

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/18932> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Vrij, Jeroen de

Title: Improvement of oncolytic adenovirus vectors through genetic capsid modifications

Issue Date: 2012-05-10

DANKWOORD

Nu het proefschrift klaar is, wil ik graag alle mensen bedanken die de afgelopen jaren op de een of andere wijze een steentje hebben bijgedragen. Mijn dank voor jullie hulp is groot!

Rob, ik ben er trots op om onder jouw hoede te mogen promoveren. Van het begin tot het einde heb je vertrouwen getoond en mij de ruimte gegeven voor persoonlijke ontwikkeling als onderzoeker. Hoop ook na mijn promoveren nog bij je aan te kunnen kloppen voor een goed staaltje mentorschap.

Heel veel dank aan mijn collega's van de (voormalige) MCB-virusbiologie groep, met wie ik jarenlang (eerst op het Sylvius Laboratorium, daarna aan de Einthovenweg) een kamer, een lab, en lief-en-leed heb gedeeld (Taco, Steve, Martijn, Diana, Arnaud, Françoise, Jort, Danijela, François). Het was bijzonder gezellig en stimulerend om in jullie bijzijn te zijn, niet alleen op de werkvloer, maar ook daarbuiten. Door jullie was het een feestje om op het lab te zijn, die goede sfeer zal ik nooit vergeten. Iris en Sanne; bedankt dat jullie mijn paranimfen willen zijn. Met jullie aan mijn zijde voel ik me ongetwijfeld vele malen sterker. Ook mijn dank aan alle andere collega's van de MCB-VSB groep, die na de 'grote fusie' opeens ook te doen hadden met mijn perikelen omtrent het adenovirale eiwit IX. Maarten, Gijs, Harald, Jim, Anabel, Manuel, Dirk, Selina, Hester, Letitia, Kim, Ietje, Twan, Sjosh, Dirk v. B.; het was een eer om met jullie te mogen samenwerken.

Aan mijn studenten (Hannah, Payman, Oscar); jullie werk en enthousiasme was van grote waarde voor het onderzoek, duizend maal dank!

Also my acknowledgements to our collaborators of the GIANT consortium (amongst others Leif, Maria, Susanna, Petra, Robert, Ralph, Magnus, Florian, Stefan, Len, Kerry, Ellen, Wytske, Norman): I highly appreciated our meetings, in which we shared our common interests in adenovirus targeting in an extremely relaxed and fruitful way.

Marieke, Martine, Clemens, Sieger; mijn waardering en dank voor jullie positieve houding ten tijde van mijn laatste loodjes voor het schrijfwerk van mijn proefschrift.

Dank aan mijn 'Wageningse', Stolwijkse en Klimmense vrienden en familie, vooral ook voor jullie geduld met mijn drukke labbestaan in het Leidsche. Opa en oma; dank voor jullie eeuwige vertrouwen en interesse.

Pa en ma; zonder jullie had dit boekwerk er niet gelegen. Bedankt voor alle hulp en liefde die jullie mij gegeven hebben.

Lieve Iris, jij bent mijn rots in de branding. Een buiging voor je nimmer aflatende steun, ondanks de vele nachtelijke uurtjes aan typwerk (en de lamme days-after), het regelmatig uitlopen van 'even-snel-naar-het-lab', en het vele geblaat over een klein viraal eiwitje. Lieve, kleine Saar, jouw glimlachjes maakten de laatste loodjes minder zwaar.

LIST OF PUBLICATIONS

1. Pijlman GP, de Vrij J, van den End FJ, Vlak JM, Martens DE. Evaluation of baculovirus expression vectors with enhanced stability in continuous cascaded insect-cell bioreactors. *Biotechnol Bioeng* 2004; **87**: 743-753.
2. Vellinga J, Uil TG, de Vrij J, Rabelink MJ, Lindholm L, Hoeben RC. A system for efficient generation of adenovirus protein IX-producing helper cell lines. *J Gene Med* 2006; **8**: 147-154.
3. Hoeben RC, Uil TG, de Vrij J, de Vries AAF, Vellinga J. Adenoviruses: The long march from "oncogenic" to "oncolytic" virus. *Chemtracts-Biochem and Mol Biol* 2006; **19**: 211-222.
4. Vellinga J, de Vrij J, Myhre S, Uil TG, Martineau P, Lindholm L, Hoeben RC. Efficient incorporation of a functional hyper-stable single-chain antibody fragment protein-IX fusion in the adenovirus capsid. *Gene Ther* 2007; **14**: 664-670.
5. Sebestyen Z, de Vrij J, Magnusson M, Debets R, Willemsen R. An oncolytic adenovirus redirected with a tumor-specific T-cell receptor. *Cancer Res* 2007; **67**: 11309-11316.
6. de Vrij J, Uil TG, van den Hengel SK, Cramer SJ, Koppers-Lalic D, Verweij MC, Wiertz EJ, Vellinga J, Willemsen RA, Hoeben RC. Adenovirus targeting to HLA-A1/MAGE-A1-positive tumor cells by fusing a single-chain T-cell receptor with minor capsid protein IX. *Gene Ther* 2008; **15**: 978-989.
7. Hoang-Le D, Smeenk L, Anraku I, Pijlman GP, Wang XJ, de Vrij J, Liu WJ, Le TT, Schroder WA, Khromykh AA, Suhrbier A. A Kunjin replicon vector encoding granulocyte macrophage colony-stimulating factor for intra-tumoral gene therapy. *Gene Ther* 2009; **16**: 190-199.
8. Uil TG, de Vrij J, Vellinga J, Rabelink MJ, Cramer SJ, Chan OY, Pugnali M, Magnusson M, Lindholm L, Boulanger P, Hoeben RC. A lentiviral vector-based adenovirus fiber-pseudotyping approach for expedited functional assessment of candidate retargeted fibers. *J Gene Med* 2009; **11**: 990-1004.
9. De Vrij J, Willemsen RA, Lindholm L, Hoeben RC, and the GIANT consortium. Adenovirus-derived vectors for prostate cancer gene therapy. *Hum Gene Ther* 2010; **7**: 795-805.
10. Uil TG, Vellinga J, de Vrij J, van den Hengel SK, Rabelink MJ, Cramer SJ, Eekels JJ, Ariyurek Y, van Galen M, Hoeben RC. Directed adenovirus evolution using engineered mutator viral polymerases. *Nucleic Acids Res* 2010; **39**: e30.
11. Van den Hengel SK, de Vrij J, Uil TG, Lamfers ML, Sillevius Smitt PA, Hoeben RC. Truncating the i-leader open reading frame enhances release of human adenovirus type 5 in glioma cells. *Virology* 2011; **8**: 162.
12. De Vrij J, van den Hengel SK, Uil TG, Koppers-Lalic D, Dautzenberg IJ, Stassen OM, Bárcena M, Yamamoto M, de Ridder CM, Kraaij R, Kwappenberg KM, Schilham MW, Hoeben RC. Enhanced transduction of CAR-negative cells by protein IX-gene deleted adenovirus 5 vectors. *Virology* 2011; **410**: 192-200.

13. De Vrij J, Dautzenberg IJ, van den Hengel SK, Magnusson MK, Uil TG, Cramer SJ, Vellinga J, Verissimo CS, Lindholm L, Koppers-Lalic D, Hoeben RC. A cathepsin-cleavage site between the adenovirus capsid protein IX and a tumor-targeting ligand improves targeted transduction. *Gene Ther* 2012; doi: 10.1038/gt.2011.162.
14. De Vrij J, Maas SLN, Hegmans JP, Lamfers ML, Dirven CMF, Broekman MLD. Exosomes and cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; A3677R2.

CURRICULUM VITAE

Jeroen de Vrij werd geboren in Stolwijk op 1 december 1979. Na het behalen van het VWO diploma aan de Goudse Scholen Gemeenschap te Gouda, werd in 1998 begonnen met de studie Bioprocestechnologie aan de Wageningen Universiteit (WUR). Tijdens de afstudeerfase werd bij het Laboratorium voor Virologie en de afdeling Proceskunde van het WUR onderzoek gedaan naar recombinant baculovirussen voor de productie van vaccins in cellen in een bioreactorsysteem, onder leiding van dr. G.P. Pijlman en dr. D.E. Martens. Tevens werd een onderzoeksstage doorlopen bij het Sir Albert Sakzewski Virus Research Center te Brisbane, Australia, met tot doel 'het ontwikkelen van Flavivirus vectoren voor genterapeutische toepassingen'. Alvorens af te studeren in 2004 werd een afstudeervak gevolgd bij de afdeling Moleculaire Celbiologie, Virus- en Stamcelbiologie groep, van het Leids Universitair Medisch Centrum, onder supervisie van dr. J. Vellinga en prof. dr. R.C. Hoeben. Het daar opgezette onderzoek, betreffende een haalbaarheidsstudie naar het gebruik van adenovirus manteleiwit IX voor koppeling van tumor-targeting eiwitten, kon vervolgens worden voortgezet als promotiestudie, uiteindelijk resulterend in dit proefschrift. Als zijnde onderdeel van het Europese project GIANT ('Gene Therapy, an Integrated Approach to Neoplastic Treatment') werd een groot deel van de promotiestudie uitgevoerd in samenwerking en overleg met verscheidene nationale en internationale onderzoekers. Sinds februari 2010 is Jeroen werkzaam als post-doc onderzoeker op de afdeling Neurochirurgie van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Hier wordt in samenwerking met dr. M.L.D. Broekman, dr. M.L. Lamfers en prof. C.M.F. Dirven onderzoek verricht aan oncolytische adenovirussen voor de behandeling van hersenkanker en wordt nagegaan op welke wijze hersentumoren de (micro)omgeving beïnvloeden.

