



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Endothelial progenitor cell dysfunction in diabetes mellitus

Loomans, C.J.M.

Citation

Loomans, C. J. M. (2007, March 14). *Endothelial progenitor cell dysfunction in diabetes mellitus*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/11410>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/11410>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

List of abbreviations:

ACE	Angiotensin I-Converting Enzyme
acLDL	acetylated Low-Density Lipoproteins
AGE	Advanced Glycation Endproducts
Ang	Angiotensin
AU	Arbitrary Units
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
BMI	Body Mass Index
BM-MNC	Bone marrow Mononuclear Cells
BP	Blood Pressure
BS-1	Bandeiraea Simplicifolia -1
CAC	Circulating Angiogenic Cells
CAD	Coronary Artery Disease
CB	Cord Blood
CDKN1A	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A
CEP	Circulating Endothelial Progenitor Cells
CFU-EC	Colony Forming Unit –Endothelial Cells
CLC	Cobble Stone-Like Cells
CM	Conditioned Media
cpm	counts per minute
CVD	Cardiovascular disease
DC	Dendritic Cells
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EC	Endothelial Cells
ECGF	Endothelial Cell Growth Factor
ECM	Extracellular Matrix
EGM	Endothelial Cell Growth Medium
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
EPC	Endothelial Progenitor Cells
EPO	Erythropoietin
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FFA	Free Fatty Acids
FITC	Fluorescein Isothiocyanate
Flt-1	FMS-related Tyrosine kinase 1
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GFP	Green Fluorescence Protein
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
GTPase	Guanosine TriPhosphatase
H ₂ O ₂	Hydroperoxide
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin
hCB-MNC	Human Cord Blood Mononuclear Cells
HIF	Hypoxia Inducible Factor
HLA	Human Leucocyte Antigen
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase
HSC	Hematopoietic Stem Cell
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cells
ICAM	Intra Cellular Adhesion Molecule
IL	Interleukin
IP	Intraperitoneal
IRF4	Interferon Regulatory Factor 4

KDR	Kinase insert Domain Receptor
LNGFR	Low-Affinity Nerve Growth Factor Receptor
LPS	Lipopolysaccharide
Ly6c	Lymphocyte antigen 6c
MACS	Magnetic Affinity Cell Sorting
MCP-1	Monocytes Chemo attractant Protein-1
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
MECA	Mouse Endothelial Cell Antigen
MH	Murohara Endothelial Cell Growth Medium
MHC	major histocompatibility complex
MLR	Mixed Lymphocyte Reaction
MMP	Matrix Metalloproteinase
MNC	Mononuclear cells
MnSOD	Magnesium Superoxide dismutase
Mph	Macrophages
MVEC	Microvascular Endothelial Cells
NADPH	reduced form of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NFκB	Nuclear factor κ
NO	Nitric oxide
PB-MNC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PE	Phycoerythrin
PI3	Proteinase Inhibitor 3
Pio	Pioglitazone
PKB/Akt	Protein Kinase B
PKC	Protein Kinase C
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors
RAAS	Renin-Angiotensin A
RAGE	Receptor for Advanced Glycation Endproducts
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	Reactive Oxygen Species
SCA-1	Stem Cell Antigen 1
SD	Standard Deviation
SDF	Stromal cell-Derived Factor
SEM	Standard Error of Mean
SMC	Smooth Muscle Cell
SP	Side Population
STZ	Streptozotocin
tg	transgenic
Th1	T helper cell 1
TNFα	Tumor Necrosis Factor Alpha
UEA	Ulex europaeus agglutinin
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VE	Vascular Endothelial
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
vWF	von Willebrand factor
wt	wildtype

Curriculum Vitae

Cindy Johanna Maria werd geboren op 2 juni 1976 te Bergeijk. Na het behalen van haar HAVO diploma op het Hertog Jan College in 1993, begon zij haar opleiding tot Biomedisch analist aan de Hogeschool Utrecht. Nadat ze haar propedeuse jaar in Utrecht had behaald heeft ze haar hoger beroepsopleiding voortgezet aan de Fontys Hogeschool Eindhoven waar ze haar diploma in 1997 in ontvangst kon nemen.

Daarna heeft ze voor anderhalf jaar als analiste gewerkt aan het Nederlands Kankerinstituut op de afdeling Moleculaire Carcinogenese. In 1999 besloot ze voor twee jaar naar Amerika te gaan om daar als analiste te werken aan de Universiteit van California in San Diego (UCSD) op de afdeling Immunologie. In 2001 werd zij aangesteld als assistent in opleiding (AIO) aan de universiteit van Utrecht op de afdeling vasculaire geneeskunde in het Academisch Ziekenhuis Utrecht. Na anderhalf jaar heeft ze haar promotor gevolgd in een verhuizing richting het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en is ze daar aangesteld als AIO bij de afdeling Nierziekten voor de resterende 3 jaar. In deze tijd heeft ze ook veel onderzoek verricht in het lab van dr. Staal aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam. De resultaten van 4,5 jaar onderzoek zijn beschreven in dit proefschrift.

Na het afronden van haar AIO onderzoek in Leiden is Cindy begin 2006 weer richting Amerika gegaan om een gedeelte van haar eerste post-doc baan te werken in het Joslin Diabetes Center, geaffilieerd met de Harvard Universiteit in Boston. Dit onderzoek wordt na anderhalf jaar voortgezet in het LUMC in Leiden en is gericht op de transplantatie van eilandjes van Langerhans in diabetes patiënten.

List of publications: Cindy J.M. Loomans

Published articles:

Loomans CJM, Wan H, de Crom R, van Haperen R, de Boer HC, Leenen PJM, Drexhage HA, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ, Staal FJT.

Angiogenic murine endothelial progenitor cells are derived from a myeloid bone marrow fraction and can be identified by endothelial NO synthase expression.

Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. 2006 Aug;26(8):1760-7

Loomans CJM, De Koning EJP, Staal FJT, Rabelink TJ, Zonneveld AJ.

Endothelial progenitor cell dysfunction in type 1 diabetes: another consequence of oxidative stress?

Antioxid Redox Signal. 2005 Nov-Dec;7(11-12):1468-75. Review.

Rookmaaker MB, Verhaar MC, **Loomans CJM**, Verloop R, Peters E, Westerweel PE, Murohara T, Staal FJT, van Zonneveld AJ, Koolwijk P, Rabelink TJ, van Hinsbergh VW.

CD34⁺ cells home, proliferate, and participate in capillary formation, and in combination with CD34⁻ cells enhance tube formation in a 3-dimensional matrix.

Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. 2005 Sep;25(9):1843-50.

Loomans CJM, Dao HH, van Zonneveld AJ, Rabelink TJ.

Is endothelial progenitor cell dysfunction involved in altered angiogenic processes in patients with hypertension?

Curr Hypertens Rep. 2004 Feb;6(1):51-4. Review.

Loomans CJM, de Koning EJP, Staal FJT, Rookmaaker MB, Verseyden C, de Boer HC, Verhaar MC, Braam B, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ.

Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes.

Diabetes. 2004 Jan;53(1):195-9.

Bain G, Cravatt CB, **Loomans CJM**, Alberola-Ila J, Hedrick SM, Murre C.
Regulation of the helix-loop-helix proteins, E2A and Id3, by the Ras-ERK MAPK cascade.
Nature Immunology. 2001 Feb;2(2):165-71.

Zwijssen RM, Buckle RS, Hijmans EM, **Loomans CJM**, Bernards R.
Ligand-independent recruitment of steroid receptor coactivators to estrogen receptor by cyclin D1.
Genes Development. 1998 Nov 15;12(22):3488-98.

Articles in submission:

Loomans CJM, Haperen R, Duijs JM, de Crom R, Leenen PJM, Drexhage HA, de Boer HC, de Koning EJP, Rabelink TJ, Staal FJT & van Zonneveld AJ.
Endothelial Progenitor Cell Dysfunction in Hyperglycemia originates in Myeloid Precursor Cells in the Bone Marrow.

Loomans CJM, Martens FMAC, Vos JB, Visseren FLJ, Duijs JM, de Koning EJP, Staal FJT, van Zonneveld AJ, Rabelink TJ.
The PPAR-gamma agonist pioglitazone is a potent transcriptional trans-repressor in both monocytes and endothelial progenitor cells of patients with type-2 Diabetes.

Dankwoord

Voordat ik begon aan mijn promotieonderzoek had een aantal mensen mij al gewaarschuwd voor het feit dat het een zware “bevalling” kon gaan worden. Nou, één ding is zeker, laat die elf kinderen (en bevallingen) waar ik ooit over gesproken heb maar zitten! Ik ben wel erg trots op wat er nu voor me ligt. Een afgerond boekje en een aantal publicaties waar, naar ik hoop, nog veel mensen nuttige informatie uit kunnen halen. Nu is het dan ook tijd om iedereen te bedanken die heeft bijgedragen aan deze prestatie. Dat zijn veel mensen, teveel om iedereen hier bij naam te gaan noemen.

Dit proefschrift is tot stand gekomen door vele samenwerkingen. Ik ben begonnen met mijn onderzoek in Utrecht in het laboratorium van Vasculaire Geneeskunde en veel dank gaat dan ook uit naar mijn collega's daar. Dat ik ze beter vrienden kan noemen dan collega's blijkt uit de vele steunbetuigingen die ik heb gekregen in de tijd dat mijn moeder is gestorven. Zoveel vrienden die toen klaarstonden voor me.

Wetenschappelijk hebben AIO's als Maarten, Fabrice, Jeroen, Arno, Albert, Peter en Lonneke mij goede vasculaire inzichten gegeven en werd ik door hen veel bijgestaan in mijn gebrek aan medische kennis. Analisten als Karin, Petra, Despina en Livio hebben mij geholpen met goede zowel technische als vriendschappelijke ondersteuning. Verder aan iedereen uit mijn tijd in Utrecht, enorm bedankt voor de leuke tijden, tijdens en na werktijd.

Door een baanverandering van mijn promotor kwam ik met mijn onderzoek in Leiden op het LUMC op de afdeling Nierziekten terecht. Hoewel het niet altijd makkelijke tijden zijn geweest wil ik hier ook iedereen van het lab Nierziekten bedanken voor hun betrokkenheid, hun gezelligheid, de gezellige feestjes en uitjes. Vooral dr. C. van Kooten en prof dr. M. Daha wil ik bedanken voor de steun en de nuttige discussies over dendritische cellen en C1q en het complement systeem. Voor technische ondersteuning bedank ik Jaques Duijs, 'kei' bedankt voor de lange dagen die we samen hebben moeten maken en bedankt dat je ondanks het harde werken bleef lachen (meestal om mijn 'gestress', maar toch).

Dan kom ik bij het laboratorium Immunologie van de Erasmus universiteit Rotterdam. Een groot deel van mijn laatste twee jaar promotieonderzoek heb ik daar mogen werken. Allereerst dank aan prof. dr. Rob Benner en prof.dr. Jaques van Dongen en de hele afdeling

Immunologie voor jullie gastvrijheid. Iedereen van de onderzoeksgroep van Frank Staal, bedankt voor het 'adopter' van mij! Bedankt voor jullie vriendschap en goede discussies. Jullie hebben veel betekend voor mijn onderzoek en dus ook voor dit boekje. Ook dank aan prof. dr. Hemmo Drexhage, dr. Marjan Versnel en dr. Pieter Leenen, zonder jullie discussies hadden we het niet zover geschopt. Woorden van dank schieten tekort, ook aan Dr. Rini de Crom en zijn analist Rien van Haperen die met hun briljante transgene muizenmodel een heel nieuwe richting hebben gegeven aan mijn onderzoek.

'Last but not least' wil ik de mensen bedanken die in mijn gehele promotieonderzoek aan mijn zijde zijn blijven staan en mij in allerlei situaties heel veel steun en liefde hebben gegeven. Hetty, Caroline, Eelco, Jos, dank jullie dat jullie altijd in mij zijn blijven geloven. Eelco, ook bedankt voor het regelen van patiënten voor deze studies.

Aan mijn vrienden en paranimfen Ted Kwaks en Brenda Suurland: bedankt. Het was een hele klus voor jullie omdat ik in het buitenland zat maar toch hebben we het goed voor elkaar gekregen.

Met liefde, waardering, steun en belangstelling kun je het ver brengen in het leven. Dit hebben mijn ouders mij meegegeven. Helaas heeft mijn moeder er niet tot het laatst bij kunnen zijn, maar ik denk dat ze trots zou zijn geweest op de manier waarop wij dit als familie, mijn vader mijn zus en ik, toch weer voor elkaar gekregen hebben. Pap en Nancy bedankt voor alles en geniet ervan. Dit is ook een beetje van jullie!