



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The development of novel anti-inflammatory drugs for IBD

Verhaar, A.P.

Citation

Verhaar, A. P. (2015, November 12). *The development of novel anti-inflammatory drugs for IBD*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/36116>

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/1887/36116>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/36116> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Verhaar, Auke

Title: The development of novel anti-inflammatory drugs for IBD

Issue Date: 2015-11-12

12

Appendix

Dankwoord

Factum est. It is done.

Dat dit boekje vorm heeft gekregen dank ik niet alleen aan mijzelf. Velen hebben hier een rol bij gespeeld. En omdat ik er vast een paar ga vergeten wil ik iedereen in algemene zin bedanken. Een aantal wil ik het bijzonder bedanken.

Daan. Jij was degene die mij de kans gaf om als promovendus aan de slag te gaan. Weg uit Amsterdam, naar Leiden om daar aan de slag te gaan. Een nieuw laboratorium op zetten met Gijs aan het hoofd. Een succes dat al snel te groot bleek voor Leiden. Ook introduceerde je mij bij Giuliani waardoor mijn onderzoek ineens een hele nieuwe wending kreeg. Iets dat ik achteraf eigenlijk heel leuk vond. De tripjes naar Milaan en het samenwerken met de industrie bevielen me goed. Dank voor alles.

Gijs. Jij bent degene aan wie ik de meeste dank schuldig ben. Jouw steun en sturing hebben mij in staat gesteld dit boekje af te ronden. Ik heb vaak het gevoel gehad dat het een doodlopende zaak was maar jij weet er op de een of andere manier altijd weer een positieve wending aan te geven. Dank voor je geduld en begrip. Ik heb veel geleerd van de momenten dat we samen aan het schrijven waren. Vaak niet meer dan een paar uur in de maand maar die momenten zijn doorslaggevend geweest.

En niet te vergeten mijn copromotor, Manon. Jij bent de enige met wie ik echt samen aan een proef op het lab heb gewerkt. Dank je voor alle steun en moeite die je hebt gestoken in het nalezen van mijn werk.

Daarnaast wil ik Hein bedanken voor zijn steun op de achtergrond. Vooral met het hele bureaucratische deel van de promotie dat zeker niet onderschat moet worden.

En mijn dank gaat uit naar al mijn collega's in Leiden en in het bijzonder mijn kamer genoten Marjolijn, Bert-Jan, Rutger, Ilse, Pim, Philip en Christine. Ik denk met veel plezier terug aan Rutger met oordopjes in en gehoorbeschermers er overheen. Maar ook Annie, Wim, Marij, Johan, Eveline en Izak.

Ook wil ik mijn dank betuigen aan mijn collega's in Amsterdam. Ook daar heb ik met veel plezier gewerkt. Allereerst mijn kamergenoten Bart, Vanesa en Paula (en Manon). Er zijn weinig dingen die mijn morgen zoveel zonniger maken als het gezucht en gesteun dat gecombineerd gaat met Vanesa wanneer zij 's ochtends binnenkomt. DjieZoes! Uiteraard vergeet ik niet mijn andere collega's Nikè, Sanne, Alon, Sander, Jooske en Thijs. Dank voor jullie steun en gezelligheid.

Ik werk nu alweer drie jaar met veel plezier in Rotterdam. Ik heb daar de tijd gekregen om mijn boekje af te schrijven en om alle zaken eromheen te regelen. Daarvoor ben ik dank verschuldigd aan jou, Maikel. Maar ook omdat je mij op dit pad hebt gebracht. Onze role-out was onvergetelijk en is nog steeds één van mijn mooiste verhalen in de kroeg.

In februari 2012 kwam er een succesvol einde aan onze bemoeienis met de ruimtevaart. Dit was gedeeltelijk te danken aan het feit dat voor de verandering ons experiment eens niet verbrandde in de atmosfeer of geplet werd op het aardoppervlak. Maar dit had ook zeker te maken met mijn nieuwe collega's uit Rotterdam. De fantastische tijd die we daar gehad hebben was een voorproefje van wat mij te wachten stond op het Erasmus. Hart voor de zaak maar ook zeker in voor gezelligheid en een klein drankje.

Uiteraard ben ik veel dank verschuldigd aan mijn familie. Pa, ma, Quint, Tamar, Esther, Dirk, Nynke, Lotte en Hannah. Dank dat jullie er altijd voor me zijn. Ik hou van jullie.

Als laatste wil ik Bart, Alex, Daniel, Arjen en Maarten danken. Thanks guys. Wordt tijd om weer uit te varen.

Publications

1. Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, Peppelenbosch MP, Kovac M, Adams CL, Prenen H, Briggs S, Harrison R, Sanders S, MacDonald D, Haigh C, Tucker A, Love S, Nanji M, deCaestecker J, Ferry D, Rathbone B, Hapeshi J, Barr H, Moayyedi P, Watson P, Zietek B, Maroo N, Gay L, Underwood T, Boulter L, McMurtry H, Monk D, Patel P, Ragunath K, Al Dulaimi D, Murray I, Koss K, Veitch A, Trudgill N, Nwokolo C, Rembacken B, Atherfold P, Green E, Ang Y, Kuipers EJ, Chow W, Paterson S, Kadri S, Beales I, Grimley C, Mullins P, Beckett C, Farrant M, Dixon A, Kelly S, Johnson M, Wajed S, Dhar A, Sawyer E, Roylance R, Onstad L, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Reid BJ, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Fitzgerald R, Whiteman DC, Risch HA, Levine DM, Vaughan TL, **Verhaar AP**, van den Brande J, Toxopeus EL, Spaander MC, Wijnhoven BP, van der Laan LJ, Krishnadath K, Wijmenga C, Trynka G, McManus R, Reynolds JV, O'Sullivan J, MacMathuna P, McGarrigle SA, Kelleher D, Vermeire S, Cleynen I, Bisschops R, Tomlinson I, Jankowski J. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2015 Feb;148(2):367-78.
2. **Verhaar AP**, Wildenberg ME, Peppelenbosch MP, Hommes DW, van den Brink GR. Repurposing miltefosine for the treatment of immune-mediated disease? *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Aug;350(2):189-95.
3. **Verhaar AP**, Hoekstra E, Tjon AS, Utomo WK, Deuring JJ, Bakker ER, et al. Dichotomous effect of space flight-associated microgravity on stress-activated protein kinases in innate immunity. *Sci Rep*. 2014;4:5468.
4. **Verhaar AP**, Wildenberg ME, te Velde AA, Meijer SL, Vos AC, Duijvestein M, et al. Miltefosine suppresses inflammation in a mouse model of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug;19(9):1974-82.

5. **Verhaar AP**, Wildenberg ME, Duijvestein M, Vos ACW, Peppelenbosch MP, Lowenberg M, et al. Superantigen-Induced Steroid Resistance Depends on Activation of Phospholipase C beta 2. *J Immunol.* 2013 Jun 15;190(12):6589-95.
6. Strisciuglio C, Duijvestein M, **Verhaar AP**, Vos AC, van den Brink GR, Hommes DW, et al. Impaired autophagy leads to abnormal dendritic cell-epithelial cell interactions. *J Crohns Colitis.* 2013 Aug;7(7):534-41.
7. Wildenberg ME, Vos AC, Wolfkamp SC, Duijvestein M, **Verhaar AP**, Te Velde AA, et al. Autophagy attenuates the adaptive immune response by destabilizing the immunologic synapse. *Gastroenterology.* 2012 Jun;142(7):1493-503 e6.
8. Wildenberg M, Vos AC, Duijvestein M, **Verhaar AP**, Hommes DW, van den Brink GR. Induction of Autophagy Upon DC-T Cell Contact is Mediated by LKB1-AMPK-mTOR Signalling. *Gastroenterology.* 2012 May;142(5):S884-S.
9. Vos AC, Wildenberg ME, Arijs I, Duijvestein M, **Verhaar AP**, de Hertogh G, et al. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Mar;18(3):401-8.
10. Wildenberg ME, Vos ACW, Wolfkamp SC, Duijvestein M, **Verhaar AP**, Velde AAT, et al. Autophagy Regulates Immune Responses Through Destabilization of the Immunological Synapse. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5):S172-S3.
11. Vos ACW, Wildenberg ME, Arijs I, Duijvestein M, **Verhaar AP**, Vermeire S, et al. Infliximab Induces Regulatory Macrophages in Responders but Not in Non-Responders. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5):S274-S.
12. Vos ACW, Duijvestein M, Wildenberg ME, **Verhaar AP**, van den Brink GR, Hummes DW. Enhanced Induction of Regulatory Macrophages Upon Azathioprine/Infliximab Combination Treatment In Vitro. *Gastroenterology.* 2011 May;140(5):S492-S.

13. Vos AC, Wildenberg ME, Duijvestein M, **Verhaar AP**, van den Brink GR, Hommes DW. Anti-tumor necrosis factor-alpha antibodies induce regulatory macrophages in an Fc region-dependent manner. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):221-30.
14. Striscuglio C, Duijvestein M, Vos ACW, **Verhaar AP**, Miele E, Troncone R, et al. Autophagy Induces Immune Tolerance by Regulating Interactions Between Dendritic Cells-Epithelial Cell in the Gut. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):S273-S.
15. Strehl C, Gaber T, Lowenberg M, Hommes DW, **Verhaar AP**, Schellmann S, et al. Origin and functional activity of the membrane-bound glucocorticoid receptor. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3779-88.
16. Duijvestein M, Molendijk I, Roelofs H, Vos AC, **Verhaar AP**, Reinders ME, et al. Mesenchymal stromal cell function is not affected by drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytotherapy*. 2011 Oct;13(9):1066-73.
17. Strisciuglio C, Wildenberg ME, Vos ACW, **Verhaar AP**, van den Brink GR, Hommes DW. Atg16l1 and Irgm Contribute to the Regulation of Immune Responses. *J Pediatr Gastr Nutr*. 2010 Jun;50:E44-E.
18. Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB, Verspaget HW, Kooy-Winkelaar EM, Koning F, Zwaginga JJ, Fidler HH, **Verhaar AP**, Fibbe WE, van den Brink GR, Hommes DW. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut*. 2010 Dec;59(12):1662-9.
19. Wildenberg ML, Vos C, Duijvestein M, **Verhaar AP**, van den Brink GR, Hommes D. ATG16L1 and IRGM Knock-Down Results in Pro-Inflammatory Dendritic Cells. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):A251-A.
20. Parikh K, Diks SH, Tuynman JH, **Verhaar AP**, Lowenberg M, Hommes DW, et al. Comparison of peptide array substrate phosphorylation of c-Raf and mitogen activated protein kinase kinase kinase 8. *PLoS One*. 2009;4(7):e6440.

21. Duijvestein M, Wildenberg ME, Wendrich BB, Vos C, **Verhaar AP**, Roelofs H, et al. Phenotypical and Functional Characteristics of In Vitro Expanded Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells from Patients with Refractory Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):A251-A.
22. Lowenberg M, **Verhaar AP**, van den Brink GR, Hommes DW. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med*. 2007 Apr;13(4):158-63.
23. Ritsema T, Hernandez L, **Verhaar AP**, Altenbach D, Boller T, Wiemken A, et al. Developing fructan-synthesizing capability in a plant invertase via mutations in the sucrose-binding box. *Plant J*. 2006 Oct;48(2):228-37.
24. Lowenberg M, **Verhaar AP**, Bilderbeek J, Marle J, Buttgerit F, Peppelenbosch MP, et al. Glucocorticoids cause rapid dissociation of a T-cell-receptor-associated protein complex containing LCK and FYN. *EMBO Reports*. 2006 Oct;7(10):1023-9.
25. Lowenberg M, Tuynman J, Scheffer M, **Verhaar AP**, Vermeulen L, van Deventer S, et al. Kinome analysis reveals nongenomic glucocorticoid receptor-dependent inhibition of insulin signaling. *Endocrinology*. 2006 Jul;147(7):3555-62.
26. Lowenberg M, Scheffer M, **Verhaar AP**, Peppelenbosch M, Hommes D. A role for STAT5 in steroid-resistant UC? *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jul;12(7):665.
27. Lowenberg M, Bilderbeek J, **Verhaar AP**, van Marle J, Buttgerit F, Peppelenbosch M, et al. Glucocorticoids inhibit T cell receptor signaling via LCK and FYN - A new mechanism for an old drug. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):A547-A.
28. Lowenberg M, Bilderbeek J, **Verhaar AP**, Buttgerit F, Peppelenbosch M, Van Deventer S, et al. Glucocorticoid-induced inhibition of T cell receptor signaling mediated through Lck and Fyn: A new mechanism for an old drug. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Apr;12:S26-S.

29. **Verhaar AP**, Krishnadath KK, Peppelenbosch MP. Using microgravity for defining novel anti-atherosclerotic therapy. *Curr Genomics*. 2005 Oct;6(6):487-90.
30. Ritsema T, **Verhaar AP**, Vijn I, Smeekens S. Using natural variation to investigate the function of individual amino acids in the sucrose-binding box of fructan : fructan 6G-fructosyltransferase (6G-FFT) in product formation. *Plant Molecular Biology*. 2005 Jul;58(5):597-607.
31. Lowenberg M, **Verhaar AP**, van den Blink B, ten Kate F, van Deventer S, Peppelenbosch M, et al. Specific inhibition of c-Raf activity by semapimod induces clinical remission in severe Crohn's disease. *J Immunol*. 2005 Aug 15;175(4):2293-300.
32. Lowenberg M, **Verhaar AP**, van den Blink B, Peppelenbosch M, van Deventer S, Hommes D. Essential role for c-Raf in steroid insensitive Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):A505-A.
33. Ritsema T, **Verhaar AP**, Vijn I, Smeekens S. Fructosyltransferase mutants specify a function for the beta-fructosidase motif of the sucrose-binding box in specifying the fructan type synthesized. *Plant Mol Biol*. 2004 Apr;54(6):853-63.