

University of Groningen

## The role of accelerated ageing in aberrant lung tissue repair and remodelling in COPD

Woldhuis, Roy

DOI:  
[10.33612/diss.155044507](https://doi.org/10.33612/diss.155044507)

**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:*  
2021

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

*Citation for published version (APA):*  
Woldhuis, R. (2021). *The role of accelerated ageing in aberrant lung tissue repair and remodelling in COPD*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.  
<https://doi.org/10.33612/diss.155044507>

### 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.

# **APPENDIX 1**

**Acknowledgements / dankwoord**

Iets meer dan 4 jaar geleden ben ik in het avontuur van mijn 2+2 PhD project gestapt. De eerste 2 jaar in Groningen en de laatste 2 jaar als extra avontuur in Sydney, Australië. In het begin dacht ik 2 jaar klinkt heel ver weg en 4 jaar zelfs nog verder. Maar nu zijn deze jaren alweer voorbijgevoegen en heb ik naast het harde werken ook geprobeerd om er zoveel mogelijk van te genieten. Nu is het tijd om deze 4 jaar rond te maken met dit proefschrift. In deze 4 jaar heb ik natuurlijk veel te danken aan alle mensen die mij hebben begeleid, geholpen, ondersteund en/of bijgestaan.

As first I would like to thank my promotors who helped me with everything and made it possible to develop myself to the researcher I am now. About 4,5 years ago I heard that a PhD project was available at the department of Pathology and Medical Biology at the UMCG. I contacted Corry-Anke and Irene about the project and told them I was keen on doing the project as I did an internship at this department during my HBO. However, without knowing that it was a 2+2 project with the last 2 years in Sydney, Australia. After hearing this, I was directly interested, but without realizing the big changes it included. However, I have no regrets at all and I am really happy with the experience of living overseas in such a beautiful country as Australia. So, I would like to start with the people that made all this possible and that supported and helped me the whole way long, my promotors **Dr. Corry-Anke Brandsma, Prof. Irene Heijink, Prof. Wim Timens and Prof. Brian Oliver.**

Ten eerste mijn eerste promotor en dagelijkse supervisor; **Corry-Anke**, vanaf begin af aan kon ik altijd bij je terecht. Als ik vragen had of advies nodig was, hoe klein ook, stond de deur bijna altijd open en kreeg ik snel antwoord van jou. Als supervisor probeerde je er altijd voor te zorgen dat alles soepel liep en geregeld was, en daarbij vooral denkend aan de dingen die niet als eerste voor de hand liggen. Vooral de praktische zaken waar ik zelf nog niet aan had gedacht, zoals introducties in technieken, beschikbaarheid van mensen waarvan ik hulp nodig was en andere formaliteiten. Qua planning ben jij een expert en daar heb ik veel van kunnen leren. Ondanks jouw drukke schema kreeg ik bij alles wat ik opstuurde voor feedback een reactie van jou binnen een paar dagen en soms zelfs dezelfde dag. Vooral de laatste maanden heeft dit er enorm aan bijgedragen dat ik mijn proefschrift kon indienen binnen de termijn van 4 jaar. Zonder jou was dit zeker niet gelukt, dank daarvoor. Daarnaast zorgde je er altijd voor dat de prioriteiten op de juiste aspecten lagen en kan je goed duidelijk maken op welke manier alles zo gestroomlijnd mogelijk loopt. Wat betreft onderzoeksideeën zaten we vaak op 1 lijn en was al jouw input zeer waardevol en ik denk dat ik al jouw feedback direct kon toepassen. Toen je in November 2019 bij ons langskwam in Sydney voor een congres vertelde je mij over de mogelijkheid van een Postdoc positie als jij de Aspasia beurs toegewezen kreeg. Ik ben dan ook erg blij dat dit uiteindelijk is gelukt en dat ik nu bij jou als Postdoc aan de slag kan. Deze zekerheid heeft me zeer goed gedaan en dit heeft de terugkeer van Australië naar Nederland erg soepel gemaakt. Nu kunnen we al onze onderzoeksideeën uitvoeren, nou ja zoveel mogelijk dan. Ik wil je heel

erg bedanken voor alle support en begeleiding tijdens mijn volledige PhD traject en voor het vertrouwen voor de komende jaren.

**Irene**, jij bent bijna altijd aanwezig geweest tijdens al mijn wekelijkse en maandelijks gesprekken en je kwam altijd met waardevolle suggesties. Jouw blik over hoe alles in de cellen te werk gaat of eventueel zou werken en wat dit dan betekent heeft mij gefascineerd. Jij kan binnen en paar seconden helemaal inzoomen op de moleculaire werking in cellen en bepaalde pathways om dan weer volledig uit te zoomen wat dit dan betekent voor de cel, het weefsel en uiteindelijk de patiënt. Hiermee heb je mij geleerd om het overzicht te houden maar ook te realiseren om te kijken naar het complete proces in de cellen en niet naar één bepaalde marker. Helaas viel het project met geconditioneerd medium van met rook behandelde epitheelcellen tegen. Hierdoor heeft jouw kennis hiervan en ervaring hiermee niet direct geresulteerd in een hoofdstuk. Echter heb jij een grote bijdrage kunnen leveren aan alle hoofdstukken. Jouw feedback was erg nuttig aangezien je soms met een ander oog naar de resultaten keek dan de rest. Daarnaast werden mijn hoofdstukken beter te begrijpen door jouw duidelijke en complete manier van schrijven. Ik ben je daarom erg dankbaar voor al jouw input tijdens mijn PhD en in mijn proefschrift.

**Wim**, jouw kennis over longen en natuurlijk de pathologie daarvan is ongelooflijk. Elke bespreking die we hadden heb ik hierover wel iets geleerd van jou. De manier dat jij de biologie en de pathologie in de longen kan uitleggen is vaak zo duidelijk dat bijna iedereen en zelfs een leek dit zou kunnen begrijpen. De bijdrage die je hiermee aan mijn project hebt geleverd is daarom enorm. Daarnaast was ik vaak weinig introductie nodig om te vertellen waar we stonden in de projecten. Na een paar zinnen wist je precies wat we ook alweer gedaan hadden en waarom en daardoor kon je direct bijdragen aan de discussie. Deze bijdragen waren altijd erg waardevol. Ondanks jouw enorme kennis liet je veel ruimte om mijn eigen ideeën in te brengen en zorg je ervoor om niet terughoudend te zijn in het stellen van vragen. Daarnaast kan jij ook uitstekend prioriteiten aangeven en daarmee bijdragen aan een logische planning. Ook was je altijd in voor een praatje voor of na de gesprekken als de tijd dit toe liet. Heel erg bedankt voor jouw bijdrage aan mijn project en dit proefschrift.

Finally, **Brian**. I will start with the day I first met you. We were at the ERS congress in Paris and we arranged a meeting to discuss the ongoing projects, which resulted in some useful input. But, after that first meeting, you invited me for a breakfast at McDonald's where we had some great conversations, not about science but about life. I think this partly tells how easy-going you are. However, only partly, as I realized after spending the last 2 years of my PhD at your lab. At least twice a week, but sometimes every day you came by our office just for a chat, and again not about science most of the times. Frequently, you had some good tips for places to visit in Sydney. However, when I needed some help or input for my project, your door was always open, literally. And when sending a manuscript for feedback most of the times you provided it within 24 hours, which surprised me every

time. You also gave me a lot of freedom to develop my own ideas and to give direction to my own projects, with always very useful suggestions. Therefore, you are a great supervisor that supports the independence and the development as a scientist. In addition, you always approached every comment or suggestion from the positive side. Even after a rejection or major revisions, you remained positive and ensured me that it would get accepted in the end, and it did. All of this contributed to the great experience I have had in your lab. I would like to thank you very much for this and thanks for all your contributions to my thesis.

Vervolgens wil ik graag **Dr. Maaïke de Vries** en **Dr. Maarten van den Berge** bedanken voor al hun bijdrages gedurende de besprekingen en aan dit proefschrift.

**Maaïke**, jij bent begonnen met het project over veroudering in COPD en hebt daarmee al een goede basis gelegd voor mijn PhD project. Gedurende mijn project ben je altijd nauw betrokken geweest bij het project met je aanwezigheid en bijdrage bij de wekelijkse en maandelijkse besprekingen. Tijdens deze besprekingen heb je altijd een kritische blik gehad op de experimenten en een grote bijdrage geleverd aan al mijn hoofdstukken. Met jouw recente lab ervaring en jouw ervaring bij de epidemiologie kon ik bij jou terecht voor zowel praktische vragen over experimenten als voor alle vragen over statistiek. Ik ben je hier erg dankbaar voor. Ook voor alle vragen als startende PhD student kon ik bij jou als inmiddels ervaren Postdoc terecht. Afgelopen maart bij het congres in Estoril vertelde je dat je zwanger was en dus het laatste deel van mijn project met verlof was en inmiddels ben je bevallen van een mooie dochter, nogmaals gefeliciteerd. Ondanks je verlof heb je tot het laatste moment tijd gemaakt om feedback te geven op mijn manuscripten. Ik wil je heel graag bedanken voor alle hulp en al jouw bijdrages bij alle hoofdstukken van mijn proefschrift.

**Maarten**, jouw klinische blik als longarts op mijn project heeft veel bijgedragen aan het vasthouden van de focus en voor het translationeel houden van de onderzoeken. Vooral in het begin had ik er soms moeite mee om het brede perspectief te houden en ging ik al snel diep in op de experimenten. Gedurende de maandelijkse besprekingen hielp je mij hiervan bewust te worden en om te realiseren waarvoor we onze onderzoeken allemaal doen; de patiënten. En in ons geval de ernstige COPD-patiënten. Vaak kreeg ik dan ook de vraag; maar wat betekent dit nou voor de patiënt? Mede hierdoor zorgde jij er ook voor dat het translationele aspect van onze onderzoeken niet verloren ging. Ook met jouw feedback op de manuscripten heb jij een groot aandeel gehad in de hoofdstukken van dit proefschrift. Je probeerde er altijd voor te zorgen dat de boodschappen van onze stukken en de conclusies van de resultaten zo helder mogelijk over gebracht werden. Bedankt hiervoor. Recentelijk hebben we wat ideeën besproken voor vervolgstudies en hierbij is het mooi om te zien hoe enthousiast je kan worden van interessante onderzoeksideeën en ook hoe je andere mensen hiervoor enthousiast kan maken. Hopelijk leidt dit tot mooie onderzoeken

in de toekomst. Heel erg bedankt voor jouw klinische blik en grote bijdrage aan de hoofdstukken van dit proefschrift.

Vervolgens wil ik graag mijn paranimfen bedanken, **Mirjam Roffel** en **Wierd Kooistra**.

**Mirjam**, jou ken ik al sinds de HBO en onze paden zijn elkaar telkens blijven kruisen. Tijdens onze HBO-stages in het UMCG hielden we contact en gingen we vaak met een groepje lunchen. Na de HBO hebben we met een groepje de pre-master gedaan om toelating te krijgen voor de master biomedische wetenschappen. Dit was een spannende periode, aangezien we maar 1 herkansing per tentamen kregen en uiteindelijk bleef dan ook maar de helft over. Toen we uiteindelijk alleen nog de afsluitende bachelor scriptie moesten schrijven zaten we vaak met z'n drieën, met Martin, in het CMB en konden we onze ervaringen delen onder het genot van een kop koffie. Daarna zijn we niet tegelijk de master begonnen, omdat jij voor de zij-instroom voor geneeskunde ging. Uiteindelijk vonden we toevallig allebei een PhD project bij dezelfde afdeling. Hierdoor konden we veel ervaringen delen en elkaar helpen met bijvoorbeeld presentaties en technische problemen delen. Ook zijn we vaak naar dezelfde congressen geweest, zoals de longdagen, de NRS long cursus en de ERS in Parijs. Dit was altijd erg gezellig. In Sydney hebben we regelmatig contact gehouden en zijn jullie met z'n tweeën bij ons op bezoek geweest in Sydney. Toen zijn we een paar keer uit eten geweest. Ook dit was toen erg gezellig. Ik wil je graag bedanken voor de goede ervaringen en de gezellige tijd tijdens onze PhD. Ik vind het daarom erg leuk dat jij mij bij zal staan als mijn paranimf tijdens mijn verdediging.

**Wierd**, jij was zo'n beetje mijn vraagbaak in het lab. Bij alle vragen die ik over het lab of experimenten had kon ik bij jou terecht. Jouw kennis over de isolatie van long fibroblasten en de lab technieken zoals de PCR heeft erg bijgedragen aan de experimenten van mijn proefschrift. Ik wil je bedanken voor het inwerken voor de celkweek en de PCR. Van jou heb ik alle do's en don'ts geleerd die komen kijken bij PCR; van RNA isolatie tot kwantificatie van de genexpressie. Ook was je altijd erg betrokken bij mijn project en was je benieuwd naar wat ik deed, waarom en wat het resultaat was. Dit maakt jou een goed betrokken en nauwkeurige onderzoeks-analist. Naast het werk kon ik ook altijd even bij je langs voor een praatje over bijvoorbeeld de nieuwste series of tips welke serie ik absoluut nog moet gaan kijken. Dit zorgt ervoor dat het werken met jou op het lab altijd gezellig is. Daarom kijk ik uit naar de samenwerkingen de aankomende tijd tijdens mijn Postdoc en is het goed om te weten dat ik dan weer voor al mijn vragen bij jou terecht kan. Ik vind het dan ook leuk dat jij mijn paranimf wil zijn tijdens mijn verdediging, dank daarvoor.

Next, I would like to thank my (former) office mates at the UMCG, **Dr. Jennie Ong, Dr. Hataitip Tasena, Khosbayar Lkhagvadorj, Dr. Zhijun Zeng, Dr. Karolin Meyer and Roderick de Hilster**. I had a great time sharing the office with you guys with a lot of great help, silently

hard-working hours, and good conversations. I really enjoyed the couple of dinners we had as an office and the conferences we joined together, like the longdagen in Ermelo.

Ten eerste wil ik **Jennie** bedanken voor al jouw hulp bij het opstarten van mijn PhD. Met alle vragen die komen bij een startende PhD student kon ik altijd bij jou terecht. Jij hebt me veel geholpen bij het opstarten van mijn experimenten en vooral het onder de knie krijgen van de primaire celweek. Daarbij hebben we samen het protocol voor de collageen contractie assay geoptimaliseerd, wat een lang maar erg leerzaam proces was. Helaas hebben we deze techniek allebei niet gebruikt in de hoofdstukken in ons proefschrift, maar de optimalisatie was een goede ervaring op zich en wie weet zijn we het nog nodig in de toekomst. In hoofdstuk 3 hebben we onze projecten samengevoegd en daar is uiteindelijk een mooie publicatie uitgekomen, wat mijn eerste als (gedeeld) eerste auteur was. Na vele analyses en vele discussies is het uiteindelijk gelukt om dit manuscript mooi op te schrijven en te publiceren. Omdat dit mijn eerste ervaring met publiceren was, ben ik je erg dankbaar voor het werk dat jij hierin hebt gestopt. Helaas kon ik niet bij jouw promotie zijn, maar ik vind het knap dat jij ondanks de onderbreking door je zwangerschapsverlof en de extra tijd die naar je dochter gaat alsnog een heel mooi proefschrift hebt verdedigd. Ook heb ik bewondering voor de grote stap die je hebt gezet door een Postdoc in Peking te doen. Veel succes met de voortzetting daarvan en nogmaals bedankt voor alles.

**Hataitip**, I would like to thank you for the good times in the office. You were always smiling and brought positive energy into the office. Although your hard work in the lab and office, you always encouraged us to join the lunch in the restaurant for a good break. When we needed to arrange somethings, for example, a dinner, you were always the first to take the initiative. Also, you were always happy to help with any issue I had. I remember the good experiences we had with learning to work with Prism GraphPad where we often discussed and shared the graphs we could make and the features we could use. Thank you for all your help. Unfortunately, I also could not join your defense, but you finished your PhD with a great thesis! Good luck with your future career in Singapore.

**Khosbayar**, we started our PhD's around the same time, and it is good to see that you are pumping out some publications at the moment and getting close to finish. I have got great respect for the big step you have made to come from Mongolia with your whole family. Although there were a lot of things you needed to arrange, you were always present and willing to help with anything. Especially for feedback on posters or figures, you were always happy to help and give some useful suggestions. It was also great to have some chats about sports, like the Winter Olympics in 2018. Thank you for the good times and good luck finishing your PhD.

**Zhijun**, I think you are really an easy office mate. Whenever I had any question you promptly were willing to answer it. We had some good fun during some dinners or drinks we had with the office. It was great to see that you always were willing to join a beer. It was

great to hear you were able to defend your thesis within 4 years. I want to wish you good luck in the future.

**Roderick**, ondanks dat je pas 1-2 maanden voor ik naar Sydney vertrok bij ons op de kamer kwam, bracht je veel gezelligheid mee. Je was altijd in voor een praatje. Tijdens mijn Postdoc de aankomende tijd delen we weer een kamer en dus zullen er vast nog vele goede gesprekken volgen. Succes met het afronden van jouw PhD.

I also need a big thank you to my office mates at the Woolcock Institute in Sydney, **Jack Bozier, Dr. Razia Zakarya, Dr. Sandra Rutting, Karosham Diren Reddy and Andra Tsang**. Thank you all for the good times and all your help.

**Jack**, firstly I would like to thank you for all your tips, support, and advice about living in Sydney and Australia. I could always ask you for any advice for any rental-related stuff, but also for advice on what places to visit in and around Sydney. You were always very interested in any trips we had on our minds or were planning and to give advice on where to go and where not to go. We had some great conversations about everything, including sports, pubs, beer, and other important things in life. During the ATS international conference in Dallas, Texas we had a good time and some great nights out. Although Dallas is not the most beautiful place we have been to, which is unfair compared to places in Australia anyway, but we made sure that we enjoyed ourselves. The small office drinking sessions on Friday afternoon, especially during corona, were always good fun and good for trying some new craft beers. I also need a big thank you for all the work we did together. We cooperated a lot on our shared manuscript (chapter 7), which needed a lot of optimization and lots of trial and error as well. I think we managed to get a nice chapter that hopefully will get published sooner or later, so thank you for your massive contribution to that one. You also had a big contribution to chapter 6 with helping on experimental work and sharing your thoughts on this project. We always found a good balance in talking about science and talking about other things in life. Thank you very much for all your help, support and input and good luck finishing your PhD.

**Raz**, we shared the office for a bit more than a year and had a great time. We have had some great time especially during drinks after work or after congresses. It was always fun to see how easy you could make contact and how easy you could enjoy yourself. I will never forget the last Christmas party where we had lots of fun and a great laugh. It was also great to see you again on my farewell drinks. In the lab, you were really helpful in setting up cell culture and PCR. Also, when I had any question, I could reach out to you and you would promptly help me out. You were a great support in the lab and outside the lab. Thank you very much for everything.

**Sandra**, my fellow dutchy. Sometimes it was good to share some thoughts about living in Sydney and about the differences to The Netherlands. It was easy to have some conversations in Dutch as well, but most of the times we continued in English, just for



convenience. You were a huge help during my early days in Sydney. You helped and advised me with a lot of stuff that we needed to arrange before coming to Sydney and after arrival as well. You were always in for a chat or some drinks after work. And most of the times you were the person to push everyone for some after-work drinks, no “uitstelgedrag”. We only shared the office for a couple of months, but still had some good time and also after you left the lab you sometimes hopped by for a quick chat. Thank you for all your help.

**Diren**, you just finished your honours when I joined the group and then you continued as a PhD student. You also joined our office, but after you finished most of your work at UTS you were in there more regularly. However, during those last couple of months, we got to know each other quite quickly. You were always very interested in what was going on in the lab, but also outside the lab. Even during busy times, you were always willing to help out or to answer any question. During my farewell drinks, we stayed till the end and after everyone left, we had some great chats till late. Thank you for the good times and your support. Good luck finishing your PhD project, I am sure you will write an amazing thesis.

**Andra**, you were the last to join the office before I left. You seemed always happy and were always smiling, which brought some positive energy in the office. It was a pleasure to share the office with you. I want to wish you good luck with your PhD and make the best out of it.

Next, I would like to thank the rest of the lung pathology group at the UMCG, **Marjan Reinders-Luinge, Anja Bakker, Dr. Machteld Hylkema, Prof. Janette Burgess, Prof. Barbro Melgert, Dr. Laura Florez-Sampedro, Dr. Annienke van der Veen, Gwenda Vasse and Dandan Wu**, for all your useful input on my presentations at the meetings.

**Marjan**, jou wil ik heel erg bedanken voor alle vragen en hulp over en bij de kleuringen op longweefsel, ELISA's en andere hulp op het lab. Nadat ik mijn celkweek afgerond had hebben we samen de ELISA's op de supernatanten gedaan waarin we uiteindelijk zo'n 10-12 platen hebben gerund. Tijdens deze ELISA's was het altijd een gezellige boel op het lab met serieuze gesprekken maar ook met allerlei minder serieuze gesprekken. Nadat ik naar Sydney ben vertrokken heb jij deze supernatanten nog opgestuurd naar Olink in Zweden voor de proteomics analyses wat uiteindelijk heeft geresulteerd in een publicatie in Thorax (hoofdstuk 5). Daarnaast heb je ook een bijdrage geleverd aan de revisies voor hoofdstuk 4 met kleuringen voor p16, p21 en decorine op longweefsel en de analyses daarvan. Nogmaals heel erg bedankt voor al jouw hulp hierbij en voor alle hulp op het lab. Ik kijk er naar uit om weer samen met je te werken tijdens mijn Postdoc.

**Anja**, samen met Marjan heb jij de kleuringen op longweefsel voor de revisies voor hoofdstuk 4 opgepakt en snel geanalyseerd tijdens de corona lockdown. Ook heb jij het Western Blot protocol voor p16 en p21 opgezet en geoptimaliseerd en hiermee bevestigd dat p21 eiwit verhoogd is na senescence inductie met Paraquat. Verder heb je nog een start

gemaakt met de opzet van het sorteren van senescente cellen wat je door corona helaas niet hebt af kunnen maken. Bedankt voor jouw bijdrage aan mijn project en dit proefschrift.

Daarnaast wil ik ook de bachelor studenten pathofysiologie bedanken die hebben bijgedragen aan het opzetten en optimaliseren van verschillende experimenten; **Loes Woelders, Roy Feenstra, Channah Bellink, Immeke Fokkema, Emma Smeenge** en **Alice Schultinga**.

I would also want to thank the rest of the Respiratory Cellular and Molecular Biology group at the Woolcock Institute in Sydney, including **Dr. Dikaia Xenaki, Dr. Alen Faiz, Baoming Wang, Dr. David van Reyk, Dr. Jeremy Chan, Dr. Anna Yeung, Dr. Mehra Haghi, Dr. Penny Dalla, Dr Alan Teoh, Dr. David Chapman, Dr. Varsha Komalla, Jos van Nijnatten, Senani Mudiyansele, Behjat Sheikholeslamibourghanifarahani** and **Howard Vindin**. Thank you all for all your support, help and input during my PhD in Sydney.

**Dia**, I want to thank you for all your help in the lab, especially with all cell cultures. Without your contribution, chapter 6 would not have been the chapter it is now. You took the effort to hand over fresh cells and made sure they were ready to use for experiments. When I was away for a congress or holidays you were willing to help me with keeping the cells in culture and you even splitted cells when needed. Also, for every question about experiments or lab techniques, I could come to you. When I needed to defrost cells, I even could ask a few minutes beforehand to get your permission. You always thought with me and when you had a better alternative you would help me out. You are a good consistency in the lab and well experienced with primary cell cultures. You were always interested in how I was doing, and also how my wife was doing, so you were a great support as well. Thank you very much for everything.

**Alen**, you are the only one that actually worked in the same groups for the whole 4 years. Just before I went to Sydney you went from Groningen to Sydney to start your own research group. We did not collaborate much directly, but you were always very supportive and had great input on all my presentations in Groningen and Sydney. You also had great advice for career-related things, like abstract submissions, prizes, and fellowships. Thank you for all your help and support during my PhD.

**Baoming**, you had especially a big contribution to chapter 7 where you analysed cellular senescence in the E-cigarette exposed mouse model. When Jack and I asked you to do this analysis, you were directly keen on helping out. After the right PCR primers arrived you performed the PCR and did the analyses incredibly fast. Especially considering that you were finishing your PhD as well. Thank you very much for your prompt help and your contribution to my thesis.

Next, I would like to thank the assessment committee for taking the time to read and review my thesis, **Prof. Silke Meiners, Prof. Phil Hansbro, Prof. Reinoud Gosens and Prof. Huib Kerstjens**. Thank you and of course also a big thank you for the approval of my thesis.

Dan wil ik graag alle co-auteurs van de publicatie van Jennie en mij in hoofdstuk 3 bedanken, **Dr. Joost Kluiver, Prof. Anke van den Berg, Dr. Ilse Boudewijn, Dr. Klaas Kok, Martijn Terpstra, Prof. Victor Guryev en Dr. Corneel Vermeulen**. Joost en Anke bedankt voor jullie hulp bij de extra analyses en discussies over de miRNA en de predicted targets. Dankzij jullie heb ik in korte tijd veel geleerd over miRNAs. **Ilse**, jou wil ik vooral bedanken voor de hulp bij het leren van de GSEA-analyses.

Next, I would like to thank the rest of the pathology department, including **Dr. Lydia Visser, Dr. Mathilde de Jong, Myra Langendonk, Peijia Jiang and Prof. Jan-Luuk Hillebrands**. **Mathilde en Myra**, bedankt voor de gezelligheid en hulp bij de Western Blots.

Ook alle overige analisten, **Bea Rutgers, Jasper Koerts, Marian Bulthuis, Monique Lodewijk, Tineke van der Sluis, Mirjam Mastik, Lorian Slagter en Debora de Jong**, en het secretariaat, **Annet Bouman – van der Jagt, Ellen Kuipers en Janine Boxem** wil ik bedanken voor al hun hulp in welke vorm dan ook.

Next, I would like to thank all members of the EXPIRE group from the Medical Biology, including **Dennis Kruk, Virinchi Kuchibhotla, Dr. Simon Daan Pouwels, Kirsten Muizer, Qing Chen, Marlies Ketelaar, Marijn Berg, Dr. Martijn Nawijn, and Dr. Laura Hesse**, I would like to thank you all for the good times and all your input on my presentations during the meetings and any help on the lab.

**Dennis**, bedankt voor de goede gesprekken in de primaire celweek en de gezelligheid bij de congressen waar wij beide naar toe zijn geweest. Ook was het altijd gezellig om op vrijdagmiddag even een biertje na het werk te doen om het werk en de stress even te vergeten. Ik hoop dat je snel de motivatie vindt om jouw PhD af te ronden en te verdedigen, succes.

**Virinchi**, I would like to thank you for your help and support on the EXPIRE lab. You were always available for a good chat. I will never forget the amount of chilli powder you put on your food at the NRS lung course. It was great to meet you again in Sydney and to share some thoughts about living in Australia. Good luck with wrapping up your thesis.

**Daan**, jij bedankt voor je hulp bij de dsDNA assay, alle goede adviezen als ervaren PhD en inmiddels Postdoc en voor de gezelligheid tijdens de congressen.

**Kirsten**, het was leuk om met jou samen te werken op het gebied van cellulaire senescentie en bedankt voor de gezelligheid, vooral bij de ERS in Parijs.

Ook wil ik graag alle analisten van EXPIRE bedankt voor alle hulp, zoals **Harold de Bruin** voor de hulp bij de FACS, **Jacobien Noordhoek** voor jouw expertise over celweek,

**Djoke van Gosliga** voor de hulp bij 16-HBE cellen, **Marnix Jonker** voor de hulp bij de ECIS, en **Sharon Brouwer, Uilke Brouwer, Marissa Wisman** en **Theo Borghuis** voor de hulp bij welke vraag dan ook.

I also would like to thank some other people from different departments at the UMCG.

**Martin Beukema**, wij kennen elkaar al vanaf de HAVO en hebben daarna samen de HBO, pre-master en master gedaan. Daardoor hebben we altijd goed contact gehouden. Deze tijd heb ik altijd als heel gezellig ervaren. Ook was het fijn om tijdens onze studies de ervaringen te delen en goed om elkaar te helpen. Het was dan ook erg leuk dat jij en Mirjam langskwamen bij ons in Sydney om te zien waar we wonen. Het was leuk om jullie ervaringen op jullie trip in Queensland te horen na die tijd, onder het genot van een pint met craft beer in een lokale pub. Bedankt voor alle gezelligheid en succes met het afronden van je proefschrift.

I would like to thank all people from the Groningen Research Institute for Asthma and COPD (GRIAC) for their help and input on my project and the good fun during congresses, including **Prof. Martina Schmidt, Pien Goldsteen, Dr. Mariska van den Berg, Xinhui Wu, Dr. Orestes Carpaj, Dr. Judith Vonk, Prof. Marike Boezen, Dr. Diana van der Plaats** and **Prof. Gerard Koppelman**.

Verder wil ik de FACS-faciliteit bedanken waaronder **Geert Mesander** en **Theo Bijma**, voor jullie hulp bij de FACS-analyses.

I also would like to thank some people from ERIBA for their expertise and help in cellular senescence and setting up the SA- $\beta$ -gal activity staining at our lab. Thank you to **Dr. Marco Demaria, Simone Brandenburg** and **Thijmen van Vliet**.

Als laatste wil ik mijn begeleiders tijdens mijn HBO-stage en Master stages bedanken voor de leerzame projecten en eerste goede ervaringen in het biomedisch onderzoek. **Prof. Peter Heeringa, Dr. Mirjan van Timmeren, Dr. Jill Moser** en **Dr. Eliane Popa** bedankt voor jullie hulp bij mijn HBO-stage. **Eliane** bedankt voor jouw doorverwijzing naar Corry-Anke en Irene waardoor ik dit PhD project heb kunnen doen. **Dr. Wia Baron** en **Charlotte Meijer-de Jong** bedankt voor jullie hulp bij mijn eerste master stage. **Prof. Edo Vellenga, Prof. Jan-Jacob Schuringa** en **Dr. Hendrik Folkerts**, bedankt voor jullie hulp bij mijn tweede master stage. **Hendrik**, bedankt voor jouw goede begeleiding dat mij heeft klaargestoomd voor mijn PhD. Ook bedankt voor de goede referentie aan Corry-Anke.

I also want to thank the rest from the Woolcock Institute in Sydney, including **Dr. Lyn Moir, Akshay Bhumkar, Prof. Alaina Ammit, Dr. Peta Bradbury, Aylin Cidem, Patrick He, Maria Rezcallah, Dr. Trisha Al-Mazi, Dr. Larissa Gomes, Dr. Dina Silva, Emelie Land, Jesse Xu, Zara Sheikh** and **Maree Svolos**.

**Lyn**, thank you very much for your help with the induction in the lab and setting up new protocols and bringing in new chemicals. You promptly helped me out with any question or request I had, thanks.

**Akshay**, thanks for all your support and help as lab manager. You did your best to further improve the lab. With all (new) regulations in place you were always thinking about how to implement them the best for everyone to make everybody's life in the lab easier.

All the rest, thank you for all your support, help and nice conversations. Thanks to the good environment in the lab, I have had a great experience during my PhD at the Woolcock.

Als laatste wil ik mijn familie en vrienden bedanken. Normaal gesproken doe ik dit niet zo snel, maar misschien zelfs zonder het zelf te weten hebben jullie indirect ook bijgedragen aan het afronden van mijn PhD en dit proefschrift. Als eerste wil ik mijn goede vrienden uit Smilde bedanken, **Djordi, Stefan, Rene** en **Jan**. Jullie hebben altijd veel belangstelling getoond en ook in de periode in Sydney. Djordi en Stefan, jullie ken ik al vanaf de basisschool, wat best bijzonder is, en Rene en Jan jullie heb ik later leren kennen via het voetbal. Bedankt voor alle steun en gezelligheid. Samen hebben jullie ook mijn vrijgezellenfeest georganiseerd wat super geregeld en supergezellig was, verder zal ik niet in details treden. Bij een vriendengroep horen natuurlijk ook partners/vriendinnen, dus **Lisa, Sarah, Alies** en **Marieke** ook bedankt voor alle gezelligheid in de weekenden en feestjes en mogen er nog velen komen. Ook alle andere vrienden wil ik bedanken voor alle steun en gezelligheid, zoals de vrienden van voetbal, Feyenoord en Formule 1. Daarnaast wil ik de goede vrienden die we in Sydney hebben gemaakt bedanken; **Dirk** en **Stefanie, Paul** en **Juliette**, en **Johan** en **Marlou**. **Dirk** en **Stefanie**, onze isolatie vriendjes. Vanaf het eerste moment hadden we een goede klik, mede omdat we veel gemeen hebben; opgegroeid in een dorp, gestudeerd in Groningen, verhuisd naar Sydney, een lange relatie, en natuurlijk onze gedeelde hobby's; (craft) bier en sport. Met jullie hebben we van de lockdown tijd nog een heel gezellige tijd gemaakt. Samen hebben we mooie plekken gezien in en buiten Sydney. Het was dan ook fantastisch om te horen dat jullie gaan trouwen in Frankrijk en dat wij ook uitgenodigd zijn. Bedankt voor alle gezelligheid en steun tijdens onze mooie tijd in Sydney. **Paul** en **Juliette**, jullie hebben we leren kennen via Dirk en Stefanie. Ondanks dat we elkaar niet zo lang kenden hebben we nog gezellige etentjes gehad en jullie mooie zoon nog mogen ontmoeten, dankjewel. **Johan** en **Marlou**, helaas zijn jullie veel te kort in Sydney geweest door de coronacrisis, maar in korte tijd hebben we leuke dingen gedaan, zoals de party cruise en zelfs carnaval (heel klein dan) gevierd in Sydney. We zullen elkaar vast nog vaker zien nu jullie in Zwolle wonen. Bedankt.

Dan is als laatste mijn familie aan de beurt, te beginnen met mijn ouders, **Jan** en **Greetje**. Pap en Mam jullie zijn er altijd voor me geweest, ook tijdens mijn studiejaren. Het is eigenlijk overbodig om te zeggen dat zonder jullie dit proefschrift er niet was geweest,

maar toch zeg ik het. Bedankt voor alles! Het was dan ook fantastisch om jullie te kunnen laten zien waar wij woonden in Sydney en jullie de stad te laten zien. **Pap**, het was geweldig dat na al die jaren samen Formule 1 kijken, wij de openingsrace op één van de mooiste circuits, in Melbourne, mochten meemaken. Ook was het mooi dat we in Maart elkaar nog hebben kunnen zien in Portugal samen met Kor, waar ik voor een congres was. Bedankt. **Mam en Hans**, met jullie hebben we het mooiste Nieuwjaars-vuurwerk kunnen meemaken voor jullie mooie en enerverende trip richting Adelaide. Jullie beiden bedankt. **Kim**, mijn kleine zusje, samen hebben we altijd veel steun aan elkaar gehad, ook in moeilijkere tijden. Vroeger konden we goed ruzie maken, maar nu kunnen we elkaar juist goed aanvullen. Bedankt daarvoor. Dan mijn schoonouders, **Jan en Ineke**, ook jullie stonden altijd voor ons klaar en hebben ons zelfs 2x kunnen bezoeken in Sydney. Bedankt voor alles. Ook de rest van mijn families; **Woldhuis, Grit en Bodde** wil ik bedanken.

Dan als allerlaatste mijn vriendin, sinds 2,5 jaar mijn vrouw, **Marloes**. Ik ga woorden tekort hebben om jou voor alles te bedanken. Bedankt voor alles wat ervoor heeft gezorgd dat ik dit proefschrift kon maken en afronden. Vooral voor jouw onvoorwaardelijk steun en de grote stap die je samen met mij hebt gemaakt naar Sydney. Voor mij en voor dit avontuur heb je zelfs jouw baan opgezegd, maar wat hebben we ervan genoten. Geen seconde spijt. Altijd heb jij voor mij klaar gestaan, vooral de laatste drukke en gekke maanden heb ik veel steun van je gehad. Hoe mooi is het dan ook dat we met een zwangerschap terug naar Nederland zijn gekeerd. Een mooi einde van ons geweldige avontuur in Sydney. Bedankt voor alles, ik ben trots op jou.

For everyone that supported me in any other way, which I did not call by name, thank you!

**Roy Woldhuis**



# **APPENDIX 2**

## **List of publications**



## PUBLICATIONS

1. de Vries M, Faiz A, **Woldhuis RR**, Postma DS, de Jong TV, Sin DD, Bosse Y, Nickle DC, Guryev V, Timens W, van den Berge M, Brandsma CA. Lung tissue gene-expression signature for the ageing lung in COPD. *Thorax* 2017.
2. Brandsma CA, de Vries M, Costa R, **Woldhuis RR**, Konigshoff M, Timens W. Lung ageing and COPD: is there a role for ageing in abnormal tissue repair? *Eur Respir Rev* 2017;26:10.1183/16000617.0073-2017. Print 2017 Dec 31.
3. Folkerts H, Wierenga AT, van den Heuvel FA, **Woldhuis RR**, Kluit DS, Jaques J, Schuringa JJ, Vellenga E. Elevated VMP1 expression in acute myeloid leukemia amplifies autophagy and is protective against venetoclax-induced apoptosis. *Cell Death Dis* 2019;10:421-019-1648-4.
4. Ong J, **Woldhuis RR**, Boudewijn IM, van den Berg A, Kluiver J, Kok K, Terpstra MM, Guryev V, de Vries M, Vermeulen CJ, Timens W, van den Berge M, Brandsma CA. Age-related gene and miRNA expression changes in airways of healthy individuals. *Sci Rep* 2019;9:3765-019-39873-0.
5. **Woldhuis RR**, de Vries M, Timens W, van den Berge M, Demaria M, Oliver BGG, Heijink IH, Brandsma CA. Link between increased cellular senescence and extracellular matrix changes in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020.
6. **Woldhuis RR**, Heijink IH, van den Berge M, Timens W, Oliver BGG, de Vries M, Brandsma CA. COPD-derived fibroblasts secrete higher levels of senescence-associated secretory phenotype proteins. *Thorax* 2020.

---

**PUBLISHED ABSTRACTS**

1. **Woldhuis RR**, Heijink IH, van den Berge M, Timens W, Oliver B, de Vries M, Brandsma CA. Higher Secretion Levels of Senescence Associated Secretory Phenotype (SASP) Proteins by COPD-Derived Fibroblasts Compared to Control-Derived Fibroblasts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020;201:A4416.
2. Bozier JE, Xenaki D, **Woldhuis RR**, Oliver B. Combined Cigarette Smoke Extract and E-Vapour Extract Stimulation Has a Synergistic Effect on Inflammatory Mediator Production. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020;201:A7685.
3. **Woldhuis RR**, Heijink IH, van den Berge M, Timens W, Oliver B, de Vries M, Brandsma CA. COPD-derived fibroblasts secrete higher levels of senescence associated secretory phenotype (SASP) proteins. *ERJ Open Research* 2020 6: 28.
4. Kruk D, **Woldhuis RR**, Brandsma CA, Timens W, Ten Hacken NHT, Heijink IH. Late Breaking Abstract - Mesenchymal stromal cells of the lung: Can we finally tell them apart? *European Respiratory Journal* 2019 54: OA2117.
5. **Woldhuis RR**, de Vries M, Timens W, van den Berge M, Oliver B, Heijink IH, Brandsma CA. Cellular Senescence in Lung Fibroblasts from COPD Patients Is Associated with Altered Extracellular Matrix Regulation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019;199:A3763
6. **Woldhuis RR**, Ong J, Boudewijn IM, van den Berg A, Kluiver J, Kok K, Terpstra MM, Guryev V, de Vries M, Vermeulen CJ, Timens W, van den Berge M, Brandsma CA. Age-related gene and microRNA expression changes in the airways of healthy individuals. *European Respiratory Journal* 2018 52: PA4230.