



Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI) bij patiënten met klinische verdachte diepe veneuze trombose van de arm

Projectnummer: 2011-3

Onderwerp: Bloedprop opsporen met MRI
Projectleider: prof. dr. M.V. Huisman
Instelling: Leids Universitair Medisch Centrum

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

De aanwezigheid van een bloedstolsel (trombus) in een bloedvat in een arm is met verschillende technieken 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 hierbij wordt blootgesteld aan röntgenstraling en dat er bij sommige patiënten een allergie ontstaat tegen de contrastvloeistof. Een minder belastende techniek is echografie, beeldvorming met behulp van geluidsgolven. Deze methode is echter minder nauwkeurig; met name een bloedprop in een bloedvat onder het sleutelbeen is met echografie moeilijk op te sporen.

Doel van dit project is na te gaan hoe bruikbaar beeldvorming met behulp van MRI (Magnetic Resonance Imaging) is bij het opsporen van trombose in de arm. Hiervoor is een speciale methodiek, Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI) ontwikkeld. De onderzoekers hebben onlangs aangetoond dat deze techniek betrouwbaar is om trombose in een beenader op te sporen.



foto: Arno Massee



WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Om binnen de duur van het project de MRDTI-techniek te kunnen testen bij voldoende patiënten is de techniek ingevoerd in drie ziekenhuizen. De artsen in deze ziekenhuizen zullen gedurende 24 maanden alle patiënten met een verdenking op trombose in een armader vragen om mee te doen aan het onderzoek. Het afgelopen jaar zijn in alle deelnemende ziekenhuizen weer nieuwe patiënten geselecteerd voor de studie. De eerste resultaten lijken erop te wijzen dat MRDTI 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.

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. Toepassen van MRDTI zal er ook aan bijdragen dat patiënten met een verdenking op trombose in een armader minder worden blootgesteld aan röntgenstraling en dat er minder allergische reacties ontstaan. Het weinig belastende karakter van de techniek maakt ook dat ook bij patiënten die vanwege een mindere goede lichamelijke conditie, bijvoorbeeld een ernstige nierfunctiestoornis, onderzoek gedaan kan worden naar het voorkomen van trombose in een armader. Toepassen van MRDTI kan ook de kosten van de diagnostiek verlagen aangezien de diagnostiek met deze techniek sneller verloopt waardoor de patiënt niet gedurende zeven dagen in het ziekenhuis hoeft te worden opgenomen.

LITERATUURPUBLICATIES

RE Westerbeek, CJ Van Rooden, M Tan, AP van Gils, S Kok, MJ De Bats, A De Roos, MV Huisman. *Magnetic resonance direct thrombus imaging of the evolution of acute deep vein thrombosis of the leg.* *J Thromb Haemost.* 2008 Jul;6(7):1087-92

M Tan, GC Mol, CJ van Rooden, et al. *Ability of magnetic resonance direct thrombus imaging (MRDTI) to differentiate acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-04-566380>



Wetenschap - *Onderzoekers aan het woord*

Lopend project

Modulation of thrombin generation and activity by total fibrinogen and fibrinogen γ'

Projectnummer: 2011-2

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 aanmaak van fibrinedraden een belangrijke rol. Deze draden vormen het netwerk dat stevigheid verleent aan de prop 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 tien 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 enigszins in toom, waardoor het 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 - FG 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.



foto: Appie Derks



WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

In dit verslagjaar hebben de onderzoekers zich vooral beziggehouden met de manier waarop trombine de stollingsfactor XI activeert en de manier waarop fibrinogeen γ' dit proces beïnvloedt. De onderzoekers konden aantonen dat een efficiënte activering van factor XI door trombine de aanwezigheid vereist van een elektrisch negatief geladen oppervlak.

In ons lichaam zorgen hoogstwaarschijnlijk negatief geladen moleculen (polyfosfaat en fosfolipiden) in het membraan van geactiveerde bloedplaatjes voor dit elektrisch negatief geladen oppervlak.

De onderzoekers hebben aangetoond dat fibrinogeen γ' de activering van stollingsfactor XI door trombine remt. Dit gebeurt doordat fibrinogeen γ' precies die plek op het trombine molecuul afschermt die nodig is voor de activering van stollingsfactor XI.

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

Ondanks veel onderzoek is nog steeds niet goed bekend hoe de activering van stollingsfactor XI door trombine in detail verloopt. Het huidige 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.

In de toekomst zou het fibrinogeen γ' peptide mogelijk de basis kunnen vormen voor een nieuw antitrombotisch middel.

Gedetailleerde kennis over de activering van factor XI is belangrijk aangezien deze stollingsfactor mogelijk een geschikt aangrijpingspunt vormt voor nieuwe anti-stollingsmedicijnen. De remming van de activiteit van factor XI lijkt het risico op trombose te verminderen zonder het risico op spontane bloedingen te vergroten.

LITERATUURPUBLICATIES

Artikelen

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; 11: 1669-78.

Omarova F, Uitte de Willige S, Simioni P, Ariëns RAS, Rosing J, Bertina RM, Castoldi E. Fibrinogen γ' increases the sensitivity to activated protein C in normal and factor V Leiden plasma. *Blood* 2014; 28: 1531-8.

Omarova F, Uitte de Willige S, Ariëns RAS, Bertina RM, Rosing J, Castoldi E. Effect of the fibrinogen γ' peptide on factor XI activation by thrombin. In preparation.



A mouse model for the antiphospholipid syndrome

Projectnummer: 2012-1

Onderwerp:

APS: meer antistoffen = meer risico op trombose?

Projectleider: prof. dr. Ph.G. de Groot

Instelling: Universitair Medisch Centrum Utrecht

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Het antifosfolipidensyndroom, naar de Engelse schrijfwijze vaak afgekort als APS, is een van de vele aandoeningen waarbij het lichaam spontaan afweerstoffen vormt tegen bestanddelen van het eigen lichaam. Bij APS vormt het afweersysteem antistoffen tegen enkele zogeheten fosfolipiden (vetachtige stoffen) in het bloed. De gevormde antilichamen binden niet alleen aan deze fosfolipiden maar ook aan enkele eiwitten in het bloed die betrokken zijn bij de stolling van het bloed. Ook kunnen de antilichamen bloedplaatjes activeren en cellen in de bloedvatwand aanzetten tot het uitscheiden van stoffen die de stolling van het bloed verder bevorderen.

Het gevolg van dit alles is dat mensen met APS een verhoogde kans hebben op de spontane vorming van bloedstolsel in de aderen (veneuze trombose) en/of in de slagaderen (arteriële trombose). Vrouwen met APS lopen bovendien een sterk verhoogde kans dat hun zwangerschap vroegtijdig eindigt in miskraam, dat hun kind dood geboren wordt of dat zij aan het eind van de zwangerschap te maken krijgen met pre-eclampsie ('zwangerschapsvergiftiging'). Mensen met APS krijgen ter voorkoming van trombose en/of problemen in de zwangerschap medicijnen toegediend die de stolling van het bloed tegengaan. Een nog onbeantwoorde vraag bij APS is in hoeverre de hoeveelheid antistoffen in het bloed iets zegt over de grootte van de kans op trombose en/of zwangerschapsproble-

men. Betekent meer antistoffen ook een groter risico? Doordat het antwoord op deze vraag niet bekend is, is het in de praktijk niet duidelijk of het verantwoord is om te stoppen met de preventieve medicijnen als de hoeveelheid antistoffen in het bloed is afgenomen, of - andersom - of het zinvol is de dosis medicijnen te verhogen als de hoeveelheid antistoffen in het bloed toeneemt.

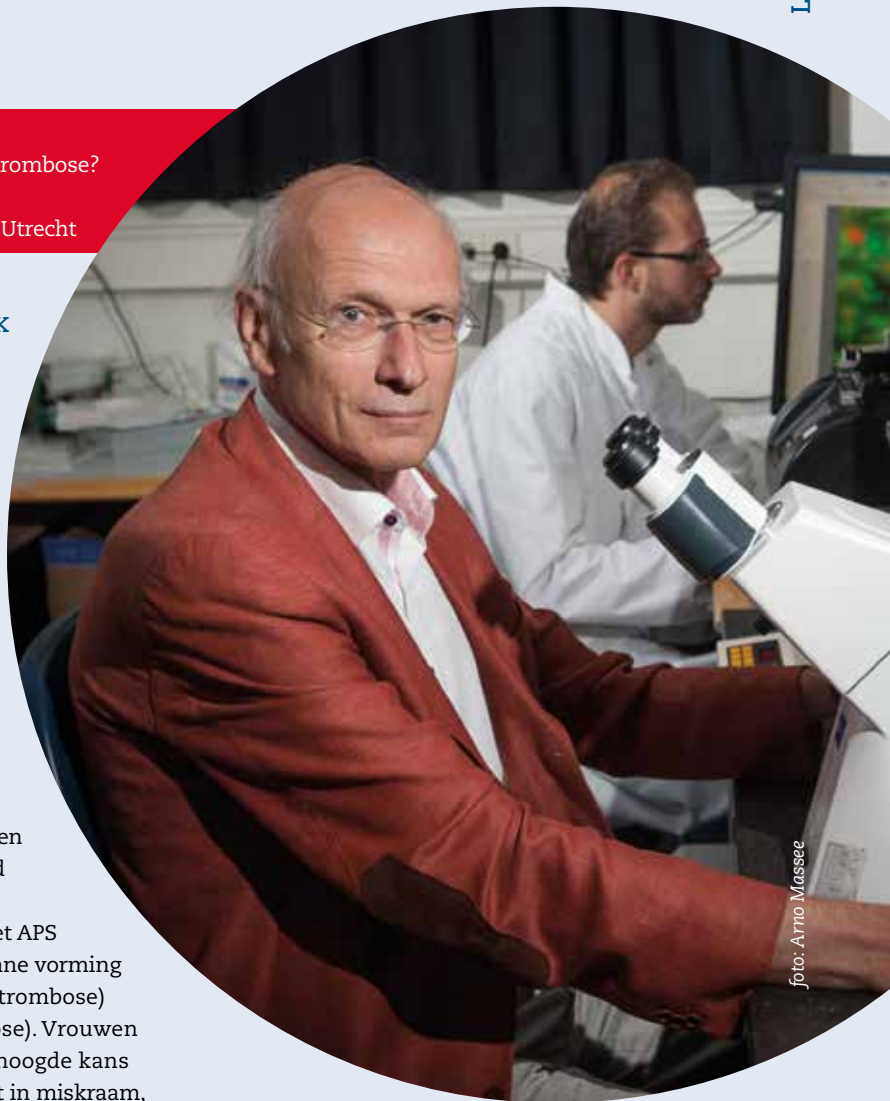


foto: Arno Masseur



Het doel van dit project is om in een muizenmodel voor APS na te gaan of er een verband bestaat tussen de hoeveelheid APS-antistoffen in het bloed en het risico op trombose en/of zwangerschapsproblemen. Het project zal daarnaast enkele nieuwe vormen van behandeling tegen APS testen.

WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

De aanmaak van antilichamen tegen lichaamseigen cellen of moleculen start vaak na het doormaken van een (bacteriële) infectie. De onderzoeker hebben laten zien dat muizen die zijn ingespoten met een bestanddeel van de bacterie *Streptococcus pyogenes* - een bacterie die bij mensen onder andere keelontsteking kan veroorzaken - een zelfde type antistoffen aanmaken als de antistoffen die APS veroorzaken. Deze muizen waren als gevolg van de aanwezigheid van de antistoffen veel gevoeliger voor het ontwikkelen van trombose. De onderzoekers concluderen hieruit dat infecties met de bacteriesoort *Streptococcus pyogenes* een risico vormen voor het krijgen van trombose. Op basis van de huidige experimenten is nog niet te zeggen of hierbij geldt dat het aanmaken van meer antistoffen ook gepaard gaat met een hoger risico op trombose. Aanvullende experimenten zullen dit moeten uitwijzen.

Een tweede doel van dit project is om met behulp van dit muizenmodel potentiële geneesmiddelen voor APS te testen. Hiervoor hebben de onderzoekers een antistof opgewekt bij lama's die lijkt op de antistoffen bij APS. Het idee is nu om met een klein stukje van deze lama-antistoffen te beletten dat de APS-antistoffen in het lichaam binden aan hun doelwit en zo te beletten dat de APS-antistoffen hun schadelijke werk kunnen uitvoeren. Deze experimenten zullen in het komende jaar plaatsvinden.

De onderzoekers hebben bij een groep patiënten uit Tanzania de hoeveelheid antifosfolipiden antistoffen in het bloed gemeten. Deze patiënten komen uit een regio in Tanzania waar mensen vaak een infectie met een bacterie oplopen en waar - vergeleken met Nederland - veel mensen een herseninfarct krijgen. Veel van deze herseninfarcten gaan samen met de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen. De onderzoekers hebben inmiddels kunnen aantonen dat er een zeer sterk verband bestaat tussen de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen en het optreden van trombose.

De onderzoekers gaan nu na welke infecties de mensen met APS-antistoffen hebben doorgemaakt. Dit maakt mogelijk duidelijk welke infecties verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van APS-antistoffen.

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

Tot nu toe is het niet mogelijk te voorspellen hoe groot de kans is dat iemand die een trombose heeft doorgemaakt, opnieuw een trombose zal krijgen. In het geval van APS zijn de antifosfolipiden antistoffen betrokken bij het ontstaan van de trombose. Onbekend is of er een verband bestaat tussen de hoeveelheid antifosfolipiden in het bloed en het risico op (een nieuwe) trombose. Als duidelijk is wat het verband is tussen de hoeveelheid antifosfolipiden antistoffen in het bloed en het risico op (een nieuwe) trombose, wordt het mogelijk om in te schatten hoe groot het risico is op trombose van iedere APS-patiënt. Dat maakt het wellicht mogelijk de zwaarte van de behandeling aan te passen (mogelijk te stoppen) aan de hand van de hoeveelheid antistoffen in het bloed.

LITERATUURPUBLICATIES

(Nog) geen.



Klinische beslisregel en D-dimeer concentratie bij patiënten met verdenking cerebrale veneuze sinustrombose

Projectnummer: 2012-2

Onderwerp: Meer zekerheid bij diagnose cerebrale veneuze sinustrombose

Projectleider: dr. J. Coutinho

Instelling: Academisch Medisch Centrum

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 bij cerebrale sinustrombose 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 verlamningsverschijnselen, problemen met het zien, enzovoort. Dit uitgebreide scala aan klachten maakt het stellen van de juiste diagnose moeilijk. Van alle patiënten bij wie op grond van de klachten het vermoeden bestaat dat er sprake is van cerebrale veneuze sinustrombose blijkt, na (duur) aanvullend onderzoek, slechts tien tot vijftien procent daadwerkelijk deze aandoening te hebben. Er is daarom grote behoefte aan een methode die snel en accuraat (en liefst goedkoop) 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 met cerebrale sinustrombose een scoringsstelsel te ontwikkelen dat in staat is patiënten met cerebrale veneuze sinustrombose snel en accuraat te herkennen.



foto: Marcel Israël



WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

De onderzoekers zijn ook in het derde loopjaar van het project verdergegaan met het verzamelen van gegevens van patiënten die voldoen aan de criteria voor cerebrale veneuze sinustrombose. Van deze patiënten zijn de medische 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 zijn verzameld, zal een analyse van de gegevens kunnen plaatsvinden en zullen de metingen in het bloed worden uitgevoerd. Het is belangrijk om dit pas aan het einde te doen zodat alle bepalingen in één keer door dezelfde persoon worden gedaan. Dit verkleint de kans op spreidingsfouten. Wel hebben de onderzoekers de afgelopen tijd verschillende artikelen gepubliceerd waarin andere aspecten van de ziekte sinustrombose zijn onderzocht.

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

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

LITERATUURPUBLICATIES

Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis.

J Thromb Haemost, in press.

Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, Coutinho JM. Mechanical Thrombectomy in Cerebral venous thrombosis: A Systematic Review of 185 Cases. *Stroke*, in press.

Zuurbier SM, van den Berg R, Troost D, Majoie CB, Stam J, Coutinho JM. Hydrocephalus in cerebral venous thrombosis. *J Neurol*. 2015 in press.

Coutinho JM, Middeldorp S, Stam J. Advances in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 Jul;16(7):299.

Coutinho JM, Stam J, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Ferro JM; ISCVT Investigators. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):245-7

Coutinho JM, van den Berg R, Zuurbier SM, VanBavel E, Troost D, Majoie CB, Stam J. Small juxtacortical hemorrhages in cerebral venous thrombosis. *Ann Neurol*. 2014 Jun;75(6):908-16

Coutinho JM, Gerritsma JJ, Zuurbier SM, Stam J. Isolated cortical vein thrombosis: systematic review of case reports and case series. *Stroke*. 2014 Jun;45(6):1836-8.

Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*. 2014 May;45(5):1338-41



Functional three-dimensional architecture of the coronary thrombus in relation to phenotype: *in vivo* and *in vitro* thrombus fate?

Projectnummer: 2013-2

Onderwerp: De invloed van stolsleigenschappen op het herstel na een acuut hartinfarct
Projectleiders: dr. M.P. M. de Maat en dr. H.M.M. van Beusekom
Instelling: Erasmus Medisch Centrum

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

Een acuut hartinfarct ontstaat wanneer een bloedstolsel één (of meer) slagaderen afsluit die het hart van zuurstofrijk bloed voorzien. De hartspier krijgt daardoor te weinig zuurstof waardoor hartspierweefsel afsterft en het hart het bloed niet meer goed door het lichaam kan pompen. De twee (wereldwijd) meest gebruikte manieren om de bloedstroom door de afgesloten kransslagader(en) weer op gang te krijgen zijn het toedienen van een medicijn dat het stolsel oplost en het mechanisch verwijderen of wegdrukken van het bloedstolsel tijdens een dotterprocedure. In Nederland wordt eigenlijk alleen gebruikgemaakt van de dotterprocedure. Hoe goed de patiënt herstelt van deze behandelingen hangt niet alleen af van de duur van ischemie, maar ook van de bouw en samenstelling van het bloedstolsel dat de verstopping van de kransslagader(s) heeft veroorzaakt, en circulerende pro-trombotische stoffen. Zo veroorzaakt het ene stolsel meer schade aan de bloedvatwand dan het ander. Doel van dit project is uit te zoeken hoe de precieze samenstelling en de driedimensionale bouw van een stolsel en de samenstelling van het circulerende bloed samenhangen met het herstel van de patiënt. Als we hier meer inzicht in krijgen, wordt het mogelijk de behandeling van patiënten na een acuut hartinfarct af te stemmen op de eigenschappen van het stolsel bij die patiënt.



foto: Arno Massee



WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Vorig verslagjaar hebben de onderzoekers de bouw en samenstelling in kaart gebracht van de netwerkstructuren in de bloedstolsels van patiënten met een acuut hartinfarct. Dit verslagjaar hebben zij onderzocht of er in het bloed moleculen ('markers') aanwezig zijn die iets zeggen over de samenstelling van deze netwerkstructuren. Zij hebben vervolgens onderzocht of de aanwezigheid (en de hoeveelheid) van die markers in het bloed een voorspellende waarde heeft voor hoe het zal aflopen met de patiënt met een acuut hartinfarct.

De onderzoekers troffen in het bloed van deze patiënten inderdaad bepaalde markers aan (zogenoemde *neutrophil extracellular traps*) die mogelijk voorspellend zijn voor de uitkomst van de dotterprocedure na een hartinfarct bij de patiënt.

Deze markers, en dus ook de netwerkstructuren die zij vertegenwoordigen, hebben mogelijk iets te maken met de aanwezigheid van bacteriën in de bloedbaan. Om dit verder te onderbouwen, analyseren de onderzoekers de stolsels van de patiënten nu op de aanwezigheid van bacteriën.

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

Door na te gaan hoe de samenstelling en driedimensionale bouw van stolsels samenhangen met de schade die het stolsel veroorzaakt aan de vaatwand en met de kans op herstel van de patiënt zal het mogelijk worden de behandeling van patiënten met een acuut hartinfarct af te stemmen op de eigenschappen van het stolsel bij die patiënt.

Dit project zal kennis opleveren over de manier waarop de eigenschappen van het stolsel van invloed zijn op de uitkomst van de behandeling met medicijnen en de dotterprocedure na een acuut hartinfarct.

LITERATUURPUBLICATIES

A.S.A. Autar et al. *Circulating neutrophil extracellular traps levels prior to pPCI predict impaired reperfusion and hyperemic flow in STEMI patients*. Nederlandse Vereniging voor Cardiologie voorjaarssessie 2015. Bekroond als beste voordracht.

M. Kurata et al. *Neutrophil Extracellular Traps Correlate With Impaired Myocardial Reperfusion In Patients With St Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention*. Poster presentatie bij American Heart Association Scientific Sessions 2014.

A.S.A. Autar et al. *Functional architecture of the coronary artery thrombus*. Mondelinge presentatie bij International Fibrinogen Research Society Workshop 2014, Marseille.

A.S.A. Autar et al. *Thrombectomy for acute ischemic stroke: retrieval of larger thrombi is associated with improved neurological recovery*. Abstract geaccepteerd voor Poster presentatie European Society of Cardiology 2015



Characterisation of factor V-short: a new player in the TFPI system?

Projectnummer: 2014-1

Onderwerp: De dubbelrol van factor V
in de bloedstolling

Projectleider: dr. E. Castoldi

Instelling: Universiteit Maastricht

VRAAGSTELLING VAN HET ONDERZOEK

De mate en snelheid waarmee het bloed stolt is afhankelijk van een geraffineerd samenspel tussen tal van bestanddelen in het bloed (stollingsfactoren). Eén van die stollingsfactoren is factor V. Deze factor speelt een dubbelrol in de stolling: het kan de stollingsneiging van het bloed zowel laten toenemen als verminderen.

Dat werkt zo: het complete factor V-molecuul bevordert de stolling als het door andere componenten van de stollingsmachinerie in een geactiveerde toestand is. Het factor V-molecuul kan echter ook door een eiwit in twee stukken worden geknipt waarna één van de brokstukken samen met twee andere eiwitten de stollingsneiging van het bloed juist vermindert. Recent is een variant ontdekt dat iets korter is dan het gebruikelijke factor V-molecuul. Dit molecuul, FV-short genoemd, remt de stolling van het bloed door stevig te binden aan het antistollende eiwit TFPI en de concentratie van dit eiwit in het bloed te verhogen.

Bij alle mensen komt FV-short in een kleine hoeveelheid voor in het bloed. Mensen met een zeldzame genetische variant van het factor V-molecuul maken echter veel meer FV-short aan. Daardoor lopen zij een verhoogde kans op spontane bloedingen.

Het doel van dit project is meer inzicht te krijgen in de aanmaak en de eigenschappen van FV-short. Daarnaast willen de onderzoekers uitzoeken welke mechanismen in de cel bepalend zijn voor de verhouding factor V versus FV-short in het bloed en willen zij ontrafelen hoe precies FV-short de stolling beïnvloedt.



foto: Appie Derks



WELKE DELEN VAN DE VRAAGSTELLING ZIJN BEANTWOORD IN HET VERSLAGJAAR?

Het project is pas in februari 2015 gestart; er is vooral voorbereidend werk gedaan. De onderzoekers hebben een kweek opgezet van cellen die FV-short kunnen maken. Hierdoor zijn ze niet afhankelijk van het zuiveren van FV-short uit bloed. Dit FV-short uit kweek gaan zij gebruiken voor het onderzoek.

De onderzoekers hebben ook een kweek opgezet van cellen die de mutatie bevatten die bij mensen leidt tot een verhoogde hoeveelheid FV-short in het bloed. Deze cellen gaan zij gebruiken om uit te zoeken hoe de verhouding tussen normaal factor V en FV-short tot stand komt.

Ten slotte zijn de onderzoekers gestart met de ontwikkeling van een eenvoudige test om de concentratie van FV-short in het bloed te bepalen. Deze test zal het mogelijk maken om de relatie tussen genetische kenmerken en FV-short-spiegels in populatiestudies vast te stellen.

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

Over de rol van FV-short bij de bloedstolling is nog weinig bekend. Meer kennis over de factoren die een rol spelen bij de aanmaak van FV-short en over de eigenschappen van FV-short kan bijdragen tot een beter begrip van de bloedstolling. Dit kan op zijn beurt de aanzet geven tot de ontwikkeling van medicijnen die de aanmaak van FV-short kunnen beïnvloeden en daarmee het risico of spontane bloedingen of juist trombose kunnen verminderen.

LITERATUURPUBLICATIES

(Nog) geen.