

Appendices

Curriculum Vitae

The author of this thesis was born on July 13th 1967 in Amsterdam. In 1985 she obtained the Athenaeum certificate at the Willem de Zwijger College in Bussum. Hereafter she lived for one year in Grenoble (France) to study French. In 1986 she started studying Medicine at the University of Amsterdam (UVA). During her study she participated in two research projects at the immunology laboratory (SKIL) in the Academic Medical Centre in Amsterdam. She graduated in Medicine in 1994, after which she started specialisation in Internal Medicine in 1995 at the Kennemer Gasthuis, Haarlem (supervision dr J.J. Ferwerda). From 1999 she performed the academic part of the specialisation at the VU University Medical Center (supervision prof. dr J. van der Meer). In 2001 she graduated in Internal Medicine and started her specialisation in Haematology (prof. dr P.C. Huijgens). In 2001 she also started the fundamental research project leading to this thesis. In 2004 she was registered as Hematologist and became a staff member of the department of Hematology of the VU University Medical Center. She is married to Richard de Beijer and they have three sons.

De auteur van dit proefschrift is geboren op 13 juli 1967 in Amsterdam. In 1985 behaalde zij het Atheneum diploma aan het Willem de Zwijger College in Bussum. Hierna heeft zij een jaar in Grenoble gewoond om Frans te studeren. In 1986 startte zij met de studie geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam. Tijdens de studie geneeskunde liep zij twee maal een wetenschappelijke stage op het specieel klinisch immunologisch laboratorium van het AMC (SKIL). In 1994 werd het artsexamen gehaald, waarna zij in 1995 startte met de opleiding tot internist in het Kennemer Gasthuis in Haarlem (opleider dr J.J. Ferwerda). In 1999 werd de opleiding in het VUMC voortgezet (opleider prof. dr J. van der Meer). In 2001 werd zij geregistreerd als internist en begon de opleiding tot hematoloog (prof. dr P.C. Huijgens). In 2001 startte ook het onderzoek dat geleid heeft tot dit proefschrift. In 2004 werd zij geregistreerd als hematoloog en werd stafid bij de afdeling hematologie van het VUMC. Zij is getrouwd met Richard de Beijer en zij hebben drie zonen.

List of publications

A soluble form of the human T cell differentiation antigen CD27 is released after triggering of the TCR/CD3 complex.

Hintzen RQ, de Jong R, Hack CE, Chamuleau ME, de Vries EF, ten Berge IJ, Borst J, van Lier RA.

Journal of Immunology. 1991 Jul 1;147(1):29-35.

Serum levels of soluble CD27 in renal transplant recipients.

Chamuleau ME, ten Berge IJ, Schellekens PT, Wilmsink JM, Hintzen RQ, van Lier RA.

Transplantation. 1992 Nov;54 (5):932-6.

Effects of anti-CD3 monoclonal antibodies on functional activity of lymphocytes: studies in vivo and in vitro.

Parlevliet KJ, Chamuleau ME, Yong SL, Raasveld MH, ten Berge IJ, Schellekens PT.

Clinical Experimental Immunology 1995 Feb;99(2):155-9.

Successful treatment of subcutaneously disseminated aspergillosis with caspofungin acetate in an allogeneic peripheral blood stem cell transplantation patient.

Chamuleau ME, Deenik W, Zweegman S, Jonkhoff AR, Zaaier HL, Janssen JJ.

Haematologica. 2003 Apr;88(4):ECR10.

Class II-associated invariant chain peptide expression on myeloid leukemic blasts predicts poor clinical outcome.

Chamuleau ME, Souwer Y, Van Ham SM, Zevenbergen A, Westers TM, Berkhof J, Meijer CJ, van de Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ.

Cancer Research. 2004 Aug 15;64(16):5546-50.

Mixed autoimmune haemolysis in a SLE patient due to aspecific and anti-Jka autoantibodies; case report and review of the literature.

Wongergem MJ, Overbeeke M, Som N, Chamuleau ME, Jonkhoff AR, Zweegman S.

Haematologica. 2006 May;91(5 Suppl):ECR12.

MHC class II molecules in tumour immunology: prognostic marker and target for immune modulation.

Chamuleau ME, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA.

Immunobiology. 2006;211(6-8):619-25.

Superior activity of fusion protein scFvRit:sFasL over cotreatment with rituximab and Fas agonists.

Bremer E, ten Cate B, Samplonius DF, Mueller N, Wajant H, Stel AJ, Chamuleau ME, van de Loosdrecht AA, Stieglmaier J, Fey GH, Helfrich W.
Cancer Research. 2008 Jan 15;68(2):597-604.

High INDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) mRNA level in blasts of acute myeloid leukemic patients predicts poor clinical outcome.

Chamuleau ME, van de Loosdrecht AA, Hess CJ, Janssen JJ, Zevenbergen A, Delwel R, Valk PJ, Löwenberg B, Ossenkoppele GJ.
Haematologica. 2008 Dec;93(12):1894-8.

Immune mediated autologous cytotoxicity against hematopoietic precursor cells in patients with myelodysplastic syndrome.

Chamuleau ME, Westers TM, van Dreunen L, Groenland J, Zevenbergen A, Eeltink CM, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA.
Haematologica. 2009 Feb 19. [Epub ahead of print]

Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presentation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival.

Souwer Y, Chamuleau ME, van de Loosdrecht AA, Tolosa E, Jorritsma T, Muris JJ, Dinnissen-van Poppel MJ, Snel SN, van de Corput L, Ossenkoppele GJ, Meijer CJ, Neefjes JJ, Ham SM.
British Journal of Haematology. 2009 Feb 24. [Epub ahead of print]

Invariant Chain and CLIP down-modulation enhances immunogenicity of leukemic blasts resulting in increased CD4⁺ T cell responses.

van Luijn MM, Chamuleau ME, Thompson JA, Ostrand-Rosenberg S, Westers TM, Souwer Y, Ossenkoppele GJ, van Ham SM, van de Loosdrecht AA.
Submitted

Aberrant MHC class II antigen presentation is linked to expansion of the activated T cell compartment in B-CLL.

Souwer Y, Chamuleau ME, van de Loosdrecht AA, Jorritsma T, van der Schoot CE, Ossenkoppele GJ, Meijer CL, Neefjes J, van Ham SM.
Submitted

High Expression of TRAIL-R3 on leukemic blasts is associated with poor clinical outcome and induces apoptosis resistance which can be overcome by targeting TRAIL-R2.

Chamuleau ME, Ossenkoppele GJ van Rhenen A, van Dreunen L, Jirka SG, Zevenbergen A, Schuurhuis GJ, van de Loosdrecht AA.

Submitted

TAP-and proteasome-dependent endogenous antigen loading of HLA class II in leukemic blasts introduces a promising new target for the generation of leukemia-specific CD4+ T cells.

van Luijn MM, Rensing ME, Wiertz EJ, Zevenbergen A, Chamuleau ME, Souwer Y, Ostrand-Rosenberg S, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA, van Ham SM.

Submitted

Aberrant Immunophenotype of Myeloid Blasts in Low and Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes Predicts Response to Growth Factor Treatment. A Prospective Clinical Phase-II Study.

Westers TM, van der Vorst MJ, Alhan C, Chamuleau ME, Eeltink C, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA.

Submitted

Nederlandse samenvatting voor de leek

Over camouflage, spionage, traangas en kogelvrije vesten

Ik realiseer mij dat voor mensen die niet bekend zijn met het onderwerp van dit proefschrift een groot deel van de inhoud onbegrijpelijk is. Toch gaat het over processen waar wij allen dagelijks mee bezig zijn. Cellen zijn net mensen, in de zin dat zij elkaar kunnen aantrekken, contact kunnen maken en dat er dan allerlei reacties kunnen plaatsvinden. Dit kan, net als bij mensen, leiden tot mooie zaken als liefde, maar ook tot ruzie en oorlog. In het geval van kanker is het noodzakelijk dat er een oorlogsstrijd gevoerd wordt in ons lichaam. Dit proefschrift gaat over de oorlog die cellen van ons immuunsysteem voeren tegen kankercellen en over de tactieken die daarbij door beide partijen worden ingezet.

Kanker ontstaat in eerste instantie, doordat er in de genen van een cel een fout optreedt. Onder normale omstandigheden hoort zo'n verkeerde cel dood te gaan (*apoptose*) of opgeruimd te worden. Als dit opruimmechanisme onvoldoende werkt groeit de cel ongebreideld verder. Ons immuunsysteem wordt nu in staat geacht deze kankercellen te herkennen en te verwijderen, deze verdedigingslinie wordt *tumor immune surveillance* genoemd. Ons immuun systeem is als het ware continu aan het opletten, niet alleen of er indringers zijn, zoals bacteriën en virussen, maar ook of er kankercellen aan het groeien zijn. Indien dit bewakingsysteem faalt, kan een kankercel uitgroeien tot een hele tumor.

Uit eerder onderzoek is duidelijk gebleken dat tumor immune surveillance bij een aantal kankersoorten een rol speelt maar hoe groot die rol is, is nog niet geheel duidelijk. Doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is om de rol van tumor immune surveillance bij patiënten met leukemie beter in kaart te krijgen en deze bevindingen te kunnen aanwenden voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën.

Jaarlijks worden in ons land ongeveer 600 mensen getroffen door acute myeloïde leukemie. Leukemie is kanker van de witte bloedcellen en ontstaat in het beenmerg waar alle bloedcellen worden gemaakt uit stamcellen. Ongeveer 80% van de patiënten met acute leukemie kan met chemotherapie worden genezen (*in complete remissie komen*), maar helaas krijgt toch de helft van deze patiënten binnen 2 jaar de ziekte weer terug (*recidief of relapse*). Kennelijk zijn er toch kleine restjes van de ziekte achtergebleven (*minimale restziekte of minimal residual disease*) die weer kunnen uitgroeien tot leukemie.

Een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van tumor immune surveillance komt van de observatie dat stamceltransplantatie met stamcellen van een gezond

persoon patiënten met tumoren kan genezen. Getransplanteerde stamcellen (*de graft*) groeien in de patiënt uit tot een nieuw immuunsysteem dat de patiënt (*de host*) als vreemd gaat zien en daartegen gaat reageren. Er ontstaat een immunologische afweerreactie tegen de "gezonde" cellen van de patiënt (*graft-versus-host*) maar ook een afweerreactie tegen de eventueel achtergebleven leukemische cellen (*graft-versus-leukemia*). Er blijkt een duidelijke relatie te bestaan tussen het optreden van graft-versus-host ziekte en een betere prognose voor de patiënt. Kennelijk, als er een flinke afweerreactie optreedt door een gezond immuunsysteem, worden ook de achtergebleven leukemische cellen herkend en opgeruimd. Dit geeft aan dat leukemische cellen in principe goed door ons immuunsysteem herkend kunnen worden.

Het eerste doel van dit proefschrift is geweest om te onderzoeken *hoe* leukemische cellen herkend worden door cellen van ons immuunsysteem. Maar zoals in elke oorlogssituatie proberen de beide partijen zich te camoufleren en elkaar te misleiden (*subversion*). Het ontrafelen van deze tactieken is van groot belang en noodzakelijk om effectieve immuun-therapieën te ontwikkelen.

In ons laboratorium worden vaccins ontwikkeld die aan patiënten gegeven kunnen worden, als zij in complete remissie lijken na chemotherapie, maar er toch nog kleine restjes ziekte zijn achtergebleven (minimale restziekte). Doel van de vaccinatie is om dan het immuunsysteem weer te activeren zodat de laatste restjes ziekte ook opgeruimd worden en er een levenslange effectieve bewakingslinie tegen leukemie wordt gerealiseerd. Deze vaccins kunnen bestaan uit onschadelijk gemaakte kankercellen die in het laboratorium zo veranderd zijn dat ze weer goed herkend worden door cellen van het immuunsysteem.

Een van de belangrijkste cellen van ons immuunsysteem die een rol speelt bij de reactie tegen kankercellen is de T cel (gevormd in de thymus of zwezerik). T cellen komen in actie als ze een eiwit krijgen aangeboden op een voor hun herkenbaar "presenteerblaadje". Dit presenteerblaadje heet een MHC molecuul en zit op bijna al onze cellen. Als een cel geïnfecteerd is met bijvoorbeeld een virus gaat hij delen hiervan op zijn "presenteerblaadje" aan T cellen aanbieden om een afweerreactie op te roepen. Indien er afwijkende eiwitten ontstaan in kankercellen kunnen deze kanker-eiwitten ook in MHC moleculen aan het immuunsysteem worden aangeboden. We kennen 2 soorten MHC moleculen; klasse I en klasse II moleculen. Tot nu toe is aangenomen dat vooral eiwitten die in klasse I moleculen worden aangeboden van belang zijn voor afweer tegen tumoren.

In deel A van dit proefschrift wordt veel aandacht besteed aan de rol van klasse II moleculen. Aanleiding hiertoe was de bevinding dat een verstoorde presentatie van eiwitten door MHC klasse II moleculen op leukemische cellen is geassocieerd met een slechtere prognose van patiënten met acute myeloïde leukemie.

Verstoorde eiwit presentatie vindt plaats als er op het “presenteerblaadje” een eigen eiwit blijft plakken, dit eiwit heet CLIP. Doordat CLIP blijft zitten kunnen de cellen niet aan het immuunsysteem laten zien dat ze eigenlijk kanker-eiwitten in zich hebben. Patiënten met een hoge CLIP expressie op hun leukemische cellen laten dus hun leukemie-eigenschappen niet goed aan het immuunsysteem zien **(ze zijn gecamoufleerd)** en hebben daardoor een kortere overleving. Deze bevindingen en een uitgebreide beschrijving van de functie van MHC klasse II moleculen staan in hoofdstuk II en III. Omdat de prognostische waarde van MHC klasse II moleculen op leukemische cellen een nieuwe bevinding was, hebben we met verdere experimenten willen bewijzen dat deze bevinding klopte. Daartoe zijn leukemische cellen genetisch veranderd (*transfectie met een siRNA*) waardoor ze optimaal eiwitten via MHC klasse II moleculen zouden kunnen presenteren. Vervolgens zijn de genetisch veranderde en de onveranderde leukemische cellen in kweek gebracht met T cellen van het immuunsysteem. T cellen bleken inderdaad veel actiever te reageren op de genetisch veranderde cellen die goed hun eiwitten via klasse II moleculen kunnen presenteren. Deze genetische verandering zou een vaccin effectiever kunnen maken.

In hoofdstuk V wordt de rol van MHC klasse II moleculen beschreven bij de ziekte chronische lymfatische leukemie (CLL). Dit is doorgaans een minder agressieve vorm van leukemie. Ook bij deze ziekte bleek er een duidelijk negatieve relatie tussen de aanwezigheid van CLIP op de leukemie cellen en de hoeveelheid actieve T cellen.

In deel B worden nog andere tactieken van leukemische cellen en immuuncellen beschreven. Hoofdstuk VI gaat over het myelodysplastisch syndroom (MDS). Deze ziekte kan beschouwd worden als een voorstadium van leukemie. We zien dat er iets mis is met MDS cellen maar ze gedragen zich (nog) niet als echte leukemie cellen. De verwachting was dat bij patiënten met dit syndroom het immuunsysteem zeer actief zou zijn om te proberen de ziekte in bedwang te houden. Dit hebben we onderzocht en bleek inderdaad zo te zijn. Cellen van ons immuunsysteem, in dit geval NK (*natural killer*) cellen, waren in staat direct MDS (vroege kanker) cellen te doden **(spioneren en vergiftigen)**. Dit was nog niet eerder aangetoond en is een belangrijke bevinding omdat patiënten met MDS steeds vaker behandeld worden met geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden.

Hoofdstuk VII gaat over TRAIL. TRAIL is een eiwit dat veel van onze immuuncellen bezitten en wat “dodelijke” eigenschappen heeft. Als een T cel of een NK cel zich uitrust met TRAIL, en zich vervolgens bindt aan een receptor op zijn slachtoffercel zal deze cel sterven (*kiss of death*). Maar kankercellen zouden geen kankercellen zijn als ze hier weer niet een tegenactie op hadden gevonden, namelijk de aanmaak van een nep-receptor, TRAIL-R3 genaamd **(kogelvrij vest aantrekken)**. Patiënten met een hoge expressie van deze nepreceptor

hadden een slechte prognose. Wederom een aanwijzing dat immuunreacties een belangrijke rol spelen bij de progressie van leukemie. Maar ook weer een kans om effectieve therapie te ontwikkelen want bij onze experimenten bleek dat leukemiecellen wel dood gaan als je die nepreceptor weet te omzeilen. Middelen die dit kunnen (in dit geval lexatumumab) worden al uitgetest bij patiënten met andere vormen van kanker maar zouden dus bij de behandeling van leukemie ook effectief kunnen zijn.

Als laatste wordt in hoofdstuk VIII de rol van IDO beschreven. IDO is een eiwit dat de groei en activatie van T cellen remt. IDO speelt een belangrijke rol in de placenta waar het er voor zorgt dat T cellen van de moeder de foetus niet afstoten. Leukemie cellen blijken ook IDO te kunnen produceren en kunnen daarmee het immuunsysteem verlammen (**traangas**). Patiënten met veel IDO overleven korter. Ook dit biedt mogelijkheden voor therapie omdat er IDO remmers ontwikkeld zijn.

Samenvattend: in dit proefschrift worden een aantal eigenschappen beschreven van leukemische cellen (CLIP, TRAIL-R3, IDO) die er voor zorgen dat ze minder goed herkend worden door cellen van ons immuunsysteem en zo dus ontsnappen aan ons ingebouwde bewakingssysteem (**escape from surveillance**). Deze bevindingen bieden mogelijkheden om betere vaccins te maken die het immuunsysteem weer kunnen activeren en om gerichte therapieën tegen leukemie te ontwikkelen. Leukemie is oorlog, maar ik hoop met het ontrafelen van ontsnappingstechnieken van leukemiecellen het einde van deze oorlog dichterbij te hebben gebracht!

Dankwoord

*Bij dag is het water iets lichter
groen dan de bossen, iets lichter
blauw dan de hemel, iets lichter
dan je wilt zeggen, dat is water.*

*De maan rijst, het water is zwarter
dan de bossen die grijs zijn, zwarter
dan de hemel die grijs is. De maan
daalt in het water, zilveren
gulden in spaarpot van dichter.*

Fragment uit Water bij dag en bij nacht, Rutger Kopland, 1969

Het schrijven van een proefschrift is een heel proces, zeker als het 8 jaar duurt! Velen hebben mij bijgestaan in dit proces waarin lichte en donkere perioden elkaar hebben afgewisseld maar waaruit uiteindelijk iets moois is verschenen....

Gert; als promotor fungeerde je allereerst als generator van ideeën; je suggereerde bijvoorbeeld CLIP en IDO. Uiteindelijk dirigeerde je het onderzoek met een vanzelfsprekendheid alsof je door de microscoop keek: als jij namelijk moeilijke “mergen” beoordeelt lijkt het altijd net alsof de cellen jou dan ineens vertellen wat de diagnose is. Zo was het ook bij de beoordeling van onderzoeksresultaten, ineens was de samenhang duidelijk omdat je verbanden zag die ik niet had gezien. Naast mijn promotor in het onderzoek ben je een fantastisch goede hematoloog; ik hoop nog veel van je te leren.

Arjan; co-promotor; onderzoek doen met jou is altijd “full options”; overal zie je mogelijkheden en ook van een mislukt experiment valt wat te maken. Na een geslaagd experiment smul je; “ik ruik Nature”! Je enthousiasme is aanstekelijk maar ik heb ook zeer gewaardeerd dat je me de ruimte liet om kritisch te zijn (liefst wel even op een A4tje samengevat!). Ik hoop dat die reukzin van je nog een keer echt gaat kloppen.

Peter; als afdelingshoofd dacht je bij mijn sollicitatie ten onrechte een keurig meisje op de rieten stoeltjes te hebben dat je wel even kon choqueren door de benen op tafel te gooien. En ik dacht, ook ten onrechte, jou te choqueren door te vermelden dat ik zwanger was van een tweeling. Het maakte niet uit (“tsja, dat gebeurt met meisjes”), ik wilde toch, je nam me aan voor de opleiding en liet me vervolgens onder de bezielende leiding van Gert en Arjan “risicodragend” onderzoek doen. Je bent een bijzonder stimulerend mens als baas, je zou hoog

scoren op de feministische maatlat van OPZIJ, en dat is daar maar een klein voorbeeld van.

Beste Ineke: op jouw lab, het SKIL in het AMC, begon ik als student geneeskunde mijn wetenschappelijke carrière. Je enthousiasme en liefde voor de immunologie waren zo aanstekelijk, dat heb ik van je overgenomen en niet meer losgelaten. Dank dat je in de promotiecommissie hebt willen plaatsnemen.

Prof. Ostrand-Rosenberg, dear Sue; thank you for contacting us when you discovered we shared the same MHC class II love. And of course for making the effort to come all the way from Baltimore to be opponent at my thesis defense.

Beste Marieke, dank voor de gezellige en intensieve begeleiding bij het CLIP artikel, ik heb veel geleerd van jouw degelijke manier van analyseren.

De overige leden van de promotiecommissie, professor Falkenburg en professor de Witte, dank ik voor de aandacht die ze aan mijn proefschrift hebben besteed.

Mijn paranimfen. Adri; heeft veel van de experimenten van dit proefschrift uitgevoerd. Je bent een mooi mens, nooit was een vraag je teveel; eigenlijk kun jij nog slechter nee zeggen dan ik. Je kon heel charmant met de meest onbegrijpelijke uitslagen komen. Meestal was het dan; heel hard samen lachen en "zal ik het maar opnieuw doen?". Het project: IDO-op-de-FACS-het-moet-toch-kunnen, hebben we zo wel anderhalf jaar vol gehouden.

Anne-Marie; mijn enige "dochter", mooie emotie-rijke vriendin, fijn dat je op 15 mei (jarig!) naast mij staat zoals je dat eigenlijk altijd al doet. Maarten zorgt ervoor dat je daar nu compleet gelukkig staat. Dat we nog maar vaak Annemaria-koekoek mogen spelen!

Marisa; steun en toeverlaat op het lab; we hebben samen de meest ingewikkelde cytotoxenen uitgevoerd; zo'n 16 uur achter elkaar geconcentreerd pipetteren met alleen een pizzapauze tussendoor. En uiteraard gingen tijdens zo'n proef de dingen soms heel anders dan we tevoren hadden berekend; je probleem oplossend vermogen is dan meer dan groots.

Marvin; jij gaat de diepte in waar ik het MHC klasse II onderzoek achterliet; je werd eigenlijk letterlijk in het diepe gegooid door na drie maanden als AIO al naar Baltimore gestuurd te worden maar je continueert het MHC klasse II onderzoek volwaardig. Onderzoek levert, als het goed is, altijd weer nieuw werk op, zo ben jij door je vele creatieve ideeën via CLIP en MHC klasse II alweer bij TAP en andere veelbelovende downstream mechanismen gekomen.

Yuri; samen blotten en HLA-DO (holladejo!) bepalen in het VUMC was heel gezellig (al is het lang geleden). Succes met de nu hopelijk spoedige afronding van jouw proefschrift.

Extra ondersteunende hulp bij veel experimenten kwam van Linda. Met een enorme precisie en heel veel tijd heb jij een prachtige databank aan gegevens van MDS patiënten opgezet. Nog steeds is alles in jouw logboeken exact terug te vinden. *Gotic*, voordat jij kwam wist ik eigenlijk niet wat het was en toen ik het door begon te krijgen kwam Silvana, ook *gotic*, maar totaal anders! Silvana zorgde thuis voor varanen, die eigenlijk te gevaarlijk zijn als huisdieren, maar ze kon gelukkig ook mooie TRAIL proeven doen. Judith kwam als student en had de FACS zo onder de knie. Van haar leerde ik weer dat het in Noord-Holland vrij normaal is dat je karren-racen met een bed doet. Claudia, dank voor het vullen van enkele vergeten MDS gaatjes. Bernadette succes met de CLIP-MRD en kwekerij!

Mijn collega hematologen: Sonja; al vele mooie momenten samen, met en zonder rooster en/of wijn. Je persoonlijke en indringende vragen maken het werk mooier en interessanter. Wij kunnen kritisch zijn op elkaar en dat is goed.

Jeroen; gewaardeerd kamergenoot die thee voor me zet, eerder begonnen dan ik met promotieonderzoek maar later klaar. Hoe kan dat met zoveel capaciteiten? Soms denk ik daar iets van te begrijpen als je bijvoorbeeld vraagt; "en hoe zit het nou eigenlijk met de cellen die je *niet* hebt onderzocht?"

Josée; rots in de branding als ik het weer eens moeilijk heb met de combinatie kinderen/werk. Fijn dat ik af en toe naast jou ook een lymphoma-girl mag zijn!

Otto; jij organiseert dat je proefschrift af komt en nog veel meer daarnaast, schijnbaar zonder stress; ik wenste vaak dat ik meer op je leek.

Mariëlle; je hebt ook al ervaren dat labkleuringen niet altijd doen wat een goede, toegewijde dokter wil...het komt een keer goed!

Roel, oud kamergenoot; dank voor je altijd ervaren morele maar ook praktische steun (je nam spontaan een nachtdienst over toen ik een hele nacht in touw was geweest).

Oud-fellows Arne, Fransien, Matthijs en Maurice, dank voor jullie extra inzet bij poli's en diensten toen mijn research een injectie nodig had. Josien en Djamila; succes met jullie combinatie van onderzoek en patiëntenzorg.

Gerrit-Jan, dank voor af en toe wat kritische noten en hulp bij moeilijke FACS problemen. Nu gaan we nog beter onderwijs geven samen. Angelika; binnenkort hopelijk vaker tijd voor een gezellig "burenkletsje" (met prosecco?) en hoef ik niet meer op maandagochtend te horen dat ik eruit zie "alsof ik weekend nodig hebt". Hans en Jacqueline; dank voor hulp bij het vinden van een student en de FLT3 analyses.

Hetty, je leverde supersnel en accuraat commentaar op mijn immuun-artikelen, ik verheug op samen immune-monitoring doen. Linda, het was een hele geruststelling dat jij bij het blotten gewoon een eigen factor voor het eiwitgewicht geïntroduceerd hebt!

Er zijn Aio's die later begonnen zijn dan ik en toch al gepromoveerd (!): Corine, Ilse en Anna. Nu worden jullie alle drie internist met liefde voor de hematologie en zijn jullie ook alle drie net moeder geworden. Dat doet me deugd; heb ik toch nog niet zo'n slecht voorbeeld gegeven. Dank voor alle gezelligheid en Corine; mooie herinneringen aan oploscappuccino achter de harmonicadeur! Bijan, altijd geïnteresseerd in hoe het mij als mens verging, dat heb ik zeer gewaardeerd. Nicole; dank voor de eerste CLIP-MRD analyses en je ziet: toch nog iets met NK cellen gedaan zoals wij ooit samen al van plan waren!

En dan alle "nieuwe" AIO's die nog bezig zijn; Canan, Willemijn, Costa, Niels, Dannis, Monique, Dave....jullie zijn nu al prettig kritisch. Veel succes met jullie proeven en schrijfverij.

Op het CCA werken nog vele mensen die mij regelmatig met raad en daad hebben bijgestaan en ook zeer verdienstelijk zijn geweest bij het terugvinden van mijn sleutels, pasjes en stickjes; Sander, Yvonne, Fedor, Marjolein, Karlijn, Floortje, Jan Willem, Willemijn. Guus heeft ook nog vele verloren cellquest bestanden teruggevonden. Angele, speciale dank voor jouw hulp bij de MRD-CLIP analyses. Plien mag me altijd bellen als ze ziek is in de rimboe als ze dan ook maar af en toe een door mij verkeerd gezet kruisje op een aanvraagformulier rechtzet.

De dames van het secretariaat Marian, Annette, Maartje hebben me enorm geholpen bij allerlei praktische zaken en vinden ook pasjes en sleutels voor mij terug.

Op het trial bureau heeft Maaïke vele klinische data verzameld waarvoor dank en nog een keer dank! Yvonne, Astrid en Corinne als research nurses en Cinthy, Ines, Tanja, Joke, Marjan en Jannie als datamanagers; altijd heel gezellig en een welkome afwisseling om met jullie weer een "trial-ding" te doen.

Allen van de bloedbank, lab hematologie en stolling; vele meewarige blikken mocht ik ontvangen in de koffiekamer; hoe is het met je boekje? schiet zeker nu wel op hè ?? Nu kan ik er misschien af en toe bij komen zitten om uit te leggen hoe het leven na een promotie is!

En dan; dank aan velen die betrokken zijn bij de directe patiëntenzorg; alle verpleegkundigen van de verpleegafdeling en dagbehandeling hematologie onder leiding van Ingrid en Ineke; transplantatiecoördinatoren Ans, Trudy, Susan; nurse

practitioners Corien (met speciale dank voor het verzamelen van MDS samples), Marieke en Anita; poli-dames Geerte, Irma, Pia, Ria, Ryonda, Lizelotte en Karin. Jullie zullen wel vaak gemerkt hebben dat ik ook nog andere dingen aan mijn hoofd had; maar gelukkig hebben jullie de gave mij heel charmant meerdere keren aan iets te herinneren.

In mijn directe thuisomgeving zijn ook velen onmisbaar geweest. Soms bij het lichter maken van donkere periodes, maar vooral door er gewoon altijd te zijn voor mij.

Maruschka (veel gezelligheid op het Entrepotdok); zei me dat ze SPSS een leuk programma vond..., en was altijd bereid om even mee te kijken of het wel klopte wat ik had gedaan. En tsja, nu ben ik het zelf ook nog leuk gaan vinden!

Vriendinnen uit Penelope: Antoinette, Garance, Fusien, Jantine en Marleen en uit Grenoble: Alexandra, Charlotte, Emilie, Esther, Hester, Suzanne en Lucille. Jullie zijn al jaaaaren mijn 12 vrouwelijke ijkpunten. We zijn uitgegroeid met mannen en kinderen tot maar liefst 57. Jullie hebben veel van mijn overwegingen aangehoord in Franse en Spaanse bergen, bij Sprengenbergse vuurtjes en op Vlielandse stranden. Het is altijd goed met jullie de moeilijke keuzes van het leven te bespreken. Jullie eeuwige interesse, steun en af en toe kritische noot zijn onbetaalbaar.

Sien, al jaren onze vaste oppas, dank voor al je goede zorgen voor de kinderen en je flexibiliteit. Zelfs een jaar lang wekelijks om half zeven 's ochtends wegrijden uit Amsterdam had je voor ons over!

Mijn schoonmoeder, oma Oosterbeek, heeft alle jaren op dinsdag voor de jongens gezorgd en zorgde ook dat mijn vrije woensdagen echt vrij waren (de was gedaan en gestreken en ook nog vele klusjes in huis die ik nog niet had bedacht) zodat ik er dan op woensdag helemaal voor de kinderen kon zijn. Zonder die hulp had ik het nooit volgehouden!

Steven en Boudewijn; mijn broers en mannen van het eerste uur! Altijd geweldig als jullie er zijn met Lies en Lien en alle kinderen. Jullie zijn zo goed in "het levensgenieten"! Lies, easy-writer, ben blij met je adviezen over lay-out en voorkant.

Lieve papa en mama; Nopanoma van de jongens. Bij jullie is alle begin; allereerst leerden jullie mij dat jezelf ontwikkelen een groot goed is. Daarna dachten jullie misschien wel eens dat ik daarin wat doorschoot, maar dat heeft niets afgedaan aan jullie enorme betrokkenheid, mentale steun en hoeveelheid praktische hulp

(met Boekelo als summum). Zonder jullie was dit proefschrift er niet gekomen. Heerlijk dat jullie er zijn!

En tot slot mijn Mannen! Lieve Richard; in 2000 kochten we, toen de tweeling net geboren was en tussen vele doorwaakte nachten door, het schilderij een *rimpelloze nacht*, waarvan een detail op de voorkant van dit boek staat. Onder "toezicht" van dit schilderij namen we vervolgens nog vele beslissingen die onze nachten verre van rimpelloos maakten. Jij een MBA, ik promoveren, nog een kind erbij, baan in buitenland, verhuizen. Maar net zo vanzelfsprekend als de aankoop van het schilderij namen we deze beslissingen en steunden elkaar. Je hebt enorm bijgedragen aan dit proefschrift, en niet alleen praktisch (voor je francofiele vrouw heb je van bijna alle artikelen het Engels verbeterd en ze dusdanig goed moeten lezen dat je op een gegeven moment dacht de Nederlandse samenvatting voor leken wel te kunnen schrijven...). Het ligt voor de hand om de titel van dit boek nu te transleren en te *escapen* naar een "nieuw leven". Toch is dat niet mijn wens; want hoewel dokter, wetenschapper, echtgenote en moeder zijn soms gekmakend teveel is, en hoewel ik blijf verlangen naar zorgeloze en rimpelloze nachten, hebben we, met onze drie kleine mannen, een meer dan prachtig leven samen!

List of abbreviations

7-AAD	7-amino actinomycin D
Ab	antibody
Ag	antigen
AML	acute myeloid leukemia
APC	antigen presenting cell
APC	allophycocyanin
Caspase	cysteine aspartyl proteases
CE	cytotoxic effector
CHX	cycloheximide
CLIP	class II-associated invariant chain peptide
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CM	central memory
CMV	cytomegalovirus
CR	complete remission
CTL	cytotoxic T lymphocyte
DFS	disease free survival
DISC	death-inducing signalling complex
EBV	Epstein-Barr Virus
EM	effector memory
Epo	erythropoietin
ER	endoplasmic reticulum
FAB	French-American-British
FACS	fluorescence activated cell sorting
FADD	Fas associated death domain
FISH	fluorescence in situ hybridisation
FITC	Fluorescein isothiocyanate
FLT-3	fms-like tyrosine kinase 3
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
<i>GUS</i>	beta-glucuronidase
HLA	human leucocyte antigen
HOVON	stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
IDO	indoleamine 2,3-dioxygenase
Ii	invariant chain
IFN	interferon
IL	interleukin
IMiD	immune modulatory drugs
<i>INDO</i>	gene encoding for IDO
IPSS	international prognostic scoring system
KIR	killer inhibitory receptor
MDS	myelodysplastic syndrome

MFI	mean fluorescence intensity
MHC	major histocompatibility complex
MIC	MHC class I polypeptide-related
MIIC	MHC class II compartment
MRD	minimal residual disease
MWU	Mann-Whitney U
NK	natural killer
OS	overall survival
PBMC	peripheral blood mononuclear cells
PE	phycoerythrin
PercP	peridinin chlorophyll <i>a</i> protein
PI-PLC	phosphatidylinositol phospholipase C
qPCR	quantitative polymerase chain reaction
RA	refractory anemia
RARS	refractory anemia with ringed sideroblasts
RAEB	refractory anemia with excess of blasts
RAG	recombinant activating gene
RCMD	refractory cytopenia with multilineage dysplasia
RNA	ribonucleic acid
siRNA	small interfering RNA
SP	specific primed
TAA	tumor associated antigen
TCR	T cell receptor
TGF	transforming growth factor
TIL	tumor infiltrating lymphocyte
TNF	tumor necrosis factor
TRAIL	TNF-related apoptosis inducing ligand
UPN	unique patient number
WBC	white blood cell count
WPSS	WHO based international prognostic scoring system
XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis
z-VAD	Z-Val-Ala-DL-Asp-fluoromethylketone