

University of Groningen

## Inflammation and remodelling in experimental models of COPD - Mechanisms and therapeutic perspectives

Pera, Tonio

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Pera, T. (2011). *Inflammation and remodelling in experimental models of COPD - Mechanisms and therapeutic perspectives*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### 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.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

**Dankwoord**

Dit is het moment om even terug te blikken, want in zo veel tijd is ook heel veel gebeurd. Ik zou hierbij een aantal mensen willen bedanken voor hun directe of indirecte bijdrage aan dit proefschrift.

Ten eerste mijn promotores, Prof. dr. Herman Meurs and Prof. dr. Hans Zaagsma.

Herman, jij was mijn primaire begeleider tijdens dit project en zonder jouw inzet was het allemaal niet mogelijk geweest. Aan jouw legendarische oog voor detail en jouw enthousiasme heb ik heel veel gehad. Onze besprekingen riepen altijd nieuwe vragen op waardoor ik steeds weer richting kreeg om verder te zoeken. Jouw kritische revisie van manuscripten heeft mijn schrijfvaardigheid aangescherpt en heeft er ook voor gezorgd dat mijn kennis van de materie snel groeide. Een nieuwe onderzoekslijn starten en een nieuw diermodel ontwikkelen is niet niks. Daarom ben ik jou zeer dankbaar voor het vertrouwen en de vrijheid die ik heb gekregen heb om aan dit project zelf invulling te geven. Dit was heel motiverend en was uiteindelijk een beslissende factor in mijn keuze om na mijn promotie in de wetenschap door te gaan. In het begin zei jij al: “wij gaan gelijk de diepte in”, en dat hebben wij zeker gedaan. Ik heb ontzettend veel van jou geleerd! Naast het werk op de afdeling hebben wij ons op congressen en borrels goed vermaakt en ook dat heb ik altijd gewaardeerd. Herman, bedankt!

Beste Hans, jij hebt significant bijgedragen aan de discussies tijdens dit project en ook heb jij de nodige puntjes op de i gezet met manuscripten. Jij bent altijd bereid om jouw encyclopedische kennis van receptorfarmacologie, die blijft verbazen, met de jongere generaties te delen. Jouw deur stond altijd open voor vragen en gaf jij vaak gevraagd en ongevraagd advies over de beste manier om dingen aan te pakken. Toen ik tweedejaars student farmacie was, heb jij als docent mij geïntroduceerd aan de wereld van farmacologie. Mede door jouw enthousiasme heb ik besloten om eerst mijn onderzoeksproject en later mijn promotieonderzoek bij de vakgroep Moleculaire Farmacologie te doen. Hans, bedankt!

Natuurlijk wil ik ook graag mijn copromotor Dr. Reinoud Gosens bedanken. Dr. Gosens, beste Reinoud, het is eindelijk zover! Na jouw terugkomst uit Canada kwam er meer vaart in mijn project; dat had alles te maken met jouw praktische en theoretische expertise en jouw enthousiasme. Ik kon met jou altijd even snel overleggen, en binnen vijf minuten kon jij voor elke uitdaging een aanpak

bedenken. Tijdens onze discussies richtte jij je op de kansen en oplossingen waardoor ik gefocust verder kon. Onze discussies hebben wij natuurlijk ook voortgezet tijdens de vrijdagmiddagssessies. Daar ging het voornamelijk over wetenschap en niet zozeer over werk, ook al zag niet iedereen het verschil daartussen was. Op een gegeven moment waren wij als enige twee op deze sessies overgebleven; de harde kern waar ze bij De Pintelier elke vrijdag op konden rekenen. Uiteraard hebben wij onze reputatie als doorzetters ook verdiend. Tijdens de ATS congressen hebben we ook steeds tijd gemaakt om uitgebreid met onze *buddies* te discussiëren over de laatste ontwikkelingen, tot in de late uren. Wij hebben ons goed vermaakt! Jouw bijdrage aan de totstandkoming van dit proefschrift is ontzettend groot geweest. Jij hebt mij enorm veel geholpen in deze periode en zonder jouw betrokkenheid was het allemaal veel lastiger geweest. Reinoud, mijn dank is groot!

Uiteraard wil ik ook de leden van de leescommissie, Prof. dr. G.G. Brusselle Prof. dr. P.S. Hiemstra en Prof. dr. E.F.M. Wouters bedanken voor de tijd die ze hebben genomen om mijn proefschrift te beoordelen.

Annet, jij was mijn partner tijdens het ontwikkelen van ons caviamodel. Wij hebben samen veel uren op de PDU doorgebracht met onze lieve cavia's. Gelukkig kon jij mijn gevoel voor humor altijd waarderen, waardoor deze samenwerking ontzettend soepel verliep. Jij was ook van onschatbare waarde voor de hyperreactiviteitsmetingen en lavages, die helaas niet het proefschrift hebben gehaald, maar toch van groot belang waren voor het opstarten van het COPD-model. Bedankt voor al jouw inspanningen en succes met jouw opleiding en verdere carrière.

Dr. Harm Maarsingh: Beste Haarmsingh, jij en ik hebben ook goed samengewerkt tijdens mijn onderzoek. Onze samenwerking heeft onder andere geleid tot hoofdstuk 7 van dit proefschrift. Na al deze jaren is de rol van arginase eindelijk in een model voor COPD aangetoond. Harm, bedankt voor de goede samenwerking en de leuke gesprekken. Wij hebben het wel vaker gehad over de functionele bijdrage en de activiteit van verschillende pathologische factoren; voor arginase hebben wij gelukkig een remmer, met de andere moeten wij helaas vooralsnog leren leven. Succes met de voortzetting van jouw onderzoek!

Dr. Ad Nelemans: Beste Ad, ook jou wil ik graag bedanken voor jouw bijdrage aan de ontwikkeling van mij als jonge wetenschapper. Als student heb ik heel veel aan jouw begeleiding gehad. Jouw enthousiasme en de bereidheid om nieuwe ideeën uit te proberen hebben ervoor gezorgd dat ik als student al eigen

experimenten mocht bedenken. Juist in die tijd is het mij duidelijk geworden dat het wetenschappelijk onderzoek iets voor mij was. Ook hebben wij samen een leuk project over TRP-kanalen in de luchtwegen geschreven; helaas hebben wij daarvoor geen financiering gekregen, anders had dit proefschrift er heel anders uitgezien. Ad, bedankt, en succes met jouw nieuwe baan bij het Opleidingsinstituut Levenswetenschappen!

Dr. Dedmer Schaafsma: Beste Dedmer, ook jij hebt mij enige tijd begeleid tijdens mijn masterproject. Maar waar het tussen ons vooral goed klikte waren de vrijdagmiddagssessies. Jij hebt mij kennis laten maken met deze geweldige MF traditie, die als alternatieve opvoeding voor jonge wetenschappers dient. Deze opvoeding was dan ook van grote waarde op de ATS congressen, waar wetenschap tot diep in de nacht wordt bedreven. Dit heeft ons een goede reputatie opgeleverd in bepaalde wetenschappelijke kringen. Jouw passie voor de wetenschap heeft ook bijgedragen aan mijn overtuiging dat dit de juiste afdeling voor mij was. Dedmer, bedankt!

Prof. dr. Martina Schmidt: Beste MarTina, bedankt voor de scherpe discussies, door deze interacties met jou heb ik ook veel geleerd, vooral over controle-experimenten en het belang van goed overdragen van protocollen. Ook op congressen, borrels en in de auto was het altijd heel gezellig.

Sara (Dr. Roscioni), you were a great roomy! I'm glad you survived sharing the office with me, and after all these years I'm sure that all you remember are the good times. Sorry if I drove you crazy with the music. Remember the cool stuff we did in the beginning; the dinners, Friday afternoon drinks (where is my bike?) and the movies?! I loved your tiramisu and the pasta carbonara. Yes, those were the days! We should have kept it up longer, but I guess at some stage there's just too little time to do everything. It really was fun while it lasted. I wish you lots of luck, and I'm sure you will make the best of it.

Bart Dekkers, Dr. Dekkers! Jij hebt mij met de allereerste experimenten voor dit proefschrift geholpen. Natuurlijk waren wij ook congress-roomies. Op de BCN, NVF en ATS meetings hebben wij meerdere malen een kamer (en een enkele keer een bed) gedeeld. Wij konden goed met elkaar opschieten, en jij en ik op een kamer stond garant voor een leuke tijd en veel imitaties van enkele (niet nader te noemen) bekenden. Wij hebben ons tijdens congressen altijd erg goed vermaakt; San Diego staat mij nog goed bij, met de Old Town Trolley, Balboa Park en natuurlijk de zwaardvis en de oesters. Goede tijden! Op de vrijdagmiddagssessies was je vroeger ook vaak aanwezig, de laatste tijd wat minder. Maar je kunt ook

niet alles hebben. Aangezien jij de matrix expert bent hoef ik het jou waarschijnlijk niet te vertellen, maar.....*there is no spoon*. Succes met alles!

Loes, ontzettend bedankt dat jij mijn paranimf wilt zijn. Ik heb jou tijdens jouw bachelorproject (C&O) leren kennen. Toen hebben de studenten lootjes getrokken om te bepalen wie aan mijn project zou mogen werken; jij en Marieke zijn het geworden. Maar eigenlijk heb ik het winnende lot getrokken omdat ik twee goede studentes mocht begeleiden, die bruikbare resultaten hebben behaald. Uiteindelijk ben jij na jouw masteronderzoek ook aio geworden op de afdeling. Bij jou is het ACh onderzoek in goede handen. Gelukkig ben jij ook op de borrels vaak aanwezig, want de traditie moet voortgezet worden. Succes!

Marieke Smit: Beste Marieke, in de eindfase van mijn onderzoek heb jij ook een bijdrage geleverd aan dit proefschrift, vooral op het gebied van histochemie en morfometrie. Bedankt voor jouw hulp tijdens deze drukke periode.

Natuurlijk wil ik alle ook alle (ex)collega's van de Basiseenheid Moleculaire Farmacologie bedanken. Anita, Anouk, Carolina, Christa, Efi, Hoeke, Jacques, Janneke, Kuldeep, Mark, Saeed, Sophie, Tjitske en Wilfred. Bedankt voor alle gezelligheid, interesse en hulp tijdens deze spannende fase. Kuldeep, just remember the advice I gave you and you'll be fine. Saeed, it was a lot of fun having you over. Your cooking is unique. Wili, heb je nog paaseitjes?

Ik wil graag ook al mijn masterstudenten bedanken voor hun geweldige inzet en grote bijdrage die zij aan dit proefschrift hebben geleverd:

Dries Lesterhuis: jaargenoot, masterstudent, paranimf. Toen jij bij de afdeling kwam om bij mij jouw masteronderzoek te verrichten, had ik weinig verwachtingen. Maar jij had bewust gekozen voor deze nieuwe onderzoekslijn, en jij bleek een hele gemotiveerde en zeer capabele student te zijn. Jij werkte snel en nauwkeurig waardoor jij vrij snel mooie resultaten hebt verkregen. Jij hebt dan ook een grote bijdrage geleverd aan Hoofdstuk 2 van dit proefschrift. Wat mij nog meer vrij snel duidelijk werd, was dat wij het op persoonlijk vlak ook heel goed met elkaar konden vinden. Dat heeft natuurlijk ook geresulteerd in een heel gezellige periode op het lab, en daarbuiten. De regelmatige vrijdagmiddagssessies en de proeverijen staan mij nog goed bij. Wij hebben ons goed vermaakt! Jij hebt natuurlijk ook enorm geholpen met het inwerken van nieuwe studenten; met jouw praktische vaardigheden was jij prima in staat om ze de ins en outs van experimenteren bij te brengen. Ik denk dat voor ons beiden meer uit deze samenwerking is gekomen dan wij van tevoren hadden verwacht. Ten slotte wil

ik je ook bedanken voor het optreden als mijn paranimf. Laten wij hopen dat dit ook een leuke vrijdagmiddagsessie wordt.

Marieke van der Vegt: Beste Marieke, ook jij hebt een grote bijdrage geleverd, met name aan Hoofdstuk 4. De experimenten wilden niet altijd lukken, maar aan jouw inzet en praktische vaardigheid lag het niet. Als bachelorstudent viel jij al op als een goede kandidaat voor een masterproject. Ook buiten het lab was jij heel actief, maar dan op het gebied van sport. Door al jouw inspanningen en prestaties op het gebied van zwemmen en triathlon heb jij inmiddels de status van een topsportster gekregen. Het is enorm hard werken maar jij weet de topsport goed te combineren met je studie. Jij hebt mij ook een beetje geïnspireerd om te gaan zwemmen en weer te beginnen met hardlopen; daarvoor ben ik je ontzettend dankbaar. Vanwege jouw sportverplichtingen was jij niet zo vaak aanwezig bij de vrijdagmiddagsessies, maar die paar keer dat jij er wel bij was...was het heel gezellig. Bedankt voor al jouw inzet en alle leuke momenten in de koffiekamer. Succes met alles!

Joana Valadas: Hey Jo, how's life? You came over as a Pharmacy student from Portugal because you wanted to get some experience in performing scientific research. I am really glad, and very lucky you came to our lab. You were a very hardworking student and your efforts resulted in a significant contribution to the characterisation of our new model of COPD, as can be seen in Chapter 5. You had a great attitude and you quickly became a very valued member of the lab. We also spent a lot of time together outside the lab, you organised quite a few dinners and parties at your place and you attended our Friday afternoon meetings regularly. The period during which you were here was a very special one; the right people met at the right time and it was a lot of fun. Thank you for all your hard work and the good times. Good luck with everything!

Claudia Atmaj: Beste Claudia, jij heb heel hard gewerkt op het lab en zelfs toen er geen studiepunten meer te verdienen waren wou jij doorgaan om dat ene, laatste proefje te doen. Dat heeft uiteraard geresulteerd in een aanzienlijke bijdrage aan Hoofdstuk 4. Ook met jou was het altijd heel leuk om in de pauze even bij te kletsen. Weet je nog wat ik tegen jou zei? Je moet vaker koffie gaan drinken! Ik hoop dat je mijn advies ter harte hebt genomen. Ik wens jou heel veel succes met je studie en de periode daarna. Maak er iets leuks van!

Riham Sami: Halaw Riham, jij bent coauteur op twee hoofdstukken (2 en 3) van dit proefschrift. Dat gaat natuurlijk niet vanzelf, ook al lijkt het bij jou soms wel zo. Jij was gemotiveerd, efficiënt en onafhankelijk, en jouw resultaten waren

altijd van topkwaliteit! Altijd in voor een grap en nooit in een slechte bui. Ook met jou kon ik het dus heel goed vinden. Succes met je toekomst, wat je ook gaat doen!

Ook mijn bachelorstudenten Willeke en Sjoerd wil ik bedanken voor hun inzet en de gezelligheid.

Daarnaast ook nog een eervolle vermelding, uiteraard vooral voor een bijdrage aan de leuke sfeer op de afdeling. Robert, Wouter, Wolter en Alwin: leuk dat jullie er waren. Robert en Wouter, ook buiten het lab hebben wij veel leuke dingen gedaan, en dat moeten we blijven doen.

John Leusink, jij bent de handigste farmaceut die ik ken! Er is geen klus die jij niet kunt klaren. Bedankt voor al jouw hulp en succes met je bedrijf. Harry Wassebalie: waar ben jij nu? Jij bent een bijzondere jongen. Bedankt voor de goede tijden en alle gezelligheid tijdens de studie. Wij waren een goed team.

(Ex)GRIAC-leden Irene, Jan, Henk, Antoon, Dries, Eef, Anne en Corry-Anke wil ik ook bedanken voor hun hulp en de gezelligheid tijdens de GRIAC-borrels en congressen. Afdeling Farmacokinetiek, Toxicologie en Targeting wil ik bedanken voor de behulpzaamheid en de afdeling Farmaceutische Technologie voor de gezelligheid.

Ook wil ik graag het campusstore, CDP en de instrumentmakerij hartelijk bedanken voor hun medewerking. De afdeling thoraxchirurgie ben ik dankbaar voor het leveren van humaan luchtwegweefsel. Ten slotte wil ik de Graduate School for Behavioral and Cognitive Neurosciences (BCN) en de Nederlandse Stichting voor Farmacologische Wetenschappen (NSFW) bedanken voor hun financiële ondersteuning voor mijn deelname aan congressen.

Rudmer, Remi, Michiel, Oscar, Jaap, Xi-en, Rinze en Duco: jullie zijn de beste dudes die een dude zich kan wensen. Wij hebben met elkaar getraind maar ook vooral buiten de dojo hebben wij vele leuke momenten gekend. Het waren bijzondere tijden! Woorden schieten tekort. Borrels, feesten, verhuizingen...zoveel goede herinneringen. Rudmer, jij en ik hebben elkaar door de jaren heen goed leren kennen. Woorden waren overbodig, een blik was genoeg. Gesprekken voeren in uitsluitend film-quotes hebben wij tot kunst verheven. Ik mis de etentjes en de crime-night, maar als deze drukte achter de rug is wil ik dat weer opstarten. Michiel, jouw kookkunsten, inzet bij de verhuizing en gevoel voor humor zijn moeilijk te overtreffen. Remi, een grote jongen in een klein lichaam.

Desondanks, de grootste macho uit dit gezelschap, en de scherpste tong! Oscar, dat kopje koffie gaat er echt nog komen! Als ik de variabelen in deze formule zo bekijk, dan ligt het niet zozeer aan de “d”, maar meer aan de “t”. Ik wil alle leden van GSBV De Mattekloppers, en de trainers Jan en Pier, bedanken voor een geweldige tijd die ik bij deze vereniging heb gehad.

Alle leden van de karatevereniging Kondo wil ik ook bedanken voor de zware trainingen en de gezelligheid. Deze club is uniek; individuele sport wordt hier met een teamgeest beoefend. Eddie, Kees en Frans: ik vind het fantastisch hoe jullie zich al die jaren, naast werk- en familieplichtingen, voor de club hebben ingezet. Patrick, ook bedankt voor al jouw inzet en de vele tips, en vooral voor de extra trainingen op zondagochtend.

Prof. dr. Hoarau; Galice, it really was a great experience living in that old house with you. We lived in a terrible place, yet I only have good memories of it. Weird, isn't it? We certainly did have fun! All the crazy adventures: the mice in your kitchen, the vomit in the toilet (as well as other stuff), the once-a-year dishwashing expedition, strange neighbours, your homemade “chocolate”, the French music, the arthouse films, the old Mazda and the moving out (nearly broke the windows on the house and almost decapitated a passer-by). Yes, those were definitely good times! I hope you and Hin are doing well in Norway. You certainly know how to have fun and I'm sure that no matter where you are, you will enjoy life to the fullest.

En nu wil ik graag familie Mitrović bedanken. Darko, ik heb jou als de allereerste persoon op de allereerste introductiedag van de studie farmacie ontmoet. Toen bleek dat wij uit hetzelfde regio afkomstig waren. Dat kon geen toeval zijn! Jouw familie heeft zo ontzettend veel voor mij gedaan; ik had geen kamer in Groningen en jij bood mij aan om bij jullie te komen logeren. Jullie hebben mij als volwaardig lid in jullie familie opgenomen en ik heb in Siddeburen ook een hele leuke tijd gehad. Dit zal ik nooit vergeten. Beba, Mijo, Igor en Darko, ik wil jullie hartelijk bedanken voor jullie vriendschap en gastvrijheid. Darko, succes met je opleiding tot ziekenhuisapotheker; met jouw instelling en motivatie gaat dat helemaal goed komen. Veel geluk met jouw meiden.

Ook familie Doubrovski wil ik bedanken voor de vele goede herinneringen, vakanties en uitjes, BBQ's, verjaardagen, nieuwjaarsvieringen en nog veel meer. Leonid, Lilia, Zjenja en Anna en natuurlijk ook Yury Mikhajlovitch, Ida, Yury Matvejevitch en Anastasia; ik wil jullie hartelijk bedanken voor al die mooie jaren. Britt en Damir ook bedankt voor jullie interesse en de gezelligheid.



## Dankwoord

---

Natuurlijk wil ik ook mijn ouders en mijn broertje bedanken. Dragi Mama i Tata, nakon svih ovih godina, napokon je školi kraj. Puno Vam hvala za to što ste me uputili u pravom smjeru i što ste mi pružili prilike i mogućnosti da postignem nešto u životu. Uvijek ste bili odlučni i sposobni donositi prave odluke; time ste mi puno pomogli. Hvala za sve podrške i savjete. Victore, za tebe škola tek počinje. Prvo učenje, a onda sve ostalo. Vrijeme brzo prolazi; nemoj ga gubiti nego ga dobro iskoristi!

Ten slotte wil ik mijn vriendin Olga bedanken:

Dear Olga, after all these years, how does one give thanks for everything? You were always there for me and I knew I could count on you for anything. It really has been a great journey and I look forward to all our adventures still to come. I know of only one phrase which captures some of the essence of what our life is all about: "We may not have it all together, but together we have it all!" Love, t

Tonio  
Groningen, juni 2011