

University of Groningen

Subcutaneous and sublingual allergen specific immunotherapy in experimental models for allergic asthma

Hesse, Laura

DOI:
[10.33612/diss.158737284](https://doi.org/10.33612/diss.158737284)

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):
Hesse, L. (2021). *Subcutaneous and sublingual allergen specific immunotherapy in experimental models for allergic asthma*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.158737284>

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.

Chapter 12

Addenda

List of abbreviations

Dankwoord

Publications

Curriculum Vitae



LIST OF ABBREVIATIONS

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihydroxy Vitamin D3
AA	Amino Acids
AD	Atopic dermatitis
AHR	Airway hyperresponsiveness
AIT	Allergen immunotherapy
Alum	mixture of aluminum hydroxide and magnesium hydroxide
ANOVA	Analysis of Variance
APCs	Antigen-presenting cells
AU	Arbitrary Units
AVG	Average
BAL	Broncho-alveolar lavage
BALF	Broncho-alveolar lavage fluid
BCA	Bicinchoninic acid protein assay for quantitation of total protein
Bet v1	major allergen in white birch pollen, <i>Betula pendula</i>
BMDCs	Bone marrow derived DCs
BP	Birch pollen
Bregs	Regulatory B-cells
BSA	Bovine serum albumin
C	Compliance (measured by FlexiVent in mL/ cmH ₂ O)
CC	<i>in vitro</i> Co-cultures of isolated DCs and CD4 ⁺ T cells
CRTH2	Chemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells
CCR4 and CCR8	C-C chemokine receptors
CD	Cluster of differentiation
CFSE	Carboxyl-fluorescein succinimidyl ester
CTLA4	Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4
CysLTR1	Cysteinyl leukotriene receptor 1
DCs	Dendritic cells
Der P	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (extract)
Der p1/ p2	major allergens in <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> extract
Der f	<i>Dermatophagoides farina</i>
E	Eosinophils, differentially counted on cytopspins of BALF and lung cells
ED3	Effective Dose of MCh when Resistance R reaches 3 cmH ₂ O X sec/ mL
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
EPIT	Epicutaneous immunotherapy
ESR	Ear swelling response
EST	Ear swelling test
FcεRI	High-affinity receptor for IgE on mast cells and basophils
FcεRII	CD23, Low-affinity receptor for IgE on amongst others activated B cells
FCS	Foetal calf serum
FDA	Food and Drug Administration
FOXP3	Transcription factor forkhead box P3
FITC	Fluorescein isothiocyanate
GEE	Generalized estimated equations
GITR	Glucocorticoid-induced TNFR-related proteins
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GP	Grass pollen
H2R	Histamine receptor-2
HDM	House dust mites

HRQL	Self-rated health-related quality of life
IFN- γ	Interferon- γ
IgA, IgE, IgG1, IgG2a	Immunoglobulin A, E, G1, G4, G2a
IL	Interleukin
ILC2s	Innate lymphoid cells type 2
ILIT	Intralymphatic immunotherapy
i.n.	Intranasal
i.p.	Intraperitoneal
iTregs	Inducible Tregs, like IL-10 ⁺ Tr1 cells
i.v.	Intravenous
IVC	Individually ventilated cages
kSQ	Kilo Standard Quality Units (5kSQ ~ 8 μ g allergen extract of GP protein weight)
LBIT	Local bronchial immunotherapy
LDLNs	Lung draining-lymph nodes
LN	Lymph node
LNIT	Local nasal immunotherapy
LTS	Leukotrienes
LTD4	Leukotriene D4
M	Mononuclear cells, differentially counted on cytopspins of BALF and lung cells
mAb	Monoclonal antibody
MCh	Metacholine
MHC-II	Major histocompatibility complex class II
N	Neutrophils, differentially counted on cytopspins of BALF and lung cells
NC	Negative Control group, sensitized only
nTregs	Thymic or natural CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ Tregs for tolerance to self-antigens
OIT	Oral immunotherapy
OVA	Ovalbumin
PBMC	Peripheral Blood mononuclear cells
PBS	Phosphate buffered Saline
PC	Positive control group, sensitized and challenged
PE	Phytoerythrin
PGD2	Prostaglandin D2
Phl p	<i>Phleum pratense</i>
PLA2	Phospholipase A2
PRRs	Pattern recognition receptors
R	Resistance (measured by FlexiVent, cmH ₂ O X sec/ mL)
RCT	Randomized placebo-controlled trial
RDBPC	Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial
SAINT	Synthetic, cationic lipid structures
s.c.	Subcutaneous
SCIT	Subcutaneous immunotherapy
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of the mean
Siglecs	Sialic acid binding Ig-like lectins
s.l.	Sublingual
SPT	Skin prick tests
TCR	T-cell receptor
TCS	Total combined score
Tfh	Follicular T helper cells
Tfr	Follicular regulatory T cells
TGF- β	Transforming growth factor- β

Th0	Naïve CD4 ⁺ T cells
Th1, Th17 or other	T helper 1 or 17 cells
Th2	CD4 ⁺ T helper 2 cells
TMS	Total score for medication use
TNF	Tumor necrosis factor
Tr1	Anti-inflammatory IL-10-producing Tregs
Tregs	Regulatory T cells
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
TSS	Total symptom score
VIT	Venom immunotherapy

DANKWOORD

Goh, nu ik er zo over nadenk... Ik weet nog eind november 2010 dat ik besloot om te gaan solliciteren op deze functie. Dat is inmiddels een decennium geleden en mijn sollicitatiegesprek met Antoon, Martijn en Hanneke typeerde eigenlijk toen al, hoe de afgelopen jaren zijn verlopen. De Medische Biologie van het UMCG is een goede plek om te beginnen na je Master Biomedische wetenschappen en biedt, samen met de Graduate School of Medical Sciences (GSMS), het juiste platform om je verder te ontwikkelen als onderzoeker maar ook te leren van andere taken, waaronder onderwijs, management en coördinatie.

Velen zullen denken dat dit proefschrift veel te lang op zich heeft laten wachten, en op papier is dat ook echt zo. Toch ben ik ervan overtuigd dat we allen fantastisch werk hebben verzet afgelopen 10 jaar. Dit heeft mij zodanig veel voldoening gebracht, dat ik met trots kan terugkijken op een geweldige periode in mijn leven. Natuurlijk is het soms veel werk en hebben we eigenlijk net iets teveel 'hooi op de vork', maar daar word je groot, sterk en wijs van. Het blijft toch 'het opstaan, na een val' waarin je de grootste sprongen kunt maken. Daarvoor moet je per definitie goed kunnen vallen. Met trots zou ik ook een groot aantal mensen willen bedanken, die mij, na elke 'val' weer, goed hebben leren opstaan!

Te beginnen met mijn **Doctor Everything**. De ware terrorist achter dit werk... eigenlijk zou hij gestraft moeten worden voor de nachtmerries. Daar waar hij mij ooit als ware hart van het lab bestempelde is hij **het ware Brein**. Van chaotische postdoc onderzoeker die op 1 April 2011 letterlijk zei, *'Goh, begin je nu al?! Ik heb echt geen tijd voor je... ga eerst hier maar even zitten, wie weet dat iemand je nog terugvindt vandaag'*... Naar halverwege in 2015; *'als je nog een keer op zwangerschapsverlof moet, krijg ik een hartaanval'*. Naar het einde toe: *'jeetje, komt dat 'hoofdpijndossier' weer aanlopen. Haar mails komen echt direct in mijn spamfilter terecht. Je denkt toch zeker niet dat ik al die zoi echt ga lezen.....* En ja, daar staan we dan; een decennium verder. En ik moet zeggen, van hem heb ik het allermeest geleerd, ondanks dat hij waarschijnlijk de liefste maar slechtste coach is ter wereld). Hij heeft alle struikelblokken van de academische wereld volop in zijn gezicht gekregen en is er sterker, beter en grootser uitgekomen. De wijsheid die daarmee groeit zal hem rijker maken dan eender welk onderzoeker in het noorden ooit voor elkaar heeft gekregen. En dat nog wel voor een *'import-Groninger'*. Dr. Everything was PostDoc, muizenexpert, immunoloog, dagelijks begeleider, copromotor, collega, coach, leraar, een ware big-brother en dan nu een echte promotor en (bijna) professor. **Martijn**, Bedankt!

Antoon, jij gaf me het vertrouwen in de eerste jaren en het project was volledig gebaseerd op zijn eerdere werk. Tijdens deze eerste en nogal naïeve jaren heb je me altijd goed begeleid, met veel respect en geduld. Ontzettend bedankt daarvoor! Ondanks dat een van onze laatste besprekingen, letterlijk op kraamvisite van Noa (Juni 2013) in Peize, een beetje chaotisch verliep, heb ik je input en respect altijd erg gewaardeerd! Je nieuwe leven bij GSK in Engeland gaven je een kans die je niet kon afstaan, had ik ook niet gedaan. Toch ben ik nog altijd erg trots dat je nog betrokken bleef bij dit project.

Hanneke, jouw energie en passie voor je werk zijn werkelijk ongekennd. Ontzettend bedankt voor de leuke momenten door de jaren heen. Ondanks, onze dagelijkse taken en werkzaamheden niet vaak overlappen, ben ik blij dat je mijn copromotor bent!

The **reading committee**, Prof. Reinoud Gosens, Prof. Roy Gert van Wijk and Prof. Jürgen Schwarze thank you for accepting to read and comment on my thesis.

Sponsors, thank you for your financial support in printing this thesis. Daarnaast zou ik graag het Nederlands Long Fonds bedanken voor de financiële steun van het onderzoeksproject (NAF10.060) en de Noordelijke CARA stichting (NCS) en BioBrug voor alle leuke extra projecten en experimenten die we mochten uitvoeren en allen samen hebben bijgedragen aan dit proefschrift. Tot slot, zou ik graag de thesis designer, Peter van der Sijde, willen bedanken voor zijn excellente bijdrage aan de totstandkoming van dit boek.

Janette en Irene, de andere leiders van Lab EXPIRE, thank you for all patience and collaborations in the past and future! Janette, you joining our lab came as a surprise to me but your expertise, positivity, everlasting kindness and patience are truly a treasure for the team and the medical biology! Irene, we kennen elkaar al vanaf begin April 2011 en zelfs toen al had je altijd een fantastische inzet; hard werken loont! Ik heb altijd erg veel respect gehad voor je vechtlust en intrinsieke motivatie voor de wetenschap.

De oude garde collega's van **Lab Allergologie en longziekten** (LIAL), alle lieve, behulpzame, respectvolle mensen! Jacobien, Harold, Uilke, Renee, Lisette, Marco, Janneke, Theo & Theo, Susan, Judith, Simone, Wierd, en natuurlijk Sharon! Wat hadden we toch een geweldige tijd op het lab! En er was ook altijd wel wat leuks te doen! En nog steeds trouwens... Velen van jullie zijn een andere weg ingeslagen, maar ik zou jullie allemaal willen bedanken voor een toptijd. **Jacobien en Harold**, dank voor de oneindige ondersteuning op het lab! **Renee en Lisette**, de muizenmeisjes! Die goede oude tijd ;) wat hebben we een hoop muizen in handen gehad. Ontzettend bedankt voor de gezelligheid! **Uilke**, de PCDH1-man, door de jaren heen ontzettend leuke collega en veel gezellige sectiedagen; dank!

Maar ook natuurlijk alle PhD studenten op ons lab en eraan verbonden: Hadi en Soheila, Dries, Roland, Jan, Eef, Henk, Dennie, Maaïke, Sijranke, Néomie, Grissel, Agnieska, en Ahmad. Daarna Alen, Emmanuel, Laura, Haitatip, Jiang, Dennis, Marlies, Mirjam, Virinchi, Roy, en Orestes (veel eigenlijk he)... Allen ontzettend bedankt voor jullie collegialiteit en inzet! Everyone, Thank you for all support and fun times! **Sijranke**, wat lijkt die goede oude tijd toch al lang geleden hè?! Bedankt voor al je hulp bij het opstarten van het proefdierwerk! **Maaïke**, je bent een topper, een super collega, een geweldige mama, en een onmisbare aanwinst voor de wetenschap en het UMCG! **Alen & Emmanuel**, thank you for all the good times in the office and I wish you all the best in Australia and Canada! **Orestes**, elke keer dat ik je zie, begint direct de zon te schijnen! Je energie is erg aanstekelijk en het UMCG en de longziekten mogen hopen dat je terugkomt en dan ook echt in Groningen blijft.

Daan, *my brother-in-science and paranymp*. Je bent altijd al de betere onderzoek-helft geweest en het UMCG mag blij zijn met een onderzoeker zoals jij! Jaren lang hebben we met veel plezier een kantoor gedeeld en zelfs toen we naar het Triade gebouw gingen, waren we onafscheidelijk. Ik weet precies wat ik aan je heb en je bent echt een geweldige collega, vriend en natuurlijk papa! Bedankt voor alle steun en vertrouwen! Mogen we het samen maar langer volhouden dan het Triade gebouw kan blijven staan ;). Wat de toekomst ons ook zal brengen, het bureau naast me reserveer ik voor jou.

Natuurlijk ook de huidige lichting **EXPIRE collega's: Djoke en Marnix**, zo'n beetje mam en pap van het lab geworden! Jullie tomeloze inzet en jarenlange samenwerking zijn echt excellent! Voor beiden groot respect en klasse! Dank voor alle drukke dagen en ondersteuning door de jaren heen! **Djoke**, jij laat me dagelijks zien dat er nog steeds mensen zijn die weten wat hard werken eigenlijk inhoudt. Eentje met de goede opvoeding en de juiste instelling (die goede oude stempel). Je bent een topper en onmisbaar voor het lab! **Marnix**, we begonnen op dezelfde dag en weten precies wat we aan elkaar hebben; je tomeloze inzet en loyaliteit zijn een belangrijke en verbindende factor voor Lab EXPIRE. **Leonie en Marissa**, jullie geven het lab nieuwe jonge energie en laten mij beetje oud voelen, hihi. Ontzettend bedankt voor jullie support en bijdrage aan de groei van het lab. Huidige lichting PhD studenten en postdoc: Qing, Marijn, Aurore, Akshaya, Merel, Kaj, Maunick, Kingsley, Mehmet, Nathalyia, Roderick, Mughda, Jelmer, and Mubeen; thank you all for the joy and hard work for our lab and GRIAC! **Marijn**, de beste buurman en collega, bedankt voor alle lunchwandelingen en me laten zien dat er even uit gaan bevorderlijk is voor je werk.

(Oud) collega's binnen de **Medische Biologie en pathologie**: Geert, Henk, Marjan, Marianne, Marco, Marlies, Roelof-Jan, Olaf, Peter, Jan, Annet, Susan, Hans, Carolien, en Johanna. Door de jaren heen zoveel contact gehad voor alle klussen in onderwijs, management en administratie; bedankt voor de gezelligheid bij het secretariaat! Ik denk oprecht dat de mensen die in de schaduw werken vaak vergeten worden, maar in dit geval is er nog een collega die ik echt op priority heb staan: Fester! Als ik jou toch niet had... En daarmee natuurlijk de gehele ICT ondersteuning van de RUG. Hoe vaak ik wel niet heb gebeld... En hoe vaak jullie wel niet geduldig alles hebben hersteld. En nu nog! De FlexiVent computers, de (kantoor)verhuizingen, de computerwisselingen, lieve warrige collega's die ineens geen functionerende computers meer hebben, of PhD studenten die per ongeluk even weer op iets fouts hebben geklikt... dank voor jullie ondersteuning!

Alle collega's binnen het **GRIAC**, zonder twijfel het beste en meest interactieve research instituut van de Universiteit! Bedankt aan alle leden, zoals Wim, Reinoud, Gerard, Maarten, Marieke, Huib, Dirk Jan, Barbro, Viktor, Martina, Machteld, Loes, Corry-Anke, en Sabine. Maar ook alumni zoals Dirkje, Ewoud, Carian, Haoxiao, Anita, Patricia, en Anienke voor de waardevolle discussies tijdens de research besprekingen en samenwerkingen tussen de verschillende labs.

Alhoewel, ik ben begonnen met het bedanken van alle mensen, verdienen **ALLE muizen** die hebben bijgedragen aan dit proefschrift toch wel een ere-vermelding. Niet dat ik meedoe aan die onzin van 'het zijn net mijn kindertjes, zo schattig' maar ja, eerlijk is eerlijk, als je zoveel muizen zo

vaak behandelt ga je, of je dit nu wilt of niet, toch tegen ze praten :D Ik ken iemand die me daar nog altijd hartelijk voor uitlacht. Maar hij behoort nog altijd tot de mensen ;). Ik heb eens zitten rekenen.... Durf het haast niet te vermelden, maar het totaal aantal muizen die hebben bijgedragen aan dit proefschrift (immunotherapie-projecten) komt uit op zo'n **701 muizen**. Ook hun bijdrage is essentieel voor de wetenschap. De enige die precies weet wat ik bedoel is toch wel de beste, meest betrouwbare en onmisbare collega binnen het UMCG. Onze lieve muizenman **Arjen** met het beste luisterend oor in het hele UMCG. Door de jaren heen ben je echt een rots in de branding geweest! Vooral ook voor jou een ere-vermelding! Zo veel herinneringen in ons FlexiVent-kantoor, eigenlijk hebben we best veel gelachen hè?! Ik denk echt dat jou ervaring en expertise erg belangrijk of zelfs onmisbaar zijn in de medische biologie en het zou super zijn wanneer je dit kunt overdragen aan de volgende generatie in de komende jaren.

Voordat we in discussie gaan over het wetenschappelijk verantwoord proefdierwerk verrichten en het bewaken van het welzijn van al deze dieren, wil ik direct zeggen, daar heeft de **Centrale dienst proefdieren** uitzonderlijk goed werk in geleverd! Ik durf oprecht te zeggen dat ik in sommige jaren meer van de collega's in het CDP heb gezien dan daarbuiten! Grote klasse voor alle leden van het CDP. Vooral ook: Flip, Catriene, Miriam, Ronald, Juul, Alex, Annet, Annemieke, Michel, Bianca, Andre, Minke, Hilda, Reinder, Yvonne, Corina, Magda, Maurice, Liana, Ralph, Mark, en Jessica die indirect en direct voor deze muizen hebben gezorgd en geholpen met de experimenten! **Minke**, altijd gezellig binnenkomen, wanneer jij er bent! **Annemieke en Michel**, jullie hebben door de jaren heen veel muizen geopereerd en ons geweldig geholpen met alle experimenten! **Catriene en Miriam**, jullie hebben zo'n beetje de moeilijkste taak binnen het CDP en houden de onderzoekers immer scherp en bewust van wat ze eigenlijk gaan doen met de dieren. Respect! **Reinder en Hilda**, wat moet ik toch zonder jullie! Als je me niet appt dat ik aan de gang moet in PRIS, vergeet ik dat er nog zoveel muisjes rondrennen hoor.

En behalve mijn echt dochters en mijn muisjes heb ik ook nog vele andere kindjes gehad! Alle lieve leergierige studenten; och wat heb ik veel van jullie geleerd! Vele studenten vanuit Bachelor en Master hebben bij ons stage gelopen, zoals: **Johan, Lisette, Corine, Nienke, Friso, Luuk, Nikita, Auke, Roy, Wim, Kimberley, Bhaarti, Amber, Michelle, Quiona, Maria, Eline** (shit, ik vergeet er vast een paar) en natuurlijk onze huidige lichting **Stascha en Renske!** De ene is nog warriger dan de ander, maar allemaal uniek en geweldig om te mogen begeleiden! Allen ontzettend bedankt voor de mooie herinneringen en bijdrage aan de wetenschap en dit proefschrift!

In de afgelopen tien jaar heb ik niet alleen onderzoek en onderwijs gedaan maar ook veel management en coördinatie. Daarom zou ik ook graag **alle collega's en samenwerkingen** buiten het onderzoek willen bedanken. Hieronder vallen bijvoorbeeld alle werkzaamheden aan de **EIT Health projecten en Summer Schools**: EIT Health ABSS, E-labs, IPIM, IMIM, PERSpective, Venture Lab, et cetera. Nieuwe collega's zoals Martin, Gerben en Josine, dank voor de mooie afleiding van het onderzoek en de wereld openzetten van al het werk buiten de onderzoekswereld.

Ondanks dit proefschrift gebaseerd is op een Long Fonds Project, zijn vele hoofdstukken mogelijk gemaakt door samenwerkingen uit de publiek-private sector en grotendeels gefinancierd door BioBrug. Dit heeft veel leuke interacties en experimenten opgeleverd en een grote bijdrage geleverd aan de publicaties! First of all, I would like to thank the colleagues working at **ALK-Abelló in Copenhagen, Poul, Jens, and Ulla**, for hosting several company visits and providing us with all the grass pollen for the experiments.

Daarnaast zou ik graag **Citeq Biologics, Kees, Betty en Tim**, en collega's willen bedanken voor alle tijd, huisstofmijt-potjes, goede discussies en lekkere koffie! Daarna ook indirect met het **AMC, Leonie en Ronald**, dank voor het goede experiment dat jullie in Amsterdam konden uitvoeren. En natuurlijk, **Synvolux, Marcel, Susan en Edwin**, voor de grote hoeveelheden SAINT en mooie experimenten die we hebben kunnen doen!



Later kwam er nog een mooi project bij in samenwerking met **DC4U** en het **VUmc in Amsterdam**. **Yvette, Wendy, Martino, Antoine, Henk, en Ineke** bedankt voor de mooie samenwerking die zo succesvol was dat het kon doorgaan in een nieuw project **TARGIT**, waarin ik als postdoc mooie experimenten heb gedaan die we binnenkort gaan publiceren! Next, I would like to thank **Helga and Nadine at Allergopharma**, for their support in TARGIT and providing us with grass pollen as well as recombinant pHL p5a for the latest experiments.

Honestly, I have to admit, writing these acknowledgements was a challenge *an sich!* Therefore, I made a **word cloud** with all the names of the work related people: students and colleagues working in and out of the UMCG, if you read this and I forgot to mention your name, please look for it in the cloud. If you are not in there, mail me and I will make sure you receive a hard copy of the thesis with your name added :D.

FAMILIE EN VRIENDEN

Behalve de vele collega's die me hebben geholpen de afgelopen jaren, komt mijn kracht voort uit een stabiele opvoeding van de beste ouders die een kind maar kan wensen. Beginnende met **Oma Hesse**, die mijn promotietraject niet meer heeft mogen meemaken, maar wel een groot voorbeeld is geweest voor de hele familie! Die vrouw was sterk, slim en heeft altijd super hard gewerkt! Daarnaast onze lieve **Omi (Oma Smit)** die gelukkig langer bij de familie was en zelfs Noa en Zoë heeft meegemaakt. Zij was sterk en lief en een echte oud-oma; dank voor alle goede zorgen!

Mam en Pap; de beste ouders ter wereld! Jullie hebben me altijd gesteund! Niet alleen financieel verwend, maar ook verzorgd en opgepast en meegewerkt. Dank daarvoor! Als jullie de leeftijd bereiken dat je zorg nodig gaat hebben, zal ik er voor jullie zijn en hoop ik dat ik net zo hard voor jullie mag werken, als dat jullie voor mij hebben gedaan. **Ronald**, mijn lieve broer, 'brother-in-business' en paronymf! Je bent de beste liefste broer en Ome Ronald die we ons maar kunnen wensen en ik hoop dat we elkaar veel blijven zien! **Japke**, de perfecte tante voor de meiden, ontzettend bedankt voor alle leuke bezoeken en ik hoop dat jullie veel geluk en plezier hebben in jullie nieuwe huis! Ik ben zo trots op jullie.

Tante Bertha, eigenlijk stiekem ook een beetje oma voor de meiden, maar voor mij de beste tante ter wereld. Dank voor alle leuke momenten, hulp bij oppassen en goede discussies over de telefoon. En natuurlijk het kritisch nakijken van de Nederlandse samenvatting van dit proefschrift. Ik heb nog steeds hoop dat je terugkomt naar het noorden ;). Onze familie is best groot en daarom zou ik graag al de rest in zijn geheel willen bedanken voor alle contacten en zorgen binnen de familie.

Pascal, mijn lieve partner alweer 15 jaar! Wat hebben we samen veel meegemaakt en opgebouwd. En we zijn nog lang niet klaar. Ik ben je dankbaar voor al het vertrouwen door de jaren heen en klaar voor een nieuwe fase. **Grada en Henk**, opa en oma, de grootouders van **Heijkens Zoetwaren**, het grote voorbeeld van gedisciplineerd hard werken en lol maken, altijd op pad en mooie vakanties in Spanje, Portugal, en Frankrijk! En natuurlijk die fantastische momenten op de camping in



Langweer! Dank voor alles! Daarmee natuurlijk ook **Stef, Wendy** en ons geweldige neefje **Sem!** Echte *Peizernaren* en super lieve familie. Dank voor de steun en gezelligheid door de jaren heen.

Lya en Miranda, Tante Ly en Mi, we hebben nog steeds niet ons 25-jarig jubileum gevierd!! Ik zei het al eerder, dan moeten we het maar goedmaken wanneer we elkaar 26 jaar kennen! Zoveel mooie herinneringen, zoveel meegemaakt; beide de beste vriendinnen ooit! Jullie kunnen me bellen in nood vanaf de andere kant van de planeet en ik kom je redden ;). **Peter Poel**, laiverd! Ome Peter, bedankt voor alles! Ook al woon je al 10 jaar in Amsterdam, voor mij blijf je altijd die noorderling, mijn beste vriendje vanaf 1986.... **Gerard en Daniella**, Jut en Jul, wat een mooie tijden! Wat een lekkere wijntjes en entetjes ;). Wat een prachtig gezin met zoveel liefde en energie. Dank voor alles! Amir en Annemarieke, wat een mooie tijden en wat vliegt het snel voorbij! En dan natuurlijk nog alle lieve vrienden en contacten uit België. Minneke en Cherish, ik kan 't Veurleste echt niet meer zien, maar bedankt voor een fantastische studententijd en alle geweldige vakanties in de Ardèche! Ik ben nog steeds wel een klein beetje francofiel. Cherish, ik ben zo blij dat je weer in Nederland woont! Nu nog door naar Groningen ;). En natuurlijk iedereen bedankt die door de jaren heen zo goed op de kinderen hebben opgepast en hebben gekookt, meegewerkt aan het huis, hebben gewassen, en alle was opgevouwen klaar hebben gelegd.

Noa en Zoë

Dit proefschrift draag ik op aan jullie met een reden. Jullie beiden hebben meer met me mee gewerkt dan wie dan ook! Ik weet nog goed dat ik hoogzwanger van **Noa** tien dagen voor de uitgerekenende datum een FlexiVent-dag had en in de morgen tegen mijn buik riep: "Je moet vandaag even stilzitten, jongedame...". **Zoë**, je kwam 2 weken na de uitgerekenende datum en ik was bang dat ze je gingen halen, maar gelukkig was je net op tijd. Je hebt me altijd al op mijn plek gezet en net zo lang gewacht totdat ik er zelf helemaal klaar voor was. Jullie houden me in toom, geven me balans,

en maken me de gelukkigste mama van de wereld! Zonder jullie was ik nooit zo bewust geworden van het echte leven en waar het eigenlijk allemaal om gaat. Jullie zijn mijn drijfveer om harder te werken en meer te willen bereiken.

Jullie mogen bij me op schoot zitten terwijl ik deze laatste alinea schrijf, en we bedenken samen waar ik jullie allemaal voor zou willen bedanken. **Noa en Zoë:** "Alle mooie wasco-krijt tekeningen op de muren". "Ennnn ohwja, alle scheetjes onder 't dekbed, waar je zo om moet lachen". Dank voor alle spaghetti slierten aan de lampen van de eettafel, alle overstroomde poepluiers en verkleurde rompertjes, alle slapeloze nachten met koorts en hoestbuien, alle gillende meisje-momenten in de supermarkt, alle valpartijen met de fiets, alle mislukte cup cakes die we aan oma opvoeren, alle wiebeltanden die ik net iets te hard poets, alle knopen die niet uit de haren willen en ingewikkelde Franse hartvormige oplegvechten in het haar, alle zwem-, gym- en paardrijlessen, alle liefde, ennnn refydygrtfghegdfwejgfwuerchegyufhygriugofsddffdedfrhjiookhhupjkgghddrwesbrrghtrrrrr4r. Dus dat.

CURRICULUM VITAE



The author of this thesis was born on September the 4th, 1983 in Groningen, The Netherlands. After finishing high school in 2002, the first year in University was spent studying Psychology in Groningen. From 2003-2009, the degree of Bachelor in Biomedical sciences was obtained at the University of Antwerp, Belgium. In 2009, an additional premaster internship in Genetics was performed at the University of Leiden, the Netherlands. Directly thereafter, a double Master degree in international management as well as research was successfully obtained studying at the Leiden University Medical Center (LUMC) in 2011. From 2011-2015 the author was employed at the Dept. pathology and Medical Biology in the University Medical Center Groningen (UMCG) and the Groningen Research Institute for Asthma and COPD (GRIAC). During these years, the PhD training program was hosted by the Graduate School of Medical Sciences (GSMS). The PhD project was supervised by Prof. Martijn Nawijn, Prof. Antoon van Oosterhout, and Dr. Hanneke Oude Elberink. From 2015-2021, the author has performed additional activities such as, education, management and coordination in several positions and international projects. Moreover, the author successfully finished all experiments in an international project (Eurostars' TARGIT), as a postdoctoral researcher for the lab Experimental Pulmonology and Inflammation Research (EXPIRE) and GRIAC.

PUBLICATIONS

Research articles

- 1. High dose vitamin D3 empowers effects of subcutaneous immunotherapy in a grass pollen-driven mouse model of asthma**
Hesse L, van Ieperen N, Petersen AH, Elberink JNGO, van Oosterhout AJM, Nawijn MC. *Scientific Reports*. 2020 Nov 30;10(1):20876.
- 2. 1,25(OH)2VitD3 supplementation enhances suppression of grass pollen-induced allergic asthma by subcutaneous and sublingual immunotherapy in a mouse model**
Hesse L, Petersen AH, Oude Elberink JNG, van Oosterhout AJM, Nawijn MC. *Scientific Reports*. 2 Jun 2020;10(1). 8960.
- 3. Smooth-muscle-derived WNT5A augments allergen-induced airway remodeling and Th2 type inflammation**
Koopmans T, Hesse L, Nawijn MC, Kumawat K, Menzen MH, Sophie T, Bos I, Smits R, Bakker ERM, van den Berge M, Koppelman GH, Guryev V & Gosens R, 21-Apr-2020, *Scientific Reports*. 10, 1, p. 6754
- 4. A-Kinase Anchoring Proteins Diminish TGF- β 1/Cigarette Smoke-Induced Epithelial-To-Mesenchymal Transition**
Zuo H, Trombetta-Lima M, Heijink IH, van der Veen CHTJ, Hesse L, Faber KN, Poppinga WJ, Maarsingh H, Nikolaev VO, Schmidt AM. 3-Feb-2020, *Cells*. 9, 2
- 5. Nasal DNA methylation profiling of asthma and rhinitis**
Qi C, Jiang Y, Yang IV, Forno E, Wang T, Vonk JM, Gehring U, Smit HA, Milanzi EB, Carpaaj OA, Berg M, Hesse L, Brouwer S, Cardwell J, Vermeulen CJ, Acosta-Pérez E, Canino G, Boutaoui N, van den Berge M, Teichmann SA, Nawijn MC, Chen W, Celedón JC, Xu CJ, Koppelman GH. 14-Jan-2020. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 14:S0091-6749(20)30034-8.
- 6. A cellular census of healthy lung and asthmatic airway wall identifies novel cell states in health and disease**
Vieira Braga FAV, Kar G, Berg M, Carpaaj OA, Polanski K, Simon LM, Brouwer S, Gomes T, Hesse L, Jiang J, Fasouli ES, Efremova M, Vento-Tormo R, Affleck K, Palit S, Strzelecka P, Firth HV, Mahbubani KTA, Cvejic A, Meyer KB, Saeb-Parsy K, Luinge M, Brandsma CA, Timens W, Angelidis I, Strunz M, Koppelman GH, van Oosterhout AJ, Schiller HB, Theis FJ, van den Berge M, Nawijn MC, Teichmann SA. *bioRxiv* 527408; doi: <https://doi.org/10.1101/527408>
- 7. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma**
Vieira Braga FAV, Kar G, Berg M, Carpaaj OA, Polanski K, Simon LM, Brouwer S, Gomes T, Hesse L, Jiang J, Fasouli ES, Efremova M, Vento-Tormo R, Talavera-Lopez C, Jonker MR, Affleck K, Palit S, Strzelecka PM, Firth HV, Mahbubani KT, Cvejic A, Meyer KB, Saeb-Parsy K, Luinge M, Brandsma CA, Timens W, Angelidis I, Strunz M, Koppelman GH, van Oosterhout AJ, Schiller HB, Theis FJ, van den Berge M, Nawijn MC, Teichmann SA. *Nat Med*. 2019 Jul;25(7):1153-1163.
- 8. Subcutaneous immunotherapy with purified Der p1 and 2 suppresses type 2 immunity in a murine asthma model**
Hesse L, van Ieperen N, Habraken C, Petersen AH, Korn S, Smilda T, Goedewaagen B, Ruiters MH, van der Graaf AC, Nawijn MC, Apr-2018, *Allergy*. 73, 4, p. 862-874 13 p.
- 9. Subcutaneous immunotherapy suppresses Th2 inflammation and induces neutralizing antibodies, but sublingual immunotherapy suppresses airway hyper responsiveness in grass pollen mouse**

models for allergic asthma

Hesse L, Brouwer U, Petersen AH, Gras R, Bosman L, Brimnes J, Oude Elberink JNG, van Oosterhout AJM, Nawijn MC. Aug-2018, *Clinical and Experimental Allergy*. 48, 8, p. 1035-1049 15 p.

10. Characterization of a lung epithelium specific E-cadherin knock-out model: Implications for obstructive lung pathology

Post S, Heijink IH, **Hesse L**, Koo HK, Shaheen F, Fouadi M, Kuchibhotla VNS, Lambrecht BN, Van Oosterhout AJM, Hackett TL, Nawijn MC. 2018. *Scientific Reports*. 8, 1, 12 p., 13275.

11. Susceptibility for cigarette smoke-induced DAMP release and DAMP-induced inflammation in COPD

Pouwels SD, **Hesse L**, Faiz A, Lubbers J, Bodha PK, ten Hacken NHT, van Oosterhout AJM, Nawijn MC, Heijink IH. 2016. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 311, 5, p. L881-L892 12 p.

12. Cigarette smoke-induced necroptosis and DAMP release trigger neutrophilic airway inflammation in mice

Pouwels SD, Zijlstra G, van der Toorn M, **Hesse L**, Gras R, Hacken ten N, Krysko DV, Vandenabeele P, de Vries M, van Oosterhout AJM, Heijink IH, Nawijn MC. 2015. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 310, 4, p. L377-L386 10 p.

13. Pim1 kinase activity preserves airway epithelial integrity upon house dust mite exposure

Vries de M, **Hesse L**, Jonker MR, van den Berge M, van Oosterhout AJM, Heijink IH, Nawijn MC. Dec-2015. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 309, 11, p. L1344-L1353 10 p.

*Letters to the Editor***1. Gene signatures from scRNA-seq accurately quantify mast cells in biopsies in asthma**

Jiang J, Faiz A, Berg M, Carpaij OA, Vermeulen CJ, Brouwer S, **Hesse L**, Teichmann SA, Ten Hacken NHT, Timens W, van den Berge M, Nawijn MC. [published online ahead of print, 2020 Sept]. *Clin Exp Allergy*. 2020;10.1111/cea.13732. doi:10.1111/cea.13732

2. Subcutaneous immunotherapy using modified Phl p5a-derived peptides efficiently alleviates allergic asthma in mice

Hesse L, Feenstra, R, Ambrosini M, de Jager WA, Petersen AH, Vietor H, Unger WWJ, van Kooyk Y, Nawijn MC. Jul-2019, *Allergy*. 5 p.

*Patent***1. Allergy-specific immunotherapy compositions for use in the treatment of house-dust mite allergy**

Euverink GJW, **Hesse L**, Nawijn MC, van der Graaf AC. Dec-2016, Patent No. WO2016193126, Priority date 29-May-2015.

*Book chapters***1. Methods for experimental allergen immunotherapy: subcutaneous and sublingual desensitization in mouse models of allergic asthma**

Hesse L, Petersen AH, Nawijn MC. *Methods in Mol Biol*. 2021;2223:295-335.

- 2. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in a Mouse Model of Allergic Asthma**
Hesse L, Nawijn MC. 7-Jan-2017, *Methods in Molecular Biology*. 1559, p. 137-168 32 p.+
- 3. Fluticasone propionate suppresses farm dust-induced airway hyperresponsiveness in mice but has no effect on lung neutrophils**
Gonçalves Dias Pereira P, Draijer C, Brandsma C-A, Hesse L, Luinge M, Melgert B, Timens W, Wouters IM, Hylkema M. 2015, *Farming exposure and asthma phenotypes in mice and men*. p. 77-97 20 p.

Dutch Articles

- 1. Allergeenspecifieke immunotherapie voor inhalatieallergenen: het belang van het verhogen van de effectiviteit**
Hesse L, Oude Elberink JNG, Nawijn MC. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2014;14:62-8.

Published Abstracts

- 1. Glycan modification of rPhl p5a leads to superior suppression of allergic inflammation in SCIT mouse model of allergic asthma**
Hesse L, Feenstra R, Kalay H, Ambrosini M, Petersen AH, Vietor H, van Kooyk Y, Nawijn MC. Sept-2020. *Allergy*. 75 1p.
- 2. RAGE Induces Acute Neutrophilic Airway Inflammation in Mice Susceptible to Develop Emphysema and Is Directly Involved in Elastase-Induced Lung Tissue Damage**
Pouwels SD, Hesse L, van Oldeniel D, Gosens R, Nawijn MC, Heijink IH. 2019, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 199, 2p.
- 3. Smooth-muscle-derived WNT-5A drives allergen-induced remodeling and Th2 type inflammation**
Koopmans T, Hesse L, Nawijn MC, Menzen M, Smits R, Bakker E, Vonk J, Van den Berge M, Koppelman G, Guryev V, Gosens R. 15-Sep-2018, *European Respiratory Journal*. 52, 2p.
- 4. Pcdh1 Loss Leads to a SMAD3-Dependent Increase in HDM-Induced Airway Hyper responsiveness in Mice**
Nawijn MC, Brouwer U, den Boef L, Hesse L & Koppelman GH. 2018, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 197, 1p.
- 5. Evaluation of a murine allergic asthma model to study immunotherapy with purified Der p1 and der p2**
Van Rijt LS, Logiantara A, Hesse L, Nawijn MC, Smilda T, Goedewaagen B, Van der Graaf K, Van Ree R. Aug-2017. *Allergy*. 72, p. 385 1 p., 0595.
- 6. Siglec targeting of Phl p 5a peptides leads to superior suppression of allergic inflammation *in vivo***
Hesse L, Wellink A, de Jager W, Petersen AH, de Bruin HG, Ambrosini M, van Kooyk Y, Nawijn MC. Aug-2016. *Allergy*. 71, p. 4 1p.
- 7. Loss Of E-Cadherin In Bronchial Epithelial Cells Induces Spontaneous Airway Remodeling And Inflammation And Predisposes To House-Dust Mite Induced Allergic Airway Disease**
Nawijn MC, Post S, Hesse L, De Vries M, Lambrecht B, Hackett T-L, Heijink IH. 2015, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 191, 1p.

- 8. SCIT treatment using purified Der P1 and Der P2 effectively suppresses airway hyper responsiveness, inflammation and Th2 cell activity**
Hesse L, Habraken CM, van Ieperen N, Petersen AH, Korn S, de Bruin HG, Goedewaagen B, Oude Elberink JNG, van der Graaf K & Nawijn MC. Sep-2015. *Allergy*. 70, p. 634-634 1p.
- 9. Grass-pollen subcutaneous immunotherapy suppresses asthma manifestations in a mouse model using vitamin D-3 as an adjuvant**
Hesse L, Nawijn MC, Petersen AH, Oude Elberink JNG, Brimnes J & van Oosterhout AJ. Sep-2014, *Allergy*. 69, p. 162-162 1p.

