

University of Groningen

The microbiome in primary Sjögren's syndrome

van der Meulen, Taco Arend

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:

2019

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

Citation for published version (APA):

van der Meulen, T. A. (2019). *The microbiome in primary Sjögren's syndrome: the oral, gut and vaginal microbiome of primary Sjögren's syndrome patients*. [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).

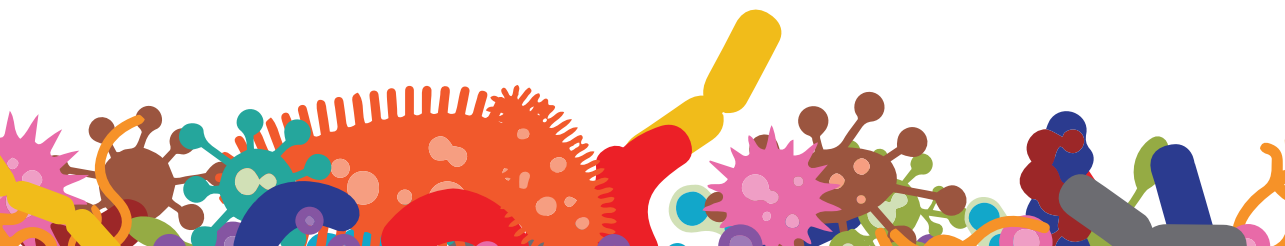
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Dankwoord
Curriculum Vitae
List of publications



DANKWOORD

Mijn eerste woord van dank gaat uit naar alle Sjögren patiënten, SLE patiënten en gezonde deelnemers die hebben deelgenomen aan de onderzoeken beschreven in mijn proefschrift. De bereidheid om deel te nemen aan de onderzoeken heeft mij positief verrast. Dank voor uw vertrouwen in mij als onderzoeker en uw vertrouwen in het Sjögren onderzoeksteam van het UMCG.

Prof. dr. Arjan Vissink, eerste promotor, beste Arjan, bedankt voor jouw begeleiding tijdens mijn promotie-traject, van het allereerste begin tot aan de laatste zin van dit proefschrift. Je was altijd goed benaderbaar en je beantwoordde e-mails altijd zeer snel, zelfs als ik eerst van Outlook een melding kreeg dat je afwezig was. Jij hebt mij wegwijs gemaakt in de wereld van de medische wetenschap met alle facetten die daarbij komen kijken. Jouw ervaring in het schrijven van artikelen (en rebuttals) heeft er mede toe geleid dat al mijn manuscripten vlot zijn geaccepteerd in Q1 tijdschriften. Ik wil je bedanken voor de vruchtbare en leuke tijd samen als promovendus en promotor en zie er naar uit dit voort te zetten tijdens mijn specialistenopleiding.

Prof. dr. Frans Kroese, tweede promotor, beste Frans, jij was het die de eerste aanzet gaf om het microbioom te gaan onderzoeken bij patiënten met Sjögren en dit proefschrift is daar het resultaat van. Vanwege de afstand tussen onze werkkamers ging er meestal een korte e-mail aan onze ontmoetingen vooraf, hoewel ik ook zo bij je binnen kon lopen als ik weer wat poep- of mond-monsters in de -80 °C vriezer opborg. We hadden allebei nog wel 10 andere analyses of onderzoeken willen opzetten, aan ideeën nooit een tekort. Bedankt voor je grote enthousiasme voor mijn onderzoek en jouw immer positieve benadering.

Prof. dr. Fred Spijkervet, derde promotor, beste Fred, jij was tijdens mijn promotieonderzoek degene die de helikopter-view behield. In die helikopter-view nam jij ook mijn gezin en aankomende specialistenopleiding mee. Ik ben je erg dankbaar voor de wijze raad die je mij hebt gegeven én de mogelijkheid om het geheel af te maken door twee maanden later te starten met de specialistenopleiding. Ik zie uit naar onze verdere samenwerking binnen de MKA-chirurgie van het UMCG en ben zeer dankbaar deel uit te mogen maken van deze mooie afdeling!

Prof. dr. Hendrika Bootsma, beste Hendrika, als ik terugdenk aan mijn studietijd Geneeskunde had ik niet kunnen denken ooit promotieonderzoek te doen samen met de Reumatologie en Klinische Immunologie, maar ik heb er zeker geen spijt van. Ondanks jouw volle agenda als afdelingshoofd en opleider, kon ik toch makkelijk bij je aankloppen voor een vraag en dan nam je ook echt de tijd. Niet alleen voor het wetenschappelijke aspect, maar ook het persoonlijke. Jouw opbouwende woorden hebben mij veel goed gedaan, dank daarvoor!

Leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. A.W. Friedrich, prof. dr. T.R.D.J. Radstake en prof. dr. E. Zaura, bedankt voor het vrijmaken van uw kostbare tijd en deskundige beoordeling van mijn proefschrift.

Dr. Hermie Harmsen, beste Hermie, jouw expertise van de microbiologie en in het bijzonder het darm microbioom was cruciaal voor een goede interpretatie van al die gigabytes aan 'bacterie-data'. Jij kon als geen ander de medische en microbiologische relevantie van deze data inzien. Na onze gesprekken bracht je mij vaak weer op nieuwe ideeën om ergens (op een andere manier) naar te kijken. Ik vond het erg leuk om met je samen te werken.

Prof. dr. Alexandra Zhernakova, beste Sasha, vanuit de Genetica was jij mijn eerste aanspreekpunt. Ik kon altijd met mijn vragen bij jou terecht. Je bent zeer waardevol geweest in de opzet van mijn onderzoek en bij de interpretatie van de uitkomsten. Bedankt!

Arnau, waar zou ik zijn geweest zonder jou? Jij hebt mij geholpen QIIME en R te begrijpen en te gebruiken. Van de binaire .bam bestanden tot aan PCoA en correlatie plots, bij jou kon ik altijd terecht als ik er niet meer uit kwam. Ik ben je zeer dankbaar voor al deze momenten, die niet alleen nuttig, maar vaak ook gezellig waren.

Silvia, ik heb het als een grote luxe ervaren dat jij er als research-analist voor mij was en mij zoveel werk uit handen kon nemen. Door mijn studie Tandheelkunde kon ik er vaak niet bij zijn in het lab, wat ik eigenlijk wel jammer vond. Je stond altijd voor mij klaar voor praktische zaken en dacht graag mee hoe we het beste te werk konden gaan. Bedankt voor de leuke samenwerking!

Dr. Karina de Leeuw, beste Karina, hartelijk dank voor je behulpzaamheid en expertise aangaande het samenstellen en includeren van de groep SLE patiënten binnen het UMCG.

Prof. dr. Marian Mourits, beste Marian, bedankt voor de korte, maar zeer vruchtbare samenwerking voor ons artikel over het vaginaal microbioom. Dr. Karin van der Tuuk, hartelijk bedankt voor jouw bijdrage aan dit artikel.

Jackie, Wilma, Dianne en Marjolein, dank voor jullie hulp bij het verzamelen van data (van Lifelines) en de logistiek rondom het verzamelen van de monsters bij de mensen thuis.

Wendy, Barbara, Sitske, Carla, Steven, Judith, Sanne Scholten en Sanne de Vries, bedankt voor jullie hulp bij het includeren van patiënten op de polikliniek en het verzamelen van de mondspoelingen en wanguitstrijkjes van de patiënten met droge mond klachten. Het was erg prettig om te kunnen vertrouwen op jullie zorgvuldigheid!

Collega's van het Sjögren (onderzoeks)team: Jolien, Esther, Gwenny, Konstantina, Sarah, Erlin, Petra, Susanne, Greetje, Belia, Janneke, Annie, Xiaoyan, Marthe, Robin, Uzma, Rada, Wietske, Leonie en Bert, dank voor de leuke samenwerking als groep, de gezellige tijd tijdens congressen en jullie intellectuele en/of praktische bijdrage aan dit proefschrift!

Members from the microbiome research group (also known as the 'poepgroep'): prof. dr. Rinse Weersma, prof. dr. Cisca Wijmenga, Jing, Alexander, Floris, Shixian, Debby, Laura, Marwah, Marjolein, Ranko, Soesma, Thijs, Trishla, Valerie and Aileen, thanks for the inspiring discussions and presentations and the feedback you gave me on my results and analyses. Shixian and Alexander, thanks for your help with the taxonomy assignment using the OTU-picking and the RDP Classifier methods.

Stafleden van de MKA-chirurgie van het UMCG, hartelijk dank voor jullie betrokkenheid bij mijn onderzoek, jullie stimulans en adviezen. Ik kijk uit naar een leerzame periode als aios MKA-chirurgie onder jullie supervisie.

Alle collega onderzoekers van de MKA-chirurgie, Jorien, Koos, Joep, Haye, Marieke, Barzi, Marijke, Joyce, Philip, Diederik, Caroliene, Bram, Wouter v Nimwegen, Pieter, Romke, Elise, Carina, Dagmar, Jasper, Floris Jan, Aarnoud, Willem, Mieke, prof. Pieter Dijkstra, Lidia, Wouter Hooghiemstra, Harriet, Marleen, Kirsten, Menke en Gerdien, bedankt voor de leuke en koffie- en lunch-momenten. Sommigen van jullie heb ik zelden gesproken, anderen veel meer, maar het contact met elk van jullie was leuk.

Jorien, Koos, Joep, Haye, Floris Jan, Barzi, Jasper, Romke, Dagmar, dank voor de gezellige momenten tijdens de NVMKA najaarsvergaderingen. Koos en Jorien, jullie zijn twee top collega-onderzoekers geweest en ik kijk uit naar onze tijd samen in de opleiding tot MKA-chirurg. Joep, dank voor je lekker heldere mening. Koos, bedankt dat jij mijn paranimf wilt zijn. Ik hoop in de toekomst vaker met je te fietsen (race, danwel MTB) en zie uit naar onze gezamenlijke toekomst, eerst als collega-aios en daarna als collega-MKA-chirurg.

(Oud)-kamerogenoten, Jolanda, Michiel, Hester en Enkh, ik vond het erg leuk om zo nu en dan wat bij te praten over onderzoek en allerlei andere zaken in het leven. Thanks for the relaxing moments we could chat about research and all other things in life that kept us busy. Jolanda en Michiel, bedankt voor jullie adviezen aangaande promotieonderzoek, specialistenopleiding en studie Tandheelkunde.

Lisa, Angelika, Nienke en Fieke, dank voor jullie hulp bij alle grote en kleine vragen rondom mijn promotie. Jullie waren (en zijn) altijd behulpzaam, makkelijk te bereiken en regelden alles vlot. Lisa, Angelika en Nienke, jullie maakten het voor mij 'op de derde' een leuke en gezellige plek om te werken.

Harrie, Judith, Ron en Richard, jullie ondersteuning is van grote waarde geweest voor mijn proefschrift. Zonder contract, inkomen en financiering voor mijn onderzoek was dit alles niet mogelijk geweest. Judith, bedankt voor jouw hulp en ondersteuning op de polikliniek.

Alle verpleegkundigen, assistenten, röntgenlaboranten en medewerkers van de medische administratie van de MKA-chirurgie, dank voor jullie betrokkenheid bij mijn onderzoek door de zorg voor de Sjögren patiënten. Dank voor jullie interesse in de tijd dat ik nog in burger op de poli te vinden was. Jenny, bedankt voor jouw aandacht voor de Sjögren patiënten en specifiek het (diagnostisch) zorgtraject. Het is mooi om nu dagelijks met jullie te mogen samenwerken.

Reumatologen en onderzoekers van de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie: prof. dr. Nico Bos, dr. Hannie Westra, dr. Liesbeth Brouwer, dr. Mieke Boots, dr. Alja Stel, dr. Anneke Spooenberg, dr. Bram Rutgers, drs. Martha Leijma en dr. Wayel Abdulahad, bedankt voor jullie interesse en bijdrage aan dit proefschrift door middel van jullie adviezen, kritische vragen en bijdrage op de polikliniek.

Secretaresses van de Reumatologie en Klinische Immunologie, Marjolein, Kiki en Janny, bedankt voor jullie ondersteuning.

Sophie, Jerryt, Loïs en Omid, het was erg leuk om samen met jullie de Tandheelkunde opleiding te doen. Ik heb met veel plezier met jullie samen gewerkt.

Dr. Marish Oerlemans, beste Marish, vriend, bedankt voor jouw ondersteuning 'op afstand'. Jouw ervaring in medisch onderzoek en de adviezen die daaruit volgden hebben mij geholpen om dit proefschrift tot een goed einde te brengen. Je bent een voorbeeld voor mij op meerdere vlakken, zowel professioneel als persoonlijk. Ik dank je voor je opbouwende woorden op de momenten dat ik ze nodig had. Bedankt voor je telefoontjes en interesse die je vanaf het begin van mijn promotietraject hebt getoond. We zijn ruim 6 jaar verder na jouw promotie en hebben beiden een prachtig gezin waar we van mogen genieten. De vakanties samen zijn onvergetelijk! Dank dat jij ook deze dag naast mij wilt staan als paranimf.

Peter, Ruben, Huib en Marish, bedankt voor jullie vriendschap. Voor jullie support, de mooie momenten en gesprekken die wij met elkaar hebben. Een ieder van jullie heeft op zijn eigen persoonlijke manier mij gesteund dit proefschrift te voltooien. Ik weet dat ik altijd bij jullie terecht kan, dank daarvoor!

Peter en Ria, bedankt voor jullie ondersteuning voor mij, voor Ingeborg en voor de zorg voor onze kinderen. Dank voor jullie praktische hulp in en om het huis en voor jullie

bemoedigende woorden. Het is een zegen om jullie als mijn schoonouders te hebben. Otto, Jolien, Bas en Janneke, we zijn geen bloedverwanten, maar toch voelt het bij jullie als de 'warme kant' van de familie. Bedankt voor jullie betrokkenheid rondom dit proefschrift en de gezellige momenten die we met elkaar hebben.

Jidde en Justin, wat is het super om jullie als mannen van mijn zussen te hebben. Dank voor jullie interesse in mijn onderzoek en voor de goede gesprekken onder het genot van een goed glas bier, in Huizen, Rotterdam, Paterswolde of Sterrebeek. Suzanne, Suus, bedankt voor je oprechte interesse. Ik ben blij dat jij en Remco elkaar gevonden hebben.

Iris, Rosa en Remco, lieve zussen en broer, wie zou ik als grote broer zijn geworden zonder jullie? Wat ben ik blij dat ik jullie heb en wat ben ik blij voor de wegen die jullie bewandelen in het leven. Dank voor de gezelligheid op de momenten dat we samen zijn en jullie eerlijkheid tijdens gesprekken.

Pap en mam, bedankt voor wie jullie zijn en alles wat jullie mij hebben meegegeven. Dat ik studeren en leren leuk vind zal vast deels genetisch zijn bepaald, maar jullie hebben mij ook altijd alle mogelijkheden gegeven om dit te doen. Van avondjes Latijn en Scheikunde overhoren tot aan dit proefschrift, jullie bijdrage in mijn loopbaan was en is nog steeds van grote waarde. Dank voor jullie geloof en vertrouwen in mij.

Lieve Ingeborg, mijn liefste, wat bijzonder dat ik anderhalf jaar na jouw promotie nu dit dankwoord schrijf aan jou. Jij hebt mij gesteund en bemoedigd op de momenten dat ik het nodig had. Je bent in mij blijven geloven en kon mij op de juiste momenten stimuleren om door te zetten en iets af te maken. Dank voor de momenten die je mij hebt gegeven om dit proefschrift te schrijven én de momenten die je mij gaf om te sporten, terwijl jij voor de kinderen zorgde. Dank voor je dagelijkse interesse en je adviezen waar ik veel aan heb gehad. Onze drie-enige band zal niet verbroken worden. Ik ben trots op je en ik hou van je.

Lieve Amélie, Jozua en Hylke, wat ben ik blij met jullie. Ik geniet van jullie enthousiaste "papaaa!!" als ik thuis kom. Dank voor al jullie innige knuffels die mij helpen de wereld om mij heen even te vergeten en te genieten van het moment. Dit boekje is nu af, ik hoop nog heel veel andere boekjes samen met jullie te lezen. Ik ben zo trots op jullie. We gaan samen nog veel beleven!

CURRICULUM VITAE

Taco Arend van der Meulen was born in Groningen on 19 October 1983. He finished high school in 2002 (Stedelijk Gymnasium Schiedam) and subsequently he did a discipleship training school with Youth With A Mission in Australia and India for six months. In 2003 he started his medical education at the University of Utrecht, where he obtained his medical degree in 2009. He worked as intern (anios) at the department of general surgery (Diakonessenhuis Utrecht) and the department of cardiothoracic surgery (University Medical Center Utrecht and Erasmus Medical Center Rotterdam). March 2014, he started his PhD research at the department of oral and maxillofacial surgery of the University Medical Center Groningen (UMCG). During his PhD research he completed his dental education at the University of Groningen. Since November 2018 he is a resident in oral and maxillofacial surgery in the UMCG (head: prof. dr. F.K.L. Spijkervet). Taco is married to Ingeborg van der Meulen-de Goeij and they have three children, Amélie (2012), Jozua (2014) and Hylke (2016).

LIST OF PUBLICATIONS

- **Taco A. van der Meulen**, Jolien F. van Nimwegen, Hermie J.M. Harmsen, Silvia C. Liefers, Karin van der Tuuk, Frans G.M. Kroese, Marian J.E. Mourits, Arjan Vissink, Hendrika Bootsma. Normal vaginal microbiome in women with primary Sjögren's syndrome-associated vaginal dryness. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; Epub ahead of print.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214404>
- **Taco A. van der Meulen**, Hermie J. M. Harmsen, Arnau Vich Vila, Alexander Kurilshikov, Silvia C. Liefers, Alexandra Zhernakova, Jingyuan Fu, Cisca Wijmenga, Rinse K Weersma, Karina de Leeuw, Hendrika Bootsma, Fred K. L. Spijkervet, Arjan Vissink, Frans G. M. Kroese. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 2018; Epub ahead of print.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.009>
- **Taco A. van der Meulen**, Hermie J. M. Harmsen, Hendrika Bootsma, Silvia C. Liefers, Arnau Vich Vila, Alexandra Zhernakova, Jingyuan Fu, Cisca Wijmenga, Fred K. L. Spijkervet, Frans G. M. Kroese and Arjan Vissink. Dysbiosis of the buccal mucosa microbiome in primary Sjögren's syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 2225-2234.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key215>
- **Taco A. van der Meulen**, Hermie J. M. Harmsen, Hendrika Bootsma, Silvia C. Liefers, Arnau Vich Vila, Alexandra Zhernakova, Rinse K. Weersma, Fred K. L. Spijkervet, Frans G. M. Kroese, Arjan Vissink. Reduced salivary secretion contributes more to changes in the oral microbiome of patients with primary Sjögren's syndrome than underlying disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77: 1542-1544.
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213026>
- **Taco A. van der Meulen**, Hermie J. M. Harmsen, Hendrika Bootsma, Fred K. L. Spijkervet, Frans G. M. Kroese, Arjan Vissink. The microbiome–systemic diseases connection. *Oral Diseases* 2016; 22: 719-734.
<https://doi.org/10.1111/odi.12472>

- Neil J. Howell, Stuart J. Head, Nick Freemantle, **Taco A. van der Meulen**, Eshan Senanayake, Ashvini Menon, A. Pieter Kappetein and Domenico Pagano. The new EuroSCORE II does not improve prediction of mortality in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a collaborative analysis of two European centres. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 44: 1006–1011.
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt174>
- **Taco A. van der Meulen**, Ricardo P.J. Budde, Abas Randjgari, Linda M. de Heer. Multimodality imaging of a papillary fibroelastoma of the mitral valve. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 42:747-748.
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs304>
- Maarten W. Nijkamp , Frederik J.H. Hoogwater , Ernst J.A. Steller, B. Florien Westendorp, **Taco A. van der Meulen**, Martijn W.H. Leenders, Inne H.M. Borel Rinkes, Onno Kranenburg. CD95 is a key mediator of invasion and accelerated outgrowth of mouse colorectal liver metastases following radiofrequency ablation. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 1069-1077.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.040>

Printing of this thesis was kindly supported by:
Drukken van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door:

Nationale Vereniging Sjögren Patiënten
Nationale Vereniging voor Lupus, APS, Sclerodermie en MCTD
Universitair Medisch Centrum Groningen
Rijksuniversiteit Groningen
Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde
Oral Company
Corparis
Dentsply Sirona
Dentaid
B Braun
Noord Negentig
Dam Medical
Straumann



Nationale Vereniging
Sjögrenpatiënten



umcg



ORALCOMP

controlling oral ecology



rijksuniversiteit
 groningen

CORPARIS
ONTDEK ONS NETWERK

knmt

DENTAID

The Oral Health Experts



noord
negentig

accountants en
belastingadviseurs

straumann

Dentsply
Sirona

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

DAM
Medical
INNOVATIEF IN CHIRURGIE
The Orthognathic Specialist