

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22065> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Tobi, Elmar W.

**Title:** Epigenetic differences after prenatal adversity : the Dutch hunger winter

**Issue Date:** 2013-10-29

**Dankwoord  
Curriculum Vitae  
Publicaties**

## Dankwoord

Deze weg leg je niet alleen af, al moet je het wel zelf doen.

Geachte professor Slagboom, beste Eline, bedankt voor de mogelijkheid een kijkje te nemen in de keuken van de wetenschap. Dan Dr. Heijmans, mijn co-promotor en dagelijks begeleider. Beste Bas, je vermogen naast een leermeester ook een toegankelijk mede wetenschapper en collega te zijn is mede de reden geweest dat mijn stage een promotie werd en mijn promotie een postdoc. Daarnaast is er ook nog mijn andere co-promotor Dr. Lumey. Bedankt voor het vertrouwen en je advies bij het werk aan je magnum opus. In het lab en daarbuiten waren Dennis en Eka van onmisbare hulp en steun. Ook aan Peter heb ik zeer veel steun gehad met zijn vele tips, connecties en gesprekken. Mijn meest directe wetenschappelijk collega was Rudolf. Bedankt voor je luisterend oor, samen stonden we aan de start en beiden halen we de eindstreep. Daarnaast wil ik ook Erik bedanken. Onze gesprekken bevestigden altijd dat, ondanks de vele nadelen, het ook fijn is wetenschapper te zijn. Het werk deze afgelopen jaren was niet hetzelfde of mogelijk geweest zonder alle andere 'malle eppies'. Daarbij wil ik expliciet de kerstmiskamer c.q. de apenrots bedanken en de mede borrelaars.

Mijn werk werd ondersteund door statistici en een programmeur. Professor Putter, Jelle en Erik van Zwet bedankt voor het werk aan de statistische vraagstukken en Ramin voor de hulp bij de RRBS data. Ook studenten zijn een steuntje in de rug. Het was een geluk Jenny als eerste studente te hebben. Daarna kwam Suzanne. Beste Suzanne, je project was zwaarder dan gedacht en het werk viel je ook zwaarder dan gedacht. Bedankt voor je harde werk. Mijn respect voor je doorzettingsvermogen is groot. Op het staartje kwam Arthur. Ik vond het fijn je als student te hebben en je eerste stapje in de wetenschap te begeleiden. Daarnaast wil ik ook professor Wit, professor Delemarre-van de Waal en Dr. Finken bedanken voor het werk aan het POPS cohort. Professor van der Maarel en Professor Zwaan ben ik erkentelijk voor hun adviezen en de wetenschappelijke discussies.

It was good to satisfy my hunger for knowledge within a large EU project. I wish to thank professor Westendorp for this support and mentorship. It was

wonderful to work with Vincencio, Maris, Agnieszka and Charlotte. Our EU workshop format may perhaps stand the test of time. I am grateful for the trust Randi, Anastasia, Lene and Kaare put in me during the (pilot) projects on their samples and studies. From so many other LIFESPAN participants I learned and even continue to learn much, thank you Joost, Sanne, Sven and the many others.

With the support of LIFESPAN I visited Harvard and the Broad. I thank Dr. Alex Meissner for welcoming me to his group, Dr. Hongcang Gu for his mentorship in the lab and Dr. Christoph Bock for his invaluable help with the sequencing data. I thank Fabian for being my guide at Harvard, for his friendship and help with analyses.

Mijn ouders en zus waren een grote kracht achter het kiezen voor dit traject, aan hen heb ik mijn brede interesses te danken. Als ik 's nachts deze laatste paragraaf schrijf, roept mijn vriendin vanuit bed in de kamer naast mij er een punt achter te zetten. Hermien, mijn grootste steun en toeverlaat, dat was en ben jij. PUNT.

## **Curriculum Vitae**

Elmar Wouter Tobi was born on the 6th of May 1981 in Delft. In the year 2000 he finished his A-levels at the 'Christelijk Lyceum Delft' and went on to the undergraduate program Life Science & Technology, a joint program by Delft University of Technology and Leiden University. His first research internship was at the department of environmental biotechnology at the Kluuyver Laboratory in Delft. The topic of this internship was to optimize a method to detect the expression of metabolic genes of sulfate reducing bacteria in complex environmental samples. His main research internship as an undergraduate was at the Leiden University Medical Center, at the department of molecular epidemiology. Here he validated and optimized a technology to measure DNA methylation. After graduating at the end of 2006 (with honours) he started his PhD at the same department under supervision of Professor Slagboom and Dr. Heijmans. His PhD research was performed within the interdisciplinary European project LIFESPAN, which aimed to boost interdisciplinary research into development and ageing. Beside multiple pilot experiments within LIFESPAN his main goal was to study the epigenetic consequences of prenatal famine exposure. The results of this research are outlined in this Thesis. Currently he is employed as a researcher at the same department, studying the epigenetic consequences of the Dutch Famine further and performing epigenome-wide association studies.

## List of publications

Heijmans BT, Kremer D, **Tobi EW**, Boomsma DI, Slagboom PE. Heritable rather than age-related environmental and stochastic factors dominate variation in DNA methylation of the human *IGF2/H19* locus. *Hum. Mol. Genet.* 2007: 547-54

Heijmans BT & **Tobi EW**, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *PNAS.* 2008: 17046-9

**Tobi EW**, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum. Mol. Genet.* 2009: 4046-53

Heijmans BT, **Tobi EW**, Lumey LH, Slagboom PE. The epigenome: archive of prenatal environment. *Epigenetics.* 2009: 526-31.

Talens RP, Boomsma DI, **Tobi EW**, Kremer D, Jukema JW, Willemsen G, Putter H, Slagboom PE, Heijmans BT. Variation, patterns, and temporal stability of DNA methylation: considerations for epigenetic epidemiology. *FASEB J.* 2010:3135-44

**Tobi EW**, Heijmans BT, Kremer D, Putter H, Delemarre-van de Waal HA, Finken MJ, Wit JM, Slagboom PE. DNA methylation of *IGF2*, *GNASAS*, *INSIGF* and *LEP* and being born small for gestational age. *Epigenetics.* 2011: 171-6.

**Tobi EW**, Slagboom PE, van Dongen J, Kremer D, Stein AD, Putter H, Heijmans BT, Lumey LH. Prenatal famine and genetic variation are independently and additively associated with DNA methylation at regulatory loci within *IGF2/H19*. *PLoS One.* 2012: e37933.

Obermann-Borst SA, Heijmans BT, Eilers PHC, **Tobi EW**, Steegers EAP, Slagboom PE, Steegers-Theunissen RPM. Periconception maternal smoking and low education are associated with methylation of *INSIGF* in children at the age of 17 months. *J. DOHaD*. 2012:315-20

Obermann-Borst SA, Eilers PHC, **Tobi EW**, de Jong F, Slagboom PE, Heijmans BT, Steegers-Theunissen RPM. Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the *LEPTIN* gene in very young children. *Pediatr. Res*. 2013: 344-9

Thijssen PE, **Tobi EW**, Balog J, Schouten SG, Kremer D, El Bouazzaoui F, Henneman P, Putter H, Slagboom PE, Heijmans BT, van der Maarel SM. Chromatin remodeling of human subtelomeres and TERRA promoters upon cellular senescence: commonalities and differences between chromosomes. *Epigenetics*. 2013: 512-21

**Tobi EW**, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, Müller F, van Zwet EW, Bock C, Meissner A, Lumey LH, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Manuscript submitted*