

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19085> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Hensen, Erik Frans

Title: Head and neck paragangliomas : genetics, heredity and clinical characteristics

Date: 2012-06-14

Addendum

Samenvatting en conclusie

Dankwoord

Authors and affiliations

Curriculum vitae

Bibliography

Samenvatting en conclusie

Samenvatting

Hoofdstuk 1 bestaat uit een overzicht van de huidige stand van kennis met betrekking tot de klinische kenmerken, de genetica en de tumorbiologie van paragangliomen en feochromocytomen.

Hoofdstuk 2 is een overzicht van recente ontwikkelingen op het gebied van de genetica van paragangliomen. Zowel de huidige inzichten als de toekomstperspectieven worden besproken, waarbij de grote progressie in de kennis van de genetica van paragangliomen wordt belicht die is geboekt na de ontdekking van de succinaat-dehydrogenase (SDH) genen als veroorzakers van paragangliomen.

In **Hoofdstuk 3** wordt de relatieve frequentie van mutaties in de SDH genen die geassocieerd zijn met paragangliomen en feochromocytomen in Nederland beschreven. Uit deze studie blijkt dat in Nederland de overgrote meerderheid van deze mutaties het *SDHD* gen betreffen, gevolgd door mutaties in *SDHAF2* en *SDHB*, terwijl *SDHC* mutaties zeer zeldzaam zijn. Voorts wordt aangetoond dat het merendeel van de mutatiedragers één van slechts 6 Nederlandse foundermutaties dragen, en dat de Asp92Tyr foundermutatie in *SDHD* alleen al 69% van alle mutaties in SDH genen vertegenwoordigt. Zowel de dominantie van de foundermutaties in de Nederlandse populatie als ook het beperkte aantal verschillende mutaties dat hier wordt aangetroffen in SDH genen maken de Nederlandse situatie uniek.

Hoofdstuk 4 betreft een studie naar de genetische en klinische karakteristieken van een groot cohort van patiënten met een hoofdhal paraganglioom, behandeld in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Het patiëntencohort wordt gekenmerkt door een hoge prevalentie van mutaties in het *SDHD* gen, hetgeen in lijn is met de bevindingen in hoofdstuk 3. In tegenstelling tot onderzoek uitgevoerd elders in Europa heeft een hoog percentage van de patiënten in dit cohort een positieve familie anamnese. Een opmerkelijke bevinding is dat in Nederland ook de meerderheid van de paraganglioom patiënten die zich presenteren met een negatieve familie anamnese een erfelijke vorm van de aandoening blijkt te hebben. Vaak is de onderliggende oorzaak ook dan een mutatie in het *SDHD* gen.

In dit hoofdstuk worden vervolgens de klinische consequenties van mutaties in het *SDHD* gen geëvalueerd: patiënten met een *SDHD* mutatie hebben bij het stellen van de diagnose een gemiddelde leeftijd van 38 jaar, een hoog risico op het ontwikkelen van meerdere

paragangliomen (73%), een risico op het ontwikkelen van een feochromocytoom (in 13%) of een extra-adrenaal paraganglioom (in 8%), en een klein risico op gemetastaseerde ziekte (2%). Naast patiënten met een SDHD mutatie worden in dit cohort ook SDHAF2-, SDHB- en SDHC- mutatiedragers en patiënten zonder mutatie in een SDH gen geïdentificeerd, maar zij vormen slechts kleine minderheden. Er wordt gesteld dat de hoge prevalentie van *SDHD* founder mutaties, alsmede de kleine aantallen *SDHB* mutatiedragers en paraganglioom patiënten zonder aantoonbare mutatie in een SDH gen, kunnen wijzen op een hogere prevalentie van hoofdhal paragangliomen in Nederland ten opzichte van wat globaal als gemiddelde prevalentie wordt aangenomen.

In **Hoofdstuk 5** worden meerdere generaties van een grote familie van dragers van de D92Y (ook wel aangeduid met p.Asp92Tyr of c.274G>T) mutatie in SDHD beschreven. Deze Nederlandse foundermutatie is de meest frequent voorkomende mutatie onder Nederlandse patiënten met een hoofdhal paraganglioom. Daar in deze studie alle aangedane familieleden dragers zijn van dezelfde mutatie, kan een goed beeld verkregen worden van het fenotype van deze mutatie. Het blijkt dat dit fenotype niet erg verschilt van het fenotype van andere SDHD mutaties of van SDHD mutaties in andere Europese landen. Tevens kan een accurate schatting van de penetrantie van de p.Asp92Tyr mutatie gemaakt worden, zowel voor het vóórkomen van paragangliomen alsook voor het optreden van gerelateerde symptomen, omdat in deze familie ook een groot aantal asymptomatische familieleden zijn getest op dragerschap. In deze familie zijn geen paragangliomen ontstaan na maternale overerving van de mutatie, conform de verwachting. Indien de mutatie van de vader wordt geërfd, blijkt de kans op het ontstaan van paragangliomen gedurende het leven echter zeer groot (87%), hoewel dit risico toch lager is dan in andere studies wordt gevonden. Het risico op het ontstaan van symptomatische paragangliomen is aanmerkelijk lager (57%).

Hoofdstuk 6 behandelt een genexpressie studie, waarin de genexpressie van 8.000 genen wordt onderzocht in sporadische, SDHD- en PGL2-geassocieerde paragangliomen. Op het moment dat deze studie werd uitgevoerd was de identiteit van het *PGL2* gen nog niet bekend, en in deze studie is getracht om aan de hand van verschillen in genexpressie de functie van dit gen af te leiden en zo het *PGL2* gen te identificeren. Er konden echter geen significante verschillen in het genexpressie patroon worden ontdekt tussen de bovengenoemde subgroepen. Zelfs in geselecteerde genensets, waarvan bekend is of wordt vermoed dat ze een rol spelen in de vorming van paragangliomen, konden geen verschillen worden aangetoond. Wij stelden dat dit veroorzaakt zou kunnen worden doordat mutaties in het *SDHD* gen en het *PGL2* gen een vergelijkbaar effect hebben op de activiteit van succinaat-dehydrogenase. Met de ontdekking van de identiteit van het

PGL2 gen als zijnde het *SDHAF2* gen, en het ophelderen van de rol die dit gen heeft in het functioneren van het succinaat-dehydrogenase complex, is inmiddels duidelijk geworden dat dit inderdaad het geval is.

In **Hoofdstuk 7** wordt een model voorgesteld dat het bijzondere overervingspatroon van *SDHD*-geassocieerde paragangliomen en feochromocytomen verklaart. Het is al enige tijd bekend dat paragangliomen niet of slechts zeer zelden ontstaan indien de verantwoordelijke mutatie in het *SDHD* gen wordt geërfd via de moeder, terwijl er wel een grote kans is op het ontstaan van paragangliomen als dezelfde mutatie wordt doorgegeven via de vader. Hierdoor kan het vóórkomen dat de aandoening generaties 'overslaat', terwijl de *SDHD* mutatie wel wordt doorgegeven. Deze wijze van overerving zou kunnen worden verklaard door maternale inprenting van het *SDHD* gen. Er zijn echter belangrijke bevindingen die pleiten tegen inprenting van het *SDHD* gen zelf: ten eerste is er geen methylatie (en dus geen daadwerkelijke transcriptieblokkade) van het *SDHD* locus op chromosoom 11 (11q23) aangetoond. Ten tweede komen elders in het lichaam (in andere weefsels dan de paraganglioms) beide *SDHD* allelen tot expressie. Voorts wordt frequent het verlies van het wild type *SDHD* allel geobserveerd (ook wel 'loss of heterozygosity', of LOH genoemd), hetgeen tegen inprenting van het gen pleit omdat LOH geen selectief voordeel voor tumorgroei oplevert als het wild type allel door inprenting toch al niet tot expressie zou komen.

Uit het onderzoek dat wordt behandeld in dit hoofdstuk blijkt dat in *SDHD*-geassocieerde paragangliomen niet alleen het wild type *SDHD* allel verloren gaat, maar dat er sprake is van selectief verlies van de gehele maternale kopie van chromosoom 11. Dit somatische verlies van het gehele chromosoom suggereert dat een ander gen, gelegen elders op chromosoom 11, een essentiële rol speelt bij de tumvorming. Omdat het verlies steeds het gehele chromosoom betreft, en niet alleen de 11q23 regio waar het *SDHD* gen is gelegen, lijkt het waarschijnlijk dat dit gen zich aan de andere zijde van het centromeer op de korte arm van chromosoom 11 (11p) bevindt. Voorts is het aannemelijk dat alleen de maternale kopie van dit gen tot expressie komt, omdat juiste de maternale kopie selectief verloren gaat. De hypothese stelt derhalve dat dit tweede gen functioneert als additioneel tumor suppressor gen en aan paternale inprenting onderhevig is. Dit wijst erop dat het gen gelokaliseerd moet worden in de 11p15.5 regio, een gebied dat bekend staat vanwege het uitgebreide cluster van ingeprente genen dat er gelegen is.

Het model voorspelt dat het verlies van het wild type *SDHD* allel op 11q23 op zich onvoldoende is voor de initiatie van tumorgroei, en dat tumoren zich uitsluitend vormen als ook het actieve maternale allel van de tumor suppressor op 11p15 verloren gaat.

Alleen wanneer de mutatie in het *SDHD* gen via de vader wordt geërfd, kan dit simultane verlies van deze twee genen gerealiseerd worden in één enkele stap, namelijk het verlies van het gehele maternale chromosoom 11, bijvoorbeeld ten gevolge van non-disjunctie tijdens celdeling (zie ook hoofdstuk 1, figuur 6). De vrijwel exclusief paternale overerving van de ziekte wordt met dit model dus niet verklaard door inprenting van het *SDHD* gen zelf, maar door een somatisch mechanisme dat zowel het *SDHD* gen op 11q23 als een paternaal ingeprent tumor suppressor gen op 11p15 treft. Met dit model kan tevens het gelijkende overervingspatroon in *SDHAF2*-geassocieerde paragangliomen verklaard worden, daar *SDHAF2* ook op de lange arm van chromosoom 11 (11q13) is gelegen. Het model laat voorts ruimte voor maternale overerving van *SDHD*-geassocieerde ziekte, omdat andere mechanismen volgens dit model ook tot tumorvorming kunnen leiden, mits zij zowel het wild type *SDHD* allel als het maternale allel van de additionele tumor suppressor op 11p15 treffen. Aangezien er voor deze weg naar tumorvorming volgens het model meerdere complexe stappen nodig zijn, maakt het model daarbij inzichtelijk dat ware maternale overerving van paragangliomen zeldzaam is.

Conclusie

Sinds de ontdekking in het jaar 2000 van mutaties in *SDH* genen die hereditaire hoofdhals paragangliomen veroorzaken, is er veel vooruitgang geboekt in het identificeren van pathogene genmutaties, het beschrijven van verschillende fenotypen, en het begrip van de moleculair biologische mechanismen die tumorgroei als gevolg van defecten in *SDH* kunnen verklaren.

In dit proefschrift wordt het relatieve aandeel van de verschillende pathogene *SDH* mutaties in Nederland onderzocht, waarbij een grote invloed van Nederlandse founder mutaties wordt gevonden, met name in het *SDHD* gen. Hoewel reeds eerder gewag werd gemaakt van een hoge prevalentie van founder mutaties, vertegenwoordigen de absolute dominantie van met name de *SDHD.D92Y* mutatie, en het relatief geringe aantal andere mutaties in *SDH* genen nieuwe inzichten met betrekking tot de genetica van hoofdhals paragangliomen in Nederland. Er wordt gesteld dat deze beide bevindingen kunnen duiden op een verhoogde prevalentie van hoofdhals paragangliomen in Nederland.

Een goed begrip van het natuurlijk beloop van de aandoening en het risico op het ontstaan van symptomen, multipole tumoren, feochromocytomen en metastasen is van essentieel belang voor het maken van gedegen klinische afwegingen bij patiënten met een hoofdhals paraganglioom. Daar complete eradicatie van een paraganglioom niet altijd mogelijk is en

gepaard kan gaan met een hoog risico op therapiegerelateerde morbiditeit, zeker in het geval van bilaterale tumoren, moeten de consequenties van een behandeling altijd zorgvuldig gewogen worden tegen de consequenties van een expectatief beleid. Door het bestuderen van een groot cohort van paraganglioom patiënten en een grote paragangliomen familie, hebben wij de karakteristieken kunnen evalueren van SDHD-geassocieerde ziekte, en dus van de meest voorkomende vorm van erfelijke paragangliomen in Nederland. De SDHD-geassocieerde patiënten populatie wordt gekenmerkt door een gemiddelde leeftijd bij diagnose van 26.5-37.9 jaar, het veelvuldig vóórkomen van multipele paragangliomen (in 65-74%), een risico op het ontstaan van feochromocytomen van 8-21%, en een klein risico van 2-3% op het ontstaan van gemetastaseerde ziekte. Tevens kwam uit deze studies naar voren dat hoewel het risico op het ontstaan van paragangliomen voor dragers van een paternaal overerfde SDHD mutatie zeer hoog is, het risico op paraganglioom-geassocieerde symptomen aanmerkelijk lager ligt. In de Nederlandse situatie lijkt daarom, de woorden van Le Compte indachtig (*“the greatest danger to these patients is the treatment rather than the disease”*), een conservatieve behandelingstrategie voor het merendeel van de patiënten gerechtvaardigd.

Daar het Nederlandse fenotype niet wezenlijk verschilt van het SDHD-geassocieerde fenotype dat gevonden wordt elders in Europa of de Verenigde Staten, is het onwaarschijnlijk dat de hoge prevalentie van founder mutaties in Nederland te maken heeft met omgevingsfactoren zoals de ligging op zeeniveau, maar lijkt dit veeleer het gevolg van specifieke aspecten van de Nederlandse demografie en sociaaleconomische geschiedenis.

Een ander opvallend kenmerk van SDHD-geassocieerde paragangliomen is de in hoofdstuk 7 beschreven exclusieve paternale overerving van de ziekte. In dit proefschrift wordt aangetoond dat in SDHD-geassocieerde tumoren niet alleen het wild type *SDHD* allel maar het gehele maternale chromosoom 11 verdwijnt, hetgeen suggereert dat tumorvorming alleen optreedt bij het gecombineerde verlies van het wild type *SDHD* allel en een exclusief maternaal tot expressie komend tumor suppressor gen. Dit model verklaart het opvallende overervingspatroon door het tezamen vóórkomen van zowel de actieve kopie van deze ingeprinte tumor suppressor, alsook het wild type *SDHD* allel op het maternale chromosoom 11. Hoewel tot op heden deze tumor suppressor nog niet met zekerheid is geïdentificeerd zou dit model het overervingspatroon kunnen verklaren in afwezigheid van inprinting van het *SDHD* gen zelf. Het feit dat hetzelfde overervingspatroon wordt aangetroffen in families paragangliomen geassocieerd met het SDHAF2 gen (eveneens gelegen op de lange arm van chromosoom 11) ondersteunt de hypothese.

Het model laat daarnaast ook ruimte voor maternale overerving van SDHD-geassocieerde ziekte in zeldzame gevallen. Het gelijktijdige verlies van zowel het wild type SDHD allel als de maternale, actieve kopie van een tumor suppressor gen kan worden gerealiseerd in 1 enkele stap in geval van een paternaal overerfde *SDHD* mutatie (namelijk door het verlies van het gehele maternale chromosoom 11), terwijl er tenminste 2 separate stappen voor nodig zijn in geval van een maternaal overerfde mutatie, stappen die bovendien verschillende regio's van chromosoom 11 en/of verschillende kopieën van chromosoom 11 zouden moeten treffen. Het is zeer aannemelijk dat dit laatste scenario in vivo veel minder frequent vóórkomt. Ondersteuning voor dit model wordt gevonden in de recent gerapporteerde gevallen van maternale overerving van SDHD-geassocieerde ziekte, omdat steeds, naast het verdwijnen van het wild type allel, een tweede verandering wordt aangetroffen in het 11p15.5 gebied, daar waar het geïmprinte genencluster op chromosoom 11 is gelegen.

Het model zou ook duidelijk kunnen maken waarom de penetrantie van mutaties in *SDHD* en *SDHAF2* (beiden gelegen op chromosoom 11) zo veel hoger is dan de penetrantie van mutaties in *SDHB* en *SDHC* (beiden gelegen op chromosoom 1). Zoals boven beschreven is in het geval van paternaal overerfde *SDHD* en *SDHAF2* mutaties slechts één gebeurtenis, namelijk het wegvallen van het maternale chromosoom 11, voldoende voor de initiatie van tumorgroei. Aangenomen dat het ook voor *SDHB*- en *SDHC*-geassocieerde tumorgroei van essentieel belang is dat een maternaal tumor suppressor allel op chromosoom 11 (11p15.5) wordt uitgeschakeld, zouden in *SDHB*- en *SDHC*-geassocieerde gevallen ook 2 stappen nodig zijn om dit te bewerkstelligen: één die het wild type *SDHB* of *SDHC* allel op chromosoom 1 uitschakelt, en een tweede die het maternale 11p15.5 gebied treft.

In meer algemene zin illustreert dit model het belang van de lokalisatie van pathogene genen op het genoom en toont het aan dat zelfs in aandoeningen waarvan wordt aangenomen dat ze monogenetisch zijn, meerdere genen betrokken kunnen zijn bij het bepalen van het risico op het ontstaan van ziekte.

Toekomstperspectieven

Teneinde het vraagstuk met betrekking tot de overerving van SDH geassocieerde paragangliomen verder op te helderen, is meer onderzoek nodig naar de rol van het 11p15.5 gebied, zowel bij het ontstaan van SDHD- en SDHAF2-, als bij SDHB-, SDHC- en VHL-geassocieerde paragangliomen. De identificatie van een gen in het 11p15 gebied dat als een aanvullende tumor suppressor functioneert bij de formatie van paragangliomen, zou vrijwel zeker ook meer licht werpen op de onderliggende moleculaire mechanismen in

het ontstaan en het gedrag van paragangliomen. Meer in het algemeen zou het veel inzicht kunnen geven in het belang van de locatie van een gen binnen het genoom en de invloed die andere genen kunnen hebben als modificatoren van ziekterisico en verschijningsvorm.

Het paragangliomen onderzoek heeft het inzicht doen toenemen in de moleculaire wegen die de regulatie bij hypoxie en het cellulaire metabolisme kunnen verbinden met tumorgroei. Ondanks deze progressie blijven er echter nog steeds veel prangende vragen onbeantwoord. Zo is het heden nog onbekend waarom mutaties in genen die onderdelen coderen van het succinaat-dehydrogenase, een complex dat zo cruciaal is in de energievoorziening van de cel, leiden tot tumoren in het paraganglion systeem, en niet (met uitzondering van SDHA) tot een veel ernstiger of meer gegeneraliseerd ziektebeeld. Ook is het verrassend dat mutaties in genen die allen onderdelen van hetzelfde succinaat-dehydrogenase complex coderen, en allen leiden tot een verstoorde functie van dit enzym, toch duidelijk verschillende fenotypen veroorzaken. Anderzijds is het opvallend dat mutaties in genen die zulke verschillende functies hebben als de SDH genen en bijvoorbeeld *TMEM127* of *MAX*, allemaal kunnen leiden tot de vorming van hetzelfde type tumor.

Deze onbeantwoorde vragen illustreren de lange weg die nog te gaan is in het ophelderen van de verschillende, onderling verbonden moleculaire mechanismen die aan de basis liggen van het ontstaan van paragangliomen en feochromocytomen. Daar hypoxische signalen en het inschakelen van de anaerobe glycolyse kenmerken zijn van een breed gamma van neoplasmen, kan het ophelderen van deze signaaltransductie routes ook consequenties hebben buiten het veld van paragangliomen en feochromocytomen. Op dit moment worden verschillende middelen geïdentificeerd die een mogelijk anticarcinogeen effect hebben juist door hun interactie met de hypoxische signaaltransductie route. Door bij te dragen aan de groeiende kennis op dit gebied zal het paragangliomen onderzoek vrijwel zeker een mooi voorbeeld blijven van de manier waarop juist het onderzoek naar een zeldzame conditie opheldering kan verschaffen in basale, algemeen geldende biologische en pathogene mechanismen, en de ontdekking van oorzaken en remedies tegen veel prevalenteren vormen van ziekte mogelijk kan maken.

Dankwoord

Mijn dank gaat vanzelfsprekend uit naar mijn promotores en copromotor, zonder wie geen promotie.

Andel van der Mey, dank voor de kans die je me hebt geboden, zowel in het onderzoek als in de KNO. Je bent de initiator van dit Leidse proefschrift en degene die mij met veel enthousiasme, elan en vertrouwen heeft ingewijd in de oorchirurgie, tot mijn grote genoegen. Prof. Dr. Cees Cornelisse, dank voor het nimmer aflatende rotsvast geloof in een goede afloop. Je bent zoals ik me de ideale wetenschapper en professor altijd al had voorgesteld: hartstochtelijk gedreven, aimabel, vol van ‘eureka’ momenten, en een tikje verstrooid. Prof. Dr. Peter Devilee, dank voor je welwillendheid, de altijd open deur (of telefoonverbinding) en de coördinatie van het promotietraject. Je bent de meest kritische lezer van dit werk, maar als een artikel van jou het groene licht krijgt, dan kun je het ook met een gerust hart naar een tijdschrift zenden.

Dit proefschrift was vanzelfsprekend niet tot stand gekomen zonder de hulp van de co-auteurs en de vele anderen die een essentiële bijdrage hebben geleverd. Zij hebben met hun kennis en kunde niet alleen bijgedragen aan de wetenschappelijke inhoud, maar met hun enthousiasme bovenal het onderzoeken tot een aangename ervaring gemaakt. In willekeurige volgorde:

Jan de Gans en Martin Houben, dank voor het mogelijk maken van mijn eerste stappen op het kronkelige pad van de wetenschap. Tom van Wezel, Carola Haven, Marcel Lombaerts, Leida Rozeman en Hetty van Beerendonk (‘de hut van oom Tom’), Prof. Dr. Pancras Hogendoorn, Hans Morreau, Annemarie Cleton- Jansen, Nel Kuijpers- Dijkshoorn, Ivonne van Minderhout en Wim Corver, dank voor het goede advies, de broodnodige technische bijstand en jullie tolerantie voor klinische dokters in het lab.

Maaïke Siemers, wat een mooie database en wat een aangename samenwerking. Marciano Ferrier, dank voor je SPSS scripts en onzelfzuchtige hulp bij hoofdstuk 5. Jeroen Jansen, geestelijk grootvader van hoofdstuk 5, graag maak ik gebruik van je feilloos gevoel voor de zwakke plekken in een onderzoek. Jelle Goeman, zonder jouw statistisch talent hebben microarray data geen enkele zeggingskracht. Jan Oosting, dank voor je hulp bij de analyse en de figuren in hoofdstuk 6. Nicolette van Duinen, voor het voortvarend in kaart brengen van al die genen – mooi boekje trouwens. Noortje van der Kleij- Corssmit, dank voor je altijd snelle commentaar en aanstekelijk enthousiasme. Annette Vriens, dank voor het blijven meedenken -en schrijven. Katja Jordanova, jouw enorme expertise met FISH heeft hoofdstuk 7 het licht doen zien en jouw onbaatzuchtige hulp en medewerking maken op

mij altijd grote indruk. Jean-Pierre Bayley, dank voor de zeer vruchtbare samenwerking en je immer kritische, en dus goede ideeën over onderzoek en artikelen.

Prof. Dr. Remco de Bree en Iris Gerritsen, dank voor jullie nauwgezette lezing van het proefschrift en het waardevol commentaar. Prof. Dr. Baatenburg de Jong, dank voor het verbreden van mijn wetenschappelijke focus, en Martine De Herdt voor haar hulp daarbij. Prof. Dr. René Leemans, Dr. Paul Merkus, Dr. Frits Smit, en alle andere collega's van de afdeling KNO, huidig en voormalig, dank voor de goede samenwerking, de basis voor iedere aantrekkelijke carrière.

Marciano Ferrier, Remi Schoop, Pim Godefroy ('het Heerenoverleg'), dank voor de verhelderende discussies over KNO- en andere aangelegenheden. Mijn zeer gewaardeerde paranimfen Martijn Weisfelt en Diederik van de Beek, één voor allen, allen voor één, Robin de Boer, Remco Bos, Danny Busch, Rob de Bie en Boris Liberov, dank voor de vriendschap en de juiste mate van 'peer pressure'.

Tot slot was er natuurlijk niets van dit alles terecht gekomen zonder Henk en Tineke, die de inspiratie, de bagage en de ondersteuning verzorgen, en Iris en Koen, die het allemaal de moeite waard maken.

Authors and affiliations

- From the Department of Otolaryngology & Head and Neck Surgery
Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Andel GL van der Mey, Jeroen C Jansen, Maaïke D Siemers
- From the Department of Pathology
Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Cees J Cornelisse, Peter Devilee, Pancras CW Hogendoorn, Jan Oosting, Jekaterina S Jordanova
- From the Department of Human Genetics
Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Peter Devilee, Jean-Pierre Bayley, Annette HJT Vriends, Ivonne JHM van Minderhout, Carli MJ Tops, Peter EM Taschner
- From the Department of Endocrinology
Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Johannes A Romijn, Eleonora PM Corssmit, Nicolette van Duinen
- From the Department of Medical Statistics
Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Jelle J Goeman
- From the Department of Otolaryngology & Head and Neck Surgery
University medical center St. Radboud, Nijmegen, The Netherlands
Cor WRJ Cremers
- From the Department of Clinical Genetics
Groningen University, Groningen, The Netherlands
Jan C Oosterwijk

Curriculum Vitae

Erik Frans Hensen was born in 1974 in the city of Arnhem, The Netherlands. In 1992, he graduated at the athenaeum (VWO) of the Lorentz Scholen Gemeenschap, and in the same year started his studies in medicine at the University of Amsterdam (UvA), The Netherlands. From 1994-1996 he was active as a student coach for the Faculty of Medicine of the UvA. In 1996, he was also appointed research coordinator by the Department of Gastroenterology of the Academic Medical Center (AMC), Amsterdam, The Netherlands. In 1999, he graduated Doctor of Medicine *cum laude*, and started as a resident at the Department of Surgery of the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) in Amsterdam. In 2001, he started the research for this thesis as a research-resident at the Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery of the Leiden University Medical Center (LUMC). In 2002, he was awarded a scholarship by the Dutch Cancer Society (KWF) for the extent of a year, during which he performed a study into the gene expression of head and neck carcinomas. He trained as a resident at the Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery of the LUMC from 2003-2008, under the supervision of Prof. Dr. J.J. Grote, Prof. Dr. R.J. Baatenburg de Jong, and Prof. Dr. ir. J.H.M. Frijns, consecutively. Part of the training was completed at the Medisch Centrum Haaglanden (MCH) Westeinde, The Hague, under supervision of Dr. J.P. Verschuur, and at the Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp, under supervision of Dr. J.H. Hulshof. From 2008, he is appointed as an otolaryngologist with a special interest in otology at the Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery of the VU Academic Medical Center (VUmc), Amsterdam, The Netherlands.

Publications

The predictive value of magnetic resonance imaging in postmeningitic hearing loss.

MC van Loon, EF Hensen, CF Smit, B De Foer, P Merkus. Submitted.

Outcome and predictors of survival in temporal bone squamous cell carcinoma.

N de Boer, EF Hensen, BI Witte, P Merkus, CF Smit, CR Leemans. Submitted.

Differences in hypoxia pathway protein expression in sporadic versus succinate dehydrogenase-related parasympathetic paragangliomas.

L Oudijk, J Gaal, WCJ Hop, JP Bayley, E Korpershoek, M Robledo, J Favier, N Gadessaud, P Devilee, A Schmitt, A Perren, EF Hensen, HPM Kunst, WNM Dinjens, RR de Krijger. Submitted.

High prevalence of founder mutations of the succinate dehydrogenase genes in the Netherlands.

EF Hensen, N van Duinen, JC Jansen, EPM Corssmit, CMJ Tops, JA Romijn, AHJT Vriends, AGL van der Mey, CJ Cornelisse, P Devilee, JP Bayley. *Clinical Genetics*. 81 (2012) 284-288.

Cochlear implantation after bacterial meningitis in infants younger than 9 months.

BY Roukema, M Van Loon, C Smits, CF Smit, T Goverts, P Merkus, EF Hensen. *International Journal of Otolaryngology*. (2011) 2011:845879.

To avoid delay and optimize magnetic resonance imaging in postmeningitic hearing loss.

P Merkus, EF Hensen, ST Goverts. *Archives of Otolaryngology*. 137 (2011) 1052-3.

Hearing loss in adults surviving meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype.

SGB Heckenberg, MC Brouwer, A van der Ende, EF Hensen, D van de Beek. *Clinical Microbiology and Infection*. (2011) doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03668.x.

Decision making in advanced otosclerosis: an evidence based strategy.

P Merkus, MC van Loon, CF Smit, C Smits, AFC de Cock, EF Hensen. *The Laryngoscope*. 121 (2011) 1935-1941.

Mutations in SDHD are the major determinants of the clinical characteristics of Dutch head and neck paraganglioma patients.

EF Hensen, MD Siemers, JC Jansen, EPM Corssmit, JA Romijn, CMJ Tops, AGL van der Mey, P Devilee, CJ Cornelisse, JP Bayley, AHJT Vriends. *Clinical Endocrinology*. 75 (2011) 650-655.

Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma.

EF Hensen, JP Bayley. *Familial Cancer*. 10 (2011) 355-363.

Improving the evaluation of sensorineural hearing loss in children.

P Merkus, J Vogel, EF Hensen. *Otology and Neurotology*. 32 (2011) 894-895.

The Dutch founder mutation SDHD.D92Y shows a reduced penetrance for the development of head and neck paragangliomas in a large multigenerational family.

EF Hensen, JC Jansen, MD Siemers, JC Oosterwijk, AHJT Vriends, EPM Corssmit, JP Bayley, AGL van der Mey, CJ Cornelisse, P Devilee. *European Journal of Human Genetics*. 18 (2010) 62-66.

Similar gene expression profiles of sporadic, PGL2-, and SDHD-linked paragangliomas suggest a common pathway to tumorigenesis.

EF Hensen, JJ Goeman, J Oosting, CWRJ Cremers, AGL van der Mey, PCW Hogendoorn, P Devilee, CJ Cornelisse. *BMC Medical Genomics*. 2 (2009) 25.

Gene expression of metastasized versus non-metastasized primary head and neck squamous cell carcinomas: a pathway-based analysis.

EF Hensen, MJ De Herdt, JJ Goeman, J Oosting, VTHB Smit, CJ Cornelisse, RJ Baatenburg de Jong. *BMC Cancer*. 8 (2008) 168.

Een exploderend hoofd.

EF Hensen, RAL Schoop, JH Hulshof. *Nederlands tijdschrift voor KNO*. 13 (2007) 21-2.

Rhinosinusitis in de huisartspraktijk.

EF Hensen, JH Hulshof. *Modern Medicine*. 3A (2006) 11-13.

Prediction of regional metastasis.

RP Takes, EF Hensen. In: *Prognosis in Head and Neck Cancer*. RJ Baatenburg de Jong (ed.). Taylor and Francis, London. (2006) 215-244.

Hernia surgery changes in the Amsterdam region 1994-2001: decrease in operations for recurrent hernia.

TJ Aufenacker, DH de Lange, MD Burg, BW Kuiken, EF Hensen, IG Schoots, DJ Gouma, MP Simons. *Hernia*. 9 (2005) 46-50.

Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in SDHD-linked paraganglioma and pheochromocytoma families.

EF Hensen, ES Jordanova, IJHM van Minderhout, PCW Hogendoorn, PE Taschner, AGL van der Mey, P Devilee, CJ Cornelisse. *Oncogene*. 23 (2004) 4076-4083.

Development of antibodies against tetravalent meningococcal polysaccharides in revaccinated complement deficient patients.

M Drogari-Apiranthitou, CAP Feijen, D van de Beek, EF Hensen, J Dankert, EJ Kuijper. *Clinical and Experimental Immunology*. 119 (2000) 311-316.

Helicobacter pylori eradication therapy in the Netherlands.

MHMG Houben, D van de Beek, EF Hensen, AJM de Craen, BWM van 't Hoff, GNJ Tytgat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 34 (1999) 17-22.

A systemic review of Helicobacter pylori eradication therapy – the impact of antimicrobial resistance on eradication rates.

MHMG Houben, D van de Beek, EF Hensen, AJM de Craen, EAJ Rauws, GNJ Tytgat. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 13 (1999) 1047-1055.

Randomized trial of omeprazole and clarithromycin combined with either metronidazole or amoxicillin in patients with metronidazole-resistant or susceptible Helicobacter pylori strains.

MHMG Houben, EF Hensen, EAJ Rauws, RWM van der Hulst, BWM van 't Hoff, A van der Ende, FJW ten Kate, GNJ Tytgat. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 13 (1999) 883-889.

Lasergestuurde 13C-ureumademtest; een nieuwe non-invasieve detectiemethode voor Helicobacter pylori infectie.

RWM van der Hulst, EF Hensen, A van der Ende, SP Kruizenga, A Homan, FJW ten Kate, J Dankert, GNJ Tytgat. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 143 (1999) 400-404.

Post-eradication evaluation of H. pylori status: the 13C -urea Laser Assisted Ratio Analyzer (LARA) breath test. MHMG Houben, D Vaira, K Lam, EF Hensen, P Stam, BWM van 't Hoff, RWM van der Hulst, A van der Ende, FJW te Kate, GNJ Tytgat. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 10 (1998) A3.

Meropenem susceptibility of Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae isolates causing meningitis in the Netherlands in 1993-1994.

D van de Beek, EF Hensen, L Spanjaard, J de Gans, RH Enting, J Dankert. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40 (1997) 895-897.

Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae isolates causing meningitis in the Netherlands, 1993-1994.

RH Enting, J de Gans, D van de Beek, EF Hensen, L Spanjaard, J Dankert. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 38 (1996) 777-786.

