



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

Stellingen

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

- 1 Door succesvolle op biomarker gebaseerde patiëntstratificatie te combineren met bijpassende cellijnexperimenten en biologische inzichten, kan men het bewijsmateriaal dat een bepaalde biomarker echt voorspellend is verder vergroten. (*dit proefschrift*)
- 2 Het is waarschijnlijk dat het ER α -transcriptionele complex functioneert binnen een fijne balans van activerende en remmende modificaties die samen het cistromische profiel en de functionaliteit van ER α bepalen. (*dit proefschrift*)
- 3 Het minimaliseren van voorspellende gen-profielen kan inzicht geven in welke genen de drijvende kracht zijn achter het voorspellende karakter van een profiel. Door deze verder te onderzoeken kunnen mogelijk nieuwe drug targets en biologische inzichten in de ER α -biologie worden verkregen. (*dit proefschrift*)
- 4 FEN1 speelt een cruciale rol in de, voor ER α -gemedieerde transcriptie vereiste, veranderingen in het epi-genetische landschap. (*dit proefschrift*)
- 5 Probeer de wereld een stukje mooier achter te laten dan hoe je hem hebt gekregen.
- 6 Je moet niet verontwaardigd zijn als er veel belasting betaald dient te worden, maar blij zijn dat je het kan en mag betalen.
- 7 Pionier factoren zoals FOXA1 en PBX1, zijn de primaire initiators van ER α -binding en transcriptionele activiteit, zowel onder oestrogene als tamoxifen behandelde condities*. Inhibitors van zulke pionier factoren zouden een groot klinisch potentieel kunnen hebben in de behandeling van endocrien resistente tumoren. (**Hurtado et al., Nature Genetics, 2011; Magnani et al., PLOS Genetics, 2011.*)
- 8 De interactie tussen ER α en andere hormoonreceptoren zoals PR of GR en de resulterende remming van ER α -activiteit*, biedt een nieuw perspectief aan endocriene behandeling door conventionele ER α -remming te combineren met PR en/of GR stimulatie. (**Mohammed et al., Nature, 2015; Karmakar et al., J Biol Chem, 2013; Yang et al., Mol Cell, 2017.*)
- 9 Hyperactivatie van ER α cofactoren SRC1,2 en 3 (SRC's) in tumor cellen lijdt tot excessieve stress en de accumulatie van reactieve zuurstofsoorten*. Aangezien een groot scala van tumoren deze SRC's tot overexpressie brengen zou het hyperactiveren van deze cofactoren een alternatieve tumor specifieke behandeling kunnen bieden. (**Wang et al., Cancer Cell, 2015.*)
- 10 Cofactor interferentie-screening heeft geleid tot de ontdekking dat metabool enzym PFKFB4 fungeert als moleculair steunpunt tussen suikermetabolisme en transcriptionele activatie in borstkanker en dat verlaagde PFKFB4 levels een beschermende werking hebben tegen metastasering*. Dit is een mooi voorbeeld van hoe interferentie-screening van essentiële cofactoren in tumorcellen kan leiden tot onverwachte biologische inzichten en potentieel nieuwe drug targets. (**Dasgupta et al., Nature, 2018.*)