

# Table of contents

Summaries p. 7

**I** General introduction p. 19


p. 30 **Muscle fibers**  
Paper I: Fiber heterogeneity p. 42  
Paper II: Fiber type deconvolution p. 88  
Paper III: Acute exercise responses p. 106

**III** Non-muscle cells & histamine p. 133  
Paper IV: Crosstalk and acute exercise p. 145  
Paper V: Chronic training adaptations p. 182

p. 219 **Histidine-containing dipeptides**  
Paper VI: Extensive profiling p. 224

**V** General discussion p. 263

Reference list p. 283  
Publications & conferences p. 329  
Curriculum Vitae p. 335



# **ENGLISH SUMMARY**

The functions of skeletal muscle, one of the largest organs in the human body, extend well beyond only locomotion. While seldomly the primary cause of disease, healthy and optimally functioning skeletal muscles are essential in preventing various pathophysiological conditions ranging from metabolic to cardiovascular and neurological diseases. Regular physical exercise is one of the cornerstone strategies to prevent or even treat many of these conditions. The molecular mechanisms responsible for these health-promoting adaptations are a complex interplay between countless biological pathways and regulatory networks that are far from completely understood. Rapid technological developments are constantly providing additional insights, while creating more and more layers of complexity. The work described in this thesis is an attempt to further improve our understanding of the homeostatic control of skeletal muscle in relation to exercise adaptations and its rich cell diversity.

The muscle fibers are the largest cell population in skeletal muscle, being long and multinucleated cells. Human muscle fibers are traditionally categorized as one slow (type I) or two fast (type IIa or IIx) types. These three fiber types are determined by the expression of three isoforms of the myosin heavy chain protein. However, it is still unclear if this is indeed the most important source of variation between fibers. By developing two workflows for the untargeted profiling of RNA and protein expression in more than two thousand individual fibers, we were able to capture the true human muscle fiber diversity (**PAPER I**). While important, the drivers of heterogeneity are of continual nature and extend well beyond the myosin heavy chain isoforms and include heterogenous ribosomes and cell junction genes. Furthermore, our data also questions the existence of pure type IIx fibers in healthy human skeletal muscle, as these could not be identified on a protein level. We also identified non-coding RNAs specific to slow or fast fibers and, using a combination of computational approaches, found various novel microproteins encoded by – and translated from – these apparent non-coding RNAs. By applying the workflow to nemaline myopathy patients, we further provide evidence that the slow/fast paradigm is inadequate to explain fiber heterogeneity disruption in pathological situations.

Leveraging the power of our novel single fiber methodology, we then developed a tool (fibeRtypeR) for fiber type inference from bulk transcriptomics and proteomics datasets (**PAPER II**). This approach is a faster alternative to standard immunohistochemical evaluation

of muscle fiber type. This time advantage will allow large-scale studies to investigate the role of muscle fiber type in various situations, while the nature of the omics datasets allow for the simultaneous evaluation of transcriptome- and proteome-wide intervention effects in these studies.

While the homeostasis of skeletal muscle is tightly controlled, it is strongly disrupted by physical exercise via a plethora of molecular signals. Our single fiber transcriptome workflow was used to understand the muscle fiber-specific transcriptional perturbations induced by acute exercise in humans (**PAPER III**). This had never been performed before, due to methodological limitations, but is essential to fully dissect which signals that are driving the health benefits originate in the muscle fibers. We uncovered muscle fiber-specific temporal transcriptional waves characterized by a large heterogeneity between and within fiber types. Additionally, we observed fast fibers to display a more uniform transcriptional response during the recovery from exercise compared to slow fibers, pointing to more specialized gene signatures between different slow fibers.

The richer cell diversity beyond only the muscle fibers was systematically deconstructed by integrating various omics technologies and follow-up invasive experiments during and after exercise (**PAPER IV**). The most striking observation was that the exercise response in muscle fibers is only modest compared to bulk muscle, comprising all these mononuclear non-muscle cells. These data indicate that non-muscle cells, and more specifically mast cells and macrophages, harbor a powerful potential to steer the metabolic and transcriptional response to exercise. We specifically identified histamine as a primordial signaling molecule responsible for these acute exercise effects, functioning via the different myeloid cell types in the human muscle microenvironment.

In a follow-up study, the potent bioactive properties of histamine as a transducer of chronic exercise adaptations became even more apparent (**PAPER V**). By pharmaceutically inhibiting the function of histamine via over-the-counter available antihistamine medication, the beneficial exercise effects on metabolic health, cardiovascular health and aerobic capacity were partially or completely blunted. This also raises important concerns regarding a negative

interaction between signals driving health- and performance-related exercise adaptations and targets of pharmaceutical agents.

Finally, in our search for the source of histamine in skeletal muscle, we hypothesized that the abundant histidine reservoir in the form of carnosine could drive a carnosine-histidine-histamine pathway. Initial results suggested otherwise, however, but they pointed towards several unresolved questions on carnosine and related compounds, collectively called histidine-containing dipeptides. We mapped their expression across three species (mice, rats and humans) in over twenty tissues to better understand their species- and tissue-specific metabolism and function (**PAPER VI**). This effort uncovered various new insights into their enzymatic regulation, circulatory transport systems and dynamics during exercise. As the most exciting finding, N-acetylcarnosine is released from skeletal muscle during exercise in humans as a newly identified myokine.

Collectively, by developing and optimizing omics technologies and applying various invasive experimental approaches, new insights into cell type specific responses and adaptations to exercise were generated. While far from complete, the general conclusions can be summarized in five claims:

**1 The existence of type IIx fibers in healthy human skeletal muscle is challenged**

**2 The vast non-coding RNA landscape in the human genome is largely unexplored in relation to exercise adaptations**

**3 The role of mononuclear cells in the muscle microenvironment has been overlooked, but provides the key to understand muscle adaptations**

**4 Pharmaceutical drugs can interfere with the beneficial molecular exercise signals**

**5 N-acetylcarnosine is a novel myokine secreted from contracting human skeletal muscle**



# **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

De skeletspieren, één van de grootste organen in het menselijk lichaam, hebben vele functies naast het mogelijk maken van onze lichaamsdelen te bewegen. Ze zijn zelden de primaire reden voor ziektes, maar gezonde en optimaal functionerende skeletspieren zijn essentieel in de preventie van talloze metabole, cardiovasculaire en neurologische aandoeningen. Regelmatige fysieke beweging is één van de beste strategieën voor de preventie en behandeling van verschillende van deze ziektes. De moleculaire mechanismes verantwoordelijk voor deze gezondheidsbevorderende adaptaties zijn een complexe samenwerking tussen ontelbare biologische processen die allesbehalve volledig gekend zijn. Er worden continu nieuwe inzichten verworven door middel van technologische ontwikkelingen, die telkens extra lagen van complexiteit toevoegen. Het werk beschreven in deze thesis tracht nieuwe inzichten te verschaffen over de homeostatische controle van skeletspieren in het kader van trainingsadaptaties en de rijke diversiteit aan celtypes.

De grootste celpopulatie in de skeletspier zijn de spiervezels zelf, wat lange cellen met meerdere celkernen zijn. Humane spiervezels worden traditioneel geclassificeerd als één traag (type I) of twee snelle (type IIa of IIx) types. Deze drie vezeltypes worden bepaald door de expressie van drie isovormen van de myosine zware keten, alhoewel het niet is geweten of dit inderdaad de belangrijkste bron van variatie tussen vezels is. Door middel van het ontwikkelen van twee methodes om RNA en eiwit expressie te profileren overheen het volledige genoom in meer dan tweeduizend vezels, konden we uitzoeken wat de ware diversiteit is aan individuele humane spiervezels (**PAPER I**). Naast de gekende isovormen van de myosine zware keten vinden we een grote variabiliteit tussen vezels, onder andere gerelateerd aan heterogene ribosomen en celjunctie genen. Onze data suggereert ook dat pure type IIx vezels niet bestaan in de gezonde humane skeletspier, aangezien we deze niet konden identificeren op eiwitniveau. We konden ook enkele niet-coderende RNA molecules vinden die erg specifiek waren voor trage of snelle vezels, met zelfs de identificatie van meerdere nieuwe micro-eiwitten, voortkomend uit deze 'niet-coderende' RNA molecules. De traditionele traag/snel classificatie bleek ook niet voldoende om vezel heterogeniteit te verklaren in een pathologische setting van een spierziekte.

Gebruik makend van deze nieuwe methodologie, ontwikkelden we daarna een computationele methode (fibeRtypeR) om vezeltype verdeling in te schatten op basis van bulk

transcriptoom of proteoom datasets (**PAPER II**). Deze werkwijze is een sneller alternatief voor de standaard immunohistochemie. Dit tijdsvoordeel kan dus belangrijk zijn om grootschalige studies rond het belang van vezeltype verdeling mogelijk te maken in de toekomst, met tegelijkertijd de mogelijkheid om transcriptoom- of proteoom-brede interventie-effecten in kaart te brengen.

Alhoewel de homeostase binnen de skeletspier strikt gereguleerd wordt, zorgt fysieke beweging voor een sterke verstoring ervan via een breed gamma aan moleculaire signalen. Onze transcriptoom methode op individuele vezels werd toegepast om de transcriptionele regulatie van acute inspanning te onderzoeken op spiervezel-specifiek niveau (**PAPER III**). Dit werd nog nooit eerder gedaan omwille van methodologische limitaties, maar is essentieel om te begrijpen welke moleculaire signalen vanuit de spiervezels worden verstuurd. We vonden dat er temporele transcriptionele golven zijn tijdens en na inspanning die gekenmerkt worden door een zeer grote heterogeniteit, zowel tussen als binnen vezels van een bepaald vezeltype. Snelle vezels bleken een meer uniforme transcriptionele respons te hebben tijdens de herstelfase na inspanning in vergelijking met trage vezels, mogelijk duidend op meer gespecialiseerde genetische signaturen in verschillende trage vezels.

De rijke celdiversiteit, die verder gaat dan enkel de spiervezels, werd onderzocht met verschillende omics technologieën en invasieve humane experimenten in **PAPER IV**. De meest opvallende bevinding was dat het effect van inspanning op de spiervezels slechts beperkt was ten opzichte van de bulk spier, waarin ook alle niet-spiercellen aanwezig zijn. Deze data wijzen er dus op dat niet-spiercellen, en meer specifiek mestcellen en macrofagen, een zeer belangrijke rol spelen in de metabole en transcriptionele regulatie na inspanning. We identificeerden histamine als een essentiële signaalmolecule voor deze effecten die lijkt te werken via deze myeloïde celtypen in de lokale spieromgeving.

In een vervolgonderzoek werd het verdere belang van histamine als signaalmolecule tijdens chronische training benadrukt (**PAPER V**). Door middel van farmaceutische blokkade van de histamine werking, via orale inname van vrij verkrijgbare antihistaminica medicatie, werden de voordelige effecten van beweging zowel op vlak van metabole en cardiovasculaire gezondheid, als op vlak van aerobe inspanningscapaciteit, onderdrukt. Deze resultaten



suggereren dus dat er een belangrijke negatieve interactie kan zijn tussen de signalen verantwoordelijk voor trainingsadaptaties en de moleculaire doelwitten van medicatie.

Ten slotte, in onze zoektocht naar de bron van histamine dachten we dat carnosine een bron voor histamine productie zou kunnen zijn, via een carnosine-histidine-histamine reactieweg. De eerste resultaten spraken dit echter tegen, maar brachten vele nieuwe vragen naar boven rond carnosine en verwante moleculen, samen genaamd histidine-bevattende dipeptiden. We hebben hun aanwezigheid gemeten in drie diersoorten (muis, rat en mens) in meer dan twintig weefsels om beter te begrijpen hoe hun regulatie specifiek ineensteekt in verschillende diersoorten en weefsels (**PAPER VI**). Dit bracht vele nieuwe inzichten met zich voort, onder andere op vlak van hun enzymatische regulatie, transport systemen in de circulatie en hun dynamiek tijdens inspanning. De meest opvallende bevinding was de vrijgave van N-acetylcarnosine uit de humane spier tijdens het sporten.

Samenvattend zijn er veel nieuwe inzichten teweeggebracht door de ontwikkeling en optimalisatie van verschillende omics methodologieën en invasieve experimentele behandelingen. Alhoewel deze zeker niet allesomvattend zijn, kunnen deze samengevat worden in deze vijf claims:

**1**

**Het bestaan van type IIx vezels in de gezonde humane skeletspier wordt in vraag gesteld**

**2**

**Het complexe landschap van niet-coderend RNA in het humane genoom is grotendeels ongekend in verband met trainingsadaptaties**

**3**

**De rol van mononucleaire cellen in de skeletspier werd nog niet grondig onderzocht, maar bevat de sleutel tot het begrijpen van adaptaties in de spier**

**4**

**Medicatie kan interfereren met de positieve moleculaire inspanningssignalen**

**5**

**N-acetylcarnosine is een nieuw myokine vrijgegeven door de actieve humane skeletspier**

# **DANSK RESUMÉ**

Skeletmusklerne spiller en langt større rolle end blot bevægelse. Selvom de sjældent er den primære årsag til sygdom, er sunde og velfungerende skeletmuskler afgørende for at forebygge en række forskellige sygdomstilstande, lige fra stofskiftesygdomme til hjerte-kar-sygdomme og neurologiske sygdomme. Regelmæssig fysisk aktivitet er en af de vigtigste strategier til at forebygge eller endda behandle mange af disse sygdomme. De molekylære mekanismer bag disse sundhedsfremmende tilpasninger er komplekse og involverer utallige biologiske reguleringsnetværk, som endnu ikke fuldt forstået og beskrevet. Hurtig teknologisk udvikling giver os konstant ny viden, men skaber samtidig flere og flere lag af kompleksitet. Denne afhandling forsøger at forbedre forståelsen af den homøostatiske kontrol af skeletmuskler i forhold til træningsadaptationer og deres rige cellediversitet.

Skeletmusklerne består af muskelfibre indeholdende lange flerkernede celler. Traditionelt er menneskelige muskelfibre blevet kategoriseret i to hovedtyper: en langsom (type I) og to hurtige (type IIa eller IIx). Disse tre fibertyper bestemmes af udtrykket af tre isoformer af myosinproteinet, der er hovedbestanddelen af de tykke kontraktile filamenter i muskelceller. Det er dog stadig uklart, om dette rent faktisk er den vigtigste kilde til variation mellem fibre. Ved at udvikle to arbejdsgange til pålidelig karakteristisk af RNA- og proteinudtryk i mere end to tusinde individuelle fibre, kunne vi fange den reelle menneskelige muskelfiberdiversitet (**STUDIE I**). Heterogenitet strækker sig langt ud over isoformerne af det tykkædede protein myosin, samt omfatter heterogene ribosomer og gener for celledivisionsreguleringer. Desuden sætter vores data også spørgsmålstegn ved eksistensen af rene type IIx-fibre i raskt skeletmuskel vævsprøver fra mennesker, da disse ikke blev identificeret på proteinniveau. Vi identificerede ligeledes ikke-kodende RNA-molekyler, specifikke for langsomme og hurtige fibre, og ved hjælp af en kombination af beregningsmetoder fandt vi forskellige nye mikroproteiner kodet af og translateret fra disse tilsyneladende ikke-kodende RNA-molekyler. Ved at anvende arbejdsgangen på patienter med nemalin myopati påvises desuden bevis for, at langsom/hurtig muskelfiber paradigmet er utilstrækkeligt til at forklare fiberheterogenitetsforstyrrelse i patologiske situationer.

Ved at udnytte fordelene ved vores nye single-fiber-metode udviklede vi derefter et værktøj (fiberTypeR) til bestemmelse af fibertype ud fra bulk-transkriptomiske og proteomiske datasæt (**STUDIE II**). Denne tilgang er et hurtigere alternativ til standard immunohistokemisk

evaluering af muskelfibertype. Den tidsmæssige fordel vil gøre det muligt for store studier at undersøge rollen af muskelfibertypen i forskellige situationer, mens arten af omics-datasættene tillader en samtidig evaluering af effekter på tværs af transkriptom og proteom i disse undersøgelser.

Selvom homøostasen i skeletmuskler er tæt kontrolleret, påvirkes den af fysisk aktivitet via en overflod af molekulære signaler. Vores single-fiber-transkriptom arbejdsmetode blev brugt til at forstå de myofiber-specifikke transkriptionelle forstyrrelser induceret af akut fysisk aktivitet hos mennesker (**STUDIE III**). Dette var aldrig blevet undersøgt før på grund af metodologiske begrænsninger, men er afgørende for fuldt ud at forstå, hvilke signaler, der driver de sundhedsmæssige fordele, der stammer fra muskelfibre. Vi afdækkede myofiber-specifikke, midlertidige transkriptionelle bølger karakteriseret ved en stor heterogenitet mellem og inden for fibertyper. Desuden observerede vi, at hurtige fibre udviste en mere ensartet transkriptionel svar under restitutionen fra træning sammenlignet med langsomme fibre, hvilket peger på mere specialiserede gensignaturer mellem forskellige langsomme fibre.

Den rigere cellediversitet ud over blot muskelfibre blev systematisk afkodet ved at integrere forskellige omics-teknologier samt opfølgende invasive eksperimenter under og efter fysisk aktivitet (**STUDIE IV**). Den mest bemærkelsesværdige observation var, at træningsresponsen i muskelfibre kun er beskedent sammenlignet med hele muskelmassen, som omfatter alle disse mononukleære celler uden for musklerne. Disse data indikerer, at celler uden for musklerne, og specifikt mastceller og makrofager rummer et stærkt potentiale til at styre stofskiftet og det transkriptionelle svar på træning. Vi identificerede specifikt histamin, som et essentielt signalmolekyle ansvarligt for disse akutte træningseffekter, der fungerer via de forskellige myeloide celletyper i det humane muskelmikromiljø.

I en opfølgende undersøgelse blev de potente bioaktive egenskaber ved histamin som ansvarlig for kroniske træningsadaptationer endnu tydeligere (**STUDIE V**). Ved farmakologisk at hæmme histamins funktion via håndkøbsantihistaminmedicin, blev de gavnlige træningseffekter på stofskifte sundhed, hjerte-kar-sundhed og aerob kapacitet delvist eller fuldstændigt blokeret. Dette rejser også vigtige bekymringer omkring negative træningstilpasninger, og mål for farmakologiske midler.

I vores søgen efter kilden til histamin i skeletmuskler, forestillede vi os, at det store histidin reservoir i form af karnosin kunne drive en karnosin-histidin-histamin-bane. De indledende resultater antydede imidlertid noget andet, men pegede på flere ubesvarede spørgsmål om karnosin og beslægtede forbindelser, der samlet kaldes histidinholdige dipeptider. Vi kortlagde deres udtryk på tværs af tre arter (mus, rotter og mennesker) i over tyve væv for bedre at forstå deres artsspecifikke og vævsspecifikke stofskifte og funktion (**STUDIE VI**). Studiet afdækkede forskellige nye indsigter i enzymatiske regulering, cirkulationssystemer og dynamik under træning. Som den mest spændende opdagelse frigives N-acetylkarnosin fra skeletmuskler under fysisk aktivitet hos mennesker som et nyligt identificeret myokin.

Samlet set, ved at udvikle og optimere omics-teknologier og anvende forskellige invasive eksperimentelle tilgange, er der blevet skabt ny viden om celledspecifikke reaktioner og tilpasninger til fysisk aktivitet og træning. Selvom det langt fra er komplet, kan de overordnede konklusioner opsummeres i fem påstande:

**1 Eksistensen af type IIx fibre i sund menneskelig skeletmuskulatur er udfordret**

**2 Det enorme ikke-kodende RNA-landskab i det menneskelige genom er i høj grad udforsket i forhold til træningstilpasninger**

**3 De mononukleære cellers rolle i muskelmikromiljøet er blevet overset, men udøver nøglen til at forstå muskeltilpasninger**

**4 Farmakologiske stoffer kan forstyrre med de gavnlige molekulære træningssignaler**

**5 N-acetylkarnosin er et nyt myokin der udskilles fra kontraherende menneskelige skeletmuskler**



**PUBLICATIONS &  
CONFERENCES**

**Publications as part of this thesis**

**VAN DER STEDE T**, Blancquaert L, Stassen F, Van Thienen R, Everaert I, Vervaeet C, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. (2021). Histamine H1 and H2 receptors are essential transducers of the integrative exercise training response in humans. *Science Advances* 7 (16): eabf2856.

**VAN DER STEDE T\***, Spaas J\*, de Jager S\*, De Brandt J, Hansen C, Stautemas J, Vercammen B, De Baere S, Croubels S, Van Assche C, Cillero Pastor B, Vandenbosch M, Van Thienen R, Verboven K, Hansen D, Bové T, Lapauw B, Van Praet C, Decaestecker K, Vanaudenaerde B, O Eijnde B, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. (2023). Extensive profiling of histidine-containing dipeptides reveals species- and tissue-specific distribution and metabolism in mice, rats and humans. *Acta Physiologica* 239 (1): e14020.  
\* Shared first authorship.

Moreno-Justicia R\*, **VAN DER STEDE T\***, Stocks B\*, Laitila J, Seaborne RA, Van de Loock A, Lievens E, Samodova-Sommer D, Marín-Arraiza L, Dmytriyeva O, Van Vossel K, Yigit N, Anckaert J, Weyns A, Van Thienen R, Sahl RE, Zanoteli E, Lawlor MW, Wierer M, Mestdagh P, Vandesompele J, Ochala J, Hostrup M, Derave W<sup>#</sup>, Deshmukh AS<sup>#</sup>. Human Skeletal Muscle Fiber Heterogeneity Beyond Myosin Heavy Chains. *Under review at Nature Communications*. \* Shared first authorship. <sup>#</sup> Shared corresponding authorship.

**VAN DER STEDE T\***, Moreno-Justicia R\*, Van de Castele F\*, Stocks B, Lievens E, Van de Loock A, Vandecauter J, Weyns A, Van Thienen R, Devos S, Staes A, Van Haver D, Hostrup M, Mestdagh P, Vandesompele J, Deshmukh AS<sup>#</sup>, Derave W<sup>#</sup>. Deconvoluting fiber type proportions from human skeletal muscle transcriptomics and proteomics data. *In preparation*. \* Shared first authorship. <sup>#</sup> Shared corresponding authorship.

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Lievens E, Yigit N, Anckaert J, Van Thienen T, Weyns A, Mestdagh P, Vandesompele J, Derave W. Transcriptional profiling of fiber type specific exercise responses and activation patterns in single human skeletal muscle fibers. *To be submitted*.

**VAN DER STEDE T\***, Van de Loock A\*, Turiel G, Hansen C, Tamariz-Ellemann A, Lievens E, Spaas J, Yigit N, Anckaert J, Nuytens J, De Baere S, Van Thienen R, Weyns A, Croubels S, Halliwill JR, Mestdagh P, Richter EA, Gliemann L, Hellsten Y, Vandesompele J, De Bock K, Derave W. Cellular deconstruction of the human skeletal muscle microenvironment identifies an exercise-induced histaminergic crosstalk. *Under review at Cell Metabolism*. \* Shared first authorship.

## Other publications

Caen K, Bourgois JG, Bourgois G, **VAN DER STEDE T**, Vermeire K, Boone J. (2019). The reconstitution of *W'* depends on both work and recovery characteristics. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 51 (8): 1745-1751.

Stautemas J, Van de Loock A, **VAN DER STEDE T**, Pringels L, Derave W. (2019). Fragmented Dosing of  $\beta$ -alanine Induces A Body Weight-Independent Pharmacokinetic Response. *Nutrients* 11 (12): E2869.

Everaert I\*, He J\*, Hanssens M\*, Stautemas J, Bakker K, Albrecht R, Zhang S, **VAN DER STEDE T**, Vanhove K, Hoetker D, Howsam M, Tessier FJ, Yard B, Baba S, Baelde H, Derave W. (2020). Carnosinase-1 overexpression, but not aerobic exercise training, affects the development of advanced diabetic nephropathy in BTBR ob/ob mice. *American Journal of Physiology – Renal Physiology* 318(4): F1030-1040. \* Shared first authorship.

Everaert I, **VAN DER STEDE T**, Stautemas J, Hanssens M, Van Aanhold C, Baelde H, Vanhaecke L, Derave W. (2021). Oral anserine supplementation does not improve type-2 diabetes or diabetic nephropathy in BTBR ob/ob mice. *Amino Acids* 53(8): 1269-1277.

**VAN DER STEDE T**, Derave W. (2021). Myokines, de boodschappers van de spieren - Hoe spieren communiceren met andere organen. *Physios* 13 - editie 1.

de Jager S, Blancquaert L, **VAN DER STEDE T**, Lievens E, De Baere S, Croubels S, Gilardoni E, Regazzoni L, Aldini G, Bourgois J, Derave W. (2022). The ergogenic effect of acute carnosine and anserine supplementation: dosing, timing and underlying mechanism. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 19(1): 70-91.

Van Vossel K, Hardeel J, Van de Castele F, **VAN DER STEDE T**, Weyns A, Boone J, Blemker SS, Lievens E, Derave W. (2023). Can muscle typology explain the inter-individual variability in resistance training adaptations? *Journal of Physiology* 601(12): 2307-2327.

de Jager S, Vermeulen A, De Baere S, **VAN DER STEDE T**, Lievens E, Croubels S, Jäger R, Purpura M, Bourgois JG, Derave W. Acute balenine supplementation in humans as a natural carnosinase-resistant alternative to carnosine. (2023). *Scientific reports* 13: 6484.

Spaas J, **VAN DER STEDE T**, de Jager S, van de Waterweg Berends A, Tiane A, Baelde H, Baba SP, Eckhardt M, Wolfs E, Vanmierlo T, Hellings N, O Eijnde B, Derave W. (2023). Carnosine synthase



deficiency aggravates neuroinflammation in multiple sclerosis. *Progress in neurobiology* 27:231:102532.

Edman S, Horwath O, **VAN DER STEDE T**, Blackwood SJ, Moberg I, Strömlind H, Nordström F, Ekblom M, Katz A, Apró W, Moberg M. Pro-BDNF, but Not Mature BDNF, Is Expressed in Human Skeletal Muscle: Implications for Exercise-Induced Neuroplasticity. (2024). *Function*: zqae005.

### Conference proceedings

**VAN DER STEDE T**, Stautemas J, Gilardoni E, Everaert I, Lefevre F, Regazzoni L, Aldini G, Derave W. Acute exercise leads to increased levels of plasma carnosine and carnosine-acrolein conjugates in humans. *23rd Symposium of the Flemish Society for Kinesiology*, Antwerpen, Belgium, 2018 (oral presentation).

**VAN DER STEDE T**, Hanssens M, He J, Stautemas J, Bakker K, Albrecht T, Zhang S, Vanhove K, Hoetker D, Howsam M, Tessier F, Yard B, Baba S, Baelde H, Derave W, Everaert I. Carnosinase-1 overexpression, but not aerobic exercise training, affects the development of advanced diabetic nephropathy. *Cell Symposia: Exercise metabolism*, Sitges, Spain, 2019 (poster presentation).

**VAN DER STEDE T**, Blancquaert L, Stassen F, Van Thienen R, Everaert I, Vervaeet C, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. Histamine H1 and H2 receptors are essential transducers of the integrative exercise training response in humans. *25th Symposium of the Flemish Society for Movement and Sports Sciences*, digital edition (COVID-19), 2020 (oral presentation).

**VAN DER STEDE T**, Blancquaert L, Stassen F, Van Thienen R, Everaert I, Vervaeet C, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. Adverse exercise-drug interactions: the case of antihistamine medication. *Faculty Research Day*, 2021, virtual (oral presentation).

**VAN DER STEDE T**. Invited talk on 'Microvascular health and exercise'. *Flemish Interuniversity Research for Rehabilitation in Internal diseases*, virtual (oral presentation).

**VAN DER STEDE T**, Blancquaert L, Stassen F, Van Thienen R, Everaert I, Vervaeet C, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. Adverse exercise-drug interactions: the case of antihistamine medication. *Flanders Training Network Life Sciences*, Ghent, Belgium, 2022 (oral presentation).

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Weyns A, Van Thienen R, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. Histamine H1, but not H2, receptors antagonists blunt muscle glycogen resynthesis after interval exercise in humans. *Europhysiology*, Copenhagen, Denmark, 2022 (poster presentation).

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Weyns A, Van Thienen R, Mestdagh P, Vandesompele J, Derave W. Development of a novel single muscler fiber transcriptomics workflow. *International Biochemistry of Exercise*, Toronto, Canada, 2022 (poster presentation).

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Hansen C, Tamariz-Ellemann A, Weyns A, Van Thienen R, Anckaert J, Turiel G, Vandesompele J, Richter EA, De Bock K, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. Histamine mediates a distinct exercise-induced inflammatory response driving muscle glycogen resynthesis in humans. *Faculty Research Day*, Ghent, Belgium, 2023 (oral presentation).

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Hansen C, Tamariz-Ellemann A, Weyns A, Van Thienen R, Anckaert J, Turiel G, Vandesompele J, Richter EA, De Bock K, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. Histamine mediates a distinct exercise-induced inflammatory response driving muscle glycogen resynthesis in humans. *Microcirculation*, Aarhus, Denmark, 2023 (poster presentation).

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Hansen C, Tamariz-Ellemann A, Turiel G, De Bock K, Vandesompele J, Richter EA, Gliemann L, Hellsten Y, Derave W. Histamine orchestrates an exercise-induced inflammatory response in the human muscle microenvironment driving glycogen resynthesis. *European College of Sport Science*, Paris, France, 2023 (oral presentation).

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Turiel G, Hansen C, Tamariz-Ellemann A, Lievens E, Spaas J, Halliwill JR, Mestdagh P, Gliemann L, Hellsten Y, Vandesompele J, Richter EA, De Bock K, Derave W. Cellular deconstruction of the human skeletal muscle microenvironment identifies an exercise-induced histaminergic crosstalk. *Cell Symposia – Exercise Metabolism*, Lisbon, Portugal, 2024 (poster presentation).

**VAN DER STEDE T**, Van de Loock A, Turiel G, Hansen C, Tamariz-Ellemann A, Lievens E, Spaas J, Halliwill JR, Mestdagh P, Gliemann L, Hellsten Y, Vandesompele J, Richter EA, De Bock K, Derave W. Cellular deconstruction of the human skeletal muscle microenvironment identifies an exercise-induced histaminergic crosstalk. *International Biochemistry of Exercise*, Limerick, Ireland, 2024 (oral/poster presentation).

**Fellowships and grants**

- PhD Fellowship by Special Research Fund Ghent University (BOF): 2018-2019
- PhD Fellowship by Research Foundation Flanders – FWO: 2019-2023
- Long international research stay grant by Research Foundation Flanders – FWO (2022)
- Mobility grants (n=5) to participate in international conferences by Research Foundation Flanders – FWO and Special Research Fund Ghent University (BOF)
- COVID-19 PhD extension grant by Research Fund Ghent University (BOF)

**Scientific awards**

- Gustave Boël – Sofina Grant (Certificate of Excellence, 2020)
- First laureate public prize of 25th Symposium of Flemish Society for Movement and Sports Sciences (2020)
- Third laureate Gaston Beunen prize of 25th Symposium of Flemish Society for Movement and Sports Sciences (2020)
- First laureate oral presentations of Flanders Training Network Life Sciences (2022)
- Physiological Reports best abstract award of Europhysiology conference in Copenhagen (2022)
- Abstract and poster presentation award at European Society of Microcirculation in Aarhus (2023)
- Young Investigator Award at European College of Sport Science in Paris (2023)