



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cholesterol metabolism in mouse models of atherosclerosis and adrenal steroidogenesis

Sluis, R.J. van der

Citation

Sluis, R. J. van der. (2020, November 19). *Cholesterol metabolism in mouse models of atherosclerosis and adrenal steroidogenesis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138374>

Version: 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/1887/138374>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138374> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Sluis, R.J. van der

Title: Cholesterol metabolism in mouse models of atherosclerosis and adrenal steroidogenesis

Issue date: 2020-11-19

CURRICULUM VITAE

Ronald van der Sluis werd geboren op 19 augustus 1979 te Delft. Na het behalen van zijn MAVO diploma in 1996 begon hij aan de Middenkader Laboratorium Opleiding aan het ROC te Leiden met de specialisatie: medisch. Voor deze opleiding heeft Ronald in 2000 stage gelopen bij het Nederlands Herseninstituut te Amsterdam onder begeleiding van dr. Bas Blits en prof. dr. Joost Verhaagen met als onderwerp het laten herstellen en uitgroeien van beschadigde motorneuronen middels AAV-gen transfer van neuro-trofische groeifactoren. Aansluitend heeft hij zijn Bachelor diploma Biologie en Medisch laboratoriumonderzoek met als specialisatie Dierkunde behaald aan de hogeschool van Utrecht. De opleiding werd in 2005 afgerond met een stage aan de onderzoeksorganisatie, Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek (TNO) te Leiden onder begeleiding van dr. Abbey Schepers en prof. dr. Paul Quax. Het onderwerp van deze stage was het opzetten van het vaatwand denudatie model om restenose van gedotterde vaten te bestuderen in muizen. Gedurende de periode 2005 - 2009 was Ronald werkzaam als analist bij TNO Leiden op de afdeling Vascular and Metabolic Diseases onder leiding van prof. dr. Paul Quax waarbij zijn werkzaamheden gefocust waren op het uitvoeren van *in vivo* onderzoek op een contract research basis. In de daarop volgende jaren (2009 - 2013) was hij werkzaam als research analist op de afdeling Biofarmacie van het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR) te Leiden in de groep van prof. dr. Theo van Berkel en prof. dr. Johan Kuiper. De overkoepelende onderzoek-focus van deze groep was de relatie tussen cholesterol metabolisme en atherosclerose. Samen met dr. Menno Hoekstra heeft hij in deze periode het bijnier-transplantatie model in muizen ontwikkeld waarbij het mogelijk werd om bijnier-specifiek de rol van cholesterol gerelateerde genen in de steroïde productie te bestuderen.

In oktober 2013 kreeg hij de mogelijkheid om een promotieonderzoek, zoals beschreven staat in dit proefschrift, te starten op de afdeling Biofarmacie van het LACDR onder leiding van prof. dr. Miranda van Eck en dr. Menno Hoekstra. Dit onderzoek werd gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek middels een VICI grant toegekend aan prof. dr. Miranda van Eck (VICI 91813603).

Daaropvolgend (2018-2020) was Ronald research analist aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) te Leiden bij de afdeling Nierziekten in de Eilandjes transplantatie groep van prof. dr. Eelco de Koning. Per eind 2020 zal hij werkzaam zijn als stafadviseur binnen de Instantie voor Dierwelzijn van het LUMC.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS FULL PUBLICATIONS IN THIS THESIS:

van der Sluis, R. J., Verwilligen, R. A. F., Lendvai, Z., Wever, R., Hoekstra, M. & Van Eck, M.. HDL is essential for atherosclerotic lesion regression in APOE knockout mice by bone marrow APOE reconstitution. *Atherosclerosis* 278:240-249 (2018).

van der Sluis, R. J., Depuydt, M. A. C., Verwilligen, R. A. F., Hoekstra, M. & Van Eck, M.. Elimination of adrenocortical apolipoprotein E production does not impact glucocorticoid output in wild-type mice. *Mol Cell Endocrinol.* 490:21-27 (2019).

van der Sluis, R. J., Depuydt, M. A. C., Van Eck, M. & Hoekstra, M.. VLDL/LDL serves as the primary source of cholesterol in the adrenal glucocorticoid response to food deprivation *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1865:7 158682 (2020).

van der Sluis, R. J., Hildebrand, R. B., Lammers, B., Kooijman, S., Zhao, Y., Praticò, D., Jauhiainen, M., Van Berkel, Th. J. C., Rensen, P. C. N., Hoekstra, M. & Van Eck, M.. Disruption of PLTP-mediated HDL maturation reduces SR-BI deficiency-driven atherosclerosis susceptibility despite unexpected metabolic complications Accepted as: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 40(3):611-623 (2020).

ADDITIONAL FULL PUBLICATIONS:

Hoekstra, M.*, van der Sluis, R. J.*, Hildebrand, R. B., Lammers, B., Zhao, Y., Praticò, D., van Berkel, T. J. C., Rensen, P. C. N., Kooijman, S., Jauhiainen, M., van Eck, M., Disruption of Phospholipid Transfer Protein-Mediated High-Density Lipoprotein Maturation Reduces Scavenger Receptor BI Deficiency-Driven Atherosclerosis Susceptibility Despite Unexpected Metabolic Complications * Equal contribution *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 40(3):611-623 (2020).

van der Sluis, R. J., Hoekstra, M., Glucocorticoids are active players and therapeutic targets in atherosclerotic cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;504:110728. (2020).

van der Geest, R, van der Sluis, R. J., Groen, A. K., Van Eck, M., & Hoekstra, M.. Cholestasis-associated glucocorticoid overexposure does not increase atherogenesis. *J. Endocrinol.* 242, 1–12 (2019).

Hoekstra, M., Ouweneel, A. B., Nahon, J. E., van der Geest, R., Kröner, M. J., **van der Sluis, R. J.**, & Van Eck, M. ATP-binding cassette transporter G1 deficiency is associated with mild glucocorticoid insufficiency in mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 1864(4):443-451 (2019).

van den Berg, R., Kooijman, S., Noordam, R., Ramkisoensing, A., Abreu-Vieira, G., Tambyrajah, L. L., Dijk, W., Ruppert, P., Mol, I. M., Kramar, B., Caputo, R., Puig, L. S., de Ruiter, E. M., Kroon, J., Hoekstra, M., **van der Sluis, R. J.**, Meijer, O. C., Willems van Dijk, K., van Kerkhof, L. W. M., Christodoulides, C., Karpe, F., Gerhart-Hines, Z., Kersten, S., Meijer, J. H., Coomans, C. P., van Heemst, D., Biermasz, N. R., & Rensen, P. C. N. A. Diurnal Rhythm in Brown Adipose Tissue Causes Rapid Clearance and Combustion of Plasma Lipids at Wakening. *Cell Reports*, 22(13), 3521–3533 (2018).

Ouweneel, A. B.*, **van der Sluis, R. J.***, Nahon, J. E., Van Eck, M., & Hoekstra, M.. Simvastatin treatment aggravates the glucocorticoid insufficiency associated with hypocholesterolemia in mice. *Atherosclerosis*, 261, 99–104. * Equal contribution (2017).

van der Geest, R., Ouweneel, A. B., **van der Sluis, R. J.**, Groen, A. K., Van Eck, M., & Hoekstra, M. Endogenous glucocorticoids exacerbate cholestasis-associated liver injury and hypercholesterolemia in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 306, 1–7 (2016).

van der Sluis, R. J., Van Eck, M., & Hoekstra, M.. Adrenocortical LDL receptor function negatively influences glucocorticoid output. *The Journal of Endocrinology*, 226(3), 145–154 (2015).

van der Sluis, R. J., Nahon, J. E., Reuwer, A. Q., Van Eck, M., & Hoekstra, M.. Haloperidol inhibits the development of atherosclerotic lesions in LDL receptor knockout mice. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2397–2405 (2015).

Nair, J. K., Willoughby, J. L., Chan, A., Charisse, K., Alam, M. R., Wang, Q., Hoekstra, M., Kandasamy, P., Kel'in, A. V., Milstein, S., Taneja, N., O'Shea, J., Shaikh, S., Zhang, L., **van der Sluis, R. J.**, Jung, M. E., Akinc, A., Hutabarat, R., Kuchimanchi, S., Fitzgerald, K., Zimmermann, T., van Berkel, T. J. C., Maier, M. A., Rajeev, K. G., & Manoharan, M.. Multivalent N -Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *Journal of the American Chemical Society*, 136(49), 16958–16961 (2014).

van der Sluis, R. J., van den Aardweg, T., Reuwer, A. Q., Twickler, M. T., Boutillon, F., Van Eck, M., Goffin, V., & Hoekstra, M.. Prolactin receptor antagonism uncouples lipids from atherosclerosis susceptibility. *Journal of Endocrinology* 222(3):341-50 (2014).

van der Stoep, M., Li, Z., Calpe-Berdiel, L., van der Sluis, R. J., Saleh, P., McKinnon, H.J., Smit, M. J., Korporaal, S. J. A., Van Berkel, T. J. C., Van Eck, M., & Hoekstra, M.. Elimination of Macrophages Drives LXR-Induced Regression Both in Initial and Advanced Stages of Atherosclerotic Lesion Development. *Biochemical Pharmacology* 86 (11): 1594–1602 (2013).

Hoekstra, M., Frodermann, V., van den Aardweg, T., van der Sluis, R. J., & Kuiper, J. Leukocytosis and enhanced susceptibility to endotoxemia but not atherosclerosis in adrenalectomized APOE knockout mice. *PLoS One*, 8(11), e80441 (2013).

Li, Z., Kruijt, J. K., van der Sluis, R. J., Van Berkel, T. J. C., & Hoekstra, M.. Nuclear receptor atlas of female mouse liver parenchymal, endothelial, and Kupffer cells. *Physiological Genomics*, 45(7), 268–275 (2013).

Hoekstra, M., van der Sluis, R. J., Van Eck, M., & Van Berkel, T. J. C.. Adrenal-specific scavenger receptor BI deficiency induces glucocorticoid insufficiency and lowers plasma very-low-density and low-density lipoprotein levels in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(2), e39-46 (2013).

Hoekstra, M., Korporaal, S. J. A., van der Sluis, R. J., Hirsch-Reinshagen, V., Bochem, A. E., Wellington, C. L., van Berkel, T. J. C., Kuivenhoven, J. A., & van Eck, M.. LCAT deficiency in mice is associated with a diminished adrenal glucocorticoid function. *Journal of Lipid Research*, 54 358–364. (2013).

Hoekstra, M., van der Sluis, R. J., Li, Z., Oosterveer, M. H., Groen, A. K., & Van Berkel, T. J. C.. FXR agonist GW4064 increases plasma glucocorticoid levels in C57BL/6 mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 362(1–2), 69–75 (2012).

Li, Z., Blad, C. C., van der Sluis, R. J., de Vries, H., Van Berkel, T. J. C., Ijzerman, A. P., & Hoekstra, M.. Effects of pyrazole partial agonists on HCA(2) -mediated flushing and VLDL-triglyceride levels in mice. *British Journal of Pharmacology*, 167(4), 818–825 (2012).

Li, Z., Wang, Y., **van der Sluis, R. J.**, van der Hoorn, J. W. A., Princen, H. M. G., Van Eck, M., Berkel, T. J. C., Rensen, P. C. N., & Hoekstra, M.. Niacin reduces plasma CETP levels by diminishing liver macrophage content in CETP transgenic mice. *Biochemical Pharmacology*, 84(6), 821–829 (2012).

Hoekstra, M., **van der Sluis, R. J.**, Kuiper, J., & Van Berkel, T. J. C.. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an altered hepatocyte microRNA profile in LDL receptor knockout mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(6), 622–628 (2012).

van der Sluis, R. J., van Puijvelde, G. H., Van Berkel, T. J. C., & Hoekstra, M.. Adrenalectomy stimulates the formation of initial atherosclerotic lesions: reversal by adrenal transplantation. *Atherosclerosis*, 221(1), 76–83 (2012).

Zhao, Y., Pennings, M., Vries, C. L., Calpe-Berdiel, L., Hoekstra, M., Kruijt, J. K., Ottenhoff, R., Hildebrand, R. B., **van der Sluis R.**, Jessup, W., Le Goff, W., Chapman, M. J., Huby, T., Groen, A. K., Van Berkel, T. J., Van Eck, M.. Hypcholesterolemia, foam cell accumulation, but no atherosclerosis in mice lacking ABC-transporter A1 and scavenger receptor BI. *Atherosclerosis*, 218(2), 314–322 (2011).

Blits, B., Carlstedt, T. P., Ruitenbergh, M. J., de Winter, F., Hermens, W. T., Dijkhuizen, P. A., Claasens, J. W., Eggers, R., **van der Sluis, R.**, Tenenbaum, L., Boer, G. J., & Verhaagen, J. Rescue and sprouting of motoneurons following ventral root avulsion and reimplantation combined with intraspinal adeno-associated viral vector-mediated expression of glial cell line-derived neurotrophic factor or brain-derived neurotrophic factor. *Exp Neurol*. 189(2):303-16 (2004).

PHD PORTFOLIO

COURSES

- 2016 Writing A Press Release (Leiden University)
 On Being A Scientist (Ethics In Science) (Leiden University)
- 2015 Academic Writing (Leiden University)
 Data Management (Leiden University)
- 2014/7 Introduction To Teaching And Supervision (Leiden University)
- 2014 Effective Communication (Leiden University)
 Time Management (Leiden University)
 Dutch Heart Foundation Course: Atherosclerosis & Thrombosis
 (Dutch Heart Foundation)
 International Atherosclerosis Research School, Hamburg, Germany (iARS)
 LACDR PhD Introductory Course (Leiden University)

(POSTER) PRESENTATIONS AT (INTER)NATIONAL MEETINGS

- 2017 Scandinavian Society for Atherosclerosis Research, Humlebaeck, Denmark (Poster)
 European Lipoprotein Club, Tutzing, Germany (Poster)
 LACDR Spring Symposium, Leiden, the Netherlands (Poster)
 Rembrandt Symposium, Noordwijkerhout, the Netherlands (Poster)
 Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie, Noordwijk, the Netherlands (Poster pitch)
- 2016 Lipoprotein Metabolism Gordon Research Conference, Boston, USA (Poster)
 LACDR Spring Symposium, Leiden, the Netherlands (Poster)
 Rembrandt Symposium, Noordwijkerhout, the Netherlands (Poster)
 Cardiovascular Conference/Dutch Atherosclerosis Society, Ede, the Netherlands (Poster)
 European Lipoprotein Club, Tutzing, Germany (Poster)
- 2015 International Society Atherosclerosis, Amsterdam, the Netherlands (Poster)
 LACDR Spring Symposium, Leiden, the Netherlands (Poster)
 Rembrandt Symposium, Noordwijkerhout, the Netherlands (Poster)
 Cardiovascular Conference/Dutch Atherosclerosis Society, Amersfoort, the Netherlands (Poster)
- 2014 Nederlandse Lipoproteïne Club, Leiden, the Netherlands (Oral)
 LACDR Spring Symposium, Leiden, the Netherlands (Poster)
 Rembrandt Symposium, Noordwijkerhout, the Netherlands (Poster)
 International Atherosclerosis Society HDL, Rome, Italy (Oral)

INDEX OF ABBREVIATIONS

ABCA1/G1	: ATP-Binding cassette transporter A1/G1
ACAT	: Acetyl-coenzyme A acetyltransferase
ACTH	: Adrenocorticotrophic hormone
AD	: Alzheimer's disease
Apo	: Apolipoprotein
ApoE/C/A4/B100	: Apolipoprotein E/C/A4/B100
AR	: Adenylyl Cyclase
ASO	: Antisense oligonucleotide
AUC	: Area under the curve
CAD	: Coronary artery disease
cAMP	: Cytoplasmic adenosine monophosphate
CCR2	: C-C chemokine receptor type 2
CD 4/8/68	: Cluster of differentiation 4/8/68
CE	: Cholesteryl ester
CETP	: Cholesteryl ester transfer protein
CHOP	: C/EBP homologous protein
CM	: Chylomicron
CREB	: cAMP-response element binding protein
CRF	: Corticotropin-releasing factor
CVD	: Cardiovascular disease
CYP11A1	: Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1
CYP11B1	: Cytochrome P450 Family 11 Subfamily B Member 1
CYP21A2	: Cytochrome P450 Family 21 Subfamily A Member 2
ER	: Endoplasmic reticulum
FA	: Fatty acid
FC	: Free cholesterol
FGF21	: Fibroblast growth factor 21
GAPDH	: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
GC	: Glucocorticoid
GCr	: Glucocorticoid receptor
GPCR	: G protein-coupled receptor
gWAT	: Gonadal white adipose tissue
HDL	: High-density lipoprotein
HDL-C	: High-density lipoprotein cholesterol
HL	: Hepatic lipase

HMGCoA	: Hydroxymethylglutaryl coenzyme A
HMGR	: 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A reductase
HPA	: Hypothalamic-pituitary-adrenal
HSD11B2	: Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase 2
HSD3B2	: Hydroxysteroid 3-Beta Dehydrogenase 2
HSL	: Hormone-sensitive lipase
HSPG	: Heparan sulfate proteoglycan
iBAT	: Interscapular brown adipose tissue,
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1
IDL	: Intermediate-density lipoprotein
KO	: Knock out
LCAT	: Lecithin-cholesterol acyltransferase
LDL	: Low-density lipoprotein
LDL-C	: Low-density lipoprotein cholesterol
LDLr	: Low-density lipoprotein receptor
LPL	: Lipoprotein lipase
LPS	: Lipopolysaccharide
LRP1	: LDL receptor related protein 1
LXR	: Liver X receptor
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein 1
MCR	: Mineralocorticoid receptors
MetS	: Metabolic syndrome
mRNA	: Messenger ribonucleic acid
MT	: Massons Trichrome histological staining
MTTP	: Microsomal triglyceride transfer protein
MVA pathway	: Mevalonate pathway
NEUTRO	: Neutrophils
NS	: Non significant
ORO	: Oil red O histological staining
OxLDL	: Oxidized low-density lipoprotein
P	: Protein
PCSK9	: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PKA	: Protein kinase A
PL	: Phospholipid
PLTP	: Phospholipid transfer protein
pWAT	: perigonadal white adipose tissue
QALY	: Quality-adjusted life-year

RCT	: Reverse cholesterol transport
RNA	: Ribonucleic acid
SEM	: Standard error of the mean
SMC	: Smooth muscle cells
SO	: Sense oligonucleotide
SR-BI	: Scavenger receptor class B type I
StAR	: Steroidogenic acute regulatory protein
sWAT	: subcutaneous white adipose tissue
T2DM	: Type 2 diabetes mellitus
TG	: Triglycerides
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	: Very low-density lipoprotein
VLDL-C	: Very low-density lipoprotein cholesterol
WAT	: White adipose tissue
WBC	: White blood cell count
WTD	: Western-type diet
β -actin	: Beta-actin
[^{14}C]CO	: ^{14}C labeled cholesteryl oleate
[^3H]CEt	: ^3H labeled cholesteryl ether
[^3H]TO	: ^3H labeled Tri-oleate
36B4	: Ribosomal protein lateral stalk subunit P0