

VU Research Portal

Triage of HPV-positive women by methylation marker analysis

de Strooper, L.M.A.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Strooper, L. M. A. (2016). *Triage of HPV-positive women by methylation marker analysis*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

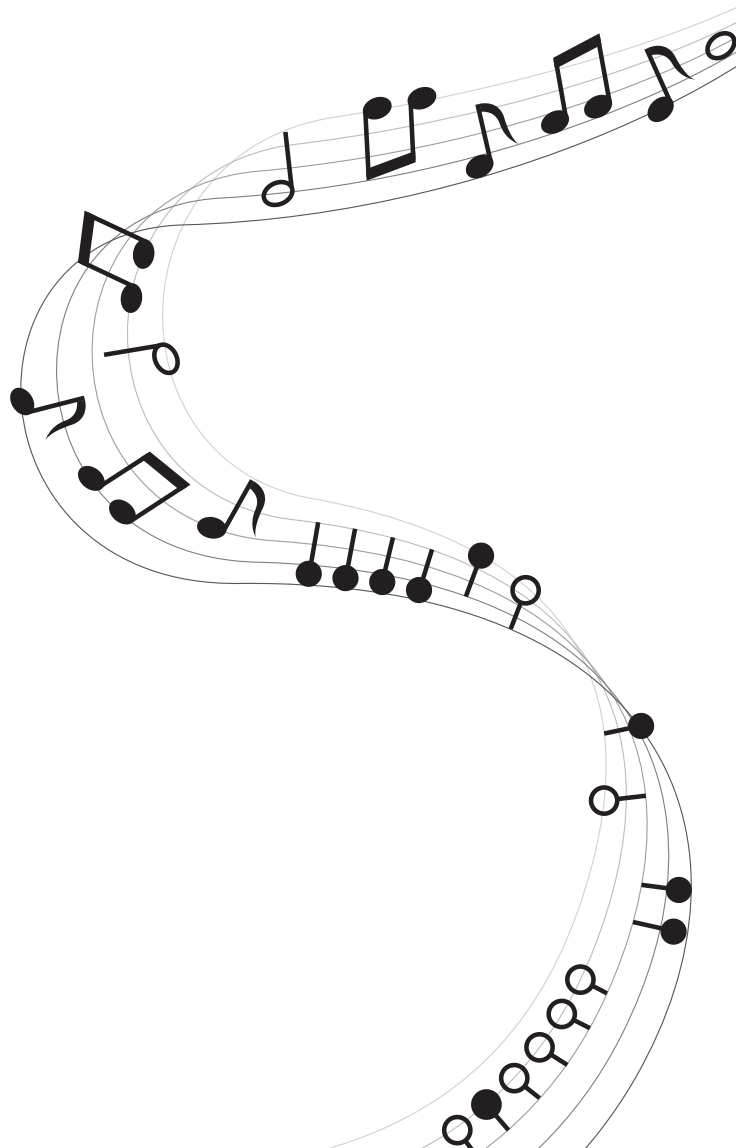
Chapter 10

Dankwoord

Curriculum vitae

Publication list

From the author



Dankwoord

Er was eens...

een moment waarop ik dacht: “Ik heb zin in wat anders, ik vertrek naar Amsterdam!” Dit speelde zich af, inmiddels 7 jaar geleden, na het afronden van mijn bachelor Biomedische Wetenschappen in Antwerpen. Gedreven door het CSI-virus ging ik de masteropleiding Forensic Science volgen aan de UvA. Na wat tegengestribbel van mijn lieve ouders, familie en vrienden (Zoude da nu echt wel doen? Kan dat dan niet in België? Moet ge nu echt naar Amsterdam?), begon ik aan een nieuw avontuur in mijn leven. En van het één kwam het ander. Een interessante stage bij het NFI over DNA methylering om eeneiige tweelingen van elkaar te onderscheiden, leidde uiteindelijk naar mijn promotieplek bij het VUmc. En nu sta ik hier, 5 jaar en 5 verhuizingen later, superfier dat het me is gelukt! Het was een weg vol professionele en persoonlijke uitdagingen, die niet mogelijk was geweest zonder de hulp, inzet en steun van velen. Ik wil hen dan ook graag in dit hoofdstuk bedanken.

Allereerst mijn beide promotoren prof. dr. Peter Snijders en prof. dr. Chris Meijer. Beste Peter, al vanaf mijn sollicitatiegesprek voelde ik me meteen welkom in de onderzoeksgroep. Ik bewonder het enthousiasme waarmee je het onderzoek aanpakt, en wil je bedanken voor de heldere blik op het onderzoek. Je was altijd bereikbaar voor een goed gesprek of overleg, waarbij de nodige humor niet ontbrak. Speciaal voor jou op mijn feest: een flesje Baco, dan gaan we samen proosten op dit mooie resultaat. Beste Chris, hartelijk dank voor je enthousiasme en inzet om samen een prachtig promotieboekje neer te zetten dat een mooi voorbeeld is geworden van hoe interessant translationeel onderzoek kan zijn! Bedankt voor alle goede klinische discussies en kritische commentaren op mijn manuscripten! Het is erg fijn dat ik de kans heb gekregen met de “Goeroe” van dit vakgebied te mogen samenwerken.

Daarnaast mijn beide co-promotoren dr. Daniëlle Heideman en dr. Renske Steenberg. Beste Daniëlle, heel veel dank voor alle tijd en hulp die je in mijn onderzoek hebt gestoken. Ik heb veel bewondering voor jouw doorzettingsvermogen en je inzet om tot 's avonds laat mijn manuscripten na te kijken. Bedankt voor de persoonlijke benadering die ik op sommige momenten erg nodig had en om me de kans te geven om dit interessante onderzoek als Post-Doc verder te zetten! Beste Renske, hoewel jij niet mijn dagelijkse begeleider was, was er altijd wel even tijd om langs te lopen als ik ergens tegenaan liep. Ik heb veel waardering over de manier waarop jij werk en familie kan combineren, chapeau! Dank ook voor de momenten waarop ik even mijn hart kon luchten, en de nodige duwtjes in de rug als ik ze nodig had. Daarnaast natuurlijk bedankt voor je bijdrage aan het mooie onderzoek en de leuke tijd in Londen!

De leden van de leescommissie: prof. dr. van Kemenade, prof. dr. Kenter, prof. dr. Van Crieking, prof. dr. Brakenhoff, dr. Quint en dr. Wisman wil ik bedanken voor het lezen van mijn proefschrift en het plaatsnemen in de commissie om tijdens mijn verdediging van gedachten te wisselen. Ik kijk uit naar een interessante discussie.

Dan volgen de post-docs op de gang. Bart, heel erg bedankt dat je er altijd was om al mijn vragen te beantwoorden en de morele steun van tijd tot tijd! Door jou ben ik wegwijs gemaakt in de wondere wereld van de biostatistiek en "R". Bedankt voor je tijd en alle gezellige momenten tijdens de vele borrels en uitjes. Saskia, jij ook bedankt voor de morele support. Jullie kamer was soms een veilig toevluchtsoord. Veel succes met het vervolgonderzoek naar de microRNAtjes!

Daarnaast wil ik ook alle co-auteurs van de artikelen bedanken, zonder jullie had ik niet dit resultaat bereikt! In het bijzonder Hans Berkhof. Wat heb ik veel aan jou te danken als biostatisticus! Regelmatig kwamen we in zeer interessante discussies terecht, waarbij jij vaak een andere kijk op het onderzoek had dan wij als moleculair biologen. Dit leidde echter tot sterke statistische onderbouwingen die onmisbaar waren in dit onderzoek. Uitvoerig bespraken we ook het gebruik van methylering als primaire screeningstool, iets wat volgens mij een belangrijke rol zou kunnen spelen in de toekomst! Bedankt voor de prettige discussies!

Dan wil ik even de twee analisten in de bloemetjes zetten die erg veel voor me bij elkaar hebben gepipetteerd, Helma en Annina. Helma, modificeren is niet je hobby, maar toch heb ik je nooit horen klagen (misschien wel een beetje via via want het leukste werk was het niet ☺). Heel erg bedankt voor alle modificaties en qMSP runs. Ik kon echt op je rekenen, dankjewel! Annina, dank voor alle inzet bij het ontwikkelen van de Self-Sample triage kit. Het feit dat je nu de job van een AIO overneemt, zegt ontzettend veel over je capaciteiten! Bedankt voor alle hulp!

Daarna komen natuurlijk al mijn collega's aan bod. Bedankt voor de interesse in het onderzoek en de vele constructieve discussies! Daarnaast voor alle gezelligheid tijdens de lunch en koffiepauzes, etentjes, labuitjes, borrels in "the basket", spelletjes, congresbezoeken etc. Eerst even mijn kamergenoten (Aangezien ik 3 keer van kamer ben verwisseld, zijn dat er wel wat!).

Te beginnen met CCA1.17. Robert, dank om mijn overbuurman te zijn, onze blikken naar elkaar waren vaak genoeg om te begrijpen wat er gebeurde! Ik heb enorm met je gelachen, ook al kreeg ik het soms hard te verduren als Belg ☺, en heb je gemist de laatste tijd! Veel succes met het afronden van je promotie, het duurt misschien wat langer, maar je komt er wel! Keep the thumbs up! Sylvia, dank voor alle interesse en goede gesprekken, geniet van de wijnavondjes, motorrijden en de kinderen (en hopelijk snel van een nieuw huis!) Leontien, altijd in de weer met celletjes! Ik zal onze koninginnenacht nooit vergeten ☺, veel plezier met je softbal carrière en hopelijk bevalt het goed daar in Engeland! Annelieke, ook jij had makkelijk AIO kunnen worden, ik denk dat Saskia heel blij met je is ☺. Geniet van Olivier en de kleine Felix! Wina, van analist naar AIO (na wat gezoeg met contracten!), dat zegt wat over je doorzettingsvermogen. Ik vond het supergezellig met je in Lissabon en hoop dat er nog veel congressen zullen volgen. Veel succes de komende 2 jaar en bedankt

dat ik bij jullie op de kamer altijd welkom was! Mariska, altijd gezellig, super sociaal (mét koffie dan ☺) en was leuk op kickboksen en capoeira! Succes met je verdere carrière! Dat brengt me bij CCA1.14. Oscar en Rinus, ik heb ontzettend met jullie gelachen, zelfs als ik daar zelf de dupe van was ☺. Bedankt voor de M&Ms en de gezelligheid. Oscar, veel succes bij het NKI, ik verwacht je ooit als professor te zien! Sander, bedankt om iedere keer weer mijn computer te fixen ☺, wederom de M&Ms en de ontzettend droge humor. Was gezellig! Sarah, ik hoop dat het je toch nog lukt te promoveren, anders veel succes in je carrière tot patholoog! Vervolgens ontvluchtte ik alle Telco's om in CCA1.28 mijn boekje af te schrijven. Denise, succes met de laatste loodjes, je bent er bijna! Florence, nog even doorbijten. Je bent een keiharde werker en ik weet zeker dat het allemaal in orde komt. Hanne, hoe staat het met je Nederlands? It was great to spend my last months with you in that room, thanks for all the peptalk and for providing us with wineglasses for an entire army ☺.

Daarnaast de oud-collega AIO's en de nieuwe AIO's. Suzanne, veel succes in Oxford en bedankt om mij in te werken als PhD! Floor, geniet van je 2 mannetjes! Jasmijn, wat word ik iedere keer blij als ik je zie. Openhartig, spontaan en altijd tijd voor een goede babbel. Je hebt een fantastische persoonlijkheid (lees als: altijd druk met vrienden, etentjes, creativiteit, yoga... Succes met de nieuwe baan!) Barbara, ik heb het super naar mijn zin gehad met je in Lissabon! Je enthousiasme is aanstekelijk! Veel succes met de miRs en de woensdagochtend meetings ☺. Iris, good luck with the PhD!

Bedankt aan alle klinische AIO's aan de overkant. Vooreerst Marjolein en Viola, bedankt voor de samenwerking aan de manuscripten! Marjolein, je stuitert van energie en je drive zal je nog ver brengen! Viola, wat heb jij een enthousiasme en humor, succes als gynaecoloog! Margot, was altijd gezellig met je. Geniet van je mannetjes en de gynaecologie! Maaïke, succes als gynaecoloog. Nicole, veel succes met de IMPROVE! Hij heeft wat voeten in de aarde gehad, maar het komt helemaal goed! Wieke, veel succes met het Zuid-Afrika project! Meiden, bedankt voor de gezelligheid in Seattle en Lissabon. Het was fijn soms frustratie te delen, jullie begrepen heel goed wat ik bedoelde ☺.

Vervolgens dank ik alle andere collega's van de MPA. Marjolein, jij bent een wandelende database, bedankt voor alle hulp in mijn sample-zoek tijdperk. Fatih en Martijn, jullie wisten altijd alle samples voor me te vinden, en het was nooit teveel om even wat sampletjes voor me mee te isoleren op de hamilton, bedankt! Dénira, ook bedankt voor de modificaties! Douwe, Divera, Debby, Marinda, Maarten, Maryam, Marije, Marta, Maaïke, Katja, Saskia: bedankt voor jullie interesse, gezelligheid en het goede werk. Rick en René, bedankt voor alle logistiek! Muriël, Sonja, Debby, Nathalie, succes bij jullie nieuwe baan! Jaap, bedankt voor al je hulp als ik weer een keertje verdwaalde in photoshop! Tine fijn dat ik je mocht begeleiden tijdens je bachelorstage, je was een topstudent!

Daarnaast zijn er nog een aantal mensen in het CCA die ik wil bedanken voor de leuke gesprekken en gezelligheid tijdens koffiepauzes, taartpauzes, borrels en retraites. Annemieke, Marianne, Evert, Wim, Anne, Sandra (bedankt voor de hulp met de isolaties en modificaties), Mark, Remond, Dirk, Eriënne, Sten, Eveline, Paul, Beatriz, Begona, Francois, Hynke, Ilary, Lisette, Jeroen, Laura, Monique, Marjolein, Pien, Sandra, Astrid, Sjoerd, Stef, Gosia, Linda, Meike, Bauke, Gerrit, Daoud, Christian, Martijn en Matías (was gezellig op retraite!). Aan allen die ondertussen naar het NKI zijn vertrokken, veel succes en hopelijk is het daar net zo gezellig als bij ons ☺.

Dan ben ik aangekomen bij mijn paranimfen Dicle en Roos. Dear Dicle, I am so glad I met you the day we arrived in Amsterdam. So much has happened since then. I love our dinners, shopping trips, dancing evenings, you name it. I feel like I can tell you anything and you always make me smile at the end of the day. It will be exciting for you as paranimf, but I am sure Roos will drag you through ☺. I am so happy that you want to be on my side on one of the most important days of my life! Roos, Ik ben echt heel blij met onze samenwerking aan de Cometh stukken! We vullen elkaar erg goed aan, en ik wil je bedanken om iedere keer weer orde te scheppen in mijn chaotische hoofd dat soms 1000 dingen tegelijk wil doen. Je bent één van de meest gestructureerde mensen die ik ken, en ik weet zeker dat jij over een paar maanden ook een fantastische verdediging neer gaat zetten! Ook jij erg bedankt dat je vandaag naast me wil staan!

Daarnaast zijn er nog vele vrienden en familie die ik moet bedanken, jullie waren altijd geïnteresseerd, ook al begrepen de meesten bijna niets van wat ik aan het doen was, bewonderenswaardig dus! Jullie hebben ervoor gezorgd dat ik ben blijven doorzetten en dit tot een goed einde heb gebracht! Teveel om allemaal op te noemen, maar een paar wil ik bijzonder bedanken.

Lieve Nick, lekker stoer, maar eigenlijk ben je echt een schat. De vele etentjes (surinaamse macaroni jammie), klimavondjes, wijnavondjes of gewoon gezellig bellen en kletsen! Je bent super ambitieus en ik durf te wedden dat ik je ooit Prof. Dr. Nick Laan mag noemen, klinkt goed toch? Je hebt een heel mooi boekje afgerond en ik ga graag naast je staan bij je verdediging! Ik hoop nog veel gezelligheid met je te kunnen delen in de toekomst. Nathalie, ondanks dat ik naar Holland verhuisde, zijn we altijd de beste vriendinnen gebleven. Succes met je eigen huis (Eindelijk!) en ik hoop dat we nog veel gezellige shopdagjes of avondjes hebben in de Mops, in Utrecht, of natuurlijk bij jou thuis! Natasja, ik ken je al sinds de kleuterschool en nog steeds kunnen we met elkaar lachen. Je bent echt een supervriendin en ik ben er zeker van dat we nog lang bij elkaar over de vloer komen. Yannina, succes met de opleiding tot oncoloog. Met jouw capaciteiten gaat dat zeker goed komen. Bedankt dat je er altijd voor me bent geweest. Lieve Dave, wereldreiziger, onze tijd als ISN coach was geweldig en de pizza en wijn avondjes zijn onvergetelijk. Snel weer naar de Thai of de Indiër?

Daarnaast alle mensen met wie ik de afgelopen jaren muziek gemaakt in de orkesten waar ik speel. Bedankt voor alle gezelligheid en de afleiding die de muziek mij bracht tijdens dit traject!

Marijke en Paul, dank voor jullie steun tijdens mijn promotietraject. Het is fijn om te weten dat ik er een paar extra ouders bij heb gekregen die voor me klaar staan ☺. Ook nogmaals heel veel dank voor alle hulp bij het verbouwen van ons huisje.

Ine, Didier, bomma en bobonne. Dankjewel voor alle interesse in wat ik allemaal in Amsterdam en Utrecht aan het doen was. Ook al zagen jullie me nog steeds als eeuwige 'student' en ben ik diegene die 'kanker gaat genezen', jullie zijn schatten en ik kan jullie voor geen geld van de wereld missen. Het feit dat ik naar Nederland verhuisde vonden jullie niet zo leuk, ik hoop dat ik dat goedmaak door zoveel mogelijk langs te komen en jullie fier te maken! Bompa en pepe, ook al zijn jullie er niet meer, het feit dat ik weet dat jullie supertrots op me waren, zal ik nooit vergeten! Yaro, kleine schat, nog heel even en dan kan je dit ook lezen. Je beseft niet hoeveel energie jij me hebt gegeven de afgelopen jaren! Je bent een fantastisch kind en ik hoop dat je nog veel bij tante Lise en nonkel Ron op bezoek komt!

Lieve mam en pap, jullie zijn altijd mijn steun en toeverlaat geweest. Ik weet dat ik niet de makkelijkste keuzes heb gemaakt, maar jullie hebben me altijd mijn gang laten gaan en me volop gesteund. Zonder jullie warmte en betrokkenheid had ik dit nooit voor elkaar gekregen en ik ben jullie daarom enorm dankbaar. Mam, jij ook nog eens ontzettend bedankt voor de lay-out van mijn boekje, het is prachtig geworden en alle credits zijn voor jou! Iedere keer als ik in België ben, voelt het weer als thuis, en dat zal nooit veranderen!

Lieve schat, lieve Ron, ik ben zo blij dat ik je 4 jaar terug alweer leerde kennen! Intussen hebben we samen echt een leventje opgebouwd, auto en een huisje gekocht (en verbouwd) en ben ik zielsgelukkig met je! Alles kan ik bij je kwijt, en je hebt me door de moeilijke periodes heen getrokken. Ik kijk ontzettend uit naar de rest van ons leventje! Ik hou van je, erg veel!

Curriculum Vitae

Lise De Strooper was born on the 5th of February 1987 in Sint-Niklaas, Belgium. She grew up in the village Melsele (Beveren-Waas), where she obtained her secondary school diploma in Latin-Sciences at the Sint-Maarten Bovenschool in 2005. After completing secondary school, she started her bachelor Biomedical Sciences at the University of Antwerp where she graduated with honors in 2008. Afterwards, Lise decided to move to Amsterdam to start her master in Forensic Science at the University of Amsterdam. During this study, she did a internship at the R&D Department of the Dutch Forensic Institute (NFI) in the lab of Dr. Titia Seijen under supervision of Prof. dr. Ate Kloosterman. In this project, they investigated the possibilities of DNA methylation marker analysis to discriminate homozygotic twins. In September 2010, she received her Master degree in Forensic Science with honors. In December 2010, Lise started her PhD project at the Department of Pathology, Unit of Molecular Pathology of the VU University Medical Center (VUmc) in Amsterdam under supervision of prof. dr. Chris J.L.M. Meijer and prof. dr. Peter J.F. Snijders. Results of this PhD Project are described in this thesis which is entitled: "Triage of HPV-positive women by methylation marker analysis". Currently, Lise continues her career as postdoctoral researcher at the VUmc, where she further investigates the possibilities for secondary prevention of cervical cancer.

List of Publications

Snellenberg S, **De Strooper LMA**, Hesselink AT, Meijer CJLM, Snijders PJF, Heideman DAM, Steenbergen RDM. Development of a multiplex methylation-specific PCR as candidate triage test for women with an HPV-positive cervical scrape. *BMC Cancer* 2012, 12:551.

De Strooper LMA, Hesselink AT, Berkhof J, Meijer CJLM, Snijders PJF, Steenbergen RDM, Heideman DAM. Combined *CADM1/MAL* methylation and cytology testing for colposcopy triage of high-risk HPV-positive women. *CEBP* 2014, 23(9):1933-7.

De Strooper LMA, van Zummeren M, Steenbergen RDM, Bleeker MCG, Hesselink AT, Wisman GBA, Snijders PJF, Heideman DAM, Meijer CJLM. *CADM1*, *MAL* and *miR124-2* methylation analysis in cervical scrapes to detect cervical and endometrial cancer. *JCP* 2014, 67(12):1067-71.

De Strooper LMA, Meijer CJLM, Berkhof J, Hesselink AT, Snijders PJF, Steenbergen RDM, Heideman DAM. Methylation analysis of the *FAM19A4* gene in cervical scrapes is highly efficient in detecting cervical carcinomas and advanced CIN2/3 lesions. *CaPR* 2014, 7(12):1251-7.

Luttmer R, **De Strooper LMA**, Berkhof J, Snijders PJF, Dijkstra MG, Uijterwaal MH, Steenbergen RDM, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Helmerhorst TJM, Verheijen RHM, ter Harmsel WA, van Baal WM, Graziosi GCM, Quint WGV, Heideman DAM, Meijer CJLM. Comparing the performance of *FAM19A4* methylation analysis, cytology and HPV16/18 genotyping for the detection of cervical (pre)cancer in high-risk HPV-positive women of a gynecologic outpatient population (COMETH study). *Int J Cancer*. 2015 Aug 28. doi: 10.1002/ijc.29824.

De Strooper LMA, Verhoef VMJ, Berkhof J, Hesselink AT, HME de Bruin, van Kemenade FJ, Bosgraaf RP, Bekkers RLM, Massuger LFAG, Melchers WJG, Steenbergen RDM, Snijders PJF, Meijer CJLM, Heideman DAM. Validation of a DNA methylation test for both lavage- and brush-based self-samples to detect cervical (pre)cancer in HPV-positive women. *Submitted for publication*.

From the author

Victor Hugo once quoted: *“Music expresses that which cannot be put into words and that which cannot remain silent”*. Ever since I was young, I have been passionate about music. Making music allows me to express my feelings and makes me forget, just for a short while, the continuous thoughts going on in my mind. Entering the field of DNA and DNA methylation, I started to notice the close resemblance between music and DNA. First I became aware that the black ‘lollipop’ symbol for DNA methylation looked a lot like musical notes. However, there was more to it than just visualization. Just as a melody can consist of 7 different musical notes, DNA consist of 4 different nucleotides: Adenine (A), Thymine (T), Guanine (G) and Cytosine (C), represented by the different colored bars on the back of my thesis cover. Just as a particular order of musical notes results in a melody, the order of the four DNA nucleotides, A, T, G and C, encodes for specific amino-acids that together will form a protein. Changes in a musical note can make the melody sound out of tune, just as mutations, changes in nucleotides, can result in a wrong amino-acid that may influence the structure and function of the protein. Not only changes in the note itself, but also the rythm strongly influences the melody. Similarly, the addition of a methylgroup to a C nucleotide preceding a G nucleotide (CpG), will not influence the structure of the protein, yet it will determine the amount of protein that will be formed. So just as a musician will express a melody differently, depending on the rhythm and length of the notes, a protein will be expressed differently, depending on the presence of DNA methylation on CpGs. Due to this strong resemblance, I decided to implement music in my thesis cover as a metaphor for DNA and DNA methylation. In this thesis, we evaluated methylation analysis of several genes as triage test for HPV-positive women. We have shown that methylation marker analysis can be of great importance to discriminate HPV-positive women at high-risk of cervical cancer. With this thesis, we have written a new chorus in cervical cancer research that might form the basis for a new melody in the future cervical cancer screening programme.