



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Clinical and molecular aspects of MUTYH- and APC-associated polyposis

Nielsen, M.

Citation

Nielsen, M. (2011, March 10). *Clinical and molecular aspects of MUTYH- and APC-associated polyposis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16611>

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/1887/16611>

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

List of publications

Nielsen M, van Steenberghe LN, Jones N, Vogt S, Vasen HF, Morreau H, Aretz S, Sampson JR, Dekkers OM, Janssen-Heijnen ML, Hes FJ. Survival of *MUTYH*-Associated Polyposis Patients With Colorectal Cancer and Matched Control Colorectal Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Nov 2.

Out AA, Tops CM, Nielsen M, Weiss MM, van Minderhout IJ, Fokkema IF, Buisine MP, Claes K, Colas C, Fodde R, Fostira F, Franken PF, Gaustadnes M, Heinemann K, Hodgson SV, Hogervorst FB, Holinski-Feder E, Lagerstedt-Robinson K, Olschwang S, van den Ouweland AM, Redeker EJ, Scott RJ, Vankeirsbilck B, Grønlund RV, Wijnen JT, Wikman FP, Aretz S, Sampson JR, Devilee P, den Dunnen JT, Hes FJ. Leiden open variation database of the *MUTYH* gene. *Hum Mutat*. 2010 Aug 19.

Wasielewski M, Out AA, Vermeulen J, Nielsen M, van den Ouweland A, Tops CM, Wijnen JT, Vasen HF, Weiss MM, Klijn JG, Devilee P, Hes FJ, Schutte M. Increased *MUTYH* mutation frequency among Dutch families with breast cancer and colorectal cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Feb 27.

Nielsen M, de Miranda NF, van Puijenbroek M, Jordanova ES, Middeldorp A, van Wezel T, van Eijk R, Tops CM, Vasen HF, Hes FJ, Morreau H. Colorectal carcinomas in *MUTYH*-associated polyposis display histopathological similarities to microsatellite unstable carcinomas. *BMC Cancer*. 2009 Jun 15;9:184.,

de Miranda NF, Nielsen M, Pereira D, van Puijenbroek M, Vasen HF, Hes FJ, van Wezel T, Morreau H. *MUTYH*-associated polyposis carcinomas frequently lose HLA class I expression—a common event amongst DNA-repair-deficient colorectal cancers. *J Pathol*. 2009 Sep;219(1):69-76

Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, Steinke V, Vasen HF, Propping P, Sampson JR, Hes FJ, Aretz S. Expanded extracolonic tumor spectrum in *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1976-85.

Jones N, Vogt S, Nielsen M, Christian D, Wark PA, Eccles D, Edwards E, Evans DG, Maher ER, Vasen HF, Hes FJ, Aretz S, Sampson JR. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in *MUTYH*. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):489-94, 494.e1; quiz 725-6. Epub 2009 Apr 23.

Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N, Vogt S, Tops CM, Vasen HF, Sampson JR, Aretz S, Hes FJ. Analysis of *MUTYH* genotypes and colorectal phenotypes in patients With *MUTYH*-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009 Feb;136(2):471-6. Epub 2008 Oct 30.

Dalosso AR, Dolwani S, Jones N, Jones S, Colley J, Maynard J, Idziaszczyk S, Humphreys V, Arnold J, Donaldson A, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Frayling IM, Hes FJ, Houlston RS, Maher ER, Nielsen M, Parry S, Tyler E, Moskvina V, Cheadle JP, Sampson JR. Inherited predisposition to colorectal adenomas caused by multiple rare alleles of *MUTYH* but not OGG1, NUDT1, NTH1 or NEIL 1, 2 or 3. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1252-5.

Middeldorp A, van Puijenbroek M, Nielsen M, Corver W, Jordanova E, Ter Haar N, Tops C, Vasen H, Lips E, van Eijk R, Hes F, Oosting J, Wijnen J, van Wezel T, Morreau H. High frequency of copy-neutral LOH in *MUTYH*-associated polyposis carcinomas Middeldorp J Pathol. 2008 Sep;216(1):25-31.

van Puijenbroek M, Nielsen M, Tops CM, Halfwerk H, Vasen HF, Weiss MM, van Wezel T, Hes FJ, Morreau H. Identification of patients with (atypical) *MUTYH*-associated polyposis by KRAS2 c.34G>T prescreening followed by *MUTYH* hotspot analysis in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Clin Cancer Res. 2008 Jan 1;14(1):139-42.

Nielsen M, Hes FJ, Vasen HF, van den Hout WB. Cost-utility analysis of genetic screening in families of patients with germline *MUTYH* mutations. BMC Med Genet. 2007 Jul 2;8:42.

Nielsen M, Bik E, Hes FJ, Breuning MH, Vasen HF, Bakker E, Tops CM, Weiss MM. Genotype-phenotype correlations in 19 Dutch cases with APC gene deletions and a literature review. Eur J Hum Genet. 2007 Oct;15(10):1034-42.

Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, Konvalinka D, Wijnen JT, Bakker E, Vasen HF, Breuning MH, Tops CM. Somatic APC Mosaicism: An Underestimated Cause Of Polyposis Coli. Gut. 2008 Jan;57(1):71-6;

Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, Breuning MH, Wijnen JT, Tops CM, Vasen HF. Germline mutations in APC and *MUTYH* are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. Clin Genet. 2007 May;71(5):427-33.

van Puijenbroek M, Nielsen M, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, Hendriks YM, Vasen HF, Tops CM, Wijnen J, van Wezel T, Hes FJ, Morreau H. The natural history of a combined defect in MSH6 and *MUTYH* in a Dutch HNPCC family. Fam Cancer. 2007;6(1):43-51.

Nielsen M, Poley JW, Verhoef S, van Puijenbroek M, Weiss MM, Burger GT, Dommering CJ, Vasen HF, Kuipers EJ, Wagner A, Morreau H, Hes FJ. Duodenal carcinoma in *MUTYH*-associated polyposis coli. J Clin Pathol. 2006 Nov;59(11):1212-5.

Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, Weiss MM, Wagner A, van der Klift H, Kloosterman S, Houwing-Duistermaat JJ, Aalfs CM, Ausems MG, Bröcker-Vriends AH, Gomez Garcia EB, Hoogerbrugge N, Menko FH, Sijmons RH, Verhoef S, Kuipers EJ, Morreau H, Breuning MH, Tops CM, Wijnen JT, Vasen HF, Fodde R, Hes FJ. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). J Med Genet. 2005 Sep;42(9):e54.

Nielsen M, Hes F. *MUTYH* associated polyposis. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. May 2006. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Kprones/MYHpolypID10121.html>

Nielsen M, Weiss MM, Vasen HF, Hes FJ. From gene to disease; *MUTYH*-associated polyposis coli (MAP) Ned Tijdschr Geneeskd. 2005 Dec 31;149(53):2970-2.

Curriculum vitae

Maartje Nielsen was born on May 10th 1975 in Amsterdam. She graduated from high school in 1993 at the Barleaus gymnasium in Amsterdam. She obtained her medical degree in 2002 at the University of Amsterdam (UvA). Between 1995 and 1999 she studied economics at the UvA, completing two years of the doctoral program. She did a scientific rotation at the department of Hematology at the Academic Medical Center and at the department of microbiology at the university hospital in Örebro, Sweden. In 2003 she worked for one year as a junior resident at department of internal medicine of the St. Lucas Andreas Hospital in Amsterdam. In March 2004 she was offered to start working full time on the research project involving *MUTYH* associated polyposis at the Leiden University Medical Center (LUMC), of which this thesis is the end product. During this research project she followed the Postgraduate Epidemiology Program, for which she did her theory exams in 2007. On December 31 2006 Maartje has started her training in clinical genetics at the LUMC. She is married to Willem van Nielen and has a son, Lucas.

Dankwoord

Dit proefschrift is een uitvloeisel van de vruchtbare samenwerking tussen de afdeling klinische genetica en het laboratorium voor diagnostische genoomanalyse, de afdeling Pathologie, de stichting opsporing erfelijke tumoren, afdelingen klinische genetica in heel Nederland en de genetic departments van de Cardiff university en university of Bonn.

Bedankt:

Mijn promotoren en copromotor:

Dr. Frederik Hes voor de betrokken begeleiding in het onderzoek, de laagdrempeligheid om vragen te stellen, de leerzame discussies en zeker ook je vaardigheid in het schrijven van artikelen waarmee je me ondersteunde.

Prof. dr. Hans Vasen voor de nuchtere kijk, het einddoel helder krijgen en het enthousiasme waarmee je me hebt begeleidt.

Prof. dr. Hans Morreau, voor de begeleiding op een vakgebied waarin ik niet huis was, het met interesse bekijken van de vele weefsel coupes van MUTYH patiënten en dat je mij nieuwe onderzoeksmogelijkheden liet zien.

Prof. dr. Martijn Breuning, voor de ruimte die jij mij gaf om onderzoek doen en de verfrissende kijk op de aanpak van afwijzingen en problemen gedurende het onderzoekstraject.

Alle medeauteurs voor hun bijdrage aan dit proefschrift en de volgende mensen in het bijzonder:

Dr. Carli Tops, voor jouw uitleg, tijd en opheldering van moleculaire kwesties en belangrijke bijdrage in het verzamelen van de gegevens.

Van de nodige en leerzame begeleiding op het laboratorium van de afdeling Pathologie en de gezellige tijd die ik daar had: dr. Marjo Puijenbroek, Noel Miranda, dr. Katja Jordanova.

Voor de gezellige congresbezoeken en inspirerende gesprekken: dr. Anneke Middeldorp, dr. Tom van Wezel en dr. Juul Wijnen.

Voor begeleiding van twee lastige studies: dr. Janneke Weiss en dr. Wilbert van den Hout.

Voor de goede samenwerking en belangrijke bijdrage aan het onderzoek: Mirjam Joerink van de Beld, Liza van Steenberg en Astrid Out.

Alle studenten, met name Tjitske Reinards, voor het verzamelen van klinische en moleculaire data.

Prof. Julian R. Sampson, dr. Stefan Aretz, Natalie Jones and Stefanie Vogt for a rewarding collaboration, discussion and exchange of data. Anthony Dallosso, voor a nice and inspiring time in Cardiff.

Dr. Olaf Dekkers, Dr. Jeanine Houwing-Duistermaat and dr. Maryska Janssen-Heijnen voor de essentiële statistische begeleiding.

Alle mensen van de afdeling klinische genetica voor nuttige gesprekken tijdens de lunch en wandelgangen.

Al mijn kamergenoten die ik vanaf 2004 heb meegemaakt voor jullie onmisbare gezelligheid en adviezen, meer in het bijzonder (van vroeger naar nu), Floor, Sunita, Maartje, Anneke, Lucienne, Marjolein en Marije.

De leden van de beoordelingscommissie: Prof. dr. R.M.W. Hofstra, Prof. dr. N. Hoogerbrugge en Prof. dr. R.A.E.M Tollenaar voor de bereidheid mijn proefschrift te beoordelen.

Alle patiënten voor het geven van toestemming voor gebruik van hun medische gegevens en weefsel.

Eva Nielsen en Chris Jetten voor het feit dat jullie mijn paranimfen willen zijn en kritisch hebben gekeken naar de Nederlandse samenvatting.

Ten slotte mijn familie voor jullie aandacht en soms belangrijke adviezen, Wies, Klaas, Eva en Erik.

Lieve Willem, voor je nuchtere kijk op de dingen, begrip, geduld en probleem oplossend vermogen. Luuk, je hebt vaak heel veel geduld moeten opbrengen, gelukkig liet je je niet wegduwen en eiste je vaak een plekje op mijn schoot tijdens het schrijven van de artikelen.

