



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Vat op stabiele vaten

Bot, I.

Citation

Bot, I. (2025). *Vat op stabiele vaten*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4176008>

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/1887/4176008>

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

Prof.dr. Ilze Bot

Vat op stabiele vaten



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Vat op stabiele vaten

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Ilze Bot

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar

Cardiovascular pharmacology

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 17 januari 2025



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, collega's, familie en vrienden, zeer gewaardeerde toehoorders. Van- daag zal ik mijn oratie uitspreken ter benoeming tot hoogleraar cardiovasculaire farmacologie. Dit betekent dat ik me, in het algemeen gezegd, zal bezighouden met geneesmiddelontwik- keling voor hart- en vaatziekten. Dit is een nogal breed begrip, aangezien er heel veel verschillende aandoeningen zijn die het hart en de bloedvaten betreffen, zoals hartfalen, het krijgen van een aneurysma, maar ook het krijgen van een hartinfarct of een beroerte. Wereldwijd, maar ook in Nederland, zijn hart- en vaatziekten nog steeds één van de belangrijkste doodsoorzaken. Als we kijken naar de meest recente cijfers van de Hartstich- ting, zien we dat er in Nederland alleen al 1.7 miljoen mensen leven met een hart- of vaatziekte. Dagelijks overlijden er 106 mensen, waarvan 52 mannen en 54 vrouwen, aan een vorm van hart- en/of vaataandoeningen. Onderliggend aan veel van deze aandoeningen is de ontwikkeling van slagaderverkalking, ook wel atherosclerose genoemd. Deze naam is afgeleid vanuit het Grieks. 'Athero' komt van athèrè, dat brij of pap betekent. Het tweede deel, 'sclerose', betekent weefselverharding. Atheroscle- rose betekent dus letterlijk de opeenhoping van een zachte brij met daarbovenop een hard laagje van vezelachtige stoffen. In de vaatwand wordt dit een atherosclerotische plaque genoemd, een andere naam voor een slagaderverkalking. Atherosclero- tische plaques ontstaan doordat vetten en cellen van ons im- muunsysteem, zogenaamde ontstekingscellen, zich verzamelen op bepaalde plaatsen in de wand van bloedvaten, voornamelijk onze slagaderen. Het meest bekend zijn de kransslagaderen of halsslagaderen. De kransslagaderen bevinden zich op het hart, waarbij vernauwing daarvan pijn op de borst kan veroorzaken, en bij een complete verstopping een hartinfarct. Als er een ver- nauwing in de halsslagaderen optreedt, kan dit in de hersenen een beroerte veroorzaken. Dit kan daarnaast ook in de benen voorkomen, waarbij de bloedtoevoer daar verstoord wordt en lopen wordt bemoeilijkt, ook wel etalagebenen genoemd.

De vorming van slagaderverkalking gaat over het algemeen zonder dat iemand daar erg in heeft en het duurt jaren voordat

er problemen ontstaan. Er ontstaat heel langzaam, en naarmate we ouder worden, een vernauwing van de vaatwand, waarbij de eerder genoemde vetten en ontstekingscellen zich onder een kapsel bevinden. Pas als een dergelijke plaque instabiel wordt, en dit kapsel gaat scheuren, kan er een bloedstolsel ontstaan dat het bloedvat afsluit. Afhankelijk van de plaats waar dit ge- beurt kan de persoon daardoor dus een hartinfarct of beroerte krijgen, met alle gevolgen van dien. Iemand kan eraan overlij- den, of er blijvende verschijnselen aan overhouden, wat grote gevolgen kan hebben voor de patiënt en diens omgeving. Het is daarom heel belangrijk om te begrijpen wat de onderliggende processen zijn die ten grondslag liggen aan de vorming van deze instabiele slagaderverkalking. Begrijpen hoe we kunnen zorgen voor bloedvaten die geen acute vaatziekten veroorza- ken: vat op stabiele vaten.

In mijn onderzoek proberen we de mechanismen, die een rol spelen bij het instabiel worden van de plaques, in kaart te brengen. We onderzoeken daarbij verschillende cellen die aanwezig zijn in de vaatwand. Cellen van de vaatwand zelf, maar met name ook de ontstekingscellen ofwel de immuuncel- len, die daarbij betrokken kunnen zijn. Mijn speciale interesse gaat uit naar de mestcel. Dit is een immuuncel die we allemaal in ons lichaam hebben, en die ons helpt bij de afweer tegen ziektekiemen zoals bacteriën, virussen en parasieten. Deze cel is een onderdeel van ons aangeboren immuunsysteem en bevindt zich in weefsels, die in contact staan met de buitenwe- relt, zoals bijvoorbeeld de huid, de longen en ook de darmen. Daar kunnen deze cellen snel reageren op ziektekiemen door, als de cel geactiveerd raakt, allerlei stoffes af te geven die de ziekteverwekkers kapot kunnen maken. Hoe moet u zich dit nu voorstellen? Denkt u zich eens in, u heeft een ballon ge- vuld met confetti. Nu prikt u de ballon met een naald kapot. Wat gebeurt er dan? De confetti komt in één keer uit de bal- lon en verspreidt zich om u heen. Dit is ook een beetje wat er gebeurt met die mestcellen: de cel reageert op een prikkel en de confettistukjes zijn ontstekingsstoffen, die in de omgeving vrijkomen om bijvoorbeeld een bacterie die niet in uw

lichaam thuishoort kapot te maken. Dit is een heel effectief eerste proces in onze afweerreactie. Deze mestcel kan echter ook overgevoelig reageren, bijvoorbeeld op stoffen waarop deze cel helemaal niet zou moeten reageren. Een herkenbaar voorbeeld is bijvoorbeeld de reactie op pollen in het voorjaar, als bomen, grassen en bloemen gaan bloeien. Veel mensen reageren daarop en krijgen hooikoorts. Dat komt door deze mestcellen. Ze raken geactiveerd door deze pollen, waarna deze cellen die stoffen vrijmaken terwijl dat niet zou moeten. Dit leidt tot niessen, jeukende ogen etc., alles wat we kennen van een allergische reactie. Deze cel vinden we ook in onze vaatwand. Al in de jaren 90 van de vorige eeuw heeft prof. Petri Kovanen uit Finland, één van de grondleggers van het werk aan mestcellen en slagaderverkalking, ontdekt dat deze mestcel aanwezig is in slagaderverkalking in de vaatwand. Hij heeft daarbij laten zien dat het aantal mestcellen groter is in plaques die instabiel zijn vergeleken met stabielere plaques. Tijdens mijn promotieonderzoek bij, toen nog, de afdeling biofarmacie onder leiding van prof. van Berkel en prof. Biessen, hebben we voor het eerst de bijdrage van de mestcel aan slagaderverkalking onderzocht. Door mestcellen te activeren in muizen die slagaderverkalking ontwikkelen hebben Saskia de Jager, medeonderzoeker op dit project, en ik ontdekt dat mestcellen, als ze geactiveerd raken en dus allerlei ontstekingsstoffen loslaten in de omgeving, direct zorgen voor grotere en meer instabiele plaques. Mestcellen dragen dus bij aan de vorming van instabiele slagaderverkalking. Deze studies vormden de basis voor een mooie publicatie in het toonaangevende wetenschappelijke tijdschrift *Circulation* in 2007 en ook voor mijn eerste gehonoreerde onderzoeksproject, een VENI beurs van ZonMW. Met die financiering hebben we vervolgonderzoek kunnen doen naar onderliggende mechanismen die daarbij een rol spelen. Een belangrijke vraag is namelijk op welke manier die cellen in de plaque geactiveerd raken. In de eerdere studies hebben we deze cellen via een experimentele manier geactiveerd, maar het is de vraag hoe dit nu daadwerkelijk in de patiënt zou kunnen gebeuren. We hebben daarom in de tijd daarna veel onderzoek gedaan naar verschillende manieren waarop deze mestcel in

de slagaderverkalking geactiveerd kunnen worden. We hebben bijvoorbeeld ontdekt dat mestcellen geactiveerd kunnen raken via stoffen uit zenuwcellen, die rond de bloedvaten aanwezig zijn. Dit leidde tot een nieuw onderzoeksproject, gefinancierd door de Hartstichting, waarin we de bijdrage van stoffen van ons zenuwstelsel en stress aan het instabiel worden van slagaderverkalking hebben onderzocht. Max Lagraauw, PhD kandidaat op dat project, heeft daarbij gevonden dat acute stress bij muizen zorgt voor instabiele atherosclerose. In muizen die geen mestcellen hebben gebeurde dit niet, wat aangeeft dat de mestcel via bij een acute stressreactie geactiveerd kan raken. Dit was een belangrijke bevinding, die meer inzicht geeft in de processen die betrokken zijn bij slagaderverkalking.

Tegelijkertijd hebben we onderzoek gedaan naar andere factoren die mestcellen kunnen activeren, zoals het complement systeem. Het voert te ver om dat systeem hier uit te leggen, maar belangrijk om te weten is dat dit ontstekingsstoffen zijn, waarvan we dachten dat deze ook de mestcellen konden activeren. Tezamen met prof. Quax en dr. de Vries van de afdeling heelkunde van het LUMC zijn we destijds een nieuw project gestart waarbinnen PhD kandidaat Anouk Wezel dit systeem heeft onderzocht in relatie tot slagaderverkalking.

Daarnaast noemde ik al de allergische reactie, de hooikoorts, waarbij de mestcel een rol speelt. We denken dat ook in de slagaderverkalking de mestcel overgevoelig kan reageren op bepaalde stoffen. In verschillende projecten hebben we dit onderzocht. Eva Kritikou, een PhD kandidaat die was aangesteld op mijn senior postdoc project van het dokter Dekker programma van de Hartstichting, heeft bijvoorbeeld gevonden dat er in plaques van patiënten met slagaderverkalking antistoffen op de mestcellen aanwezig zijn, om precies te zijn antistoffen van de IgE klasse. In samenwerking met collega's uit Wenen hebben we aangetoond dat het remmen van deze IgE antistoffen slagaderverkalking in muizen kan verminderen. Sophieke Lems probeert nu in samenwerking met de collega's in het Universitair Medisch Centrum Utrecht aan te tonen dat

remming van deze antistoffen ook in stukjes slagaderverkalking van de mens mestcelactivatie kan remmen, waarvan we de uitkomst echter nog niet weten. Samengevat hebben we in het laboratorium een aantal routes gevonden die mestcellen kunnen activeren in de slagaderverkalking, die ook nog eens relevant zijn voor de hart- en vaatpatiënt.

Om dit deze mechanismes verder te onderzoeken, en om te bepalen hoe deze mestcellen in de slagaderverkalking terecht komen, heb ik eind 2019 van de Hartstichting de “Established Investigator” beurs mogen ontvangen. Dit gaf me de mogelijkheid om twee promovendi, Esmeralda Hemme en Lucie Delfos, aan te stellen, die zich bezig hebben gehouden met het onderzoeken van verschillende aspecten van de ziekte. Zij zijn beiden in de zomer van 2020, tijdens de COVID pandemie, gestart. Ondanks dat dat spannend was, we wisten namelijk op dat moment niet hoe de pandemie verder zou verlopen, zijn we voortvarend van start gegaan met dit project. Niet alles liep voorspoedig: in een poging om de voorlopercellen van de mestcel in bloed van patiënten op te pikken, bleek al snel dat er te weinig van deze cellen aanwezig waren om daar een fatsoenlijke analyse op te doen. Wel heeft Esmeralda onder andere ontdekt dat mestcellen in de slagaderverkalking een specifiek ontstekingsstofje aanmaken, dat bijdraagt aan de ontwikkeling van slagaderverkalking. Lucie heeft zich toegelegd op het testen van een therapie tegen slagaderverkalking, waarbij bepaalde ontstekingsmechanismen worden geremd in cellen van ons aangeboren immuunsysteem. Dit bleek succesvol: deze therapie werkt remmend op het ontstaan van slagaderverkalking, maar zorgt ook dat bestaande plaques, zoals in de patiënt aanwezig zijn, stabiel worden, waarbij het risico op een hartinfarct mogelijk wordt verlaagd. Al met al veelbelovende bevindingen die we verder gaan onderzoeken, want we zijn er nog niet.

In mijn huidige en toekomstige onderzoek zal ik doorgaan met het ontrafelen van de mechanismen die bijdragen aan dit instabiel worden van slagaderverkalking. Ik wil u daarvan een voor-

beeld geven. Een van de kenmerken van een instabiele plaque is de aanwezigheid van bloedingen in die plaques. De onderliggende oorzaken voor het ontstaan van deze bloedingen zijn echter nog niet duidelijk. Als we deze oorzaken kunnen achterhalen, kunnen we daarop proberen in te grijpen. Wat we denken dat gebeurt, is dat kleine bloedvaatjes in de slagaderverkalking lek raken, waardoor er bloed uit die vaatjes de plaque in kan stromen. Ook daar zou de mestcel aan bij kunnen dragen, en dit zijn we op dit moment aan het onderzoeken. Binnen een recent toegekende onderzoeksprogramma van het Europese ERA4Health CARDINNOV programma werkt post-doc Anish Kanhai aan het ontrafelen van de effecten die mestcellen kunnen hebben op deze bloedvaatjes in slagaderverkalkingen en onderzoekt hij of we deze processen kunnen remmen.

Er zijn daarnaast verschillende aandoeningen die veelal samengaan met het hart- en vaatziekten, zoals diabetes, maar ook bijvoorbeeld reuma. Patiënten met deze aandoeningen hebben een hogere kans om te maken te krijgen met acute hart- en vaatziekten. Mogelijk spelen hier gezamenlijke onderliggende ontstekingsprocessen een rol. Ook dit is een focus van mijn huidige en toekomstige onderzoek. Samen met de afdeling reumatologie hebben we eerder al de rol van de mestcel bij het ontstaan en ontwikkelen van reuma onderzocht, in dit geval in een muismodel. AIO Daniel van der Velden, die destijds zowel bij het LACDR als het LUMC was aangesteld, liet zien dat als mestcellen afwezig zijn in het beginstadium van reuma, de ziekte minder sterk ontwikkelt. In zijn proefschrift heeft hij ook beschreven dat, in dat muismodel waar mestcellen afwezig zijn, slagaderverkalking minder snel ontwikkelt.

Een andere ziekte, zelfs nummer drie op de lijst van belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd, is COPD, een chronische longaandoening. Bij deze ziekte overlijdt uiteindelijk 30% van de patiënten aan een hart- of vaatziekte. Dit wordt vaak geassocieerd met roken, maar heeft ook weer te maken met een chronische ontsteking. Ook daar zou de mestcel een rol bij kunnen spelen, al is het bewijs daarvoor in literatuur nog niet overdui-

delijk. Hier ligt een taak voor ons. Om hier meer inzicht in te verkrijgen, onderzoekt de recent gestarte PhD kandidaat Iris van Wissen of en zo ja, hoe de mestcel bij kan dragen aan beide ziekten.

Samenvattend zal ik mij de komende tijd blijven inzetten om te onderzoeken hoe we kunnen zorgen dat slagaderverkalking niet meer leidt tot een hartinfarct of beroerte. Daarbij onderzoeken we bijkomende aandoeningen ofwel comorbiditeiten, en proberen we de verkregen informatie te gebruiken om onderscheid te kunnen maken tussen patiëntengroepen, zodat we mensen die een verhoogd risico hebben op acute hart- en vaat-aandoeningen eerder kunnen herkennen, waardoor er gericht therapie kan worden toegepast.

6 Een belangrijk aspect van het onderzoek, dat we voornamelijk in het laboratorium uitvoeren, is de vertaalbaarheid van de bevindingen uit de experimenten naar de patiënt om wie het uiteindelijk gaat, de zogeheten translationele waarde van ons onderzoek. Onderzoekmodellen moeten een juiste weergave van de ziekte bij de mens zijn. En er is best een ruime keus aan onderzoeksmodellen. We kunnen bijvoorbeeld in een kweekschaaltje kijken naar individuele celtypen, waarin we de reactie van een bepaalde individuele cel op een kandidaat geneesmiddel kunnen onderzoeken. Ik noemde daarnaast ook al een aantal keer de proefdieren binnen ons onderzoek, voornamelijk de muizen, waarin we de werkzaamheid van een bepaalde behandeling op het ontstaan en de progressie van de ziekte kunnen onderzoeken. Ook kunnen we gebruik maken van materiaal dat direct van patiënten met hart- en vaatziekten afkomstig is. Het hangt van de onderzoeksvraag af welk model men kiest. We moeten onszelf daarbij altijd de vraag stellen: welk model gaat me het antwoord geven op de vraag die ik heb? Dit kan dus ook een diermodel zijn.

Het gebruik van proefdieren voor onderzoek is een onderwerp van discussie in de maatschappij en staat, terecht, onder strenge controle. Dierexperimenten mogen enkel en alleen

uitgevoerd worden als er een goedgekeurde vergunning van-uit de overheid voor is verkregen. Daarbij wordt een ethische afweging gemaakt of het belang van het onderzoek voor de mens groot genoeg is om het mogelijk ongerief of ongemak dat het dier zal ondergaan te verantwoorden. Weegt de uitkomst van het onderzoek voor de mens op tegen de handelingen die het dier ondergaat? Dit kan een lastige afweging zijn. Bij deze afweging wordt altijd gekeken naar de 3V's: vervanging, vermindering en verfijning. Als het gebruik van dieren voor een experiment wordt overwogen, moet namelijk altijd eerst worden bekeken of er geen proefdiervrije alternatieven zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden, de eerste V van vervanging. In het hart- en vaatziekten onderzoeksveld wordt hard gewerkt aan het ontwikkelen van deze alternatieven, zoals het ontwikkelen van hartcellen in een kweekschaaltje vanuit stamcellen, en het maken van bloedvaatjes op een chip, die we in kweek kunnen houden. Met deze alternatieven kunnen bepaalde specifieke onderzoeksvragen goed worden beantwoord. Er zijn echter ook vragen die nog niet goed zonder een geheel "systeem" kunnen worden beantwoord. In het geval van slagaderverkalking spelen vele factoren, organen en systemen een rol. U kunt daarbij denken aan, uiteraard, het hart en de bloedvaten, het bloed met daarin de verschillende immuuncellen en ontstekingscellen, de lever die de cholesterolhuishouding reguleert, maar ook de beenmergcellen die de verschillende immuuncellen aanmaken. Zelfs de hersenen kunnen bijdragen aan de ziekte. U kunt zich dus wel voorstellen dat dit ingewikkeld in een kweekbakje na te bootsen is en dat diermodellen dan uitkomst kunnen bieden. Experimenten worden met zo min mogelijk dieren gedaan zonder de betrouwbaarheid van het experiment in gevaar te brengen. Er zijn daarnaast ook manieren om het onderzoek in een diermodel te verfijnen en het dierenwelzijn zo goed mogelijk in het oog te houden. We kunnen het dier, en in ons geval muismodel, zo toegepast mogelijk maken, en zoveel mogelijk informatie uit één dier proberen te halen. Belangrijk is ook om als onderzoeker in het oog te houden dat een muis geen mens is, maar wel informatie kan verschaffen die ook op de mens van toepassing is.

Daarnaast is een juiste verzorging van de dieren, en het dagelijks beoordelen van het dierenwelzijn van het grootste belang, zowel vanuit een het welzijns- als wetenschappelijk perspectief. Uitkomsten van een onderzoek zijn zo goed als het experiment dat is uitgevoerd, en daarbij is de gezondheid van een dier een belangrijke variabele. Een rol is hierbij weggelegd voor het personeel van het proefdiervverblijf, de diervverzorgers en iedereen die daar bijdraagt aan het reilen en zeilen van de dierfaciliteit. Diervverzorgers zijn namelijk de eersten die signaleren of er iets aan de hand is met een proefdier. Daarnaast is ook de Instantie voor Dierenwelzijn, de IvD, van de Universiteit Leiden en van het LUMC, voorheen voorgezeten door Nelleke Verhave en sinds afgelopen jaar door Laurel Schunselaar, een belangrijke partner bij het beoordelen van het dierenwelzijn en de experimenten die we uitvoeren. Voor ons als onderzoekers is het ook van belang om duidelijk te maken hoe belangrijk dierexperimenteel werk is het onderzoek. Uiteraard is iedereen het erover eens dat waar het kan, eerdergenoemde alternatieven voor dierproeven moeten worden ingezet, maar dit is nog niet in alle expertisegebieden volledig mogelijk. Om het uitvoeren dierproeven op dieren mogelijk te houden, moeten we als onderzoekers helder en transparant zijn over wat we doen, en benoemen welke inzichten die experimenten ons geven en waarom dit van belang is. Binnen de werkgroep communicatie over dierproeven binnen de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen werken we aan een plan om op een zo zorgvuldige manier te communiceren over het werk met dieren binnen de universiteit, waarbij alle belangen en twijfels van iedereen die er mee te maken heeft, van diervverzorgers tot onderzoeker, worden gewogen. Dit is zeker niet makkelijk, en zal nog tijd vergen. Belangrijk is dat alle onderzoekers zich bij hun studies gesteund voelen binnen en door de universiteit.

Uiteindelijk willen we de ziekte bij de mens genezen. Ondanks de huidige medicatie, voornamelijk het gebruik van cholesterolverlagende middelen zoals statines, komt slagaderverkalking en de daarbij gepaard gaande acute aandoeningen, nog steeds heel veel voor, zoals eerder al genoemd. Onderzoek naar de

ziekte bij de mens zelf, naar de onderliggende mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan en de progressie van slagaderverkalking, is daarvoor nog steeds heel belangrijk, we weten simpelweg gewoon nog niet alles. Om dit goed te kunnen doen hebben we als onderzoeker toegang nodig tot patiënten, tot hun lichaamsmateriaal, zoals bloed en de slagaderverkalkingen, maar ook sommige medische gegevens. Dit is echter voor een onderzoeker in een laboratorium niet zo gemakkelijk. Want waar haal je patiënten en hun slagaderverkalkingen vandaan? Zo'n 10 jaar geleden hebben we daar een oplossing voor geprobeerd te vinden. Ik noemde eerder al mijn promovenda Anouk Wezel, die na haar promotie en geneeskundeopleiding in opleiding is gegaan tot vaatchirurg. Door onze gezamenlijke wetenschappelijke interesses hielden we contact. Door haar opleiding kwam zij in het Haaglanden Medisch Centrum, het HMC, locatie Westeinde terecht, waar operaties worden gedaan om slagaderverkalkingen uit patiënten chirurgisch te verwijderen, via een zogeheten carotide endarterectomie. Het idee was om deze stukjes ziek weefsel te bewaren voor ons onderzoek. In het Universitair Medisch Centrum in Utrecht worden dergelijke slagaderverkalking al op het lab bewaard om te onderzoeken, dus er waren al voorbeelden van dergelijke studies. Binnen ons onderzoek was ons doel om in meer detail te bepalen hoeveel mestcellen er nu in een plaque zitten en hoe geactiveerd deze cellen nu eigenlijk zijn in de patiënt. Dit wilden we destijds bepalen via een bepaalde methode die nog niet eerder hiervoor was gebruikt, zogeheten flow cytometrie. Met deze methode kunnen we namelijk per cel bekijken welke eiwitten deze cel op zijn oppervlak heeft, waaronder bepaalde eiwitten die aangeven of een mestcel geactiveerd is of niet. Een nieuw project was geboren, in samenwerking met Anouk en dr. Smeets, hoofd van de afdeling vaatchirurgie in het HMC, maar ook met eerdergenoemde prof. Quax en dr. de Vries van het LUMC, die de histologie van de plaques bekijken. In eerste instantie zijn we gestart met enkel het bewaren van het stukje slagaderverkalking na de operatie, wat normaal gezien in de afvalbak wordt gedaan en vernietigd. Eva Kritikou heeft samen met collega's binnen de divisie, een

methode ontwikkeld om cellen uit deze slagaderverkalkingen te isoleren en vervolgens te meten met die flow cytometrie techniek. Dit bleek te lukken, en een eerste publicatie waarin we dit hebben beschreven was een feit. Dit was het begin van een aantal uitgebreidere studies. We bedachten namelijk dat het mooi zou zijn als we de verschillende immuuncellen die in de slagaderverkalking aanwezig zijn zouden kunnen vergelijken met die in het bloed. Deze vergelijking had, en heeft nog steeds, een tweeledig doel. Ten eerste denken we dat de immuuncellen in het bloed een bepaalde voorspellende waarde kunnen hebben voor de stabiliteit van de slagaderverkalking en daarom een biomarker kunnen zijn voor het hebben van instabiele slagaderverkalking. Ten tweede zouden we immuuncellen kunnen vinden die juist voornamelijk in de slagaderverkalking aanwezig zijn, die mogelijk een aangrijpingspunt voor een nieuwe, meer specifieke, therapie kunnen zijn.

Sinds 2017 verzamelen we daarom plaquesamples, met daarbij een bloedmonster, en gebruiken we deze monsters om verschillende immuunceltypen in de slagaderverkalkingen te onderzoeken. Bijna alle patiënten die in het HMC geopereerd moeten worden willen aan deze studie meewerken en geven toestemming om hun weefsel en gegevens te gebruiken. Protocolen en onderzoeksmethoden voor deze humane samples zijn verder geoptimaliseerd door PhD kandidaat Marie Depuydt, om zo nog meer informatie over de ziekte te proberen te verkrijgen. Marie werd aangesteld binnen het door de Hartstichting en de Dutch CardioVascular Alliance gefinancierde GENIUSII onderzoeksprogramma, geleid door prof. Kuiper van het LACDR en prof. Stroes vanuit het Amsterdam UMC. Dit GENIUSII consortium bestond uit cardiovasculaire onderzoekers van verschillende universiteiten en instituten uit Utrecht, Groningen, Amsterdam en Leiden. Eén van de belangrijke studies die we binnen dit consortium hebben uitgevoerd is het maken van een cellulaire atlas van humane atherosclerose, waarbij we de geoptimaliseerde protocollen om cellen uit de plaque te isoleren hebben toegepast. Gebruik makend van zogeheten single-cell RNA sequencing technologieën hebben we

individuele cellen uit de slagaderverkalking van verschillende patiënten tot in detail kunnen analyseren, waardoor we nu een veel beter beeld hebben gekregen van de aanwezigheid van de verschillende immuunceltypen, waaronder de mestcel, in plaques van patiënten. Dit werk hebben we met verschillende partners uit dit GENIUSII consortium, waaronder prof. de Winther en prof. Pasterkamp kunnen publiceren in *Circulation Research*, een zeer toonaangevend tijdschrift op dit gebied, en dit artikel wordt zeer goed gelezen en geciteerd door collega-onderzoekers. Dit was dan ook de start van een mooie en succesvolle onderzoekslijn binnen onze gehele onderzoeksgroep, aangezien deze data een prachtige bron zijn voor het identificeren van nieuwe moleculen en cellen voor verder onderzoek. Een mooi voorbeeld van vervolgonderzoek is het identificeren van een ontstekingsstofje dat ik al eerder noemde en dat alleen door mestcellen in de slagaderverkalking wordt gemaakt, genaamd LIF. Recent heeft Esmeralda Hemme de rol van dit stofje verder onderzocht in een muismodel en gepubliceerd dat LIF bij kan dragen aan de vorming van slagaderverkalking. In deze studies is onderzoek in humaan plaqueweefsel dus gecombineerd met muismodellen om zo de bijdrage van dit stofje aan de ontwikkeling van slagaderverkalking te bepalen. Marie Depuydt heeft daarnaast samen met Frank Schaftenaar beschreven dat er in de slagaderverkalking antigen-specifieke T cellen aanwezig zijn, die we in veel mindere mate in het bloed vinden. Dit werk is afgelopen jaar in *Nature Cardiovascular Research* verschenen en wordt opgevolgd in een nieuw onderzoekproject. Naast het aantonen van de aanwezigheid van immuuncellen, kunnen we met de nieuwste technologieën en computerprogramma's ook de communicatiepatronen tussen verschillende celtypen, waaronder de mestcel, in de plaque beter voorspellen. Het lastige van de mestcel is echter dat de aantallen in de slagaderverkalking in vergelijking met andere celtypen niet zo heel groot is. En hoe meer cellen, hoe beter we deze cellen kunnen karakteriseren. In het cardiovasculaire veld zijn meerdere internationale groepen studies aan het uitvoeren waarbij de verschillende cellen via dergelijke technieken in kaart worden gebracht. Steeds meer data verschijnen openbaar

ofwel open access in de literatuur, voor andere onderzoekers direct beschikbaar om te gebruiken. Dit is een zeer positieve ontwikkeling waar we dankbaar gebruik van maken. Door verschillende datasets en gegevens namelijk via computerprogramma's te combineren kunnen we meer inzicht verkrijgen in, bijvoorbeeld, het type mestcel dat zich in de slagaderverkalking bevindt. Is dit type hetzelfde als op andere plekken in het lichaam, zoals in de huis, of is er juist een type mestcel dat zich specifiek in de slagaderverkalking bevindt? Recent gestarte PhD kandidaat Pier Lindenbergh is dit op dit moment aan het onderzoeken, en heeft door verschillende studies samen te voegen een mooie groep van voldoende mestcellen bij elkaar om verder te gaan karakteriseren.

Uit dit verhaal blijkt duidelijk dat er een diversiteit aan mensen en expertises nodig is om dergelijk onderzoek uit te voeren. Om überhaupt plaques te verkrijgen zijn allereerst de patiënten die mee willen werken aan wetenschappelijk onderzoek essentieel, alsmede de zorgprofessionals zoals chirurgen en verplegend personeel, om de weefsels te verzamelen. Naast onderzoekers op het lab die de weefsels bewerken voor de metingen, is ook computationele expertise onontbeerlijk. Alleen met voldoende kennis over informatica, maar ook de achterliggende biologie van de ziekte, kun je tot een betrouwbare dataset en conclusies komen. Samenwerking tussen deze expertises is daarbij essentieel, zowel binnen onderzoeksgroepen als tussen instituten. Zogeheten Team Science, waarbij verschillende expertises worden gecombineerd en elkaar versterken, wordt gelukkig steeds meer gewaardeerd, maar dit is nog niet vanzelfsprekend. De focus ligt in de academie voornamelijk op individuele onderzoeksprestaties, zowel voor PhD kandidaten als voor meer senior onderzoekers, wat natuurlijk ook heel belangrijk is om je als onderzoeker op de kaart te zetten. Het lijkt geen twijfel dat zelfstandigheid en eigen creativiteit binnen de onderzoeksomgeving kwaliteiten zijn die je als onderzoeker moet bezitten. Ik ben er echter ook van overtuigd dat meerdere onderzoekers een gelijkwaardige bijdrage kunnen leveren aan een studie, elk vanuit een eigen expertise. In de huidige tijd

zijn eigenschappen die samenwerking bevorderen, denkend aan communicatie, het delen van ideeën, niet weg te denken. Ik ben dan ook erg blij dit steeds meer gewaardeerd wordt. Binnen de cardiovasculaire groepen in Nederland wordt er ook steeds meer samengewerkt. Een voorbeeld daarvan is al het eerder genoemde GENIUSII consortium, maar ook AtheroNeth, het nieuwe nationale consortium voor atherosclerose onderzoek van de Hartstichting. Samen met collega's Amanda Foks en Bram Slütter zal ik deel gaan uitmaken van dit programma met als einddoel een meer gepersonaliseerde behandeling bij slagaderverkalking. Gedrieën, Amanda, Bram en ik, hebben we al eerder succesvol samengewerkt, bijvoorbeeld bij het verkrijgen van een EIC Pathfinder Cardiogenomics beurs van de EU genaamd B-specific, waarbij we, met Amanda als coördinator, op zoek gaan naar specifieke celpopulaties betrokken bij het instabiel worden van slagaderverkalking. Dit is ook weer een mooi voorbeeld van Team Science, in dit geval binnen de divisie BioTherapeutics, waarbij we ieder met onze eigen expertise bij kunnen dragen aan dit project en de begeleiding van de onderzoekers, wat we zullen voortzetten.

9

Zoals ik eerder al noemde is ons uiteindelijke doel om vanuit fundamenteel wetenschappelijk onderzoek bij te dragen aan de gezondheid van de mens. We willen impact maken op de maatschappij. Wat betekent dit nu eigenlijk? Wie is "die maatschappij" tot wie we ons richten? Binnen het fundamentele cardiovasculaire onderzoek is de ultieme doelgroep, ofwel stakeholder, de patiënt met hart- en vaatziekten. Maar hoe bereik je die nu als onderzoeker in het laboratorium? En is het onderzoek dat we doen wel relevant voor die patiënt? Dit zijn vragen waar je als onderzoeker wellicht niet meteen aan denkt. Wetenschappelijke bevindingen zijn toch per definitie interessant? Toch is het, in het kader van het creëren van die maatschappelijke impact, goed om ons te realiseren waar we het onderzoek nu uiteindelijk voor doen. De gemiddelde patiënt zal niet meteen al onze wetenschappelijke publicaties lezen, of op een wetenschappelijk congres te vinden zijn. Contact met patiëntenverenigingen of stichtingen, zoals in ons geval de Harteraad en

de Hartstichting, kan daarom uitkomst bieden. Zoals ik eerder al noemde, financiert de Hartstichting een aanzienlijk deel van ons onderzoek, waarvoor ik zeer erkentelijk ben, maar draagt ook mede bij aan het vertellen van ons verhaal aan een breder publiek. Bijvoorbeeld door publieke samenvattingen te maken en publiceren, maar ook door evenementen te organiseren voor donateurs en belangstellenden, waarbij we als onderzoeker kunnen vertellen wat we doen van het geld wat bijvoorbeeld bij collectes wordt opgehaald. Daarnaast kan contact met patiënten zelf zeer verhelderend zijn voor een onderzoeker. Via de Harteraad ben ik in contact gekomen met het college van Ervaringsdeskundigen. Dit een panel van mensen die te maken hebben met hart- en vaatziekten, maar ook bij willen dragen aan wetenschappelijk onderzoek. Dit doen zij door bijvoorbeeld concept beursaanvragen te beoordelen, en van feedback te voorzien vanuit het perspectief van de patiënt, wat je als onderzoeker weer kunt gebruiken om je project te verbeteren. Daarnaast noemde ik net al het project B-specific, waarbij één van de leden van het college zitting heeft in de adviesraad van het project, om mee te denken vanuit de patiënt. Dit is een hele mooie manier om impact te creëren voor de doelgroep en geeft ons als onderzoeker vertrouwen in de relevantie van ons werk voor de mensen om wie het uiteindelijk gaat. Ik ben het college en de collega's van de Harteraad dan ook dankbaar voor de samenwerking. Dit strekt zich ook uit naar de patiënten die mee willen werken aan ons onderzoek, door hun weefsels af te willen staan voor wetenschappelijk onderzoek, want zonder hun bijdrage zouden we dit werk niet kunnen doen.

Impact maken kun je ook als docent. Mijn route naar de dag van vandaag was in die zin niet heel standaard, aangezien ik tijdens een deel van mijn professionele carrière niet alleen wetenschappelijk onderzoek heb gedaan, maar ook sterk verbonden ben geweest, en nog steeds ben, met het onderwijs binnen de BSc en MSc opleidingen Bio-Farmaceutische Wetenschappen. Als universitair docent met een 50% onderwijs-aanstelling heb ik me destijds bijvoorbeeld ingezet om, samen met het onderwijsteam, een online practicumomgeving te ontwerpen

voor een 2^{de}-jaars praktijkvak. Dit platform gebruiken studenten om zich beter voor te bereiden op de praktijkopdracht die gaat komen. Deze kennis over onderwijsontwikkeling neem ik mee om in mijn huidige rol nieuwe docenten te begeleiden. Het enthousiasmeren van jonge onderzoekers voor de wetenschap is één van de leukste dingen van het docent zijn, en het geeft veel voldoening als een student aangeeft het onderzoek dat we doen heel interessant te vinden en daarin verder te willen. Daar moet echter wel geld voor zijn, en het huidige politieke klimaat is wat dat betreft zeer zorgelijk. Met zijn allen moeten we blijven aandringen op voldoende financiering voor zowel hoger onderwijs als wetenschappelijk onderzoek.

Samenvattend ben je als onderzoeker niet alleen met de pure wetenschap bezig. Er komen zoveel meer aspecten kijken bij het werk dat we doen: samenwerken met collega's, impact maken, kennis delen via onderwijs of voor patiënten en het algemene publiek, en daar zal ik me met veel enthousiasme voor inzetten in mijn nieuwe rol als hoogleraar.

Woord van dank

Ik ben veel mensen zeer erkentelijk voor hun steun en bijdrage aan mijn wetenschappelijk carrière tot zover. Ik kan niet iedereen apart noemen, maar weet dat ik jullie allen dankbaar ben. Een aantal mensen wil ik hier wel benoemen. Allereerst ben ik het bestuur van de faculteit en de universiteit zeer erkentelijk voor deze benoeming. Ook het instituutbestuur van het LACDR ben ik zeer dankbaar. Professor Hubertus Irth, zonder wie ik niet op deze plek zou staan. Prof. Miranda van Eck, als collega bij Biofarmacie en als opleidingsdirecteur BFW/BPS hebben we al veel met elkaar te maken gehad, en nu als WD. Ik kijk uit naar verdere samenwerking.

Het begon allemaal bij prof. Erik Biessen en prof. Theo van Berkel. Dank voor jullie vertrouwen en begeleiding bij mijn

promotietraject, door jullie heb ik de passie voor het vak gevonden en lukte het me om later mijn eigen onderzoekslijn te starten. Prof. Johan Kuiper, dank voor al je adviezen, je hulp bij de beursaanvragen en je steun in eigenlijk alles. Bram Sluiter en Amanda Foks, dank voor de goede samenwerking, jullie wetenschappelijke bijdragen aan alle projecten, maar ook het onderwijs dat we verzorgen. Ik hoop dat we nog vele studies gezamenlijk kunnen uitvoeren. Dan de vaste krachten van de EE1 gang: Peter, Frank en Mireia: jullie inzet voor het onderzoek en voor het reilen en zeilen van de afdeling is onmisbaar. Dank aan de medewerkers van het ARF: Fred, Johan, Anouk en Jorgos, ik spreek namens de hele afdeling als ik zeg dat jullie essentieel zijn voor ons onderzoek. En uiteraard Ine, vaste factor in het ARF en LACDR. Je kennis over ongeveer alles binnen het instituut is goud waard.

Naast de vaste medewerkers zijn er natuurlijk ook de promovendi die stuk voor stuk hebben bijgedragen aan het succes van het onderzoek. Martine, Anouk, Max, Daniel, Eva, Thomas, Jacob, Wieke, Marie, Esmeralda, Lucie, als copromotor of promotor ben ik betrokken geweest bij jullie promotietraject, dat jullie succesvol hebben afgerond, of bijna zover zijn. Dank voor jullie harde werk, inzet en fanatisme om die ingewikkelde mestcel te onderzoeken. Sophieke, Iris, Pier, en alle anderen waarbij ik als tweede promotor betrokken ben, ik kijk uit naar de komende periode met alle interessante studies. Hetzelfde geldt voor Anish, als postdoc op het MASTer project. Cathy, je organisatorische talenten komen vaak van pas, dank voor je instant hulp als er ineens weer iets opkomt.

Naast collega's op de werkvloer wil ik ook een aantal mensen uit persoonlijke kring noemen. Ontzettend fijn om deze mijlpaal in mijn carrière met alle vrienden en familie te mogen delen.

Martine, niet alleen zusje maar ook een tijdlang collega's toen je ook bij Erik als promovenda aan het werk was. Onze gezamenlijke interesse in de wetenschap is duidelijk. Samen met

Eric, Jasmine en Kaj, dank voor jullie betrokkenheid.

Pap en mam, jullie hebben ons als kind al aangemoedigd om altijd voor het hoogst haalbare te gaan. Ik ben heel dankbaar voor jullie steun in al die jaren.

Thijmen en Olivier, het is heel mooi om jullie op te zien groeien tot zelfstandige jongens, met een eigen mening en nieuwsgierigheid. Een advies: grijp kansen als ze voorbij komen of creëer ze zelf, wie weet wat het je brengt!

Als laatste, Jan-Willem, dank voor je onvoorwaardelijke steun, bij alles wat op ons pad komt. Ik kijk uit naar de toekomst samen.

Ik heb gezegd.

PROF.DR. ILZE BOT



Ilze Bot werd op 2 december 1977 geboren te Dordrecht. Zij behaalde in 1996 haar VWO diploma op het Johan de Wittgymnasium, eveneens in Dordrecht, waarna zij startte met de studie Biofarmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. In 2001 behaalde Ilze haar diploma cum laude. In datzelfde jaar begon zij als promovendus binnen de divisie Biofarmacie van het, destijds, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, onder begeleiding van dr. Erik Biessen en prof. Theo van Berkel. In september 2005 verdedigde Ilze met succes haar proefschrift, getiteld “Modulation of atherothrombotic factors: novel strategies for plaque destabilization”. Zij vervolgde haar wetenschappelijke carrière binnen dezelfde divisie als postdoc, waarbinnen zij door het verkrijgen van een VENI van ZonMW haar eigen onderzoekslijn kon starten, gericht op het ontrafelen van mechanismen betrokken bij de ontwikkeling van instabiele slagaderverkalking met de focus op de mestcel. Middels het verkrijgen van verschillende onderzoeksbeurzen, waaronder een senior postdoc beurs van de Hartstichting, kon zij dit onderzoek voortzetten en haar groep uitbreiden. In december 2016 werd Ilze aangesteld als universitair docent bij de divisie BioTherapeutics van het Leiden Academic Centre for Drug Research, Universiteit Leiden, waarbij zij zowel een onderzoeks- als een onderwijs aanstelling had. In december 2019 ontving Ilze de prestigieuze “Established Investigator” beurs van de Hartstichting, waarna Ilze in 2020 werd benoemd tot universitair hoofddocent. In januari 2023 werd Ilze daarnaast aangesteld als hoofd van de knaagdierfaciliteit van de faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen. Per 1 maart 2024 is Ilze benoemd tot hoogleraar Cardiovasculaire Farmacologie aan de Universiteit Leiden.



Universiteit
Leiden