



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Holding the balance; the equilibrium between ER α -activation, epigenetic alterations and chromatin integrity

Flach, K.D.

Citation

Flach, K. D. (2018, September 25). *Holding the balance; the equilibrium between ER α -activation, epigenetic alterations and chromatin integrity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66110>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/66110>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66110> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Flach, K.D.

Title: Holding the balance; the equilibrium between ER α -activation, epigenetic alterations and chromatin integrity

Issue Date: 2018-09-25

Addendum

Nederlands Curriculum Vitae

Koen Flach is geboren op 16 september 1987 te Amsterdam. In 2005 behaalde hij zijn VWO diploma op het Hermann Wesselink College te Amstelveen. Na een jaar de bachelor Scheikunde te hebben gevolgd aan de Vrije Universiteit te Amsterdam, stapte hij in 2006 over op de bachelor Biomedische Wetenschappen. Na deze in 2010 te hebben afgerond is hij ditzelfde jaar doorgegaan met de master Oncology, tevens aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Tijdens deze master deed Koen zijn eerste stage op het Cancer Center Amsterdam in de groep van Prof. Dr. G.J. Peters onder begeleiding van Drs. K. Azizli. Tijdens deze stage deed hij onderzoek naar de rol van MAPK p38 en JNK in TRAIL-gemedieerde apoptosis in niet-kleincellig longkanker. Als onderdeel van zijn master Oncology schreef Koen, tevens onder begeleiding van Prof. Dr. G.J. Peters, zijn literatuurscriptie over de huidige status en vooruitzichten betreffende het gebruik van medicijnen specifiek gericht tegen het veranderde metabolisme in kankercellen. Zijn tweede master deed hij in de groep van Dr. W. Zwart op het Nederlands Kanker Instituut (NKI) te Amsterdam. Hier werkte hij aan het verfijnen en verder ontwikkelen van een genexpressieprofiel voor het voorspellen van tamoxifen resistentie bij borstkankerpatiënten. Na afronding van deze stage ontving Koen in 2012 zijn master Oncology en begon als PhD-student in de groep van Dr. W. Zwart, alwaar het in dit proefschrift beschreven onderzoek gedurende de periode van Juni 2012 tot en met December 2017 is uitgevoerd.

English Curriculum Vitae

Koen Flach was born on September 16, 1987 in Amsterdam. In 2005 he received his pre-university high school degree (VWO) at the Hermann Wesselink College in Amstelveen. After one year of taking courses of the Chemistry bachelor at the Vrije Universiteit in Amsterdam for a year, in 2006 he switched to the Biomedical Sciences bachelor. After completing this in 2010, he continued the same year with the master Oncology, also at the VU University in Amsterdam. During this master, Koen performed his first internship at the Cancer Center Amsterdam in the group of Prof. Dr. G.J. Peters under supervision of Drs. K. Azizli. During this internship he investigated the role of MAPK p38 and JNK in TRAIL-mediated apoptosis in non-small-cell lung cancer. As part of his master Oncology, Koen wrote, also under supervision of Prof. Dr. G.J. Peters, his literature thesis on the current status and prospects concerning the therapeutic options of drugs specifically aimed at the altered metabolism in tumor cells. He then performed his second internship in the lab of Dr. W. Zwart at the Netherlands Cancer Institute (NKI) in Amsterdam. Here he worked on refining and further developing a gene-expression profile for predicting tamoxifen resistance in breast cancer patients. After completing this internship, Koen received his master's degree in Oncology in 2012 and started as a PhD student in the group of Dr. W. Zwart, where the research described in this thesis was conducted during the period of June 2012 - December 2017.

Addendum

List of publications

Flach KD, Periyasamy M, Prekovic S, Jadhav A, Hickey TE, Opdam M, Patel H, Canisius S, Wilson III DM, Dorjsuren D, Nieuwland M, Kluin R, Zakharov AV, Wesseling J, Wessels LFA, Linn SC, Tilley WD, Simeonov A, Ali S, Zwart W.

Estrogen Receptor DNA-damage/methylation cycle as drug interface in tamoxifen resistant breast cancer by FEN1 blockade.

Manuscript in submission

Flach KD *, Szijgyarto Z*, Opdam M, Palmieri C, Linn SC, Wesseling J, Ali S, Bliss JM, Cheang MCU, Zwart W, Coombes RC. *these authors contributed equally.

Dissecting the MAPK/AKT/Estrogen Receptor phosphorylation axis in primary breast cancer revealed to treatment response for tamoxifen over exemestane: a Translational Report of The Intergroup Exemestane Study (IES)-PathIES.

Manuscript in submission

Droog M, Nevedomskaya E, Kim Y, Severson T, **Flach KD**, Opdam M, Schuurman K, Gradowska P, Hauptmann M, Dackus G, Hollema H, Mourits M, Nederlof P, van Boven H, Linn SC, Wessels L, van Leeuwen FE, Zwart W. Comparative Cistromics Reveals Genomic Cross-talk between FOXA1 and ER α in Tamoxifen-Associated Endometrial Carcinomas. *Cancer Research*, 76(13); 3773-84, 2016.

Flach KD, Zwart W.

The first decade of estrogen receptor cistromics in breast cancer.

Journal of endocrinology, 229(2):R43-56, 2016.

Flach KD*, Wilbert Zwart*, Bharath Rudraraju*, Tarek Abdel-Fatah, Ondrej Gojis, Sander Canisius, David Moore, Ekaterina Nevedomskaya, Mark Opdam, Marjolein Droog, Ingrid Hofland, Steve Chan, Jacqui Shad, Ian O'ellis, R. Charles Coombes, Jason S Carroll, Simak Ali, Carlo Palmieri. *these authors contributed equally

SRC3 phosphorylation at Serine 543 is a positive independent prognostic factor in ER positive breast cancer.

Clinical Cancer Research, 15;22(2):479-91, 2016.

Chun-Fui Lai, **Flach KD**, Xanthippi Alexi, Stephen Fox, Silvia Ottaviani, Paul T. R. Thiruchelvam, Fiona J. Kyle, Ross S. Thomas, Rosalind Launchbury, Hui Hua, Holly Callaghan, Jason S. Carroll, R. Charles Coombes, Wilbert Zwart, Laki Buluwela, Simak Ali.

Co-regulated gene expression by estrogen receptor- α and liver receptor homolog-1 is a feature of the estrogen response in breast cancer cells.

Nucleic Acids Research, 41(22):10228-40, 2013.

De Vries-van Leeuwen IJ, da Costa Pereira D, **Flach KD**, Piersma SR, Haase C, Bier D, Yalcin Z, Michalides R, Feenstra KA, Jiménez CR, de Greef TF, Brunsveld L, Ottmann C, Zwart W, de Boer AH.

Interaction of 14-3-3 proteins with the Estrogen Receptor Alpha F domain provides a drug target interface.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(22):8894-9, 2013.

Azijli K, Yuvaraj S, van Roosmalen I, **Flach KD**, Giovannetti E, Peters GJ, de Jong S, Kruyt FA.

MAPK p38 and JNK have opposing activities on TRAIL-induced apoptosis activation in NSCLC H460 cells that involves RIP1 and caspase-8 and is mediated by Mcl-1.

Apoptosis, 18(7):851-60, 2013

de Leeuw R, **Flach KD**, Bentin Toaldo C, Alexi X, Canisius S, Neefjes J, Michalides R, Zwart W.

PKA phosphorylation redirects ER α to promoters of a unique gene set to induce tamoxifen resistance.

Oncogene, 32(30):3543-51, 2013.

Addendum

Dankwoord

Terugkijkend op mijn periode als PhD-student wil ik hen bedanken die mij in de afgelopen periode tot steun zijn geweest en hebben bijgedragen aan mijn wetenschappelijk onderzoek. Bedankt Sjaak voor de mogelijkheid om te promoveren aan de Leidse Universiteit en je waardevolle feedback tijdens mijn jaarlijkse OIO-commissie sessies. Ook bedankt Andre, Jos en Bas voor jullie begeleiding als deel van mijn commissie.

Bedankt Wilbert, mijn copromoter en groepsleider. Het was een genoegen om vanaf het begin onderdeel van je onderzoeksgroep te zijn geweest. Eerst als masterstudent, om vervolgens als PhD-student in hetzelfde project door te stromen. In de loop der tijd heb je jezelf als groepsleider steeds verder ontwikkelt en dit uiteindelijk ook bekroont zien worden met een aanstelling als senior group leader. Bedankt voor je steun en je niet aflatende optimisme en enthousiasme.

Of course thanks to all members of the Zwart Lab, including its former members. Xanthippi, thank you for showing me how everything worked in the lab and it was a pleasure having spent so much time with you discussing all sorts of topics. Marjolein, mijn mede startende PhD-kameraad, het was me een genoegen met je gewerkt te hebben en grotendeels samen het PhD-pad te hebben bewandeld. Je droge humor, no pun intended, was precies wat nodig was als dingen even tegen zaten. Suzan, bedankt voor je humor en fijn dat er toch iemand van mijn muzikale keuzes kon genieten! Katja and Yongsoo, thanks for taking the time to help me understand how to analyze sequencing data myself. Karianne, het was fijn om met een ervaren analist op het lab te hebben gewerkt, waarnaast je zelfgebakken brownies voor smakelijke koffie-breaks zorgden. Stacey, het was bijzonder om je van master-student tot PhD-student te zien transformeren. Bedankt voor de vele directe gesprekken op het lab, tijdens de borrels en op retreats. Succes de komende PhD-jaren en we blijven elkaar nog genoeg zien op het NKI. Laurel, je open geest en gezelligheid heb ik altijd erg gewaardeerd en succes met de aankomende afronding van je PhD. Furthermore thanks Yanyun, Isabel, Jeroen, Simon, Abishek, Anniek, Bianca and Stefan for the fun times during the end of my period as a PhD-student.

From C2 thank you Sjors, Julian, Lisette, Koen S, Ciara, Micha, Stefano, Marcello, Bart, Didier, Robin, Vincent, Marco, Ewa, Anne Paulien, Lindy,

Emilie, Linda, Dick, Heleen, Alexandra, Arne, Sjoerd, Tanya and Sanne for all the small talk during our working days and all the feedback you provided. Bedankt Ellen, Peter, Mirjam, Ingrid, Hanneke, Linde, Sten, Annegien en Esther voor jullie optimistische peptalks en altijd klaar staan voor vragen. Met veel plezier denk ik ook terug aan deze periode op C2 omdat daar altijd de bulderende lach van mijn Poolse makker Arthur was. We blijven elkaar de komende tijd nog vaak zien voor een bakje koffie. Jelle en Mark bedankt voor jullie hulp bij het scoren (en het leren van) mijn FEN1-kleuringen en Sabine, Marleen, Karin, Tesa, Izhar, Philip, Gwen, Annelot, Dinja en Sonja voor jullie feedback tijdens onze gezamenlijke meetings.

Thanks all the people from the new H5 department of Oncogenomics for making me (as part of Wilbert's group) feel so welcome.

Thanks all (former) members of B4 for our shared work discussions.

Tijdens mijn PhD heb ik veel hulp gehad van de NKI-faciliteiten. Bedankt voor jullie hulp; Maarten en Onno bij de mass spec; Lenny en Laurant bij de confocale microscopie; Klaas and Kathy with the Incucyte; Ron, Roel en Marja bij de deep sequencing en de RRBS; Marieke, Bas, Renske, Nathalie en de muis-interventie unit bij het opzetten en uitvoeren van de interventie; Olaf voor het analyseren en verkrijgen van de benodigde hoeveelheden FEN1 inhibitor; Mirna, Patty en Pauline (LUMC) bij het inplannen van mijn vele afspraken en het vergaren van het benodigde papierwerk voor mijn promotie.

During my time at the NKI I met a lot of kind and interesting people with whom I've shared both scientific and non-scientific thoughts; Thank you Judith, Ahmed, Chelsea, Hellen, Bente, Tim, Thomas, Eva, Tess, Inge, Vera, Santiago, Lisanne, Feline, Jeffrey, Gözde, Joppe, Rui, Bram, Stéphanie and Nils. And with so many kind people at the NKI, I hope I am not forgetting anyone.

Uiteraard wil ik hen die me het dierbaarst zijn als laatste bedanken. Bedankt Joost, Marloes, Pa en Ma voor jullie steun, vertrouwen en gezelligheid. Mam, ontzettend bedankt voor je onvoorwaardelijke steun en hulp in de afgelopen tijd. Het was bijzonder om te zien hoe je altijd voor ons klaarstaat. Dankjewel.

Maar tot slot mijn grote liefde en steun en toeverlaat Judith. Je bent er de

Addendum

afgelopen periode altijd voor me geweest, hoe moeilijk en zwaar de situatie soms ook was. Hoe heerlijk is het om er samen met jou in het weekend op uit te trekken en dat nu samen met ons kleine zoontje te doen. Ook de komende jaren kunnen we samen alles aan. En Luka, mijn lieve zoon, bedankt voor de glimlach die je altijd weer op je moeders en mijn gezicht tovert als een van ons thuiskomt en jij vrolijk lachend aan komt rennen.