

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/28765> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Wissing, Michel Daniël

**Title:** Improving therapy options for patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer

**Issue Date:** 2014-09-17

## Publicaties

**Wissing M**, Rosmus N, Carducci M, Kachhap S. NDRG1 (N-myc downstream regulated gene 1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2010; 14(8):776-780.

Kachhap SK, Rosmus N, Collis SJ, Kortenhorst MS, **Wissing MD**, Hedayati M, Shabbeer S, Mendonca J, Deangelis J, Marchionni L, Lin J, Höti N, Nortier JW, Deweese TL, Hammers H, Carducci MA. Downregulation of homologous recombination DNA repair genes by HDAC inhibition in prostate cancer is mediated through the E2F1 transcription factor. *PLoS One*. 2010 Jun 18;5(6):e11208. PMID: 20585447

Isaacs JT, Antony L, Dalrymple SL, Brennen WN, Gerber S, Hammers H, **Wissing M**, Kachhap S, Luo J, Xing L, Bjork P, Olsson A, Björk A, Leanderson T. Tasquinimod is an allosteric modulator of HDAC4 survival signaling within the compromised cancer microenvironment. *Cancer Res*. 2013 Feb 15;73(4):1386-99. PMID: 23149916

**Wissing MD**, Mendonca J, Kim E, Kim E, Shim JS, Kaelber NS, Kant H, Hammers H, Commes T, van Diest PJ, Liu JO, Kachhap SK. Identification of cetrimonium bromide and irinotecan as compounds with synthetic lethality against NDRG1 deficient prostate cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2013 May 1;14(5):401-10. PMID: 23377825

**Wissing MD**, Carducci MA, Gelderblom H, van Diest PJ. Tales of how great drugs were brought down by a flawed rationale--Letter. *Clin Cancer Res*. 2013 Mar 1;19(5):1303. PMID: 23393074

**Wissing MD**, van Diest PJ, Van der Wall E, Gelderblom H. Antimitotic agents for the treatment of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013 May;22(5):635-61. PMID: 23586879

**Wissing MD**, Van Oort IM, Gerritsen WR, Van den Eertwegh AJM, Coenen JLLM, Bergman AM, Gelderblom H. Cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Sep;11(3):238-250.e1. PMID: 23659772

**Wissing MD**, Kortenhorst MS, Rodríguez R, Kachhap SK, Jans JJ, Van der Groep P, Verheul HM, Gupta A, Aiyetan PO, van der Wall E, Carducci MA, van Diest PJ, Marchionni L. Analysis of the genomic response of human prostate cancer cells to histone deacetylase inhibitors. *Epigenetics*. 2013 Sep 1;8(9):907-20. PMID: 23880963

**Wissing MD**, Mendonca J, Kortenhorst MS, Kaelber NS, Gonzalez M, Kim E, Hammers H, van Diest PJ, Carducci MA, Kachhap SK. Targeting prostate cancer cell lines with polo-like kinase 1 inhibitors as a single agent and in combination with histone deacetylase inhibitors. *FASEB J*. 2013 Oct;27(10):4279-93. PMID: 23884428

**Wissing MD**, van Leeuwen FW, van der Pluijm G, Gelderblom H. Radium-223 chloride: extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2013 Nov 1;19(21):5822-7. PMID: 24052017

**Wissing MD**, Dadon T, Kim E, Piontek KB, Shim JS, Kaelber NS, Liu JO, Kachhap SK, Nelkin BD. Small-molecule screening of PC3 prostate cancer cells identifies tilorone dihydrochloride to selectively inhibit cell growth based on cyclin-dependent kinase 5 expression. *Oncol Rep*. 2014 Jul;32(1):419-24. PMID: 24841903

**Wissing MD**, Kluetz PG, Ning YM, Bull J, Merenda C, Murgu AJ, Pazdur R. Under-representation of racial minorities in prostate cancer studies submitted to the US Food and Drug Administration to support potential marketing approval, 1993-2013. *Cancer*. 2014 Jun 25. [Epub ahead of print]. PMID: 24965506

**Wissing MD**, Paller CJ, Mendonca J, Sharma A, Kim E, Kim HS, Kortenhorst MS, Gerber S, Rosen M, Shaikh F, Zahurak ML, Rudek MA, Hammers H, Rudin CM, Carducci MA, Kachhap SK. Combining the pan-aurora kinase inhibitor AMG 900 with histone deacetylase inhibitors enhances antitumor activity in prostate cancer. *Cancer Med*. 2014 Jul 3. [Epub ahead of print]. PMID: 24989836

**Wissing MD**, De Morrée ES, Dezentjé VO, Buijs JT, De Krijger RR, Smit VTHBM, Van Weerden WM, Gelderblom H, Van der Pluijm G. Nuclear Eg5 (kinesin spindle protein) expression predicts docetaxel response and prostate cancer aggressiveness. *Oncotarget*. In press.



## Over de auteur

Michel Daniël Wissing is geboren te Tilburg op 27 juli 1988. Nadat hij in 2005 zijn VWO diploma summa cum laude behaalde aan het Hofstad Lyceum in Den Haag, begon Wissing met de studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Leiden. In juni 2006 behaalde hij zijn propedeuse cum laude, waarna hij een semester studeerde aan het Karolinska Institutet te Stockholm, Zweden.

Na in 2007 geselecteerd te zijn voor het Excellente Studententraject van het Leids Universitair Medisch Centrum, begon Wissing zijn onderzoekscarrière tijdens zijn geneeskundestudie bij de afdeling neuroradiologie (supervisor: dr. J. van der Grond). Hier deed hij onderzoek naar de invloed van glucose-inname op het brein middels functionele MRI. In mei 2009 reisde Wissing voor zijn wetenschapsstage naar het Johns Hopkins Medical Institutions te Baltimore, Verenigde Staten, waar hij in het laboratorium van prof. dr. M.A. Carducci en dr. S.K. Kachhap onderzoek verrichtte naar nieuwe chemotherapeutica ter behandeling van prostaatkanker (Nederlandse supervisor: prof. dr. J.W.R. Nortier). Wegens veelbelovende resultaten werd besloten het onderzoek uit te breiden tot een promotieonderzoek.

In maart 2011 behaalde Wissing zijn doctoraalexamen voor geneeskunde. Vanaf juni 2011 was hij in dienst bij het Leids Universitair Medisch Centrum in het kader van het MD/PhD programma, waarbij hij zijn onderzoekswerkzaamheden verspreidde over het Leids Universitair Medisch Centrum (supervisors: prof. dr. A.J. Gelderblom en dr. G. van der Pluijm), Johns Hopkins Medical Institutions (supervisors: dr. S.K. Kachhap, prof. dr. B.D. Nelkin en dr. L.M. Marchionni), Universitair Medisch Centrum Utrecht (supervisor: prof. dr. P.J. van Diest) en de United States Food and Drug Administration (supervisor: A. Murgó). In de laatste twee jaar breidde Wissing zijn promotieonderzoek uit naar klinische studies, waarvoor hij samenwerkte met onder andere het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam en het Reinier De Graaf ziekenhuis in Delft. Voor zijn onderzoek heeft Wissing in 2012 de Pieter de Mulder Award mogen ontvangen.

Per december 2013 continueert Wissing zijn opleiding geneeskunde bij de Rijksuniversiteit Leiden en is hij gestart met de co-schappen.

## Dankwoord

Bij het tot stand komen van dit proefschrift waren veel mensen betrokken, omdat het uitgevoerde onderzoek in vier instituten is uitgevoerd, en de klinische studies in samenwerking met 13 Nederlandse ziekenhuizen zijn uitgevoerd. Ik wil iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan de studies in dit proefschrift bij dezen hartelijk bedanken voor zijn/haar inspanning. Een aantal wil ik hiervoor in het bijzonder bedanken.

Als eerste zou ik graag mijn promotoren, prof. dr. A.J. Gelderblom en prof. dr. P.J. van Diest hartelijk willen bedanken. Ik vond het erg prettig hoe jullie mij de ruimte gaven om ideeën te bedenken en uit te voeren, maar snel ingrepen als ik hier in vast liep. Hans, dankzij jouw hands-on aanpak verliep mijn overgang van Hopkins naar het LUMC vloeiend, en heb ik met plezier de laatste jaren van mijn promotietraject in het LUMC afgemaakt. Paul, toen jij akkoord ging mijn Nederlandse begeleider te zijn, had je ongetwijfeld niet gedacht dat het zo'n klus zou worden, maar zoals je al zei, het is uiteindelijk zeker de moeite waard geweest. Dank voor je inzet en enthousiasme.

Dit onderzoek was nooit van start gegaan zonder dr. M.S.Q. Kortenhorst. Mady, bedankt voor het mogelijk maken van wat begon als een studiereis naar Hopkins, en erg leuk dat we over de jaren contact bleven houden.

My colleagues from Johns Hopkins I would like to acknowledge in English, in particular dr. S.K. Kachhap, dr. L.M. Marchionni and C.J. Paller, MD. Sushant, the skills I learnt while working in your lab form a robust basis for my future in cancer research, thank you for sharing your knowledge. Luigi, your knowledge about bio-informatics and your ability to translate it to understandable English were invaluable, it was a pleasure working with you. Channing, your ability to rapidly solve problems was inspiring; thank you for the productive collaborations. I would further like to thank prof. dr. B.D. Nelkin, dr. H. Hammers and all other PIs and colleagues who helped me with my research and made me feel at home in Baltimore, in particular Georges N'dikuyeze, Stephanie Gerber, Nadine Kaelber, Robert Delaney and all the Baltimorean Dutchies.

I would also like to thank the colleagues at CDER at the United States Food and Drug Administration for the inspiring internship. Here I would especially like to thank dr. A.J. Murgo. Without your involvement, this internship would not have been possible, and your endless patience answering all my questions was highly appreciated and motivating. But also all other colleagues, particularly Richard Pazdur, Paul Kluetz, Max Ning, Gideon Blumenthal, Edvardas Kaminskas, Dianne Spillman, Beverly Gallaresi, Emily McFadden and Jura Viesulas, I would like to thank for making my internship an utterly interesting experience.

In Leiden zou ik graag prof. dr. P.C.M. Pelger en dr. G. van der Pluijm van de afdeling urologie bedanken. Gabri, jouw kennis, collegialiteit, en enthousiasme maakten onze samenwerking zeer prettig, productief en inspirerend. Bij de afdeling oncologie wil ik graag prof. dr. J.W.R.

Nortier bedanken voor de begeleiding tijdens de eerste twee jaren van mijn onderzoek. Ook ben ik in het LUMC de afdeling pathologie dank schuldig voor hun hulp en begeleiding, voornamelijk prof. dr. V.T.H.B.M. Smit, E.M. Osse en N.T. ter Haar. Verder wil ik prof. dr. E. van der Wall en prof. dr. J.J.M. van der Hoeven bedanken voor hun begeleiding en beoordeling van mijn proefschrift.

Tenslotte wil ik alle collega's bij de afdelingen urologie en oncologie bedanken voor de fijne samenwerking, belangstelling, ondersteuning, en gezellige tijd tijdens de laatste twee jaar van mijn onderzoek.

Het is onmogelijk om alle collega's bij andere Nederlandse ziekenhuizen individueel te bedanken die hebben meegeholpen met de studies in dit proefschrift, maar, jullie enthousiasme en inzet om samen te werken aan deze projecten heb ik zeer gewaardeerd. In het bijzonder zou ik prof. dr. R. De Wit en dr. A.M. Bergman willen bedanken voor hun input, en Ellen de Morree voor de intensieve samenwerking tijdens het Eg5 project.

Geen proefschrift komt tot stand zonder steun van naasten, die ik in het bijzonder ontving van mijn ouders, broer, en partner.

Gemma, René, Stefan, het geduld waarmee jullie mijn verhalen aanhoorden was oneindig. Ondanks de lange tijd in het buitenland, stond de deur bij jullie altijd open. Heel erg bedankt voor jullie steun. En Stefan, wat fijn dat je als paranimf naast me staat tijdens mijn promotie. Ook ben ik verheugd dat Frans Steenwinkel, als dispuutsgenoot, huisgenoot, mede-Baltimoron en uiteindelijk buurjongen, mijn andere paranimf zal zijn. Ik heb altijd genoten van onze vele avondlange discussies op verschillende continenten.

Cally, we leerden elkaar kennen toen ik net begon aan wat een vijf jaar durend avontuur zou worden. Jouw aanwezigheid, begrip, hulp en steun tijdens mijn promoveren zijn van onschatbare waarde geweest. De beslissing om mee naar Nederland te verhuizen terwijl ik mijn promotie en studie afmaak, was niet alleen een grote stap voor jou, maar ook voor onze relatie. Bedankt!

