



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Improving CD3 bispecific antibody therapy for solid cancer
Middelburg, J.

Citation

Middelburg, J. (2025, September 2). *Improving CD3 bispecific antibody therapy for solid cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4259440>

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/1887/4259440>

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

List of publications

1. Ubi-tagging: A versatile ubiquitination-based platform for site-directed antibody conjugation.

el Hebieshy, A.F., Wijfjes, Z., le Gall, C.M., [Middelburg, J.](#), Fennemann, F.L., Sluijter, M., van Hall, T., van der Heden van Noort, G.J., Dijkstra, D.J., Trouw, L.A., van Dalen, F.J., Rodgers Furones, A., van der Schoot, J.M.S., Derksen, I., de Haard, H., van der Woning, B., Talavera Ormeno, C.M.P., van Doodewaerd, B.R., Figdor, C.G., Parren, P.W.H.I., Ovaa, H., Verdoes, M., and Scheeren, F.A.; *Nat. Biotech.*, 2025, 10.1038/s41551-024-01342-z.

2. Improving CD3 bispecific antibody therapy in solid tumors using combination strategies.

Lloyd, K., [Middelburg, J.](#), Ovcinnikovs, V., Pencheva, N., Kemper, K., and van Hall, T.; *Front. Oncol.*, 2025, 15, 1548446. 10.3389/fonc.2025.1548446.

3. Cancer vaccines compensate for the insufficient induction of protective tumor-specific immunity of CD3 bispecific antibody therapy.

[Middelburg, J.](#), Schaap, G., Sluijter, M., Lloyd, K., Ovcinnikovs, V., Schuurman, J., van der Burg, S.H., Kemper, K., and van Hall, T.; *J. Immunother. Cancer*, 2025, 13. 10.1136/jitc-2024-010331.

4. Myeloid effector cells in cancer.

Schol, P*, van Elsas, M.J.*, [Middelburg, J.*](#), Nijen Twilhaar, M.K., van Hall, T., van der Sluis, T.C., and van der Burg, S.H.; *Cancer Cell*, 2024, 42, 1997–2014. 10.1016/j.ccell.2024.11.002.

5. Immunotherapy-activated T cells recruit and skew late-stage activated M1-like macrophages that are critical for therapeutic efficacy.

van Elsas, M.J.*, [Middelburg, J.*](#), Labrie, C., Roelands, J., Schaap, G., Sluijter, M., Tonea, R., Ovcinnikovs, V., Lloyd, K., Schuurman, J., Riesenfeld, S.J., Gajweski, T.F., de Miranda, N.F.C.C., van Hall, T., and van der Burg, S.H.; *Cancer Cell*, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.04.011>.

6. T-cell stimulating vaccines empower CD3 bispecific antibody therapy in solid tumors.

[Middelburg, J.](#), Sluijter, M., Schaap, G., Göynük, B., Lloyd, K., Ovcinnikovs, V., Zom, G.G., Marijnissen, R.J., Groeneveldt, C., Griffioen, L., Sandker, G.G.W., Heskamp, S., van der Burg, S.H., Arakelian, T., Ossendorp, F., Arens, R., Schuurman, J., Kemper, K., and van Hall, T.; *Nat. Commun.*, 2024, 15, 48. 10.1038/s41467-023-44308-6.

7. The MHC-E peptide ligands for checkpoint CD94/NKG2A are governed by inflammatory signals, whereas LILRB1/2 receptors are peptide indifferent.

Middelburg, J.^{*}, Ghaffari, S.^{*}, Schoufour, T.A.W.^{*}, Sluijter, M., Schaap, G., Göynük, B., Sala, B.M., Al-Tamimi, L., Scheeren, F., Franken, K.L.M.C., Akkermans, J.J.L.L., Cabukusta, B., Joosten, S.A., Derksen, I., Neefjes, J., van der Burg, S.H., Achour, A., Wijdeven, R.H.M., Weidanz, J., and van Hall, T.; *Cell Rep.*, 2023, 42, 113516. 10.1016/j.celrep.2023.113516.

8. Longitudinal evaluation of the biodistribution and cellular internalization of the bispecific CD3xTRP1 antibody in syngeneic mouse tumor models.

Sandker, G.G.W., Middelburg, J., Wilbrink, E., Molkenboer-Kuenen, J., Aarntzen, E., van Hall, T., and Heskamp, S.; *J. Immunother. Cancer*, 2023, 11. 10.1136/jitc-2023-007596.

9. Recognition of stapled histone H3K4me3 peptides by epigenetic reader proteins.

Betlem, P., Maas, M.N., Middelburg, J., Pieters, B.J.G.E., and Mecinović, J.; *Chem. Commun. (Camb.)*, 2022, 58, 12196–12199. 10.1039/d2cc04294k.

10. A Single-Domain TCR-like Antibody Selective for the Qa-1(b)/Qdm Peptide Complex Enhances Tumoricidal Activity of NK Cells via Blocking the NKG2A Immune Checkpoint.

Ghaffari, S., Upchurch-Ange, K., Gimlin, S., Tripathi, T., Sluijter, M., Middelburg, J., van Hall, T., and Weidanz, J.; *J. Immunol.*, 2022, 208, 2246–2255. 10.4049/jimmunol.2100790.

11. Overcoming Challenges for CD3-Bispecific Antibody Therapy in Solid Tumors.

Middelburg, J., Kemper, K., Engelberts, P., Labrijn, A.F., Schuurman, J., and van Hall, T.; *Cancers (Basel)*, 2021, 13. 10.3390/cancers13020287.

12. Preconditioning of the tumor microenvironment with oncolytic reovirus converts CD3-bispecific antibody treatment into effective immunotherapy.

Groeneveldt, C., Kinderman, P., van den Wollenberg, D.J.M., van den Oever, R.L., Middelburg, J., Mustafa, D.A.M., Hoeben, R.C., van der Burg, S.H., van Hall, T., and van Montfoort, N.; *J. Immunother. Cancer*, 2020, 8. 10.1136/jitc-2020-001191.

13. PLGA nanoparticles loaded with beta-lactoglobulin-derived peptides modulate mucosal immunity and may facilitate cow's milk allergy prevention.

Kostadinova, A.I., Middelburg, J., Ciulla, M., Garssen, J., Hennink, W.E., Knippels, L.M.J., van Nostrum, C.F., and Willemsen, L.E.M.; *Eur. J. Pharmacol.*, 2018, 818. 10.1016/j.ejphar.2017.10.051.

^{*} Shared first authors

About the author

Jim Middelburg was born on January 6, 1993 in Delft. After completing his VWO degree in 2011 at Beekdal Lyceum in Arnhem, he started his Bachelor Chemistry at Nijmegen University. During these studies, he performed an internship under supervision of Dr. Jasmin Mecinovic, in which he investigated the capacity of specific enzymes to modify chromatin accessibility. In 2015, he then continued with the Master Drug Innovation in Utrecht, switching towards the biological side of science. He performed a 9-month internship at the Utrecht Institute of Pharmaceutical Sciences, studying the potential of encapsulation of tolerogenic β -lactoglobulin peptides in prevention of cow's milk allergy under supervision of Dr. Michele Ciulla and Dr. Atanaska Kostadinova in the groups of Dr. René van Nostrum and Dr. Linette Willemsen, respectively. He then did a 6-month internship under supervision of Dr. Ruben Lacroix in the group of Prof. Christian Blank at the Netherlands Cancer Institute (NKI) investigating the role of the protein DKK2 in melanoma mouse models. Finally, he performed a brief 3-month internship at the Scripps Research Institute in San Diego, USA, where he worked on developing rhesus macaque bispecific neutralizing antibodies against HIV under supervision of Dr. David Beauparlant in the lab of Dr. Lars Hangartner. Two months after obtaining his Master's degree in 2018, Jim started his PhD research described in this thesis, which was performed at the Department of Medical Oncology at the Leiden University Medical Center under supervision of promotores Prof. Dr. Thorbald van Hall and Prof. Dr. Sjoerd van der Burg. Jim is currently continuing his career as a postdoctoral researcher, aiming to improve the efficacy of CAR T cell therapy in solid cancers in the group of Dr. Paul Beavis in the department of Cancer Immunology at the Peter MacCallum Cancer Institute in Melbourne, Australia.

About the cover

As some of you might know, I enjoy spending my free time hiking, especially challenging hikes in the mountains. For my thesis cover I used my favourite pastime as an analogy of the challenging path for CD3 bispecific antibody therapy (represented by the Y-shaped walking stick) to reach the summit as the ultimate goal (here representing successful treatment of solid tumours). Simultaneously, the person holding the stick represents me in this PhD project, attempting to bring this therapy a bit further to the summit on this strenuous and fun hike in a beautiful environment.

Dankwoord

Met het schrijven van deze thesis zit mijn PhD er dan toch echt op. Een periode waar ik met veel plezier op terugkijk en niet zoveel uit had kunnen halen zonder jullie hulp.

Thorbald, allereerst bedankt voor het vertrouwen dat je dit avontuur met mij bent aangegaan. Je inspirerende nieuwsgierigheid en fijne positieve manier van begeleiden, hebben het in combinatie met jouw oratie, ons (S)Keystone congres en natuurlijk alle door mij gewonnen weddenschappen tot een erg leerzame en onvergetelijke tijd gemaakt!

Sjoerd, ik heb genoten van het duo dat jij samen vormt met Thorbald, dat kwalitatief sterk onderzoek weet te combineren met een dolletje. Daarnaast uiteraard erg veel dank voor alle input bij mijn projecten en de extra effort toen het met Thorbald's gezondheid wat minder ging.

Nadine, zonder jouw aanbeveling bij Thorbald (nadat je voor Chris koos als PhD student) had ik deze PhD waarschijnlijk nooit gedaan. Ook heb ik erg genoten van onze vele informele praatjes over onze onderzoeken op de gang en natuurlijk het eerste CIMT congres met Chris.

Gaby en Marjolein, na ruim twee jaar alleen mijn projecten getrokken te hebben, kwam ik in de luxepositie om er niet 1 maar 2 paar gouden handjes bij te krijgen. Enorm bedankt voor al jullie hulp, plezier en de fijne samenwerking, zonder jullie was dit proefschrift een stuk minder dik (en duur..) geweest om te printen.

Chris, jij was vanaf het allereerste begin één van de fundamenteën van mijn PhD. Van concurrent voor Nadine's PhD positie, via favoriete buur op C3, ons eerste CIMT congres, tot elkaars paranimf bij de verdediging. Bedankt voor alle hulp, gezelligheid en onvergetelijke PhD ervaring.

Camil en Lies, naast jullie hulp met technieken die ik zelf niet beheerste ben ik jullie vooral dankbaar voor alle gezelligheid in het lab, maar vooral ook daarbuiten tijdens een van onze vele borrel- of spelletjesavonden (samen met Chris, Gaby en Marit uiteraard).

Lien, de drijvende kracht achter de ONCO afdeling, jij zorgde ervoor dat alles tot in de puntjes geregeld was, zelfs in de enorm uitdagende COVID periode, dankjewel.

Anneloes, mijn roomie op de D1, bedankt voor de gezelligheid en de discussies en niet onbelangrijk, het inzicht om nooit een klushuis vanaf de grond op te gaan willen bouwen.

Ilse, bedankt voor je harde werk tijdens je tweede stage op mijn project. Helaas heeft het niet tot een publicatie geleid, maar wel een erg leerzame periode voor ons beiden.

Natuurlijk ook de overige collega's van de Medische Oncologie, Anique, Anouk, Els, Ferenc, Hester, Kim, Linda, Maarten, Marij, Nadia, Nikki, Paula, Pieter, Sanne, Saskia, Tsolere, Vera en Ziena, enorm bedankt voor jullie input, hulp en de leuke tijd die jullie me hebben gegeven middels alle gezamenlijke lunches, congressen, borrels, labuitjes en overige activiteiten.

Our collaborators from Genmab, Gijs, Janine, Katy, Kristel, Renoud and Vitaly, without you my PhD project would not even have existed. Massive thanks for all the enthusiasm, very knowledgeable and constructive input and above all a very pleasant collaboration.

Met alle drukte op werk, is mijn badmintonclub VELO van enorm grote waarde geweest door zowel de sportieve uitdaging als alle sociale aspecten, met een speciale shout out naar Ciraar, Dion, Franklin, Milou, Myke, Ruben, Russell en Steven.

Mykie, naast onze tijd bij VELO heb ik ook erg genoten van onze fietstochtjes (met wilde bramen), ijsjes, etentjes en erg verlate verjaardagsuitjes.

Russ, Jim en Nicco, de avondjes met jullie waren top om de hersenen even "schoon" te spoelen van de PhD drukte en stress en lieten me mijn PhD soms zelfs even letterlijk vergeten.

Jeanine en Matthijs, de weekendjes met jullie stonden altijd garant voor gezelligheid met de spelletjesavonden, thuisfeestjes en gewoon lekker borrelen en waren een erg welkome afleiding.

Elrik en Mei Ling, onze veelal sportieve activiteiten gevolgd door een heerlijk happie eten en het broodnodige bijpraten waren altijd dagen waar ik veel energie van kreeg en dan ook erg naar uitkeek.

Geri, Peter, Els, Roel, Thom, Ilene, Jens, Zoë, Jayden, Emily, Calvin en Noah, jullie heb ik er zomaar als bonus bijgekregen tijdens mijn PhD, ontzettend bedankt voor het warme bad waarin ik terecht ben gekomen.

Mam, Pap, bedankt voor het altijd blijven stimuleren en ondersteunen van mijn interesses, zonder jullie had ik het nooit zo ver kunnen schoppen. Daarnaast, net als Mies en Rick (en Caar en André natuurlijk), dank voor jullie steun, hulp en begrip als ik weer eens druk was en natuurlijk de heerlijke knuffelmomentjes met Lieniemienie.

Lieve Marit, waar moet ik beginnen. Mij helpen met harvests tot in de nacht of in het weekend, mijn continue klankbord (sorry, ja ook meteen na de wekker...) en natuurlijk ons gezamenlijke Cancer Cell paper. Enorm bedankt voor al je hulp, inzichten, steun en het heerlijke leven dat we nu leiden, je bent zonder twijfel het beste wat er uit mijn PhD is gekomen.