

University of Groningen

Senescence of the adaptive immune system in health and aging-associated autoimmune disease

van der Geest, Kornelis Stephan Mario

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:
2015

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

Citation for published version (APA):

van der Geest, K. S. M. (2015). *Senescence of the adaptive immune system in health and aging-associated autoimmune disease*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

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.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

DANKWOORD

CURRICULUM VITAE

LIST OF PUBLICATIONS

11

Nederlandse samenvatting

Veroudering van het afweersysteem in gezonde ouderen en ouderen met auto-immuunziekten

Achtergrond

De wereldbevolking vergrijst in een rap tempo, zowel in ontwikkelde landen als Nederland, als in minder ontwikkelde landen. Helaas worden de extra levensjaren niet altijd doorgebracht in goede gezondheid. Veroudering gaat niet zelden gepaard met het ontstaan van infecties, kanker en auto-immuunziekten (zoals reuma). Om de toekomstige druk op de gezondheidszorg te verminderen is het van groot belang te begrijpen hoe deze ouderdoms-gerelateerde ziekten ontstaan en aangepakt kunnen worden.

Veroudering van het afweersysteem

Net als andere orgaansystemen in het menselijk lichaam wordt ook het afweersysteem beïnvloed door veroudering. In jonge mensen doet het afweersysteem doorgaans wat het moet doen: ziekteverwekkers en kankercellen uit de weg ruimen. Tegelijkertijd komen auto-immuunziekten weinig voor. Op oude leeftijd kan het afweersysteem echter uit balans raken waardoor de beschermende functie van het afweersysteem afneemt, terwijl de kans op auto-immuunziekten juist toeneemt. Om te begrijpen waarom sommige ouderen auto-immuunziekten ontwikkelen, terwijl anderen tot op hoge leeftijd gezond blijven, werd in dit proefschrift gekeken hoe het afweersysteem van gezonde ouderen verschilt van het afweersysteem van ouderen met auto-immuunziekten. Hierbij werden vooral de zogenaamde T-cellen en B-cellen van het afweersysteem bestudeerd.

Algemene beschrijving van het afweersysteem

Er zijn in het menselijk lichaam vele verschillende soorten afweercellen aanwezig. Deze afweercellen hebben allemaal een eigen taak in de verdediging tegen ziekteverwekkers en kankercellen. Er zijn twee soorten T-cellen. Zo zijn er **helper T-cellen**, die andere afweercellen aansturen. Deze helper T-cellen zijn als het ware de dirigenten van het afweersysteem. Daarnaast zijn er **celdodende T-cellen** die kankercellen en met virus geïnfecteerde cellen vernietigen. Verder zijn er **B-cellen** die **antistoffen** kunnen maken. Deze antistoffen kunnen aan ziekteverwekkers binden, waarna deze opgeruimd worden door andere cellen van het afweersysteem. De verschillende afweercellen in het lichaam dienen goed met elkaar te communiceren om samen ziekteverwekkers aan te kunnen pakken en te elimineren. Deze communicatie tussen afweercellen gebeurt onder andere met behulp van **signaalstoffen**, ook wel cytokines genoemd.

Zowel de afweercellen zelf als de signaalstoffen die deze cellen aanmaken, kunnen een **activerende** werking of **remmende** werking hebben op afweerreacties in het lichaam. In een goed functionerend afweersysteem zijn activering en remming in **balans**. Een verstoorde balans van het afweersysteem leidt vaak tot ziekte. Teveel activiteit van het afweersysteem kan leiden tot ziektes waarbij het lichaam zichzelf aanvalt, zoals gebeurt bij een auto-immuun ziekte. Aan de andere kant kan te veel onderdrukking van het afweersysteem leiden tot vatbaarheid voor infecties of het ontstaan van kanker.

Specificiteit van het afweersysteem

Elke T-cel en B-cel beschikt over een unieke herkenningsreceptor waarmee deze cellen een specifiek eiwit –of suikerfragment (**antigeen**) kunnen herkennen. Dit kunnen antigenen van ziekteverwekkers zijn, maar ook van kankercellen. In principe kan iedere T-cel of B-cel slechts één type ziekteverwekker of kankercel herkennen. Om dus tegen vele verschillende ziekteverwekkers of vormen van

kanker beschermd te zijn, is het van groot belang om heel veel verschillende T-cellen en B-cellen te hebben met ieder een unieke herkenningsreceptor (**antigeenreceptor**). Het afweersysteem moet dus zo **divers** mogelijk zijn. In sommige gevallen herkennen T-cellen en B-cellen niet alleen antigenen van ziekteverwekkers of kankercellen, maar ook van gezonde lichaamscellen. Dit leidt er toe dat het afweersysteem deze gezonde cellen gaat aanvallen. Een dergelijk afweerreactie wordt ook wel een **auto-immunreactie** genoemd en kan leiden tot ernstige schade aan weefsels in patiënten met **auto-immunziekten**, zoals reuscelarteriitis en reumatoïde artritis.

Geheugenvorming in het afweersysteem

Nieuwgevormde T-cellen en B-cellen kunnen niet gelijk goed reageren op een ziekteverwekker of kankercel. Dergelijke cellen, ook wel **naïeve** T-cellen en B-cellen genoemd, hebben eerst nog een vorm van ‘training’ nodig voordat ze efficiënt ziekteverwekkers en kankercellen kunnen bestrijden. Deze ‘training’ wordt in gang gezet zodra naïeve cellen voor het eerst hun specifieke antigeen herkennen met hun antigeenreceptor. Tijdens deze training veranderen de naïeve cellen in zogenaamde **geheugen** T-cellen en B-cellen. Deze geheugencellen zijn in staat om snel en efficiënt ziekteverwekkers en kankercellen te bestrijden. Belangrijk is dat deze geheugencellen jarenlang kunnen blijven bestaan, waardoor het afweersysteem ‘geheugen’ kan opbouwen. Dit principe van geheugenvorming wordt ook gebruikt in vaccinaties.

11

Veroudering van het afweersysteem en auto-immuniteit

Behoud van naïeve T-cellen in ouderen

Het behoud van naïeve T-cellen is van groot belang voor gezonde veroudering. Mensen met een kleine en weinig diverse naïeve T-celpopulatie zijn slecht beschermd tegen nieuwe infecties en kanker. Zoals beschreven in **hoofdstuk 4**, hebben naïeve T-cellen een breed repertoire aan herkenningsreceptoren. Helaas krimpt gedurende het ouderen worden het orgaan waarin naïeve T-cellen worden aangemaakt: de **thymus** (oftewel zwezerik). Hierdoor neemt de aanmaak van naïeve T-cellen drastisch af. Het is dan ook niet verwonderlijk dat het aantal naïeve T-cellen afneemt met het ouder worden. Opvallend is echter dat dit voornamelijk geldt voor naïeve celdodende T-cellen en niet voor naïeve helper T-cellen (**hoofdstuk 2**). In **hoofdstuk 3** hebben we een verklaring gevonden voor dit verschil. Onder invloed van zwakke herkenning van lichaamseigen antigenen worden naïeve helper T-cellen in ouderen gevoelig voor signaalstoffen (interleukine-2) die de overleving en deling van deze cellen bevorderen. In dit geval is de herkenning van lichaamseigen antigenen waarschijnlijk zo zwak, dat er geen auto-immunziekte ontstaat. In tegenstelling tot naïeve helper T-cellen worden naïeve celdodende T-cellen niet in stand gehouden door IL-2. Dit zou

kunnen verklaren waarom het aantal naïeve celdodende T-cellen wel sterk afneemt met het ouder worden.

In **hoofdstuk 2** hebben we aangetoond dat aangeboren factoren ook van invloed zijn op het behoud van naïeve, helper T-cellen. De eerst aangeboren factor was geslacht. Oudere vrouwen behielden een grotere populatie aan naïeve, helper T-cellen dan oudere mannen. Eerdere onderzoeken suggereren dat dit te maken kan hebben met een effect van geslachtshormonen op celdeling van naïeve T-cellen. Daarnaast vonden we dat de aan- of afwezigheid van HLA-DR4 gepaard gaat met een grote of respectievelijk kleine populatie naïeve helper T-cellen in ouderen. HLA-DR4 behoort tot een groep van moleculen waarmee antigenen worden gepresenteerd aan helper T-cellen. Terwijl sommige mensen geboren worden met HLA-DR4, beschikken andere mensen over varianten zoals HLA-DR1 of HLA-DR6. Interessant is dat aanwezigheid van HLA-DR4 de belangrijkste erfelijke risicofactor is voor auto-immuunziekten op oude leeftijd, zoals reuscelarteriitis en reumatoïde artritis. Het is niet ondenkbaar dat behoud van een grote populatie van naïeve, helper T-cellen in HLA-DR4 dragers niet alleen een voordeel is voor het ontwikkelen van goede afweerreacties tegen nieuwe ziekteverwekkers of kankercellen, maar uiteindelijk ook de kans verhoogd op reacties tegen lichaamseigen antigenen in ouderen.

Veranderde balans tussen activerende en remmende geheugen T-cellen

Na herkenning van hun specifieke antigenen kunnen naïeve, helper T-cellen uitgroeien tot geheugen helper T-cellen met vele verschillende functies. Type 1 helper T-cellen stimuleren afweerreacties tegen virussen. Type 2 helper T-cellen bevorderen de afweer tegen parasieten en wormen, terwijl type 17 helper T-cellen van belang zijn in de afweer tegen bacteriën en schimmels. Naast deze activerende helper T-cellen zijn er echter ook geheugen T-cellen met een remmende werking op afweerreacties: **regulerende T-cellen**. In **hoofdstuk 5** werd onderzocht of de balans tussen de activerende en remmende T-cellen verandert gedurende het ouder worden. Dit bleek inderdaad zo te zijn. Het aantal regulerende T-cellen nam toe met het ouder worden, terwijl het aantal type 1, 2 en 17 helper T-cellen constant bleef of verminderde. In ouderen sloeg de balans daardoor meer over naar regulerende T-cellen. De toename van regulerende T-cellen kan een belangrijke aanpassing zijn in ouderen, aangezien ouderdom gepaard kan gaan met toegenomen ontstekingsactiviteit in het lichaam. Deze toegenomen ontsteking zou geremd kunnen worden door een toename van regulerende T-cellen. Daarnaast vonden we echter ook dat een té grote toename van regulerende T-cellen in ouderen gepaard gaat met een verminderde reactie op griepvaccinatie. Of dit ook geldt voor afweerreacties tegen kankercellen is nog niet bekend. Desalniettemin is de balans tussen activerende en remmende T-cellen dus kwetsbaar.

Afgifte signaalstoffen door B-cellen

B-cellen zijn voorlopers van de cellen die antistoffen maken, de zogenaamde plasmacellen. Al langere tijd is bekend dat de B-cellen in ouderen zich minder goed kunnen ontwikkelen tot plasmacellen dan in jongeren. De laatste jaren blijkt meer en meer dat B-cellen ook nog andere functies hebben. Zo kunnen B-cellen afweerreacties beïnvloeden door het afscheiden van activerende signaalstoffen (bijv. TNF- α en interleukine-6) of remmende signaalstoffen (bijv. IL-10 en TGF- β). Tot nu toe was er weinig bekend in hoeverre veroudering de afgifte van deze signaalstoffen door B-cellen beïnvloedt. In **hoofdstuk 6** tonen we aan dat het aantal B-cellen dat activerende signaalstoffen (TNF- α) kan maken niet verandert met het ouder worden. Daarentegen maken B-cellen in ouderen minder remmende signaalstoffen (IL-10) dan B-cellen in jongeren. Deze afname van IL-10 producerende B-cellen in gezonde ouderen viel samen met de ontwikkeling van bepaalde type autoantistoffen, zogenaamde **antinucleaire antistoffen**. **Autoantistoffen** zijn antistoffen die lichaamseigen structuren herkennen en spelen mogelijk een rol in het ontstaan van auto-immuunziekten. Al langer was bekend dat gezonde ouderen meer autoantistoffen hebben dan jongeren. Dit geldt niet alleen voor antinucleaire antistoffen, maar ook voor een ander type autoantistoffen genaamd **reumafactoren**. Opvallend was echter dat ouderen die reumafactoren aanmaakten, juist geen leeftijdsafhankelijke afname van IL-10 producerende B-cellen vertoonden in hun bloed. Dit wijst erop dat IL-10 producerende B-cellen mogelijk een verschillend effect hebben op het ontstaan van antinucleaire antistoffen en reumafactoren in ouderen.

Reuscelarteriitis en polymyalgia rheumatica

In de laatste hoofdstukken van het proefschrift hebben we T-cellen, B-cellen en signaalstoffen bestudeerd in auto-immuunziekten die alleen voorkomen in ouderen: reuscelarteriitis (vaatreuma) en polymyalgia rheumatica (spierreuma).

Symptomen

Reuscelarteriitis (RCA) is een ziekte waarbij grote en middelgrote slagaders in het lichaam ontstoken raken. Door de ontsteking in de slagaders kan de doorbloeding naar weefsels, zoals ogen, hersenen, kauwspieren en hoofdhuid verminderen. Hierdoor kunnen typerende klachten optreden zoals blindheid, ernstige beroertes, pijnlijke kauwspieren tijdens het eten en afsterven van de hoofdhuid. Polymyalgia rheumatica (PMR) kan geïsoleerd voorkomen, maar ook in combinatie met reuscelarteriitis. Hoewel PMR ook wel spierreuma wordt genoemd, betreft het vooral een ontstekingsziekte van gewrichten, slijmbeurzen en peesaanhechtingen. Door deze ontstekingen ervaren patiënten hevige pijn en stijfheid in hun schouders, nek en heupen.

Nieuw inzicht in ontstaan van RCA en PMR

Eerdere studies hebben aangetoond dat helper T-cellen een belangrijke rol spelen in het ontstaan van RCA en PMR. Met name Th1 en Th17 cellen lijken van belang door hun afgifte van activerende en ontstekingsbevorderende signaalstoffen. Over **de rol van B-cellen in RCA en PMR** was tot nu toe weinig bekend. In **hoofdstuk 7** leveren we het eerste bewijs dat B-cellen bijdragen aan het ontstaan van deze ziekten. Tijdens actieve ziekte verdween een groot deel van de B-cellen uit het bloed van RCA en PMR patiënten. Zodra de ziekte tot rust kwam gedurende behandeling met ontstekingsremmende medicijnen, kwamen de B-cellen snel weer terug in het bloed. Opvallend hierbij was dat deze terugkerende B-cellen veel **interleukine-6** (een activerende signaalstof) konden aanmaken in vergelijking met B-cellen in gezonde ouderen. Interessant is dat eerdere studies hebben aangetoond dat B-cellen interleukine-6 kunnen maken nadat ze gestimuleerd zijn door helper T-cellen, terwijl Th17 cellen zich kunnen vermenigvuldigen onder invloed van interleukine-6 producerende B-cellen. Dit wijst er dus op dat B-cellen en T-cellen elkaar beïnvloeden in patiënten met RCA en PMR en samen bijdragen aan het ontstaan van deze ziekten.

Nieuwe diagnostische testen

Voor de dagelijkse praktijk is het van belang dat artsen bij hun patiënten kunnen vaststellen of de RCA en PMR rustig zijn of dat er sprake is van actieve ziekte. Naast het beoordelen of er sprake is van klachten, kunnen artsen momenteel twee ontstekingswaarden in het bloed meten: de bloedbezinking en het CRP. Een probleem is echter dat deze twee waarden normaal kunnen blijven in een (klein) deel van de patiënten ten tijde van actieve ziekte. In hoofdstuk 8 en 9 zijn we op zoek gegaan naar nieuwe diagnostische testen die gebruikt zouden kunnen worden bij het inschatten van de ziekteactiviteit in RCA en PMR patiënten. Hoewel T-cellen een belangrijke rol spelen in RCA en PMR, vonden we in **hoofdstuk 8** dat het meten van T-cel parameters weinig bijdraagt aan het bepalen van ziekteactiviteit in RCA en PMR patiënten. Daarentegen vonden we in **hoofdstuk 9** twee bloedtesten, d.w.z. meting van interleukine-6 en BAFF spiegels in het bloed, die mogelijk kunnen helpen bij het vaststellen van ziekteactiviteit. De diagnostische waarde van deze veelbelovende bloedtesten zal in grotere groepen met RCA en PMR patiënten getest gaan worden.

Behandeling

Tot dusver worden RCA en PMR patiënten voornamelijk behandeld met het ontstekingsremmende middel prednisolon. Hoewel dit middel buitengewoon effectief is in het verminderen van de ontsteking en bijbehorende klachten, treden er ook vaak bijwerkingen op. Suikerziekte, hoge bloeddruk en botontkalking zijn schadelijke effecten die helaas vaak optreden bij gebruik van prednisolon. Hoewel er geen andere medicamenten zijn met dezelfde effectiviteit als prednisolon, zijn er wel

ontwikkelingen op dit gebied. Een nieuwe veelbelovende therapie is een middel dat de werking van de activerende signaalstof interleukine-6 remt. Dit middel is inmiddels getest in kleine groepen RCA en PMR patiënten en zou in theorie de ontstekingsbevorderende effecten van de in **hoofdstuk 7** beschreven IL-6 producerende B-cellen kunnen remmen. Daarnaast suggereren de bevindingen in hoofdstuk 7 ook dat B-cel remmende therapieën wellicht ook van waarde kunnen zijn in RCA en PMR patiënten.

Conclusies

In dit proefschrift wordt beschreven hoe verschillende typen **T-cellen en B-cellen** beïnvloedt worden door **veroudering** en kunnen bijdragen aan het ontstaan van **auto-immuunziekten** op oude leeftijd. Het behoud of verlies van bepaalde soorten T-cellen en B-cellen lijkt hand in hand te gaan met risicofactoren voor auto-immuunziekten (HLA-DR4, vrouwelijk geslacht) of ontwikkeling van autoantistoffen in ouderen. In dit proefschrift wordt ook een mechanistische verklaring gegeven voor de waarneming dat naïeve CD4+ T cellen behouden blijven in ouderen, terwijl de aanmaak van deze cellen al stopt op jonge leeftijd. Het onderzoek naar het afweersysteem in gezonde jongeren en ouderen stelde ons ook in staat om de ontwikkeling van auto-immuunziekten op hoge leeftijd te begrijpen. Zo bleken B-cellen die activerende signaalstoffen maken, behouden te blijven tot op hoge leeftijd. Met name deze **ontstekingsbevorderende B-cellen** leken bij te dragen aan het ontstaan van **RCA** en **PMR** in ouderen. Daarom zouden deze B-cellen een nieuw **aangrijpingspunt** voor behandeling kunnen vormen in patiënten met RCA en PMR. Tenslotte beschrijven we **veelbelovende diagnostische** testen waarmee actieve ziekte in RCA en PMR patiënten opgespoord zou kunnen worden. Een uitdaging voor de toekomst zal zijn om het afweersysteem van ouderen te bestuderen voordat deze auto-immuunziekten zich ontwikkelen. Dit zal uiteindelijk de weg openen naar vroegtijdig ingrijpen waardoor deze ziekten wellicht voorkomen kunnen worden.

Dankwoord

Onderzoek en promoveren doe je niet alleen. Mijn dank gaat dan ook uit naar de vele mensen die hierbij betrokken zijn geweest gedurende de afgelopen jaren.

Mijn promotor Prof. dr. Annemieke Boots en copromotores Dr. Elisabeth Brouwer, Dr. Wayer Abdulahad en Dr. Bart-Jan Kroesen hebben ieder op eigen wijze een enorm aandeel gehad aan de totstandkoming van dit proefschrift.

Beste Mieke, dank voor jouw aanstekelijke enthousiasme voor de immunologie. Het is een wondere wereld waarin ik nog niet ben uit gereisd. Bedankt voor de geboden kansen en de vrijheid om zelf ook vorm te geven aan het onderzoek.

Beste Liesbeth, allereerst bedankt dat je aan me dacht toen er een positie vrijkwam om onderzoek te doen naar immuunveroudering en vasculitis. Dank voor de vele hulp en geboden ondersteuning bij het opbouwen van de cohorten. Jouw toewijding voor wetenschappelijk onderzoek en de zorg voor vasculitispatiënten zijn een groot voorbeeld voor mij.

Beste Wayer, jouw creativiteit en expertise hebben in belangrijke mate bijgedragen aan dit proefschrift. Dank voor de prettige begeleiding en vele immunologische discussies die we hebben gevoerd. Daarnaast ook bedankt voor je hulp bij het opstarten van de projecten en de vele tips & trics in het lab (waaronder de befaamde ‘pellet shake’).

Beste Bart-Jan, dank voor je inhoudelijke input tijdens de vele besprekingen en constructieve bijdragen aan de verschillende manuscripten. Uiteraard had je gelijk: ‘Alles sal reg kom’.

De leden van de leescommissie, Prof. dr. A.B.J. Prakken, Prof. dr. P.C. Limburg en Prof. dr. C.A. Stegeman wil ik graag bedanken voor de beoordeling (en goedkeuring) van dit proefschrift.

Daarnaast zijn er een aantal mensen die ik in het bijzonder wil bedanken voor hun onmisbare hulp in het lab en daarbuiten. Beste Gerda, dank voor de prettige samenwerking, zonder jou was het werk zeker niet afgekomen. Beste Minke, ‘tigitte dank!’ voor alle hulp. Johan, bedankt voor jou hulp bij de verschillende assays. Eveneens dank ik graag Hannie, Berber en Theo voor hun hulp en de prettige tijd op het lab. Ditzelfde geldt ook voor de collega’s op de 11^{de} etage, Annie en Syvli. Beste Anna-Richt, bedankt voor het overnemen van het werk met de ouderen (en later ook jongeren) op de polikliniek. Jouw hulp was zeer welkom! Daarnaast grote dank aan Janny, Kiki, Eefke, Wilma en de andere medewerkers van de polikliniek Reumatologie en Klinische Immunologie voor hun logistieke ondersteuning.

Ik dank graag Prof. dr. Hendrika Bootsma, Prof. dr. Cees Kallenberg, overige stafleden en AIOS van de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie voor hun input tijdens de werkbesprekingen. In het bijzonder dank aan Dr. Bram Rutgers en Prof. dr. Nico Bos voor hun bijdragen aan de verschillende studies in dit proefschrift.

Graag wil ik de patiënten en gezonde vrijwilligers bedanken die bereid waren deel te nemen aan het onderzoek.

Dank aan de mensen van de Klinische Immunologie en Transplantatie Immunologie voor hun samenwerking: Dr. Carolien Roozendaal, Dr. Bouke Hepkema en Dr. Annechien Lambeck. Graag bedank ik ook Boelo, Jetske, Marcel, Joan, Magdalena, Niels, Richard en andere medewerkers in het lab voor hulp bij de verscheidene bepalingen en het vele bloedprikken.

De mannen van de FACS unit: Henk, Geert en Roelof-Jan bedankt voor jullie hulp bij het urenlang sorteren van de cellen en de vaak enerverende gesprekken hierbij. Verder dank ik Pytrick en Jelleke van de Medisch Biologie voor hun hulp in het lab.

Ik dank mijn medeauteurs en andere collega's met wie ik door de jaren heen heb mogen samenwerken: Prof. dr. Geke Hospers en Rob van den Brom (Medische Oncologie, UMCG), Dr. Jetta Bijlsma en Vahid Farshchi Andisi (Microbiologie, UMCG), Dr. Sasha Zernakova, Mamen Cenit Laguna (Genetica, UMCG), Prof. dr. Philip Kluin, Prof. dr. Anke van den Berg (Pathologie, UMCG), Prof. dr. Riemer Start (Nucleaire geneeskunde, UMCG), Prof. dr. Irma Joosten, Prof. dr. Maria Hopman, Dr. Hans Jacobs, Dr. Hans Koenen, Dr. Thijs Eijsvogels en Dr. Jorieke Peters (Radboud UMC), Dr. Anne-Marie Buisman en Marieke van der Heiden (RIVM), Dr. Anje te Velde (AMC), Karel-Jan Lensen (VUMC), Prof. dr. Eun-Bong Lee, Prof. dr. Yeong-Wook Song, Ji-Ah Park and Hye-Won Kim (Seoul National University Hospital).

Ik dank de leden van de GRALL-groep en vasculitisgroep voor hun input tijdens de besprekingen en het creëren van een plek om ideeën uit te wisselen.

Uiteraard bedank ik mijn kamergenoten van de afgelopen jaren voor de gezelligheid en leuke gesprekken: Suzanne, Nan, Deena, Henko, Sebastian, Hans, Birgit, Paulina, Nynke, Fleur, Judith, Koen, Alexandre, Fiona, Qi, Lucas en Christien. Ik dank ook de collega's die helaas niet in de AIO kamer zaten: Nato, Kasia, Menke, Sarah, Nishad, Gwenny, Jolien en Erlin. Ik dank de studenten Munisha, Mirjam, Menno en Pedro voor hun hulp en prettige samenwerking.

During my PhD time I met a lot of wonderful people from all over the world. I'd like to thank them for their kindness and friendship. Dear Nato, I am happy we were colleagues and friends. I admire your diligence and positive spirit. I have great memories about our trips to Glasgow and Italy. Good luck with the final steps of your PhD! Dear Kasia, I am glad we could work, and later on, also climb together. I would like to thank you and Marcin for the unforgettable BBQs in your garden. I am sure you will be an excellent medical doctor! Dear Pedro, it was a pleasure to work with you. I wish you good luck in your career and a happy time to come together with Fabi. Dear Sarah, the saying 'Stille wateren hebben diepe gronden' is made especially for you (I know you understand Dutch perfectly). I am happy that we met and enjoyed our many lunch breaks. I hope you and Gerber have a good time in Bergen. Dear Alexandre, it was great to get to know you and Dri during your stay in Groningen. I'll be looking forward

to meet again. Perhaps at the Korean BBQ restaurant near your house in Sao Paulo? Dear Qi, thank you for your friendship and for all the fruits, candies, cookies, tea and other drinks you would regularly bring to the office. Good luck with finishing your thesis. Your personal fortune teller has told me you will succeed! Dear, Nan and Deena, it is a pity you now both live on the other side of the world. Thank you for your friendship and I hope we will see each other again!

Suzanne Arends en Nikola Lepse, leuk dat jullie mijn paranimfen zijn. Bedankt voor alle hulp! Beste Suzanne, wat mooi dat we elkaar weer tegenkwamen in de AIO kamer. Het was altijd fijn om het wel en wee in en buiten het ziekenhuis met je te kunnen bespreken.

Familie, vrienden en vriendinnen, dank voor jullie belangstelling en steun door de jaren heen!

Nikola, ik ben blij dat je op mijn pad bent gekomen en dat we nu samen op reis kunnen gaan door het leven. Bedankt voor je liefde, steun en gezelligheid.

Pap en mam, bedankt voor jullie onvoorwaardelijke vertrouwen en steun. Ik hadme geen betere en zorgzamere ouders kunnen wensen. Dit proefschrift draag ik op aan jullie.

Niels

Curriculum vitae

Niels van der Geest was born on 10 July 1985 in Seoul (Korea) and grew up in the Netherlands. In 2003 he graduated from the Stedelijk Gymnasium (grammar school) in Leeuwarden, after which he started his bachelor education in Medicine at the University of Groningen. In 2006 he obtained his Bachelor of Science degree *cum laude*. Subsequently, Niels enrolled in the master program of the medical school. He performed his medical internships in the University Medical Center Groningen, the Antonius Ziekenhuis Sneek, Medical Center Leeuwarden and Wasso Hospital (Tanzania). In 2009/2010 he did his research training at Seoul National University Hospital (Korea) in the lab of Prof. dr. Eun-Bong Lee and Prof. dr. Yeong-Wook Song. Here, he studied the dynamics of regulatory T cells in rheumatoid joints. Niels was awarded the W.K. Brouwer Price for his clinical master thesis in 2010. Upon obtaining his Master of Science degree in 2010, Niels began his PhD at the Department of Rheumatology and Clinical Immunology at the University Medical Center in Groningen. Here, he worked on the biology of immune aging and giant cell arteritis under the supervision of Prof. dr. Annemieke Boots, Dr. Elisabeth Brouwer, Dr. Wayel Abdulahad and Dr. Bart-Jan Kroesen. The results of his PhD research are presented in this thesis, entitled ‘Senescence of the Adaptive Immune System in Health and Aging-associated Autoimmune Disease’. Niels is currently performing his residency in Internal Medicine at the Martini Hospital Groningen and will continue his training in Rheumatology at the University Medical Center Groningen.



List of publications

Full articles

1. Chalan, P., Kroesen, B.J., **van der Geest, K.S.**, Huitema, M.G., Abdulahad, W.H., Bijzet, J., Brouwer, E., and Boots, A.M. 2013. Circulating CD4+CD161+ T lymphocytes are increased in seropositive arthralgia patients but decreased in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *PLoS One* 8: e79370.
2. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Chalan, P., Rutgers, A., Horst, G., Huitema, M.G., Roffel, M.P., Roozendaal, C., Kluin, P.M., Bos, N.A., Boots, A.M., and Brouwer, E. 2014. Disturbed B cell homeostasis in newly diagnosed giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* 66: 1927-1938.
3. **van der Geest, K.S.**, Smigielska-Czepiel, K., Park, J.A., Abdulahad, W.H., Kim, H.W., Kroesen, B.J., van den Berg, A., Boots, A.M., Lee, E.B., and Brouwer, E. 2014. SF Treg cells transcribing high levels of Bcl-2 and microRNA-21 demonstrate limited apoptosis in RA. *Rheumatology (Oxford)* 54: 950-958.
4. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Tete, S.M., Lorencetti, P.G., Horst, G., Bos, N.A., Kroesen, B.J., Brouwer, E., and Boots, A.M. 2014. Aging disturbs the balance between effector and regulatory CD4+ T cells. *Exp. Gerontol.* 60: 190-196.
5. Jacobs, J.F., Eijsvogels, T.M., **van der Geest, K.S.**, Koenen, H.J., Hutchison, C.A., Boots, A.M., Hopman, M.T., and Joosten, I. 2014. The impact of exercise on the variation of serum free light chains. *Clin. Chem. Lab. Med.* 52: e239-42.
6. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Rutgers, A., Horst, G., Bijzet, J., Arends, S., Roffel, M.P., Boots, A.M., and Brouwer, E. 2015. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 54: 1397-1402.
7. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Horst, G., Lorencetti, P.G., Bijzet, J., Arends, S., van der Heiden, M., Buisman, A.M., Kroesen, B.J., Brouwer, E., and Boots, A.M. 2015. Quantifying Distribution of Flow Cytometric TCR-Vbeta Usage with Economic Statistics. *PLoS One* 10: e0125373.
8. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Teteloshvili, N., Tete, S.M., Peters, J.H., Horst, G., Lorencetti, P.G., Bos, N.A., Lambeck, A., Roozendaal, C., Kroesen, B.J., Koenen, H.J., Brouwer, E., Boots, A.M. 2015. Low affinity TCR engagement drives IL-2 dependent post-thymic maintenance of naive CD4+ T cells in aged humans. *Aging Cell.* doi: 10.1111/ace1.12353.
9. de Souza, A.W., **van der Geest, K.S.**, Brouwer, E., Pinheiro, F.A., Oliveira, A.C., Sato, E.I., Andrade, L.E., Bijl, M., Westra, J., and Kallenberg, C.G. 2015. High mobility group box 1 levels in large vessel vasculitis are not associated with disease activity but are influenced by age and statins. *Arthritis Res. Ther.* 17: 158-015-0672-8.
10. Stellingwerf, M.D., Brouwer, E., Lensen, K.J., Rutgers, A., Arends, S., **van der Geest, K.S.**, Gludemans, A.W., Slart, R.H. 2015. Different scoring methods of FDG PET/CT in giant cell arteritis: need for standardization. *Medicine.* In press.

11. Teteloshvili, N., Kluiver, J., **van der Geest, K.S.**, van der Lei, R.J., Jellema, P., Pawalec, G., Brouwer, E., Kroesen, B.J., Boots, A.M., van den Berg, A. 2015. Age associated differences in miRNA signatures are restricted to CD45RO negative T cells and are associated with changes in the cellular composition, activation and cellular ageing. PlosOne. In press.
12. **van der Geest, K.S.**, Wang, Q., Abdulahad, W.H., Roffel, M.P., Horst, G., Rutgers, A., Boots, A.M., Brouwer, E. T cell markers are modulated in active giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, but lack diagnostic accuracy. (submitted for publication)
13. **van der Geest, K.S.**, Lorencetti, P.G., Abdulahad, W.H., Horst, G., Bijzet, J., Maas, F., Hepkema, B., Roozendaal, C., Kroesen, B.J., Brouwer, E., Boots, A.M. HLA-DR4 positivity and female seks associated with enhanced peripheral maintenance of naive CD4 T cells in aged humans. (submitted for publication)
14. **van der Geest, K.S.**, Lorencetti, P.G., Abdulahad, W.H., Horst, G., Huitema, M.G., Roozendaal C., Kroesen, B.J., Brouwer, E., Boots, A.M. Aging-dependent decline of IL-10 producing B cells coincides with production of antinuclear antibodies but not rheumatoid factors. (submitted for publication)

Abstracts

1. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Huitema, M.G., Kroesen, B.J., Brouwer, E., Boots, A.M. 2011. Clues for a possible role of senescent T cells in giant cell arteritis pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 70 (suppl 3): 685-685.
2. **van der Geest, K.S.**, Park, J.A., Brouwer, E., Lee, E.B. 2011. A selective depletion of circulating memory Treg, but not naive Treg, in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70 (suppl 3): 717-717.
3. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Chalan, P.L., Huitema, M.G., Kroesen, B.J., Brouwer, E., Boots, A.M. 2012. Ageing alters the frequency and function of CD161+CD8+ T cells. *Immunology* (suppl 1): 317-317.
4. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, P.L., Huitema, M.G., Kroesen, B.J., Brouwer, E., Boots, A.M. 2012. Ageing shifts the Treg-Th17 balance. *Immunology* (suppl 1): 317-317.
5. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Huitema, M.G., Kroesen, B.J., Rutgers, A., Brouwer, E., Boots, A.M. 2012. Polymyalgia rheumatica is characterized by pro-inflammatory, senescent CD8+ T cells. *Ann Rheum Dis* 71 (suppl 3): 640-640.
6. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Horst, G., Roozendaal, C., Rutgers, A., Boots, A.M., Brouwer, E. 2013. Giant cell arteritis: B cells revisited. *Rheumatology* (Oxford) 53 (suppl 2): i12-i12.
7. **van der Geest, K.S.**, Abdulahad, W.H., Lorencetti, P.G., Horst, G., Boots, A.M., Brouwer, E. 2014. Increased IL-6 production by effector B cells in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 73 (suppl 2): 692-692.

