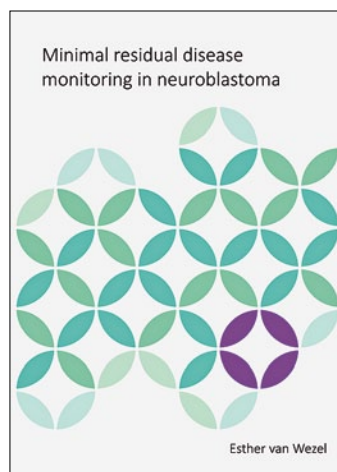


Esther van Wezel



Esther van Wezel

28 april 2016

Minimal residual disease monitoring in neuroblastoma

Promotor:

Prof. dr. C.E. van der Schoot

Co-promotores:

Dr. G.A. Tytgat

en prof. dr. H. Caron

Universiteit van Amsterdam

Het neuroblastoom is een tumor van het sympathische zenuwstelsel. Ongeveer 50% van de neuroblastoompatiënten presenteert zich met beenmerguitzaaiingen. Ondanks intensieve behandeling hebben hoog-risico neuroblastoompatiënten een slechte overlevingskans. Minimal residual disease (MRD) is de naam die wordt gegeven aan een kleine hoeveelheid tumorcellen die achterblijven in beenmerg of bloed tijdens therapie en die niet te detecteren zijn met standaardmethoden.

Esther van Wezel en collega's hebben gezocht naar nieuwere markers om deze achtergebleven cellen toch te kunnen vinden. DNA markers, mesenchymale RNA markers en circulerend

tumor DNA waren alle van toegevoegde waarde voor het opsporen van MRD. Tevens hebben de onderzoekers de klinische relevantie van MRD-monitoring onderzocht. In hoog-risico neuroblastoom patiënten zijn grote hoeveelheden uitzaaiingen in het beenmerg bij diagnose geassocieerd met een slechte overleving, en dit lijkt een belangrijkere factor dan het snel of laat tijdens therapie tumorvrij worden van het beenmerg. Als aan het einde van de lopende prospectieve studie inderdaad blijkt dat een hoge mate van beenmerginfiltratie bij diagnose geassocieerd zou zijn met een slechte overleving, kunnen bij diagnose patiënten worden geïdentificeerd die in aanmerking komen voor alternatieve therapieën.

Anne Wevers



Anne Wevers

17 mei 2016

Blood, sweat and fears: understanding and influencing blood donor behavior

Promotores:

Prof. dr. D.H.J. Wigboldus en

prof. dr. R.B. van Baaren

Co-promotores:

Dr. I.J.T. Veldhuizen

Universiteit van Nijmegen

Sanquin nodigt haar bloeddonors uit tot bloeddonatie door middel van een persoonlijke oproepkaart. Ongeveer vijftig procent van de donors geeft geen gehoor aan deze oproep. Uit onderzoek in dit proefschrift blijkt dat donoren 'geen tijd om te doneren' het vaakst noemen om geen gehoor te geven aan een oproep tot donatie. Resultaten uit een andere studie toonden aan dat donors die druk ervaren om bloed te geven, minder vaak komen opdagen. Met twee interventiestudies is onderzocht of het opkomstgedrag van bloeddonors kon worden beïnvloed. De eerste interventiestudie is uitgevoerd met als doel het verhogen van

de opkomst van nieuwe donors door middel van verschillende beïnvloedingstechnieken, zoals door het creëren van commitment en het stimuleren van het inplannen van een donatie. De resultaten suggereren dat het gebruik van een combinatie van technieken leidt tot een toename van opkomstgedrag met 11,5%, in vergelijking tot donors die niet aan deze technieken waren blootgesteld. Deze resultaten lijken veelbelovend, maar de precieze werking van de beïnvloedingstechnieken is nog onduidelijk. In de tweede interventiestudie werden verschillende herinneringsmethodes en verschillende boodschappen getoetst om opkomstgedrag te beïnvloeden van donors die al vaker hadden gedoneerd. Resultaten toonden aan dat herinneringsmethodes en herinneringsboodschappen geen significant effect hadden op opkomstgedrag van donors. Het wisselende succes van de interventiestudies laat zien dat vervolgonderzoek nodig is om donorgedrag beter te begrijpen en dat verder onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre dit gedrag te beïnvloeden is.

Welling Oei



Welling Oei

21 juni 2016

Modelling the risk of emerging infections for blood transfusion

Promotores:

Prof. dr. H.L. Zaaijer,

prof. dr. R. Coutinho en

prof. dr. M.E.E. Kretzschmar

Co-promotor:

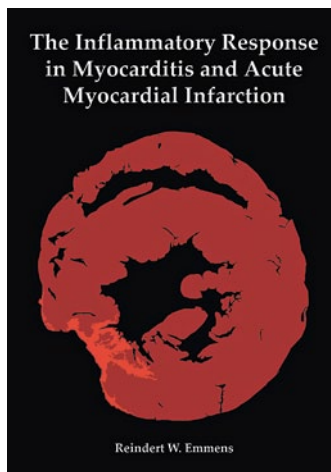
Dr. M.P. Janssen

Universiteit Utrecht

Mathematische modellen worden steeds vaker ingezet om beslissingen te ondersteunen. In de bloedtransfusie-veiligheid worden deze modellen echter specifiek gemaakt voor bepaalde ziekte-uitbraken. Daardoor zijn de bestaande modellen vaak van weinig nut voor toezichthouders van transfusie en de ambtenaren van volksgezondheid, die vragen om een snelle beoordeling van een nieuwe uitbraak. Daarom is een generiek model nodig dat op alle opkomende infectieziekten (OIZ) van toepassing is en dat kan worden gebruikt om specifiek voor bloedtransfusies de gevolgen van een lopende uitbraak te bepalen.

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en toepassing van modellen die de risico's van IOZ kwantificeert voor de veiligheid van het bloedproduct. Het eerste model maakt een rangschikking mogelijk van het gevaar voor de veiligheid van de transfusie die verschillende bloedoverdraagbare infecties veroorzaken. Het tweede model, de European Up Front Risk Assessment Tool (EU-FRAT), kwantificeert het risico op overdracht via bloedtransfusie van OIZ in twee verschillende scenario's: (1) transmissies via donors die zijn blootgesteld aan een lokale uitbraak, en (2) transmissies via donors die terugkeren van reizen naar een uitbraakgebied. Dit laatste model staat ook de evaluatie toe van mogelijke gezondheidsmaatregelen tijdens OIZ uitbraken. Welling Oei laat zien hoe algemeen toepasbaar het model is, door het toe te passen op een aantal uitbraken van OIZ met korte besmettelijkheid (knokkelkoorts, chikungunya) en veronderstelde lange besmettelijkheid (Q-koorts). Om te onderzoeken hoe goed het model presteert heeft Oei de modellschattingen vergeleken met gegevens van een onafhankelijke bron. Daarnaast bespreekt Oei ook hoe het model verder kan worden verbeterd om de besluitvorming omtrent transfusie-veiligheid te ondersteunen.

Reindert Emmens



Reindert Emmens

5 juli 2016

The inflammatory response in myocarditis and acute myocardial infarction

Promotores:

Prof. dr. S.M. van Ham en

prof. dr. J.W.M. Niessen

Co-promotores:

Dr. P.A.J. Krijnen en

dr. D. Wouters

Universiteit van Amsterdam

Na een acuut myocardi infarct (AMI) vindt er een ontstekingsreactie plaats in het hart. Dit is nodig om afgestorven hartspiercellen op te ruimen, maar zorgt tegelijkertijd ook voor extra schade aan het hart. Het complementsysteem speelt hierbij een belangrijke rol. Het complementsysteem bestaat uit een groep eiwitten die na activatie zorgen voor de dood van beschadigde hartspiercellen. Ook trekt geactiveerd complement ontstekingscellen aan in het infarctgebied. Farmacologische remming van het complementsysteem als therapeutische strategie voor AMI is veelvuldig onderzocht, in zowel proefdie-

ren als patiënten. Een van deze remmers is C1-esterase remmer, dat door Sanquin uit humaan plasma wordt geïsoleerd. Bij ratten wordt C1-remmer gewoonlijk intraveneus ingespoten in de staartvene, wat problemen kan opleveren bij herhaald injecteren, aangezien dit de staart beschadigt. Emmens en collega's hebben onderzocht of subcutaan (onderhuids) injecteren van C1-remmer een goed alternatief is voor ratten. Echter, de subcutaan ingespoten C1-remmer bereikte niet de systemische bloedcirculatie. C1-remmer is een lichaamseigen (endogeen) eiwit. Veel studies hebben het effect van ingespoten (exogeen) C1-remmer als therapie onderzocht, maar er is niets bekend over de rol van endogeen C1-remmer in de pathofysiologie van AMI. Emmens c.s. hebben aangetoond dat endogeen C1-remmer aanwezig is in het infarctgebied tegelijkertijd met geactiveerd complement, en dat C1-remmer door hartspiercellen zelf kan worden aangemaakt als reactie op ischemie. Ten slotte hebben deze onderzoekers in ratten aangetoond dat exogeen ingespoten C1-remmer niet alleen ontsteking in het infarctgebied zelf remt, maar ook ontsteking in de atria (boezems). Dit toont aan dat C1-remmer ook wellicht kan worden gebruikt om atriumfibrilleren (hartritimestoornis) te voorkomen bij AMI patiënten.

www.sanquin.nl/proefschriften