



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Aged human osteochondral explants as biomimetic osteoarthritis model: towards a druggable target in osteoarthritis

Houtman, E.

Citation

Houtman, E. (2022, October 12). *Aged human osteochondral explants as biomimetic osteoarthritis model: towards a druggable target in osteoarthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3480151>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3480151>

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

Curriculum Vitae

Evelyn Houtman was born on the 18th of May 1991 in New Plymouth, New Zealand. She graduated from secondary school in 2009 at the Oranje Nassau College in Zoetermeer. In the same year she started the bachelor Biomedical Sciences at the University of Leiden, the Netherlands. During her bachelor she performed an internship at the Department of Clinical Genetics in the Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) under supervision of Dr. M.Losekoot and Dr. N. van der Stoep. During this internship she learned about analysis of whole exome sequencing (WES) data of families with dysplasia and the further development of a High resolution melting curve (HRMCA) single nucleotide polymorphism (SNP) tests for whole exome sequencing sample identification.

After graduating in 2013 she continued her education by starting the Master Biomedical Sciences with the specialization Research at the University of Leiden, the Netherlands. During her Master her first internship was at the department of Endocrinology under supervision of Prof.Dr. P.C.N. Rensen and Dr. S. Kooijman. Here she investigated the effects of inhibition of inflammation in the brain on the function of brown adipose tissue. For her second internship she performed research at the department of Molecular epidemiology under supervision of Prof.Dr. I. Meulenbelt and Dr. Y.F.M. Ramos. This research project involved the identification of the underlying mechanism of osteoarthritis (OA) in the GARP study using exome sequencing data. The mutations that were identified were further explored in functional studies using microtissue models of chondrogenesis. During her studies, Evelyn was in the Year representative Biomedical Sciences Master committee from 2014 till 2015. After obtaining her Master degree in Biomedical Sciences in 2015, she started applying for PhD positions. While applying for positions, Evelyn worked as a student assistant at ZonMw, department science and innovation in The Hague to find field specialists to review grant applications.

In May 2016 she was given the opportunity to start her PhD at the department of Biomedical Data Sciences, section of Molecular epidemiology under supervision of Prof.Dr. I. Meulenbelt and Dr. Y.F.M. Ramos. During the PhD project focus was on developing an aged human model to mimic different onset triggers of osteoarthritis. In addition, these models were used for genetic risk studies, genome-wide transcriptional (RNA-seq) studies and as a proof of concept inhibition of thyroid signalling was investigated as treatment. In 2019, she was a visiting PhD student at the Skeletal Biology and Engineering Research Center at the KU Leuven in Belgium. Here she performed research under supervision of Prof.Dr. R.J. Lories and Dr. F.M. Cornelis, during a period of 3 Months. The results of the research perform during the projects are described in this thesis.

In 2022, Evelyn started as a Post-doctoral researcher in the group of Prof.dr. I. Meulenbelt to optimize expansion and differentiation of human induced pluripotent derived chondroprogenitors (hiCPCs) towards cartilage using small scale bioreactors.

List of publications

Tuerlings M, Janssen GMC, Boone I, van Hoolwerff M, Rodriguez Ruiz A, **Houtman E**, Suchiman E, van der Wal R, Nelissen RGHH, Coutinho de Almeida R, van Veelen P, Ramos YFM, Meulenbelt I. WWP2 osteoarthritis risk allele rs1052429-A confers risk by affecting cartilage matrix deposition via hypoxia associated genes. *bioRxiv* 2022.03.31.486523; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.31.486523>

Houtman E, Tuerlings M., Suchiman HED, Lakenberg N., Cornelis FMF, Mei H, Broekhuis D, Nelissen RGHH, Coutinho de Almeida R, Ramos YFM, Lories RJ, Cruz LJ, Meulenbelt I. Inhibiting Thyroid Activation In Aged Human Explants Prevents Mechanical Induced Detrimental Signalling By Mitigating Metabolic Processes. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Apr 5;keac202. doi: 10.1093/rheumatology/keac202

van Vliet NA, Bos MM, Thesing CS, Chaker L, Pietzner M, **Houtman E**, Neville MJ, Li-Gao R, Trompet S, Mustafa R, Ahmadizar F, Beekman M, Bot M, Budde K, Christodoulides C, Dehghan A, Delles C, Elliott P, Evangelou M, Gao H, Ghanbari M, van Herwaarden AE, Ikram MA, Jaeger M, Jukema JW, Karaman I, Karpe F, Kloppenburg M, Meessen JM, Meulenbelt I, Milaneschi Y, Mooijaart SP, Mook-Kanamori DO, Netea MG, Netea-Maier RT, Peeters RP, Penninx BWJH, Sattar N, Slagboom PE, Suchiman HED, Völzke H, Willems van Dijk K, Noordam R, van Heemst D; BBMRI Metabolomics Consortium. Higher thyrotropin leads to unfavorable lipid profile and somewhat higher cardiovascular disease risk: evidence from multi-cohort Mendelian randomization and metabolomic profiling. *BMC Med*. 2021 Nov 3;19(1):266. doi: 10.1186/s12916-021-02130-1. PMID: 34727949; PMCID: PMC8565073.

Houtman E, Tuerlings M, Riechelmann J, Suchiman EHED, van der Wal RJP, Nelissen RGHH, Mei H, Ramos YFM, Coutinho de Almeida R, Meulenbelt I. Elucidating mechanopathology of osteoarthritis: transcriptome-wide differences in mechanically stressed aged human cartilage explants. *Arthritis Res Ther*. 2021 Aug 16;23(1):215. doi: 10.1186/s13075-021-02595-8. PMID: 34399844; PMCID: PMC8365911.

Houtman E, Coutinho de Almeida R, Tuerlings M, Suchiman HED, Broekhuis D, Nelissen RGHH, Ramos YFM, van Meurs JBJ, Meulenbelt I. Characterization of dynamic changes in Matrix Gla Protein (MGP) gene expression as function of genetic risk alleles, osteoarthritis relevant stimuli, and the vitamin K inhibitor warfarin. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Aug;29(8):1193-1202. doi: 10.1016/j.joca.2021.05.001. Epub 2021 May 10. PMID: 33984465.

Houtman E, van Hoolwerff M, Lakenberg N, Suchiman EHD, van der Linden-van der Zwaag E, Nelissen RGHH, Ramos YFM, Meulenbelt I. Human Osteochondral Explants: Reliable Biomimetic Models to Investigate Disease Mechanisms and Develop Personalized Treatments for Osteoarthritis. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):499-515. doi: 10.1007/s40744-021-00287-y. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33608843; PMCID: PMC7991015.

Tuerlings M, van Hoolwerff M, **Houtman E**, Suchiman EHED, Lakenberg N, Mei H, van der Linden EHMJ, Nelissen RRGHH, Ramos YYFM, Coutinho de Almeida R, Meulenbelt I. RNA Sequencing Reveals Interacting Key Determinants of Osteoarthritis Acting in Subchondral Bone and Articular Cartilage: Identification of IL11 and CHADL as Attractive Treatment Targets. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May;73(5):789-799. doi: 10.1002/art.41600. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33258547; PMCID: PMC8252798.

Coutinho de Almeida R, Mahfouz A, Mei H, **Houtman E**, den Hollander W, Soul J, Suchiman E, Lakenberg N, Meessen J, Huetink K, Nelissen RGHH, Ramos YFM, Reinders M, Meulenbelt I. Identification and characterization of two consistent osteoarthritis subtypes by transcriptome and clinical data integration. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1166-1175. doi: 10.1093/rheumatology/keaa391. PMID: 32885253; PMCID: PMC7937023.

Coutinho de Almeida R, Ramos YFM, Mahfouz A, den Hollander W, Lakenberg N, **Houtman E**, van Hoolwerff M, Suchiman HED, Rodríguez Ruiz A, Slagboom PE, Mei H, Kielbasa SM, Nelissen RGHH, Reinders M, Meulenbelt I. RNA sequencing data integration reveals an miRNA interactome of osteoarthritis cartilage. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):270-277. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213882. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30504444; PMCID: PMC6352405.

Bomer N, den Hollander W, Suchiman H, **Houtman E**, Sliker RC, Heijmans BT, Slagboom PE, Nelissen RG, Ramos YF, Meulenbelt I. Neo-cartilage engineered from primary chondrocytes is epigenetically similar to autologous cartilage, in contrast to using mesenchymal stem cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Aug;24(8):1423-30. doi: 10.1016/j.joca.2016.03.009. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26995110.

Dankwoord

Zo, aan dit promotietraject is na jaren zwoegen een eind gekomen. Dit had ik nooit in mijn eentje kunnen doen en daarom wil ik via dit deel iedereen bedanken die betrokken is geweest en heeft bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift.

Professor Meulenbelt, beste Ingrid, bedankt voor het geven van deze kans om mijn promotieonderzoek in de artrose groep te doen. Dankzij jouw geduld, steun en adviezen in onze vele meetings heb ik heel veel geleerd en is het gelukt om het onderzoek in de vorm van manuscripten te krijgen.

Professor Nelissen, beste Rob, bedankt voor jouw adviezen en je zeer belangrijke rol in het opzetten en coördineren van de RAAK. Zonder deze waardevolle studie was dit proefschrift niet tot stand gekomen.

Dr Ramos, beste Yolande, bedankt ook aan jou dat je mij deze kans hebt gegeven. Dankzij jouw begeleiding in het lab, experimentele adviezen en geruststellende woorden, kwam ik weer stapjes verder.

Geachte leden van mijn promotiecommissie: Professor Lories, Professor van Meurs en Professor Kloppenburg. Bedankt dat jullie de gelegenheid hebben genomen om het proefschrift te beoordelen. Geachte Professor Slagboom, beste Eline, bedankt dat je als secretaris in mijn commissie deel wilt nemen en als sectiehoofd zo betrokken bent bij al het werk wat op de afdeling gedaan wordt.

Mijn dank gaat ook uit naar mijn collega's die bijgedragen hebben aan dit proefschrift. Bedankt Eka en Nico voor alle hulp bij het verzamelen van explants en de vele maal sessies. Margo and Rodrigo, thank you for the help with all the RNA-sequencing analysis, I could not have done this without your help. Thank you Alejandro, for all our conversations in and out of the lab, you made the time pass a lot faster. Thanks for being my 'paranimf'. Bedankt Nils voor al het belangrijke (voor)werk dat jij gedaan hebt voor de DIO2 project aanvraag. Mijn dank gaat ook uit naar alle (ex-) collega's van de OA groep, Eka, Ghazaleh, Ilja, Marcella, Mathew, Niek, Noline, Nico, Ritchie, Rick en Wouter, bedankt voor alle discussies over mijn werk tijdens en buiten de meetings om. Mijn dank gaat ook uit naar stagairs, jullie hebben mij nog een hoop op het begeleidende vak geleerd: Elwin, Janne en Lynn.

Beste (ex-)collega's van de MolEpi, bedankt voor alle lunch, lab en borrel gesprekken. Over de jaren heen heb ik veel van jullie kunnen leren en veel met jullie kunnen lachen. Daarnaast is er voor een heleboel andere zaken iemand hard nodig die secretariële zaken in goede banen leidt: bedankt Inge.

Ook wil ik iedereen betrokken bij de RAAK van de orthopedie bedanken: Anika en collega's bedankt voor de logistieke regeling en het klaarzetten van de potjes. Dankzij jullie inzet over de jaren heen is dit proefschrift tot stand gekomen.

Professor Lories en Dr Cornelis, beste Rik en Frederique, bedankt dat ik zo welkom was om bij jullie een tijdje te werken. Ik heb veel nieuwe technieken van jullie en de afdeling mogen leren. Verder wil ik graag de volgende mensen bedanken voor hun waardevolle suggesties in meetings en op manuscripten: Luis, Enrike, Demiën, Robert, Leon, Joyce en Cindy.

Dianne, wat was het fijn om na onze studie samen met jou door deze fase heen te gaan. Na een koffie of lunch pauze samen was ik weer wat opgeladen. En wat ben ik blij dat je als paranimf naast me wilt staan.

Elsbeth, Miriam, Rianne en Wida, dank voor al onze spelletjes avondjes en vakanties. Katja, bedankt voor dat je altijd zo relaxed en vrolijk bent en me weer even een oppepper geeft als we afgesproken hebben. Jennifer, dank voor de spelletjes, film en praat avondjes over de jaren heen. Ik waardeer jullie vriendschappen echt enorm.

Lieve familie, Pap, Mam, Maaik, Martijn, Emma en Fenne, bedankt voor jullie interesse in wat ik zoal uitspook op werk en het 'accepteren' dat ik weer eens te laat was omdat ik nog even wat af moest maken. Bedankt ook voor de steun en dat ik altijd even langs kan komen en me laten inzien dat het allemaal niet zo erg is. Lieve schoonfamilie, An, Maart, Rich en Nadine, ook jullie bedankt voor de interesse in mijn onderzoek over de jaren heen en het (proberen) te begrijpen wat het betekent. Lieve Robbert, bedankt voor jouw steun, liefde en jouw 'down to earth' mentaliteit. Zonder jouw duwtjes was ik nooit zo ver gekomen.