



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The Transferrin Receptor at the Blood-Brain Barrier - exploring the possibilities for brain drug delivery**

Visser, Corine

### **Citation**

Visser, C. (2005, January 18). *The Transferrin Receptor at the Blood-Brain Barrier - exploring the possibilities for brain drug delivery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/586>

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/1887/586>

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

## List of Abbreviations

ACM	astrocyte conditioned medium
BBB	blood-brain barrier
BCEC	brain capillary endothelial cell
Da	Dalton
DFO	deferoxamine mesylate
DOPE	dioleoylphosphatidylethanolamine
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
EPC-35	egg-phosphatidylcholine, partially saturated
HBS	HEPES buffered saline
HRP	horseradish peroxidase
IRE	iron responsive element
Lipo C	non-tagged liposomes
Lipo Tf	transferrin-tagged liposomes
LPS	lipopolysaccharide
mRNA	messenger RNA
NAC	N-acetyl-L-cysteine
NEM	N-ethylmaleimide
PBS	phosphate buffered saline
PEG	polyethylene glycol
PEG-DSPE	1,2-diasterearoyl-glycero-3-phosphoethanolamine-N-[poly(ethylene glycol)2000]
PhAsO	phenylarsine oxide
p.i.	polydispersity index
PL	phospholipid
PMSF	phenylmethylsulfonylfluoride
RMT	receptor mediated transcytosis
SAINT	Synthetic Amphiphile INTeraction
SATA	N-succinimidyl-S-acetylthioacetate
TCEP	Tris(2-carboxyethyl)phosphine hydrochloride
TEER	TransEndothelial Electrical Resistance
Tf	holo-transferrin (diferric transferrin)
TfR	transferrin receptor
TMB	3,3',5'5-tetramethylbenzidine
TL	total lipid
T-8	tyrphostin-A8



## Curriculum Vitae

Corine Visser werd geboren op 3 september 1977 te Gorinchem, waar zij in 1995 aan de Christelijke scholengemeenschap “Oude Hoven” haar VWO diploma behaalde. Vervolgens begon zij in 1995 met de studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden, waar zij in 1997 het propaedeutisch diploma verkreeg. Tijdens de doctoraal-fase heeft zij, onder begeleiding van Dr. A.P. Kourounakis en Prof. Dr. A.P. IJzerman, onderzoek verricht naar de allosterische modulatie van de Adenosine A<sub>1</sub> receptor. Vervolgens heeft zij bij SmithKline & Beecham (nu GlaxoSmithKline), Harlow, Engeland, onderzoek gedaan op de afdelingen “high-throughput screening” en “new assay technologies”, onder begeleiding van Drs. K. Dodgson en Dr. M Rüdiger. In Maart 2000 werd het doctoraal diploma Bio-Farmaceutische Wetenschappen behaald.

Van maart 2000 tot en met mei 2004 was zij assistent in opleiding bij de Blood-Brain Barrier Research group van de divisie Farmacologie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR) onder begeleiding van Dr. A.G. de Boer, Prof. Dr. M. Danhof en Prof. Dr. D.J.A. Crommelin (Afdeling Biofarmacie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht). Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is uitgevoerd als onderdeel van het NDRF-project “Targeting of CRH-receptor antisense probes to and in the central nervous system. Application in neuropsychiatry”, een samenwerkingsverband tussen de Universiteit Groningen, Solvay Pharmaceuticals en de afdeling Farmacologie van het LACDR.

Vanaf 1 september 2004 is de auteur van dit proefschrift als Scientist CNS targeting werkzaam bij to-BBB technologies B.V. te Leiden.



## List of Publications

**PJ Gaillard, CC Visser, AG de Boer**, Targeted delivery across the blood-brain barrier, an invited review for Expert Opinion on Drug Delivery, *in preparation*

**CC Visser, LH Voorwinden, L van Bloois, DJA Crommelin, M Danhof and AG de Boer**, Interaction of liposomes with lipopolysaccharide: influence of time of incubation, presence of serum and liposomal composition, *submitted for publication*

**CC Visser, S Stevanović, LH Voorwinden, PJ Gaillard, M Danhof, DJA Crommelin and AG de Boer**, Liposomal targeting of proteins to the blood-brain barrier *in vitro*, *submitted for publication*

**CC Visser, LH Voorwinden, L van Bloois, L Harders, M Eloualid, DJA Crommelin, M Danhof and AG de Boer**, Coupling of metal containing homing devices to liposomes via a maleimide linker: use of TCEP to stabilize thiol-groups without scavenging metals, *Journal of Drug Targeting*, *in press*

**AG de Boer, CC Visser and PJ Gaillard**, Elke barrière heeft zijn bres, *Farmacentisch Weekblad*, (2004) 139: 948-953 (in English: Each barrier has its breach, *Dutch Weekly Pharmaceutical Journal*)

**CC Visser, S Stevanović, LH Voorwinden, PJ Gaillard, DJA Crommelin, M Danhof and AG de Boer**, Validation of the transferrin receptor for drug targeting to brain capillary endothelial cells *in vitro*. *Journal of Drug Targeting* (2004) 12 (3): 145 - 150

**CC Visser, LH Voorwinden, DJA Crommelin, M Danhof and AG de Boer**, Characterisation and modulation of the transferrin receptor on brain capillary endothelial cells, *Pharmaceutical Research* (2004) 21 (5): 761 - 769

**AP Kourounakis, C Visser, M de Groote and AP IJzerman**, Differential effects of the allosteric enhancer PD81,723 on agonist and antagonist binding and function at the human wild-type and a mutant (T277A) adenosine A<sub>1</sub> receptor, *Biochemical Pharmacology* (2001) 61: 137-144

**AP Kourounakis, C Visser, M de Groote and AP IJzerman**, Allosteric modulation of the rat adenosine A<sub>1</sub> receptor: differential effects on agonist and antagonist binding, *Drug Development Research* (2000) 51: 207-215



## Nawoord

Het nawoord van een proefschrift is wellicht het gedeelte waar de meeste clichés al over gezegd zijn. Toch ben ook ik iedereen die op zijn of haar manier een bijdrage geleverd heeft aan de totstandkoming van mijn proefschrift zeer erkentelijk!

Een aantal mensen wil ik echter in het bijzonder noemen. Allereerst Heleen Voorwinden, die door haar inzet een zeer belangrijke bijdrage geleverd heeft aan mijn promotieonderzoek. Fijn dat je in de slotfase mijn paranimf wilt zijn!

Pieter Gaillard ben ik zeer erkentelijk voor zijn adviezen en Arjen Brink voor zijn hulp met de experimenten. De inzet van de stagestudenten Mohamed Eloualid, Liesbeth Harders en Sanja Stevanović is voor een groot deel terug te vinden in dit proefschrift. Voor mijn experimenten heb ik gebruik gemaakt van apparatuur en kennis van zo ongeveer alle LACDR afdelingen. Ik heb de hulp van alle LACDR medewerkers dan ook zeer gewaardeerd. De AAS metingen die Jos van Brussel (LIC) uitgevoerd heeft wil ik hierbij niet onvernoemd laten.

Met alle (oud-)collega's van de afdeling Farmacologie heb ik met veel plezier samengewerkt, vooral met de AIO's. De hulp van Sandra Visser gedurende mijn eerste aio-maanden heb ik zeer gewaardeerd en ook Dymphy Huntjens wil ik vermelden voor haar hulp met NONMEM. Met Lia Liefwaard heb ik al vanaf onze BFW-studie veel plezierige uren op en buiten het lab doorgebracht. Leuk dat jij nu ook mijn paranimf wilt zijn!

Op de afdeling Biofarmacie van de Universiteit Utrecht heb ik altijd met veel plezier liposomen gemaakt. Vooral de hulp van Louis van Bloois, Gerben Koning en Marjan Fretz heb ik zeer gewaardeerd. De discussies met alle deelnemers van Solvay Pharmaceuticals en de Universiteit van Groningen tijdens het twee-jaarlijks NDRF-overleg waren vaak pittig. Ik heb daar veel van geleerd!

Mijn vrienden en familie ben ik zeer dankbaar voor hun steun en interesse. Angeliki, thank you for your introduction to science and for the friendship we share since then. Oma Hol, Oma Visser, Bart, Attie & Frank, Willeke & Marcel, Mariet & Eisse-Piet, Heidi & John wil ik in het bijzonder noemen voor hun steun en interesse, alsook voor vele gezellige momenten!

Mijn ouders wil ik bedanken, die mij gestimuleerd en gesteund hebben bij alles wat ik doe. Ik draag dit proefschrift dan ook met veel plezier aan jullie op! Tot slot Vincent, jouw liefde, steun en optimisme heeft me door de laatste fasen van het onderzoek heen gesleept. "Alles sal reg kom!", waar we samen ook heen gaan.

*Corine*



