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands
Offerhaus GJ	MD, PhD. Department of Pathology, Utrecht Medical Center, Utrecht, the Netherlands

Peppelenbosch MP	PhD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands
Putter H	PhD. Department of Medical Statistics and Bioinformatics, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Stijnen T	PhD. Department of Medical Statistics and Bioinformatics, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Straatman H	Pharmo Research institute, Utrecht, the Netherlands
Verspaget HW	PhD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Voorneveld PW	MD. Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Weil NL	MD. Department of Surgery, Medical Center Haaglanden, The Hague, the Netherlands
Van Wezel T	PhD. Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Wildenberg ME	PhD. Tytgat Institute for Liver & Intestinal Research, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

## NAWOORD

Dit proefschrift is tot stand gekomen door verenigde krachten van niet alleen mij, maar ook van vele, vele anderen zonder wie ik dit niet had kunnen volbrengen. Door hen heb ik ruim 4 jaar met ontzettend veel plezier in een ongelooflijk inspirerende omgeving mogen en kunnen werken en onderzoek doen.

In de eerste plaats mijn promotor Daan Hommes en copromotoren James Hardwick en Liudmila Kodach. Daan, inspirator op zoveel vlakken dat het een hele nieuwe betekenis aan zorgoverschrijdend geeft. James, hoe je het met mij hebt weten vol te houden is me een raadsel, maar dank voor alle ruimte die je me hebt gelaten en je oneindige geduld en kennis. Liudmila, wat ik zonder jou had gedaan tijdens mijn onderzoeksperiode kan ik me niet eens voorstellen. Dank voor de begeleiding op wetenschappelijk niveau en mentale niveau als weer eens tegen een van de vele muren opliep. Gijs, ik ben je zeer erkentelijk voor je oneindige passie voor de wetenschap en dat je die met je aio's wil delen.

Lieve collega's Jarom, Christine, Auke, Marjolijn, Willemijn, Vanesa, Manon, Bert-Jan, Eva, Nikè, Sanne, Thijs, Pim, Luuk, Bart, Welmoed, Sander en Nikki. Wat een feest om naast intellectueel door jullie uitgedaagd te worden ook op minder intellectueel niveau me bij jullie thuis te mogen voelen. Philip, mijn huidige lab steun en toeverlaat. Mijn dank is enorm voor de top samenwerking en mijn respect nog groter over wat jij allemaal in je eentje weet neer te zetten. Alle labmedewerkers en iedereen van de afdeling MDLZ (Roeland, Hein, Lokke, Miriam, e.a.) dank voor de zeer prettige sfeer waarin ik mocht werken.

Vrienden in London, St. Michielsgestel, Amsterdam, Den Haag, Boston/Rotterdam, Los Angeles en waar jullie ook zijn, dank voor jullie steun en geduld.

Lieve Simone, Paula en Roeland. Ik prijs me extreem gelukkig dat ik jullie heb leren kennen. Naast de allerleukste collega's die je maar kan bedenken zijn jullie ook heel belangrijk naast het werk voor mij. Dank voor alles wat jullie voor me doen en zijn. En mijn paranimf zijn uiteraard.

Lieve mam en pap, Carlijn en Lood, Lisette en Joost. Niet te beschrijven hoe fijn het is te weten dat er altijd en onvoorwaardelijk een vangnet is, op alle vlakken denkbaar.

## CURRICULUM VITAE

Rutger Jan Jacobs werd geboren op zondag 31 december 1978 te Utrecht. In juni 1997 behaalde hij zijn VWO diploma aan het Mill Hill College te Goirle. In afwachting van inloten voor de studie Geneeskunde studeerde Rutger drie jaar Nederlands Recht aan de Universiteit van Amsterdam. Na vier keer loten werd hij in 2000 nageplaatst aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam. Na het behalen van de propedeuse kon er een overstap gemaakt worden naar de faculteit der Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam waar ook de studie Rechten gevolgd werd. Gedurende zijn tweede jaar Geneeskunde werden de eerste ervaringen met onderzoek opgedaan tijdens een wetenschappelijke stage op de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam onder begeleiding van professor M. Levi, waar het peri-operatieve antistollingsbeleid onderzocht werd bij patiënten met kunstkleppen van het hart die een niet-cardiale operatie moesten ondergaan. Na het behalen van het doctoraal diploma werd een extra wetenschapsstage gevolgd in het laboratorium van dr. R. Grand in het Harvard Children's Hospital te Boston, Massachusetts, Verenigde Staten. Daar was het eerste echte contact met basaal wetenschappelijk onderzoek naar stam cellen van colorectaal carcinomen en werd ook de belangstelling voor de Maag-, darm- en leverziekten (MDLZ) aangewakkerd. Na coschappen en een extra klinische stage in het Texas Heart Institute te Houston, Texas, Verenigde Staten op de afdeling Cardiothoracale en Vasculaire Chirurgie werd in juli 2007 het artsexamen behaald. Direct aansluitend startte hij als arts-onderzoeker met een promotie onderzoekstraject op de afdeling MDLZ in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) onder begeleiding van prof. dr. D.W. Hommes, dr. J.C.H. Hardwick, prof. dr. G.R. van den Brink en dr. L.L. Kodach. In 2011 werd Rutger aangenomen voor de opleiding tot Maag-, Darm- en Lever (MDL) arts in het LUMC. In 2012 startte hij met zijn vooropleiding Interne Geneeskunde in het Medisch Centrum Haaglanden te Den Haag. In 2014 zal hij starten met zijn specialisatie tot MDL arts onder begeleiding van opleider dr. R.A. Veenendaal.

