



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Efficacy, safety and novel targets in cardiovascular disease : advanced applications in APOE*3-Leiden.CETP mice

Pouwer, M.G.

Citation

Pouwer, M. G. (2020, March 5). *Efficacy, safety and novel targets in cardiovascular disease : advanced applications in APOE*3-Leiden.CETP mice*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/86022>

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/1887/86022>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/86022> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Pouwer, M.G.

Title: Efficacy, safety and novel targets in cardiovascular disease : advanced applications in APOE*3-Leiden.CETP mice

Issue Date: 2020-03-05

Author affiliations

Jurjan Aman	Departments of Physiology and Pulmonary Diseases, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
Anne-Christine Andre�sson	Cardiovascular, Renal and Metabolism, IMED Biotech Unit, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden
Margareta Behrendt	Cardiovascular, Renal and Metabolism, IMED Biotech Unit, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden
Ivana Bobeldijk-Pastorova	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Martien P. M. Caspers	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Microbiology and Systems Biology, Zeist, The Netherlands
Shu-Ching Chang	Medical Department, 3M Company, St Paul, Minnesota, USA
Valur Emilsson	Icelandic Heart Association, Lopavogur, Iceland Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Iceland
Gergana Galabova	AFFiRis AG, Vienna, Austria
Ricardo A. Garcia	Cardiovascular Drug Discovery, Bristol-Meyers Squibb, New York, USA
Eveline Gart	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Martin Giera	Center for Proteomics and Metabolomics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Alain J. van Gool	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Microbiology and Systems Biology, Zeist, The Netherlands
Jesper Gromada	Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY
Vilmundur Gudnason	Icelandic Heart Association, Kopavogur, Iceland Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland
Viktoria Gusarova	Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY
Ulf Hedin	Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Instituted, Solna, Sweden
Suvi E. Heinonen	Cardiovascular, Renal and Metabolism, IMED Biotech Unit, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden
Anita M. van den Hoek	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Kim Holmstr�m	Bioneer A/S Horsh�lm, Denmark
José W. A. van der Hoorn	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Ann-Cathrine J�nsson-Rylander	Cardiovascular, Renal and Metabolism, IMED Biotech Unit, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden
Lori L. Jennings	Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, Massachusetts, USA
Claudia Juno	AFFiRis AG, Vienna, Austria
J. Wouter Jukema	Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands Eindhoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
Nanda Keijzer	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Danielle van Keulen	Laboratory of Experimental Cardiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands Laboratory of Clinical Chemistry and Haematology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands Quorics B.V., Rotterdam, The Netherlands The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Cornelis Kluft	Good Biomarker Sciences, Leiden, The Netherlands

Arianne van Koppen	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Christine Landlinger	AFFiRis AG, Vienna, Austria
Brendan Leighton	The Research Network, Sandwich, Kent, UK
Jan H. N. Lindeman	Department of Vascular Surgery, Leiden University Medical Center, The Netherlands
Ljubica P. Matic	Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Instituted, Solna, Sweden
Aswin Menke	TNO-Triskelion, Zeist, The Netherlands
Boye S. Nielson	Bioneer A/S Horshølm, Denmark
Geary Olsen	Medical Department, 3M Company, St Paul, Minnesota, USA
Gerard Pasterkamp	Laboratory of Experimental Cardiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands Laboratory of Clinical Chemistry and Haematology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands
Elsbet J. Pieterman	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Hans M. G. Princen	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands
Maarten D. Sollewijn Gelpke	Molecular Profiling Consulting, London, England
Guenther Staffler	AFFiRis AG, Vienna, Austria
Dennie Tempel	Laboratory of Experimental Cardiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands Laboratory of Clinical Chemistry and Haematology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands Quorics B.V., Rotterdam, The Netherlands SkylineDx B.V., Rotterdam, The Netherlands.
Lars Verschuren	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Microbiology and Systems Biology, Zeist, The Netherlands
Nicole Worms	The Netherlands Organization of Applied Scientific Research (TNO), Metabolic Health Research, Leiden, The Netherlands

List of publications

Expression and clinical relevance of paired box protein 7 and sex determining region Y-box 2 in canine corticotroph pituitary adenomas

Sarah J. van Rijn, [Marianne G. Pouwer](#), Marianna A. Tryfonidou, Guy C. M. Grinwis, Joanne E. E. van der Bend, Pauline E. P. F. Beukers, Nadie Vastenhout, Jacques Drouin, Louis C. Penning, Björn P. Meij
Vet J. 2015 Jun;204(3):315-21

Comment on “Hypercholesterolemia with consumption of PFOA-laced Western diets is dependent on strain and sex of mice” by Rebholz S.L. et al. Toxicol. Rep. 2016 (3) 46-54

Hans M. G. Princen, [Marianne G. Pouwer](#), Elsbet J. Pieterman
Toxicol Rep. 2016 Feb 11;3:306-309

The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice

Christine Landlinger*, [Marianne G. Pouwer](#)*, Claudia Juno, José W. A. van der Hoorn, Elsbet J. Pieterman, J. Wouter Jukema, Guenther Staffler, Hans M. G. Princen, and Gergana Galabova
Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2499-2507

The BCR-ABL1 inhibitors imatinib and ponatinib decrease plasma cholesterol and atherosclerosis, and nilotinib and ponatinib activate coagulation in a translational mouse model

[Marianne G. Pouwer](#), Elsbet J. Pieterman, Lars Verschuren, Martien P. M. Caspers, Cornelis Kluit, Ricardo A. Garcia, Jurjan Aman, J. Wouter Jukema and Hans M. G. Princen
Front Cardiovasc Med. 2018 Jun 12;5:55

Inflammatory cytokine oncostatin M induces endothelial activation in macro- and microvascular endothelial cells and in APOE*3Leiden.CETP mice

Danielle van Keulen, [Marianne G. Pouwer](#), Gerard Pasterkamp, Alain J. van Gool, Maarten D. Sollewijn Gelpke, Hans M. G. Princen and Dennie Tempel
PLoS One. 2018 Oct 1;13(10):e0204911

* both authors contributed equally to this work

The APOE*3-Leiden heterozygous glucokinase knockout mouse as novel translational disease model for type 2 diabetes, dyslipidemia, and diabetic atherosclerosis

Marianne G. Pouwer*, Suvi E. Heinonen*, Margareta Behrendt, Anne-Christine Andréasson, Arianne van Koppen, Aswin L. Menke, Elsbet J. Pieterman, Anita M. van den Hoek, J. Wouter Jukema, Brendan Leighton, Ann-Cathrine Jönsson-Rylander, and Hans M. G. Princen

J Diabetes Res. 2019 Feb 21;2019:9727952

Dose effects of ammonium perfluorooctanoate on lipoprotein metabolism in APOE*3-Leiden.CETP mice

Marianne G. Pouwer, Elsbet J. Pieterman, Shu-Ching Chang, Geary W. Olsen, Martien P.M. Caspers, Lars Verschuren, J. Wouter Jukema and Hans M. G. Princen

Toxicol Sci. 2019 Apr 1;168(2):519-534

Oncostatin M reduces atherosclerosis development in APOE*3-Leiden.CETP mice and is associated with increased survival probability in humans

Danielle van Keulen, Marianne G. Pouwer, Valur Emilsson, Ljubica Perisic Matic, Elsbet J. Pieterman, Ulf Hedin, Vilundur Gudnason, Lori L. Jennings, Kim Holmstrøm, Boye Schnack Nielsen, Gerard Pasterkamp, Jan H.N. Lindeman, Alain J. van Gool, Maarten D. Sollewijn Gelpke, Hans M.G. Princen*, Dennie Tempel*

PLoS One. 2019 Aug 28;14(8):e0221477

The second generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib inhibits discoid domain receptor 2 in human aortic valves, increases aortic valve thickness and induces valvular interstitial cell calcification

Miguel Carracedo, Gonzalo Artiach, Marianne G. Pouwer, Elsbet J. Pieterman, Oscar Persson, Peter Saliba Gustafsson, Ewa Ehrenborg, Per Eriksson, Hans M. G. Princen, Anders Franco-Cereceda, Magnus Bäck

Submitted

Triple treatment with alirocumab and evinacumab on top of atorvastatin regresses lesion size and improves plaque phenotype in APOE*3-Leiden.CETP mice

Marianne G. Pouwer, Elsbet J. Pieterman, Nicole Worms, Nanda Keijzer, J. Wouter Jukema, Jesper Gromada, Viktoria Gusarova, Hans M. G. Princen

Submitted

* both authors contributed equally to this work

The BCR-ABL1 inhibitors imatinib and ponatinib decrease plasma cholesterol through different effects on lipoprotein metabolism

Marianne G. Pouwer, Eveline Gart, Elsbet J. Pieterman, Martin Giera, J. Wouter Jukema, Hans M. G. Princen

Submitted

Novel high intensive cholesterol-lowering therapies do not ameliorate knee OA development in humanized dyslipidemic mice

Yvonne van Gemert, Anne E. Kozijn, Marianne G. Pouwer, Nik N. L. Kruisbergen, Martijn H. van den Bosch, Arjen B. Blom, Elsbet J. Pieterman, Harry Weinans, Reinout Stoop, Hans M. G. Princen, Peter L. E. M. van Lent.

In preparation

Curriculum vitae

Marianne Pouwer was born on 7 January 1989 in Veghel, the Netherlands and grew up in Kesteren, the Netherlands. In 2007, she graduated from the Christelijk Lyceum Veenendaal. The same year, she moved to Utrecht and enrolled for a bachelor Veterinary Medicine at the faculty of Veterinary Medicine at Utrecht University (UU), in Utrecht, the Netherlands. In 2010, she started a minor Biomedical Sciences at the faculty of Life Sciences at UU, followed by a master Veterinary Medicine at UU from which she graduated in 2014. During her master, Marianne developed and coordinated a summer school for elementary school kids, Summerschool Junior, for which she received the 'student of the year' award from the UU in 2014. In 2015, Marianne started her PhD at the Leiden University Medical Center (LUMC), department of Cardiology, and at the Netherlands Organization for Applied Research (TNO), department Metabolic Health Research, under supervision of Prof. Dr. J. Wouter Jukema and Dr. Hans M. G. Princen. Her PhD research, of which the results are described in this thesis, included a variety of preclinical studies that aimed to reduce cardiovascular disease risk. During her PhD studies she received a young investigator travel grants for the EAS congress in 2016 in Innsbrück, for the EAS congress in 2017 in Prague, and for the ISA congress in 2018 in Toronto. After completion of her thesis in 2019, Marianne will pursue a career in life sciences.

Dankwoord

De afgelopen 4 jaar zijn razendsnel gegaan en dat was niet gelukt zonder de hulp en steun van vele collega's, vrienden en familie die ik graag wil bedanken. Veel eer komt toe aan mijn copromotor Hans Princen en promotor Wouter Jukema. Hans, ik heb ontzettend veel van je geleerd en elke keer weer verbaasde je me met het opnoemen van publicaties met de bijbehorende jaartallen en auteurs. We hebben samen heel wat congressen bezocht waarbij je nooit te beroerd was om een stuk met me mee te wandelen door de desbetreffende stad. Wouter, bedankt voor de goede discussies en frisse (klinische) blik op mijn onderzoeksresultaten. Na onze besprekingen ging ik altijd weer met veel positieve energie verder met mijn onderzoek.

Leden van de promotiecommissie, Prof. Dr. Arnoud van der Laarse, Prof. Dr. Bert Groen, Dr. Ilze bot en Prof. Dr. Patrick Rensen, bedankt voor het kritisch lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Alle leden van het CarTarDis consortium, in het bijzonder Ivana van Bobeldijk, Danielle van Keulen en Dennie Tempel. Ivana, door jouw organisatie en inzet is het CarTarDis consortium een succes geworden. Danielle en Dennie, bedankt voor de prettige samenwerking en discussies, met twee prachtige papers als resultaat.

Lieve TNO-collega's, door jullie gezelligheid ging ik elke dag weer met plezier naar mijn werk. Zonder jullie hulp was dit proefschrift nooit tot stand gekomen. Anita, bedankt voor je wetenschappelijke bijdrage en gezelligheid tijdens de koffiepauzes. Elsbet, dank voor de leuke etentjes en je geduld en medeleven als er weer eens een apparaat kapot ging tijdens de uitvoer van mijn experimenten. Linda en Frits, de crème de la crème van het TNO fietsteam: dank voor al die prachtige fietstochten door Nederland, waarvan er zeker weten nog heel veel meer gaan komen. Dr. Offie, bedankt voor je altijd enthousiaste instelling als er weer hartjes gesneden moesten worden. Nikki en Eveline, jullie hebben als studenten ontzettend veel data voor mij verzameld en ik vind het zo leuk dat jullie daarna allebei TNO-collega's zijn geworden. Collega promovendi Petra, Martine, Anne en Eveline, dank voor jullie steun en gezelligheid. Mijn liefste kamergenoten Eveline, Nanda, Anne en Nicole, we hadden de gezelligste kamer ooit en niemand kan dat evenaren want we krijgen straks flexplekken. Daarnaast wil ik mijn welgemeende excuses aanbieden voor het steeds weer leegeten van de snoep pot. Eveline, na je onderzoeksstage ben jij mijn mede-promovenda en kamergenoot geworden en ik ben supertrots dat je naast me staat als paranimf.

Vrienden wil ik graag bedanken voor alle steun en nodige afleiding de afgelopen 4 jaar. Tim, liefste spook van de wereld. Bedankt voor die heerlijke tijd samen en je support tijdens het afronden van mijn promotie. Lieve diergeneeskunde vrienden, Bob, Elles, Gineke, Herrik, Jennifer, Kees, Lianne, Mathieu, Nirit, Nina, Peter, René, Reinier, Robert, Roel en Stein. Bedankt voor de geweldige studententijd waar we samen maximaal van genoten hebben. Bedankt ook voor alle mooie feestjes en vakanties die daarop volgden.

Mijn dierbare vrienden van heel vroeg, Geeke, Henk, Jantine, Jorieke, Marianne, Michelle, Mischa en Nienke. We zijn samen volwassen geworden met nu elk ons eigen leven. Ik zal nooit vergeten wat we allemaal met elkaar hebben gedeeld en hoop dat er nog vele nieuwe herinneringen volgen. Marianne, bedankt voor al je steun de laatste jaren en de vele mooie fietstochtjes en weekendjes weg. Gaby, je bent de beste huisgenoot die er bestaat, meer woorden heb ik niet nodig.

Joost, Mathieu, Leonie, Ruud, Gineke en Suzanne, dank jullie wel voor al die fijne, gezellige etentjes. Ons wekelijks samenkomen is ontzettend waardevol. Niet alleen om de beste Aziatische maaltijden te eten, maar zeker ook om al mijn privé- en werk gerelateerde missers en succesjes te bespreken, inclusief de 'champagne problems'. Joost en Leonie, jullie liefde voor de wetenschap is ongelooflijk en ik kan niet wachten tot ik jullie proefschriften kan lezen. Joost, ik ben zo blij met je als vriend en vereerd dat jij mijn paranimf wil zijn.

Niemand kent mij beter als mijn familie. Mathijs, Heleen en Anne-Floor, broer en zussen, samen opgroeien is iets bijzonders en schept een band als geen ander. We hebben al zoveel avonturen met z'n allen beleefd en er gaan er nog zoveel meer komen. Papa, Mama, dit proefschrift is voor jullie. Er zijn geen woorden genoeg om jullie te bedanken voor jullie steun en vertrouwen in mijn keuzes.

