

Wetenschappelijk jaarverslag

In het verslagjaar rondden de wetenschappers drie projecten af. Acht projecten werden nog uitgevoerd en één project (die in 2009 door het bestuur met een subsidie werd beloofd) was nog niet aangevangen. Van dit laatste project is dan ook nog geen verslag opgenomen ('New insights into the potential role of α 2-antiplasmin in arterial and venous thrombosis' van dr. D.C. Rijken).

In onderstaande eind- en voortgangsverslagen hebben de wetenschappers het resultaat of de voortgang van de gesubsidieerde projecten weergegeven.

Afgeronde projecten

Projectnummer: 2008-1

Titel project:	Neutrophil Protease-activated receptor-4 in disseminated intravascular coagulation
Onderwerp:	Het verband tussen bloedstolling en ontstekingsreacties
Projectleider:	dr. C.A. Spek
Instelling:	Academisch Medisch Centrum (AMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Lang is gedacht dat de eiwitten die betrokken zijn bij de stolling van het bloed niet meer doen dan alleen dat: het laten stollen van het bloed. Sinds kort is echter bekend dat sommige stollingseiwitten er nog een baantje naast hebben. Zoals trombine, een eiwit dat een centrale rol speelt bij het stollen van bloed. Dit eiwit blijkt tevens betrokken te zijn bij de menselijke afweer, om precies te zijn bij het op gang komen van ontstekingsreacties in het lichaam. Die waarneming is meer dan zo maar een interessant wetenschappelijk weetje. Het is namelijk al langer bekend dat het bloed van mensen die kampen met een (door bacteriën veroorzaakte) ontsteking in het lichaam, een verhoogde en soms levensbedreigende neiging tot stollen vertoont. Over de manier waarop ontstekingsreacties kunnen leiden tot een verhoogde bloedstolling is nog amper iets bekend. Met als gevolg dat er ook amper effectieve behandelingen bestaan om de verhoogde bloedstolling bij ontstekingsreacties een halt

toe te roepen. Doel van dit project is beter te begrijpen hoe stolling en ontsteking elkaar beïnvloeden. Op grond van die kennis is het mogelijk een verhoogde bloedstolling tijdens ontstekingen te voorkomen met als resultaat dat ook de ontsteking minder ernstig verloopt.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

In eerder onderzoek was al duidelijk geworden dat trombine bindt aan bepaalde eiwitten, zogeheten PAR's, op het oppervlak van allerlei lichaamscellen. De binding van trombine aan PAR's - wat staat voor protease geactiveerde receptoren - op ontstekingscellen zet de ontstekingscellen aan tot meer activiteit. Anderzijds vertonen proefdieren (muizen) een minder hevige ontstekingsreactie als hen een middel wordt toegediend dat voorkomt dat PAR-4, een van de vier typen PAR's, actief wordt. Het toedienen van het middel voorkomt onder andere dat bepaalde ontstekingscellen (neutrofiele cellen) zich naar de plek des onheils verplaatsen. Op grond hiervan is PAR-4 uitgeroepen tot een – in theorie – belangrijke hoofdrolspeler bij het op gang komen van ontstekingsreacties en een mogelijke schakel tussen de bloedstolling en ontstekingsreacties.

Nader onderzoek in dit project naar de rol van PAR-4 bij het op gang komen van ontstekingsreacties maakt echter duidelijk dat het toch niet zo eenvoudig is. Toen de onderzoekers muizen creëerden zonder PAR-4, waren deze muizen niet – zoals werd verwacht – minder vatbaar voor ontstekingsreacties. Ook het daarbovenop blokkeren van de werking van PAR-1, een aan PAR-4 verwant eiwit, verminderde de gevoeligheid van de muizen voor ontstekingen niet. Op grond hiervan concluderen de onderzoekers dat het PAR-4-remmende middel – net als trombine – een dubbelrol moet spelen. Het remt weliswaar de activiteit van PAR-4 maar dat heeft geen effect op de ernst van de ontsteking. De ontstekingsremmende werking van de PAR-4-remmer moet dus berusten op een tweede rol van het middel. Verder onderzoek moet uitwijzen hoe



die rol er precies uitziet, met andere woorden op welke eiwitten de PAR-4-remmer nog meer van invloed is. Ondanks een groot aantal experimenten zijn we (nog) niet in staat gebleken de andere eiwitten te identificeren.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Eiwitten die van belang zijn bij het proces van bloedstolling blijken ook invloed te kunnen uitoefenen op ontstekingsprocessen in het lichaam die veroorzaakt worden door bacteriën. Aangezien deze ontstekingen op hun beurt weer de bloedstolling kunnen beïnvloeden, is het belangrijk te weten hoe deze processen met elkaar zijn verbonden. Anders dan bij aanvang van het project gedacht, speelt activering van het eiwit PAR-4 geen centrale rol hierbij, evenmin als de activering van het verwante eiwit PAR-1.

Literatuurpublicaties

Geen.

Projectnummer: 2008-2

Titel project: Werkingsmechanismen van geactiveerd proteïne C in een hartinfarctmodel in de muis

Onderwerp: Schade aan het hart na een hartinfarct verminderen met proteïne C

Projectleiders: dr. G. Nicolaes en prof. dr. H. ten Cate

Instelling: Maastricht University Medical Center (MUMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Het eiwit proteïne C speelt een belangrijke rol bij het remmen van de stollingreactie van het bloed. Zodra het proteïne C door de stollingsfactor trombine wordt geactiveerd, bindt het aan een tweetal andere stollingsfactoren. Hierdoor kunnen deze minder goed werken en wordt de stollingreactie afgeremd. Behalve bij de stolling van het bloed is proteïne C ook betrokken bij het in toom houden van afweercellen. Hierdoor heeft geactiveerd proteïne C een ontstekingsonderdrukkende werking. Die ontstekingsonderdrukkende werking kan een belangrijke rol spelen bij het beperken van de weefselschade aan het hart die ontstaat na een hartinfarct. Zodra na een hartinfarct de doorbloeding van de hartspier weer op gang komt (bijvoorbeeld doordat de voor het infarct verantwoordelijke verstopping van de kransslagader via dotteren is verholpen) ontstaat een ontstekingsreactie in het hartweefsel dat enige tijd zonder zuurstof zat. Deze ontsteking leidt op die plaats tot het afsterven van hartspierweefsel waardoor de pompfunctie van het totale hart afneemt.

Studies bij proefdieren hebben aangetoond dat het toedienen van geactiveerd proteïne C de ontstekingsreactie en het afsterven van hartspierweefsel na het opnieuw op gang komen van de doorbloeding van de hartspier kan verminderen.

Doel van dit project is na te gaan hoe geactiveerd proteïne C hartspierweefsel beschermt tegen ontsteking en celdood en welke delen van proteïne C voor deze werking



verantwoordelijk zijn. Dit laatste is van belang om varianten van proteïne C te kunnen maken die wel de ontsteking en celdood in hartspierweefsel remmen, maar niet de stolling van het bloed beïnvloeden.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

Om het bovenstaande onderzoek uit te kunnen voeren zijn allereerst zowel 'gewoon' geactiveerd proteïne C als twee varianten (mutanten) van het eiwit in zodanige hoeveelheden gemaakt dat de benodigde experimenten kunnen worden uitgevoerd. Van de twee mutanten van geactiveerd proteïne C is de ene uitsluitend in staat de stolling van het bloed te beïnvloeden en vertoont de andere uitsluitend een celbeschermende werking. Uit proeven met muizen blijkt dat zowel de mutant die alleen de bloedstolling beïnvloedt als niet-geactiveerd proteïne C de grootte van het hartinfarct kunnen beperken. Dit suggereert dat ook de antistollingswerking van proteïne C een rol speelt bij het beperken van de schade aan het hart na een hartinfarct. Verder onderzoek met behulp van hartcellen in een kweek-schaaltje zal meer inzicht moeten geven in de manier waarop de celbeschermende werking van proteïne C en de mutanten precies tot stand komt.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Hartinfarcten leiden als gevolg van de verbeterde mogelijkheden tot acute behandeling (dotteren, stolseloplossende medicijnen) tegenwoordig tot minder (directe) doden. De schade die aan de hartspier ontstaat als gevolg van het hartinfarct leidt echter op de lange termijn tot hartfalen en uiteindelijk overlijden. De antistollingsfactor geactiveerd proteïne C en mutanten daarvan lijken de schade aan het hart na een hartinfarct te kunnen verminderen. Met name mutanten die wel het hartspierweefsel kunnen beschermen maar niet de stolling van het bloed beïnvloeden, zouden een welkome aanvulling zijn in de behandeling van het hartinfarct.

Literatuurpublicaties

STBG Loubele, H ten Cate, HMH Spronk. Anticoagulant therapy in critical organ ischemia/ reperfusion injury. *Thromb Haemost.* 2010 Apr 29;104(1)

Nicolaes, G.A.F., Bock, P.E., Segers, K., Wildhagen, K.C.A.A., Dahlback, B., Rosing, J. Inhibition of thrombin formation by active site mutated (S360A) activated protein C. *J. Biol Chem* 2010 Jul 23;285(30):22890-900



Projectnummer: 2009-2

Titel project:	The role of blood coagulation in acute lung injury
Onderwerp:	De wisselwerking tussen bloedstolling en ontstekingsreacties in de long
Projectleider:	dr. C. van 't Veer
Instelling	Academisch Medisch Centrum (AMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Bloedstolling en ontstekingsreacties in het lichaam kunnen elkaar wederzijds beïnvloeden. Zo kunnen ontstekingsreacties, bijvoorbeeld een longontsteking, de stollingsneiging van het bloed verhogen. Andersom kunnen eiwitten en andere factoren die van belang zijn bij de stolling van het bloed ontstekingsreacties in gang zetten of verhevigen. In de longen kan deze wisselwerking tussen ontsteking en bloedstolling leiden tot acuut longfalen, een toestand waarbij de longen zo slecht werken dat beademing noodzakelijk is. Doel van dit project is na te gaan hoe bloedstolling in de longen bijdraagt aan ontsteking in de longen.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

Om de onderzoeksvraag te beantwoorden werken de onderzoekers met muizen. Zij laten bloedplasma in de longen van muizen stollen en gaan zes uur later na welke gevolgen dit heeft voor het ontstaan van ontstekingsreacties in de longen en voor de bloedstolling in de longen. Proeven bij gezonde muizen laten zien dat het stollen van een aanzienlijke hoeveelheid plasma niet leidt tot het op gang komen van een ontstekingsreactie in de longen. Het in de longen gestolde plasma wordt in de uren na het aanbrengeen weer afgebroken.

Vervolgens hebben de onderzoekers plasma laten stollen in de longen van muizen die ziek waren gemaakt met de bacterie *Streptococcus pneumoniae*, een belangrijke veroorzaker van longontstekingen en bloedvergiftiging.

Bij deze muizen blijkt de aanwezigheid van het afwijkende stollingseiwit factor V Leiden de muizen te beschermen tegen overlijden als gevolg van de infectie.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Het onderzoek moet meer inzicht geven in de manier waarop bloedstolling en ontstekingsreacties in het lichaam elkaar beïnvloeden. De kennis die dit oplevert kan worden gebruikt voor nieuwe vormen van behandeling, zowel ten aanzien van bloedstolling als ten aanzien van ontstekingsreacties.

Literatuurpublicaties

Schouten M, van 't Veer C, Roelofs JJ, Levi M, van der Poll T. Impact of the factor V Leiden mutation on the outcome of pneumococcal pneumonia: a controlled laboratory study. *Crit Care*. 2010;14:R145.



Lopende projecten

Projectnummer: 2008-3

Projectnummer:	2008-3
Titel project:	Vorming en verankering van Von Willebrand Factor-strengen op het oppervlak van endotheelcellen
Onderwerp:	De vorming van een vangnet voor bloedplaatjes
Projectleider:	dr. J. Voorberg
Instelling:	Stichting Sanquin

Vraagstelling van het onderzoek

Als een bloedvat beschadigd raakt, stroomt het bloed eruit. Om het bloedverlies zo klein mogelijk te houden, is het belangrijk dat het ontstane gat in de wand van het bloedvat zo snel mogelijk wordt gedicht. Hierbij vormt zich om te beginnen een netwerk van kleverige draden over het gat. Dit vangnet slijbt vervolgens dicht met bloedplaatjes uit het langsstromende bloed doordat de bloedplaatjes vastplakken aan de kleverige draden. Verantwoordelijk voor de vorming van deze draden zijn de cellen die de binnenkant van de bloedvaten bekleden, de zogeheten endotheelcellen. Zodra er schade aan de bloedvatwand ontstaat lozen de endotheelcellen het in de cellen opgeslagen eiwit 'Von Willebrand Factor' buiten de cel. De vrijgekomen Von Willebrand Factor-eiwitten klitten meteen als spaghetti aan elkaar waardoor er een netwerk van lange, kleverige draden ontstaat. Het is van groot belang dat het vrijkomen van Von Willebrand Factor-eiwitten en de vorming van het kleverige netwerk hieruit op de juiste manier gebeurt. Verloopt het proces te gemakkelijk, dan ontstaan er zomaar klonters van bloedplaatjes in het bloed die met name in kleine bloedvaten de bloedstroom kunnen blokkeren (trombose). Verloopt het proces te moeizaam, dan ontstaat er bij iedere verwonding veel bloedverlies.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

Nadat zij zich in het eerste verslagjaar hebben gericht op het bestuderen van de reservoirs waarin de Von Willebrand Factor-eiwitten in de endotheelcellen worden opgeslagen, bestudeerden de onderzoekers in het tweede verslagjaar

de manier waarop de vorming van de kleverige draden tot stand komt zodra de Von Willebrand Factor-eiwitten uit de endotheelcellen vrijkomen. Om de vorming van de lange, kleverige strengen zichtbaar te maken, koppelden de onderzoekers de eiwitten aan lichtgevend bolletjes. En om na te gaan welke delen van het Von Willebrand Factor-eiwit verantwoordelijk zijn voor het aan elkaar klitten van de eiwitten tot een lange streng, hebben zij verschillende varianten van het eiwit gemaakt. Hierbij lieten zij telkens een ander stukje uit het eiwit weg. Al met al concluderen zij uit deze proeven dat er verschillende gedeelten van het Von Willebrand Factor-eiwit betrokken zijn bij het aan elkaar klitten van de eiwitten tot een lange, kleverige streng.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Het is belangrijk dat de vorming van de kleverige strengen uit Von Willebrand Factor-eiwitten correct verloopt. Verloopt het proces niet snel en efficiënt genoeg, dan treedt er bij een verwonding onnodig veel bloedverlies op. Er zijn echter ook ziektebeelden waarbij het proces te snel en heftig verloopt. Dat leidt tot onnodige vorming van bloedklonters. Deze kunnen de doorstroming van het bloed in de kleine bloedvaten blokkeren (trombose). Meer kennis van de details van de vorming van kleverige strengen uit vrijgekomen Von Willebrand Factor-eiwitten kan leiden tot een betere behandeling bij of een betere preventie van trombose.

Literatuurpublicaties

Dragt B, Gijzen KA, de Laat HB and Voorberg J. (2010) Hämostasieologie 30: A65 (meeting abstract) Flow-induced changes in the distribution of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. (Awarded with poster prize).

Dragt B, Dienava I, de Laat HB and Voorberg J. (2011) BIC-meeting, Bari. Multiple domains mediate lateral incorporation of VWF into ULVWF strings on the surface of endothelial cells.

Pos W, Sorvillo N, Luken BM, Kremer Hovinga JA and Voorberg J. (2011) Humoral response to ADAMTS13 in acquired TTP. Journal of Thrombosis and Haemostasis, in press.



Projectnummer: 2009-4

Titel project:	Effectiever antistollen door de remming van de intrinsieke route van de bloedstolling
Onderwerp:	Op zoek naar betere antistolling-medicijnen
Projectleider:	prof. dr. J.C.M. Meijers
Instelling:	Academisch Medisch Centrum (AMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Medicijnen die de stollingsneiging van het bloed verminderen (ook wel antistollingsmiddelen of anticoagulantia genoemd) worden wereldwijd gebruikt door miljoenen mensen die een verhoogde kans lopen op de spontane vorming van stolsels in de bloedvaten (trombose).

Deze medicijnen werken over het algemeen goed, mits ze in de juiste dosering worden gebruikt. Het probleem daarbij is dat het doseren van deze medicijnen erg nauw luistert. Een beetje te veel medicijn leidt al tot een verhoogde kans op spontane bloedingen, terwijl bij een beetje te weinig medicijn de kans op trombose snel toeneemt. Vandaar dat gezocht wordt naar medicijnen waarbij de dosering minder nauw luistert.

De stolling van het bloed komt tot stand door een geraffineerd samenspel van tal van eiwitten en andere stoffen in het bloed. Velen hiervan vormen – in theorie – een doelwit om de snelheid van de stolling te beïnvloeden. Er zijn aanwijzingen dat het remmen van de activiteit van factor XI het risico op bloedingen vermindert zonder dat de stolling hieronder te lijden heeft. Er zijn nog niet eerder medicijnen ontwikkeld die dit stollingseiwit als ‘doelwit’ hebben.

Dit project onderzoekt hoe de activiteit van het stollingseiwit factor XI op een zo effectief en veilig mogelijke manier is te beïnvloeden.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

Om een antwoord te krijgen op de onderzoeksvraag hebben de onderzoekers om te beginnen allerlei verschillende stukken van stollingsfactor XI (en combinaties van die stukken) in het laboratorium nagemaakt. In het verdere

verloop van het onderzoek zullen zij deze stukken eiwit nader in kaart brengen. Dat moet inzicht opleveren over welk stukje van het eiwit verantwoordelijk is voor de activiteit van de hele factor XI-eiwit. Die kennis is nodig om gerichte moleculen te ontwerpen die de activiteit van factor XI kunnen remmen.

In het verslagjaar zijn ook antistoffen gemaakt tegen factor XI en tegen factor IX (een ander stollingseiwit). Deze antistoffen zijn in staat de stolling te remmen. Nader onderzoek moet uitwijzen in hoeverre deze antistoffen bruikbaar zijn als medicijn.

Om in het vervolg van het project kandidaatmedicijnen te kunnen onderzoeken bij proefdieren heeft de op dit project aangestelde promovendus in het verslagjaar een cursus proefdierkunde gevolgd. Ook zijn de eerste voorbereidingen getroffen voor het werken met proefdieren.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Dit onderzoek kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe antistollingsmedicijnen die veiliger en daardoor effectiever zijn dan de reeds bestaande antistollingsmedicijnen.

Literatuurpublicaties

Geen



Projectnummer: 2009-3

Titel project: Modulation of coagulation by glycoprotein
Ib α – a study using nanodisc technology

Onderwerp: Het eiwit glycoproteïne Ib α als doelwit
voor antistolling

Projectleider: prof. dr. J.A. Lisman

Instelling: Universitair Medisch Centrum Groningen
(UMCG)

Vraagstelling van het onderzoek

Als een bloedvat beschadigd raakt, ontstaat op de plaats van de beschadiging een bloedstolsel dat het gat in de bloedvatwand dicht. Dit bloedstolsel bestaat uit het eiwit fibrine en bloedplaatjes, een bepaald type cellen in het bloed. De bloedplaatjes dienen onder andere als 'ondergrond' waarop tal van stollingsfactoren vanuit een inactieve vorm worden omgezet in een actieve vorm. Doordat het oppervlak van de bloedplaatjes negatieve elektrische lading bevat, kunnen de stollingsfactoren goed hechten aan de bloedplaatjes (ongeveer zoals pluisjes blijven vastplakken op een statisch geladen trui). Toch is waarschijnlijk niet alleen de negatieve elektrische lading van de bloedplaatjes verantwoordelijk voor het vastplakken van de stollingsfactoren op het oppervlak van de plaatjes. Dit project onderzoekt wat de bijdrage is van het eiwit glycoproteïne Ib α , een eiwit op het oppervlak van de bloedplaatjes, bij het omzetten van stollingsfactoren vanuit een inactieve naar een actieve vorm.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

Om de rol van glycoproteïne Ib α in het stollingsproces goed te kunnen bestuderen, is het nodig de effecten van glycoproteïne Ib α op de stolling te kunnen onderscheiden van die van andere eiwitten op het oppervlak van de bloedplaatjes. Om dit te bereiken hebben de onderzoekers 'kunstmatige' bloedplaatjes gemaakt in de vorm van vetbolletjes met een negatieve elektrische lading. Aan die vetbolletjes kunnen zij naar believen een hoeveelheid glycoproteïne Ib α toevoegen. Een vergelijking van het verloop van de bloedstolling in aanwezigheid van vetbolletjes met en vetbolletjes zonder glycoproteïne Ib α maakt duidelijk hoe belangrijk de aanwezigheid van dit eiwit is voor de stolling.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

De studie laat zien dat de negatieve lading op het oppervlak van bloedplaatjes (en vetbolletjes) een eerste vereiste is voor het tot stand komen van de bloedstolling. De aanwezigheid van glycoproteïne Ib α verandert vervolgens het tempo van de omzetting van specifieke bloedstollingsfactoren vanuit een inactieve naar een actieve vorm. Dit betekent dat glycoproteïne Ib α een mogelijk doelwit kan zijn van nieuwe medicijnen om de bloedstolling te beïnvloeden. Middelen die de werking van glycoproteïne Ib α kunnen tegengaan, vertragen de bloedstolling en zijn dus – in theorie – te gebruiken als antistollingsmedicijnen.

Literatuurpublicaties

Geen



Projectnummer: 2010-5

Titel project:	Age-adjusted D-dimer cut-off levels to rule out pulmonary embolism: a prospective outcome study
Onderwerp:	Verbetering van de diagnostiek van longembolie bij ouderen
Projectleider:	dr. P.W. Kamphuisen
Instelling:	Academisch Medisch Centrum (AMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Ieder jaar ontstaat bij ongeveer 50.000 mensen in Nederland longembolie. Hierbij sluit een bloedstolsel een slagader in de longen af. Dit veroorzaakt pijn op de borst en kortademigheid. Longembolie kan in ernstige gevallen zelfs de dood tot gevolg hebben.

De behandeling bestaat uit een (langdurige) behandeling met stolseloplossende medicijnen. Aangezien deze behandeling risico's met zich meebrengt (verhoogde kans op bloedingen) is het nodig dat met zekerheid kan worden vastgesteld dat er sprake is van longembolie.

Dit gebeurt momenteel aan de hand van de aanwezigheid van risicofactoren bij de patiënt en de aanwezigheid van zogeheten D-dimeren in het bloed. D-dimeren zijn afbraakproducten van fibrine, een belangrijk eiwit in gestold bloed. Ligt de hoeveelheid gemeten D-dimeren beneden een bepaalde waarde (500 microgram per liter) en zijn er geen risicofactoren bij de patiënt aanwezig, dan is dit reden om ervan uit te gaan dat er geen sprake is van longembolie.

De klachten zijn dan met grote waarschijnlijkheid het gevolg van een andere aandoening. Kan longembolie niet worden uitgesloten op grond van de risicofactoren en de D-dimeermeting, dan volgt nader onderzoek.

Bij gezonde ouderen is de D-dimeerwaarde vaak verhoogd, ook als er geen sprake is van longembolie. In de praktijk betekent dit dat bij het hanteren van de normale drempelwaarde voor D-dimeer (500 microgram per liter) 90% van de ouderen met verdenking op longembolie moet worden doorgestuurd voor nader onderzoek. Terwijl achteraf maar 20% daadwerkelijk longembolie blijkt te hebben.

Doel van dit onderzoek is na te gaan of bij het doorverwijzen van ouderen met verdenking op longembolie niet beter een andere, leeftijdsafhankelijke drempelwaarde voor D-dimeer kan worden gehanteerd. Uit eerder onderzoek blijkt het hanteren van een drempelwaarde op basis van 10 x de leeftijd (voor een 60-jarige dus 600 microgram per liter) veel meer patiënten terecht niet werden doorgestuurd voor nader onderzoek.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

In dit project wordt het effect van het hanteren van een leeftijdsafhankelijke drempelwaarde voor D-dimeer onderzocht bij 2400 patiënten in 11 ziekenhuizen (6 Nederlandse, 2 Belgische, 2 Franse en 1 Zwitsers). Het onderzoek is gestart in augustus 2010 en er zijn in het verslagjaar al ruim 500 patiënten opgenomen in het onderzoek.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Als het hanteren van de leeftijdsafhankelijke drempelwaarde voor D-dimeer veilig en betrouwbaar is (geen patiënten ten onrechte niet doorverwezen voor verder onderzoek) kan de diagnostiek van longembolie bij ouderen veel efficiënter verlopen. Als er minder patiënten onterecht worden doorverwezen kan dit de patiënten het ongemak van het aanvullende onderzoek besparen. Bovendien spaart dit kosten uit.

Literatuurpublicaties

Geen



Projectnummer: 2010-4

Titel project: A new perspective on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage – the role of cerebral microthrombosis

Onderwerp: Een herseninfarct na een hersenbloeding

Projectleider: prof. dr. J.C.M. Meijers

Instelling: Academisch Medisch Centrum (AMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Ieder jaar krijgen in Nederland ruim 1000 mensen een subarachnoïdale bloeding (SAB). Dit is een hersenbloeding die optreedt als een hersenslagader openbarst, meestal als gevolg van een zwakke, uitpuilende plek (aneurysma) in de hersenslagader. Bij mensen die de hersenbloeding hebben overleefd, bestaat een grote kans dat (een deel van) hun hersenen in de weken erna te kampen krijgt met zuurstofgebrek. De oorzaak van het ontstaan van deze zogeheten cerebrale ischemie of herseninfarct is onbekend. Mogelijk speelt het ontstaan van kleine bloedstolsels (microtrombose) in de bloedvaten van de hersenen hierbij een rol.

Het doel van dit project is de rol van microtrombose bij het ontstaan van cerebrale ischemie na een SAB nader te bestuderen met behulp van proefdieren (muizen). Hierbij zal onder andere worden gekeken wat de bijdrage hieraan is van stollingsfactoren, ontstekingsfactoren en van de cellen aan de binnenkant van de bloedvaten (endothelcellen).

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

Het project is gestart in oktober 2010. In de resterende maanden van het verslagjaar heeft de onderzoeker met succes de cursus proefdierkunde gevolgd. Daarnaast zijn de noodzakelijke voorbereidingen gemaakt voor het werken met de proefdieren en is de benodigde apparatuur aangeschaft.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Als er meer bekend is over de manier waarop microtrom-

bose ontstaan na een SAB en in hoeverre microtrombose een rol speelt bij het ontstaan van cerebrale ischemie na een SAB, kan die kennis mogelijk leiden tot het ontwikkelen van behandelingen die kunnen voorkomen dat mensen na het overleven van de SAB een herseninfarct krijgen.

Literatuurpublicaties

Geen

Projectnummer: 2010-3

Titel project: Role of SNARE protein genes in the regulation of von Willebrand Factor concentration and the pathogenesis of arterial thrombosis

Onderwerp: Genen die een rol spelen bij de concentratie van Von Willebrand factor

Projectleider: prof. dr. F.W.G. Leebeek

Instelling: Erasmus MC

Vraagstelling van het onderzoek

Von Willebrand Factor (VWF) is een eiwit in het bloed dat een belangrijke rol speelt bij de stolling van het bloed. Bij mensen met een tekort aan (goed werkend) VWF stolt het bloed niet goed. Hierdoor lopen zij kans op spontane bloedingen en veel bloedverlies bij een relatief kleine verwonding. Bij mensen met te veel of te sterk werkend VWF stolt het bloed te gemakkelijk. Dit kan leiden tot een hogere kans op het ontstaan van bloedstolsels. Deze kunnen een bloedvat afsluiten waardoor een hart- of herseninfarct kan ontstaan.

Recent zijn twee genen ontdekt die mogelijk een rol spelen bij de aanmaak en activiteit van VWF. Doel van dit project is hier meer duidelijkheid over te krijgen.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

De onderzoekers hebben de variatie in de bewuste genen – respectievelijk STXBP5 en STX2 geheten – onderzocht bij gezonde mensen en bij mensen die een hart- of herseninfarct hebben gehad. Hierbij werd duidelijk dat de twee genen bij mensen die een hart- of herseninfarct hebben gehad betrokken zijn bij zowel de aanmaak als de



activiteit van VWF. De twee genen zijn ook gekoppeld aan de kans een hart- of herseninfarct te krijgen.

Momenteel gaan de onderzoekers na of er ook een verband gevonden kan worden tussen variaties in deze twee genen en het risico op Von Willebrand-ziekte. Bij deze aandoening is er juist sprake van een tekort aan VWF. Daarnaast onderzoeken zij bij gezonde vrijwilligers of lichamelijke inspanning van invloed is op de afgifte van VWF en de variatie in STXBP5- en STX2-genen.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Aangezien een verhoogde hoeveelheid en/of activiteit van VWF leidt tot een hoger risico op hart- en herseninfarcten is het belangrijk te weten hoe de aanmaak en activiteit van VWF precies geregeld worden. De kennis die dit onderzoek oplevert kan gebruikt worden om hart- en herseninfarcten te voorkomen.

Literatuurpublicaties

Van Loon JE, et al. Effect of genetic variations in Syntaxin Binding Protein-5 and Syntaxin-2 on Von Willebrand Factor concentration and cardiovascular risk. *Circulation Cardiovascular Genetics*.2010;3;507-512.

Projectnummer: 2010-2

Titel project: Identificatie van oncologie-patiënten met een verhoogd risico op veneuze tromboembolie

Onderwerp: Opsporen van kankerpatiënten met een verhoogde kans op trombose

Projectleider: dr. R. Nieuwland

Instelling: Academisch Medisch Centrum (AMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Bij ongeveer 1 op de 10 mensen die behandeld worden wegens kanker ontstaat veneuze trombose, de spontane vorming van een bloedstolsel in een ader. Hierbij lijken het type kanker, het stadium waarin de ziekte zich bevindt en de wijze van behandeling een rol te spelen. Momenteel krijgen patiënten die worden behandeld wegens kanker niet standaard antistollingsmiddelen toegediend om veneuze

trombose te voorkomen. Voor de totale groep patiënten is namelijk het risico op het ontstaan van een spontane bloeding door behandeling groter dan het beschermde effect ervan tegen trombose. Dit kan veranderen als het mogelijk wordt om patiënten te herkennen bij wie de kans op trombose is verhoogd.

Doel van dit project is na te gaan of een verhoogde hoeveelheid en activiteit van weefselfactor (een eiwit dat de stolling van het bloed op gang brengt) in het bloed een voorspellende waarde heeft voor het ontstaan van trombose bij mensen die behandeld worden wegens kanker.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

Tot nu toe hebben de onderzoekers bij 153 kankerpatiënten de stollingsactiviteit van weefselfactor gemeten. Van deze patiënten kregen er 11 (7,2%) binnen een half jaar trombose. Van de patiënten bij wie een verhoogde stollingsactiviteit van weefselfactor werd gemeten kreeg 20% trombose, van de patiënten zonder verhoogde stollingsactiviteit van weefselfactor slechts 2%. Bij sommige patiënten kan ook een verhoogde hoeveelheid weefselfactor in het bloed worden aangetoond. De weefselfactor in het bloed is voornamelijk afkomstig uit de tumorcellen.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Dit (tussentijdse) resultaat suggereert dat de aanwezigheid van een verhoogde stollingsactiviteit van weefselfactor een goede voorspellende waarde heeft voor het optreden van trombose bij mensen die behandeld worden wegens kanker.

Als via een meting van de stollingsactiviteit van weefselfactor patiënten met een verhoogde kans op trombose kunnen worden opgespoord, wordt het mogelijk alleen deze patiënten uit voorzorg met (een lage dosis) antistollingsmiddelen te behandelen.

Literatuurpublicaties

Geen



Projectnummer: 2010-1

Titel project:	The Role of the Protein C System in Renal Thrombotic Microangiopathy
Onderwerp:	De ontwikkeling van een diermodel voor de aandoening APS
Projectleider:	dr. J.J.T.H. Roelofs
Instelling:	Academisch Medisch Centrum (AMC)

Vraagstelling van het onderzoek

Het antifosfolipidensyndroom (APS) is een aandoening die de bloedvaten aantast. De oorzaak is gelegen in de aanmaak van antistoffen die binden aan bepaalde eiwitten in het bloed. Deze eiwitten zijn gekoppeld aan fosfolipiden (vetachtige stoffen), vandaar de naam antifosfolipidensyndroom. Als de antistoffen binden aan de eiwitten in het bloed kunnen er gemakkelijk bloedstolsels ontstaan. Deze bloedstolsels belemmeren de doorbloeding van de organen waarin zij ontstaan. Hierdoor kunnen tal van lichamelijke klachten ontstaan, variërend van een herseninfarct tot diepe veneuze trombose en van niet genezende huidzweren tot hartklachten.

Ook de nieren kunnen bij mensen met APS aangetast raken door de vorming van bloedstolsels. Na verloop van tijd zijn de nieren dan niet meer in staat het bloed te ontdoen van afvalstoffen.

Het doel van dit onderzoeksproject is APS na te bootsen bij proefdieren. Met behulp van deze proefdieren kan vervolgens de aandoening APS verder in detail bestudeerd worden.

Welke delen van de vraagstelling zijn beantwoord in het verslagjaar?

In het verslagjaar hebben de onderzoekers APS in muizen opgewekt door deze in te spuiten met de antistoffen die patiënten met APS maken. Dit blijkt bij de muizen te leiden tot lichamelijke afwijkingen die tot in detail overeenkomen met de aandoening APS bij mensen. Deze muizen vormen daardoor een goed model om meer kennis op te doen over de ziekte.

De onderzoekers zijn vervolgens dieper ingegaan op de rol die het eiwit proteïne C speelt bij het ontstaan van de bloedstolsels in de nier. Proteïne C is een eiwit dat onder andere de bloedstolling remt en cellen beschermt tegen afsterven. Inspuiten van proteïne C blijkt de vorming van bloedstolsels in de nier bij muizen met APS te remmen en de lichamelijke afwijkingen die zijn ontstaan te herstellen. De onderzoekers gaan nu verder uitzoeken hoe proteïne C dit precies teweegbrengt.

Welke aspecten van de kennis over trombose zijn met het onderzoek gediend?

Over de exacte manier waarop de antistoffen die het lichaam aanmaakt bij APS de stolling van het bloed beïnvloeden is nog veel onbekend. Het proefdiermodel voor APS dat in dit onderzoeksproject is opgezet, biedt de mogelijkheid veel fundamentele vragen over APS te onderzoeken en te beantwoorden. Dit kan mogelijk leiden tot effectieve behandelingen van de aandoening.

Literatuurpublicaties

Geen

