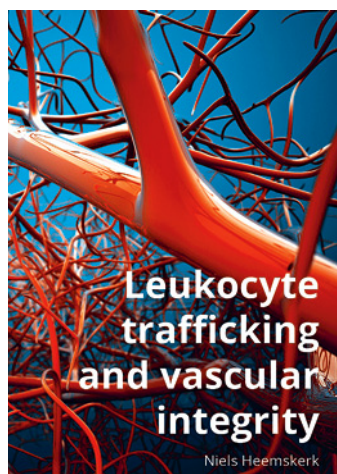


Niels Heemskerk



Niels Heemskerk

10 February 2017

Leukocyte trafficking and vascular integrity

Promotor:

Prof. dr. P.L. Hordijk

Co-promotor:

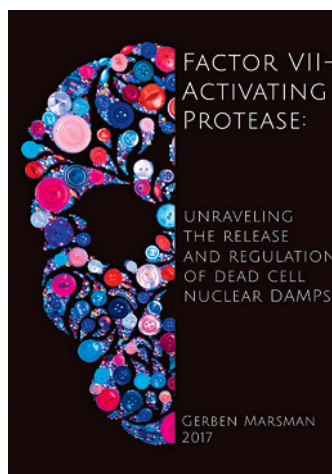
Dr. J.D. van Buul

University of Amsterdam

De binnenkant van een bloedvat is bedekt met endotheelcellen. Deze beschermende cellaag vormt de barrière tussen de bloedstroom en de onderliggende weefsels. Echter, verschillende stressfactoren die ontstaan tijdens langdurige ontstekingen of virale infecties kunnen een verstoring in de integriteit van onze vaten teweegbrengen, wat uiteindelijk schade aan onderliggende weefsels en organen kan veroorzaken. Dit proefschrift beschrijft verschillende mechanismen die ervoor zorgdragen dat de integriteit van onze bloedvaten gehandhaafd blijft. Dagelijks passeren miljoenen witte bloedcellen de wand van onze bloedvaten op zoek naar ongewenste indringers in de weefsels, zonder daarbij de

endotheelcellen te beschadigen. Een van de bevindingen in dit onderzoek (hoofdstuk 3) is dat de ruimtelijke distributie van het adhesiemolecuul ICAM-1 op het oppervlak van het endotheel de passage van de witte bloedcellen reguleert. Echter, het uittreden van witte bloedcellen uit de bloedbaan gaat gepaard zonder lekkage of schade aan de bloedvatwand. In hoofdstuk 4 is beschreven waarom bloedvaten niet lekken op het moment dat er een witte bloedcel doorheen beweegt. Het endotheel vormt namelijk een natuurlijke 'knelring' die als een elastiek de ruimte tussen de uittredende witte bloedcellen en de vaatwand afknelt, waarmee lekkage tijdens dit proces wordt voorkomen. De endotheelcellen zijn onderling verbonden door een aantal adhesiemoleculen. Dit zijn specifieke eiwitcomplexen die op commando even open kunnen gaan en ook weer kunnen 'dichttritsen'. In hoofdstuk 5 is beschreven dat de regulatie-eiwitten TRIO en Rac1 onderdeel uitmaken van zulke complexen. Deze eiwitten zijn betrokken bij het stabiliseren van pas gevormde instabiele adhesiecomplexen. Tot slot, in hoofdstuk 6, is onderzoek gedaan naar andere regulatie-eiwitten die mogelijk bijdragen aan het herstel van endotheeladhesie nadat deze is verbroken. Samenvattend concluderen Heemskerk en medewerkers dat het endotheel, de binnenste laag cellen van de bloedvatwand, een zeer belangrijke actieve bijdrage levert aan het waarborgen van de integriteit van onze bloedvaten ten tijde van ontstekingen.

Gerben Marsman



Gerben Marsman

12 februari 2017

Factor VII-activating protease: Unraveling the release and regulation of dead cell nuclear DAMPs

Promotores:

Prof. dr. S.S. Zeerleder

en prof. dr. S.M. van Ham

Co-promotor:

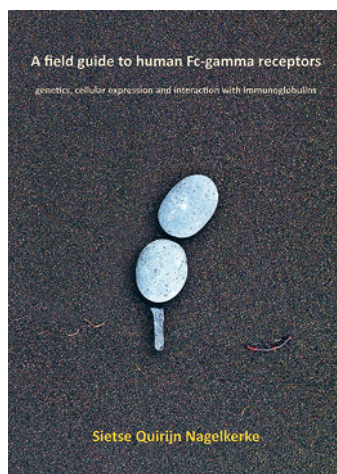
Dr. B.M. Luken

Universiteit van Amsterdam

Dode cellen vormen tijdens ontstekingsreacties een belangrijke bron van pro-inflammatoire *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Belangrijke DAMPs zijn histonen en dubbelstrengs DNA, die samen chromatine vormen. Factor VII-activerend protease (FSAP) raakt bij blootstelling aan dode cellen geactiveerd in serum, en de resulterende proteolytische activiteit van FSAP leidt tot het vrijkomen van chromatine uit laat-apoptotische cellen. In dit proefschrift is de rol van FSAP in het vrijmaken van chromatine uit dode cellen en in de regulatie van de expressie van extracellulaire DAMPs bestudeerd. Hierbij is gevonden dat

FSAP niet alleen chromatine uit laat-apoptotische cellen vrijmaakt, maar samen met DNase I ook uit necrotische cellen. FSAP-gemedieerde vrijmaking van chromatine uit laat-apoptotische cellen bleek geremd te zijn in serum van een subgroep van patiënten met systemische lupus erythematosus. Dode cellen induceren de activatie van FSAP, en gebleken is dat histonen en RNA in dode cellen waarschijnlijk de verantwoordelijke structuren zijn voor deze activatie. DNA-vrije histonen zijn cytotoxisch, maar bleken te worden afgebroken door geactiveerd FSAP. Histonen als onderdeel van een nucleosoom waren niet cytotoxisch en induceerden geen FSAP activatie. Alleen nucleosomen en niet-DNA-vrije histonen bleken aanwezig te zijn in serum van septische bavianen en van patiënten met meningokokkenziekte. Niet alleen histonen, maar ook de DAMP high-mobility group box 1 proteïne (HMGB1) werd afgebroken door geactiveerd FSAP, al induceerde HMGB1 geen activatie van FSAP. Vermoed wordt dat FSAP een belangrijke rol speelt in het vrijmaken van chromatine uit onopgeruimde dode cellen en in de afbraak van histonen en HMGB1. Deze functies suggereren een substantiële rol voor FSAP in de regulatie van DAMP-gemedieerde ontsteking tijdens excessieve celdood.

Sietse Nagelkerke



Sietse Nagelkerke

12 april 2017

A field guide to human Fc-gamma receptors. Genetics, cellular expression and interaction with immunoglobulins

Promotor:

Prof. dr. T.W. Kuijpers

Co-promotor:

Dr. T.K. van den Berg

Universiteit van Amsterdam

Bij auto-immuunziekten tast het afweersysteem het eigen lichaam aan. Antistoffen (immunoglobulines) spelen een belangrijke rol in het ontstaan van veel auto-immuunziekten. Deze auto-antistoffen zijn vaak van de immunoglobuline G (IgG)-klasse en veroorzaken schade op verschillende manieren. Meestal verloopt dit proces via receptoren voor IgG op afweercellen, de Fc-gammareceptoren (Fc γ Rs). Dit zijn receptoren die de antistoffen binden en de afweercel ertoe aanzetten om de cel af te breken waaraan de antistoffen zijn gebonden. Auto-antistoffen tegen iemands eigen bloedcellen kunnen zo bijvoorbeeld leiden tot afbraak

van deze cellen via Fc γ Rs op macrofagen in de milt. Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar Fc γ Rs en de (patho)fysiologie van IgG-Fc γ R interacties bij de mens. Nagelkerke en medewerkers hebben de complexe genetica van de verschillende FCGR-genen nauwgezet bestudeerd, waarbij nieuwe genetische varianten zijn ontdekt, en een sterke mate van linkage disequilibrium en etnische variatie aangetoond is. Deze bevindingen zijn cruciaal voor genetische associatiestudies, en deze kennis is gebruikt om een associatie tussen FCGR variatie en verschillende ziekten te laten zien (o.a. systemische lupus erythematosus en de ziekte van Kawasaki). Ook is de expressie van Fc γ Rs op afweercellen onderzocht in relatie tot genetische variatie, in het bijzonder de Fc γ R-expressie op miltmacrofagen bij de mens, waar weinig over bekend was. Tot slot is nog het onvolledig begrepen werkingsmechanisme van intraveneuze immunoglobulines (IVIg) onderzocht, zodat deze therapie eventueel kan worden verbeterd. IVIg wordt gebruikt voor behandeling voor verschillende auto-immuunziekten. IVIg bestaat uit een grote hoeveelheid normale IgG-moleculen, waarvan gebleken is dat sialylering van de suikergroepen in IVIg niet relevant is, maar waarvan de mate van binding van de IgG's aan Fc γ Rs van groot belang lijkt te zijn voor het effect van IVIg.

Fabian Verbij



Fabian Verbij

19 april 2017

Immune recognition of ADAMTS13 in acquired TTP

Promotor: Prof. dr. J.J. Voorberg

Co-promotores: Dr. R. Fijnheer

en dr. J.A. ten Brinke

Universiteit van Amsterdam

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) wordt veroorzaakt door een aangeboren of verworven deficiëntie van ADAMTS13, een protease dat lange von-Willebrandfactor (VWF) polymeren knipt. Bij afwezigheid van ADAMTS13 vindt spontane binding van bloedplaatjes aan VWF plaats, en dit resulteert in de vorming van bloedplaatjes-rijke stolsels in de kleine bloedvaten. Dit leidt weer tot een tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie) en beschadiging van circulerende rode bloedcellen (hemolytische anemie).

Bij patiënten met verworven TTP worden circulerende antistoffen aangetroffen die gericht zijn tegen ADAMTS13. Tot op heden is er nog geen duidelijke oorzaak aan te wijzen voor het

ontstaan van verworven TTP. Fabian Verbij en medewerkers zijn er in geslaagd om in patiënten met verworven TTP voor het eerst CD4+ T lymfocyten te identificeren die geactiveerd kunnen worden door ADAMTS13 en van ADAMTS13 afgeleide peptiden. Daarnaast beschrijft Verbij dat de scavenger receptor CD163 betrokken is bij de opname van ADAMTS13 door macrofagen. Hieruit leiden de onderzoekers af dat CD163 waarschijnlijk een belangrijke rol speelt bij de klaring van ADAMTS13. Als laatste hebben zij met behulp van massaspectrometrie de samenstelling bestudeerd van de suikermoleculen op ADAMTS13. Deze analyse toonde een heterogene samenstelling van deze suikermoleculen aan. De uitgevoerde studies dragen bij aan een beter begrip over de mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van verworven TTP.

www.sanquin.nl/proefschriften