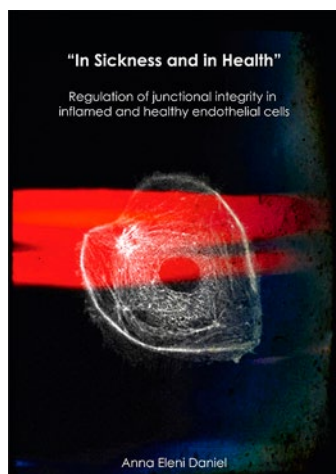


Anna Daniel



Anna Daniel

5 februari 2016

*In sickness and in health
Regulation of junctional integrity
in inflamed and healthy endo-
thelial cells*

Promotor:

Prof. dr. P.L. Hordijk

Co-promotor:

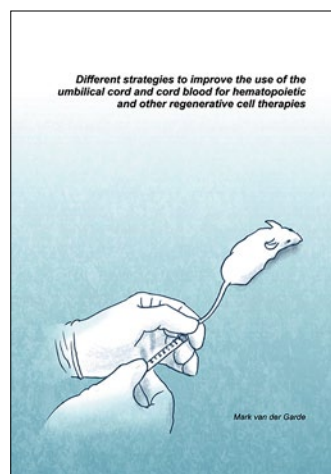
Dr. J.D. van Buul

Universiteit van Amsterdam

Als er ergens een verwonding optreedt, dan wordt dit gat gestelpt met bloedplaatjes en een snel gegenereerd netwerk van fibrineketens dat uiteindelijk een klont van eiwitten maakt in de vaatwand. Daarna moet deze klont weer afgebroken worden, een proces dat fibrinolyse wordt genoemd. Maar dit afbraakproces moet niet te vroeg beginnen; immers, eerst moet het vat goed dicht gemaakt worden. Daarom wordt de fibrinolyse eerst nog geremd door het eiwit PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1). PAI-1 wordt in grote hoeveelheden door het endotheel gemaakt en kan bij bepaalde ziekten, zoals verschillende vormen van kanker en

obesitas, in hoge concentraties in het bloed worden gevonden. Bij deze patiënten bestaat dus het risico dat de fibrinolyse te lang geremd wordt en dit kan leiden tot vaatverstopping of atherosclerose. Er is een remmer tegen de activiteit van PAI-1 beschikbaar, genaamd Tiplaxtinin, die gebruikt wordt bij patiënten met een te hoge concentratie PAI-1 in hun bloed. In dit proefschrift is onderzocht wat deze remmer precies doet op de integriteit van het vaatwand-endotheel. De resultaten laten verrassend genoeg zien dat remming van PAI-1 activiteit leidt tot een vermindering van de barrièrefunctie van de endotheel monocellaag. Niet alleen in de gekweekte cellen werden deze effecten gezien, maar ook in zebrafissen konden deze resultaten worden herhaald. Dit geeft aan dat remming van PAI-1 ook de integriteit van een intact bloedvat kan aantasten. Meer gedetailleerd onderzoek liet zien dat een van de eiwitten die er voor zorgen dat endotheelcellen goed aan elkaar blijven zitten en daardoor de integriteit van de endotheel monolaag beschermt, VE-cadherin, is verstoord in zijn transport naar de membraan toe, met als gevolg dat de expressie van dit eiwit verminderd is op de endotheelcellen. Dit onderzoek laat zien dat de Tiplaxtinin remmer van PAI-1 bijeffecten kan hebben die zouden kunnen leiden tot lokale vaatwandbloedingen, iets wat door de klinici in ogenschouw genomen moet worden als deze remmer wordt voorgeschreven.

Mark van der Garde



Mark van der Garde

9 februari 2016

*Different strategies to improve the
use of umbilical cord and cord
blood for hematopoietic and other
regenerative cell therapies*

Promotores:

Prof. dr. J.J. Zwaginga

en prof. dr. A. Brand

Co-promotor:

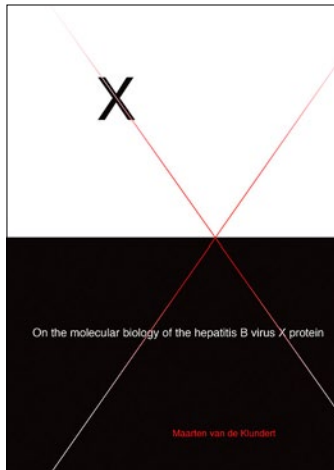
Dr. Y. van Hensbergen

Universiteit Leiden

Navelstrengbloed is een alternatieve bron voor allogene hematopoïetische stamceltransplantatie (HST), maar de prognose van patiënten die een transplantatie met navelstrengbloed hebben gehad is vaak slechter dan die van patiënten die zijn getransplanteerd met stamcellen uit een andere bron, zoals beenmerg. Omdat dit het gebruik van navelstrengbloed voor HST beperkt zijn daarom verschillende manieren onderzocht om het gebruik van navelstrengbloed voor HST te vergroten, zowel vanuit het perspectief van de patiënt (namelijk betere engraftment) als vanuit het kostenperspectief

(namelijk beter/meer gebruik). Co-transplantatie van mesenchymale stamcellen (MSC) kan de uitkomst van een transplantatie verbeteren. Dit onderzoek heeft aangetoond dat MSC van de Wharton's Jelly van de navelstreng even goed zijn in het verbeteren van engraftment als MSC van gezonde beenmergdonors. De navelstreng zou daarom een goedkope, ethisch verantwoorde bron voor deze toepassing kunnen zijn. *Ex vivo* expansie van navelstrengbloed met trombopoëetine (TPO) kan het herstel van bloedplaatjes in het bloed van de ontvanger verbeteren. Van der Garde heeft aangetoond dat de volgorde van expansie en invriezen de engraftment van de cellen niet beïnvloedt. Dit betekent dat alle opgeslagen units gebruikt kunnen worden voor expansie. TPO geëxpandeerde cellen worden niet beïnvloed door mee-getransplanteerde, niet gemanipuleerde cellen van een andere unit, hetgeen aantoont dat TPO geëxpandeerde cellen veilig gebruikt kunnen worden in een dubbele navelstrengbloedtransplantatie setting. Co-transplantatie van MSC met TPO geëxpandeerde cellen leidde echter niet tot verdere verbetering van engraftment, en zelfs tot niet gewenste bijwerkingen, en is daarom niet aan te bevelen. Tot slot is aangetoond dat navelstrengbloed 'niet hematopoïetische stamcellen' bevat die geïsoleerd kunnen worden zonder het potentieel voor HST te beïnvloeden. Hierdoor worden de mogelijke toepassingsmogelijkheden voor individuele navelstrengbloedeenheden sterk vergroot.

Maarten van de Klundert



Maarten van de Klundert

16 februari 2016

X: On the molecular biology of the hepatitis B virus X protein

Promotor:

Prof. dr. H.L. Zaaijer

Co promotor:

Dr. N. Kootstra

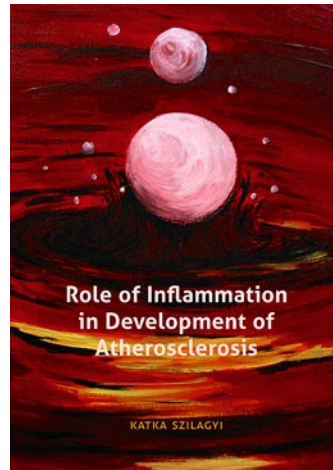
Universiteit van Amsterdam

Jaarlijks sterven meer dan 780.000 mensen aan de gevolgen van een infectie met hepatitis-B virus (HBV). Eén van de eiwitten die HBV maakt om zich te kunnen vermenigvuldigen in de gastheer cel is het X eiwit. In dit proefschrift is onderzocht hoe het X-eiwit de replicatie van HBV beïnvloedt.

Het HBV genoom bevindt zich in de kern van de gastheer cel en gebruikt in de cel aanwezige mechanismen om te worden afgelezen. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft laten zien dat het X-eiwit grote invloed heeft op het aflezen van het HBV genoom, en dat dit proces zonder het X-eiwit volledig door de gastheer cel wordt onderdrukt. Om deze onderdrukking op te heffen bindt het

X-eiwit aan het talin-1 eiwit van de gastheer cel. Gebleken is dat talin-1 het aflezen van vreemd DNA in de celkern, zoals het HBV genoom, onderdrukt, en dat expressie van het X-eiwit het aflezen van het HBV genoom stimuleert door de afbraak van talin-1 te induceren. Ook is een model ontwikkeld waarmee onderzocht kon worden of het mogelijk is om de werking van het X-eiwit te remmen met bestaande geneesmiddelen. De geneesmiddelen die in dit model de functie van het X-eiwit remden, bleken ook in celweken HBV replicatie kunnen onderdrukken. De toepassing van deze geneesmiddelen als aanvullende therapie zou van groot belang kunnen zijn voor de ongeveer 240.000.000 mensen die wereldwijd chronisch geïnfecteerd zijn met HBV.

Katka Szilagyi



Katka Szilagyi

26 februari 2016

Role of Inflammation in Development of Atherosclerosis

Promotores:

Prof. dr. G. Kraal

en prof. dr. M. de Winther

Co-promotor:

Dr. T.K. van den Berg

Vrije Universiteit Amsterdam

Hart- en vaatziekten doden meer mensen dan welke andere ziekte ook. De onderliggende oorzaak van de meeste hart- en vaatziekten is aderverkalking. Aderverkalking is in feite een langdurige ontsteking van de bloedvatwand, veroorzaakt door een te hoog niveau van vet in het bloed. Wanneer de vaatwand is beschadigd hoopt vet zich gemakkelijker op in de vaatwand, hetgeen ook afweercellen aantrekt, waaronder T-cellen, monocyt/macrofagen, dendritische cellen, neutrofiële granulocyten en in mindere mate ook B-cellen.

In deze studie is onderzoek gedaan naar de manier waarop verschillende soorten afweercellen het ontstekingsproces tijdens ader-

verkalking beïnvloeden. In het bijzonder was het onderzoek gericht op de functie van een eiwit op afweercellen genaamd Signal Regulatory Protein Alpha (SIRP α) tijdens de ontwikkeling van aderverkalking. SIRP α werd geïdentificeerd als een nieuwe remmende receptor op B1 cellen. De B1-cellen vormen maar een klein gedeelte van alle B-cellen en zijn gespecialiseerd in de productie van natuurlijke antistoffen. Natuurlijke antistoffen binden aan geoxideerde low-density lipoproteïnen (oxLDL) en hebben daarmee een beschermend effect tegen de ontwikkeling van aderverkalking. Aangetoond is dat de muizen zonder functionele SIRP α 'een rem' missen en meer natuurlijke antistoffen produceren. Als cellen uit muizen zonder SIRP α signalering op immuuncellen worden gebruikt in een muizenmodel van aderverkalking, zijn ze beschermd tegen deze ziekte. Dit ging gepaard met nog hogere niveaus van natuurlijke antistoffen tegen oxLDL, en dit is waarschijnlijk één van de redenen waarom deze muizen zijn beschermd. Uit de studie is geconcludeerd dat SIRP α betrokken is bij de regulatie van aderverkalking omdat SIRP α de productie van natuurlijke antistoffen door B1 cellen blokkeert. Deze studies hebben geleid tot beter inzicht in de functie van het afweersysteem tijdens de ontwikkeling van aderverkalking. Vooral de bevindingen met betrekking tot SIRP α zouden wellicht kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van aderverkalking.

www.sanquin.nl/proefschriften