UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

From solid roots to rustling leaves

E-cadherin and β-catenin across the branches of hematopoiesis in evolution

Krimpenfort, R.A.

Publication date
2024

Link to publication

Citation for published version (APA):
Krimpenfort, R. A. (2024). *From solid roots to rustling leaves: E-cadherin and β-catenin across the branches of hematopoiesis in evolution*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights
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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations
If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: https://uba.uva.nl/en/contact, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (https://dare.uva.nl)

Download date:18 Nov 2026

Appendices

English Summary

Nederlandse Samenvatting

List of Publications

PhD Portfolio

Curriculum Vitae

Acknowledgements

English summary

Anemia, affecting around one third of the global population, has profound implications for healthcare and society. Symptoms vary from fatigue to due organ failure due to shortage of (functional) red blood cells (RBCs) and consequent tissue hypoxia. For development of advanced anemia treatment, it is crucial to gain better understanding of the molecular processes behind homeostatic erythropoiesis but also emergency RBC production: stress erythropoiesis. Notably, the adhesion molecule and tumor suppressor E-cadherin are expressed on human erythroid progenitors in bone marrow. E-cadherin is known to interact with the cytoskeleton and signaling molecules among which β-catenin. While recognized for its roles in cell behavior, tissue maintenance, regeneration, and tumor suppression in epithelial cells, E-cadherin's function in erythroid progenitors remains unidentified.

In this thesis, we dive into the molecular mechanisms by which E-cadherin may regulate erythroid cell behavior during homeostasis and stress erythropoiesis. Like many cellular processes, (stress) erythropoiesis is extensively studied in mouse models. As both E-cadherin and β-catenin are highly conserved in epithelia throughout species including the mouse, we first analyzed E-cadherin expression in mouse erythropoiesis. Interestingly, we found that it is not expressed in the erythroid, but the basophil lineage. Human basophils in turn, do not express E-cadherin. From the perspective of the highly conserved E-cadherin, this is a remarkable evolutionary discrepancy between mouse and humans. Additionally, we find that E-cadherin is not required to form basophils in mice. Alternative models are needed to elucidate the molecular function of E-cadherin in human erythroblasts (**chapter 2**).

The absence of E-cadherin in mouse erythropoiesis urged us to establish a different mouse model, for which we investigated expression of E-cadherin in erythropoiesis of the rat. Interestingly, stress erythropoiesis in mice is differently regulated as compared to humans. Interestingly, rat stress erythropoiesis has been proved to be more closely related to human. Strikingly, we next find that in contrast to mice, rat EBs do express both E-cadherin and β-catenin, altogether suggesting the rat could be a suitable model to study their functions during erythropoiesis. Moreover, we found that both E-cadherin and β-catenin levels in wild type rats increase during anemia, suggesting there is a functional role for them in BM recovery. Additionally we analyzed E-cadherin and β-catenin expression in human bone marrow and cultured human erythroid progenitors. We showed that both E-cadherin and β-catenin expression peaks in the CFU-e to basophilic EB stage, and that both proteins colocalize at the cytoplasmic membrane, similar to epithelial tissue. Beside our *in/ex vivo* analyses, we also investigated the E-cadherin/β-catenin complex *in vitro*. Using Crispr-cas9 technology to knock out E-cadherin, we showed that β-catenin protein stability depends-on E-cadherin in erythroid progenitors. Interestingly, when chemically inhibiting the β-catenin

destruction complex downstream, Cdh1 KO cells are able to stabilize β-catenin regardless of E-cadherin. In our cultures, other than β-catenin stabilization, we see no clear phenotype of Cdh1 KO in terms of proliferation or differentiation. Strikingly, upon expression of a constitutively active β-catenin construct, we observed an acceleration of the erythroid terminal differentiation. Altogether these data implicate a complex collaboration between E-cadherin and β-catenin in hematopoiesis for which models need to be carefully chosen (**chapter 3**).

In **chapters 4 and 5** we assess β-catenin, and the Wnt pathway in erythropoiesis. First we identified expression of Wnt pathway components in erythroid progenitors from human BM and in culture that are necessary for adequate transduction of a Wnt signal, and regulation of β-catenin (**chapter 4**). Next, we give an overview of what is known about the Wnt/β-catenin pathway in erythropoiesis. Although it is clear that the Wnt pathway is involved in regulation of erythropoiesis, it can both a safeguard and threat for erythropoiesis depending on the clinical setting (**chapter 5**).

How binding and stabilization of β-catenin by E-cadherin interferes with Wnt/β-catenin signaling in erythropoiesis or the interaction of β-catenin with other signaling intermediates is unclear. Interestingly, we next discovered (**chapter 6**) that stabilization of β-catenin in erythroblasts *in vitro* and during anemia does not immediately contribute to activation of canonical β-catenin/TCF-LEF target genes. Therefore we looked more closely at alternative interactions of β-catenin. Multiple studies suggested that β-catenin mediated transcriptional activation is balanced by TCF and FOXO. FOXO3 levels are known to increase during erythropoiesis signaling and to be essential for terminal differentiation. As previously shown for mice, we show that FOXO3 levels increase in rat BM during anemia. Additionally we found that, in agreement with other cell types, β-catenin in erythroblasts seems to associate with FOXO3, and facilitates activation of its target genes. Therefore we postulated that this interaction potentially drives erythroid turnover during stress erythropoiesis **(chapter 6)**.

Nederlandse samenvatting

Bloedarmoede (anemie) treft ongeveer een derde van de wereldbevolking en heeft diepgaande gevolgen voor de gezondheidszorg en de samenleving. Symptomen variëren van vermoeidheid tot orgaanfalen welke worden veroorzaakt door een tekort aan (functionele) rode bloedcellen (RBCs). Om de ontwikkeling van geavanceerde behandelingen van anemie te bevorderen, is het cruciaal om een beter inzicht te krijgen in de moleculaire processen achter de aanmaak van RBCs (erytropoëse) in een gezonde situatie en in geval van nood tijdens bloed verlies (stress erytropoëse). Opmerkelijk is dat het adhesiemolecuul en tumorremmer E-cadherin tot expressie komt op erytroïde voorloper cellen in het beenmerg. Hoewel E-cadherin bekend staat om epitheel cellen met elkaar te verbinden en daarmee weefselstructuur bevordert en tumor ontwikkeling remt, is de functie van E-cadherin in erytroïde voorlopers (erytroblasten) en rol tijdens de vorming van RBCs onbekend.

In dit proefschrift onderzoeken we de moleculaire mechanismen waarmee E-cadherin het gedrag van erytroblasten tijdens (stress) erytropoëse kan reguleren. Om inzicht te krijgen in de functie van E-cadherin in erytropoëse gebruikten we muismodellen. Muismodellen geven veel inzicht in de moleculaire processen die weefsel functie controleren. Zodoende worden muizen ook gebruikt om (stress) erytropoëse te bestuderen. We vonden echter dat in hematopoëse van de muis E-cadherin niet wordt aangemaakt tijdens de vorming van RBCs maar enkel tot expressie komt tijdens de aanmaak van basofielen. Basofielen in de mens brengen daarentegen geen E-cadherin tot expressie. Expressie van E-cadherin in het epitheel is sterk geconserveerd tussen bijna alle diersoorten, inclusief de muis. Onze bevindingen geven daarom een opmerkelijke evolutionaire discrepantie tussen muis en mens met betrekking tot de expressie van E-cadherin hematopoëse.

E-cadherin is overigens niet noodzakelijk voor de vorming van basofielen bij muizen. Alternatieve modellen zijn dus nodig om de moleculaire functie van E-cadherin bij humane erytroblasten te onderzoeken (**hoofdstuk 2**).

Het ontbreken van E-cadherin in muizenerytropoëse stimuleerde ons om een ander diermodel te onderzoeken, waarin E-cadherin mogelijk wel tot expressie zou kunnen komen tijdens de aanmaak van RBCs, zoals in de mens.

Een recent onderzoek gaf aan dat stress erytropoëse in de rat nauwer verwant lijkt te zijn aan die van de mens dan de muis. Naar aanleiding van deze bevinding ontdekten we dat E-cadherin, net als bij de mens, ook tot expressie komt in rat erytropoëse. Daarnaast ontdekten we dat rat erytroblasten zowel E-cadherin als β-catenin (een eiwit dat direct aan E-cadherin bindt en waarmee E-cadherin celgedrag kan reguleren) tot expressie brengt. Deze bevinding suggereert dat de rat een geschikt model is om E-cadherin/β-catenin gedreven signalering tijdens erytropoëse *in vivo* te bestuderen. Daarnaast ontdekten we dat de expressie van zowel E-cadherin als β-catenin in erytroblasten in ratten toeneemt tijdens hemolytische anemie. Dit suggereert dat E-cadherin/β-catenin signalering een functionele rol

kan spelen bij het herstel van RBC waarden na het ontstaan van anemie. Vervolgens analyseerden we E-cadherin en β-catenin expressie in beenmerg van de mens en de daaruit gekweekte erytroblasten. We toonden aan dat zowel E-cadherin als β-catenin tot expressie komen vanaf de vorming van vroege erytroïde voorlopercellen tot en met erytroblasten (het laatste stadium voor RBC vorming). Beide eiwitten lokaliseerden ook samen op het cytoplasmatische membraan van erytroblasten en bonden aan elkaar als aangetoond met immunoprecipitatie experimenten.

Naast onze *in vivo*-/ex vivo-analyses onderzochten we ook het E-cadherin/β-catenin-complex *in vitro*. Met behulp van Crispr-cas9-technologie schakelden we E-cadherin expressie uit en toonden we vervolgens aan dat de stabiliteit van het β-catenin-eiwit in erytroblasten afhankelijk is van E-cadherin. Echter, β-catenin eiwit levels kunnen in afwezigheid van E-cadherin alsnog gestabiliseerd worden door het afbraakmechanisme van β-catenin te remmen. In onze kweken zien we overigens, afgezien van β-catenin-stabilisatie, geen duidelijk fenotype van erytroblasten, na het uitschakelen van E-cadherin. Dit in tegenstelling tot erytroblasten waarin we een constitutief actieve β-catenin construct tot overexpressie brachten. Activering van β-catenin signalering leidde tot een versnelde terminale differentiatie van erytroblasten. Samenvattend suggereren onze gegevens dat E-cadherin en β-catenin signalering geconserveerd is in erytropoëse bij de rat en mens. Daarnaast geven onze data aan dat E-cadherin/β-catenin signalering mogelijk wordt geactiveerd om extra vorming van RBCs te stimuleren na het ontstaan van anemie (**hoofdstuk 3**).

Hoofdstukken 4 en 5 belichten β-catenin en het Wnt pathway in erytropoëse. Eerst identificeerden we de expressie van Wnt pathway componenten die nodig zijn voor Wnt-signalering in erytroblasten in beenmerg bij de mens en daaruit gekweekte erytroblasten (**hoofdstuk 4**). Vervolgens beschrijven we in een review de tot nu toe bekende aspecten en regulering van Wnt/β-catenin signalering in en op erytropoëse. Hoewel duidelijk is dat Wnt signalering betrokken is bij de regulatie van erytropoëse, kan het zowel een beschermende als een bedreigende rol vormen, afhankelijk van de klinische situatie (**hoofdstuk 5**).

De interactie tussen E-cadherin-gedreven β-catenin signalering en daarnaast Wnt/β-catenin-signalering in erytropoëse is echter onduidelijk. We ontdekten dat stabilisatie van β-catenin in erytroblasten *in vitro* en tijdens anemie niet onmiddellijk bijdraagt aan activatie van canonical β-catenin/TCF-LEF-doelgenen (**hoofdstuk 6**). Daarom keken we in meer detail naar alternatieve eiwit interacties van β-catenin. Eerdere studies suggereerden dat β-catenin/TCF gedreven transcriptionele regulering in evenwicht wordt gehouden door FOXO eiwitten. FOXO3 speelt met name een rol in erytropoëse en neemt flink toe in eiwit concentratie tijdens de terminale differentiatie. Zoals eerder aangetoond voor muizen, tonen wij aan dat FOXO3 expressie toeneemt in het rattenbeenmerg tijdens hemolytische anemie. Daarnaast ontdekten we dat, in overeenstemming met epitheliale cellen, β-catenin in erytroblasten voor een deel lijkt te binden met FOXO3. Daarom postuleerden we dat deze β-catenin/FOXO3 interactie mogelijk erytropoëse kan reguleren om de extra aanmaak van RBCs te bevorderen tijdens hemolytische anemie (**hoofdstuk 6**).

List of publications

Krimpenfort RA, Nethe M. Canonical Wnt: a safeguard and threat for erythropoiesis. Blood Adv. 2021 Sep 28;5(18):3726-3735.
doi: 10.1182/bloodadvances.2021004845.
PMID: 34516644; PMCID: PMC8945580.

Krimpenfort RA, Behr FM, Nieuwland M, Rink I, Kerkhoven R, Lindern MV, Nethe M. E-Cadherin Expression Distinguishes Mouse from Human Hematopoiesis in the Basophil and Erythroid Lineages. Biomolecules. 2022 Nov 17;12(11):1706.
doi: 10.3390/biom12111706.
PMID: 36421719; PMCID: PMC9688100.

Krimpenfort RA*, van der Meulen SA*, Verhagen H, Driessen M, Filonova G, Hoogenboezem M, van den Akker E, von Lindern M, Nethe M. E-cadherin/β-catenin expression is conserved in human and rat erythropoiesis and marks stress erythropoiesis. Blood Adv. 2023 Dec 12;7(23):7169-7183.
doi: 10.1182/bloodadvances.2023010875.
PMID: 37792794; PMCID: PMC10698263.

Zhang SM, Desroses M, Hagenkort A, Valerie NCK, Rehling D, Carter M, Wallner O, Koolmeister T, Throup A, Jemth AS, Almlöf I, Loseva O, Lundbäck T, Axelsson H, Regmi S, Sarno A, Krämer A, Pudelko L, Bräutigam L, Rasti A, Göttmann M, Wiita E, Kutzner J, Schaller T, Kalderén C, Cázares-Körner A, Page BDG, **Krimpenfort R**, Eshtad S, Altun M, Rudd SG, Knapp S, Scobie M, Homan EJ, Berglund UW, Stenmark P, Helleday T. Development of a chemical probe against NUDT15. Nat Chem Biol. 2020 Oct;16(10):1120-1128. doi: 10.1038/s41589-020-0592-z. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32690945; PMCID: PMC7610571.

van Lier M, Smit-Rigter L, **Krimpenfort R**, Saiepour MH, Ruimschotel E, Kamphuis W, Heimel JA, Levelt CN. NMNAT Proteins that Limit Wallerian Degeneration Also Regulate Critical Period Plasticity in the Visual Cortex. eNeuro. 2019 Jan 18;6(1):ENEURO.0277-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0277-18.2018. PMID: 30671537; PMCID: PMC6338469.

PhD portfolio

PhD Student: Roos Krimpenfort

PhD period: September 2017-September 2022

Promotor: Dr. Marieke von Lindern

Co-promotor: Dr. Micha Nethe

PhD training

	Year	ECTs
Courses		
Sanquin Science course	2018	0,7
Personal Development	2018-2021	1,2
Advanced Cytometry	2018	
Scientific Writing for Publication	2021	1,5
Immunohematology	2022	1,9 (53 UEC)
Advanced Molecular Pathology	2021	1,5
Seminars, Workshops and Masterclasses		
Group meetings ery- group, Sanquin	2017-2022	8,0
Department meetings Immunohematology Experimental and Hematopoiesis (IHEP)	2017-2022	8,0
Medical Priority: Anemia Meeting	2021-2022	1,5
Journal Club	2017-2022	4,0
Landsteiner Lectures and guest speakers	2017-2022	0,3
Presentations		
Group meetings Ery- group, Sanquin	2017-2022	3,0
Department meetings Immunohematology Experimental and Hematopoiesis (IHEP)	2017-2022	2,0
Sanquin Research meetings	2017-2022	1,5
Journal club	2017-2022	1
Group meetings Jonkers Lab, NKI	2018-2022	1
Anemia Meeting	2021-2022	0,7
Landsteiner Masterclass (Paul Frenette and Matthew Porteus)	2019	0,3
Conferences		
Sanquin Science Day		2,5
• Amsterdam: Attended, no abstract submitted	2017	
• Amsterdam: Poster Presentation	2018	
• Amsterdam: Poster Presentation	2019	
• Online: Poster Presentation	2020	
• Amsterdam: Poster Presentation	2022	
European Congress for Immunology		1
• Amsterdam, Poster presentation	2018	

European Hematology Association		3
• Amsterdam, Poster presentation	2019	
• Online, Oral presentation, Award winner Participation Grand	2020	
Dutch Hematology Congress		3
• Papendal: attended, no abstract submitted	2019	
• Papendal: Oral presentation	2020	
• Online: Oral presentation	2021	
European School for Hematology		1,2
• Budapest: Poster presentation	2019	
Teaching		
Supervision master students		7,5
• Lisa Wekker	2018	
• Kathleen Lieuw	2019	
• Melli Xia	2020	
Bachelor course practical assistance, University of Amsterdam	2022	0,3

Curriculum vitae

Roos Krimpenfort was born at november 16th 1991 in Heemstede. She attended highschool at the Stedelijk Gymnasium in the city centre of Haarlem and graduated in 2010. Next, she started studying Biomedical Sciences at the University of Amsterdam. She did an internship in the group of Prof. Dr. Christiaan Levelt on the topic of plasticity of the visual cortex at the Netherlands Institute of Neuroscience, after which she obtained her Bachelors degree in 2013. Next, she started her Masters programme Biomedical Sciences at the University of Amsterdam. She performed two masters internships. The first project was on synthetic lethality in BRCA deficient cell lines in the group of Prof. Dr. Jos Jonkers at the Netherlands Cancer institute. In between her master internships, she assisted in the practical training of bachelor students at the university. The second internship was on a treatment strategy using chemotherapy in combination with a MTH2 inhibitor in leukemic cell lines in the group of Prof. Dr. Thomas Helleday at Karolinska institute in Stockholm. In 2017, she started her PhD project at Sanquin Blood Supply. Here she worked in the group of Dr Micha Nethe and investigated the function of the adhesion molecule E-cadherin in hematopoiesis. After her PhD project, she started her residency in Clinical Chemistry at the Noordwest Ziekenhuisgroep which is currently still ongoing.

Acknowledgements

Na al deze jaren is het dan toch echt tijd om er een punt achter te zetten. Het was een lange weg waarvoor ik van iedereen veel geduld heb gevraagd. Tegelijkertijd was het een onvergetelijk avontuur waarin ik ongelofelijk veel geleerd heb en altijd mensen om me heen had die mij onvoorwaardelijk aangemoedigd hebben.

Micha, Je was altijd optimistisch: waar ik me meer dan één keer heb afgevraagd waar we aan begonnen waren, was jij er bij ieder mislukt experiment van overtuigd dat we iets geleerd hadden. Je heb zo veel passie dat je gewoon nog steeds in de celkweek te vinden bent dat je wekelijks nog achter de microscoop kruipt om live mee te kijken welke splinternieuwe resultaten er geboekt zijn. Om die vervolgens vol trots en schaterlachend aan iedereen verkondigde die het (wel en niet) horen wil. En ook al luisterde ik niet altijd naar je, dankjewel voor alle adviezen en levendige discussies die onze experimenten naar een hoger niveau brachten.

Marieke, dankjewel voor al je goede adviezen en suggesties. Ik zal nooit vergeten dat je zei: ja erytroblasten kweken is eigenlijk net als koken. Je ziet aan de cellen wanneer ze een beetje meer van dit of dat nodig hebben. Ondanks dat je keihard werkte, had je er altijd lol in. Een voorbeeld voor ons allemaal.

Emile, bedankt voor je aanstekelijke enthousiasme voor het kweken van rode bloedcellen. Martijn, dankjewel voor je leuke discussies bij het koffiezetapparaat en je aanstekelijke passie voor de wetenschap. Carlijn, behalve je wetenschappelijke bijdrage kon ik ook onze ontmoetingen op het hockeyveld zeer waarderen. Wie weet tot het volgende duel! Monica, Rick, Ellen, Gestur, Ilse, Mette, Pleun, Derk, Klaas. dank jullie wel voor jullie het meedenken, de suggesties en kritische blik op de vrijdagochtend.

Santhe, dankjewel voor je eindeloze geduld en dapperheid om dit spannende project voort te zetten. Karolin, we did not have a lot of overlap, but thank you for taking care of the group and continuing the rat projects. Melli, Kathleen, Lisa, dank jullie wel dat jullie je me geholpen hebben tijdens jullie stages, and if you know, you know: glittersokken for the win!

Michel, vanaf dag 1 dat je je bij onze groep aansloot realiseerde ik me dat ik je al jaren had gemist. Dankjewel voor je steun in het lab, maar vooral voor je humor en gezelligheid!

Mads, thank you for being the most awesome neighbor, friend, baking buddy. Although you are now slightly farther away, I intend to keep in touch and we should for sure keep up the visits both way! See you soon in Kopenhagen?

Francesca you have become a great friend through thick and thin over the years. Drinking wines and visiting the movies is always great fun. Thank you as well for introducing the phenomenon of “corrected coffee” which was an absolute life saver during these tough years. Thank you for sharing your passion for proper Italian food with me with a tour through Sicily as highlight. I deeply cherish our memories, and hope there are many more to follow.

Asena, from the moment that I met you I felt a strong connection. It was great having you as a flat mate for a few months. The memories of carrying a Christmas tree through the city centre, making pasta for new year’s eve and binge watching series, but also dancing at your wedding a few years later make me smile. I am looking forward to more fun together!

Carlijn jij bent echt de liefst denkbare collega, altijd geïnteresseerd, en altijd super gezellig. Of we nou tot 10 uur op vrijdagavond een grote CD34 isolatie aan het cheffen waren, kaas maken, of cocktails op Sicilië drinken (mag ik 5 eurooooo?), met jou is het altijd feest.

Arthurdepartur: jij was de eerste die me uitnodigde om mee te borrelen, en sindsdien heb ik me thuis gevoeld op de afdeling. Dank voor alle gezelligheid op de borrels, hardloopsessies en onvergetelijke vakantie naar Sicilië!

Janita, wat fijn om jou als bureau eiland buddy te hebben, en wat een kippenhok was het soms. Die gezelligheid was de perfecte gelegenheid om te ontladen.

Felix, thank you for the fun boat trips, BBQ’s, Halloween parties, hope there are more to follow! Max, thanks for all the fun at the borrels and work floor. Flo, dankjewel voor je horoscopen en hilariteit! Ammarina, dankjewel voor de koffie en disneyliedjes, uit volle borst, op het lab.

The ery group: Marie Jose, Marea, Joan, Huan, Giulia, Marien, Steven H, Chantal, Arthur, Han, Eelke, Eszter, Marten, Franca, Nurcan, Kerly, Greta, Samantha. Thank you all for teaching me how to culture EBs’s, all the inspiring work discussions and fun team building activities, without you, the job could have never have been done!

Het secretariaat: Anita, Fatima, Kaoutar, Mo als ik langs het secretariaat hoekje sprintte voor koffie of iets anders, werd mijn haast regelmatig even onderbroken voor een kletspraatje. Dank jullie wel voor dit momentje van rust en gezelligheid, maar natuurlijk ook het ondersteunen bij iedereens administratie en agenda. Jullie zijn goud waard.

Marion, Manon, Edith, Sander, Remko, Suzanne, Aurelie, Fede, Natasja: what would IHEP be without you guys. Thank you for all your effords to keep the lab fit-for-purpose.

Riv, wat gezellig dat je altijd kwam buurten bij research. Je bent altijd geïnteresseerd in iedereen en super attent.

Timon, Julie, Erik, Steven, Robin, Zoltan, Dirk-Jan, Saskia, Anne-Tess, Romy, Evelien, Thijs dV, Nieke, Lieke, Natalie, Nieke, Anna, Nordin, Anouk, Valeria, Benoit, Loreto, Caro Julien, Marieke G, Renske, Julian, Suzanne, thank you guys for being great lunch, coffee and borrel companions. You are all great colleagues!

Heel veel dank aan de faciliteit: Dank voor jullie technische ondersteuning. Mark, dankjewel voor de hulp bij onze dierproeven. Simon en Erik: FACSen heb ik geleerd van de besten. Floris, als ik op een blauwe maandag nog moet mass speccen weet ik je te vinden! Bovenal dank voor alle goede gesprekken, jullie gekkigheid en gezelligheid op de werkvloer en de borrels.

Dorien, Juulke, Yasmin, Niels, Casper, Jana, als er een borrel was, waren jullie van de partij, dank voor de gezelligheid!

De AIOS KC 2023Ik vind het echt heel leuk dat we in korte tijd zo'n hecht clubje zijn geworden. Het is een plezier om jullie als collega te mogen hebben.

Mijn nieuwe collega's bij NWZ en Atalmedial. Bedankt dat ik nu weer zo veel nieuwe dingen bij jullie mag komen leren.

Kasper, Max, Myrthe, Ward, Marleen, Koen, Casper, Milou, Mari, Auke, dank voor jullie gezelligheid en dat ik zo welkom ben in jullie warme vriendengroep voor Werchter, andere weekendjes weg, moorddiners, spelletjes BBQ's.

Sanne, als ik aan jou denk, denk ik aan "RED ME" en dan moet ik altijd een beetje giechelen, ook in minder gepaste situaties. Dankjewel voor je gevoel voor humor en zelfspot, maar ook voor je luisterend oor de afgelopen jaren tijdens spannende tijden.

Ste, thank you for good conversations over proper coffee or wine.

Sam, al vanaf het stedelijk een van mijn beste maatjes. Dan mag er soms even tijd tussen zitten dat we elkaar weer zien, maar het is altijd als vanouds.

Eline, Merlijn, Lisette, dank jullie voor de leuke borrels, etentjes, citytripjes, sauna bezoekjes. Dat er nog maar vele mogen volgen.

Wat ben ik blij dat ik jullie heb leren kennen bij het geven van de practica, Babette en Simone. Er is sindsdien veel veranderd en wat hebben we sindsdien veel lief en leed gedeeld. Maar nog altijd hebben we samen zo veel plezier tijdens onze etentjes en borrels. Dank jullie wel voor jullie eindeloze gezelligheid en support.

Rianne, dank je dat je van het hele leven een feestje maakt. met jouw positiviteit ben je altijd een groot voorbeeld voor me geweest. Robin, dankjewel voor je steun, goede gesprekken aan de keukentafel onder het genot van goede wijn. Noor, dankjewel voor al je humor en spelletjes. Mettie, dankjewel voor alle praatjes op onze fietstochtjes naar training. Clautje, dank je voor al je gezelligheid op de training en nog veel meer daarbuiten. Jacq, ik hoor graag in de komende tijd over jouw project! Dimmie, dankjewel dat je me zo hebt aangemoedigd de afgelopen jaren! Lotte, dankjewel voor de goede gesprekken op de fiets en in de teamauto! Veldie, wat fijn om jou als mede team-oma te hebben! Ik zie jullie allemaal nog altijd als de harde kern van de dames 2. Dank jullie allemaal dat jullie accepteerden dat ik soms niet naar de training kwam maar vooral bedankt voor al het plezier dat we op en naast het hockeyveld hebben gehad. Ik mag alleen maar hopen dat we tot ons 60e nog kunnen genieten van de 3e helft.

Luca, of je nou mijn huisgenoot bent, of aan de andere kant van het land woont. Altijd als we elkaar zien is het alsof we elkaar net nog gesproken hebben. We hoeven ons vanaf dag 1 al nooit te vervelen want we delen zo veel passies hardlopen, gek dansen, wijn drinken en ik vertrouw je mijn kapsel toe. Je bent een topper, en ik kijk uit naar wat onze vriendschap nog meer gaat brengen.

Nicolette, het maakt niet uit wat voor plannen hebben: het is altijd goed. Dankjewel voor de diepgaande gesprekken tijdens wandelingen door maanlandschappen. En voor de gestoorde sportideeën om bijvoorbeeld een triatlon te doen bij 37 graden. En voor de al dan niet escalerende wijnproeverijen. Hierbij mag ik natuurlijk Ruben niet onbenoemd laten: het is altijd een feest om je erbij te hebben! Ik kijk uit naar alle avonturen die ons nog te wachten staan!

Ook veel dank aan mijn schoonfamilie, dat jullie me vanaf het eerste moment hebben welkom geheten in de familie en altijd hebben gesupport.

En natuurlijk de familie Krimpenfort: bedankt voor de gezelligheid, steun en interesse. We zien elkaar niet vaak, maar het is altijd een feest.

De familie Postmes, bedankt voor alle humor, gezelligheid tijdens de heerlijke kerstdiners. Ik schep graag op over jullie, het levensgenieten, de muzikaliteit, hilarische humor, maar vooral hoe iedereen elkaar overtroeft met michelinsterwaardige kookkunsten.

Pap, je bent altijd mijn idool geweest, dankjewel dat je ons altijd aanmoedigde om het beste uit onszelf te halen. Mam, dankjewel voor al je creativiteit, liefde en dat je ons altijd toejuichte te doen waar we gelukkig van worden. En dan de liefste broertjes: Coen, dankjewel voor het voorbeeld dat je je dromen zo najaagt, zo dapper, een voorbeeld voor ons allemaal. Luc, je hebt passie voor alles wat je doet en streeft altijd voor een betere wereld. Bedankt allemaal dat jullie zo'n inspiratie zijn, zonder jullie had ik het nooit gekund.

Lieve Thijs, mijn rots in de branding. Deze weg was een hobbelige, maar het beste wat me kon overkomen omdat ik jou heb mogen leren kennen. En waar we ooit begonnen met een dagelijkse koffiepauze, zelf nog ontkennend dat we samen zouden eindigen, had iedereen al lang gezien waar dat heen ging. En nu hebben we gewoon ons eigen huisje! Dankjewel voor al je geduld en knuffels die me hielpen om de hobbels te overwinnen. Maar boven alles ook dankjewel dat je me de mooie dingen van het leven laat zien vanuit ons cabriootje in het champagnegebied of gewoon aan de keukentafel, als je weer eens de sterren van de hemel hebt gekookt. Dankjewel voor alle stappen voorwaarts die we hebben mogen zetten, en de belevenissen die we hebben meegemaakt en maar vooral die we in de toekomst nog mogen ervaren. Ik hou van je en ik kijk uit naar de avonturen die we samen nog gaan beleven.