



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Untangling the immune landscape of colorectal cancer by in situ multiplex immunophenotyping

IJsselsteijn, M.E.

### Citation

IJsselsteijn, M. E. (2023, January 10). *Untangling the immune landscape of colorectal cancer by in situ multiplex immunophenotyping*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3511952>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3511952>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

## List of publications

### 2022

N de Vries , J van de Haar , V Veninga , M Chalabi , **ME Ijsselsteijn** , M van der Ploeg , J van den Bulk , D Ruano , J van den Berg , J Haanen , L Zeverijn , B Geurts , G de Wit , T Battaglia , H Gelderblom , H Verheul , T Schumacher , L Wessels , F Koning , N De Miranda.  $\gamma\delta$  T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects. *Nature*, *accepted for publication*

T Brouwer, **ME Ijsselsteijn**, J Oosting, D Ruano, M van der Ploeg, F Dijk, B Bonsing, A Fariña, H Morreau, A Vahrmeijer, N de Miranda. A Paradoxical Role for Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment of Pancreatic Cancer. *Cancers*. *14(16):3862*

P Niewold, **ME Ijsselsteijn**, FAW Verreck, THM Ottenhoff, SA Joosten. An imaging mass cytometry immunophenotyping panel for non-human primate tissues. *Frontiers in Immunology*. *915157*

J Krop, A van der Zwan, **ME Ijsselsteijn**, H Kapsenberg, SJ Luk, SH Hendriks, C van der Keur, LJ Verleng, A Somarakis, L van der Meeren, G Haasnoot, M Bos, NFCC de Miranda, SM Chuva de Sousa Lopes, MP van der Hoorn, F Koning, FHJ Claas, S Heidt, M Eikmans. Imaging Mass cytometry reveals the prominent role of myeloid cells at the maternal-fetal interface. *iScience*. *25(7), 104648*

MA Glaire, NAJ Ryan, **ME Ijsselsteijn**, K Kedzierska, S Obolenski, R Ali, EJ Crosbie, T Bosse, NFCC de Miranda, DN Church. Discordant prognosis of mismatch repair deficiency in colorectal and endometrial cancer reflects variation in antitumour immune response and immune escape. *The Journal of Pathology*. *257(3), 340-351*

Z Abdulrahman, SJ Santegoets, G Sturm, P Charoentong, **ME Ijsselsteijn**, A Somarakis, T Höllt, F Finotello, Z Trajanoski, SL van Egmond, DAM Mustafa, MJP Welters, NFCC de Miranda, SH van der Burg. Tumour-specific T cells support chemokine-driven spatial organization of intratumoural immune microaggregates needed for long survival. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. *10(2): e004346*

### 2021

**ME Ijsselsteijn**, A Somarakis, BPF Lelieveldt, T Höllt, NFCC de Miranda. Semi-automated background removal limits data loss and normalises imaging mass cytometry data. *Cytometry Part A*. *99(12):1187-1197*

B Kenkhuis, A Somarakis, L de Haan, O Dzyubachyk, **ME Ijsselsteijn**, NFCC de Miranda, BPF Lelieveldt, J Dijkstra, WMC van Roon-Mom, T Höllt, L van der Weerd. Iron loading is a prominent feature of activated microglia in Alzheimer's disease patients. *Acta neuropathologica communications*. *9 (1), 1-15*

A Somarakis, **ME Ijsselsteijn**, SJ Luk, B Kenkhuis, NFCC de Miranda, BPF Lelieveldt, T Höllt. Visual cohort comparison for spatial single-cell omics-data. *IEEE Trans Vis Comput Graph* . *27 (2), 733-743*

S Rocha, AP Basto, **ME Ijsselsteijn**, SP Teles, MM Azevedo, G Gonçalves, I Gullo, GM Almeida, JJ Maqueda, MI Oliveira, F Carneiro, JT Barata, L Graça, NFCC de Miranda, J Carvalho, C Oliveira. Immunophenotype of Gastric Tumours Unveils a Pleiotropic Role of Regulatory T Cells in Tumour Development. *Cancers* 13 (3), 421

## 2020

N Guo, V van Unen, **ME Ijsselsteijn**, LF Ouboter, AE van der Meulen, SM Chuva de Sousa Lopes, NFCC de Miranda, F Koning, N Li. A 34-marker panel for imaging mass cytometric analysis of human snap-frozen tissue. *Frontiers in Immunology* 11, 1466

NL de Vries, V van Unen, **ME Ijsselsteijn**, T Abdelaal, R van der Breggen, A Farina Sarasqueta, A Mahfouz, KCMJ Peeters, T Höllt, BPF Lelieveldt, F Koning, NFCC de Miranda. High-dimensional cytometric analysis of colorectal cancer reveals novel mediators of antitumour immunity. *Gut* 69 (4), 691-703

## 2019

J van den Bulk, EME Verdegaal, D Ruano, **ME Ijsselsteijn**, M Visser, R van der Breggen, T Duhén, M van der Ploeg, NL de Vries, J Oosting, KCMJ Peeters, AD Weinberg, A Farina-Sarasqueta, SH van der Burg, NFCC de Miranda. Neoantigen-specific immunity in low mutation burden colorectal cancers of the consensus molecular subtype 4. *Genome medicine* 11 (1), 1-15

F Finotello, C Mayer, C Plattner, G Laschober, D Rieder, H Hackl, A Krogsdam, Z Loncova, W Posch, D Wilflingseder, S Sopper, **ME Ijsselsteijn**, TP Brouwer, D Johnson, Y Xu, Y Wang, ME Sanders, MV Estrada, P Ericsson-Gonzalez, P Charoentong, J Balko, NFCC de Miranda, Z Trajanoski. Molecular and pharmacological modulators of the tumour immune contexture revealed by deconvolution of RNA-seq data. *Genome medicine* 11 (1), 1-20

**ME Ijsselsteijn**, R van der Breggen, A Farina Sarasqueta, F Koning, NFCC de Miranda. A 40-marker panel for high dimensional characterization of cancer immune microenvironments by imaging mass cytometry. *Frontiers in immunology* 10, 2534

**ME Ijsselsteijn**, R Sanz-Pamplona, F Hermitte, NFCC de Miranda. Colorectal cancer: a paradigmatic model for cancer immunology and immunotherapy. *Molecular aspects of medicine* 69, 123-129

**ME Ijsselsteijn**, F Petitprez, L Lacroix, D Ruano, R van der Breggen, C Julie, H Morreau, C Sautès-Fridman, WH Fridman. Revisiting immune escape in colorectal cancer in the era of immunotherapy. *British journal of cancer* 120 (8), 815-818

**ME Ijsselsteijn**, TP Brouwer, Z Abdulrahman, E Reidy, A Ramalheiro, AM Heeren, A Vahrmeijer, ES Jordanova, NFCC de Miranda. Cancer immunophenotyping by seven-colour multispectral imaging without tyramide signal amplification. *The Journal of Pathology: Clinical Research* 5 (1), 3-11

## Curriculum vitae

Marieke Erica Ijsselsteijn is op 1 april 1993 geboren in Gouda. Zij ging tot 12-jarige leeftijd naar basisschool De Cirkel in Gouda en volgde in dezelfde stad vanaf 2005 het middelbare schoolonderwijs op de Goudse scholengemeenschap Leo Vroman, waar zij in 2010 haar HAVO diploma behaalde.

In Utrecht volgde zij de opleiding biologie en medisch laboratorium onderzoek (nu life sciences) aan de hogeschool Utrecht, waar zij twee stages afrondde. Bij het MAASTRO lab van de universiteit van Maastricht deed zij 5 maanden onderzoek naar het effect van NOTCH inhibitie gecombineerd met neoadjuvante therapie in long kanker. Gevolgd door 9 maanden in het GIGA neuroscience lab aan de université de Liege in België, waar zij onderzoek deed naar de rol van CXCR4 geïnduceerde NFKB activatie in glioblastoma cel migratie. In 2014 haalde Marieke haar bachelor of applied sciences waarna zij haar opleiding vervolgde aan de universiteit Utrecht met de master Molecular and cellular life sciences. Wederom volgde Marieke twee stages waarvan de eerste plaatsvond in het center for cell imaging (CCI) van de afdeling biochemistry and cell biology aan de universiteit Utrecht. Het doel van de stage was het opzetten van een protocol voor het visualiseren van endosomale vesicles met behulp van super resolutie microscopie. Hierna volgde haar laatste stage in de immunogenomics groep van Dr. Noel de Miranda in het Leids universitair medisch centrum. Tijdens haar stage deed Marieke 9 maanden onderzoek naar het effect van TGF $\beta$  inhibitie in darmkanker cel lijnen met TGFBR2 mutaties.

In 2016 behaalde Marieke haar masterdiploma en vervolgde haar onderzoek als PhD student, onder leiding van Dr. Noel de Miranda, in het Leids universitair medisch centrum. Tijdens haar PhD onderzocht Marieke de immuun compositie van darm kanker en was zij verantwoordelijk voor het opzetten van immunofluorescentie en imaging mass cytometry methodes, welke momenteel actief worden toegepast voor het karakteriseren van zowel darmkanker als andere kanker types. Tijdens haar PhD traject, begeleide Marieke negen studenten met hun bachelor en master stages en presenteerde zij haar werk op verschillende wetenschappelijke congressen, waaronder als uitgenodigde spreker op de Fluidigm IMC summit.

## Dankwoord

‘Succes maak je niet alleen’ wordt er vaak gezegd. Nou ben ik groot voorstander van dingen alleen doen maar inderdaad, een PhD, zoals eigenlijk het meeste in het leven, kan je niet alleen en ik wil dan ook iedereen die heeft bijgedragen aan dit proefschrift hartelijk danken.

First of all, Noel, thank you so much for giving me the chance to do my internship in your group when we came to you with two identical CVs 6 years ago. Thank you for keeping me around as a PhD and always being there to teach and help me, while (almost) always allowing me to do my thing.

The immunogenomics group, thank you all for the great group of people that you are, helping me when I need it and accepting that sometimes I just don't want to join for lunch. Manon, dankjewel voor je gezelligheid en al je hulp als ik weer met een random experiment op de proppen kom, we just go with the flow. Joana, I love having you as my neighbour. We have lovely random conversations while working but you are also always ready to help or think along. Jitske en Natasja, ook al zijn jullie aan een nieuwe stap begonnen, jullie zijn part of the group en dank jullie wel voor de gezellige afgelopen paar jaar.

Thomas, nu ons beider PhD's hun einde naderen, valt het doek voor team awesome. Dankjewel voor alle lol, het enthousiasme en de nuchterheid die je altijd met je mee brengt. Verlies dit nooit en ik weet zeker dat je het episch doet als arts en papa.

Antonis and Thomas, thank you for the great collaboration on setting up the analysis tools for IMC, without you we would have still been staring at pretty images. Sietse, je hebt een ongekend enthousiasme en staat altijd klaar voor de mensen om je heen. Dankjewel voor het sparren over onze analyses. Beste operators van de FCF, dank jullie wel voor jullie harde werk om de machines draaiende te houden. Zonder jullie had ik niet zoveel tijd met de Hyperion kunnen spelen. Marjolein, dank dat je altijd klaar staat om mee te denken.

Alle medewerkers van de pathologie, al is de afdeling zo divers met onderzoekers, diagnostiek en ondersteunend personeel, het is een hele fijne afdeling om te werken. Trouwens, dit wordt niet vaak genoeg gezegd, collega's die elke dag de koffiemachine schoon houden, mijn dank is groot. Anne, Karin, Yvonne, Ruben, dank jullie wel dat jullie me zo fijn hebben verwelkomd toen ik begon aan mijn PhD. Bas, Natasja, Tessa, Sheena, Lisa dank jullie wel voor de gezelligheid op kantoor.

Lieve papa en mama, ik kan niet in woorden zetten hoe dankbaar ik ben om jullie als mijn ouders te hebben. Jullie hebben me alle kansen gegeven om te studeren en staan altijd voor me klaar. Dank jullie wel voor het eindeloze geduld van woordjes stampen voor frans tot onze verhuizingen van stad naar stad voor stages en werk. Zonder jullie hulp was dit proefschrift onmogelijk geweest. Rene, dankjewel dat je altijd voor me klaar staat en je onwijze interesse in wat ik doe. De vragen die je weet te stellen zijn

elke keer weer veel slimmer dan wat de meeste mensen van het onderzoek begrijpen. Ik hou van jullie.

Lieve opa, het heeft even geduurd maar hier is ie dan, mijn proefschrift. Dank je wel voor alle liefde en je enthousiasme om mijn publicaties te lezen en je interesse in mijn onderzoek. Je bent de liefste opa.

Lieve Annette, Cees, Sofia en Vincent, jullie steun in alles wat we doen is meer dan we verdienen en ik had me geen fijnere schoonfamilie kunnen wensen. Dank jullie wel dat jullie altijd voor ons klaar staan en ik ben heel blij dat ik dit met jullie kan delen.

Lieve Nuuk, mijn beste vriendin en paranimf, wat ik ook schrijf dekt niet hoe blij ik ben met je vriendschap. Je staat altijd klaar om anderen te helpen en brengt enthousiasme waar je ook gaat. Dankjewel dat je er altijd voor me bent met je blijheid, zorgzaamheid en behulpzaamheid.

Tot slot, Rob, mijn lieve schat, dankjewel dat je al meer dan 14 jaar aan mijn zijde staat en me steunt in alles wat ik doe en denk. Zonder jou had ik nooit het hbo, het wo en, al ging mijn PhD 'zijn gangetje', mijn PhD gehaald. Je weet altijd precies wat je moet zeggen of doen om me te helpen, te kalmeren of me te helpen mijn gedachte op een rijtje te zetten. Samen met de kleintjes kunnen wij de wereld aan. En zoals je weet, volwassen worden we misschien nooit, maar dan worden we lekker samen niet volwassen.