

Klaar voor 2016

Bloedvat nabootsen

Celbioloog Ruben Bierings onderzoekt het verschil tussen een gezond, stelpend bloedstolsel en een gevaarlijk bloedstolsel (trombose). Hij doet dit met hulp van een belangrijke innovatie: een nepbloedvat.



Onderzoek: *Caught in a trap:
Unravelling Von Willebrand
factor extracellular traps*

Status: *Opstartfase*

Projectleiders: *dr. Ruben Bierings (l)
en prof. dr. Jan Voorberg (r)*

Instelling: *Sanquin Research*

Ruben Bierings:
Onderzoek in 6 zinnen

“Als je een bloedprop van een trombosepatiënt bekijkt, vind je daar vaak een kluwen van het eiwit Von Willebrand factor (VWF). Cellen

van de vaatwand, endotheelcellen, scheiden dit eiwit uit. VWF bindt bloedplaatjes op plaatsen waar schade aan het bloedvat is ontstaan. Het lijkt erop dat er naast bloedplaatjes er nog meer aan de VWF-kabels blijft plakken. Dit gaan we onderzoeken door een bloedvat na te bootsen in een chip met daarin een soort plastic tunneltje. Endotheelcellen bekleden het tunneltje en daar kun je dan een vloeistof doorheen sturen met dezelfde componenten als bloed.

Onder de microscoop kunnen we vervolgens mechanismen onderzoeken die van belang zijn bij het vormen van een stolsel systematisch.”

In 2015: startschot voor het onderzoek

Met de subsidie van de Trombosestichting kon de kogel door de kerk: de groep van Bierings kan starten in 2016. “Dit is een project van slechts twee jaar, maar dit zorgt er wel voor dat we een hele nieuwe onderzoekslijn kunnen opzetten.”

“Wat ik interessant vind: waarom is de balans niet goed bij de ene mens en wel bij de ander? Wat zie je op celniveau?”

Celbioloog Ruben Bierings

Fascinatie: verkeerde cellen

“Mijn interesse ligt bij hoe cellen eiwitten uitscheiden. Net zoals bij heel veel andere ziekten gaat er ook bij trombose iets mis in de interacties tussen cellen. Dat vind ik interessant: waarom is de balans niet goed bij de ene mens en wel bij de ander? Wat zie je op celniveau? Dit onderzoek is me dus op het lijf geschreven.”

De toekomst: nauwkeuriger onderzoek, betere behandeling

“Eerlijk is eerlijk, het duurt echt nog jaren voor je vanuit dit onderzoek weet hoe het bij mensen werkt en wat dit betekent voor de behandeling. We moeten eerst beter weten wat de ziekte veroorzaakt. Wat is het mechanisme? Gebaseerd daarop kun je betere behandelingen en medicijnen ontwikkelen. Wat mij persoonlijk aanspreekt, is dat model van een bloedvat dat we voor het onderzoek gebruiken. Dit is een ‘ex vivo’-onderzoek, dat betekent buiten het lichaam. We maken gebruik van cellen van patiënten en dit zorgt voor een veel accurater model voor vaatziekten dan bijvoorbeeld proefdiermodellen.”

Teken en bloedstolling

De X-factor van trombose

Het AMC en LUMC onderzoeken of een beest met een slechte reputatie ook iets positiefs kan bijdragen aan de gezondheid. Biochemicus Mettine Bos vertelt over tekenspeeksel en bloedstolling.

Het onderzoek in 6 zinnen

“Bij bloedstolling zijn heel veel eiwitten betrokken. Elk eiwit activeert weer een ander eiwit. Dit is een soort domino van reacties en bij veel stappen kan er iets verkeerd gaan. Wij doen onderzoek naar de manier waarop het eiwit factor Xa zorgt dat het eiwit factor V bloedstolling op gang brengt. Dit doen we met hulp van een eiwit uit tekenspeeksel, TIX-5. Hiermee kun je de invloed van factor Xa op factor V manipuleren.”

“In de praktijk zijn we heel gedetailleerd bezig, maar het grote doel is altijd: mensen helpen.”

Biochemicus Mettine Bos

In 2015: eiwit namaken

“Het eiwit TIX-5 is ontdekt door AIO Tim Schuijt en biochemicus Kees van 't Veer van het AMC; samen met Kees leid ik dit onderzoek. In 2015 heeft de AIO die op dit onderzoek gaat promoveren, Anja Maag, varianten van het eiwit TIX-5 nagemaakt. Daar doen we experimenten mee. We onderzoeken eerst heel nauwkeurig hoe groot het effect is van de verschillende varianten op de activering van factor V. Wat blijkt? Sommige varianten verminderen inderdaad de activering van factor V, maar schakelen deze niet helemaal uit. Daaruit leiden we af dat er nog andere contactpunten zijn in de kettingreactie. Dat moeten we verder onderzoeken.”



dr. Mettine Bos (r) en
AIO Anja Maag (l).

Onderzoek: *Uncovering the role of FXa-dependent FV activation in thrombosis or bleeding.*

Status: *Lopend*

Projectleiders: *dr. Kees van 't Veer en dr. Mettine Bos*

Instelling: *Academisch Medisch Centrum en Leids Universitair Medisch Centrum*

Fascinatie: tekenspeksel en slangengif

“In de praktijk zijn we in het lab heel gedetailleerd bezig, maar het grote doel is altijd: mensen helpen. Waarom krijgen mensen trombose? Hoe kun je ze beter maken? Ik vind het als onderzoeker heel interessant dat een proces bij een dier een rol kan spelen bij het behandelen van mensen. In dit geval gaat het om teken, maar ik ben ook betrokken bij onderzoek waarbij we slangengif analyseren.”

De toekomst: minder complicaties bij trombosebehandeling

“Bij sommige mensen is bloedstolling mogelijk sterker afhankelijk van factor Xa dan bij anderen. Juist als ze gevoelig zijn voor factor Xa, is het risico op complicaties zoals bloedingen waarschijnlijk groter als je dit eiwit uitschakelt. Zij zijn dan misschien beter af met zogenaamde trombineremmers dan met middelen als factor Xa-remmers of vitamine K-remmers.”



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

Status: *Afgerond*

Projectleider: *dr. Jonathan Coutinho*

Instelling: *Academisch Medisch Centrum*

Internationale koplopers

Onderzoek naar sinustrombose

Neuroloog Jonathan Coutinho doet onderzoek naar een zeldzame, ingrijpende aandoening: cerebrale sinustrombose.

Onderzoek in 6 zinnen

Cerebrale sinustrombose, een bloedprop in een ader in de hersenen, is een zeldzame oorzaak van een beroerte. Tot nu toe is het lastig de diagnose te stellen, want er zijn veel mogelijke klachten: hoofdpijn, epilepsie, braken, misselijkheid, verminderd bewustzijn (tot coma), verlamingsverschijnselen,

problemen met het zien, enzovoort. Dit onderzoek verzamelt informatie over zoveel mogelijk patiënten met sinustrombose. Met een beter inzicht in de kenmerken die patiënten delen, is het in de toekomst gemakkelijker om snel en accuraat een diagnose te stellen en mogelijk ook te behandelen.

In 2015: afronding en nieuw begin

Coutinho: “We hebben een schat aan data verzameld die we kunnen gebruiken voor verder onderzoek. Ook leverde het onderzoek al een promotie en veel publicaties op. Wij willen bij het AMC uitblinken en behoren internationaal ook echt tot de koplopers. Dit onderzoek draagt daar zeker aan bij. We doen basaal onderzoek, maar we zijn ook betrokken bij onderzoek naar nieuwe medicijnen en behandelmethoden. Bij heel veel clinical trials schakelen ze ons in voor advies. Daar ben ik trots op.”

“Het is moeilijk om geld te krijgen voor onderzoek naar zeldzame ziekten. Het is heel goed dat de Trombosestichting het belang hiervan inziet.”

Neuroloog Jonathan Coutinho

Snel inzicht

“Sinustrombose is een zeldzame aandoening en het is moeilijk om daar geld voor te krijgen. De farmaceutische industrie doet zelden mee. Ook grote fondsen, de overheidssubsidie en EU-geld gaan vaker naar grote studies naar veel voorkomende ziekten. Dat is enerzijds logisch, maar kleinschalig onderzoek naar zeldzame ziektes is ook heel belangrijk en levert vaak snel interessante inzichten op. Het is heel goed dat de Trombosestichting dit financiert.”

De toekomst: data voor nieuw onderzoek

“Er zijn heel veel mogelijkheden voor vervolgonderzoek. Het mooie is dat je daarvoor alle data van dit onderzoek kunt gebruiken. Zo zien we dat overgewicht een risicofactor is voor sinustrombose. Vrouwen die de pil slikken én fors overgewicht hebben, lijken dertig keer meer risico te lopen dan de gewone populatie. Dit betekent niet dat vrouwen met een BMI van boven de 30 per definitie geen anticonceptiepil meer moeten slikken, maar het is wel iets om rekening mee te houden.”

Snel resultaat

Trombosemedicatie en aderverkalking

Wereldwijd gebruiken miljoenen mensen klassieke bloedverdunners die vitamine K remmen, ofwel VKA's. Biochemicus Leon Schurgers onderzoekt of en wanneer de nieuwe generatie bloedverdunners een goed alternatief is.

Onderzoek in 6 zinnen

Schurgers: "VKA's voorkomen nieuwe tromboses. Het nadeel: ze schakelen ook een eiwit uit waardoor je mogelijk sneller aderverkalking kunt krijgen. Dat eiwit heeft juist vitamine K nodig. Ons onderzoek vergelijkt de klassieke bloedverdunners met een nieuwe generatie bloedverdunners: Directe Orale Anticoagulantia (DOAC's). Geven een klassieke bloedverdunners inderdaad meer risico op aderverkalking dan een DOAC? En wat gebeurt er als je naast een DOAC een supplement met vitamine K slikt? Want dat kan mogelijk het risico op aderverkalking verkleinen."

"Door de subsidie konden we een AIO aannemen. Dat betekent dat een jonge onderzoeker een kans krijgt om zich te specialiseren in trombose."

Biochemicus Leon Schurgers

In 2015: prijs voor de AIO

Schurgers: "We hebben in 2015 twee zogenaamde preklinische studies afgerond. Onze junior onderzoeker (AIO) heeft daar een prijs mee gewonnen. Ook hebben we al kunnen onderbouwen dat DOAC's minder kans geven op aderverkalking dan VKA's. En je zou bij een DOAC inderdaad extra vitamine K kunnen nemen zonder dat je de antistollende werking van de medicatie beïnvloedt."



Onderzoek: *Effects of vitamin K-antagonists, vitamin K and new oral anticoagulants on atherogenesis*

Status: *Lopend*

Projectleider: *dr. Leon Schurgers*

Instelling: *Universiteit Maastricht*

Snel en concreet resultaat

“Ik ben heel erg geïnteresseerd in de inhoud, maar daarnaast vind ik het ongelooflijk belangrijk dat we maatschappelijk relevant onderzoek doen. Vrijwel iedereen krijgt te maken met trombose. Dankzij de subsidie van de Trombosestichting konden we een AIO aannemen. Dat is een mooie kans voor een jonge onderzoeker om zich te specialiseren in trombose. Wat ik goed vind: je moet bij de subsidieaanvraag heel goed verantwoorden wat je precies van plan bent en hoe lang je nodig hebt. Vervolgens krijg je de kans die vraag van begin tot eind te beantwoorden. Over vier jaar liggen er gewoon resultaten.”

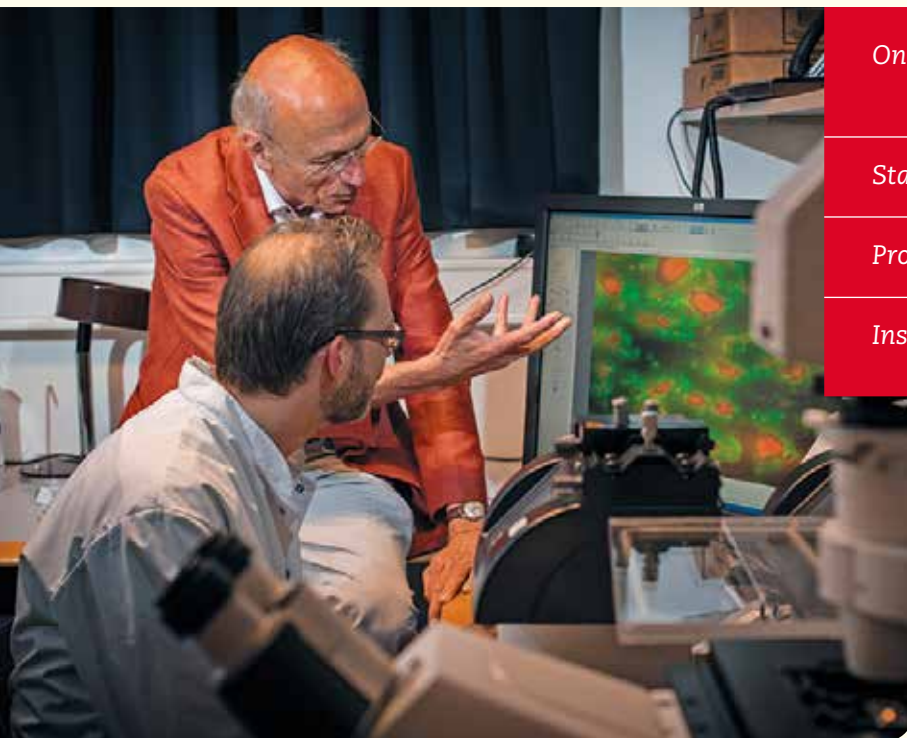
De toekomst: minder risico op aderverkalking

Uit vervolgonderzoek moet blijken of de bevindingen bij muizen ook bij mensen gelden. Als dit zo is, kan dit de behandeling van trombose verbeteren, met minder risico op aderverkalking.

Jonge mensen

Levenslang in behandeling

Hematoloog Flip de Groot vertelt over de zeldzame auto-immuunziekte APS die zich vaak pas openbaart door een herseninfarct of andere ernstige vorm van trombose.



Onderzoek: *A mouse model for the antiphospholipid syndrome*

Status: *Afgerond*

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

Instelling: *Sanquin Research*

Onderzoek in 6 zinnen

Hematoloog Flip de Groot: “Bij trombose denk je snel aan oude mensen, maar bij antifosfolipiden-syndroom (APS) gaat het om jonge mensen. APS is een zeldzame ziekte

met als consequentie trombose. Patiënten ontdekken vaak pas dat ze de ziekte hebben als het goed mis gaat. Ze krijgen een herseninfarct, miskraam of diepveneuze trombose. Vervolgens zitten ze levenslang vast aan een behandeling om een nieuwe trombose te voorkomen. Het zou natuurlijk veel beter zijn als we de oorzaak van de trombose kunnen uitschakelen, dus APS. Wij onderzoeken of je aan de hand van de hoeveelheid antistoffen in het bloed kunt voorspellen of iemand opnieuw trombose zal krijgen.”

In 2015: antistof bij muizen

De onderzoekers hebben aangetoond dat er een zeer sterk verband bestaat tussen de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen en het optreden van trombose.

Tragisch

“Ik mag dan wel op een lab werken, maar het raakt me enorm wat APS voor mensen betekent. Dat motiveert mij heel erg. Het is tragisch dat je pas zo laat ontdekt dat je de ziekte hebt. Ik geef lezingen bij de patiëntenvereniging en dan ontmoet je jonge vrouwen die in een rolstoel zijn beland of een miskraam hebben doorgemaakt. Er zijn zo’n tweeduizend patiënten in Nederland. Dat is een kleine groep, maar de impact is groot. En bij jonge trombosepatiënten is APS een belangrijke oorzaak. Van alle jonge vrouwen met een herseninfarct, blijkt 25 procent APS te hebben.”

“Ik mag dan wel op een lab werken, maar het raakt me enorm wat deze ziekte voor mensen betekent. Dat motiveert mij heel erg.”

Biochemicus Flip de Groot

De toekomst: gericht behandelen

“De volgende stappen zijn ingezet: welke infecties hebben mensen met APS-antistoffen gehad? Dit leidt tot meer inzicht in het ontstaan en mogelijk ook tot sleutels om de ziekte te bestrijden. Wij onderzoeken welke behandelingen aanslaan in het lab. We proberen de werking van de antistof te blokkeren en zo trombose te voorkomen. Als dit lukt, kun je patiënten een levenslange trombosebehandeling besparen.”

Betere diagnose

Is het écht trombose?

AIO Charlotte Dronkers (r) en internist Erik Klok (l) vertellen over een nieuwe test om een terugkerend trombosebeen vast te stellen. Al tijdens de eerste maanden van hun onderzoek reageren patiënten en artsen enthousiast.

Onderzoek in 6 zinnen

Dronkers: “Wij doen onderzoek bij patiënten die al een keer een trombosebeen hebben gehad en die nu opnieuw klachten hebben. Normaal gesproken krijg je dan een echo om te kijken of het weer trombose is. Op een echo is het alleen heel lastig om het verschil te zien tussen een nieuw stolsel of een ongevaarlijk reststolsel. Een verkeerde diagnose heeft grote gevolgen. Iemand die voor de tweede keer een trombosebeen krijgt, zit levenslang vast aan bloedverdunners. Met een MRI-scan kun je het onderscheid tussen een oud en nieuw stolsel snel en goed bepalen.”

“Een verkeerde diagnose heeft grote gevolgen. Iemand die voor de tweede keer een trombosebeen krijgt, zit levenslang vast aan bloedverdunners. Een scan geeft zekerheid.”

AIO Charlotte Dronkers

In 2015: eerste resultaten

Klok: “Het is al bewezen dat de test beter werkt. Wat wij moeten onderbouwen, is dat er echt genoeg redenen zijn om de klinische standaard aan te passen. Een MRI-scan is duurder dan een echo, dus we moeten goed uitleggen waarom en in welke gevallen een scan toch verstandiger is. Dat kunnen we alleen doen als we genoeg patiënten vinden om mee te doen aan het onderzoek. In 2015 hebben we daar dus vooral energie in gestoken en daarbij ook de samenwerking gezocht met andere ziekenhuizen.”



Onderzoek: *Nieuwe en verbeterde diagnostiek naar een terugkerend trombosebeen met MRI: de Theia studie*

Status: *Lopend*

Projectleiders: *prof. dr. Menno Huisman en dr. Erik Klok.*

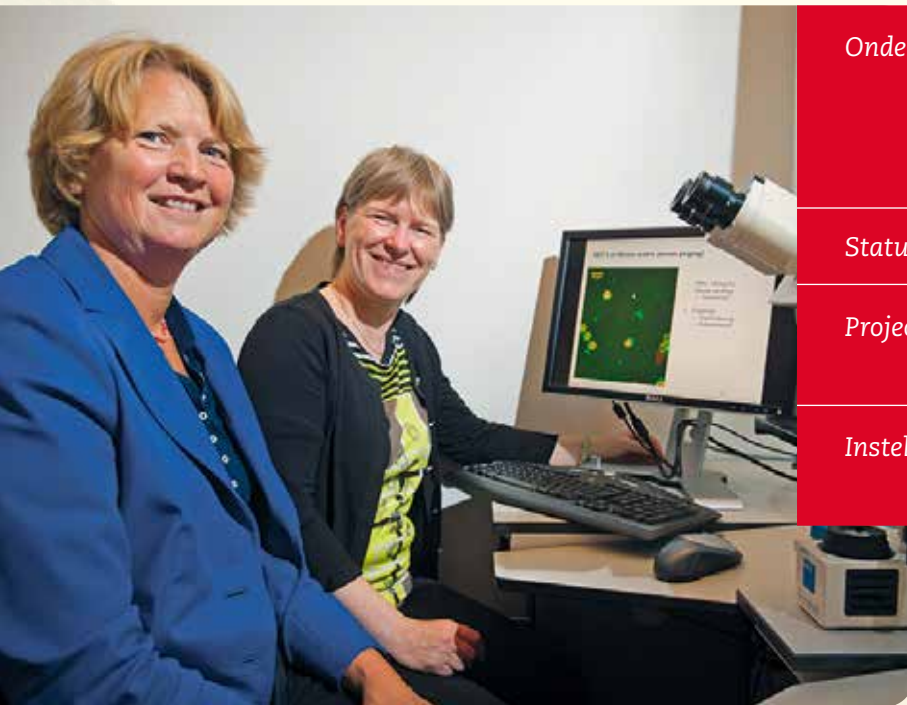
Instelling: *Leids Universitair Medisch Centrum*

Fascinatie: echt het verschil maken

Dronkers: “Wij zien veel jonge patiënten met trombose. Hun behandeling is ingrijpend en niet zonder risico’s. Deze studie kan echt het verschil maken en dat spreekt me enorm aan. Patiënten doen heel graag mee en ze zijn heel opgelucht als blijkt dat het geen trombose is.”

De toekomst: geen trombose, geen antistollingsbehandeling

Klok: “Het is op dit moment echt een dilemma: ga je iemand een zware behandeling adviseren als je twijfelt of het wel echt een nieuwe trombose is? De scan geeft direct zekerheid: het is ja of nee. Het enthousiasme waarmee artsen reageren op de studie is ook bijzonder. Ik ben er eigenlijk wel van overtuigd dat de richtlijnen op basis van dit onderzoek worden aangepast.”



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

Status: Lopend

Projectleiders: *dr. M.P. M. de Maat en dr. H.M.M. van Beusekom*

Instelling: *Erasmus Medisch Centrum Rotterdam*

De beste behandeling

Herstel na een hartinfarct

Dr. Moniek de Maat en dr. Heleen van Beusekom onderzoeken wat de beste behandeling is bij een hartinfarct.

Onderzoek in 6 zinnen

Om de bloedstroom bij een acuut hartinfarct weer op gang te brengen, krijgt een patiënt meestal bloedverdunners en/of een dotterbehandeling. In zes op de tien gevallen herstellen patiënten daarna niet optimaal. Kleine vaten rond het hart blijven verstopt en patiënten voelen zich aanhoudend benauwd of moe. Hoe goed de patiënt herstelt, hangt voor een deel af van de bouw en samenstelling van het bloedstolsel dat de verstopping van de ader heeft

veroorzaakt. Zo lost het lichaam het ene stolsel makkelijker op dan het andere. Doel van dit project is: uitzoeken hoe de samenstelling en vorm van een stolsel van invloed zijn op het herstel van de patiënt.

In 2015: bacteriën en herstel

De Maat: “Bij een hartinfarct stoten bepaalde cellen stofjes uit genaamd neutrophil extracellular traps (NETs). Dit hebben we aangetoond in de bloedstolsels van patiënten. NETs maken bacteriën in het bloed onschadelijk. Maar als er veel NETs achterblijven, kan dit de bloedvatwand en de vaatjes eromheen beschadigen.”

Samen voor de beste behandeling

De onderzoekers willen de zorg voor patiënten naar een hoger niveau tillen en hebben daarvoor de krachten gebundeld. Ze ontmoetten elkaar op een congres, waar ze allebei een lezing gaven. Ineens viel het kwartje: ze waren allebei geraakt door het grote aantal patiënten dat niet goed herstelt na een infarct. “Patiënten hebben straks baat bij het werk dat wij nu in het laboratorium doen. Dat is ons veel waard.”

“Patiënten hebben straks baat bij het werk dat wij nu in het laboratorium doen. Dat is ons veel waard.”

Pathobioloog Heleen van Beusekom

De toekomst: behandeling op maat

Het is inmiddels duidelijk: NETs zijn inderdaad van invloed op het herstel na een infarct. Hoe dit precies werkt, is nog niet helemaal duidelijk. Van Beusekom: “Waarschijnlijk kun je meten hoe een patiënt zal herstellen van het infarct als je het stolsel onderzoekt en de hoeveelheid NETs meet.” Het is aannemelijk dat je dan ook sneller de beste behandeling kunt starten. Bijvoorbeeld met meer of andere medicijnen. En omgekeerd: niet overbehandelen.

Erfelijke factoren bij trombose

Gen SLC44A2 onder de loep

Wat is de invloed van een gen met een lastige naam op trombose? Projectleider Bart van Vlijmen vertelt hoe ze bij een ingewikkelde zoektocht hulp krijgen uit onverwachte hoek.

Onderzoek in 6 zinnen

Bij trombose spelen erfelijke factoren mee. Dit onderzoek bekijkt welke rol het gen SLC44A2 bij trombose speelt. Over dit gen is nog weinig bekend, De onderzoekers denken dat dit gen invloed heeft op de manier waarop zogenaamde endotheelcellen werken. Dit zijn cellen die de binnenzijde van bloedvaten bekleden. Ook kan het zijn dat SLC44A2 invloed heeft op sommige witte bloedcellen.

In 2015: gen uitschakelen

Het onderzoek startte in december 2015. In de opstartfase was het eerste doel: endotheelcellen kweken en daarin het gen SLC44A2 uitschakelen. Daarnaast ging het om het opzetten van een muismodel, zodat de onderzoekers een groep met én zonder het gen kan vergelijken.

“Het mooie van dit onderzoek: je ontrafelt ook een stukje van het leven.”

Biochemicus Bart van Vlijmen

Fascinatie: leven ontrafelen

Projectleider Dr. Bart van Vlijmen: “Wij willen het mechanisme waardoor trombose ontstaat onderzoeken. Is er inderdaad een rol voor dat gen met de rare naam? We steken er al onze energie in en hopen dat we op de goede weg zitten. Die zoektocht is vanuit trombose-oogpunt heel interessant, maar ook biologisch. Je ontrafelt een stukje van het leven.”



Onderzoek: *The role of the Solute Carrier Transporter 44A2 (SLC44A2) Gene in the Pathophysiology of Venous Thromboembolism*

Status: *Lopend*

Projectleider: *dr. Bart van Vlijmen*

Instelling: *Leids Universitair Medisch Centrum*

De toekomst:

“Ons onderzoek moet bijdragen aan meer inzicht in het ontstaan van trombose. Ook kan het helpen bij de ontwikkeling van nieuwe behandelingen en medicijnen met zonder bloedingsrisico. Tegelijkertijd is de weg daar naartoe echt nog wel lang. Wat ik voor 2016 heel spannend vind: we hebben contact met een onderzoeksgroep in Amerika. Zij bekijken de mogelijke rol van SLC44A2 bij gehoorverlies. Ze zijn heel enthousiast over het idee dat SLC44A2 ook bij trombose een rol speelt en ze delen genereus hun kennis en muismodel. Dit betekent dat wij nu een paar stappen kunnen overslaan. We kunnen direct in het lab bekijken wat er gebeurt als het gen er wel of juist niet is, in relatie tot trombose.”

De rol van autofagie: Veilige rem op stolling?

Voor er een nieuwe, betere behandeling beschikbaar is, moet er eerst heel veel precisie-onderzoek gebeuren. Zeker bij trombose, want daar spelen heel veel verschillende factoren en risico's een rol. Dat het juist bij deze ziekte heel ingewikkeld is, maakt het voor dr. Ton Lisman en zijn team extra uitdagend en interessant.



Onderzoek: *Regulating autophagy:
a novel antithrombotic strategy?*

Status: *Lopend*

Projectleider: *Prof. dr. Ton Lisman*

Instelling: *Universitair Medisch Centrum
Groningen*

Onderzoek in 6 zinnen

Autofagie is het proces waarmee iedere cel overtollige of beschadigde celbestanddelen opruimt. Als je autofagie remt, rem je ook het vrijkomen van het stolling-bevorderende eiwit 'von Willebrand factor'. Bovendien blijven bloedplaatjes rustiger, wat ook het risico op een stolsel vermindert. En betekent dit

dat je met die kennis ook op het spoor komt van een nieuwe, veilige manier om trombose te behandelen of te voorkomen? Die vraag willen de onderzoekers beantwoorden. Eerst moeten ze dan beter weten hoe dat remmen van de autofagie precies werkt en wat de relatie met stolling nu precies is.

In 2015: de rem gevonden

De onderzoekers hebben met drie verschillende testen aangetoond dat de activiteit van de bloedplaatjes inderdaad afneemt als je autofagie remt. De remming voorkómt dat er bepaalde stoffen vrijkomen die in de cel zijn opgeslagen in speciale blaasjes. Dit zijn stoffen die bloedplaatjes activeren. De onderzoekers gaan nu in het lab testen of het veilig en effectief is om expres de rem op autofagie te zetten.

Fascinatie: tussen lab en kliniek

Projectleider dr. Ton Lisman: “Wat het trombose-onderzoek leuk en uniek maakt, is dat we er in Nederland zowel goede klinische en basale onderzoekers zijn. Dus met een medische of biochemische achtergrond. Doordat ze ook nog eens goed samenwerken, is het niveau hoog. Ik zit hier letterlijk tussen de artsen en ben intermediair tussen laboratorium en kliniek. Dat maakt het heel concreet: dit is het probleem, dit is de patiënt: kunnen we daar iets mee?”

“Eigenlijk gaat het hier om hele concrete vragen: dit is het probleem, dit is de patiënt: kunnen we daar iets mee?”

Biochemicus Ton Lisman

De toekomst: betere behandeling en preventie

“Bij trombose-onderzoek kijk je naar processen van cellen en eiwitten. Er zijn allemaal stofjes bij betrokken die met elkaar praten. En dat gebeurt allemaal in stromend bloed. Dat maakt dit vakgebied razend ingewikkeld en heel erg interessant. Als wij kunnen bewijzen dat het remmen van autofagie inderdaad bijdraagt aan het voorkomen en/of behandelen van trombose, dan komt de ‘heilige graal’ van het trombose-onderzoek in zicht: het vinden van een medicijn dat effectief is tegen trombose en geen of een kleine kans op spontane bloedingen oplevert.”

Mysterieuze bloedstolling

Aan de knoppen op celniveau

Elisabetta Castoldi doet onderzoek naar stollingsfactoren: eiwitten die de bloedstolling regelen. Nu er steeds meer bekend is over wat er fout kan gaan in dit proces, komt een trombosebehandeling op maat in zicht.

Onderzoek in 6 zinnen

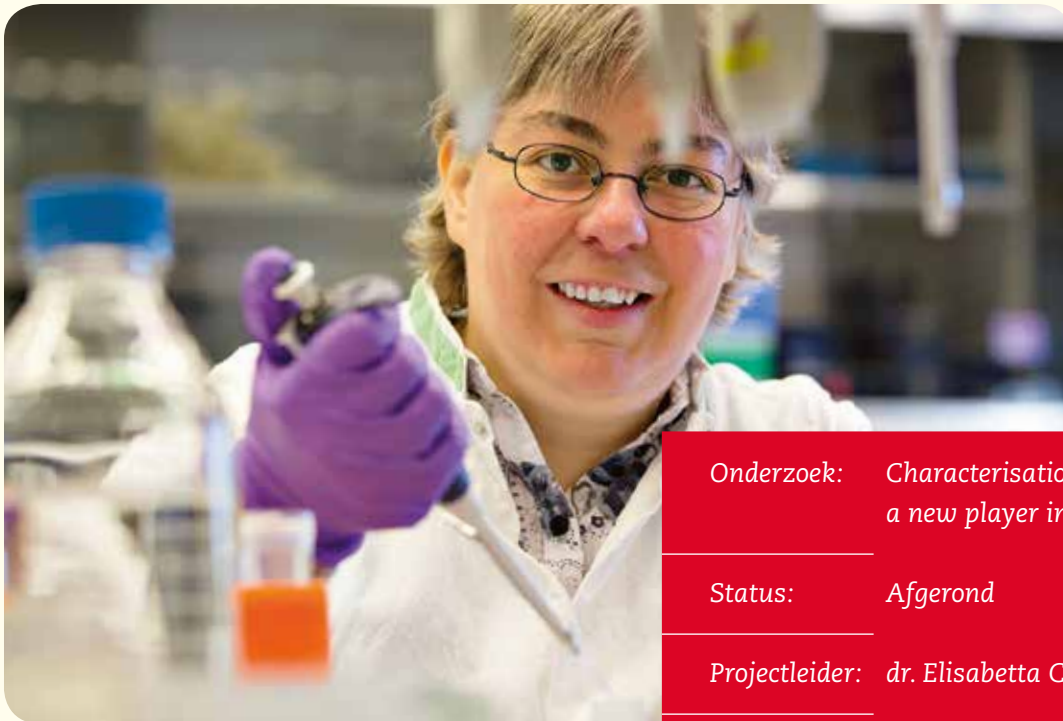
Factor V is een zogenaamde stollingsfactor: een eiwit dat helpt bij bloedstolling én antistolling. Als de stolling op gang komt, knippen andere eiwitten factor V in een aantal stukken. Hierdoor verliest factor V het eiwit TFPI, wat de bloedstolling nog verder bevordert. Het blijkt dat er een variant is van factor V die TFPI niet zomaar laat losknippen: factor V-short. Sommige mensen maken meer FV-short aan en zij hebben ook een verhoogd risico op spontane bloedingen. Het doel van dit project is na te gaan hoe FV-short de bloedstolling precies beïnvloedt.

“We weten eigenlijk nog heel veel niet over de bloedstolling. Er is nog veel werk te doen”

Biochemicus Elisabetta Castoldi

In 2015: schakelaar gevonden

De onderzoekers hebben aangetoond dat het uiteinde van het TFPI-molecuul inderdaad verantwoordelijk is voor de binding van TFPI aan factor V en FV-short, wat de stollende werking van factor V en FV-short in toom houdt. Een kunstmatig nagemaakte ‘TFPI-staart’ blijkt bovendien net zo goed te werken



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

Status: *Afgerond*

Projectleider: *dr. Elisabetta Castoldi*

Instelling: *Universiteit Maastricht*

als natuurlijke TFPI. Je hebt dan eigenlijk een schakelaar om FV-short aan of uit te zetten en zo de stolling van het bloed te remmen of stimuleren.

Fascinerend

Castoldi: “Heel veel mensen denken dat we alles al weten over de stolling, maar dat is niet zo. Steeds meer stollingsfactoren blijken bijvoorbeeld ook een andere kant te hebben: zij kunnen ook zorgen voor antistolling. Er blijft nog heel veel te ontdekken.”

De toekomst: nieuwe medicijnen

Het kunstmatige molecuul dat de onderzoekers hebben bekeken, de TFPI-staart, kan misschien de basis vormen voor de ontwikkeling van een nieuw stollingsremmend medicijn. Castoldi: “Ook kunnen we kijken of je de aanmaak van FV-short zou kunnen stimuleren bij mensen met een tromboserisico. En omgekeerd: dat je die aanmaak kunt remmen bij mensen met hemofilie. Zij hebben juist een grotere kans op bloedingen.”

Over twintig jaar: elke patiënt een andere behandeling?

Een ander onderzoek van dr. Castoldi is in 2015 afgerond. Ook hierbij ging het om een kettingreactie die de stolling beïnvloedt. Daarbij bleek dat het eiwit met de naam fibrinogen γ' de activiteit van de stof trombine remt. Mensen die te weinig van dit eiwit hebben, hebben een verhoogde kans op trombose. U leest er meer over op www.trombosestichting.nl

Kettingreacties

Als leek gaat het je al snel duizelen: al die minuscule verschillende eiwitten, die elkaar activeren of juist uitschakelen. Volgens Castoldi is het essentieel dat onderzoekers al die kleine weeffoutjes bij bloedstolling minutieus blijven onderzoeken: “Over het algemeen kunnen we de behandeling nu nog nauwelijks aanpassen aan individuele verschillen. Vaak weten we niet genoeg over de oorzaak.”

Fundamenteel onderzoek

“Door fundamenteel onderzoek naar stollingsfactoren en de kettingreacties tussen eiwitten, brengen we de verschillende oorzaken in kaart. In de toekomst kunnen we dan ook de behandeling nauwkeuriger aanpassen aan de individuele patiënt. Je behandelt dan niet onnodig en met minder complicaties. We staan nu echt nog aan het begin van deze ontwikkeling.”

Klein land, grote bijdrage

“Ik ben Italiaanse en werk nu vijftien jaar in Nederland. Het is heel indrukwekkend hoe groot de bijdrage van zo'n klein land is aan dit onderzoeksgebied. Het Nederlandse tromboseonderzoek staat hoog aangeschreven in de hele wereld. Dat is ook echt dankzij de Trombosestichting.”

Meer weten over deze onderzoeken?

Op www.trombosestichting.nl vindt u voortgangsverslagen van alle onderzoeken die we in 2015 financierden. Bij elk onderzoek staat ook een lijst met wetenschappelijke publicaties.