



Wetenschappelijk jaarverslag

In het verslagjaar 2012 rondden de wetenschappers vier projecten af (zie 'afgeronde projecten'). Acht projecten werden nog uitgevoerd (zie 'lopende projecten'). Daarvan werden er in 2012 twee gestart met een subsidie uit de ronde 2012. Een derde project dat in deze ronde werd gehonoreerd start in januari 2013 en werd daarom nog niet in dit wetenschappelijk jaarverslag opgenomen ('A mouse model for the antiphospholipid syndrome' van projectleider prof.dr. Ph.G. de Groot).

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

AFGERONDE PROJECTEN

PROJECTNUMMER: 2008-3

Titel project: Assembly of ultra large Von Willebrand Factor strings on the surface of endothelial cells
Onderwerp: De vorming van een vangnet voor bloedplaatjes
Projectleider: prof.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 snel wordt gedicht. Dit start met de vorming van een netwerk van kleverige draden aan de binnenkant van het bloedvat op de plaats waar het vat is opengescheurd. Deze draden werken als een soort van vliegenvangers voor bloedplaatjes. Bloedplaatjes uit het langsstromend bloed plakken aan de kleverige draden waardoor het gat in de bloedvatwand langzaam dichtslibt. Verantwoordelijk voor de vorming van deze draden zijn de cellen die de binnenkant van de bloedvaten bekleden, de endotheelcellen. Deze endotheelcellen bevatten blaasjes die onder andere het eiwit 'Von Willebrand Factor' bevatten. Zodra er schade aan de bloedvatwand ontstaat lozen endotheelcellen rond de beschadiging de inhoud van deze blaasjes buiten de cellen. De vrijgekomen Von Willebrand Factor-eiwitten klitten vervolgens als spaghetti aan elkaar en vormen lange, kleverige draden.

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 spontaan klonters van bloedplaatjes in het bloed die vooral in kleine bloedvaten de bloedstroom kunnen blokkeren (trombose). Verloopt het proces echter te moeizaam, dan gaat zelfs een kleine verwonding gepaard met veel bloedverlies. Doel van dit project was meer inzicht te krijgen in de details van de vorming van kleverige draden die uit Von Willebrand Factor-eiwitten ontstaan.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

In het verslagjaar hebben de onderzoekers onderzocht welke stoffen in staat zijn de vorming van de kleverige draden uit de afzonderlijke Von Willebrand Factor-eiwitten tegen te gaan. Hierbij zijn twee stoffen naar voren gekomen: dextranulfaat en fucoidan. Opvallend is dat deze stoffen wel de vorming van de kleverige draden uit



de afzonderlijke Von Willebrand Factor-eiwitten tegengaan maar niet het lozen van deze (en andere) eiwitten door de blaasjes in de endotheelcellen. Dit betekent dat het mogelijk is specifiek het aaneen klitten van Von Willebrand Factor-eiwitten tegen te gaan zonder het vrijkomen van de andere bestanddelen van de blaasjes uit de endotheelcellen te verstoren. Deze kennis is belangrijk bij het zoeken naar (nieuwe) manieren om overmatige vorming van bloedstolsels in de bloedvaten tegen te gaan of te voorkomen.

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, zoals het geval is bij de (zeldzame) aandoening trombotische trombocytopenische purpura. De gevormde bloedklonters kunnen de doorstroming van het bloed in de kleine bloedvaten blokkeren (trombose). Meer kennis van de details van de wijze waarop de vorming van kleverige strengen uit vrijgekomen Von Willebrand Factor-eiwitten precies verloopt, kan leiden tot een betere behandeling of preventie van trombose.

LITERATUURPUBLICATIES

Dragt BS, van Agtmaal EL, de Laat B and Voorberg J (2012) Effect of laminar shear stress on the distribution of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. *Thromb. Res.* 130(5) 741-745.

Wang JW, Dragt BS et al. Severity of bleeding tendency in von Willebrand disease is associated with von Willebrand string formation. Manuscript in preparation.

Van Agtmaal EL, Bierings R, Dragt BS, Leyen TA, Fernandez-Borja M, Horrevoets AJ and Voorberg J (2012) The shear stress-induced transcription factor KLF2 affects dynamics and content of Weibel-Palade bodies. *PloS One.* 2012;7(6):e38399. doi: 10.1371/

Wang JW, Valentijn JA, Valentijn KM, Dragt BS, Voorberg J, Reitsma PH and Eikenboom J (2012) Formation of functional von Willebrand factor strings on non-endothelial cells. *J. Thromb Haemost* 10(10):2168-78.

Van Breevoort D, van Agtmaal EL, Dragt BS, Klein Gebbinck J, Dienava-Verdoold I, Horrevoets AJ, Valentijn KM, Eikenboom JC, Fernandez-Borja M, Meijer AB and Voorberg J. (2012) Proteomic screen identifies IGFBP7 as a novel component of endothelial cell-specific Weibel-Palade bodies. *J. Proteome Res.* 11(5):2925-36.

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. *J. Thromb and Haemost*, 9: 1285-1291.

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



PROJECTNUMMER: 2009-3

Titel project: Modulation of coagulation by glycoprotein 1b α – a study using nanodisc technology
Onderwerp: Het eiwit glycoproteïne 1b α als doelwit voor antistolling
Projectleider: prof. dr. J.A. Lisman
Instelling: UMC Groningen

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Als een bloedvat beschadigd raakt, ontstaat op de plaats van de beschadiging een bloedstolsel dat het gat in de bloedvatwand afdicht. Dit bloedstolsel bestaat uit het eiwit fibrine en bloedplaatjes, een bepaald type cellen in het bloed. De bloedplaatjes dienen onder andere als 'ondergrond' waarop diverse 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 (zoals pluisjes blijven vastplakken op een (ouderwets) beeldscherm). 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 in hoeverre ook het eiwit glycoproteïne 1b α , een eiwit op het oppervlak van de bloedplaatjes, betrokken is bij het laten vastplakken van de stollingsfactoren aan de bloedplaatjes.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Om de rol van glycoproteïne 1b α in het stollingsproces goed te kunnen bestuderen, is het nodig de effecten van glycoproteïne 1b 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 1b α toevoegen. Door het verloop van de bloedstolling te vergelijken in de aanwezigheid van vetbolletjes met en vetbolletjes zonder glycoproteïne 1b α kunnen de onderzoekers de precieze rol van glycoproteïne 1b α nagaan.

Uit de experimenten is gebleken dat de negatieve lading op de bloedplaatjes weliswaar essentieel is voor het op gang komen van de stollingsreacties, maar dat de aanwezigheid van glycoproteïne 1b α uiteindelijk het tempo van de stollingsreactie bepaalt. In aanwezigheid van glycoproteïne 1b α verloopt de stolling sneller dan zonder glycoproteïne 1b α .

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Dit betekent dat glycoproteïne 1b α een nieuw doelwit zou kunnen zijn van nieuwe medicijnen om de bloedstolling te beïnvloeden. Middelen die de werking van glycoproteïne 1b α blokkeren, vertragen de bloedstolling en zijn dus – in theorie – te gebruiken als antistollingsmedicijnen.

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 aanmaak en activiteit van Von Willebrand factor
Projectleider: prof.dr. F.W.G. Leebeek
Instelling: Erasmus Medisch Centrum (EMC)

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 juist te gemakkelijk. Dit kan leiden tot het spontaan ontstaan van bloedstolsels. Deze kunnen een bloedvat afsluiten waardoor een hart- of herseninfarct kan ontstaan.

Recent zijn twee genen ontdekt die – naast het gen voor VWF zelf - mogelijk een rol spelen bij de aanmaak en activiteit van VWF. Doel van dit project was meer duidelijkheid te krijgen over de relatie tussen deze genen en de risico's op het ontstaan van spontane bloedingen of de vorming van bloedstolsels.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

De onderzoekers hebben de activiteit onderzocht van de bewuste genen – respectievelijk STXBP5 en STX2 geheten – bij 406 gezonde mensen en bij 463 mensen die op jonge leeftijd een hart- of herseninfarct hebben gehad. Dit bracht aan het licht dat de variatie in beide genen die gezien wordt bij mensen die een hart- of herseninfarct hebben gehad, betrokken is bij zowel variatie in de aanmaak van VWF als variatie in de activiteit van de VWF-eiwitten. De variatie in STX2 is ook gekoppeld aan de kans om trombose in een slagader te krijgen. Bij mensen met Von Willebrand-ziekte, bij wie er juist sprake is van een tekort aan (goed werkend) VWF, houdt de genetische variatie in STX2 verband met de (gerichte) hoeveelheid VWF in het bloed. Hoe de variaties in de genen STXBP2 en STX2 precies de aanmaak en activiteit van VWF beïnvloeden is nog niet duidelijk.

Bekend is dat lichamelijke inspanning de hoeveelheid VWF in het bloed laat toenemen. Een onderzoek onder 105 gezonde vrijwilligers die een fietsproef ondergingen, wees uit dat lichamelijke inspanning het gehalte aan VWF in het bloed met 55% doet stijgen. Onze hypothese was dat de variaties in STXBP5 en STX2 de mate van stijging zouden beïnvloeden, maar dit bleek niet zo te zijn.. De toename aan VWF bij lichamelijke inspanning is vooral afhankelijk van de maximale inspanning en van de conditie van de proefpersoon.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Aangezien een verhoogde hoeveelheid en/of activiteit van VWF kan leiden tot hart- en herseninfarcten is het belangrijk te weten hoe de aanmaak en activiteit van VWF precies worden geregeld. Dit onderzoek toont aan dat variaties in de genen STXBP5 en STX2 van belang zijn voor de VWF-waarden in het bloed en dat variaties in STX2 verband houden met de kans op een hart- of herseninfarct. Hoe STXBP5 en STX2 precies de aanmaak van VWF beïnvloeden is nog niet duidelijk. Meer inzicht daarin kan in de toekomst mogelijk leiden tot preventie van hart- en herseninfarcten. Ook is duidelijk dat de toename van de hoeveelheid VWF na inspanning niet afhankelijk is



van de variatie in de genen STXBP2 en STX2 maar vooral van de zwaarte van de inspanning en de conditie van degene die de inspanning levert.

LITERATUURPUBLICATIES

Van Loon JE, Sonneveld MAH, Praet SFE, de Maat MPM, Leebeek FWG. Physical fitness is the main determinant of the von Willebrand Factor response to exhaustive physical exercise. Submitted.

Van Loon JE. Genetic determinants of von Willebrand Factor and the risk of cardiovascular disease. Thesis. Erasmus Universiteit Rotterdam, 9 november 2012. ISBN:978-94-6169-293-1 (promoter Prof dr FWG Leebeek, co-promotor Dr MPM de Maat).

Van Loon JE, Leebeek FWG, Deckers JW, Dippel DWJ, Poldermans D, Strachan DP, Tang W, O'Donnell ChJ, Smith NL, De Maat MPM. Effect of genetic variations in Syntaxin Binding Protein-5 and Syntaxin-2 on Von Willebrand Factor concentration and cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(6):507-12.

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: prof.dr. P.W. Kamphuisen
Instelling: UMC Groningen / Academisch Medisch Centrum (AMC)

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Ieder jaar krijgen 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 (met name een verhoogde kans op bloedingen) is het nodig dat met zekerheid kan worden vastgesteld dat de klachten veroorzaakt worden door longembolie.

Dit gebeurt momenteel aan de hand van de score in de zogeheten 'beslisregel van Wells' en de aanwezigheid van zogeheten D-dimeren in het bloed. De beslisregel turft een aantal lichamelijke klachten en risicofactoren bij de patiënt. 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 scoort de beslisregel laag, 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 (CT-scan). Hiermee is het stolsel in de longen in veel gevallen aan te tonen.



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 procent van de ouderen met verdenking op longembolie wordt doorgestuurd voor nader onderzoek. Terwijl achteraf maar 20 procent van de doorgestuurde ouderen daadwerkelijk longembolie blijkt te hebben. De rest heeft dus onnodig blootgestaan aan röntgenstraling tijdens de CT-scan. En er zijn onnodig kosten gemaakt.

Doel van dit onderzoek is na te gaan of het aantal ouderen met verdenking op longembolie dat onterecht wordt doorverwezen voor een CT-scan te verminderen is door een andere, leeftijdsafhankelijke drempelwaarde voor D-dimeer te hanteren. In een eerder (kleinschalig) onderzoek bij een groep mensen ouder dan 70 jaar nam bij een drempelwaarde van 10 x de leeftijd (voor een 70-jarige dus 700 microgram per liter) ruim tweemaal zoveel patiënten terecht niet werden doorgestuurd voor nader onderzoek in vergelijking met de situatie waarin de oude afkapwaarde (500 mg) werd gebruikt.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Dit project onderzoekt het effect van het hanteren van een leeftijdsafhankelijke drempelwaarde voor D-dimeer op grote schaal. Hiervoor zijn gegevens verzameld van 3400 patiënten in 11 ziekenhuizen (6 Nederlandse, 2 Belgische, 2 Franse en 1 Zwitsers), allen met verdenking op longembolie. Van alle patiënten zijn alle relevante gegevens verzameld, waaronder de klachten, andere ziekten, de bloeddruk, beslisregels en de D-dimeeruitslagen. Alle patiënten zijn drie maanden na opname in het ziekenhuis benaderd om te vragen hoe het met hen ging en of er nog klachten waren die wijzen op een longembolie.

Van alle mensen die tot nu toe in de studie zitten en bij wie de score van de beslisregel laag uitvalt, heeft 10% een D-dimeerwaarde die ligt tussen de oude afkapwaarde (500 mg) en de afkapwaarde berekend met de leeftijdsafhankelijke formule. Deze mensen zijn niet doorgestuurd voor een CT-scan. Van hen heeft slechts één patiënt tijdens de drie maanden follow-up een longembolie ontwikkeld. Aangezien de D-dimeerwaarde bij die patiënt was gestegen tijdens de drie maanden follow-up, denken de onderzoekers dat het hier hoogstwaarschijnlijk om een nieuw ontstane longembolie gaat. Zij achten de kans gering dat het gaat om een longembolie die gemist is door het hanteren van de leeftijdsafhankelijke formule.

Op grond van de huidige gegevens – nog niet alle data zijn geanalyseerd – trekken de onderzoeker voorlopig de conclusie dat het veilig is om de leeftijdsafhankelijke afkapwaarde voor D-dimeer te gebruiken om longembolie uit te sluiten.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Als het hanteren van de leeftijdsafhankelijke drempelwaarde voor D-dimeer inderdaad veilig en betrouwbaar is (geen patiënten ten onrechte niet doorverwezen voor verder onderzoek) kan de diagnostiek van longembolie bij ouderen veel efficiënter verlopen. Minder onterechte doorverwijzingen betekent voor de patiënten minder ongemak door aanvullende onderzoek. Ook spaart dit kosten uit.



LITERATUURPUBLICATIES

Den Exter P.L., Van Es J., Erkens P.M.G., van Roosmalen M.J.G., van den Hoven P., Hovens M.M.C., Kamphuisen P.W., Klok F.A., Huisman M.V. Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013; 187(12): 1369-73

Van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VEA, Verhamme P, Wells PS, Bounameaux H, Lensing AWA, Büller HR. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment of pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost*. 2013 Apr;11(4):679-85.

Van Es J, Beenen L.F.M., Gerdes V.E.A., Middeldorp S., Douma R.A., Bossuyt P.M.M. The accuracy of D-dimer testing in suspected pulmonary embolism varies with the Wells score. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2630-2.



Lopende projecten

PROJECTNUMMER: 2009-1

Titel project: New insights in the potential role of $\alpha 2$ -antiplasmin in arterial and venous thrombosis
Onderwerp: Variaties in het eiwit $\alpha 2$ -antiplasmine
Projectleider: dr. D.C. Rijken
Instelling: Erasmus Medisch Centrum Rotterdam (EMC)

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

De stolling van het bloed komt tot stand via een subtiel samenspel tussen diverse eiwitten en andere stoffen in het bloed. Sommige van die stoffen bevorderen de vorming van bloedstolsels, anderen werken de stolling juist tegen door het bloedstolsel weer op te lossen. Het eiwit $\alpha 2$ -antiplasmine ($\alpha 2$ AP) behoort tot de eerstgenoemde categorie: het bevordert de vorming van bloedstolsels. $\alpha 2$ AP draagt bij aan de stolling van het bloed door te binden aan een reeds gevormd bloedstolsel en in dat stolsel de activiteit van het eiwit plasmine te remmen. Plasmine is een eiwit dat het stolsel afbreekt.

In het bloed komt $\alpha 2$ AP in twee vormen voor. Ongeveer 30 procent van het $\alpha 2$ AP in het bloed bestaat uit het complete $\alpha 2$ AP-eiwit. De overige 70 procent bestaat uit $\alpha 2$ AP-eiwit dat een stukje mist. Deze korte vorm van $\alpha 2$ AP bindt sneller aan een bloedstolsel en beschermt het stolsel meer tegen afbraak door plasmine dan de lange vorm van $\alpha 2$ AP. Dat betekent dat de korte vorm van $\alpha 2$ AP de vorming van bloedstolsels meer bevordert dan de lange vorm van het eiwit. In theorie is de korte vorm van het eiwit daardoor een grotere risicofactor voor het ontstaan van bloedstolsels (arteriële en veneuze trombose) dan de lange vorm van $\alpha 2$ AP.

Het doel van dit project is na te gaan in hoeverre de aanwezigheid van meer 'kort' $\alpha 2$ AP daadwerkelijk het risico op trombose vergroot. Daarbij wordt ook onderzocht in hoeverre de genetische variaties van het eiwit $\alpha 2$ AP die tussen mensen bestaan het risico op trombose beïnvloeden.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

In het verslagjaar is bij 650 mensen bij wie een bloedprop in een slagader is ontstaan (arteriële trombose) en bij 500 gezonde controlepersonen onderzocht welke vorm van $\alpha 2$ AP bij hen het meeste voorkomt.

De mensen bij wie sprake was geweest van een bloedprop in een slagader hadden gemiddeld meer van de complete versie van het eiwit $\alpha 2$ AP in hun bloed dan de controlepersonen. De hoeveelheid compleet $\alpha 2$ AP blijkt samen te hangen met de kans op het ontstaan van een bloedprop in een van de slagaderen; hoe meer compleet $\alpha 2$ AP, des te groter de kans op arteriële trombose. Ook duurt het bij mensen met veel compleet $\alpha 2$ AP langer voordat een bloedstolsel weer is afgebroken. Deze bevindingen zijn tegengesteld aan wat de onderzoekers hadden verwacht op grond van de huidige kennis over de twee vormen waarin $\alpha 2$ AP voorkomt. Zij hopen met aanvullend onderzoek inzicht te krijgen in de oorzaak van deze tegenstelling.

Het verschil in hoeveelheden compleet $\alpha 2$ AP hangt niet samen met variaties in het DNA van het $\alpha 2$ AP-gen. Variaties in het DNA van het $\alpha 2$ AP-gen zijn evenmin betrokken bij de kans op het ontstaan van een hartinfarct.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Dit onderzoek geeft meer inzicht in de precieze rol die de verschillende varianten van $\alpha 2$ AP spelen in de stolling van het bloed.



Daarbij zal ook duidelijk worden in hoeverre de verschillende varianten meer of minder risico vormen voor het ontstaan van trombose. Deze kennis over de stolling van het bloed kan bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe medicijnen die kunnen ingrijpen in de stolling van het bloed.

LITERATUURPUBLICATIES

Uitte de Willige S, Leebeek FWG, Rijken DC. Development of ELISAs to detect full-length and C-terminally intact alpha-2-antiplasmin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012, Vol. 10(6): E10. Abstract for the congress of the International Society of Fibrinolysis and Proteolysis 2012, oral presentation.

Uitte de Willige S, Malfliet JJMC, Deckers JW, Dippel DWJ, Leebeek FWG, Rijken DC. N-terminal heterogeneity of alpha-2-antiplasmin is associated with plasma clot lysis time and risk of arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013. (ISTH 2013).

Uitte de Willige S, Malfliet JJMC, Janssen HLA, Leebeek FWG, Rijken DC. Increased N-terminal cleavage of alpha-2-antiplasmin in liver cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2013. (ISTH 2013).

PROJECTNUMMER: 2009-4

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

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Wereldwijd gebruiken miljoenen mensen medicijnen die de stollingsneiging van het bloed verminderen (ook wel antistollingsmiddelen of anticoagulantia genoemd). Zij doen dit omdat ze een verhoogde kans hebben op de spontane vorming van stolsels in het bloed (trombose). Dergelijke stolsels kunnen bloedvaten afsluiten hetgeen ernstige gezondheidsschade kan veroorzaken. Antistollingsmiddelen 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 gemakkelijk tot spontane bloedingen, terwijl bij een beetje te weinig medicijn de kans op trombose al snel oploopt. Vandaar de zoektocht naar medicijnen waarbij de dosering minder nauw luistert.

De stolling van het bloed komt tot stand door een geraffineerd samenspel tussen tal van eiwitten en andere stoffen in het bloed. Velen hiervan vormen – in theorie – een doelwit om de mate en de snelheid van de stolling te beïnvloeden. Stollingsfactor XI is één van die eiwitten. Er zijn aanwijzingen dat het remmen van de activiteit van stollingsfactor XI het ontstaan van trombose kan voorkomen zonder dat de kans op bloedingen hierbij ernstig toeneemt. Medicijnen die dit stollingseiwit als ‘doelwit’ hebben, bestaan echter nog niet. Dit project onderzoekt hoe de activiteit van stollingsfactor XI op een zo effectief en veilig mogelijke manier te beïnvloeden is.



WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

In het verslagjaar hebben de onderzoekers met succes twee antilichamen tegen stollingsfactor XI getest in muizen. De antilichamen blijken in staat trombose te voorkomen in muizen met een verhoogde kans op trombosevorming. Door de aanmaak van factor XI sterk te verminderen – met behulp van zogeheten antisense-therapie – bleek het mogelijk het ontstaan van trombose te voorkomen bij muizen met aderverkalking. Ofschoon de aanmaak van factor XI door de antisense-behandeling met 80 procent afnam, vertoonden de muizen hierbij geen verhoogd risico op spontane bloedingen. In het verslagjaar zijn bovendien aanwijzingen verkregen dat witte bloedcellen onder bepaalde omstandigheden een rol spelen bij het ontstaan van een trombosebeen. Dit zal in het vervolg van het project verder worden uitgezocht.

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. Daarnaast levert het onderzoek nieuwe, fundamentele kennis op over de biochemische interactie tussen diverse stollingsfactoren.

LITERATUURPUBLICATIES

Van Montfoort ML et al. Circulating nucleosomes and neutrophil activation as risk factors for deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:147-51.

Van Montfoort ML et al. Stollingsfactor XI als nieuw aangrijpingspunt voor antistolling. *Tromnibus* 2011;3:45.

Van Montfoort ML et al. Inhibition of thrombin generation using antibodies against coagulation factor XI, Abstract ISTH 2011.

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 aan de hand van proefdieren (muizen). Indien blijkt dat microtrombose inderdaad van belang is bij het ontstaan van cerebrale ischemie, zal worden onderzocht wat de bijdrage is van stollingsfactoren, ontstekingsfactoren en van de cellen aan de binnenkant van de bloedvaten (endothelcellen) aan het ontstaan van de microtrombose na een SAB.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Op grond van de in Toronto opgedane ervaringen, is de methode om bij muizen kunstmatig een SAB op te wekken aangepast. De muizen worden nu tijdens de experimenten continu beademd. Hierdoor is de hoge sterfte onder de muizen waarmee de onderzoekers tijdens eerdere experimenten kampten, verleden tijd.

Echter, de onderzoekers zagen bij de muizen nu amper microtrombose optreden na een kunstmatig opgewekt SAB. Mogelijk is de gebruikte muizenstam, black 6, hier niet gevoelig voor. Inmiddels zijn nieuwe experimenten ingezet met twee andere muizenstammen.

Succesvol zijn inmiddels experimenten met zogeheten ADAMTS13 knock-out-muizen. Deze muizen missen het enzym ADAMTS13, een eiwit dat het ontstaan van bloedstolsels tegengaat. De ADAMTS13 knock-out-muizen vertonen na een kunstmatig aangebrachte SAB wel microtrombose in de hersenen. Deze waarneming sluit aan bij het gegeven dat bij mensen bij wie na een SAB cerebrale ischemie ontstaat, een lager dan normale hoeveelheid ADAMTS13 in het bloed wordt gevonden. Het onderzoek met de ADAMTS13 knock-out-muizen wordt voortgezet.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Als er meer bekend is over de manier waarop microtrombose ontstaat na een SAB en in hoeverre microtrombose een rol speelt bij het ontstaan van cerebrale ischemie na een SAB, kan dit mogelijk leiden tot het ontwikkelen van behandelingen die kunnen voorkomen dat mensen na het overleven van een SAB een herseninfarct krijgen.

LITERATUURPUBLICATIES

Geen.

PROJECTNUMMER: 2011-1

Titel project: Molecular regulation of blood coagulation factor V: from snakes to humans
Onderwerp: Lessen uit slangengif
Projectleiders: dr. M.H.A. Bos en prof.dr. P.H. Reitsma
Instelling: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

De stolling van het bloed beschermt mens en dier tegen overmatig bloedverlies bij verwonding. Stolling van het bloed vindt plaats via een kettingreactie van processen waarbij diverse eiwitten en andere stoffen betrokken zijn. Veel van deze processen verlopen alleen als de betrokken eiwitten contact maken met een elektrisch negatief geladen oppervlak, zoals het oppervlak van de bloedplaatjes. Hoe dit negatieve oppervlak precies bijdraagt aan de activering van stollingseiwitten en daarmee het op gang brengen van de reacties die tot stolling van het bloed leiden, is onbekend. Doel van dit project is hierin meer inzicht te krijgen.



WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag maken de onderzoekers gebruik van een speciaal eiwit afkomstig uit de Australische 'common brown snake'. Deze slang maakt gebruik van een gif dat sterke overeenkomsten vertoont met de menselijke stollingsfactor V, een van de eiwitten in de stollingscascade. Een belangrijk verschil is echter dat het 'slangenfactor V' geen negatief geladen oppervlak nodig heeft om geactiveerd te raken.

De onderzoekers hebben verschillende varianten van menselijk factor V gemaakt door op verschillende plaatsen een stukje van het menselijke eiwit te vervangen door stukjes van het 'slangenfactor V'. Dat bleek niet uit te maken voor de werking van het menselijke factor V. Ook het inbouwen van stukjes eiwit die uniek zijn voor het 'slangenfactor V' heeft geen invloed op de werking van het menselijke factor V-eiwit op de bloedstolling. Omgekeerd heeft het vervangen van stukjes slangeneiwit door menselijk eiwit geen effect op de werking van het slangeneiwit.

De onderzoekers zullen nu nagaan in hoeverre het vervangen van delen van het menselijk factor V door delen van het slangenfactor V van invloed is op de manier waarop het menselijk eiwit contact maakt met een negatief geladen celoppervlak. Dit zal duidelijk maken welke delen van het menselijk eiwit hierbij betrokken zijn.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Ofschoon inmiddels veel bekend is over de verschillende componenten van de cascade aan reacties die leidt tot stolling van het bloed, zijn veel details van het proces nog onduidelijk. Het gebrek aan deze detailkennis maakt dat afwijkingen in de stolling, zoals trombose, nog niet goed worden begrepen. Dat maakt op zijn beurt effectieve behandeling of preventie van trombose moeilijk. Meer kennis van de rol die activering van factor V door contact met een negatief oppervlak speelt in de stollingscascade wijst mogelijk de weg naar nieuwe vormen van therapie om trombose te behandelen of te voorkomen.

LITERATUURPUBLICATIES

Daniël Verhoef, Rodney M. Camire, Pieter H. Reitsma, Mettine H.A. Bos. Functional characterization of a structural element unique to venom factor V from the Australian common brown snake *Pseudonaja textilis*.

Mondelinge presentatie tijdens de "XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis". Amsterdam (NL), 29 juni – 4 juli 2013.

Mondelinge presentatie tijdens het "5th International Conference of Exogenous Factors Affecting Thrombosis and Hemostasis". Amsterdam (NL), 5 – 6 juli 2013.



PROJECTNUMMER: 2011-2

Titel project: Modulation of thrombin generation and activity by total fibrinogen and fibrinogen γ'
Onderwerp: Hoe fibrinogeen γ' de activiteit van trombine in toom houdt
Projectleider: dr. E. Castoldi
Instelling: Universiteit Maastricht

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Bij de vorming van een bloedstolsel speelt de vorming van fibrinedraden een belangrijke rol. Deze draden vormen het netwerk dat stevigheid verleent aan de bloedprop die ontstaat als bloedplaatjes aan elkaar hechten op de plaats van een verwonding. De fibrinedraden ontstaan als het eiwit fibrinogeen wordt omgezet in fibrine. Deze omzetting gebeurt met behulp van het enzym trombine.

Fibrinogeen komt in twee vormen voor in het bloed: fibrinogeen γA en fibrinogeen γ' . De γ' -vorm, goed voor ongeveer 10 procent van de totale hoeveelheid fibrinogeen in het bloed, wordt niet alleen omgezet in fibrine, het oefent zelf een remmende werking uit op de activiteit van het enzym trombine. Hierdoor houdt het de activiteit van trombine als het ware enigszins in toom, hetgeen een al te sterke vorming van fibrine voorkomt. Hoe belangrijk die remmende werking van fibrinogeen γ' op de fibrinevorming is, wordt goed zichtbaar bij mensen die als gevolg van een erfelijke afwijking – FGG H2 geheten - weinig fibrinogeen γ' maken. Zij hebben een verhoogde kans op trombose doordat de fibrinevorming te gemakkelijk plaatsvindt. Hoe fibrinogeen γ' de activiteit van trombine precies onderdrukt is niet duidelijk. Doel van dit project is hier meer zicht op te krijgen.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Om de werking van fibrinogeen γ' in detail te kunnen bestuderen, hebben de onderzoekers een test opgezet. Deze trombinegeneratietest meet de vorming en activiteit van trombine in de tijd. Met deze test hebben de onderzoekers aangetoond dat het deel van fibrinogeen dat bindt aan het trombinemolecuul ook verantwoordelijk is voor het remmen van de activiteit van trombine. Het toevoegen van dit deel van het fibrinogeen γ' -molecuul, ook wel fibrinogeen γ' -peptide genoemd, aan het plasma leidt tot minder activiteit van stollingsfactor V en stollingsfactor VIII. Deze beide stollingsfactoren zijn voor hun werking afhankelijk van geactiveerd trombine.

Het fibrinogeen γ' -peptide is ook van belang voor mensen die drager zijn van factor V Leiden, een afwijkende vorm van factor V die leidt tot een verhoogde stollingsneiging van het bloed. Deze verhoogde stollingsneiging komt doordat de activiteit van factor V Leiden minder goed geremd kan worden door geactiveerd proteïne C (APC) dan het normale factor V. Onder invloed van fibrinogeen γ' -peptide ontstaat er minder actief factor V (Leiden), waardoor APC wel in staat is de werking ervan te niet te doen.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Het onderzoek levert ondersteuning voor het idee dat fibrinogeen γ' de stolling van het bloed onderdrukt door op een specifieke plaats te binden aan trombine en zo de stollingsbevorderende werking van trombine te remmen. Dit verklaart waarom mensen met weinig fibrinogeen γ' (patiënten met FGG H2) een verhoogde kans hebben op trombose. Mogelijk kan fibrinogeen γ' de basis vormen voor nieuwe medicijnen die de stolling van het bloed tegengaan.



LITERATUURPUBLICATIES

Omarova F, Uitte de Willige S, Ariëns RAS, Rosing J, Bertina RM, Castoldi E. Inhibition of thrombin-mediated factor V activation contributes to the anticoagulant activity of fibrinogen γ' . *J Thromb Haemost* 2013; in press.

Omarova F, Uitte de Willige S, Ariëns RAS, Rosing J, Bertina RM, Castoldi E. Inhibition of thrombin-mediated factor V activation as a novel anticoagulant effect of fibrinogen γ' . Mondelinge presentatie bij het congres van de International Society on Thrombosis en Haemostasis (ISTH). Amsterdam, 1-4 juli 2013.

Dit abstract is onderscheiden met een Young Investigator Award t.w.v. € 500,- .

Omarova F, Uitte de Willige S, Simioni P, Ariëns RAS, Bertina RM, Rosing J, Castoldi E. Fibrinogen γ' increases the sensitivity to activated protein C in normal and FV Leiden plasma.

Mondelinge presentatie bij het congres van de International Society on Thrombosis en Haemostasis (ISTH). Amsterdam, 1-4 juli 2013.

Omarova F, Uitte de Willige S, Dirven RJ, Ariëns RAS, Rosing J, Bertina RM, Castoldi E. Total fibrinogen and fibrinogen γ' modulate thrombin generation in plasma. Mondelinge presentatie bij de "XXII International Fibrinogen Workshop". Brighton (UK), 4-6 juni 2012.



PROJECTNUMMER: 2011-3

Titel project: Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI) bij patiënten met klinische verdachte diepe veneuze trombose van de arm.
Onderwerp: Bloedprop opsporen met MRI
Projectleider: dr. M.V. Huisman
Instelling: Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Er bestaan verschillende manieren om de aanwezigheid van een bloedstolsel (trombus) in een bloedvat in een arm aan te tonen. Zeer nauwkeurig is de flebografie, een techniek waarbij contrastvloeistof in de bloedvaten van de arm wordt ingespoten waarna een röntgenfoto duidelijk moet maken of er een bloedprop in een van de vaten zit. Nadeel van deze techniek is dat de patiënt blootgesteld wordt aan röntgenstraling en dat er een allergie kan ontstaan tegen de contrastvloeistof. Een minder belastende techniek is echografie, beeldvorming met behulp van geluidsgolven. Deze methode is echter minder nauwkeurig; met name een trombus in een bloedvat onder het sleutelbeen is met echografie moeilijk op te sporen.

Doel van dit project is na te gaan wat de klinische waarde is van MRI (Magnetic Resonance Imaging) bij het opsporen van trombose in de arm. Hiervoor is een methodiek, *Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI)* ontwikkeld.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Inmiddels is de MRDTI uitgevoerd bij zes patiënten met verdenking op een trombus in een ader van de arm. De MRI beelden lijken in eerste aanzet uit te wijzen dat deze beeldvormende techniek goed bruikbaar is om op een patiëntvriendelijke manier en met grote nauwkeurigheid na te gaan of er sprake is van een bloedprop in een ader in de arm. Het aantal patiënten dat in één jaar tijd bij de studie betrokken kon worden, is lager dan vooraf werd verwacht. Om die reden is besloten twee extra ziekenhuizen bij het onderzoek te betrekken.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Een betrouwbare en patiëntvriendelijke methode om met hoge mate van zekerheid de aanwezigheid van een stolsel in een bloedvat van de arm aan te tonen, kan bijdragen aan een betere diagnostiek van dit klinisch belangrijke probleem.

LITERATUURPUBLICATIES

Analysis and systematic review (geaccepteerd als oral E-poster voor het congress International Society of Thrombosis and Haemostasis 2013).



PROJECTNUMMER: 2012-2

Titel project:	Klinische beslisregel en D-dimeerconcentratie bij patiënten met verdenking cerebrale veneuze sinustrombose
Onderwerp:	Meer zekerheid bij diagnose cerebrale veneuze sinustrombose
Projectleider:	drs. J. Coutinho
Instelling:	Academisch Medisch Centrum (AMC)

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Een afsluiting van een ader in de hersenen door een bloedpropje (cerebrale sinustrombose) is een relatief zeldzame oorzaak van een beroerte. Veel vaker is afsluiting van een slagader hiervan de oorzaak. De klachten zijn afhankelijk van de plaats en de uitgebreidheid van de trombose. Het kan gaan om hoofdpijn, epilepsie, braken, misselijkheid, verminderd bewustzijn (tot coma), eenzijdig krachtsverlies of verlamingsverschijnselen, problemen met het zien, doofheid aan één kant, enzovoort. Dit uitgebreide scala aan klachten maakt het stellen van de juiste diagnose moeilijk. Van alle patiënten van wie op grond van de klachten wordt vermoed dat er sprake is van cerebrale veneuze sinustrombose blijkt, na (duur) aanvullend onderzoek, slechts 10 tot 15 procent daadwerkelijk deze aandoening te hebben. Er is daarom grote behoefte aan een methode die snel en accuraat kan vaststellen wanneer er sprake is van cerebrale veneuze sinustrombose.

Doel van dit project is aan de hand van klinische verschijnselen en metingen van bloedwaarden van 250 patiënten een scoringssysteem te ontwikkelen dat in staat is patiënten met cerebrale veneuze sinustrombose snel en accuraat te herkennen.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

De onderzoekers hebben in het eerste half jaar reeds 80 patiënten bereid gevonden mee te doen aan het onderzoek. Van deze patiënten zijn de gegevens in kaart gebracht en is bloed verzameld voor het bepalen van diverse stollingswaarden (met name D-dimeer). Pas als van alle 250 deelnemers de gegevens en het bloed verzameld zijn, zal een analyse van de gegevens plaatsvinden en zullen de metingen in het bloed worden uitgevoerd.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Het ontwikkelen van een betrouwbaar scoringssysteem voor het herkennen van cerebrale veneuze sinustrombose zal het mogelijk maken patiënten met deze aandoening gemakkelijker te herkennen. Dit zal (zowel de patiënt als het zorgsysteem) onnodig onderzoek besparen.

LITERATUURPUBLICATIES

Geen.



PROJECTNUMMER: 2012-3

Titel project: Assessing cleavage in von Willebrand factor: a new diagnostic tool for bleeding and thrombosis?
Onderwerp: 'Geknipte' von Willebrand Factor; geknipt voor diagnostiek bij stollingsafwijkingen?
Projectleider: prof. dr. J.C.M. Meijers
Instelling: Academisch Medisch Centrum (AMC)

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Het eiwit Von Willebrand Factor (vWF) speelt een belangrijke rol bij de stolling van het bloed. Het eiwit komt vrij uit vaatwandcellen op de plaats waar een beschadiging in de vaatwand is opgetreden. De bloedplaatjes uit het voorbij stromende bloed blijven plakken aan de vWF-moleculen waardoor een bloedprop ontstaat op de plaats van de beschadiging. De vWF-moleculen dienen bovendien als hechtingsplaats voor stollingsfactoren zoals factor VIII.

Ieder vWF-molecuul is als het ware een kralenketting bestaand uit 50 tot 80 identieke kralen. Hoe langer de ketting, des te beter de stollingsbevorderende werking van vWF. Van het enzym ADAMTS13 is bekend dat het in staat is de lange, goed werkende vWF-moleculen in kleinere stukken te knippen. Mogelijk zijn ook andere enzymen in het bloed hiertoe in staat. Hoe meer van deze enzymen er in het bloed zijn (of hoe sterker de activiteit van deze enzymen) des te minder lange vWF-moleculen er in het bloed zijn en des te minder de stollingsneiging is van het bloed.

Doel van dit project is na te gaan of het meten van de hoeveelheid 'geknipt' vWF in het bloed nuttig is voor de diagnostiek van stollingsafwijkingen.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

De onderzoekers hebben inmiddels een test ontwikkeld die met behulp van een antilichaam dat specifiek het 'geknipte' vWF kan aantonen. Met deze test hebben zij aangetoond dat naast ADAMTS13 nog enkele andere enzymen in staat zijn vWF te knippen.

De onderzoekers gaan met deze test nu in bloedmonsters van 200 mensen (gezonde controles en mensen met een bloeding of trombose) de hoeveelheid 'geknipt' vWF meten. Dit zal duidelijk moeten maken of deze meting een zinvolle aanvulling is voor de diagnostiek van stollingsafwijkingen.

WELKE ASPECTEN VAN DE KENNIS OVER TROMBOSE ZIJN MET HET ONDERZOEK GEDIEND?

Afwijkingen in de aanmaak, de bouw of de functie van vWF kunnen leiden tot afwijkingen in de stollingsneiging van het bloed. Dit kan uitmonden in een te sterke stollingsneiging (trombose) of te weinig stollingsneiging (spontane bloedingen). De werking van vWF is afhankelijk van de activiteit van enzymen die dit molecuul in kleinere stukken knipt. Mogelijk vormt het meten van de hoeveelheid 'geknipt' vWF een zinvolle meting bij de diagnostiek van stollingsafwijkingen.

LITERATUURPUBLICATIES

Geen.