

University of Groningen

## T cell-dependent B cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome

Verstappen, Gwenny

**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):*

Verstappen, G. (2018). *T cell-dependent B cell hyperactivity in primary Sjögren's syndrome: Biomarker and target for treatment*. 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.

# 11

---

NEDERLANDSE  
SAMENVATTING

DANKWOORD

CURRICULUM VITAE

LIST OF PUBLICATIONS

---



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het syndroom van Sjögren is een chronische, systemische auto-immuunziekte, die gekenmerkt wordt door infiltratie van lymfocyten in de exocriene klieren, in het bijzonder de speekselklieren en traanklieren. De meest voorkomende symptomen van het syndroom van Sjögren zijn een droge mond, droge ogen en chronische vermoeidheid. Naast de exocriene klieren kunnen ook andere organen aangetast worden, wat de systemische aard van deze ziekte benadrukt. Hyperactivatie van B lymfocyten (B cellen) lijkt een belangrijke rol te spelen in het ziekteproces van het syndroom van Sjögren. De B cellen zijn daarom een interessant doelwit voor behandeling. Ook T lymfocyten (T cellen) lijken een rol te spelen in het ziekteproces, onder andere door hulp te geven aan de B cellen. Het onderzoek wat beschreven wordt in dit proefschrift heeft twee doelen: (1) Het identificeren van T en B cel-gerelateerde biomarkers die de aanwezigheid en ziekteactiviteit van het syndroom van Sjögren kunnen voorspellen en (2) het analyseren van de effecten van immunotherapie met rituximab en abatacept op T cel afhankelijke B cel hyperactiviteit in patiënten met het syndroom van Sjögren.

### Deel 1: T cel afhankelijke B cel hyperactiviteit: biomarker voor ziekte?

In het eerste deel van dit proefschrift wordt de relevantie van meerdere T cel en B cel gerelateerde biomarkers bij dit ziektebeeld beschreven. We hebben gekeken of deze biomarkers de aanwezigheid van het syndroom van Sjögren kunnen voorspellen, en of ze gebruikt kunnen worden om ziekteactiviteit te monitoren. In **hoofdstuk 2** hebben we de huidige kennis samengevat over de rol van T helper 17 (Th17) cellen bij het syndroom van Sjögren. Th17 cellen behoren tot een bepaalde T cel subset die interleukine 17 (IL-17) produceert en deze cellen lijken betrokken bij verschillende auto-immun- en chronische ontstekingsziekten. In deze context hebben we ook de plasticiteit van deze subset (het vermogen om van fenotype en functie te veranderen) bediscussieerd. We concluderen dat Th17 cellen betrokken zijn bij het lokale ontstekingsproces in patiënten met het syndroom van Sjögren via pro-inflammatoire effecten op de epitheelcellen en via het bevorderen van de vorming van lymfoïd weefsel in de speekselklieren zelf, het zogenaamde ectopisch lymfoïd weefsel. De bijdrage van Th17 cellen aan systemische ziekteactiviteit (buiten de klieren) is echter niet zo evident. De plasticiteit van deze subset zou hier mede aan ten grondslag kunnen liggen, omdat de cellen op verschillende manieren gedefinieerd worden en studies daardoor lastig te vergelijken zijn. Het is aannemelijk dat plasticiteit richting Th17.1 cellen, die zowel IL-17 als interferon- $\gamma$  produceren, het chronische ontstekingsproces en B cel activatie in de speeksel- en traanklieren van patiënten met het syndroom van Sjögren zal bevorderen.

Naast Th17 cellen hebben we ook een T cel subset bestudeerd die gespecialiseerd is in het geven van hulp aan B cellen, de zogenaamde T folliculaire helper (Tfh) cellen.

In de **hoofdstukken 3a** en **3b** worden studies beschreven naar de prevalentie en het fenotype van Tfh cellen in bloed van patiënten met het syndroom van Sjögren. Ook de suppressieve tegenhanger van Tfh cellen, de zogenaamde T folliculaire regulatoire (Tfr) cellen, werden bestudeerd. We hebben laten zien dat de relatieve aantallen van zowel Tfh als Tfr cellen verhoogd zijn in het bloed van patiënten met Sjögren ten opzichte van sicca controles (patiënten met klachten van droge mond en/of ogen, die niet voldoen aan de classificatie criteria voor Sjögren) en gezonde individuen. De Tfr cellen waren zelfs sterker verhoogd dan Tfh cellen, wat resulteerde in een verhoogde Tfr/Tfh ratio in bloed van patiënten ten opzichte van sicca controles en gezonde individuen. De relatieve aantallen van Tfh en Tfr cellen in bloed waren geassocieerd met de serum concentratie van IgG en CXCL13, twee biomarkers die gerelateerd zijn aan T cel afhankelijke B cel hyperactiviteit. Daarnaast waren deze cellen gecorreleerd aan de mate van systemische ziekteactiviteit, die gemeten werd met de EULAR Sjögren's syndrome systemic disease activity index (ESSDAI) score. De resultaten van deze studies laten zien dat de relatieve aantallen van Tfh en Tfr cellen in het bloed bruikbare biomarkers zijn voor systemische ziekteactiviteit bij het syndroom van Sjögren. De positieve correlatie tussen Tfr cellen, B cel activiteit en ziekteactiviteit is echter opmerkelijk. Tfr cellen zouden een buitensporige afweerrespons, zoals bij het syndroom van Sjögren, namelijk moeten onderdrukken. Een mogelijke verklaring voor de verminderde suppressie door Tfr cellen komt voort uit onze bevinding dat regulatoire T cellen, Tfr cellen in het bijzonder, een lagere expressie hebben van de inhibitoire receptor CTLA-4.

In de volgende twee hoofdstukken hebben we specifiek gekeken naar B cel gerelateerde biomarkers. De studie beschreven in **hoofdstuk 4** had als doel het karakteriseren van een B cel subset die geassocieerd is met het epitheel en de receptor FcRL4 tot expressie brengt. De aanwezigheid van deze B cellen rondom en in het epitheel van de uitvoergangen in de speekselklieren kan gezien worden als een karakteristiek kenmerk bij patiënten met Sjögren. Bovendien zijn deze FcRL4-positieve B cellen mogelijke voorloper cellen van mucosa-geassocieerd lymfoid weefsel (MALT) lymfoom, een type B cel lymfoom wat zich ontwikkelt in 5-10% van de patiënten, meestal in de oorspeekselklier. De aanwezigheid van grote aantallen FcRL4-positieve B cellen in de oorspeekselklier kan mogelijk patiënten identificeren die een groot risico hebben op MALT lymfoom ontwikkeling. Om deze cellen te karakteriseren in patiënten met Sjögren, voordat ze een lymfoom ontwikkelen, hebben we FcRL4-positieve B cellen geïsoleerd uit speekselklier weefsel. Vervolgens hebben we het gen expressie profiel van deze cellen in kaart gebracht. We observeerden verhoogde expressie van genen die betrokken zijn bij migratie naar de weefsels en cel adhesie, wat overeenkomt met de locatie van deze cellen dichtbij het epitheel. Verder zagen we een verhoogde expressie van genen die een rol spelen bij ontsteking en de overleving van B cellen. Aan de hand van deze eigenschappen concluderen we dan FcRL4-positieve B cellen een bijdrage

kunnen leveren aan de epitheelschade die gezien wordt in de speekselklieren van patiënten met Sjögren. Daarnaast laten onze resultaten zien dat deze cellen mogelijk vatbaar zijn voor mutagenese. In combinatie met een hoge delingsactiviteit, zouden deze cellen zich relatief frequent kunnen ontwikkelen tot tumor cellen.

In navolging van FcRL4-positieve cellen als mogelijke biomarkers voor MALT lymfoom, laten we in **hoofdstuk 5** zien dat in 50% van de patiënten met MALT lymfoom in de speekselklier een afwijkende ratio van immunoglobuline vrije lichte ketens ( $\kappa/\lambda$ ) in serum aanwezig is, waarbij  $\kappa$  sterker verhoogd is dan  $\lambda$ . In patiënten met Sjögren zonder MALT lymfoom zijn zowel  $\kappa$  als  $\lambda$  vrije lichte ketens frequent verhoogd, maar de ratio is zelden afwijkend. We concluderen dat de ratio tussen  $\kappa$  en  $\lambda$  vrije lichte ketens in serum een bruikbare biomarker is voor de aanwezigheid van MALT lymfoom, en te gebruiken is in combinatie met conventionele biomarkers, zoals cryoglobulinemie, lymfopenie, complement verbruiken aanhoudende zwelling van de speekselklier(en). In **hoofdstuk 5** laten we ook zien dat de waardes van vrije lichte ketens in serum, met name van het  $\kappa$  type, gebruikt kunnen worden om het effect van immunotherapie op B cel activiteit te monitoren.

## Deel 2: T cel afhankelijke B cel hyperactiviteit: doelwit voor behandeling?

In het tweede gedeelte van dit proefschrift hebben we het effect van immunotherapie met rituximab of abatacept op T cel afhankelijke B cel hyperactiviteit in patiënten met Sjögren bestudeerd. In de studie beschreven in **hoofdstuk 6** laten we zien dat B cel depletie therapie met rituximab naast de te verwachten effecten op B cellen, ook effecten heeft op de circulerende T cellen. Van alle T cellen in bloed waren in het bijzonder de Tfh cellen aangedaan, waarbij de verhoogde relatieve aantallen van deze cellen tijdens de behandeling normaliseerden tot waardes die gezien worden in gezonde individuen. De afname van circulerende Tfh cellen was geassocieerd met de verbetering van meerdere objectieve maten van ziekteactiviteit, inclusief de eerder genoemde ESSDAI score. In **hoofdstuk 7** hebben we de huidige literatuur over de klinische en biologische effecten van rituximab behandeling in patiënten met Sjögren samengevat en bediscussieerd. We concluderen dat rituximab in een subgroep van patiënten gunstige effecten heeft op B cel activiteit, de morfologie van de speekselklieren, droogheid, vermoeidheid en meerdere extraglandulaire manifestaties. De literatuur laat verder zien dat patiënten met gematigde tot ernstige systemische ziekteactiviteit, d.w.z. activiteit in meerder domeinen van de ESSDAI score, het meeste baat zouden hebben bij rituximab behandeling. Naast immunotherapie gericht op B cellen, heeft de biological abatacept (gericht op het verhinderen van T cel activatie) ook gunstige klinische effecten laten zien in patiënten met Sjögren. In **hoofdstuk 8** beschrijven we de effecten van abatacept op T cellen en T cel afhankelijke B cel activatie in deze patiënten. Behandeling met abatacept

zorgt voor een verlaging van het aantal Tfh cellen in bloed, evenals een verlaagde expressie van de activatie marker ICOS op T cellen. De verlaagde expressie van ICOS zagen we zowel in het bloed als in de speekselklieren. De daling in ICOS expressie op de overgebleven circulerende Tfh cellen correleerde longitudinaal met de daling in ESSDAI scores. B cel activiteit werd ook verminderd door abatacept, wat zich uitte in een daling van plasmablasten en autoantistoffen in bloed.

Als laatste laten de resultaten beschreven in **hoofdstuk 9** zien dat behandeling met abatacept ook zorgt voor een verlaagde expressie van Bruton's tyrosine kinase (BTK) in B cellen van behandelde patiënten. BTK speelt een belangrijke rol in de signalering via de B cel receptor en daarmee in B cel proliferatie en overleving. Vóór behandeling was de expressie van BTK verhoogd in het merendeel van de Sjögren patiënten en dit correleerde met waarden van autoantistoffen (reumafactor) in serum en met de hoeveelheid T cellen in de oorspeekselklier. Samen met de bevindingen beschreven in hoofdstuk 8 laten deze resultaten zien dat de interactie tussen B cellen en T(fh) cellen een centrale rol speelt in het ziekteproces van het syndroom van Sjögren.

## Conclusies

Het bestuderen van de effecten van immunotherapie bij het syndroom van Sjögren heeft in sterke mate bijgedragen aan het begrijpen van de pathogenese van deze aandoening. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft aangetoond dat de frequentie van circulerende Tfh cellen een adequate biomarker voor ziekteactiviteit is. Lokaal in de speekselklieren lijken echter ook andere effector T cel subtypes en B cellen een belangrijke bijdrage te leveren aan het ontstekingsproces. In dit proefschrift beschrijven we ook dat de ratio van immunoglobuline vrije lichte ketens ( $\kappa/\lambda$ ) in serum een bruikbare biomarker is voor de aanwezigheid van MALT-lymfoom. Verder tonen we verschillende biologische effecten aan van immunotherapie met rituximab of abatacept bij het syndroom van Sjögren. Met name circulerende Tfh cellen en hyperactiviteit van de B cellen worden verminderd door deze immunotherapie. Aan de hand van onze resultaten kunnen we veronderstellen dat het remmen van de interactie tussen T cellen en B cellen cruciaal is voor succesvolle behandeling van (systemische) ziekteactiviteit bij het syndroom van Sjögren.







## DANKWOORD

Yes!! Daar is ie dan! Met erg veel plezier heb ik (iets meer dan) 4 jaar gewerkt aan dit proefschrift. Hierbij heb ik onmisbare hulp gehad van de mensen om me heen en enkelen hiervan wil ik hiervoor in het bijzonder bedanken.

Mijn eerste promotor, **prof. dr. H. Bootsma**. Beste Hendrika, na jouw oratie kon jij een promovendus aanstellen. Wat een geluk dat jij mij de kans hebt gegeven om deze plek in te vullen! Vanaf het begin was er een klik, met als grote gezamenlijke hobby natuurlijk skiën (hoewel ik toch liever *op* de piste ski)! Ik heb jouw interesse in zowel persoonlijke zaken als het onderzoek altijd erg gewaardeerd. Je waarborgde de vertaalslag van onze bevindingen naar de kliniek en zorgde ervoor dat ieder verhaal een sterke boodschap had. Als het nodig was nam je de tijd om samen ergens voor te gaan zitten, ondanks een overvolle agenda door jouw bewonderingswaardige combinatie van taken als hoogleraar, afdelingshoofd, opleider en reumatoloog. Je hebt mij kansen geboden om mijzelf te ontwikkelen en altijd meegedacht over mijn toekomst. Bedankt voor alles!

Mijn tweede promotor, **prof. dr. F.G.M. Kroese**. Beste Frans, wat een mazzel voor mij dat jij slechts één deur verder zat, en dat heb je geweten, niet 'even', niet 'een beetje'. Jouw deur staat echt altijd open voor vragen, over wat dan ook. Jouw enthousiasme voor het immunologie onderzoek en het begrijpen van de fysiologie is aanstekelijk. Je zit boordevol ideeën, bent een groot docent en hebt mij geleerd om verhalen te schrijven, hoewel ik niet kan ontkennen dat het niet altijd een feestje was om versie X te openen, door jou voorzien van nieuw commentaar. De vrijheid die je mij gaf in de uitvoering van het onderzoek werkte voor mij perfect. Je hebt mij altijd 100% gestimuleerd om mijzelf te ontwikkelen en naar (internationale) congressen te gaan, wat heeft geresulteerd in reizen naar Parijs, Boston, Rome, San Francisco, Japan, Washington, Oklahoma, Venetië en straks zelfs Australië. Mijn dank is groot!

Mijn derde promotor, **prof. dr. A. Vissink**. Beste Arjan, vanuit de kaakchirurgie was jij een goede aanvulling op het promotieteam. Altijd vriendelijk, altijd bereid om vragen te beantwoorden en stukken te bekijken. De snelheid waarmee jij reageert en manuscripten nakijkt is onevenaarbaar, met oog voor detail. Bedankt voor je begeleiding!

Ook **prof. dr. F.K.L. Spijkervet** wil ik bedanken voor de begeleiding binnen het Sjögren onderzoeksteam en het mede mogelijk maken van het onderzoek beschreven in hoofdstuk 4.

Then I would like to thank the members of the reading committee: prof. T. Dörner, prof. T.W.J. Huizinga, and prof. P. Heeringa. Thank you for reading and judging the manuscript of my thesis.

Vervolgens wil ik alle collegae bedanken die als co-auteur een bijdrage hebben geleverd aan dit proefschrift. Als eerste **Jolien**, tevens één van mijn paranimfen! Ongeveer tegelijk zijn we begonnen met ons promotietraject en we zijn 4 jaar lang kamergenootjes geweest. Twee verschillende onderwerpen en verschillende persoonlijkheden, maar daardoor juist een goed team. Hoofdstuk 7 hebben we samen geschreven en ik vond het heerlijk om samen te werken met een perfectionist. Resultaat: Geen enkele opmerking van de reviewer. Ook ontzettend veel dank voor alle hulp om mijn translationele onderzoek mogelijk te maken wat betreft het verzamelen van patiënten materiaal en klinische data. In deze context wil ik ook **Esther** heel erg bedanken. Daarnaast een mooi resultaat dat we RESULT en echografie data konden samenvoegen voor hoofdstuk 3b en hoofdstuk 6. Veel succes met het vervolg van jouw promotie, maar dat kan niet meer misgaan volgens mij met jouw prestaties tot nu toe.

Ook gaat veel dank uit naar mijn andere paranimf: **Sarah**. Ik vond het heel leuk dat jij ons team kwam versterken met jouw stamcelwerk. Je bent echt mijn grote 'lab sister', al klinkt dat misschien een beetje nerdy. Regelmatig draai ik mijn stoel richting jou, om iets te vragen of gewoon even een feitje te delen (vaak het eerste). Jouw kennis van het verwerken van biopten heeft het mogelijk gemaakt om de studie beschreven in hoofdstuk 4 uit te voeren. Ik vind je een superfijne collega en wens je veel succes met jouw veelbelovende onderzoekslijn.

Ook het vierde kamergenootje en lid van de Sjögren girls, **Erlin**, wil ik bedanken voor alle hulp. Heerlijk om iemand met zoveel kennis van de pathologie dichtbij te hebben en ik ben blij dat we samen hebben kunnen werken aan het FcRL4 onderzoek (hoofdstuk 4). Ook bedankt voor je histologie 'onderwijs', zodat ik nu sarcoïdose en lymfeklieren in het parotis weefsel kan herkennen ;-). Ik heb waardering voor je doorzettingsvermogen en wens je veel succes bij de afronding van je proefschrift!

Dan even een uitstapje naar Rotterdam om **dr. O.B.J. Corneth** en **prof. dr. R. Hendriks** van het ErasmusMC te bedanken. Beste Odilia en Rudi, wat een succesvolle samenwerking hebben we de afgelopen jaren opgezet! Als eerstejaars PhD student kwam ik naar jullie lab voor ons eerste project, wat uiteindelijk heeft geleid tot maar liefst 3 gezamenlijke publicaties: hoofdstuk 6, 8 en 9 van deze thesis. Even bikkelen samen met Marjolein en avonden achter de LSR, maar aan efficiëntie geen gebrek! Het was gezellig, ik heb veel van jullie geleerd en vind onze samenwerking heel waardevol. Op naar publicatie 4 en 5!

Een aantal andere collegae van de Sjögren/SLE groep wil ik ook in het bijzonder bedanken. **Annie** en **Silvia**, het is onbegonnen werk om op te sommen waar jullie me mee geholpen hebben. Van coupes kleuren, RNA isoleren, ELISAs, tot pakketjes

versturen, ontzettend bedankt voor jullie bijdrage aan dit proefschrift en niet te vergeten voor alle verhalen en gezelligheid. Ook **Suzanne**, het epidemiologische brein van de groep, wil ik bedanken voor alle begeleiding, met name wat betreft de statistische analyses. Je neemt altijd de tijd en rust om iets uit te leggen en kijkt met een scherp oog naar de methodologie van het onderzoek. Bedankt en succes met je herstel. Dear **Xiaoyan**, I'm happy to have you as my colleague and admire how quick you integrated in our (mostly) Dutch team. I wish you all the best for the future! **Janneke**, met plezier heb ik jou begeleid gedurende je stages, waarin je veel ELISA en flow cytometrie werk hebt gedaan wat onder andere terugkomt in hoofdstuk 3a. Ik vond het super leuk dat jij vervolgens ons team kwam versterken en ik vind je een talentvolle analist en waardevolle collega! Ook de andere studenten die ik heb mogen begeleiden (wat heel leerzaam was) en die een bijdrage hebben geleverd aan het onderzoek: **Fedde, Saskia** en **Rick**, bedankt! Daarnaast wil ik **Gerda** bedanken voor de (helaas) korte maar leuke samenwerking en de hulp bij hoofdstuk 8. **Dr. Bert van der Vegt** wil ik bedanken voor de histologische analyses en de bijdrage aan hoofdstuk 3a en hoofdstuk 6. Ook de overige leden van het Sjögren onderzoeksteam: **Konstantina, Taco, Rada, Greetje, Petra, Alja, Marthe** en **Uzma**, bedankt voor de samenwerking!

Veel dank ben ik ook verschuldigd aan **Dr. W.H. Abdulahad**. Beste Wayel, als begeleider van mijn masteronderzoek heb ik de eerste stappen op het lab onder jouw supervisie gezet. Jouw bevoegenheid voor het onderzoek is groot en aanstekelijk. Het project heeft uiteindelijk geresulteerd in de eerste publicatie uit deze thesis: hoofdstuk 6. Heel erg bedankt! **Minke**, ook jou wil ik bedanken voor je hulp bij dit project, je geduld om mij de eerste lab vaardigheden bij te brengen en je verdere interesse gedurende mijn promotietraject. Ook **Johan** wil ik bedanken voor de hulp bij de multiplex analyses, de Freelite assays en het beantwoorden van allerhande lab vragen. Daarnaast wil ik **Dr. Bouke Hazenberg** bedanken voor de bijdrage aan hoofdstuk 5.

I would also like to thank **Dr. Chris Lessard** and **John Ice** from the Oklahoma Medical Research Foundation for their help and hospitality during my work visit. Your contribution to chapter 4 was indispensable. I hope that we can continue our collaboration in the future.

Next, I would like to thank all former and current PhD students from the department of Rheumatology and Clinical Immunology for the good times together during NVVI conferences, PhD drinks and PhD weekends: Dr. van der Geest (**Niels**), Dr. Land (**Judith**), Dr. Schaper (**Fleur**), Dr. Wang (**Qi**), Dr. Janssen (**Koen**), Dr. Maas (**Fiona**), Dr. Rondaan (**Christien**), Dr. van der Heiden (**Marieke**), **Lucas, Yannick** (helaas heeft de monocytanalyse mijn proefschrift niet gehaald), **Wietske, Jacolien, Lei, Gerjan, Rebeca, Anouk, Rosanne**, and **William**, thank you and I wish you all the best for your future!

Tijdens de afgelopen vier jaar heb ik heel wat uren doorgebracht in het Flow Cytometry centrum van het UMCG. Bij deze wil ik de operators **Geert, Theo** en **Johan** bedanken voor hun theoretische en praktische hulp bij het tot stand komen van een groot deel van de data uit dit proefschrift!

Ook ben ik dank verschuldigd aan de collega's van de Medische Immunologie, in het bijzonder **Caroline, Annechien** en **Jetske** voor de hulp bij anti-SSA/-SSA metingen en **Niels, Joan, Richard** en **Magdalena** voor de vele keren bloed prikken.

I would also like to thank all members from the UMCG Genome analysis facility and the single cell meeting group for supporting the research described in chapter 4.

Last but not least van mijn collega's wil ik **Janny, Marjolein** en **Kiki** ontzettend bedanken voor de onmisbare (!! ) administratieve hulp.

Ook buiten de onderzoekswereld ben ik dank verschuldigd aan een heel aantal mensen voor hun steun, interesse en de nodige afleiding. Lieve **SHOQies**, ja jullie mogen weer komen opdaven voor maar liefst de derde promotie op rij. Wat ben ik blij met jullie als clubgenootjes, met als lievelingsactiviteiten het weekend, het kerstdiner en natuurlijk de wintersport (L). Jullie zijn stuk voor stuk toppers! Ook alle meiden van damesdispuut **Miloth** en **GHBS Dames 7** wil ik bedanken voor de gezelligheid in Groningen en daarbuiten. Niet te vergeten: **bestuur 129**. Een hechte en dierbare vriendschap! Waar gaat ons volgende weekendje heen? Ook een aantal andere goede studievrienden: **Simone, Mirjam, Elise** en **Maurits**, bedankt voor jullie steun en interesse. **Janna, Karlijn** en **Annemarth**: we kennen elkaar al meer dan de helft van ons leven en ook al zien we elkaar niet vaak meer, onze vriendschap (jagwan(ve)ka) is me dierbaar! Ook jullie wil ik bedanken.

Lieve **Loes**, mijn grote zus en voorbeeld, jou wil ik bedanken voor je bezoekjes aan Groningen, onze gezellige telefoontjes, en de vele keren dat ik in hotel Marelaan mocht logeren tijdens mijn bezoekjes aan de randstad of als ik vroeg moest vliegen. Je zorgt altijd geweldig goed voor je kleine zusje, bedankt! Lieve **pap** en **mam**, we hebben geen gemakkelijke tijd achter de rug en ik bewonder jullie veerkracht. Jullie zijn er altijd voor me en bij ieder nieuw avontuur steunen jullie me onvoorwaardelijk, zelfs nu ik voor een jaar naar de andere kant van de wereld ga verhuizen. Pap, gelukkig heb ik wat mee mogen krijgen van jouw nieuwsgierigheid, menselijkheid en sportiviteit. Je hebt vast nog heel veel vragen voor me na het lezen van dit proefschrift! Mam, jouw zorgzaamheid kent geen grenzen, je bent een bezige bij, bescheiden en klagen hoor ik je nooit. Ik kijk altijd weer uit naar je wekelijkse telefoontje. Allerliefste pap en mam, dit proefschrift is voor jullie.

Lieve **Job**, wat zou ik toch zonder jou moeten. Met jou is het leven een feestje en ik hoop dat er nooit een einde komt aan de leuke dingen die we samen doen. Jij had het promotie kunstje al geklaard en jouw ervaring en kennis kwamen goed van pas, al blijft het soms lastig om thuis *niet* over de wetenschap te praten. Als ik me ergens druk over maakte hielp jij mij even met relativeren en van iedere olifant wist jij een mug te maken. In jouw proefschrift beloofde je mij niet meer 9 maanden alleen te laten, maar nu ga ik 12 maanden weg van jou voor een avontuur down under. Bedankt dat je me hierin steunt en bedankt voor al je liefde de afgelopen jaren, love you millions!



## CURRICULUM VITAE



Gwenny Matthea Petronella Johanna Verstappen (1988) was born and grew up in Nijmegen, the Netherlands, where she finished high school (Stedelijk Gymnasium Nijmegen) in 2006. That same year she started her pharmacy studies at the University of Groningen and obtained her Master's degree in Pharmacy in 2013. During her studies she was an active member of the Pharmaceutical Student's Association "Pharmaciae Sacrum" where she was President in 2010-2011. She specialized in immunology during her Master thesis at the department of Rheumatology & Clinical Immunology (University Medical Center Groningen). After graduating, she continued her research and immunology training as a PhD student under the supervision of prof. dr. H. Bootsma, prof. dr. F.G.M. Kroese, and prof. dr. A. Vissink. Her PhD thesis focused on T cell-dependent B cell hyperactivity in patients with primary Sjögren's syndrome. She presented her work at several national and international conferences like the European League Against Rheumatism (EULAR), the American College of Rheumatology (ACR), the International Symposium on Sjögren's Syndrome (ISSS), the Germinal Centre Conference (GCC), and the Dutch Society for Rheumatology (NVR) annual meeting. In 2018, she was awarded a Rubicon grant from NWO to continue her research at the Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australia.





## LIST OF PUBLICATIONS

### Peer-reviewed publications supporting this thesis

Verstappen GM, Nakshbandi U, Mossel E, Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Bootsma H, Kroese FGM. Is the T Follicular Regulatory / T Follicular Helper Cell Ratio in Blood a Biomarker for Ectopic Lymphoid Structure Formation in Sjögren's Syndrome? *Arthritis Rheumatol.* 2018 (*in press*).

Verstappen GM, Corneth OB, Bootsma H, Kroese FGM. Th17 cells in primary Sjögren's syndrome: pathogenicity and plasticity. *J Autoimmunity* 2018;**87**:16-25.

Verstappen GM, Meiners PM, Corneth OB, Visser A, Arends S, Abdulahad WH, Hendriks RW, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. Attenuation of Follicular Helper T Cell-Dependent B Cell Hyperactivity by Abatacept Treatment in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;**69**:1850-61.

Verstappen GM, van Nimwegen JF, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin. Immunol.* 2017;**182**:62-71.

Corneth OB, Verstappen GM, Paulissen SM, de Bruijn MJ, Rip J, Lukkes M, van Hamburg JP, Lubberts E, Bootsma H, Kroese FG, Hendriks RW. Enhanced Bruton's tyrosine kinase activity in peripheral blood B lymphocytes from patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017;**69**:1313-24.

Verstappen GM, Kroese FG, Meiners PM, Corneth OB, Huitema MG, Haacke EA, van der Vegt B, Arends S, Vissink A, Bootsma H, Abdulahad WH. B Cell Depletion Therapy Normalizes Circulating Follicular Th Cells in Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol.* 2017;**44**:49-58.

Verstappen GM, Kroese FGM, Vissink A, Bootsma H. Pharmacotherapy for managing extraglandular symptoms of primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015;**3**:125-39.

### Other peer-reviewed publications

Kroese FG, Verstappen GM, de Leeuw K, Bootsma H. Sjögren's syndrome, should we sign? *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;**16**:1-3.

Brinkman I, Verstappen GM, Veeger N, Boerma EC, Buter H. Evaluation of a vancomycin dosing protocol for intensive care unit patients. *Neth J Med.* 2015;**73**:195-8.

Verstappen GM, Smolders EJ, Munster JM, Aarnoudse JG, Hak E. Prevalence and predictors of over-the-counter medication use among pregnant women: A cross-sectional study in the Netherlands. *BMC Public Health* 2013;**13**:185.