



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Stromal immunobiology in gastrointestinal cancer

Harrijvan, T.J.

Citation

Harrijvan, T. J. (2023, February 7). *Stromal immunobiology in gastrointestinal cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3515720>

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/1887/3515720>

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

LIST OF PUBLICATIONS

1. **TJ Harryvan**, EME Verdegaal, JCH Hardwick, LJAC Hawinkels, SH van der Burg. Targeting of the cancer-associated fibroblast—T-Cell axis in solid malignancies. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Nov 15;8(11):1989.
2. EME Verdegaal, NFCC De Miranda, M Visser, **T Harryvan**, MM van Buuren, RS Andersen, SR Hadrup, CE van der Minne, R Schotte, H Spits, JBAG Haanen, EHW Kapiteijn, TN Schumacher, SH van der Burg. Neoantigen landscape dynamics during human melanoma – T cell interactions. *Nature*. 2016 Aug4;536(7614):91-5.
3. **TJ Harryvan**, M Visser, L de Bruin, L Plug, L Griffioen, A Mulder, PA van Veelen, GJ van der Heden van Noort, MLM Jongsma, MH Meeuwsen, EJHJ Wiertz, SJ Santegoets, JCH Hardwick, T van Hall, J Neefjes, SH van der Burg, LJAC Hawinkels, EME Verdegaal. Enhanced antigen cross-presentation in human colorectal cancer-associated fibroblasts through upregulation of the lysosomal protease cathepsin S. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022 Mar;10(3):e003591.
4. **TJ Harryvan**, S de Lange, LJAC Hawinkels, EME Verdegaal. The ABCs of antigen presentation by stromal non-professional antigen-presenting cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Dec23;23(1):137.
5. **TJ Harryvan**, LJAC Hawinkels, A Inderson, JE van Hooft, P Micke, JS Johansen, T van Wezel, S Crobach, VM Baart, BS Quist, JEG Roet, ME Kop, A **Östman**, P ten Dijke, C Strell, M Hornsveld. A novel pancreatic cancer mini-tumor model to study desmoplasia and MyCAF differentiation. *Gastro Hep Advances*. 2022;1(4):678-681.
6. **TJ Harryvan**, M Golo, N Dam, MJA Schoonderwoerd, EA Farshadi, M Hornsveld, RC Hoeben, LJAC Hawinkels, V Kemp. Gastrointestinal cancer-associated fibroblasts expressing Junctional Adhesion Molecule-A are amenable to infection by oncolytic reovirus. *Cancer Gene Therapy*. 2022 Jul 22.
7. Dang H, **TJ Harryvan**, LJAC Hawinkels. Fibroblast Subsets in Intestinal Homeostasis, Carcinogenesis, Tumor Progression, and Metastasis. *Cancers*. 2021 Jan 7;13(2):183.
8. S Ouahoud, BF Westendorp*, PW Voorneveld*, S Abudukelimu, PJ Koelink, E Pascual Garcia, JFI Burren, **TJ Harryvan**, KJ Lenos, T van Wezel, JA Offerhaus, A Fariña-Sarasqueta, S Crobach, M Slingerland, JCH Hardwick, LJAC Hawinkels. Loss of bone morphogenetic protein signaling in fibroblasts results in CXCL12-driven serrated polyp development. *J Gastroenterol*. 2022 Nov 3.
9. **TJ Harryvan**, Morsink LM, Tushuizen ME. A Middle-Aged Man With Jaundice and a Gastric Tumor. *Gastroenterology*. 2018 Dec;155(6):1699-1700.

10. **TJ Harryvan**, Tushuizen ME. A Young Patient With Diabetes and Liver Tumors. *Gastroenterology*. 2018 Jul;155(1):25-26.
11. M Paauwe, MJA Schoonderwoerd *, RFCP Helderma*, **TJ Harryvan**, A Groenwoud, GW van Pelt, R Bor, DM Hemmer, HH Versteeg, BE Snaar-Jagalska, CP Theuer, JCH Hardwick, CFM Sier, P Ten Dijke, LJAC Hawinkels. Endoglin Expression on Cancer-Associated Fibroblasts Regulates Invasion and Stimulates Colorectal Cancer Metastasis. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 15;24(24):6331-6344.
12. TP Kelder, R Vicente-Steijn, **TJ Harryvan**, G Kosmidis, AC Gittenberger-de Groot, RE Poelmann, MJ Schalij, MC de Ruiter, MR Jongbloed. The sinus venosus myocardium contributes to the atrioventricular canal: potential role during atrioventricular node development? *J Cell Mol Med*. 2015 Jun;19(6):1375-89.
13. STF Bots, **TJ Harryvan**, C Groenveldt, P Kinderman, V Kemp, N van Montfoort, RC Hoeben. Preclinical Evaluation of the Gorilla-Derived Oncolytic Adenovirus AdV-lumc007 'GoraVir' for the Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Molecular Oncology*, in revision.
14. H Dang, **TJ Harryvan**, A Liao, EHJ Danen, VNLN Spalburg, SM Kielbasa, H Mei, JJ Goeman, ES de Jonge-Muller, SGT Janson, JJ van der Reijden, ASLP Crobach, JCH Hardwick, JJ Boonstra, NFCC de Miranda, LJAC Hawinkels. Cancer-associated fibroblasts are key determinants of tumor progression in the earliest stage of colorectal cancer. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, in revision.
15. SK Hakuno, SGT Janson, M Trietsch, M de Graaf, E de Jonge-Muller, ASLP Crobach, **TJ Harryvan**, JJ Boonstra, T Bosse, WNM Dinjens, M Slingerland, LJAC Hawinkels. Endoglin and squamous cell carcinomas. Manuscript submitted.
16. **TJ Harryvan**, E van der Wel, SGT Janson, I Stouten, KJ Lenos, JCH Hardwick, EME Verdegaal, LJACHawinkels. Transforming growth factor beta signaling in cancer-associated fibroblasts drives a hepatic IL6ST/GP130 dependent pro-metastatic inflammatory program in colorectal cancer of the CMS4 subtype. Manuscript submitted.

* Shared 2nd authorship

CURRICULUM VITAE

Tom Jacob Harrijvan was born on February 5th 1992 in Hillegom, the Netherlands. After graduating from his secondary school, College Hageveld in Heemstede, he started his study Biomedical Sciences at the Leiden University Medical Center (LUMC) in 2010. From 2013 onwards, he combined this with studying Medicine. He received his Medicine (cum laude) and Biomedical Sciences (cum laude) Master degrees in 2017 and 2018, respectively. During these studies he performed internships in the field of immuno-oncology at the department of Gastroenterology & Hepatology (supervisor: dr. Hawinkels) and the department of Medical Oncology (supervisor: dr. Verdegaal), for which he received the Nijbakker-Morra student prize. In 2018 he commenced his PhD as part of the MD-PhD program, funded through a personal grant from the LUMC board of directors, under supervision of prof. Hardwick, dr. Hawinkels and dr. Verdegaal. The results of this work are presented in this thesis. During his PhD he received multiple prizes and (travel) grants from the Dutch Society of Gastroenterology, European Association for Cancer Research and the Dutch Society for Medical Oncology (Pieter de Mulder award). The Pieter de Mulder award enabled him to visit the lab of dr. Schmierer at the Karolinska Institute in Stockholm, Sweden for 4 months to learn how to perform genome-wide CRISPR screens. During the duration of his PhD, he was involved in teaching to students of both Biomedical Sciences and Medicine and he supervised 7 students during their Bachelor and Master research internships. After finishing his PhD research, Tom started his residency in Medical Microbiology at the University Medical Center Utrecht (UMCU) in September of 2022. Here he will try to combine practicing Medicine and pursue his interest in basic science.

DANKWOORD

Met de totstandkoming van dit proefschrift rest mij nu alleen nog de mensen die hier, direct en indirect, aan hebben bijgedragen te bedanken.

Allereerst wil ik stilstaan bij een in translationeel onderzoek essentiële groep mensen: de patiënten. Tijdens dit promotieonderzoek heb ik bijna uitsluitend met humaan materiaal gewerkt en via deze route wil ik u bedanken voor deze belangeloze bijdrage, uw medewerking is voor translationeel onderzoek van het grootste belang.

James, als promotor heb jij mij de vrijheid gegeven om de projecten van dit promotieonderzoek zelf in te vullen en hebt op die manier bijgedragen aan mijn vorming als onafhankelijk onderzoeker, waarvoor veel dank.

Luuk, als dagelijkse 'baas' heb je vanaf het begin tot het einde altijd een goede balans weten te vinden tussen mij vrij laten en bijsturen waar nodig. Het is bijzonder knap hoe jij lange tijd als enige 'senior' basalist het lab draaiende hebt gehouden, jouw managende kwaliteiten zijn een stuk sterker ontwikkeld dan die van de gemiddelde onderzoeker en gaan dit lab hopelijk nog veel brengen in de toekomst.

Els, als JRPI student heb jij mij kennis laten maken met basaal onderzoek en ik heb daarna altijd geweten dat ik later, ook als dokter, bij basaal onderzoek betrokken wil zijn. Jouw enthousiasme en laagdrempeligheid zorgen ervoor dat, 9 jaar na onze eerste ontmoeting, ik nog steeds graag spontaan even op je kantoor binnenloop om een gek plan of (minder) leuke data te bespreken.

Bernhard, although we only met during the final part of my PhD, it was very valuable for me to come to Stockholm. Thank you for letting me join the group and provide me with the opportunity to do my own CRISPR screen. Soniya, Olga, Miriam, Anneke: Thank you for your help and all the *fika* (mostly Olga's)!

Basale PhD-collega's, jullie hebben de afgelopen jaren een heel stuk leuker gemaakt. Te beginnen met de 'oldtimers': Marieke, Mark en Danny. Jullie kenden het klappen van de zweep, en het was als beginnende PhD-student heel handig om van jullie de geschreven maar vooral ook ongeschreven regels van een promotietraject te leren. Sara(h)'s: met jullie heb ik oneindig lang in kweekruimtes en op het lab gestaan/gezeten. Dank voor jullie gezelligheid, relativeringsvermogen en wat was het lekker om af en toe gewoon even frustraties te delen die alleen PhD-lotgenoten zullen herkennen. Richard, bijzonder om je van 'geneeskundestudent die zich op dag 1 bijna dodelijk verwond

tijdens het doorprikken van een belletje' te zien evolueren tot een volwaardige lab-PhDer die inmiddels uit elk stukje weefsel fibroblasten tevoorschijn weet te toveren. Mooi om te zien hoe je het T1-project echt naar een hoger niveau hebt weten te tillen over de jaren. Zhou, it was very nice having you as a colleague and I wish you and Lushun all the best. Nicole, ik ben er zeker van dat jij het CRISPR-screen project tot een mooi paper gaat maken!

Marten en Vera, wat was het fijn om als PhD-student met jonge postdocs samen aan projecten te werken, dat kan ik iedereen aanbevelen!

Analisten van het eerste uur: Evelien en Johan, bedankt voor jullie hulp op het lab. Léonie, erg bedankt voor 'het even inbedden, snijden en kleuren', je deed het allemaal in een handomdraai en je flexibiliteit hierin waardeer ik erg! Stef, bedankt voor de introductie in het kloneren en het draaien van eindeloos veel Western blots, je hebt dit tot een kunst verheven.

Klinische PhDers, Vera, Emilie, Nik, Maaïke, Jelte, Derk en Annelotte, ook al bleek de afstand tussen de 3^e en 4^e afdeling soms toch best groot, het was toch fijn om af en toe een rondje te lopen, iets te drinken of jullie op random momenten in het lab aan te treffen voor een praatje.

To the students that I have supervised over the years: Richard, Ezra, Sabine, Matteo, Casper, Imke, Melle. I really enjoyed having you around and I am very grateful for the contributions that you made to this thesis!

Familie en vrienden, jullie indirecte bijdrage aan dit promotieonderzoek moet niet onderschat worden. Papa, mama, Iris/Faasel, Lotte/Thomas en Noortje/Yahya; samen is het toch het leukste en ik ben dan ook altijd erg blij als we met zijn allen (inclusief honden!) bij elkaar zijn. Piet, Esther, Karin, Karlijn en Marius; zo'n fijne schoonfamilie gun ik iedereen! Rick en Jesper, van echt goede vrienden heb je er weinig nodig. Goed dat we elkaar zelfs na, respectievelijk, >25 en >15 jaar nog steeds kunnen vermaken.

Sim, wat ben ik blij dat ik mijn grote liefde al hebben leren kennen in de vierde klas. Heel erg bedankt voor je steun tijdens dit promotietraject, zonder jou was het niet gelukt. Ons Zweedse avontuur, 4 maanden in Stockholm samen met Appa, was een fantastische afsluiter van deze periode en natuurlijk ook het begin van een nieuwe, samen met ons Zweedse 'souvenirtje': Pien!