

The author of this thesis was born on May 12th 1976 in 's-Hertogenbosch, the Netherlands. In 1994 she obtained her athenaeum certificate at the Jacob-Roelands Lyceum in Boxtel, after which she studied medical biology at the University of Utrecht for 1 year. In 1995 she started her B.sc. training at the University of Applied Sciences at the Hogeschool van Utrecht, the Netherlands. After graduating in Zoology and Molecular Biology in 1999, she started her M.Sc. training Medical Biology at the VU University in Amsterdam. In 2000 she performed undergraduate research at the department of Pathology, division Immunotherapy at VU University medical center. After her graduation in 2001, she started to work as a PhD student at the department of Pathology at the VU University medical center in Amsterdam. Under the supervision of Prof. dr. R.J. Scheper, dr. T.D. de Gruijl and dr. A.J.M. van den Eertwegh she worked on the phenotypic and functional characterisation of the MUTZ-3 cell line, which resulted in this thesis. In October 2006 she started working as a research associate at the department of Pathology/Medical Oncology at the VU University medical center in Amsterdam, on the monitoring of immune functions of patients with hormone-refractory prostate cancer treated with prostate GVAX immunotherapy and anti-CTLA-4 antibody. On this subject she will now continue to work as a post-doc, and in the context of that project she is currently visiting the lab of prof. dr. Carl June at the Abramson Family Cancer Research Institute in Philadelphia at the University of Pennsylvania.

De auteur van dit proefschrift werd geboren op 12 mei 1976 te 's-Hertogenbosch. In 1994 behaalde zij haar atheneum diploma, waarna zij een jaar medische biologie studeerde aan de universiteit van Utrecht. In 1995 startte zij met haar studie Zoölogie en Moleculaire Biologie aan de Hogeschool van Utrecht. Na het behalen van haar diploma in 1999, begon zij aan de verkorte opleiding medische biologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Na een stage van 6 maanden op de afdeling Pathologie van het VU medisch centrum en het behalen van haar diploma in 2001, was zij vanaf oktober 2001 werkzaam als assistent in opleiding op diezelfde afdeling. Onder begeleiding van Prof. dr. R.J. Scheper, dr. T.D. de Gruijl and dr. A.J.M. van den Eertwegh werkte zij aan de fenotypische en functionele karakterisering van de MUTZ-3 cellijn. De resultaten van dit onderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Vanaf oktober 2006 is zij werkzaam als onderzoeksmedewerker van de afdeling Pathologie van het VU medisch centrum, en werkt ze aan het monitoren van de immuun functies prostaatanker patiënten die behandeld zijn met prostaat GVAX immuuntherapie en een anti-CTLA-4 antilichaam. Sinds oktober 2007 is zij werkzaam als post-doc op dit project en in het kader van dit onderzoek brengt zij op dit moment een bezoek aan het lab van prof. dr. Carl June aan het Abramson Family Cancer Research Institute in Philadelphia aan de universiteit van Pennsylvania.

## Publications

Stam AGM, **Santegoets SJAM**, Westers TM, Sombroek CC, Janssen JJ, Tillman BW, van de Loosdrecht AA, Pinedo HM, Curiel DT, Ossenkoppele GJ, Scheper RJ, de Gruijl TD. CD40-targeted adenoviral GM-CSF gene transfer enhances and prolongs the maturation of human CML-derived dendritic cells upon cytokine deprivation. *British Journal of Cancer*, 2003 Oct 6;89(7):1162-5.

Korokhov N, Nouredini SC, Curiel DT, **Santegoets SJAM**, Scheper RJ, de Gruijl TD. A single-component CD40-targeted adenovirus vector displays highly efficient transduction and activation of dendritic cells in a human skin substrate system. *Molecular Pharmaceutics*, 2005 May-Jun;2(3):218-23.

Bontkes HJ, Ruizendaal JJ, Kramer D, **Santegoets SJAM**, Scheper RJ, de Gruijl TD, Meijer CJ, Hooijberg E. Constitutively active STAT5b induces cytokine-independent growth of the acute myeloid leukemia-derived MUTZ-3 cell line and accelerates its differentiation into mature dendritic cells. *Journal of Immunotherapy*, 2006 Mar-Apr;29(2):188-200.

**Santegoets SJAM**, Masterson AJ, van der Sluis PC, Lougheed SM, Fluitsma DM, van den Eertwegh AJM, Pinedo HM, Scheper RJ, de Gruijl TD. A CD34+ human cell line model of myeloid dendritic cell differentiation: evidence for a CD14+CD11b+ Langerhans cell precursor. *Journal of Leukocyte Biology*, 2006 Dec;80(6):1337-44.

**Santegoets SJAM**, Schreurs MW, Masterson AJ, Liu YP, Goletz S, Baumeister H, Kueter EW, Lougheed SM, van den Eertwegh AJM, Scheper RJ, Hooijberg A, de Gruijl TD. In vitro priming of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes using allogeneic dendritic cells derived from the human MUTZ-3 cell line. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2006 Dec;55(12):1480-90

**Santegoets SJAM**, Schreurs MWJ, Reurs AW, Lindenberg JJ, Kueter EWM, van den Eertwegh AJM, Hooijberg E, Brandwijk RJ, Hufton SE, Hoogenboom HR, Scheper RJ, Somers VA, de Gruijl TD. Identification and Characterization of ErbB-3-binding protein-1 (Ebp1) as a Target for Immunotherapy. *Journal of Immunology*, 2007 Aug 1;179(3):2005-12.

Houtenbos I, **Santegoets SJAM**, Westers TM, Waisfisz Q, Kipriyanov S, Denkers F, Scheper RJ, de Gruijl TD, Ossenkoppele GO, van de Loosdrecht AA. The novel bispecific diabody  $\alpha$ CD40/ $\alpha$ CD28 strengthens leukemic dendritic cell induced T cell reactivity. *British Journal of Haematology*, in press.

Ouwehand K, **Santegoets SJAM**, Bruynzeel DP, Rustemeyer T, Scheper RJ, de Gruijl TD, Gibbs S. Fibroblast derived CXCL12 plays a pivotal role of in the initiation of Langerhans cell migration. *Submitted for publication*.

**Santegoets SJAM**, Bontkes HJ, Stam AGM, Ruizendaal, JJ, Bhoelan F, van den Eertwegh AJM, Hooijberg E, Scheper RJ, de Gruijl TD. Inducing anti-tumor T cell immunity: comparative functional analysis of Interstitial versus Langerhans Dendritic Cells in a human cell line model. *Submitted for publication.*

**Santegoets SJAM**, Gibbs S, Kroeze K, van de Ven R, Scheper RJ, Borrebaeck CA, de Gruijl TD and Lindstedt M. Transcriptional profiling of human skin-resident dermal dendritic cells and Langerhans cells: differential activation states suggest distinct functions. *Submitted for publication.*

Dankwoord



Het schrijven van het laatste, en tevens meest gelezen, onderdeel van dit proefschrift, is eigenlijk de grootste uitdaging. Met moeite probeer ik mijn dank aan iedereen die op enige manier heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift op papier te zetten, en daarbij niemand tekort te doen en/of te vergeten!

Allereerst wil ik mijn promotor Prof. Dr. R.J. Scheper bedanken. Beste Rik, bedankt voor 6 jaren prettig samenwerken. Met respect en bewondering heb ik gekeken naar je niet aflatende enthousiasme voor álle onderzoekslijnen die je hebt lopen, en vooral naar je vermogen om altijd ergens het positieve van in te zien. Jouw enthousiasme en vermogen om te blijven geloven in deze “soms moeilijk te kweken cellijn” heeft er absoluut voor gezorgd dat dit proefschrift nu voor ons ligt. Bedankt daarvoor!

Dr. T.D. de Gruijl, co-promotor en dagelijkse begeleidster, beste Tanja, dit proefschrift had er zonder jou ongetwijfeld totaal anders uitgezien. Bedankt voor jouw frisse maar toch kritische blik en goede ideeën. Het was fijn met je samenwerken, en je deur stond altijd open. Daarnaast was je ook altijd op zoek naar gezelligheid, onder andere via de door jou geïnitieerde (lab-)uitjes, zoals de cocktailparty, de bollywood-avond (mede mogelijk gemaakt door Basav) en ons “girls-night-out” etentje. Ik ben blij dat we onze samenwerking nog even kunnen voortzetten.

En Dr. A.J.M. van den Eertwegh, co-promotor, beste Fons, hoewel je altijd al betrokken bent geweest bij mijn onderzoek, is vooral je interesse en kritische blik in de afrondende fase van doorslaggevend belang geweest. Sinds vorig jaar werken we ook samen op het “GVAX” project. Ik hoop dat we deze samenwerking nog lang kunnen voortzetten, en met deze en nieuwe studies nog veel meer patiënten kunnen behandelen. Want daar doen we het toch allemaal voor.

De leden van mijn promotiecommissie wil ik hartelijk bedanken voor de tijd en aandacht die zij aan het bestuderen van dit manuscript en het voeren van de oppositie hebben besteed: Prof. Dr. C.J.M. Melief, Prof. Dr. Y. van Kooyk, Prof. Dr. A.M. Kruisbeek, Dr. W.R. Gerritsen en Dr. A.A. van de Loosdrecht. Dr. E. Hooijberg, beste Erik, dankzij jou heb ik nooit de T cellen uit het oog verloren. Bedankt voor de goede ideeën en natuurlijk ook voor de gezellige zeilweekenden en borrels. And last but not least, Prof. Dr. C.J. June. Dear Carl, I want to thank you for the time and energy you put into reading my thesis. Thanks for the opportunity to visit your lab. I hope (and know) that this will be a great experience.

Mijn collega's van de Pathologie en Medische Oncologie, Allan, Anneke, Sinéad, Janneke, Hetty, Dinja, Basav, Jan, Pepijn, George, Mary, Marco, Petra S, Petra B, Martine, Esther, Niek, en van de Dermatologie, Mascha, Krista, Kim en Sue: bedankt voor de prettige samenwerking, de gezellige etentjes, sinterklaas-avondjes en borrels, nu en in het verleden. Allan, ook een paar woorden voor jou (maar wel in het Nederlands): mijn “eerste stapjes” in het kweken van de MUTZen heb ik van jou geleerd, en we hebben ook nog samen een publicatie. Onze samenwerking heeft niet zolang geduurd, maar ik vind het leuk dat je altijd de interesse voor de MUTZ-3 en ons werk hebt gehouden! Marco,

van jou heb ik de fijne kneepjes van het T cel kweken geleerd, jouw enthousiasme voor onderzoek en je bereidheid om tijd vrij te maken voor vragen, maakt het prettig om met je samen te werken.

En natuurlijk ben ik ook dank verschuldigd aan mijn studentes Ying Poi, Willemijn en Farien. Ik realiseer me dat de lastige T cel experimenten soms moeilijk eigen te maken waren in een paar maanden, maar jullie hebben je kranig geweest. Jullie bijdrage is dus ook terug te zien in hoofdstuk 5a en 7.

Tot slot Adrie ('Joep'), bedankt voor alle bestellingen, alle spoedjes, alle tussendoortjes en al die andere dingen die je doet om onze labs draaiende te houden! Sorry dat ik nooit naar de filmavond kom, kan je me vergeven?

En natuurlijk de AIO's: Inge, Johan, Rieneke, Joost, Cillie, Yuri, Bart, Jettie, Kirsten, Mascha, Paul, Maria, Jelle, Hester, Berbel, Hedy, Annelies. Zonder jullie had deze periode er heel anders uit gezien. De borrels, weekenden, etentjes, 80s verantwoord/90s now feestjes, maar ook de zeik- en lach-sessies hebben een onvergetelijke indruk op mij gemaakt. Bedankt voor deze leuke tijd!

Lieve Inge, Johan, Rieneke, Joost, Cillie, Yuri en Bart: het is nu echt zover! We gaan het doen. De-2008-is-ons-jaar-dus-we-gaan-allemaal-promoveren-trein-is-gestart: op naar de laatste en ons gezamenlijke feest! Daarna weekendjes?

Mijn paranimfen Anita en Wietske. Anita, onze samenwerking loopt als een rode draad door mijn promotietraject. Al vanaf het moment dat ik op het lab kwam als stagiaire, en jij mijn begeleidster was, werken we samen. Je bent een fantastische analiste, de beste die ik me kan wensen! Bedankt voor al die bergen die je voor me verzet hebt.

Wiets, mijn lieve vriendinnetje. Fijn dat je altijd voor me klaar staat! Ik kan altijd alles bij je kwijt en aan een half woord heb je genoeg. Dank je voor alle borreltjes, en die ontelbare gezellige etentjes bij jullie thuis. Gaan we mijn promotie net zo vieren als jou beëdiging...:-)? Ik zal je missen (mis je al) als ik in Philadelphia ben.

Tot slot is natuurlijk de achterban van vrienden en familie heel belangrijk. Ook al was het voor jullie soms moeilijk te begrijpen wat ik nou daadwerkelijk aan het onderzoeken was, jullie hebben je er altijd voor weten te interesseren. Hopelijk wordt het met het lezen van de Nederlandse samenvatting allemaal iets duidelijker.

Lieve Troefjes, mijn studententijd is onlosmakelijk met jullie verbonden. Bedankt voor alle leuke weekendjes en al die jaren (12 om precies te zijn!) jc-eten. Nu minder frequent, maar nog steeds top! Dames van stof op tafel: Syl, Eef en Valeer. Jaren hebben we bij elkaar in huis gewoond op de esdoornstraat, altijd met veel plezier. Nog steeds kijk ik met plezier terug op onze huisentjes, stapavondjes en natuurlijk onze kerstdiners. Heeft iemand nog het recept van die overheerlijke welkomstcocktail ☺? Of die fijne "portsaus"...:-). Onvergetelijk!

Tot slot het thuisfront, lieve pap en mam, Nicole, Ronald, Sjoerd en Mascha. Bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde. Jullie zijn samen met Philip de basis. Altijd staan jullie voor me klaar. Lieve pap en mam, zonder jullie onvoorwaardelijke steun was dit me nooit gelukt. Bedankt dat



jullie me de vrijheid, de middelen en het vertrouwen hebben gegeven om te studeren (en van het studentenleven te genieten). En dan niet te vergeten mijn schoonfamilie: Willemien, Richard en Evelien, ook jullie bedankt voor de interesse en steun!

En Philip, liefie, wat ben ik blij dat jij mijn vriendje bent. Bedankt voor je vertrouwen en geduld! Je nuchtere blik en humor zorgden er altijd voor dat ik er vol goede moed weer tegenaan kon. En nu is het af!!!

