



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel functions of MDMX and innovative therapeutic strategies for melanoma

Heijkants, R.C.

Citation

Heijkants, R. C. (2018, October 18). *Novel functions of MDMX and innovative therapeutic strategies for melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66268>

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/1887/66268>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66268> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Heijkants, R.C.

Title: Novel functions of MDMX and innovative therapeutic strategies for melanoma

Issue Date: 2018-10-18

Curriculum Vitae

Renier Heijkants was born in Amersfoort, the Netherlands, on May 20th, 1989. In 2006 he graduated from the Dongemond College in Raamsdonksveer and started his studies on Biomedical Laboratory Research at Avans Hogeschool Breda. As part of this education he performed an internship in the group of Jos Jonkers, under the supervision of Marco Koudijs, at the NKI-AVL in Amsterdam in 2009. Later that year he started his second internship in the group of Marcel Tijsterman at the Leiden University Medical Center in Leiden, under the supervision of Bennie Lemmens. After receiving his Bachelor of Applied Sciences degree in 2010, Renier decided to continue his education in Leiden. He successfully completed the pre-master programme and started his Master's studies on Biomedical Sciences in Leiden in 2011. The first internship performed for these studies was executed in the group of David Glover at Cambridge University in Cambridge (UK) in 2012, under the supervision of Zoltan Lipinski. His final internship was performed in 2013 in the group of Peter ten Dijke, under the supervision of Luuk Hawinkels. In that same year the Master's degree was obtained and he started his PhD in the group of A.G. Jochemsen, which resulted in the research described in this thesis.

List of publications

Heijkants R.C., Teunisse A.F.A.S, de Jong D, Mei H, Kielbasa S, Szuhai K, Jochemsen A.G. MDMX regulates transcriptional activity of p53 and FOXO.

Manuscript in preparation

Heijkants R.C., Teunisse A.F.A.S, Jochemsen A.G.

Inhibition of EZH2 affects uveal melanoma cells proliferation, and survival in combination with HDAC inhibitors.

Submitted manuscript

Heijkants R.C., Teunisse A.F.A.S, de Vries J, Ovaa H, Jochemsen A.G.

Selective PKC δ inhibitor B106 elicits uveal melanoma growth inhibitory effects independent of activated PKC isoforms.

Accepted for publication in ACS Chemical Biology.

Cao J, Pontes K.C.S, **Heijkants R.C.**, Brouwer N.J, Groenewoud A, Jordanova E, Marinkovic M, van Duinen S, Teunisse A.F.A.S, Snaar-Jagalska E, Jochemsen A.G, Jager M.J.

Overexpression of EZH2 in conjunctival melanoma offers a new therapeutic target
J Pathol. 2018 Aug. 245(4):433-444

Heijkants R.C., Hart 't K, Nieveen M, Teunisse A.F.A.S, Jochemsen A.G.

Targeting MDMX or PKC δ to enhance current anti uveal melanoma strategies.

Oncogenesis. 2018 Mar 29. 7(3):33

Heijkants R.C., Willekens K, Schoonderwoerd M.J.A, Teunisse A.F.A.S, Nieveen M, Hawinkels L.J, Marine J.C, Jochemsen A.G.

Combining CDK and HDAC inhibition synergistically kills melanoma cells.

Oncotarget. 2017 Dec 15. 9(5):6174-6187.

Paauwe M, **Heijkants R.C.**, Oudt C.H, van Pelt G.W, Cui C, Theuer C.P, Hardwick J.C, Sier C.F, Hawinkels L.J.

Endoglin targeting inhibits tumor angiogenesis and metastatic spread in breast cancer.

Oncogene. 2016 Aug 4. 35(31): 4069-4079.

Cao J, **Heijkants R.C**, Jochemsen A.G, Dogrusöz M, de Lange M.J, van der Velden P.A, van der Burg S.H, Jager M.J, Verdijk R.M.

Targeting of the MAPK and AKT pathways in conjunctival melanoma shows potential synergy.

Oncotarget. 2016 Jul 22. 22;8(35):58021-58036.

Hawinkels L.J, de Vinuesa A.G, Paauwe M, Kruithof-de Julio M, Wiercinska E, Pardali E, Mezzanotte L, Keereweer S, Braumuller T.M, **Heijkants R.C**, Jonkers J, Löwik C.W, Goumans M.J, ten Hagen T.L, ten Dijke P.

Activin Receptor-like Kinase 1 Ligand Trap Reduces Microvascular Density and Improves Chemotherapy Efficiency to Various Solid Tumors.

Clin Cancer Res. 2016 Jan 1. 22(1): 96-106.

Dankwoord

Dan is het nu tijd voor het meest gelezen stuk van ieder proefschrift. Hiervoor denk ik met plezier terug aan een mooie tijd, aan al die lieve en aardige mensen die ik de afgelopen jaren heb leren kennen en aan iedereen die heeft meegeholpen aan de totstandkoming van dit boekje. Ik ben zo veel mensen erg dankbaar dat het onmogelijk is om iedereen persoonlijk te bedanken, dus ik zal het proberen bondig te houden zonder te kort te doen aan de enorme waardering die ik heb voor iedereen.

Allereerst, AG bedankt voor alles! Bedankt dat ik onder jouw vleugel een 'volwassen' wetenschapper mocht worden. Ik had me geen betere copromotor kunnen wensen die met zijn uiterst kritische blik, no-nonsense commentaar, constante stroom ideeën en energie mij altijd heeft kunnen motiveren. Dat we buiten het lab om ook goed met elkaar overweg konden is iets wat ik al die jaren ook zeer heb gewaardeerd.

Peter, bedankt dat je mijn promotor wilde zijn. Ik heb jouw input en begeleiding erg gewaardeerd. Ook wil ik graag mijn begeleidingscommissie, Martine en Alfred, bedanken voor het in de gaten houden van mijn progressie gedurende mijn PhD traject. Daarnaast wil ik deze gelegenheid gebruiken om iedereen van andere afdelingen/instituten, waar ik met veel plezier mee heb samengewerkt om tot mooie publicaties en hoofdstukken te komen, te bedanken (Chris, Karen, Luuk, Mark en Cao).

Iedereen met wie ik gedurende mijn PhD het lab heb gedeeld verdient een enorm groot compliment. De sfeer op het lab was zeker een bepalende factor waardoor ik iedere dag met plezier naar mijn werk kwam. Amina, jij verdient zeker een speciale vermelding. Jij stond altijd voor me klaar en hebt in mijn afrondende fase vele 'laatste' proeven afgemaakt zodat ik me kon richten op de totstandkoming van dit proefschrift. Dit is iets wat ik enorm waardeer. Maaike, wij gingen samen het PKC stuk 'eventjes' afmaken, waarnaast we ook nog aan diverse andere projecten hebben gewerkt. Ik wil je graag bedanken voor deze fijne samenwerking. Daarnaast wil ik graag alle studenten, die ik voornamelijk kennis heb laten maken met het FACS apparaat (Joyce, Valentina, Mouraya, Valerie en Daan), bedanken voor de mooie tijd. Een speciaal dankwoord voor 'mijn' studenten Kelly en Manon is op zijn plaats. Jullie vielen onder mijn directe begeleiding en hebben altijd vol enthousiasme mijn eindeloze ideeën en suggesties verwerkt in jullie projecten. Ik vond het erg leuk en leerzaam om jullie begeleider te zijn, bedankt hiervoor.

Graag wil ik ook mijn collega's van het 'oude' MCB bedanken voor een fantastische tijd en alle hulp die ik van jullie gehad heb tijdens mijn experimenten. Dat ik hele mooie

en bijzondere collega's had blijkt wel uit de fantastische borrels, LUMC zomerfeesten, voetbaltoernooien, hardloopwedstrijden, surfavonden, MCB dagjes uit, housewarmings en reizen die we samen hebben gemaakt. Roman, Danielle, Frauke, Maarten T, Timo, Vera, Marjolein, Amiet, Tobias, Aleks, Karo, Ivo, Joost, Minnie, Tamara, Jessie, Sumit, Fredrik en Matty bedankt voor deze fantastische avonturen! Madelon, jou zou ik graag nog in het bijzonder willen bedanken voor alle kopjes koffie door de jaren heen, waarbij we alles konden bespreken en relativeren zelfs nu jij in het verre Glasgow woont. Op momenten waarop dat nodig was stonden twee collega's altijd voor mij klaar. Edwin en David bedankt dat jullie er altijd voor me waren en dat jullie mijn paranimfen willen zijn. Zonder enige twijfel had mijn PhD periode er zonder jullie heel anders uitgezien en ik ben jullie erg dankbaar voor de mooie tijd en herinneringen die we samen hebben gemaakt.

Om aan het lab te ontsnappen kon ik altijd terecht bij mijn vrienden van het eerste uur Maarten W, Tim en Lucas. Hoewel ik er in de laatste periode van mijn PhD niet erg meer aan toe kwam wil ik jullie toch graag heel erg bedanken voor de nodige afleiding. Ook afspraakjes met 'de beertjes' waren voor mij van grote waarde gedurende dit traject, Christian, Stefanie, Juna, Martijn, Lisanne, Lizanne, Arjan, Hazal, Roel, Kathy en Ishan super bedankt! Daarnaast wil ik ook de familie Cuijpers bedanken voor de leuke uitjes en weekenden.

Lieve familie. Papa en Mama, Marike en Peter, Ceciel en Wouter. Wat ben ik jullie enorm dankbaar dat jullie er altijd voor mij waren. In goede en in slechte tijden vormen jullie altijd een veilige plek om alles te bespreken. Ook al snapten jullie niet altijd het onderwerp, de proef of andere stress situatie, ik kon toch altijd rekenen op jullie steun. Dit is voor mij van onschatbare waarde geweest de afgelopen jaren.

En dan als allerlaatste mijn allerliefste Sabine. Ik kan zonder overdrijven stellen dat dit hele traject doorlopen zonder jou nooit was gelukt. Wat hebben we samen veel meegemaakt tijdens onze PhD en, hoewel het niet altijd zo voelde, zijn we er allebei sterker en slimmer uitgekomen. Bedankt dat je er altijd voor mij bent om mijn hart te luchten en bovendien om mee te lachen. BEDANKT!

List of Abbreviations

Combination index	CI
Combined binary ratio fluorescence in situ hybridization	COBRA-FISH
Cutaneous melanoma	CM
Cyclin dependent kinase	CDK
Cysteinyl Leukotriene Receptor 2	CYSLTR2
Cytoplasmic FMR1 interacting protein 2	CYFIP2
Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4	CTLA-4
Diacylglycerol	DAG
DP, RB-like, E2F4 and Muvb	DREAM
Ectodysplasin a2 receptor	EDA2R
Enhancer of zeste homolog 2	EZH2
Excess over bliss	EoB
Exonuclease 1	EXO1
EZP011989	EPZ
Fetal calf serum	FCS
Forkhead box	FOX
Gene ontology	GO
Glutamic acid	E
Glutamine	Q
Histone deacetylase	HDAC
Hyaluronan synthase 2	HAS2
Immunohistochemical	IHC
Inositol 1,4,5-trisphosphate	IP3
Kinesin family member 23	KIF23
Max dimerizing protein 4	MXD4
MDMX short transcript isoform	MDMX-S
Mechanistic target of rampamycin kinase	MTOR
Minichromosome maintenance 10 replication initiation factor	MCM10
Mitotic arrest deficient 2 like 1	MAD2L1
Mouse double minute	MDM
Myristolated alanine rich protein kinase c substrate	MARCKS
p53 reactivation and induction of massive apoptosis	PRIMA
p53 upregulated modulator of apoptosis	PUMA
Patched domain containing 4	PTCHD4
Patient-derived tumor xenograft	PDX
Phosphatidylinositol 3 kinase	PI3K
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	PIP2

Phosphoinositide-3-kinase interacting protein 1	PIK3IP1
Phospholipase C Beta 4	PLCB4
Poly(ADP-ribose) polymerase 1	PARP
Polycomb repressive complex 2	PRC2
Propidium iodide	PI
Protein kinase C	PKC
RAS Guanyl Releasing Protein 3	RASGRP3
Receptor tyrosine kinase	RTK
Splicing factor 3B subunit 1	SF3B1
Tazemetostat	TZMS
Tetraspanin 11	TSPAN11
Tri-methylation histone 3 at lysine 27	H3K27me3
Tumor protein p53 inducible nuclear protein 1	TP53INP1
Ubiquitin specific protease	USP
Uveal melanoma	UM
Valine	V
Vascular endothelial growth factor	VEGF
Zinc finger matrin-type 3	ZMAT3