

University of Groningen

Towards strengthening memory immunity in the ageing population

van der Heiden, Marieke

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:

2018

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

Citation for published version (APA):

van der Heiden, M. (2018). *Towards strengthening memory immunity in the ageing population: Investigating the immunological fitness of middle-aged adults*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit 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.

APPENDIX

Nederlandse samenvatting

About the author

Publication list

Dankwoord



Nederlandse samenvatting

Onderzoek naar het stimuleren van immuniteit tegen infectieziekten door vaccinaties op middelbare leeftijd

De wereldpopulatie is snel aan het vergrijzen. Volgens de verwachtingen zal het aantal personen ouder dan 60 jaar in 2060 verdubbeld zijn ten opzichte van de huidige aantallen, waarbij voornamelijk het aantal personen boven de 80 jarige leeftijd erg snel toeneemt. Ouder worden gaat gepaard met een toename van ziekte en gebreken. Voornamelijk neemt het aantal gevallen van infectieziekten, kanker en auto-immuunziekten toe op hogere leeftijd. Deze toename zorgt voor een sterke stijging van de kosten voor de gezondheidszorg. Gezond ouder worden is daarom belangrijk om de kosten van de toekomstige ouderenzorg te beheersen. Een belangrijk speerpunt daarbij is het voorkomen van infectieziekten, zoals griep, gordelroos en longontsteking, bij de ouderen. Goed werkende vaccinaties en vaccinatieprogramma's zijn belangrijk om infectieziekten te voorkomen. Door veroudering van het afweersysteem zijn vaccinaties op oudere leeftijd vaak minder effectief.

Het afweersysteem en veroudering

Het afweersysteem is op te delen in twee delen, de niet-specifieke aangeboren (innate) afweer en de specifieke aangeleerde (adaptieve) afweer. De innate afweer zorgt voor een snelle reactie, om een binnengedrongen ziekteverwekker snel te verslaan. De adaptieve afweer helpt de innate afweer, door de ziekteverwekker specifiek en daardoor effectiever te verslaan. Na een infectie of vaccinatie bouwt het adaptieve afweersysteem geheugen tegen de ziekteverwekker op, in de vorm van geheugencellen. Deze geheugencellen zorgen ervoor dat het afweersysteem bij een volgende aanraking met dezelfde ziekteverwekker sneller en effectiever kan reageren. Het adaptieve afweersysteem bestaat voornamelijk uit twee soorten cellen, B en T-cellen. B-cellen zorgen voor de productie van afweerstoffen, welke op hun beurt zorgen voor bescherming tegen het binnendringen van de ziekteverwekker. T-cellen zijn voornamelijk in te delen in CD4 en CD8 T-cellen, met elk een eigen functie in het herkennen en verslaan van de ziekteverwekkers.

In zowel het innate als het adaptieve afweersysteem treedt veroudering op, waardoor het afweersysteem minder effectief wordt in het verwijderen van ziekteverwekkers. Nieuwe cellen voor het afweersysteem, ook wel naïeve cellen genoemd, worden aangemaakt in het beenmerg en de thymus. Tijdens veroudering wordt een groot deel van het beenmerg en de thymus omgezet in vetweefsel en wordt de aanmaak van naïeve cellen sterk verminderd. Als gevolg hiervan bestaat het afweersysteem van mensen op hogere leeftijd uit een laag aantal naïeve cellen, tegenover een groot aantal geheugencellen. Uiteindelijk zal door dit verouderingsproces een deel van de cellen van het afweersysteem vermoeid raken en zijn functie verliezen in de strijd tegen ziekteverwekkers.

Ook de reactie van het afweersysteem op vaccinaties wordt minder. Niet zelden blijft een groot deel van de ouderen onvoldoende beschermd na het toedienen van vaccinaties, bijvoorbeeld na vaccinatie tegen griep, gordelroos of longontsteking.

Doel en onderzoeksvragen van het onderzoek in dit proefschrift

Om ervoor te zorgen dat de toekomstige grote groep ouderen goed beschermd is tegen infectieziekten zijn alternatieve oplossingen nodig. Een mogelijke oplossing is het eerder beginnen met vaccineren, bijvoorbeeld bij volwassenen van middelbare leeftijd (tussen de 50 en 65 jaar), als het afweersysteem mogelijk nog weinig kenmerken van veroudering vertoont. Deze vroegtijdige vaccinaties zouden ervoor kunnen zorgen dat langdurige bescherming en geheugen in het afweersysteem wordt aangemaakt, die aanblijft tot op hoge leeftijd. Het onderzoek, zoals beschreven in dit proefschrift, heeft als doel om de fitheid van het afweersysteem van volwassenen van middelbare leeftijd (tussen 50 en 65 jarige leeftijd) beter in kaart te brengen.

Om een zo compleet mogelijk beeld te krijgen van de fitheid van het afweersysteem op middelbare leeftijd zijn verschillende onderzoeksvragen opgesteld:

1. Wat is het effect van geslacht en chronische virusinfecties op de cellen van het afweersysteem van volwassenen van middelbare leeftijd?
2. Hoe goed reageren volwassenen van middelbare leeftijd op een nieuwe (primaire) vaccinatie tegen een ziekteverwekker waartegen het afweersysteem nog geen geheugen heeft opgebouwd?
3. Hoe goed reageert het afweersysteem op middelbare leeftijd op een vroege vaccinatie tegen gordelroos?
4. Kunnen we de sterkte van de reactie op vaccinaties op middelbare leeftijd voorspellen aan de hand van kenmerken van het afweersysteem?

Het effect van geslacht en chronische virusinfecties op het afweersysteem van volwassenen van middelbare leeftijd

Zoals hierboven beschreven, bestaat het afweersysteem uit een groot aantal verschillende cellen die allemaal een eigen functie hebben in de afweer tegen ziekteverwekkers. Infecties met verschillende chronische virussen kunnen de samenstelling van het afweersysteem aantasten, doordat deze virussen het afweersysteem mogelijk uitputten. Virussen die deze eigenschap bezitten behoren tot de familie van de herpesvirussen. Een belangrijk voorbeeld is het cytomegalovirus. Infectie met dit virus gebeurt vaak ongemerkt en is in de meeste gevallen asymptomatisch. Na infectie blijft dit virus aanwezig in het lichaam en kan het door steeds weer te reactiveren het afweersysteem uitputten. Ook geslacht heeft mogelijk een groot effect op het afweersysteem. Verschillende studies hebben aangetoond

dat veroudering van het afweersysteem mogelijk versneld plaats vindt bij mannen ten opzichte van vrouwen.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift laten we zien dat geslacht daadwerkelijk een groot effect heeft op de cellen van het afweersysteem van volwassenen van middelbare leeftijd. Over het algemeen bestaat het afweersysteem van mannen uit minder cellen. Daarnaast laten we zien dat chronische infectie met het cytomegalovirus inderdaad zorgt voor een hoger aantal vermoeide cellen. Interessant is de bevinding dat dit effect van chronische infectie met het cytomegalovirus op het afweersysteem verschilt tussen mannen en vrouwen van middelbare leeftijd. Mogelijk zien we versnelde veroudering van het afweersysteem bij mannen van middelbare leeftijd die chronisch geïnfecteerd zijn met het cytomegalovirus in vergelijking met geïnfecteerde vrouwen van dezelfde leeftijd. Deze versnelde veroudering heeft mogelijk effect op het functioneren van het afweersysteem en dient daarom verder onderzocht te worden.

De reactie van het afweersysteem van volwassenen op middelbare leeftijd op een nieuwe (primaire) vaccinatie

Een eerste aanraking van het afweersysteem met een ziekteverwekker, dan wel door infectie of door vaccinatie, zorgt ervoor dat het afweersysteem geheugen opbouwt tegen deze ziekteverwekker. Dit geheugen zorgt ervoor dat het afweersysteem in staat is om bij een volgende aanraking met dezelfde ziekteverwekker sneller en beter te reageren om deze ziekteverwekker te verslaan. Een eerste vaccinatie tegen een specifieke ziekteverwekker die wordt toegediend om bescherming/geheugen op te wekken noemen we een primaire vaccinatie. Veroudering van het afweersysteem kan ervoor zorgen dat de reactie op een primaire vaccinatie sterk verminderd is. Een voorbeeld van een infectieziekte waar nog geen enkel geheugen voor bestaat in het afweersysteem bij volwassenen van middelbare leeftijd, is de meningokokkenbacterie. Deze meningokokken bacterie wordt daarom in ons onderzoek gebruikt als model infectieziekte. Meningokokken zijn bacteriën die bloedvergiftiging en hersenvliesontsteking kunnen veroorzaken. In **hoofdstuk 3** onderzoeken we hoe het afweersysteem van ongeveer 200 volwassenen van middelbare leeftijd reageert op een primaire meningokokkenvaccinatie. Deze vaccinatie zorgt ervoor dat het afweersysteem afweerstoffen aanmaakt die bescherming bieden tegen een bacteriële infectie. Het is bekend hoeveel afweerstoffen nodig zijn om beschermd te zijn tegen ziekte veroorzaakt door deze bacterie, de zogenaamde beschermingsgrens. In **hoofdstuk 3** laten we ook zien dat het afweersysteem van de meeste volwassenen van middelbare leeftijd goed reageert op de vaccinatie, na een jaar zijn de afweerstoffen van het merendeel van de volwassenen nog boven de beschermingsgrens. Door middel van een wiskundig model voorspellen we dat deze bescherming aanblijft bij ongeveer de helft van de volwassenen tot wel 10 jaar na het toedienen van de vaccinatie. Deze langdurige bescherming zal in de

toekomst bevestigd moeten worden door aanvullende analyse van de afweerstoffen in het bloed van de deelnemers, bijvoorbeeld 10 jaar of langer na toediening van de vaccinatie. Deze toekomstige analyse kan uitsluitsel geven over de lange termijn voordelen van deze vroege vaccinaties voor het geheugen van het afweersysteem op oudere leeftijd.

Daarnaast vergelijken we in **hoofdstuk 4** de reactie van het afweersysteem met adolescenten (10-15 jaar) die precies dezelfde primaire vaccinatie hebben ontvangen. Dit doen we om inzicht te krijgen in de vroegtijdige tekenen van veroudering van het afweersysteem. In dit hoofdstuk beschrijven we dat volwassenen van middelbare leeftijd minder afweerstoffen aanmaken in vergelijking met de adolescenten na het toedienen van de meningokokken vaccinatie. Deze lagere hoeveelheid afweerstoffen wordt voornamelijk verklaard door de afname van immunoglobuline M (IgM), een bepaald soort afweerstof dat wordt aangemaakt tijdens een eerste reactie van het afweersysteem. Deze resultaten laten dus zien dat, ondanks dat er voldoende afweerstoffen aangemaakt worden voor bescherming van de volwassenen van middelbare leeftijd, de eerste tekenen van veroudering van het afweersysteem al zichtbaar zijn op middelbare leeftijd.

Aanvullend bestuderen we in **hoofdstuk 5** de reactie van de T-cellen op de vaccinatie. In dit hoofdstuk laten we zien dat de T-cellen op een effectieve manier reageren bij volwassenen van middelbare leeftijd.

De reactie van het afweersysteem van volwassenen van middelbare leeftijd op een vroege vaccinatie tegen gordelroos

Gordelroos is een veel voorkomende ziekte in Nederland, met ongeveer 55.000 gevallen per jaar. Gordelroos is een zeer pijnlijke ziekte die zich vaak uit in pijnlijke blaasjes op de huid. Daarnaast zorgt de ziekte bij een deel van de patiënten voor erge zenuwpijn die, in het ergste geval, jaren kan voortduren. De incidentie van gordelroos neemt sterk toe na de leeftijd van 50 jaar, waarbij de veroudering van het afweersysteem een belangrijke rol speelt. Gordelroos wordt veroorzaakt door het varicella zoster virus, een herpes virus, dat ook zorgt voor waterpokken op zeer jonge leeftijd. Na herstel van de waterpokken blijft het varicella zoster virus in het lichaam aanwezig en verstopt zich voor het afweersysteem. Op momenten van verminderde afweer, bijvoorbeeld door ziekte, stress of veroudering kan het virus reacteren en opnieuw ziekte veroorzaken, nu gordelroos.

T-cellen met geheugen tegen het varicella zoster virus zorgen voor bescherming tegen het ontwikkelen van gordelroos. Helaas is het niet bekend hoeveel van deze T-cellen nodig zijn om beschermd te zijn tegen gordelroos. Na infectie met dit virus worden virus specifieke T-cellen aangemaakt in het afweersysteem. Met het ouder worden neemt echter het aantal en de effectiviteit van deze cellen af. Sinds 2006 is er een vaccin beschikbaar om het aantal T-cellen tegen het varicella zoster virus in het afweersysteem te verhogen. Helaas is dit vaccin weinig effectief gebleken in de bescherming tegen deze ziekte op

oudere leeftijd. Mogelijk kan de effectiviteit van dit vaccin verhoogd worden als het eerder wordt toegediend, bijvoorbeeld aan volwassenen van middelbare leeftijd. In **hoofdstuk 6** onderzoeken we de reactie van de cellen van het afweersysteem van ongeveer 50 volwassenen van middelbare leeftijd op de vaccinatie tegen gordelroos. In dit onderzoek zien we dat de hoeveelheid geheugen T-cellen tegen het gordelroos virus wat al aanwezig is in het afweersysteem voordat het vaccin wordt toegediend (de zogenaamde pre-vaccinatie T-cel immuniteit) van invloed is op de T-cel reactie op de vaccinatie. Bij mensen met lage pre-vaccinatie T-cel immuniteit zien we een effectieve toename in het aantal virus-specifieke CD4 T-cellen, cellen die als beschermend worden gezien. Een jaar na het ontvangen van deze vaccinatie worden in het bloed nog verhoogde aantallen van deze cellen gemeten. We zien echter dat de vaccinatie mogelijk zorgt voor een toename van de verouderde CD8 T-cellen bij personen met hoge pre-vaccinatie T-cel immuniteit. Hierbij is het opvallend dat de personen met lage pre-vaccinatie T-cel immuniteit significant ouder zijn dan de personen met hoge pre-vaccinatie T-cel immuniteit.

Concluderend wijst ons onderzoek erop dat mensen van begin 60 meer profijt hebben van een vaccinatie tegen gordelroos dan mensen van begin 50, wat wordt veroorzaakt door een verschil in pre-vaccinatie immuniteit. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen wat de voordelen van deze vroegtijdige vaccinatie zijn voor de bescherming tegen gordelroos op oudere leeftijd.

Het voorspellen van de vaccinatie reactie aan de hand van kenmerken van het afweersysteem

De ontwikkeling van succesvolle vaccinatieprogramma's ter bevordering van de geheugenimmuniteit op latere leeftijd is sterk gebaat bij de mogelijkheid om vooraf te kunnen voorspellen of mensen goed of minder goed reageren op een vaccinatie. Deze voorspelling kan gedaan worden aan de hand van kenmerken van het afweersysteem, door middel van zogenaamde biomarkers. Indien een lage vaccinatie respons voorspeld wordt, kunnen voorzorgsmaatregelen getroffen worden, zoals het toedienen van een hoge vaccin dosis of een aangepast vaccinatie schema. Het identificeren van deze voorspellende biomarkers wordt bemoeilijkt door de complexe interacties tussen de verschillende cellen van het afweersysteem, evenals door de grote variatie in de samenstelling van het afweersysteem bij 'gezonde' personen.

In **hoofdstuk 7** onderzoeken we of we de reactie op de meningokokken vaccinatie (zoals beschreven in **hoofdstuk 3**) bij volwassenen van middelbare leeftijd kunnen voorspellen op basis van kenmerken van het afweersysteem, het zogenaamde pre-vaccinatie immuun fenotype. We vergelijken de volwassenen die een lage afweerstof reactie laten zien, de lage responders, met personen die een hoge afweerstof reactie laten zien, de hoge responders. In deze analyse komt naar voren dat de lage en hoge responders verschillend zijn in hun pre-

vaccinatie immuun fenotype; voornamelijk in de aantallen van verschillende CD4 T-cellen. Onze data suggereren daarmee dat lage responders voorspeld kunnen worden door middel van de samenstelling van de CD4 T-cellen in het afweersysteem. Deze bevinding moet gevalideerd worden in grote groepen volwassenen met deelnemers van verschillende leeftijden waarbij gebruik wordt gemaakt van verschillende soorten vaccinaties.

Conclusie en toekomstperspectief

Samenvattend, heeft dit onderzoek geleid tot inzicht in de fitheid van het afweersysteem van volwassenen van middelbare leeftijd. De resultaten zoals beschreven in dit proefschrift bevestigen dat volwassenen van middelbare leeftijd een interessante doelgroep is voor toekomstige vaccinatieprogramma's voor de snel vergrijzende populatie. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen wat de effecten van deze vroegtijdige vaccinaties op het geheugen van het afweersysteem op oudere leeftijd is. Ook zal vervolgonderzoek moeten uitwijzen tegen welke ziekteverwekkers ouderen in de toekomst beter beschermd moeten worden en wat daarbij de opties zijn voor vervroegd vaccineren. Een belangrijk punt van aandacht hierbij is het verhogen van de bereidheid van volwassenen van middelbare leeftijd om vaccinaties te ontvangen ter voorkoming van ziektes op hogere leeftijd.

About the author

Curriculum vitae



Marieke van der Heiden was born on April 13th 1989 in Nijmegen, the Netherlands. After graduation from high school at the Staring College in Lochem in 2007, she started her Bachelor of Science in Nutrition and Health at Wageningen University. After successful completion in 2011, she continued her Master Studies in Food Safety at Wageningen University, with a strong focus on food related allergies. Her master thesis was written about the allergen management in the food industry. She performed her internship at TNO in Zeist, where she studied the role of epithelial cells in the allergic response, under the supervision of Prof. dr. Harry Wichers (WUR), Dr. Kitty Verhoeckx en Dr. Heleen Wortelboer (TNO). After graduation in 2013, she started as a PhD candidate at the RIVM and UMCG under the supervision of Prof. dr. Annemieke Boots (UMCG), Dr. Anne-Marie Buisman and Dr. Guy Berbers (RIVM). The results from her PhD project are described in this thesis, called 'Towards strengthening memory immunity in the ageing population'. Early 2018, she will be moving to Stockholm, Sweden, where she plans to continue her scientific career.

Publication list

Marieke van der Heiden, Menno C. van Zelm, Sophinus J.W. Bartol, Lia G.H de Rond, Guy A.M. Berbers, Annemarie M.H. Boots & Anne-Marie Buisman - Differential effects of Cytomegalovirus carriage on the immune phenotype of middle-aged males and females. – **Sci Rep. 2016;6:26892.**

Marieke van der Heiden, Annemieke M.H. Boots, Axel A. Bonacic Marinovic, Lia G.H. de Rond, Marjan van Maurik, Irina Tcherniaeva, Guy A.M. Berbers, Anne-Marie Buisman - Novel intervention in the aging population: a primary meningococcal vaccination inducing protective IgM responses in middle-aged adults. – **Front Immunol. 2017;8:817**

Marieke van der Heiden, Aafke Duizendstra, Guy A.M. Berbers, Annemieke M.H. Boots, Anne-Marie Buisman - Tetanus Toxoid carrier protein induced T-helper cell responses upon vaccination of middle-aged adults. – **Vaccine. 2017.08.056**

Kornelis S.M. van der Geest, Wayel H. Abdulahad, Gerda Horst, Pedro G. Lorencetti, Johan Bijzet, Suzanne Arends, **Marieke van der Heiden**, Anne-Marie Buisman, Bart-Jan Kroesen, Elisabeth Brouwer, Annemieke M.H. Boots – Quantifying distribution of flow cytometric TCR-V β Usage with economic statistics. – **Plos One 10: e0125373**

Manuscripts submitted

Marieke van der Heiden, Lia G.H. de Rond, Menno C. van Zelm, Guy A.M. Berbers, Annemieke M.H. Boots, Anne-Marie Buisman - Age-dependent pre-vaccination immunity affects the immunogenicity of Varicella Zoster Vaccination in middle-aged adults. **Submitted**

Marieke van der Heiden, Guy A.M Berbers, Menno C. van Zelm, Susana Fuentes, Annemieke M.H. Boots, Anne-Marie Buisman - An exploratory biomarker study for vaccine responsiveness after primary meningococcal vaccination in middle-aged adults. **Submitted**

Marieke van der Heiden, Mariette B. van Ravenhorst, Marjan van Maurik, Annemieke M.H. Boots, Guy A.M. Berbers, Anne-Marie Buisman - Lower antibody functionality in middle-aged adults compared to the adolescents after primary meningococcal vaccination: role of IgM. **Submitted**

Dankwoord

Wauw, daar is ie dan, mijn eigen proefschrift! Dit was nooit mogelijk geweest zonder de hulp en steun van veel bijzondere mensen. Daarom wil ik iedereen bedanken die aan dit proefschrift heeft bijgedragen, ieder op zijn eigen manier.

Allereerst gaat mijn dank uit naar mijn promotor. **Mieke**, bedankt voor de kansen die je me geboden hebt en de fijne begeleiding daarin. De constructieve en motiverende contacten die we veelvuldig hadden maakten de afstand tot Groningen iets minder groot. Dank voor je persoonlijke benadering en het gevoel van vertrouwen dat je me elke keer weer gaf, daarmee haal je het beste in mij naar boven. Ik heb ontzettend veel van je geleerd en je hebt mijn enthousiasme voor de immunologie verder aangewakkerd.

Annemarie, ik had mij echt geen betere co-promotor kunnen wensen. Het telefoongesprek waarin je mij de promotieplek aanbood zal ik nooit vergeten, ik was zo geschrokken dat ik niet wist wat ik moest antwoorden. Ik ben ontzettend blij dat ik de moed had om deze kans met beide handen aan te grijpen. Met het vertrouwen wat je me vanaf het eerste moment gaf heb ik stappen durven zetten waarvan ik nooit had gedacht dat ik ze zou nemen. Bedankt voor de persoonlijke interesse die je in mij toonde, de fijne gesprekken over echt alles wat ons bezig hield, de ontelbare gezellige bus en treinritjes, en de gezellige reis samen naar Washington. Ik ben je dankbaar voor alles wat ik van je heb mogen leren en hoop onze goede samenwerking ooit weer voort te mogen zetten. Zonder jou was dit proefschrift er niet geweest.

Guy, bedankt voor de goede begeleiding, voornamelijk op de meningokokken stukken. Ik wil je bedanken dat je, ondanks alle drukte, toch altijd de tijd vond om te helpen, discussies te voeren en stukken te beoordelen. Om jouw woorden te gebruiken, ben ik mede door jouw goede begeleiding gegroeid tot 'een stevige dame die weet wat ze wil'. Bedankt voor al je kennis die je met mij hebt willen delen.

Daarnaast bedank ik graag de leden van de beoordelingscommissie, **Prof. Dr. W. van Eden**, **Prof. Dr. S.M. van Ham** en **Prof. Dr. A.L.W. Huckriede** voor het lezen en beoordelen van mijn proefschrift. Ook bedank ik de **leden van de oppositie** voor de bereidheid deel te nemen aan de openbare verdediging.

Voordat ik verder ga met het bedanken van alle collega's, familie en vrienden, wil ik graag eerst alle **deelnemers** aan de klinische studies bedanken, want zonder deelnemers geen onderzoek! Dank voor jullie bereidheid om meerdere keren naar de bloedafname momenten te komen. Ook heel veel dank gaat uit naar de prikkers van Premeo: **Maloe**,

Pieter, Amir, Ali, Yesin en Leanne, dank voor al jullie harde werk. Ik vond het een erg leuke tijd samen met jullie 'op locatie'.

Jullie zijn met te veel om jullie allemaal persoonlijk te bedanken, maar ik wil graag alle **IIV collega's** bedanken voor de fijne sfeer op het werk die ik de afgelopen jaren heb ervaren. Een aantal collega's bedank ik graag in het bijzonder.

Lieve **Lia**, zonder jouw hulp was dit proefschrift er echt niet geweest! Bedankt voor al het werk dat je voor mij verzet hebt in het lab en je eindeloze geduld (en strenge blik) om mij lab technieken aan te leren. Ik heb echt genoten van onze goede en zeer gezellige samenwerking en gesprekken. Ik ben ontzettend blij dat je mijn paranimf wil zijn tijdens mijn verdediging, meer dan verdiend!

Marjan (B) en Irina, dank voor de bergen SBA testen die jullie voor me hebben ingezet. Irina, dank voor de leuke gesprekken in het BAClab en voor het delen van al je lab expertise. Marjan, daarnaast enorm bedankt voor je hulp bij het luminex en de leuke gesprekken die we daarbij hebben gevoerd. Leuk dat we echte volleybalmaatjes waren en zelfs aanvalsaanlopen oefenden in het luminex lab.

Debbie (vR), heel erg bedankt voor het delen van al je meningokokken expertise en natuurlijk je gezelligheid.

Lieve **Marjan (K)**, wat fijn dat jij bij ons kwam werken en dat we kamergenootjes werden. Dankjewel voor je altijd luisterende oor en voor alle goede gesprekken die we gevoerd hebben. Ik heb echt bewondering voor jouw kracht en doorzettingsvermogen, je bent een kanjer!

Gaby, dankjewel voor alles wat je me geleerd hebt, voor alle fijne gesprekken, goede adviezen en alle dolle momenten samen met Marjan (K). Ik wist niet dat ik zo de slappe lach kon hebben (en zoveel snoepjes kon eten;)).

Susana, thank you so much for helping me out with the analysis in chapter 7. Although you don't believe it, you are a great teacher! It's a pity that I only got to know you in the final stage of my project. I will miss your never ending happiness and motivating words. You are a lovely person!

Jelle, wat een leuke overbuurman ben je. Dank voor een deur die altijd bij je open stond om al mijn verhalen even te spuien. Jouw eindeloze positieve energie en motiverende woorden hebben me echt enorm geholpen in de laatste fase, heel erg bedankt daarvoor.

Mary-Lene, zo leuk dat je bij ons kwam werken, nadat je me eerst bij TNO hebt begeleid tijdens mijn stage. Jammer dat we niet iets meer samen hebben kunnen werken, maar heel erg bedankt voor al je interesse en fijne gesprekken. Ik geloof in de 3x is scheepsrecht regel;).

Fiona, dank voor een altijd openstaande deur voor adviezen of een grapje en je vertrouwen in mij. Jouw enthousiasme voor het werk is aanstekelijk!

Alle **IMS collega's** die ik nog niet genoemd heb: **Pieter, Rutger, Jeffrey, Gerco, Marcel, Ewa, Sigrid en Rob**, dank voor jullie input tijdens de werkbesprekingen, jullie interesse en leuke gesprekken.

Kemal, ik vond het erg jammer dat je onze afdeling verliet, maar gelukkig bleven we nog veelvuldig koffie drinken waardoor de vrijdagmiddagen soms ineens voorbij waren. Dank voor je medeleven, interesse en altijd aanwezige grappen. Ik zal je niet meer zo erg laten schrikken..

Ronald, Nening en Marion, dank voor jullie gezelligheid en het altijd beschikbaar zijn voor vragen omtrent het cellen werk. Ronald, je bent een top leraar in het Facsen! Marion, ik hoop dat je er nog bij kunt zijn op mijn verdediging.

Teun, Josine en Marloes, dank voor jullie input en goede motiverende discussies tijdens de ageing meetings en daarbuiten. **Cecile, Debbie (vB), Teun, Gerco, Josine, Willem en Nynke**, bedankt voor jullie goede adviezen vanuit de interne peer review!

Debbie (vB) bedankt voor je persoonlijke interesse in mij en de leuke gesprekken, erg leuk dat je deel wilt nemen aan de oppositie tijdens mijn verdediging.

Veel dank ben ik verschuldigd aan mijn 2 toppers van studenten. **Aafke**, je was mijn eerste student en ik vond het enorm leuk en leerzaam om je te begeleiden. Dank voor je hulp bij hoofdstuk 5. Je deed het fantastisch en ik wens je heel veel succes tijdens jouw PhD, ik heb er alle vertrouwen in.

Joris, wat was het leuk om jou te begeleiden. In het begin was het eventjes aftasten, maar al snel hadden we een goede vibe te pakken en zag ik je met de dag groeien. Dank voor al het lab werk dat je voor me gedaan hebt en voor alle grappen en leuke momenten.

Lieve mede promovendi, zonder jullie was mijn promotietijd een stuk minder leuk, gezellig en bewogen geweest. **Saskia**, ik herinner me nog de eerste dag dat ik begon, je nam me meteen op sleeptouw. Dankjewel voor alle goede adviezen, gesprekken en je gezelligheid. Extra leuk dat we nu samen de laatste loodjes kunnen delen. Heel veel succes, nog heel eventjes, je kunt het! **Elise**, ik vind het echt jammer dat we niet eerder bij elkaar in de buurt zaten en niet meer samen gedeeld hebben. Ik heb genoten van onze beroemde BAClab zeiksessies. Heel erg veel succes met het afmaken van je promotie, je bent er bijna. Enorm verdiend dat je al een baan hebt in Toronto! **Linda**, wat vond ik het leuk dat je erbij kwam als AIO en zo jammer dat je weer ging. Dankjewel voor het super leuke jaar samen. Ik hoop je nog vaak te blijven spreken en wens je heel veel succes bij je nieuwe uitdaging, ik ben trots op je! **Sara**, CMV partner in crime, dankjewel voor alle inspirerende gesprekken die we samen hadden, ik bewonder je gedrevenheid en kennis. Je komt er wel! **Daan**, dankjewel voor de fijne gesprekken en de rust die je altijd uitstraalde. Ik ben blij dat het weer beter met je gaat. Heel erg veel succes, geloof in jezelf! Misschien tot over een paar jaar in Zweden? **Leon**, je neemt toch een beetje 'mijn' stokje over. Ik wens je heel erg veel succes, blijf vertrouwen in

jezelf! **Mariëtte**, dank voor het delen van je meningokokken expertise en voor je adviezen bij ons gezamenlijke hoofdstuk. Veel succes in je verdere opleiding. **Liz**, dankjewel voor alle gezelligheid en sportieve gesprekken! **Nora**, wat gezellig, nog een 'Wageningse' in de groep. Samen met **Pauline**, heel erg veel succes met het Periscope project! **Hella**, dank voor je enthousiasme en gezelligheid in de laatste fase. **Michiel**, jou leerde ik pas aan het einde kennen, heel veel succes met jouw project en veel geluk samen met Iris. **Elsbeth en Daantje**, jammer dat ik jullie niet wat meer gesproken heb. **Elsbeth**, jouw gedrevenheid is bijzonder, heel erg veel succes! **Daantje**, ik bewonder jouw doorzettingsvermogen, zelfs in moeilijke tijden. Ik wens je alle geluk en succes toe.

Ik hoor jullie denken, en wanneer komen wij nou. Lieve kamergenootjes van het laatste moment, **Iris, Eric, Joos en Koen**. Ik ben jullie heel veel dank verschuldigd, zonder jullie was mijn laatste jaar een stuk zwaarder geweest. Dank voor alle grappen, het slappe geouwehoer, maar ook de ontelbare goede gesprekken en jullie eindeloze geduld om naar al mijn verhalen en frustraties te luisteren. Lieve **Iris**, wat was het fijn naast jou te zitten en zoveel promotieperikelen samen te delen. Dankjewel voor je altijd luisterende oor, alle leuke gesprekken, je begrip en je enorme gezelligheid. **Eric**, dank voor de vaak zo fijne Caribische vibes, je statistische hulp, je opbeurende woorden en alle goede gesprekken die we samen hadden. **Joos, speciaal voor jou een stukje in Comic Sans, dan val je toch op :).** Dankjewel voor je enorme gezelligheid en je gekheid. Het was een feest je als kamergenootje te hebben. **Koen**, ik weet dat ik soms heel gemeen was, maar wat hebben we samen gelachen. Dank voor al je interesse en positiviteit, je bent inderdaad een schatje. Ik heb jullie alle vier heel graag om me heen en ga jullie echt enorm missen! Heel veel succes met jullie promoties, ik blijf heel graag op de hoogte.

Ook buiten IIV wil ik graag nog een paar mensen bedanken voor hun inhoudelijke hulp.

Menno, bedankt voor de goede samenwerking, startend vanuit het Erasmus MC en later vanuit Melbourne, en je altijd kritische blik. Vooral bedankt voor je hulp bij het mooie hoofdstuk 2. Samenwerken vanuit Australië bleek heel efficiënt, ik werkte overdag en vond de ochtend erna al weer een aangepast versie in mijn mailbox. Heel erg veel succes in je verdere carrière. **Benjamin** bedankt voor de bergen FACs analyses die je vanuit het Erasmus MC uitgevoerd hebt.

Axel, thank you for helping me out with the modelling of chapter 3, I enjoyed our meetings together. **Martijn Dolle**, en andere **collega's van GZB**, dank voor het de hulp met de biochemische analyses en goede input voor mijn project. **Wilco de Jager**, en collega's van de **Utrecht luminex groep**, dank voor de hulp bij het meten van de serum cytokines. **Jan van de Kastele**, dank voor je goede hulp als statistische vraagbaak.

Renske, onze onderzoeken sluiten zo goed op elkaar aan. Dank voor al je adviezen en je gezelligheid.

De afstand tot het UMCG was soms best groot, maar gelukkig voelde ik me ook daar al snel thuis. **Liesbeth**, dank voor je interesse in mijn onderzoek en hulp bij het medisch protocol. Leuk dat je deel wilt nemen aan de oppositie tijdens mijn verdediging. **Niels**, bedankt voor je hulp aan het begin van mijn promotieonderzoek. Leuk dat sommige uitkomsten van onze onderzoeken aan elkaar te rijmen zijn. Ik wens je veel succes in je verdere opleiding. **Nato and Qi**, I am happy we met! Thank you for the nice times in Groningen and I wish you both all the best in NY. **Christien**, heel veel succes met de laatste loodjes van jouw VZV onderzoek! Alle andere AIO's in de AIO kamer, bedankt voor het welkome gevoel in Groningen.

Lieve **vrienden**, heel erg bedankt voor de vaakzo welkome afleiding tijdens het promoveren. Wat een rijkdom!

Lieve **Miepjes**, fijn en bijzonder dat we al vanaf het eerste moment in Wageningen vrienden zijn, ook al is de afstand nu soms heel groot. **Marita**, dankjewel voor je eindeloze interesse, je oprechtheid en alle fijne gesprekken. **Ineke, Marlies, en Sander**, leuk dat wij de promotieperikelen samen kunnen delen. **Sander**, je kunt weer rustig met de trein s'ochtends!). Ik wens je alle geluk in deze bijzondere tijd samen met **Willemijn. Ineke**, zo leuk dat je bij mijn promotie bent, ik kijk uit naar het jaar samen in Stockholm! Ik wens jullie allemaal heel erg veel succes bij jullie laatste loodjes!

Linda, we zien elkaar niet vaak, maar het is altijd alsof ik je gisteren nog sprak. Dankjewel voor al je interesse en fijne etentjes/uitstapjes samen.

WaHo-'oudjes': **Lisa, Laurens, Stefanie, Ruben, Janet, Kevin, Nikki, Tamara en Niki**, dank voor al jullie interesse tijdens de leuke uitjes en weekeindjes de afgelopen jaren! Hopelijk blijven we nog lang bijzondere momenten met elkaar delen!

Arjen en Leonie, bedankt voor alle gezellige biertjes samen!

Lieve **volleybal teamgenootjes**, heel erg bedankt voor alle leuke sportieve momenten in de afgelopen jaren en het welkome gevoel in Amersfoort. Twee meiden bedank ik graag in het bijzonder.

Lieve **Lianne**, wat fijn dat ik jou op het eerste moment dat ik in Amersfoort woonde leerde kennen. Dankjewel voor alle gezellige avondjes wijntjes drinken, alle fijne gesprekken en je begrip. De klik die wij samen hebben is bijzonder. Ik vind het zo leuk en bijzonder dat jij mijn paranimf wil zijn tijdens mijn promotie. We gaan er een heel mooi feestje van maken. Lieve **Elke**, dankjewel voor je gezelligheid tijdens de trainingen en ons gedeelde fanatisme tijdens wedstrijden. Dank ook voor alle gezellige avondjes uit samen met **Harrie**. Wie weet spelen we ooit een interland tegen elkaar!).

Rob en Ingeborg, wat bof ik met jullie als schoonouders. Dank voor al jullie gezelligheid, interesse, en hulp.

Lieve **familie**, dank voor jullie onvoorwaardelijke liefde en steun. Lieve **opa's en oma's** dank jullie wel voor jullie interesse, al was het soms moeilijk uit te leggen wat ik nou echt deed. Helaas kan ik **oma Wil** het einde niet meer laten zien..

Lief **zussie**, dankjewel voor al je steun, gezellige etentjes en logeernachtjes in Groningen. Ik kan mij geen betere zus wensen! Stockholm is niet zo ver als je denkt hoor;) .

Lieve **pap en mam**, dank voor jullie interesse, vertrouwen, liefde en steun en voor alle momenten waarop jullie er voor mij zijn. Jullie zijn geweldige ouders en ik hoop nog heel erg veel met jullie mee te mogen maken.

Lieve **Erik**, je wilde de eerste zijn, maar zoals je zelf altijd zegt: de laatste is inderdaad de belangrijkste. Jeetje, wat is het moeilijk in woorden uit te drukken wat jij voor mij betekent. Dankjewel voor alles, dankjewel dat jij er voor mij bent. Ik hou van je en ik kijk uit naar ons Stockholm avontuur samen!