Universiteit
Leiden
The Netherlands

Functional analysis of genetic variants in PALB2 and CHEK2: linking functional impact with cancer risk

Boonen, R.A.C.M.

Citation

Boonen, R. A. C. M. (2023, April 4). *Functional analysis of genetic variants in PALB2 and CHEK2: linking functional impact with cancer risk*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3590202

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/1887/3590202

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

CURRICULUM VITAE

Ricky Antonius Cornelius Martin Boonen werd geboren op 11 september 1983 in Boxmeer. In het jaar 2000 behaalde hij zijn Havo diploma bij de Scholengemeenschap Stevensbeek. Na een jaar werkervaring en oriënteren, begon hij in 2002 met de studie Biologie en Medisch Laboratoriumonderzoek aan de Fontys Hogeschool in Eindhoven, waarvoor hij na één jaar zijn propedeuse behaalde. Met de gewekte interesse op dit gebied begon hij vervolgens in 2003 aan de universitaire opleiding Biomedische Wetenschappen in Utrecht, waarvoor hij in 2009 zijn bachelor diploma behaalde. Kort na het starten van deze studie vond hij in 2004 het Hubrecht Instituut, waar hij de mogelijkheid kreeg om één dag in de week als analist werkervaring op te doen in de onderzoeksgroep van dr. Danica Zivkovic. Hier deed hij onder andere ervaring op met de zebravis als modelsysteem en werkte hij aan de rol van de Wnt pathway in de ontwikkeling van spiercellen. Tevens schreef hij hier onder begeleiding van dr. Danica Zivkovic zijn bachelor scriptie over de betrokkenheid van de Wnt pathway in de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer, die in 2008 gepubliceerd werd als review artikel in het tijdschrift 'Ageing Research Reviews'. Na deze werkervaring, kreeg hij in 2011 weer de mogelijkheid om als analist te werken bij het Hubrecht Instituut, ditmaal voltijd en in de onderzoeksgroep van dr. Puck Knipscheer. Hier werkte hij met behulp van 'Xenopus egg' extracten aan de mechanismen die een rol spelen bij 'DNA interstrand crosslink repair' en wist hij hierover in 2014 een gedeeld eerste auteurs artikel te publiceren in het tijdschrift 'Molecular Cell'. In 2012 startte hij alsnog met een masterstudie, namelijk 'Cancer Stem Cells and Developmental Biology', en combineerde deze met zijn baan als analist die voor deze studie ook zijn eerste master stage is geworden. Voor zijn tweede stage ging hij een half jaar naar New York, om daar in de onderzoeksgroep prof. dr. Karen Duff, bij 'Columbia University' te werken aan de pathogene mechanismen die een rol spelen bij de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer. In 2014 behaalde hij zijn masterdiploma en in het opvolgende jaar vond hij de mogelijkheid om als PhD-kandidaat in de groep van prof. dr. Haico van Attikum, bij het Leids Universitair Medisch Centrum, te werken aan de functionele karakterisatie van varianten in de genen *PALB2* en *CHEK2*, die beide geassocieerd zijn met borstkanker. In 2020 zette hij dit werk voort als postdoctoraal onderzoeker onder de toegevoegde begeleiding van Maaike Vreeswijk. In hetzelfde jaar trouwde hij ook met Tamara Abma en werd kort daarna zijn dochtertje Isabella Hazel Jo geboren. Twee jaar later kwam ook zijn zoontje Odin James ter wereld en begon hij rond dezelfde tijd met een nieuw werk/leertraject als klinisch moleculair bioloog in de pathologie in opleiding, bij Eurofins PAMM in de regio Eindhoven.

PUBLICATIONS

***CHEK2* variants: linking functional impact to cancer risk**

Boonen RACM, Vreeswijk MPG, van Attikum H.

Trends in Cancer. 2022 Sep;8(9):759-770. doi: 10.1016/j.trecan.2022.04.009. Epub 2022 May 25. Review.

Functional analysis identifies damaging *CHEK2* missense variants associated with increased cancer risk

Boonen RACM, Wiegant WW, Celosse N, Vroling B, Heijl S, Kote-Jarai Z, Mijuskovic M, Cristea S, Solleveld-Westerink N, van Wezel T, Beerenwinkel N, Eeles R, Devilee P, Vreeswijk MPG, Marra G, van Attikum H.

Cancer Research. 2022 Feb 15;82(4):615-631. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1845.

Functional characterization *PALB2* variants of uncertain significance: toward cancer risk and therapy response prediction

Boonen RACM, Vreeswijk MPG, van Attikum H.

Frontiers in Molecular Biosciences. 2020 Sep 16;7:169. doi: 10.3389/fmolb.2020.00169. eCollection 2020. Review.

Characterisation of protein-truncating and missense variants in *PALB2* in 15,786 woman from Malaysia and Singapore

Ng PS, Boonen RA, Wijaya E, Chong CE, Sharma M, Knaup S, Mariapun S, Ho WK, Lim J, Yoon SY, Mohd Taib NA, See MH, Li J, Lim SH, Tan EY, Tan BK, Tan SM, Tan VK, van Dam RM, Rahmat K, Yip CH, Carvalho S, Luccarini C, Baynes C, Dunning AM, Antoniou A, van Attikum H, Easton DF, Hartman M, Teo SH.

Journal of Medical Genetics. 2022 May;59(5):481-491. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107471. Epub 2021 Apr 2.

Functional analysis of genetic variants in the high-risk breast cancer susceptibility gene *PALB2*

Boonen RACM, Rodrigue A, Stoepker C, Wiegant WW, Vroling B, Sharma M, Rother MB, Celosse N, Vreeswijk MPG, Couch F, Simard J, Devilee P, Masson JY, van Attikum H.

Nature Communications. 2019 Nov 22;10(1):5296. doi: 10.1038/s41467-019-13194-2.

The role of SLX4 and its associated nucleases in DNA interstrand crosslink repair
Hoogenboom WS, Boonen RACM, Knipscheer P.
Nucleic Acids Research. 2019 Mar 18;47(5):2377-2388. doi: 10.1093/nar/gky1276.

Recruitment and positioning determine the specific role of XPFERCC1 in ICL repair
Klein Douwel D, Hoogenboom WS, Boonen RA, Knipscheer P.
The EMBO Journal. 2017 Jul 14;36(14):2034-2046. doi: 10.15252/embj.201695223. Epub 2017 Mar 14.

A PALB2-interacting domain in RNF168 couples homologous recombination to DNA break-induced chromatin ubiquitylation
Luijsterburg MS, Typas D, Caron MC, Wiegant WW, van den Heuvel D, Boonen RA, Couturier AM, Mullenders LH, Masson JY, van Attikum H.
eLife. 2017 Feb 27;6:e20922. doi: 10.7554/eLife.20922.

Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo
Wu JW, Hussaini SA, Bastille IM, Rodriguez GA, Mrejeru A, Rilett K, Sanders DW, Cook C, Fu H, Boonen RA, Herman M, Nahmani E, Emrani S, Figueroa YH, Diamond MI, Clelland CL, Wray S, Duff KE.
Nature Neuroscience. 2016 Aug;19(8):1085-92. doi: 10.1038/nn.4328. Epub 2016 Jun 20.

Functional analysis of missense variants in the putative breast cancer susceptibility gene *XRCC2*
Hilbers FS, Luijsterburg MS, Wiegant WW, Meijers CM, Völker-Albert M, Boonen RA, van Asperen CJ, Devilee P, van Attikum H.
Human Mutation. 2016 Sep;37(9):914-25. doi: 10.1002/humu.23019. Epub 2016 Jun 17.

XPF-ERCC1 acts in unhooking DNA interstrand crosslinks in cooperation with FANCD2 and FANCP/SLX4
Boonen RA*, Klein Douwel D*, Long DT, Szypowska AA, Räschle M, Walter JC, Knipscheer P.
Molecular Cell. 2014 May 8;54(3):460-71. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.015. Epub 2014 Apr 10.
**Shared first authorship*

Regulation of slow and fast muscle myofibrillogenesis by Wnt/beta-catenin and myostatin signaling

Tee JM, van Rooijen C, Boonen R, Zivkovic D.

PLOS ONE. 2009 Jun 11;4(6):e5880. doi: 10.1371/journal.pone.0005880.

Wnt signaling in Alzheimer's disease: Up or down, that is the question

Boonen RA, van Tijn P, Zivkovic D.

Ageing Research Reviews. 2009 Apr;8(2):71-82. doi: 10.1016/j.arr.2008.11.003. Epub 2008 Dec 3. Review

DANKWOORD

While doing a PhD was at times overwhelming, it was mostly an unforgettable experience that involved the support of many people. Here I would like to express my gratitude to all of you.

Te beginnen met mijn supervisors en collega's.

Haico, ik ben blij dat ik zoveel heb mogen leren van jouw begeleiding en adviezen, die hebben geleid tot een aantal mooie publicaties en prachtige ervaringen. Ik wil je graag bedanken voor de fijne samenwerking en de ontwikkelingen die ik in jouw lab heb mogen doormaken.

Mijn copromotoren Peter Devilee en Maaike Vreeswijk, Ik wil jullie graag bedanken voor jullie enorme betrokkenheid bij alle projecten waar ik aan heb mogen werken. Ik ben ontzettend dankbaar dat ik van jullie beide zoveel heb mogen leren op het gebied van klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Ook mijn voorgaande werkgevers Dana Zivkovic en Puck Knipscheer wil ik graag bedanken voor het vertrouwen dat jullie altijd in mij hebben gehad en de steun die ik van jullie beide heb gekregen. Zonder jullie had ik nooit een PhD traject aan kunnen gaan.

This thesis would not have reached its final form without the help of many current and former lab members. Sabine, Wouter, Magda, Chantal, Milan, Nandi and Aarzo. I greatly appreciate all of your contributions to this work, as well as the pleasant collaboration with all of you. Especially Sabine and Wouter, whose contributions to this work were massive.

Jenny, I want to thank you for all the great conversations and for simply being a great friend and colleague. I hope I will see more of you in times to come.

Bert, bedankt voor je luisterend oor. Het was ontzettend fijn dat ik met jou altijd werk gerelateerde en persoonlijke ervaringen kon delen.

Romy and Veronica, thank you for all the laughs during the more recent times. Romy, I will dearly miss our conversations about photography, as well as working together with you in the VUS field. I will always consider you a great friend.

Also, thanks to all current or former members of the 'van Attikum lab', Anton, Kees, Fenna, Sophie, Jolanthe, Leonie, Amandine, Pierre, Sylvie, Martijn, Madelon, Mireille, for all your incredible support.

Joost, I greatly appreciate all your advice regarding the mESC system and techniques such as CRISPR/Cas, which was of course invaluable to this thesis.

I want to thank everyone from the Human Genetics department, especially Nuria for the great and pleasant working environment.

Dan nu mijn dierbare vrienden.

Bart en Bram, het blijft fijn dat ik met jullie te alle tijden alles zou kunnen bespreken. Ik wil jullie beide bedanken voor alle steun in de afgelopen jaren en ik hoop dat ik jullie altijd mijn vrienden mag noemen.

Iedereen die ik binnen MAB heb mogen leren kennen; Oscar, Niek Joanknecht, Sjoerd, Salam, Maarten, Niek Sonneveld, Frank, Mathieu, Wilbert, Rodi, Fedor, Wouter, Thomas, Jelmer, Ischa, Gerson en Ouren. Ik wil jullie allemaal ontzettend bedanken voor jullie vriendschap en alle onvergetelijk momenten. Deze hebben altijd veel voor me betekend en ervoor gezorgd dat ik alle zorgen even opzij kon zetten.

Tot slot mijn lieve familie.

Kim, ik weet dat ik je veel te weinig heb gezien de afgelopen jaren en ik hoop dat daar (met deze mijlpaal achter de rug) snel verandering in gaat komen. Ook al laat ik het niet altijd merken, weet dat je ontzettend veel voor mij betekent.

Mam, om redenen die ik hier niet zal noemen ben jij uitgegroeid tot een ontzettend sterk persoon. Ik kan alleen maar hopen dat daarvan een beetje is overgedragen op mij. Door jou steun wist ik in ieder geval altijd mijn rug recht te houden in lastige tijden.

Pap, je bent een prachtmens en ik zal altijd tegen je op kijken. Vandaar ook deze quote; “Every father should remember that one day his son will follow his example, not his advice” (Charles F. Kettering).

Joke en Frans, ik ben blij dat ik jullie mijn schoonouders mag noemen en dank jullie graag voor alle steun die wij (Tamara en ik) de afgelopen jaren van jullie hebben gekregen. Salam en Amanda, een erg speciale dankbaarheid gaat uit naar jullie. Zonder jullie had ik namelijk mijn vrouw niet gekend en had ik dit proefschrift niet met liefde kunnen opdragen aan mijn dierbare kinderen Isabella en Odin.

Lieve Tamara en mama van Isabella en Odin. Wat ben ik toch blij dat ik jou mijn vrouw mag noemen. We hebben geen makkelijke start gehad samen, maar zonder die ervaring had ik me misschien nooit gerealiseerd hoeveel jij me waard bent. Daar zijn geen woorden voor. Zelfs met de vermoeidheid van twee jonge kinderen, geniet ik nog elke dag van jou. Ik draag dit boekje dan wel op aan Isabella en Odin, maar zonder jou had ik hier niet gestaan met zoveel rijkdom om me heen.