

University of Groningen

## Fluorescently labelled monoclonal antibodies for real-time molecular imaging

Linssen, Matthijs

DOI:  
[10.33612/diss.566494449](https://doi.org/10.33612/diss.566494449)

**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:*  
2023

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

*Citation for published version (APA):*

Linssen, M. (2023). *Fluorescently labelled monoclonal antibodies for real-time molecular imaging: pharmaceutical development of near-infrared tracers and their application in clinical settings*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.566494449>

### 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**

Appendices



## **OVER DE AUTEUR**

Matthijs David Linsen werd op 28 april 1989 geboren in Utrecht. In 2007 behaalde hij zijn gymnasiumdiploma aan het Christelijk Gymnasium Utrecht en ging Farmacie studeren aan de Universiteit Utrecht.

In 2013 haalde hij zijn masterdiploma en startte in december van datzelfde jaar als projectapotheker en promovendus bij het Universitair Medisch Centrum Groningen onder begeleiding van Prof. Dr W.B.N. Nagengast, Prof Dr. G.M. van Dam en Prof. Dr. G. Dijkstra voor de ontwikkeling, productie voor gebruik in klinisch onderzoek, en toepassing van fluorescente antilichamen binnen de oncologie en later binnen de maag-, darm- leverziekten. De resultaten van de ontwikkeling van de fluorescent gelabelde antilichamen heeft hij kunnen presenteren in zowel een orale presentatie (2018) als een posterpresentatie (2019) bij de European Molecular Imaging Meeting. Van 2018 tot 2019 was hij naast zijn promotietraject actief bij SurgVision BV als clinical scientist. In deze functie was hij betrokken bij de opstart van een registratietraject voor een fluorescent antilichaam bij de Federal Drug Administration.

Op dit moment is Matthijs werkzaam als projectleider bij de Biotherapeutics Unit van het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam. Binnen deze afdeling werkt hij aan de ontwikkeling, productie en toepassing van adoptieve T-cel therapieën. Deze therapieën vallen onder de Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) en zijn levende geneesmiddelen die het immuunsysteem van een patiënt inzetten voor het behandelen van kanker.



## LIST OF PUBLICATIONS

- Hyseni A, Kemperman H, de Lange DW, de Groot PG, **Linssen M**, Kesecioglu J, et al. Increased mortality in systemic inflammatory response syndrome patients with high levels of coagulation factor VIIa. *J Thromb Haemost.* 2013 Dec;11(12):2111–7.
- Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ, van Leeuwen BL, Hemmer PH, Kruijff S, van Ginkel RJ, Been LB, de Jong JS, Kats-Ugurlu G, **Linssen MD**, et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;1(4):283–90.
- Ter Weele EJ, Terwisscha van Scheltinga AGT, **Linssen MD**, Nagengast WB, Lindner I, Jorritsma-Smit A, et al. Development, preclinical safety, formulation, and stability of clinical grade bevacizumab-800CW, a new near infrared fluorescent imaging agent for first in human use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016 Jul;104:226–34.
- Hartmans E, **Linssen MD**, Sikkens C, Levens A, Witjes MJH, van Dam GM, et al. Tyrosine kinase inhibitor induced growth factor receptor upregulation enhances the efficacy of near-infrared targeted photodynamic therapy in esophageal adenocarcinoma cell lines. *Oncotarget.* 2017 May 2;8(18):29846–56.
- Koch M, de Jong JS, Glatz J, Symvoulidis P, Lamberts LE, Adams ALL, Kranendonk MEG, Terwisscha van Scheltinga AGT, Aichler M, Jansen L, de Vries J, Lub-de Hooge MN, Schröder CP, Jorritsma-Smit A, **Linssen MD**, et al. Threshold Analysis and Biodistribution of Fluorescently Labeled Bevacizumab in Human Breast Cancer. *Cancer Res.* 2017 Feb 1;77(3):623–31.
- Lamberts LE, Koch M, De Jong JS, Adams ALL, Glatz J, Kranendonk MEG, Terwisscha van Scheltinga, AGT, Jansen L, De Vries J, Lub-de Hooge MN, Schröder CP, Jorritsma-Smit A, **Linssen MD**, et al. Tumor-specific uptake of fluorescent bevacizumab-IRDye800CW microdosing in patients with primary breast cancer: A phase I feasibility study. *Clin Cancer Res.* 2017;23(11).
- Romero Pastrana F, Thompson JM, Heuker M, Hoekstra H, Dillen CA, Ortines RV, Ashbaugh AG, Pickett JE, **Linssen MD**, et al. Noninvasive optical and nuclear imaging of Staphylococcus-specific infection with a human monoclonal antibody-based probe. *Virulence.* 2017;
- Hartmans E, Tjalma JJJ, **Linssen MD**, Allende PB, Koller M, Jorritsma-Smit A, et al. Potential Red-Flag Identification of Colorectal Adenomas with Wide-Field Fluorescence Molecular Endoscopy. *Theranostics.* 2018;8(6):1458–67.
- Koller M, Qiu S-Q, **Linssen MD**, Jansen L, Kelder W, de Vries J, et al. Implementation and benchmarking of a novel analytical framework to clinically evaluate tumor-specific fluorescent tracers. *Nat Commun.* 2018 Dec 18;9(1):3739.
- Linssen MD**, ter Weele EJ, Allersma DP, Lub-de Hooge MN, van Dam GM, Jorritsma-Smit A, et al. Roadmap for the Development and Clinical Translation of Optical Tracers Cetuximab-800CW and Trastuzumab-800CW. *J Nucl Med.* 2019 Mar;60(3):418–23.
- Nagengast WB, Hartmans E, Garcia-Allende PB, Peters FTM, **Linssen MD**, Koch M, et al. Near-infrared fluorescence molecular endoscopy detects dysplastic oesophageal lesions using topical and systemic tracer of vascular endothelial growth factor A. *Gut.* 2019 Jan 15;68(1):7–10.
- Tjalma JJJ, Koller M, **Linssen MD**, Hartmans E, de Jongh S, Jorritsma-Smit A, et al. Quantitative fluorescence endoscopy: an innovative endoscopy approach to evaluate neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer. *Gut.* 2019 Mar 18;69(3):406–10.
- de Jongh SJ, Tjalma JJJ, Koller M, **Linssen MD**, Vonk J, Dobosz M, et al. Back-Table Fluorescence-Guided Imaging for Circumferential Resection Margin Evaluation Using Bevacizumab-800CW in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *J Nucl Med.* 2020 May 18;61(5):655–61.
- Voskuil FJ, de Jongh SJ, Hooghiemstra WTR, **Linssen MD**, Steinkamp PJ, de Visscher SAHJ, et al. Fluorescence-guided imaging for resection margin evaluation in head and neck cancer patients using cetuximab-800CW: A quantitative dose-escalation study. *Theranostics.* 2020;10(9):3994–4005.
- Huisman LA, Steinkamp PJ, Hillebrands J-L, Zeebregts CJ, **Linssen MD**, Jorritsma-Smit A, et al. Feasibility of *ex vivo* fluorescence imaging of angiogenesis in (non-) culprit human carotid atherosclerotic plaques using bevacizumab-800CW. *Sci Rep.* 2021;11(1).

**Linszen MD**, Hooghiemstra WTR, Jorritsma-Smit A, Allersma DP, Dijkstra G, Nagengast WB. Development and Characterisation of Antibody-Based Optical Imaging Probes for Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals*. 2021 Sep 13;14(9):922.

Steinkamp PJ, Pranger BK, Li M, **Linszen MD**, Voskuil FJ, Been LB, et al. Fluorescence-Guided Visualization of Soft-Tissue Sarcomas by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor A: A Phase 1 Single-Center Clinical Trial. *J Nucl Med*. 2021 Mar 17;62(3):342–7.

Vonk J, de Wit JG, Voskuil FJ, Tang YH, Hooghiemstra WT, **Linszen MD**, et al. Epidermal growth factor receptor targeted fluorescence molecular imaging for postoperative lymph node assessment in patients with oral cancer. *J Nucl Med*. 2021 Sep 16;jnumed.121.262530.

Zhao X, Huang Q, Koller M, **Linszen MD**, Hooghiemstra WTR, de Jongh SJ, et al. Identification and Validation of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Targets for Fluorescence Molecular Endoscopy. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 27;22(17):9270.

## DANKWOORD

De wetenschap kan worden omschreven als “Staan op de schouders van reuzen”, daar het werk van mijn voorgangers in het veld essentieel is voor het bereiken van nieuwe doorbraken. In de praktijk blijkt echter dat niet alleen de reus onder je voeten, maar ook de mensen die de schouder met je delen van groot belang zijn voor dit proces. In mijn positie als apotheker voor de ontwikkeling en productie van tracers was de output van mijn werk, vials met gelabeld antilichaam, de input voor veel andere onderzoekers. Hierdoor heb ik een bijdrage kunnen leveren aan en kunnen leren van een zeer uiteenlopende set andere projecten die met de tracers werden opgezet en kunnen discussieren over de toepassing van de technologie met meerdere verschillende disciplines. In dit hoofdstuk wil ik daarom mijn dank betuigen aan alle mensen en onderzoeksgroepen die hebben bijgedragen aan het voltooiën van mijn proefschrift.

Allereerst wil ik **de patiënten** die hebben meegedaan aan klinische studies danken voor hun deelname. Hierin richt ik me niet alleen tot de patiënten waarvan de resultaten zijn besproken in hoofdstuk 5, 6 en 9 van dit proefschrift, maar tot alle personen aan wie bevacizumab-800CW, cetuximab-800CW of vedolizumab-800CW van mijn hand is toegediend. Hartelijk dank voor het geschonken vertrouwen in onze onderzoeksgroep, wat dit onderzoek mogelijk maakte.

Mijn promotores, Prof. Dr. W.B. Nagengast, Prof. Dr. G.M. van Dam en Prof. Dr. G. Dijkstra wil ik hartelijk bedanken voor hun begeleiding van mijn promotietraject en voor alles wat ik van hen heb mogen leren.

**Prof. Dr. W.B. Nagengast**, beste Wouter, het staat mijn nog helder voor de geest dat toen ik in 2013 kwam solliciteren op de functie van projectapotheker jij tijdens het gesprek een filmpje liet zien van een muis met een flanktumor die een tracer toegediend had gekregen. Op het punt dat het beeld wisselt naar fluorescentie weergave licht de tumor helder op, en is te zien hoe dit gloeiende weefsel wordt verwijderd uit de flank van de muis. Dit uitzonderlijk heldere voorbeeld van de toepassing van de techniek motiveerde mij direct enorm om bij dit onderzoek betrokken te raken. Als mijn dagelijks begeleider en eerste promotor heb je mij vervolgens door de dubbele functie van productieapotheker en promovendus weten te leiden. Hartelijk dank voor de kans om hier niet alleen als apotheker aan te werken maar ook een thesis op te stellen waarvan ik het zelf verantwoord vond om deze te publiceren, omdat ik geen “door anderen geschreven” boekje wilde opleveren. Daarnaast ook bedankt voor het geduld wat nodig was voor het laten afronden van alle tracer ontwikkelingsprojecten, ook al leverde dit vaak in verhouding met hoe lang het duurde maar een matige hoeveelheid publiceerbaar materiaal op. Ik hoop van harte dat de fundering die wij hebben gelegd voor de productie van de tracers ook in de toekomst nog veel zal bijdragen aan de uitvoering van optical imaging onderzoek.



**Prof. Dr. G.M. van Dam**, beste Go, vanaf de eerste meetings met de, destijds nog maar uit 3 onderzoekers bestaande, optical imaging group heb ik jou leren kennen als iemand met een grote drive om de grenzen van de beschikbare mogelijkheden in het veld op te zoeken, en dan onze groep te pushen om een stap verder dan die grens te gaan. De energie die jij in de groep bracht zorgde voor een constante instroom van nieuwe informatie voor onze eigen onderzoekslijnen, voor een rappe verbreding van de specialismen die bij de onderzoeksgroep betrokken waren en voor de push om fluorescence guided surgery te verheffen van een experiment naar een medical device. Hartelijk dank voor je begeleiding en ondersteuning in de eerste jaren van mijn promotie, en voor het kijken naar de “big picture” achter het onderzoek.

**Prof. Dr. G. Dijkstra**, beste Gerard, toen het proof of concept van de fluorescentie binnen de chirurgie pas net naar buiten was gekomen zat jij volgens mij al vol met ideeën over hoe deze technologie ook binnen de IBD toegepast kon worden. Het was inspirerend om hierover met je te kunnen discussiëren en uit jouw ervaring voor de toepassing van de biologicals te kunnen putten. Helaas bleek infliximab geen goede kandidaat om een tracer van te maken waardoor pas toen vedolizumab-800CW beschikbaar kwam we daadwerkelijk met IBD imaging aan de slag konden. Ik wil je danken voor je steun bij het opzetten van vedolizumab-800CW en voor je rol binnen zowel de opzet, uitvoering als analyse van de VISION studie.

Mijn copromotor, **Dr. A Jorritsma-Smit**, wil ik bedanken voor alle hulp en begeleiding bij niet alleen het wetenschappelijk maar ook farmaceutische deel van mijn werk. Beste Annelies, ik heb tijdens de productie en ontwikkeling van de tracers, met jou in de rol van QP, erg veel geleerd over niet alleen de ontwikkeling van eiwitten, maar ook over technology transfer, Good Manufacturing Practices en kwaliteitszorg. De dingen die ik van je heb opgestoken hebben me de kant van de ATMP's op geduwd tijdens mijn tijd bij het UMCG, en ik heb nu ook mijn volgende carrierestap in die richting gezet door bij de BTU aan de slag te gaan. Er zijn heel veel aspecten in mijn huidige werk waarbij ik nog steeds kan terugvallen op de GMP basis die ik van jou heb meegekregen. Heel erg bedankt voor je altijd strenge (doch rechtvaardige) blik op zowel de chargebereidingsprotocollen, als de IMPD's, als de artikelen die ik heb geschreven, dit resulteerde altijd in een verbetering van het eindresultaat.

De leden van de leescommissie, **Prof. Dr. H.W. Frijlink**, **Prof. Dr. M.J.H Witjes** en **Prof. Dr. C.W.G.M. Löwik** wil ik danken voor hun bereidheid om het manuscript van mijn thesis te lezen en te beoordelen.

Binnen het departement **Klinische Farmacie en Farmacologie** waren meerdere mensen nauw betrokken bij de tracer projecten, die ik wil bedanken voor hun inzet en al het werk wat, grotendeels achter de schermen, werd gedaan om de optical imaging trials te kunnen laten doorgaan.

**Dr. D.P. Allersma**, beste Derk, waar ik eerst van Joke en later van Annelies heb kunnen leren over de QA kant de farmacie, heb ik door de vele aspecten van de tracerproductie die ik met jou kon bespreken de productzorg-kant leren kennen. De tracers hadden in het begin moeite om een cluster binnen de apotheek te vinden, ze waren immers niet echt cytostatica, niet echt VTGM, en ook niet echt Biotech. Dankzij jouw input waren we in staat de productie naar een hoger niveau te tillen, met zowel betere opbrengst als houdbaarheid, en met de vorming van de Unit Special Products kregen ze uiteindelijk een goede plek binnen het departement. Ik heb in jou echt een steunpilaar gevonden binnen de apotheek voor het draaiende houden van de tracers voor intern gebruik, voor het onderhandelen met externe partijen en voor het op de rails houden van mijn eigen onderzoeksplannen, heel erg bedankt voor al je hulp hierin.

**Prof. Dr. M.N. Lub - de Hooge**, beste Marjolijn, met de fluorescente tracers sloegen we een pad in wat voor de radioactieve antilichaam tracers al doorlopen was. Je hebt ons enorm geholpen doordat we de basis die daarvoor al was gelegd konden gebruiken voor de fluorescente antilichamen. Hartelijk dank voor je hulp bij het opzetten van de technology transfer en optimalisatie activiteiten van bevacizumab-800CW, de overleggen voor het oplossen van problemen met de productie, zuivering of analyse van de eiwitten, voor de samenwerking aan het onderzoek naar de checkpoint inhibitie tracers en voor je hulp bij de beoordeling van manuscripten van onze groep.

Aan alle leden van de **Unit Special Products** en de **Unit Biotechnologie & ATMP's**, specifiek **Coba, Hans, Wouter, Joy** en **Pauline** wil ik mijn dank betuigen voor de vele uren die we hebben besteed aan kolommen spoelen, vials uitvullen, stopperen en cappen (mits de felstang wilde meewerken), vials schouwen, HPLC standaarden inzetten, platen wassen en documentatie invullen. Daarnaast bedankt voor al jullie hulp in het écht fatsoenlijk opzetten van de tracerproducties en analyses en de continue verbetering die we vanaf dat punt hebben kunnen doorvoeren.

Daarnaast wil ik natuurlijk alle (oud-) collega's van de KFF danken voor hun input tijdens de overdracht en andere meetings waar ik de tracers ook heb mogen laten zien, voor de gezellige borrels en voor hun interesse in het onderzoek. **Jos, Patricia, Petra, Daan, Prashant, Marina, Mathieu, Wouter, Hendrikus, Bart, Manon, Marieke, Barbara, Gea, Herman, Elly, Bahez, Lisanne, Lotte, Simke, Susan, Tanja, Jerome, Richard, Christa, Eefke, Sylvia, Jan, Joke, Thijs, Simone, Marlous, Samiksha, Anne-Grete, Jasper, Job, Anton, Corrie, Hilma, Linda, Marian, Alma, Jan, Bea, Jacqueline, Lenneke, Mireille, Ingrid, Tanja, Renella** en iedereen die ik niet persoonlijk kan opnemen in deze lijst, allemaal heel hartelijk bedankt! **Hilda**, ik wil jou apart van harte bedanken voor het hoog houden van de sfeer op de bovenste verdieping van bouwdeel 50, en voor het doorsturen van de vacature in het AVL, die mij mijn huidige positie bij de BTU heeft gebracht. **Annemiek, Wianda** en **Jessica**, jullie heel erg bedankt niet alleen voor het regelen van allerlei administratieve zaken binnen de KFF toen ik er nog was, maar ook voor het aanhouden van mijn accounts nadat ik naar Amsterdam was vertrokken, zodat ik mijn thesis op afstand kon afmaken.

Aan alle collega's van de **OMIG**, in de eerste plaats natuurlijk mijn dank voor jullie vertrouwen in de producten die ik jullie heb mogen leveren. Ik besef hoe veel werk het was om alle patiënten in zo'n hoog tempo te includeren, infuseren en de uitkomsten analyseren. Jullie inzet maakte ook mijn onderzoek tot een project met duidelijk invoelbare toepassing, wat al mijn inspanningen des te meer de moeite waard liet zijn. Daarnaast heel hartelijk bedankt voor al jullie input tijdens de OMIG meeting, de sfeer in de groep tijdens congressen en borrels, en voor alle manuscripten die ik van jullie heb mogen lezen en beoordelen. Het was heel bijzonder om mee te maken hoe explosief de groep op een zeker punt begon te groeien, met bijna elke week een nieuw specialisme wat ook een idee had voor de toepassing van optical imaging. Naast mijn promotores wil ik dit kader daarom ook de andere PI's **Prof. dr. Schelto Kruijff** en **Prof dr Max Witjes** en de mede-onderzoekers en analisten **Jolien, Marjory, Steven, Elmore, Floris, Iris, Ruben, Jouke, Anne, Siqi, Xiaojuan, Lydian, Judith, Sara, Andrea, Pia, Jaron, Bobby, Jasper, Madelon, Milou, Bianca, Pascal, Wido, Luc, Boudewijn, Marjolein, Lisanne, Usma, Marina, Mafalda** en **Gert-Jan** allemaal heel erg bedanken! Thank you all very much!

Special thanks to **Prof. Dr. Wiktor Szymanski** and **Dr. Friederike Reeßing**, for providing their chemical expertise and allowing me to use their lab setups to figure out specific dye degradation mechanics, and for our shared appreciation of Gin&Tonic.

Naast de OMIG heb ik ook zeer veel gehad aan de overleggen met de **MOL imaging meeting**, dus zou ik ook **Prof. Dr. Liesbeth de Vries, Prof. Dr. Steven de Jong, Dr. Hetty Timmer, Dr. Coby Meijer**, en de onderzoekers en analisten van het MOL lab waaronder **Frank-Jan, Martin, Frans, Stijn, Linda B, Danique, Claudia** en iedereen die bij de meeting heeft meegepraat over de fluorescente tracers willen danken voor het altijd interessante overleg en het bieden van een meer fundamenteel onderzoek-gerichte blik op de ontwikkelingen van de fluorescente imaging. **Linda P**, jij in het bijzonder bedankt voor je hulp bij de bijna wekelijkse tracerproductie van 1e generatie bevacizumab-800CW, en voor de hulp tijdens het troubleshooten van de fluorescente checkpoint inhibitie tracers.

Daarnaast heb ik ook nog mee kunnen draaien met de collega's van het departement **Maag-Darm-Leverziekten**, zowel op het lab **lab** en bij de **MDL research meetings**. **Prof. dr. Han Moshage, Prof. Dr. Klaas Nico Faber, Dianne, Guido, Raphael, Arno** and all the others thanks for the great discussions during the research meetings. **Tjasso** en **Manon** jullie beide in het bijzonder bedankt voor al jullie praktische hulp op het lab tijdens de experimenten voor infliximab-800CW en vedolizumab-800CW, en voor het uittesten van de celkleuringen op de fluomic met de tracers. **Yurya, Erna** en **Wieke**, heel erg bedankt voor jullie hulp en ondersteuning bij het ingepland krijgen van de OMIG meetings en het managen van ieder's agenda voor meetings met mijn promotieteam.

Ook mijn nieuwe collega's van de **BioTherapeutics** Unit zou ik graag willen bedanken voor de ontvangst in het team, voor de kans om me verder te verdiepen in het veld van de celtherapie en voor het bieden van de ruimte om ondanks ons drukke productieschema mijn thesis nog te kunnen afschrijven. **Cynthia, Bastiaan, Karina, Raween, Inge, Robbert, Sid, Maaïke, Saskia, Annemijn, Puck, Sanne, Kari-Anne, Jetsje, Femke, Rikst, Rosa, Justin, Vincent, Julie, Merve, Hester, Thu, Marjolein** en **Marieke**, allemaal heel erg bedankt voor jullie steun de afgelopen 2 jaar!

**Angela, Bor, Liza, Merel** en **Mineke**, bedankt voor alle gezelligheid tijdens onze DnD sessies. Jullie (en jullie characters) vormen echt een mooiere adventuring party dan ik me had kunnen wensen. Ik waardeer enorm hoe veel tijd jullie willen besteden in mijn scenario's, en ben heel benieuwd om te zien waar de rest van het verhaal ons zal brengen. Dank voor al jullie character development en fan art, het maakt de soms toch wel stressvolle momenten van session prep meer dan de moeite waard.

Aan mijn oude crew van de JPCU: **Erwin, Marjolein, Sil, Bashar, Timo** en **Tamar**, dank voor jullie interesse in mijn onderzoek en de gezelligheid tijdens de borrels, diners, speciaalbierfestivals en escaperooms waar we elkaar de afgelopen jaren nog hebben kunnen treffen. Ik hoop dat, nu ik geen 2 uur reizen meer van regio Utrecht af woon, we dat weer wat vaker kunnen doen.

**Martijn** en **Dino**, ik ken jullie nu al sinds respectievelijk 1e jaar CGU en 1e jaar Farmacie. Dank voor de vriendschap al die jaren, voor de middagen en avonden vol slap geouwehoer, en de games die we hebben gespeeld in de schaarse momenten dat ik niet aan het werk was.

**Anet**, op mijn eerste dag bij het UMCG kreeg ik een bureau bij jou op de kamer toegewezen. Ik denk dat ik daar enorm geluk mee heb gehad omdat jij me wegwijs kon maken niet alleen bij de KFF, maar ook in het PhD-zijn in het algemeen en in een stad waar ik toen amper 2 weken woonde. Ik denk dat door die toevallige ontmoeting ik een stuk sneller mijn draai kon vinden in Groningen en heb altijd het gevoel gehad dat ik me aan jou wel kon optrekken als het tegen zat. Heel erg bedankt voor onze thee-pauzes, eet-afspraken, KFF 35min uitjes, spelletjesavonden en alle andere dingen die je hebt georganiseerd. Ik waardeer het ook enorm dat je paranimf bent voor mijn promotie. Nu dat we ook toevalligerwijs beide van Groningen naar Amsterdam zijn gegaan hoop ik dat we nog vaak de markten van de stad zullen afstruinen of een van de vele restaurants hier zullen uitproberen.

**Sophie**, lieve zus, voor jou zou ik zo veel punten in dit dankwoord kunnen beschrijven dat ik amper weet waar ik moet beginnen. Over de afgelopen jaren heb ik bij jou vaak mijn hart kunnen luchten als ik de pest in had, maar belangrijker nog vond ik dat bij alle dingen die we samen (en ook nu met Liza erbij) organiseren het altijd direct gezellig is, zonder dat we daar veel moeite voor hoeven te doen. Dat heeft me zeker door de periodes geholpen waarin het onderzoek niet zo soepel liep. Het voelde vaak alsof we zodanig in-sync waren dat we bijna elkaars gedachten konden afmaken. De tijd vliegt voor mijn gevoel dan ook altijd voorbij tijdens onze game-weekends, of bij slenteren door Cork, in de rijen van Gamescom, of tijdens DnD. Ik kan je alles toevertrouwen en weet dat je dan zorgt dat het goedkomt, daarom ben ik ook heel blij dat jij paranimf wilde zijn, ook al had je geen idee wat dat inhield toen ik je daarvoor vroeg. Bedankt voor de mentale support van begin tot eind van mijn promotie, voor het lezen en controleren van de stukken die niet gepubliceerd zijn, en voor het de organisatie van de laatste loodjes ter voorbereiding van mijn verdediging, en voor alle punten die ik hier nu vast vergeet omdat ik ze te veel voor lief neem.

**Pap en Mam**, het slotakkoord van dit boek is voor jullie. Dank voor het onvoorwaardelijke vertrouwen dat jullie al die jaren bleven houden dat de promotie uiteindelijk toch wel eens af zou komen, voor alle advies waar ik jullie om heb kunnen vragen (en dat wat ik ongevraagd kreeg) en voor de keren dat jullie me door de teleurstellingen in het traject hebben weten te slepen. Zelfs als ik het niet altijd laat blijken ben ik heel trots op alles wat van jullie heb geleerd en de principes en waarden die ik van jullie heb meegekregen. Heel erg bedankt voor alle zetten in de rug die jullie me sinds 2013 hebben gegeven om toch dit eindresultaat te bereiken.