



Universiteit
Leiden
The Netherlands

INFLAMED FAT: immune modulation of adipose tissue and lipid metabolism

Dam, A.D. van; Dam A.D. van

Citation

Dam, A. D. van. (2017, October 19). *INFLAMED FAT: immune modulation of adipose tissue and lipid metabolism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54937>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/54937>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54937> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Dam, A.D. van

Title: INFLAMED FAT: immune modulation of adipose tissue and lipid metabolism

Issue Date: 2017-10-19

DANKWOORD

Meten met maten is niet alleen leuker dan alleen; het was onmogelijk geweest om zonder de hulp van anderen dit proefschrift te voltooien. Daarom sluit ik graag af met een woord van dank aan alle mensen die hebben bijgedragen.

Prof. Rensen, beste Patrick, ik ben ontzettend dankbaar dat ik op de rijdende trein van jouw vet-onderzoek mocht meerijden. Ik bewonder je optimisme, en de toewijding en precisie waarmee jij onderzoek bedrijft en je groeiende team aanstuurt. Ik heb me de afgelopen vier jaar heel erg op mijn plek gevoeld in jouw groep, waarvoor veel dank. Dr. Boon, beste Mariëtte, jij zorgde ervoor dat ik een vliegende start maakte toen ik vier jaar geleden begon binnen de groep. Bedankt voor alles wat je me geleerd hebt en voor je onuitputtelijke enthousiasme en positiviteit, waarmee je mij vaak stimuleerde om met hernieuwde energie door te gaan.

Prof. Lutgens en Prof. De Winther, beste Esther en Menno, jullie wil ik bedanken voor alle immunologische steun die ik tijdens mijn promotietraject kreeg. Ik heb veel gehad aan de samenwerking met jullie Amsterdamse groep. Susan, ik had me geen betere Rembrandt-partner kunnen wensen. Je FACS-capaciteiten waren onmisbaar maar ik waardeer vooral je sereniteit tijdens onze experimenten. Ik herinner me het moment dat je voorstelde om 'alleen voor koffie' langs te komen in Leiden en ik vind het leuk dat de inhoud van onze gesprekken niet beperkt bleef tot project-gerelateerde zaken.

Mijn directe collega's wil ik bedanken voor de fijne samenwerking en vooral voor de leuke tijd die ik heb gehad. Rosa, Sander, Padmini en Geerte, tijdens de gezamenlijke experimenten en de verre congressen leerden we elkaar goed kennen, de momenten samen ga ik missen. Jimmy, bedankt voor je uitstekende begeleiding tijdens ons verrassende BCG-project, al mijn athero-kennis heb ik aan jou te danken. Yanan en Edwin, jullie ben ik jullie zeer dankbaar voor alle experimentele vaardigheden en kennis die jullie me bijbrachten. Kimberly, Eline, Lisanne, Maaïke, Lauren, Laura en Iris, ik kijk met een brede glimlach terug op alle kletspraat, onrust en chocola op C7. Ook wil ik Huub, Zhuang, Gustavo en Enchen voor de gezelligheid en samenwerking bedanken en de Meijer-groep, Onno, Lisa, José, Jan, Lisa, Jorge en Jinlan voor de hormonale input. Chris, Trea, Hetty en Lianne, jullie gaven zin en onzin aan mijn lableven en de koffiepauzes, en Isabel, onze gesprekken op E0 waren de beste. Zonder jullie praktische en mentale steun had ik het niet gered. Ben, Fred, Silvia, Diana, Norma, Martine en alle andere mensen van het PDC, bedankt voor jullie goede zorgen. Belangrijk waren ook de studenten die bij mij stage kwamen lopen, waaronder Anish, Takuya, Ellemiek, Annika, Jasmin, David, Erik en Robin. Van jullie begeleiden heb ik misschien nog wel het meeste geleerd. Jullie inzet was goud waard.

Ook wil ik alle collega's van andere afdelingen die bijgedragen hebben aan werkbesprekingen, experimenten, manuscripten en borrels bedanken. Ko, Vanessa, Jan, Amanda, Lianne, Mattijs, Sam, Lisa en Saeed van de Humane Genetica, jullie input en bereidheid om te helpen waren onmisbaar. Alle collega's van de Urologie en de Radiologie bedank ik voor de gezelligheid op het lab en de collega's van TNO voor de samenwerking en het vermaak op Havekes-weekenden. Bruno, thank you for the collaboration with

Parasitology and the immunometabolism meetings, those were my favorite. Ook wil ik mijn collega's in de kantoorruimte bedanken waarmee ik misschien niet direct heb samengewerkt, maar die ik dagelijks zag in de wandelgangen en bij het koffiezetapparaat.

Buiten werk hebben ook veel mensen indirect bijgedragen aan mijn motivatie tijdens dit promotietraject. Ten eerste alle lieve mensen van Die Leythe en Leiden Atletiek, waarmee ik de laatste jaren fantastische uren op het water en de baan in Leiden heb beleefd. Ik kwam daar altijd vrolijker vandaan. En dan de VLF-ers, ik vind het bijzonder dat we tien jaar geleden met een paar studiegenoten op vakantie gingen en dat we nu nog steeds zo veel lol hebben, samen op vakanties gaan en voor elkaar klaar staan. Ook mijn studie- en schoolvrienden, van de WB, BMW en Risico, wil ik bedanken voor alle leuke etentjes en activiteiten die we samen hebben gedaan de afgelopen jaren. Marin en Renée, we zien elkaar te weinig, maar elke keer dát het gebeurt is het zó leuk! Onze vriendschap duurt al erg lang en ik waardeer het enorm dat onze levens nog steeds zo veel overeenkomsten hebben.

Lieve Anne en mam, bedankt dat jullie me altijd de vrijheid hebben gegeven om zelf te kiezen en me hebben gestimuleerd om te doen wat ik leuk vind. Jullie hadden het de afgelopen jaren niet altijd makkelijk, maar ik heb toch onafgebroken en onvoorwaardelijke steun van jullie gevoeld. Ook wil ik oma en opa en oma bedanken voor alle steun en betrokkenheid. Ik voel me bevoorrecht dat ik jullie nog heb en omdat jullie altijd zo lief zijn. Alje en Tes, dank jullie wel voor de mooie reizen en gezellige bijeenkomsten de afgelopen jaren. Maarten en Annelies, leuk dat ik jullie inmiddels ook in dit rijtje kan noemen. Bedankt voor jullie onuitputtelijke interesse en alle geslaagde uitstapjes die we samen gemaakt hebben. Michiel, jij bent de beste reden om na een werkdag weer naar huis te gaan. Jou wil ik bedanken voor je eindeloze flexibiliteit en begrip tijdens dit traject. Zo was het nooit een probleem als ik in het weekend weer naar Leiden ging, of dat ik straks alvast naar Engeland ga. Ik word blij van hoe wij samen kunnen koken, fietsen, reizen, eten, klussen, dansen en lachen.

LIST OF PUBLICATIONS

- Boon MR, Kooijman S, **Van Dam AD**, Pelgrom LR, Berbée JF, Visseren CA, Van Aggele RC, Van den Hoek AM, Sips HC, Lombès M, Havekes LM, Tamsma JT, Guigas B, Meijer OC, Jukema JW, Rensen PC. Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity. **FASEB J** 2014; 28: 5361-75
- Van Dam AD**, Nahon KJ, Kooijman S, Van den Berg SM, Kanhai AA, Kikuchi T, Heemskerk MM, Van Harmelen V, Lombès M, Van den Hoek AM, De Winther MP, Lutgens E, Guigas B, Rensen PC, Boon MR. Salsalate activates brown adipose tissue in mice. **Diabetes** 2015; 64: 1544-54
- Van Beek L, Van Klinken JB, Pronk AC, **Van Dam AD**, Dirven E, Rensen PC, Koning F, Willems van Dijk K, Van Harmelen V. The limited storage capacity of gonadal adipose tissue directs the development of metabolic disorders in male C57Bl/6J mice. **Diabetologia** 2015; 58: 1601-9
- Rozema E, **Van Dam AD**, Sips H, Verpoorte R, Meijer OC, Kooijman S, Choi YH. Extending pharmacological dose-response curves for salsalate with natural deep eutectic solvents. **RSC Adv** 2015; 5: 61398-61401
- Wang Y, van der Tuin S, Tjeerdema N, **Van Dam AD**, Rensen SS, Hendriks T, Berbée JF, Atanasovska B, Fu J, Hoekstra M, Bekkering S, Rixsen NP, Buurman WA, Greve JW, Hofker MH, Shiri-Sverdlov R, Meijer OC, Smit JW, Havekes LM, Willems van Dijk K, Rensen PC. Plasma cholesteryl ester transfer protein is predominantly derived from Kupffer cells. **Hepatology** 2015; 62: 1710-22
- Van Dam AD**, Kooijman S, Schilperoort M, Rensen PC, Boon MR. Regulation of brown fat by AMP-activated protein kinase. **Trends Mol Med** 2015; 21: 571-9
- Liang W, Verschuren L, Mulder P, Van der Hoorn JW, Verheij J, **Van Dam AD**, Boon MR, Princen HM, Havekes LM, Kleemann R, van den Hoek AM. Salsalate attenuates diet induced non-alcoholic steatohepatitis in mice by decreasing lipogenic and inflammatory processes. **Br J Pharmacol** 2015; 172: 5293-305
- Van Beek L, Vroegrijk IOCM, Katiraei S, Heemskerk MM, **Van Dam AD**, Kooijman S, Rensen PC, Koning F, Verbeek JS, Willems van Dijk K, Van Harmelen V. FcRγ-chain deficiency reduces the development of diet-induced obesity. **Obesity** 2015; 23: 2435-44
- Van Dam AD**, Bekkering S, Crasborn, Van Beek L, Van den Berg SM, Vrieling F, Joosten SA, Van Harmelen V, De Winther MPJ, Lütjohann D, Lutgens E, Boon MR, Rixsen NP, Rensen PC, Berbée JF. BCG lowers plasma cholesterol levels and delays atherosclerotic lesion progression in mice. **Atherosclerosis** 2016; 251: 6-14
- Van den Berg SM, **van Dam AD**, Rensen PC, de Winther MP, Lutgens E. Immune modulation of brown(ing) adipose tissue in obesity. **Endocr Rev** 2017; 38: 46-68
- Van Dam AD**, Boon MR, Berbée JF, Rensen, PC, Van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. **Eur J Pharmacol** 2017; *In press*
- Van Dam AD**, Van Beek L, Pronk AC, Van den Berg SM, Koning F, Van Kooten C, Rensen PC, Boon MR, Verbeek JS, Willems van Dijk K, Van Harmelen V. IgG is elevated in obese white adipose tissue but does not induce glucose intolerance via Fcγ-receptor or complement. *Submitted*
- Van Dam AD**, Hanssen MJ, Van Eenige R, Quinten E, Sips HC, Hülsman CJM, Jazet IM, Van Marken Lichtenbelt WD, Ottenhof THM, Haks MC, Rensen PC, Boon MR. South Asians have lower expression of interferon signaling genes in white adipose tissue and skeletal muscle compared to white Caucasians. *Submitted*
- Van den Berg SM, **Van Dam AD**, Seijkens TTP, Kusters PJH, Beckers L, Den Toom M, Held NM, Van der Velden S, Van den Bossche J, Lombès M, Boon MR, Rensen PCN, Esther Lutgens E, De Winther MPJ. Diet-induced obesity induces rapid inflammatory changes in brown adipose tissue in mice. *Submitted*

Hoeke G, Wang Y, **Van Dam AD**, Mol IM, Van den Berg SM, Groen AK, Rensen PCN, Berbée JFP, Boon MR. Statins increase the lipid-lowering and anti-atherogenic potential of brown adipose tissue activation by accelerating lipoprotein remnant clearance. *Submitted*

Van den Berg SM, **Van Dam AD**, Kusters PJH, Beckers L, Den Toom M, Van der Velden S, Van den Bossche J, Van Die I, Boon MR, Rensen PCN, Lutgens E, De Winther MPJ. Helminth antigens counteract a rapid high-fat diet induced drop in eosinophils in a depot specific manner in mice. *Submitted*

Schilperoort M, **Van Dam AD**, Hoeke G, Okolo A, Hanyaloglu AC, Dib LH, Mol IM, Chan YW, Damak S, Reifel-Miller A, Coskun T, Shimpukade B, Ulven T, Kooijman S, Rensen PCN, Christian M. GPR120 agonism acutely increases lipid combustion by brown adipose tissue in a Ca^{2+} -dependent manner. *Submitted*

CURRICULUM VITAE

Andrea Dingena van Dam werd op 26 december 1988 geboren te Cabanatuan City (Filipijnen) en groeide op in Malawi, Costa Rica, Wageningen en Delft. In 2006 behaalde zij haar Gymnasium diploma aan het Haags Montessori Lyceum te 's Gravenhage. In dat zelfde jaar startte zij met de studie Scheikunde aan de Universiteit Utrecht, waarvan zij het eerste jaar afrondde. In 2007 werd zij toegelaten tot de bachelor Biomedische Wetenschappen, eveneens aan de Universiteit Utrecht. De scriptie voor deze bachelor schreef zij in 2010 aan het Rowett Institute of Nutrition and Health aan de Universiteit van Aberdeen (Schotland) in de groep van Dr. (nu Prof.) Baukje de Roos.

Na een periode van reizen en een opfriscursus Spaans in Costa Rica begon Andrea in 2011 aan haar master Biology of Disease aan de Universiteit Utrecht. In het kader van deze master deed zij twee onderzoeksstages: eerst onderzocht zij tropisme van HIV in het Universitair Medisch Centrum Utrecht onder begeleiding van Dr. Monique Nijhuis, en vervolgens werkte zij aan bruine en witte vetcellen onder leiding van Dr. Mark Christian aan het Institute of Reproductive and Developmental Biology aan Imperial College London (Engeland). Hier ontstond haar fascinatie voor het immuunsysteem en vetmetabolisme, waarna zij, onder supervisie van Dr. Rinke Stienstra aan de Wageningen Universiteit en het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nijmegen, haar masterscriptie schreef over de wisselwerking tussen vetcellen en immuuncellen tijdens de ontwikkeling van insulineresistentie. Daarnaast schreef zij voor de Hersenstichting de folder "Hersenen en beweging", als onderdeel van een minor in de wetenschapscommunicatie.

In mei 2013 startte Andrea met haar promotieonderzoek bij de sectie Endocrinologie binnen de afdeling Interne Geneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum, onder supervisie van Prof. Patrick Rensen en Dr. Mariëtte Boon. Het onderzoek werd uitgevoerd in nauwe samenwerking met Susan van den Berg uit de onderzoeksgroep van Prof. Esther Lutgens en Prof. Menno de Winther bij de afdeling Medische Biochemie in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Voor presentaties over haar werk won Andrea twee keer de poster award van het Rembrandt Institute of Cardiovascular Science (RICS) en een Young Investigator's Award van de Scandinavian Society for Atherosclerosis Research (SSAR). Het promotieonderzoek, waarvan de resultaten zijn beschreven in dit proefschrift, werd afgerond in mei 2017. Andrea zal na haar promotie als postdoc onderzoeker gaan werken aan de Universiteit van Oxford (Engeland), op een persoonsgebonden beurs toegekend in het kader van het Novo Nordisk Fellowship programme.

CURRICULUM VITAE

Andrea Dingena van Dam was born on 26 December 1988 in Cabanatuan City (Philippines) and grew up in Malawi, Costa Rica and The Netherlands. In 2006 she graduated from the secondary school Haags Montessori Lyceum in The Hague. That same year, she enrolled in a bachelor's programme in Chemistry at the University of Utrecht, of which she completed the first year. In 2007 she started with a bachelor's programme in Biomedical Sciences, also at the University of Utrecht. She wrote her bachelor's thesis in 2010 on a study at the Rowett Institute of Nutrition and Health at the University of Aberdeen (Scotland) within the group of Dr. (now Prof.) Baukje de Roos.

After a period of traveling and a refresher course in Spanish, Andrea started to work on a master's degree in Biology of Disease at the University of Utrecht in 2011. During her studies, she performed two research internships. First she investigated tropism of HIV under the supervision of Dr. Monique Nijhuis at the University Medical Centre in Utrecht, and then she examined brown and white adipocytes under the supervision of Dr. Mark Christian, at the Institute of Reproductive and Developmental Biology, Imperial College London (England). This provoked her fascination for immunology and lipid metabolism, upon which she wrote her master thesis – mentored by Dr. Rinke Stienstra at Wageningen University and Radboud University Medical Centre in Nijmegen – on the interaction between adipocytes and immune cells during the development of insulin resistance. She also wrote the brochure "Exercise and the brain" for the Netherlands Brain Foundation as part of a minor in scientific communication.

In May 2013, Andrea started her PhD at the division of Endocrinology at the Department of Medicine in the Leiden University Medical Centre, under the supervision of Prof. Patrick Rensen and Dr. Mariëtte Boon. Her research was conducted in close collaboration with Susan van den Berg in the group of Prof. Esther Lutgens and Prof. Menno de Winther at the department of Medical Biochemistry in the Academic Medical Centre in Amsterdam. For presentations on her research, Andrea won the poster award of the Rembrandt Institute of Cardiovascular Science (RICS) twice and a Young Investigator's Award from the Scandinavian Society for Atherosclerosis Research (SSAR). Her PhD research, the results of which are described in this thesis, was completed in May 2017. Andrea was awarded a Novo Nordisk Postdoctoral Research fellowship, which will fund her next research project as a postdoc at the University of Oxford (England).