

# Ontsteking en trombose, eindelijk herenigd!

Citation for published version (APA):

Koenen, R. (2024). *Ontsteking en trombose, eindelijk herenigd!* Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/spe.20231124rk>

## Document status and date:

Published: 24/11/2024

## DOI:

[10.26481/spe.20231124rk](https://doi.org/10.26481/spe.20231124rk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



**Prof. dr. Rory R. Koenen**

Faculty of Health, Medicine and Life  
Sciences

**Ontsteking en trombose, eindelijk herenigd!**

## Opening

*Titeldia 1:* Geachte prorector, geachte familie, vrienden en collega's, het is me een groot genoegen om het ambt van hoogleraar "Biochemie van Vasculaire Ontsteking en Trombose" met deze inaugurele rede te aanvaarden. Mijn leerstoel is verbonden aan de FHML, de onderzoeksschool CARIM en aan de vakgroep Biochemie, met zijn bijna 50-jarige traditie in het onderzoek naar hemostase en trombose. Het is een grote eer om deze traditie samen met mijn collega's aldaar voort te mogen zetten.

In het bijzonder voor de niet-specialisten onder de gasten wil ik met een historische inleiding over hemostase, trombose, en ontsteking beginnen, voordat ik tot het uiteenzetten van mijn opvattingen over de invulling van deze leerstoel overga.

## Geschiedenis hemostase en trombose

### *Dia 2:*

Wat u hier ziet is een overzicht van de ruwweg laatste 1 miljard jaar van de evolutie van het meercellige leven, waarbij er 700 miljoen jaar geleden een belangrijke splitsing van 2 principiële hoofdtakken in de evolutie heeft plaatsgevonden; de *protostomia* ("oermondigen"), waarvan wormen, slakken en geleedpotigen de hedendaagse vertegenwoordigers zijn. En de *deuterostomia* ("tweede mondigen") waar de stekelhuidigen en alle gewervelde dieren - en dus ook de mens - onderverdeeld zijn. Gewervelde dieren zijn op vele vlakken verder ontwikkeld dan geleedpotigen, zoals bijvoorbeeld het "levende fossiel" de degenkrab.

### *Dia 3:*

En dit spiegelt zich ook weer in de cellen van het afweer- en stollingssysteem. Vanuit een onbekende oer-afweercel ontstond bij de degenkrab een zogenaamde *haemocyt* of *amoebocyt*, en bij gewervelde dieren zoals de mens een grotere variatie aan witte bloedcellen, en de bloedplaatjes, waar we later nog uitvoerig op terugkomen.

### *Dia 4:*

U kunt zich dit als volgt voorstellen: de oercel voerde diverse primitieve afweer- en mogelijk ook stolfuncties uit, zoals bij deze vroege uitvoering van het Zwitserse zakmes. Bij complexere meercellige organismen is het aantal functies uitgebreid.

Naast diverse afweerfuncties zijn er ook meerdere hemostatische functies. Het Zwitserse zakmes is dus uitvoeriger geworden, zoals bijvoorbeeld bij de *haemocyt* van de degenkrab.

Tijdens de evolutie van gewervelde dieren zijn de afweer- en bloedstolfuncties echter steeds verder ondergebracht in gespecialiseerde cellen, hier weergegeven door individueel bestek. Het is echter niet zo dat de afweer- en bloedstolfuncties tijdens de evolutie volledig werden gescheiden. Sommige immuunafweer-functies zijn in bloedplaatjes bewaard gebleven en enkele bloedstelpingsfuncties in de immuuncellen.

Maar waarover hebben we het bij bloedstelping (hemostase), en immuunafweer en ontsteking eigenlijk?

*Dia 5:*

De hemostase is het wetenschappelijke begrip voor het stelpen van een bloeding. Ieder van ons heeft zich ergens in het leven een keer gesneden of geschaafd, hetgeen tot gering bloedverlies leidde. En bij de meeste mensen houdt deze bloeding na enkele minuten spontaan weer op. Er is een mechanisme in het bloed aanwezig dat ons bewaart voor overmatig bloedverlies. De eigenschap van het stollen van bloed is al sinds de oudheid bekend, en het begrip van de onderliggende processen heeft zich over de eeuwen tot het hedendaagse model van de hemostase ontwikkeld, en dit model zal zich ongetwijfeld over de komende decennia verder verfijnen.

*Dia 6:*

Ontsteking ("*Latijn Inflammatio*") is een reactie van het lichaam op beschadigingen. In de Nederlandse taal wordt het begrip ontsteking vaak voor infectie gebruikt. Een infectie -het binnendringen van ziektekiemen- gaat vaak gepaard met verschijnselen van ontsteking. Een ontsteking kan echter ook in de afwezigheid van ziektekiemen optreden, zoals bij dit voorbeeld van wintertenen; een van de minder onsmakelijke illustraties die ik kon vinden.

*Dia 7:*

Het was de Romeinse auteur Celsus die ontsteking met de klassieke symptomen pijn, warmte, roodheid en zwelling verbond. Functieverlies werd later door de Griekse arts Galenus van Pergamon als symptoom toegevoegd. De symptomen roodheid en zwelling zijn eenvoudig op de foto te zien. In mijn persoonlijke herinnering van wintertenen (als kind) was er in plaats van pijn vooral sprake van jeuk, en gelukkig was er geen sprake van functieverlies. Ofwel; niet alle klassieke symptomen hoeven tegelijkertijd op te treden.

#### *Dia 8:*

De aandoeningen ontsteking en trombose werden in de oudheid dus wel herkend, maar de medisch-wetenschappelijke verklaring was toen natuurlijk anders.

Hippocrates van Kos - de "vader van de moderne geneeskunde" erkende dat bloed zelfstandig kon stollen. In zijn werken *Corpus Hippocraticum*, was bloed één van de vier levenssappen en werd als transportmiddel van de andere drie levenssappen "gele gal", "zwarte gal" en "slijm" beschouwd. De Humorenleer - de leer van de vier lichaamssappen- werd door Galenus verder uitgewerkt. Een uit evenwicht geraakte samenstelling van de vier *Humores* - levenssappen, zog. "dyscrasie", werd in de humorenleer als de basis van aandoeningen gezien.

#### *Dia 9:*

Dit principe ligt ten grondslag aan de toen gangbare medische praktijk van de aderlating, het aflaten van bloed -soms met behulp van bloedzuigers- om de uit balans geraakte samenstelling weer te herstellen.

In het afgelaten en gestolde bloed, meende men bovendien de diverse lichaamssappen te herkennen:

het stolsel aan de bodem met de rode bloedcellen werd gezien als de zwarte gal, het bloedplaatjes en cel-rijke gele stolsel als het bloed,

het heldere serum was de gele gal

en eventuele drijvende vetten werden beschouwd als het slijm.

#### *Dia 10:*

Trombosen zijn schadelijke pathologische bloedstolsels, die eenvoudig gezegd, niet thuishoren op de plek waar ze optreden. In de oudheid werden trombosen en waarschijnlijk ook spataders als ophopingen "*metastasen*" van zwarte gal beschouwd. Dit is begrijpelijk gezien de donkere kleur van de stolsels, zoals bij deze hier afgebeeld.

#### *Dia 11:*

Over het ontstaan van trombose werd in de toenmalige medische wetenschap veel gespeculeerd. Interessant is dat de Engelse Arts John Hunter, die veel verwondingen als legerarts op het slagveld heeft behandeld, al eind achttiende eeuw een verband tussen ontsteking en trombose legde.

In zijn postuum uitgebrachte bekende werk "*a treatise on the blood, inflammation, and gun shot wounds*" nam hij -overigens zonder het woord

trombose in zijn boek te gebruiken- onder andere waar dat gangreen in de voet leidde tot stolling van het bloed in de aderen van het onderbeen.

Rond die tijd was de *humorenleer* al sterk op zijn retour. Echter pas in de 19de eeuw vonden er belangrijke ontwikkelingen plaats op het gebied van de fysiologie - de leer van het functioneren van lichaam en organen - en de biochemie - de chemie van biologische processen -, die de grondsteen van ons moderne concept van de bloedstolling legden.

#### *Dia 12:*

Voor de ontwikkeling van de "cellulaire pathologie" door de beroemde patholoog Rudolf Virchow veranderde de zichtwijze op fysiologische processen zoals de bloedsomloop en de stolling, en hiermee verwante ziektes radicaal.

#### *Dia 13:*

Wereldberoemd is de zogenaamde *triade van Virchow*, waarin 3 door hem waargenomen voorwaarden voor trombose zijn samengevat. De triade met zijn klassieke voorwaarden is nog steeds van toepassing, maar de termen zijn wel gemoderniseerd naar;

**afwijkende bloedstroming,**

een **verstoorde functie** van de cellen van de vaatwand,

en **trombofilie**; een aangeboren of verkregen neiging tot ontwikkelen van trombose.

#### *Dia 14:*

Virchow hechtte ook bijzondere waarde aan een eeuwenoude waarneming dat een stolsel vezels bevatte, waardoor zich het idee ontwikkelde dat er een oplosbare component "*Faserstoff*" in het bloed aanwezig was waaruit deze vezels gevormd konden worden. Dit is goed te zien als we bloedplasma in aanwezigheid van een metalen haakje laten stollen. Het stolseltje laat zich gemakkelijk als een elastisch bundeltje uit het serum verwijderen, een truc die in de oudheid ook gemakkelijk uit te voeren was.

De moderne elektronenmicroscopie laat duidelijk zien dat een bloedstolsel -in dit geval met rode bloedcellen- door vezels bij elkaar wordt gehouden.

Voor de Baltische arts Alexander Schmidt en de Zweedse biochemicus Olof Hammarsten hebben essentieel aan het begrip bijgedragen hoe het oplosbare eiwit "*Faserstoff*" - of fibrinogeen, naar de onoplosbare "*Faser*" - fibrine, omgezet kan worden.

### *Dia 15:*

Voortbouwend op hun werk en van vele anderen werd het volgende model door de Duitse arts Paul Morawitz opgesteld, dat uit 2 stappen en 4 eiwitfactoren bestaat:

1e stap:

Inactieve protrombine ----> actief trombine (door trombokinase in aanwezigheid van calcium)

2e stap:

Oplosbaar fibrinogeen ----> Onoplosbaar fibrine (door trombine)

Dit eenvoudige "4-factorenmodel" is belangrijk omdat het centrale concepten in de biochemie van de bloedstolling omvat:

1. Inactieve vormen van eiwitten en enzymen worden auto-katalytisch of door andere enzymen geactiveerd.
2. De activatie van deze eiwitten en enzymen leiden tot de uiteindelijke omzetting van oplosbaar fibrinogeen naar onoplosbaar fibrine - het stolsel.

Het 4-factorenmodel van Paul Morawitz was erg nuttig en maakte de ontwikkeling van diverse diagnostische stollingstests mogelijk (waaronder de protrombine test door Armand Quick).

### *Dia 16:*

In de 1940er jaren werd het model echter door een ontdekking uitgedaagd. De Noorse arts Paul Owren had een jonge patiënte met een onbekende bloedingsaandoening in behandeling. Door het mengen van het patiënt-plasma met een kleine hoeveelheid protrombine-vrij plasma werd de bloedstollingstijd weer normaal. Dit betekent dat de ontbrekende factor niet protrombine kan zijn. Deze onbekende factor bleek factor V.

### *Dia 17:*

De ontdekking van factor V versterkte het vermoeden dat bloedstollings-defecten door het ontbreken of slecht functioneren van tot dan toe onbekende factoren werden veroorzaakt. Ik was er niet bij, maar ik kan me voorstellen dat er toen een soort *goldrush*-stemming in de bloedstollingswereld bestond. En dit leidde -met dank aan de medewerking van onder andere de patiënten op deze dia- tot de ontdekking van diverse nieuwe bloedstollingsfactoren.

*Dia 18:*

Met de ontdekking van meer dan een dozijn bloedstollingsfactoren komt het ingewikkelde vraagstuk op, hoe deze dan in een model onder te brengen.

*Dia 19:*

Met het vroegere 4-factorenmodel als voorbeeld werden de factoren in een zogenaamde cascade, "waterval", ondergebracht, waarbij elke factor de volgende factor activeert en hierbij een aanvankelijk kleine stimulus versterkt. Dit model lijkt al heel erg op het hedendaagse bloedstollingsmodel, maar ik weet zeker dat enkele kenners in de zaal al wat verschillen hebben gespot (FXa>FVa>PT).

*Dia 20:*

Ik wil jullie niet met een ingewikkeld bloedstollingsmodel lastigvallen; naast de citroenzuurcyclus de schrik van menig geneeskundestudent. Dit fraaie schema van de hand van professor Tilman Hackeng wil ik jullie echter niet onthouden. Hierin wordt de vorming van trombine als een zichzelf versterkende reactie voorgesteld. Er is een initiatie-, een propagatie- en een terminatiefase in het model. De stolling begint met een kleine stimulus, bijvoorbeeld weefselschade of het binnendringen van een vreemd organisme of vreemd materiaal, en versterkt zichzelf dan via terugkoppeling langs de enzymatische waterval. Uiteindelijk wordt de bloedstolling door remmers en door afbraak van fibrine onder controle gehouden. Dit is belangrijk want ongeremde bloedstolling leidt tot trombose.

*Dia 21:*

Een aantal van de aanwezigen zullen zich inmiddels afvragen wanneer de bloedplaatjes weer terugkomen. Bij deze!

Geïnspireerd door de cellulaire pathologie van Virchow hebben onderzoekers natuurlijk ook naar de cellen van het bloed gekeken, waarbij de arts Max Schultze de bloedplaatjes in het bloed beschreef, maar Giulio Bizzozero hun belang voor de hemostase herkende.

De fraaie illustraties op deze dia zijn van zijn hand. Erg mooi is de tekening rechts, waarbij een stofvezeltje herhaaldelijk door het bloed van een hond werd getrokken. De aangehechte bloedplaatjes, en ook enkele witte bloedcellen zijn duidelijk te herkennen.



*Dia 22:*

Het bloedplaatje is in mijn ogen een van de meest onderschatte cellen, ja cellen! Het is een prachtig voorbeeld hoe vorm en functie met elkaar samenspelen.

Op deze dia ziet men 3 van de vele verschijningsvormen van het bloedplaatje onder de elektronenmicroscoop. Links het bloedplaatje in rust. Zijn vorm is rond, en boven en beneden afgevlakt, een beetje als een krentenbol of een kokosmakron.

Wordt het bloedplaatje door stimuli in vrije oplossing geactiveerd dan krijgt hij allemaal uitsteeksels, armpjes als het ware, waarmee hij zijn omgeving kan vastgrijpen.

Indien het plaatje aan een vastzittend substraat hecht, dan wordt hij plat en lijkt hij op een spiegelei. In deze vorm kan hij kleine verwondingen in de vaatwand dichten, maar zich ook bewegen en daarbij zelfs deeltjes zoals bacteriën verzamelen.

*Dia 23:*

Tijdens de bloedstelping is de functie van een bloedplaatje erg dynamisch en zijn activering vindt in verschillende snel opeenvolgende stappen plaats. Zo reageert een bloedplaatje heel snel op beschadigingen van de vaatwand.

Tijdens dit proces verandert het bloedplaatje zijn vorm en zijn activeringstoestand. Sommige bloedplaatjes zorgen ervoor dat het stolsel bij elkaar blijft (in het midden) terwijl andere bloedplaatjes de vorming van trombine en fibrine stimuleren.

Er vindt tijdens dit proces ook voortdurend communicatie tussen de bloedplaatjes plaats. Een aantal medicijnen zijn erop gericht juist deze communicatie te storen, en daarbij de stelpingsfunctie van bloedplaatjes te verminderen. Een bekend voorbeeld is aspirine, dat tegen hoofdpijn werkt, maar ook gegeven wordt om het herhalen van een hartinfarct of beroerte te voorkomen.

Hartinfarcten en beroertes, dat zijn manifestaties van trombose. Voordat we verder gaan naar het wetenschappelijke deel van deze oratie moeten we dus nader kijken naar 2 klassieke verschijningsvormen van de trombose.

*Dia 24:*

In de medische wereld wordt historisch gezien een onderscheid gemaakt tussen arteriële en veneuze trombose; twee verschillende werelddelen in figuurlijke zin. Aan de ene kant van de wereld is de arteriële trombose, een welvaartsziekte, waarbij een ongezonde leefstijl over een aantal decennia tot vetrijke verdikkingen in het bloedvat kunnen leiden, zogenaamde atherosclerotische plaques; hierover zo meteen nog meer.

Deze kunnen de activatie van bloedplaatjes veroorzaken, die in hun dienstijver het hele bloedvat kunnen verstoppen, waarbij er grote schade ontstaat aan het betreffende orgaan; vaak het hart of de hersenen. Arteriële stolsels bestaan vooral uit fibrine en bloedplaatjes en worden met bloedplaatjes remmers (maar ook cholesterolverlagers) behandeld.

Aan de andere kant de veneuze trombose, waarvan het ontstaan -afgezien van enkele genetische en verworven risicofactoren- nog door vele vragen omgeven is. Veneuze trombose ontstaat vaak in de grotere aderen, bijv. in het been, vanuit de kleppen, en bestaan uit fibrine en rode bloedcellen.

Veneuze trombose wordt behandeld met heparine, en orale antistollingsmiddelen zoals vitamine K antagonisten of directe stollingsremmers (DOACs).

Ontstekingsprocessen werden sinds het eind van de 20ste eeuw al verantwoordelijk gemaakt voor de ontwikkeling van atherosclerose -en daarmee ook arteriële trombose-, en hier werd het wetenschappelijke onderzoek ook sterk op gericht. Voor het ontstaan van veneuze trombose zijn is ontsteking -in ieder geval in de 20ste eeuw- echter veelal buiten beschouwing gebleven.

*Dia 25:*

De redenen hiervoor zijn eerder thema voor de wetenschapshistorici, maar ik wil bij deze toch een vermoeden uiten. Bloed kan door centrifugeren gemakkelijk in het bloedplasma en de cellen gescheiden worden. Het bloedplasma is prima in staat zelfstandig te stollen, ook na langdurig bewaren in een vriezer. Er zijn niet eens bloedplaatjes of bloedcellen voor nodig.

Bloedstollingsonderzoek in cel-vrij plasma heeft tot geweldige ontdekkingen geleid, van stollingsfactoren, stollingsremmers, en risicofactoren tot diagnostische tests en geneesmiddelen.

**Ook ik** heb aan het eind van mijn promotieonderzoek het bloedplasma als dé fysiologische omgeving bij uitstek beschouwd, zie de subtitel van mijn proefschrift "*from test tube to plasma*", die eigenlijk "*from test tube to blood / of blood vessel*" zou moeten luiden.

De ontstekingscomponent, die weinig beschouwing kreeg, was overigens grotendeels in het cellulaire deel van het bloed voorhanden. Mijns inziens een andere reden dat (in ieder geval steriele) ontsteking en trombose als gescheiden processen werden beschouwd.

#### *Dia 26:*

Samenvattend kan men ruwweg zeggen dat de stand van de / mijn wetenschappelijke kennis aan het eind van mijn promotietijd als volgt was:

- veneuze trombose werd veroorzaakt door een samenspel van diverse onvoldoende bekende factoren
- het bloedplaatje was alleen bij de hemostase betrokken
- arteriële trombose was een proces gedreven door ontsteking en overtollige vetten in het bloed, en vrijwel niet verwant met de veneuze trombose

#### *Dia 27:*

Van bloedstolling naar ontsteking.

Eind 2003 had ik het geluk om bij Christian Weber, toentertijd nog in Aken als postdoc kunnen te beginnen. Dit was alsof ik van de bloedstolling naar de ontsteking wisselde, zoals ook een beetje geïllustreerd op deze foto van mijn promotie, bijna 19 jaar geleden.

Het onderzoek in Aken richtte zich op de ontsteking van de vaatwand en de processen die daaraan ten grondslag lagen. Thematisch was het verwant: -hart- en vaatziekten-, en toch leek het op dat moment ook heel ver weg.

Ik leerde in het lab van Christian Weber onder andere de zogenaamde leukocyten adhesie cascade kennen, deze ontstond na jarenlang onderzoek aan een simpele vraag, namelijk:

#### *Dia 28:*

Hoe weten witte bloedcellen waar ze heen moeten?

Witte bloedcellen zijn in staat signalen op de vaatwand te lezen. Dit doen ze tijdens kortstondige wisselwerkingen met de cellen van de vaatwand.

Geen nieuws is daarbij goed nieuws, en dan rollen ze gewoon verder. Maar als er een infectie of ontsteking in het nabij liggende weefsel plaatsvindt, dan worden er signalen op de vaatwand gepresenteerd. Deze zorgen er -samen met zogenaamde adhesiemoleculen- voor dat de witte bloedcellen op de plek blijven zitten en vervolgens door het bloedvat naar het weefsel migreren.

*Dia 29:*

Het onderzoek naar deze processen is belangrijk omdat de migratie van witte bloedcellen een belangrijke drijfveer voor de ontwikkeling van atherosclerose is, zoals hier in deze dia weergegeven met de inmiddels klassieke plaatjes van Russell Ross, waarin met de tijd meer immuuncellen in de vaatwand migreren, waarbij deze steeds zeker wordt.

Het idee was eenvoudig; krijgen we het binnendringen van witte bloedcellen in de vaatwand onder controle, dan hebben we een potentieel middel voor het voorkomen van atherosclerose en zijn trombotische complicaties.

*Dia 30:*

Een sleutelrol in de migratie van witte bloedcellen spelen de chemokines, dit zijn kleine biochemische signaalstofjes, die de witte bloedcellen naar interessante plekken kunnen loodsen. Dit onder normale omstandigheden, maar in het bijzonder tijdens ontsteking.

Ik heb onderzoek gedaan naar RANTES of CCL5 en *platelet factor 4*, -PF4-, of CXCL4, en deze 2 chemokines blijven voor mij tot op heden zeer interessant. Vooraf op te merken is dat RANTES een dimeer is -dus een koppel van 2 dezelfde eenheden-, PF4 is een tetrameer dat uit 4 enkele PF4 eenheden bestaat. (Ik zal deze chemokines RANTES en PF4 blijven noemen)

*Dia 31:*

Bloedplaatjes zitten vol met deze chemokines, deze worden daar bewaard in zogenaamde alfa-granulen, dit zijn een soort postpakketjes voor het snelle uitscheiden van bepaalde eiwitten na activatie. De vraag is wat deze chemokines daar doen. Zowel RANTES als PF4 hebben een op zijn meest een geringe rol in de hemostase, maar zijn wel betrokken in ontstekingsprocessen. Zouden bloedplaatjes bij ontstekingsprocessen betrokken kunnen zijn?

*Dia 32:*

Experimentele aanwijzingen voor een rol van bloedplaatjes bij de ontsteking van de vaatwand werden gepubliceerd rond de jaarwisseling van 2002 en 2003. Een studie van Christian Weber en Klaus Ley had een elegante aanpak.

Deze bestond erin om bloedplaatjes uit het bloed van muizen te isoleren, deze te activeren, en ze vervolgens weer in muizen te brengen. De herhaaldelijke -transfusie- van geactiveerde bloedplaatjes leidde tot een versnelling van de vorming van atherosclerose in deze muizen, vergelijken met controledieren.

*Dia 33:*

Bloedplaatjes zijn dus ook ontstekingscellen! Ik postuleer het volgende: onder omstandigheden van ontsteking - zoals bij beginnende atherosclerotische plaque - vinden er wisselwerkingen tussen bloedplaatjes en endotheelcellen plaats. De bloedplaatjes bereiden het endotheel voor de migratie van witte bloedcellen voor, onder andere door het achterlaten van signalen, bijvoorbeeld in de vorm van chemokines.

*Dia 34:*

Ik heb enkele dia's geleden over multimeren van chemokines gesproken. Deze zijn voor de correcte functie erg belangrijk. Nu zijn er verschillende types van multimeren. We hebben enerzijds de homo-oligomeren van dezelfde chemokines; dimeer, en tetrameer, die uit de enkele puzzelstukjes -de monomeren- worden opgebouwd. Maar chemokines kunnen ook tussen elkaar multimeren vormen. Komt zo'n "heterofiele" interactie tussen RANTES en PF4 tot stand, dan wordt de functie van RANTES sterk verbeterd, als een soort toverdrank zou men kunnen zeggen.

*Dia 35:*

Dit opent een kans, want indien het ons lukt om de interactie van RANTES en PF4 te verhinderen, dan kunnen we de schadelijke effecten van bloedplaatjes tijdens de ontwikkeling van atherosclerose misschien verminderen. Bovendien blijven de functie van RANTES (zonder PF4) en van de bloedplaatjes behouden, wat de kans op mogelijke complicaties kleiner maakt.

In de belangrijkste studie die we tijdens mijn verblijf in het lab van Christian Weber hebben gerealiseerd, werd op basis van 3D structuurdata een peptide "MKEY" ontwikkeld, dat de binding van RANTES en PF4 kon remmen.

*Dia 36:*

Na diverse proeven met MKEY in het laboratorium te hebben gedaan, waren we bij een *proof-of-concept* studie in de muis aangekomen. In de proef gaven we muizen de remmer het peptide "MKEY" of een inactieve controle "sMKEY (scrambled MKEY)", gedurende de tijd van 12 weken dat ze ook een vetrijk dieet kregen.

Toen we de plaques in de aorta van de muizen met een vetkleurstof zichtbaar maakten, konden we zien dat het peptide MKEY, de atherosclerose in deze muizen verminderde. Met deze en andere proeven konden we aantonen, dat het verhinderen van de "heterofiele" interactie tussen RANTES en PF4 in een levend dier ook tot vermindering van vaatwand-ontsteking en plaque vorming leidt.

*Dia 37:*

Ik heb uit deze, en andere studies tijdens mijn postdoctorale tijd buiten de Universiteit Maastricht geleerd

Dat bloedplaatjes dragers zijn van actieve biomoleculen zoals chemokines, die het reilen en zeilen van bloedcellen kunnen sturen.

Daarmee regelen bloedplaatjes dus ook ontstekingsprocessen.

Ondanks de vele kennis die ik over atherosclerose en arteriële trombose heb opgedaan, bleven veneuze en arteriële trombose -ook voor mij- nog steeds gescheiden werelden zijn.

*Dia 38:*

Van München naar Maastricht. **\*\*korte pauze\*\***

Met het thema hoe bloedplaatjes en hun chemokines de atherosclerose kunnen bevorderen, heb ik in 2012 een VIDI-beurs bij ZonMw gekregen, die de terugkeer naar Maastricht mogelijk maakte. Het komende deel van deze rede zal over mijn plannen voor deze leerstoel gaan, en hoe het werk van mijn team in Maastricht tot deze plannen heeft geleid.

*Dia 39:*

Extracellulaire vesikels.

Hier een fraai plaatje -opgenomen door Alexandra Heinzmann en Mieke Karel-van bloedplaatjes, die bezig zijn met het afscheiden van extracellulaire vesikels. Extracellulaire vesikels zijn kleine blaasjes, deeltjes van de oorspronkelijke cel. Ze lijken qua samenstelling op hun moedercellen, maar ze zijn niet identiek en veel kleiner. Vele cellen kunnen vesikels produceren, en bloedplaatjes staan hier in het bijzonder om bekend.

*Dia 40:*

Bloedplaatjes kunnen vesikels afscheiden na activatie, vooral sterke stimuli zoals trombine, collageen en zogenaamde ionoforen zorgen voor een sterke afscheiding van extracellulaire vesikels uit bloedplaatjes. Maar ook als je bloedplaatjes langer bewaart, zoals gebruikelijk bij concentraten voor bloedtransfusie, komen er veel extracellulaire vesikels vrij.

Rechts op de dia een tweetal mooie plaatjes die hier in Maastricht met de elektronenmicroscopie werden opgenomen.

Het bestaan van extracellulaire vesikels, of microvesikels, is al meer dan 50 jaar bekend, maar hun bestaan werd lang gewoonweg genegeerd.

Rond de eeuwwisseling kwamen de extracellulaire vesikels echter sterk in de belangstelling.

#### *Dia 41:*

Voegt men bijvoorbeeld gezuiverde microvesicles toe aan gekweekte cellen, dan vindt in een aantal celtypen na enkele dagen een verandering plaats.

Monocyten veranderen in de aanwezigheid van microvesicles in fagocyten - "vreetcellen" en op deze dia is te zien dat gekweekte gladde spiercellen van de vaatwand van uiterlijk veranderen. Een proef van voormalig promovenda Tanja Vajen. Ze verliezen karakteristieke kenmerken van gezonde "contractiele" cellen, en veranderen zich in pathologische "synthetische" cellen. Ook verandert hun functie, zo delen ze zich sneller, migreren richting de microvesicles en krijgen eigenschappen van ontstekingscellen.

Hoewel dit op zichzelf staand al interessant is, en ook relevant voor de transfusie-geneeskunde, is dit proces in mijn ogen slechts een deelaspect van een groter geheel. Waarom?

#### *Dia 42:*

We weten inmiddels dat bloedplaatjes ook nucleïnezuren, vooral diverse soorten RNA bevatten. Daaronder zijn RNA's, zoals microRNAs, die een groot aantal cellulaire processen reguleren. Ook dit is lang bekend, en lang genegeerd. Wat doen deze RNA's hier? De kernloze bloedplaatjes kunnen zelf geen RNA maken, en toch zitten ze er vol mee. Er zijn 2 globale mechanismes waarop bloedplaatjes RNA's kunnen verkrijgen. **1**, geërfd van de moedercel (de megakaryocyt) en **2**, actief opgenomen van andere cellen. Recente studies hebben zelfs RNA uit pollen -stuifmeel- van planten in bloedplaatjes gevonden. Als we een mogelijke besmetting in het lab even buiten beschouwing laten, kan dit alleen maar afkomstig zijn van ingeademde pollen en in de long opgenomen door bloedplaatjes.

#### *Dia 43:*

Het wordt langzaam duidelijk dat bloedplaatjes nog een andere functie uitoefenen, namelijk als vervoerders van moleculaire informatie. Postduiven, die van cel naar cel, en van orgaan naar orgaan vliegen.

In deze dia probeer ik dit schematisch te illustreren. Bloedplaatjes wisselen in de haarvaten van de organen informatie uit in vorm van nucleïnezuren.

Indien er een disfunctie of ontsteking in het orgaan is, dan krijgen de bloedplaatjes ook aangepaste informatie. De bestemming van de bloedplaatjes met de informatie is nog onbekend, maar het beenmerg staat hoog op de lijst. Het is mogelijk dat de megakaryocyten en mogelijk ook stamcellen in het beenmerg door bloedplaatjes geïnstrueerd worden, hetgeen tot een veranderde productie van mogelijk aangepaste bloedcellen leidt. Deze kunnen op hun beurt een invloed op de pathologie van een aandoening uitoefenen.

*Dia 44:*

In het sinds begin van dit jaar gehonoreerde "MegaCardiocyte" project wordt onderzocht, of dit mechanisme een rol speelt in de pathofysiologie van hartfalen met behouden ejectiefractie, een hartaandoening waarover we nog weinig weten en waar we ook nog geen adequate behandeling voor hebben. Het project wordt gefinancierd uit een samenwerkingsverband tussen de Nederlandse en Britse Hartstichtingen en het Duitse centrum voor onderzoek naar hart- en vaatziekten en is voortgekomen uit de gebundelde krachtinspanning van Judith Cosemans, Blanche Schroen, Tobias Petzold, Mairi Brittan en mezelf. Ik verheug me op onze samenwerking in de komende 4 jaar.

*Dia 45:*

Het idee van het project is dat metabole ontsteking leidt tot het vrijkomen van schadelijke factoren en mogelijk ook tot veranderde bloedplaatjes. Deze oefenen dan hun invloed uit op het beenmerg. De bloedplaatjes die dan vrijkomen hebben mogelijk een aangepaste functie, hetgeen weer zijn weerslag heeft op hun wisselwerking met de haarvaten in het hart, en daarmee uiteindelijk de hartfunctie. We hopen in dit project nieuwe mechanismen te ontdekken, nieuwe biomarkers, en mogelijke aanknopingspunten voor toekomstige behandelingen te vinden.

Een bijzondere rol in dit project is ook weggelegd voor neutrofielen, die de productie van bloedplaatjes in het beenmerg tijdens ontsteking kunnen versnellen.

*Dia 46:*

De neutrofiële granulocyt -de neutrofiel- is één van de belangrijkste types immuuncellen die we bezitten. De cellen kunnen allerlei indringers snel en betrouwbaar doden en opruimen. Hiervoor hebben ze een heel palet aan enzymen en antimicrobiële moleculen, die ze in hun granules bewaren, klaar om bij activatie als het ware afgeschoten te worden. Daarmee lijkt hij op het bloedplaatje, die soortgelijke granules bezit.



Op deze dia een typisch microscoop plaatje van een -gekleurde- neutrofiel, omringd door rode bloedcellen en bloedplaatjes met een "*artist impression*" om het minder getrainde oog te ondersteunen.

Mensen die ooit een splinter hebben gehad of een ontstoken nagel, zullen met de neutrofiel indirect hebben kennism gemaakt. Een vreemd object in een weefsel wordt namelijk direct door neutrofielen aangevallen. Na een tijdje zal er ook pus gevormd worden. Lang werd gedacht dat dit passief afgestorven en gebarsten cellen waren, met het vrijgekomen DNA dat de pus erg stroperig maakt.

#### *Dia 47:*

Sinds 2004 weten we echter dat het vrijkomen van dit DNA ook een actief proces kan zijn en dat neutrofielen hun DNA uitscheiden om bacteriën en andere micro-organismen te vangen en te neutraliseren. De uitgescheiden DNA-structuren worden *neutrophil extracellular traps* (of NETs) genoemd. Het DNA wordt dus als verdedigingsmechanisme ingezet, en de dodelijke antimicrobiële inhoud van de granules wordt bovendien door de NETs op zijn plek gehouden, precies daar waar ook de indringers zijn.

#### *Dia 48:*

Ik heb met het voorbeeld van de wintertenen aan het begin van deze lezing aangegeven, dat men voor ontsteking niet altijd een infectie nodig heeft. Recent onderzoek heeft aangetoond dat neutrofielen en NETs bij verschillende vormen van trombose betrokken zijn. De NETs spelen hier diverse schadelijke rollen, zoals het activeren van bloedplaatjes en leukocyten, maar ook direct de bloedstolling.

#### *Dia 49:*

Ook heeft de COVID19 pandemie ons op een korte tijd veel over het ontstaan van trombose geleerd. Bij een zwaarder verloop van COVID19 kunnen er stolsels op diverse plekken in het lichaam ontstaan. Met name in de haarvaatjes van de longen en van andere organen is dit problematisch. In een groot aantal studies werden aanwijzingen van NETs en andere producten afkomstig uit neutrofielen gevonden in het bloed en weefsels van COVID19 patiënten. Verontrustend en interessant tegelijk is dat trombose bij COVID19 niet optimaal met conventionele antistolmedicijnen te behandelen was.

*Dia 50:*

Een reden hiervoor zou kunnen zijn dat er tijdens ontsteking en infectie andere hemostatische mechanismen aan het werk zijn als diegene die we hoofdzakelijk in de 20ste eeuw hebben gekarakteriseerd, en die nog in vele medische tekstboeken worden uitgelegd. Het idee moet in de medische gemeenschap nog indalen dat tijdens ontsteking, NETs en alternatieve activatoren van de bloedstolling in actie zijn, waardoor ook een andere therapeutische benadering nodig is, om deze trombosen te behandelen.

*Dia 51:*

Een van deze mogelijke mechanismen is, onderwerp van het onderzoek in het kader van mijn leerstoel en het omvat de wisselwerking van het antistoleiwit TFPI met aan NETs gebonden enzymen.

Hierbij kan het complex van neutrofielen, bloedplaatjes, NETs, en daaraan gebonden enzymen en eiwitten als "stollings-synaps" worden beschouwd. Op deze NETs vindt activatie van stolling, maar ook inactivering van antistolfactoren zoals TFPI plaats. Enzymen uit neutrofielen zoals elastase en cathepsine G kunnen het TFPI in stukjes knippen, waarbij in ieder geval een groot deel van zijn activiteit verloren gaat.

Stella Thomassen en Bryan Bouwens hebben nog een ander mechanisme ontdekt, namelijk dat enzymen zoals PAD4, dat eigenlijk een hele andere functie heeft, het TFPI kan modifieren, waarbij kritische functionele aminozuren worden veranderd, hetgeen tot verlies van functie van TFPI leidt. Hoe dit in de ruimte en in de tijd afloopt, en welke rol het in de trombose eventueel speelt is nog verregaand onbekend, en dus onderwerp van onderzoek. Het doel is het identificeren van nieuwe biomarkers voor diagnose en prognose, nieuwe pathofysiologische mechanismen met als uiteindelijke belofte, nieuwe behandelingen.

*Dia 52:*

Met de ondersteuning van de Trombosestichting Nederland kan Bryan dit interessante nieuwe mechanisme verder ophelderen.

In een Europees samenwerkingsverband van Maastricht en de universiteiten van Mainz, Marseille, en Wenen zullen de mechanismen, en mogelijke nieuwe diagnostische en behandelmethoden voor arteriële trombose in het project "Me2DI4Athero" onderzocht worden. We zijn op het punt deze aanvraag in te dienen bij de Europese Unie.

### *Dia 53:*

Bij de invulling van mijn leerstoel zal ik streven naar

- een versterking van de conceptuele verbinding tussen de verschillende vormen van trombose, met ontsteking als gemene deler
- het exploiteren van het potentieel van het bloedplaatje en zijn vesikels als hemostase én niet-hemostase cel en het ontrafelen van de intercellulaire communicatie
- dit, om nieuwe methoden te ontwikkelen voor de diagnostiek en behandeling van trombose

### *Dia 54:*

We kunnen inmiddels met vertrouwen in de toekomst zien. De afstand tussen de verschillende vormen van trombose is kleiner geworden. Verschillende grote klinische studies, zoals CANTOS en LoDoCo2, hebben het belang van ontstekingsprocessen voor de arteriële trombose in patiënten benadrukt. De COMPASS studie heeft mijns inziens een conceptuele brug geslagen tussen arteriële en veneuze trombose, omdat antistolmiddelen, zoals de directe factor Xa remmer rivaroxaban, ook effectief bleken te zijn in het voorkomen van arteriële trombose.

Langzaam maar zeker wordt het concept "ontsteking en veneuze trombose" steeds meer mainstream, getuige de studies die zich op een mogelijk voordeel van statines in het voorkomen van veneuze trombose richten.

Voor de microvasculaire trombose zijn naar mijn beste weten nog geen grotere klinische studies, deze zijn echter hard nodig en dienen te worden opgebouwd op de lessen die we tijdens COVID19 in de kliniek hebben geleerd.

Ik kan met overtuiging zeggen dat ontsteking deze 3 vormen van trombose verbindt.

**Ontsteking en trombose; eindelijk herenigd!**

### *Dia 55:*

#### **Onderwijs**

Toen ik in 2010 in het Vaticaan de Sixtijnse Kapel bezocht, kwam ik onderweg langs het fresco "*Scuola di Atene*" - de school van Athene, omstreeks 1510 door Rafael geschilderd. Dit werk belichaamt mijn persoonlijke ideaal van een universiteit. Er wordt op het beeld lustig gediscussieerd, en ook in zielenrust gestudeerd. Centraal in de compositie, tussen de vele filosofen en geleerden uit de oudheid, staan Plato en Aristoteles, ogenschijnlijk in een discussie verwickeld. Waar zouden ze het over hebben? Over de derde man? Ik weet in ieder geval zeker wat er **niet** gezegd of gevraagd wordt.

### **Dia 56** Moeten we dit kennen voor de toets?

Aan degenen die moeten lachen, wil ik de vraag stellen. Waarom is dit zo absurd? Terwijl ik deze vraag toch tijdens onderwijszittingen aan deze **universiteit** regelmatig hoor.

### **Dia 57** Waarom is dit niet "Mogen we dit ook leren voor de toets?" Waarom hebben we überhaupt een toets nodig?

Het "*Bildungsideal*" van Wilhelm von Humboldt houdt onder andere in, dat universiteiten *autonome individuen* en "*wereldburgers*" voortbrengen. Bovendien zou een universitaire opleiding geen betrekking tot beroepen moeten hebben, en onafhankelijk van economische belangen moeten zijn. Natuurlijk is deze 21ste eeuw een heel andere tijd dan 200 jaar geleden.

### **Dia 58** Maar toch vraag ik me af, of we 2 decennia na de Bologna verklaring, de academische mentaliteit en attitude te veel hebben prijsgegeven. Is het werkelijk nodig om **universitaire** studies aan te passen aan de eisen die de markt aan de afgestudeerden stelt? Kunnen we dit niet beter overlaten aan de hogere beroepsopleidingen, en ons weer bezinnen op wat een universiteit werkelijk uitmaakt?

Studenten opnemen die een oprecht interesse aan het te leren vakgebied hebben, met een passie voor de wetenschap. Die met talloze vragen naar de docenten komen en het liefst **alles** willen leren voor een toets - die dan misschien helemaal niet meer nodig is, en dan in ieder geval niet geborgd hoeft te worden. In het nieuwe geneeskunde curriculum zijn overigens al duidelijke stappen in de juiste richting gezet.

Mijn *unpopular opinion*: Maak universiteiten exclusiever! Dit hoeft niet ten koste te gaan van inclusiviteit en diversiteit. Iedereen is welkom -om het even welke etniciteit, cultuur, geaardheid en levensbeschouwing-. Maar leg de lat hoger, en laat de praktijk over aan de beroepsopleidingen. De wetenschap zal ons dankbaar zijn, en de onderwijslast waarvan zo velen spreken, zal dan weer een onderwijslust zijn.

En er blijft meer tijd over voor coaching en mentoring.

Ik schep een grote voldoening eruit om jonge mensen te ondersteunen in hun ontwikkeling en loopbaan, en ik ben -ook als hoogleraar - bereid veel tijd hierin te investeren. Het kan zijn dat sommigen denken dat ik hierin te veel tijd investeer, of aan enkelen zelfs mijn tijd verspil.

Aan personen die bijvoorbeeld ongeorganiseerd zijn, fouten maken omdat ze met hun hoofd niet erbij zijn, of hun werkzaamheden traag uitvoeren.

Misschien is dit omdat ik vroeger ook zo was, en er in het verleden mensen waren, die hetzelfde bij mij gedaan hebben.

Ik ben niet glorieus in een gouden *quadriga* naar deze oratie gereden. Ik heb een houderige loopbaan achter de rug, vooral in mijn schooltijd, met harde tegenslagen, waarna ik de stof heb afgeklopt en weer ben doorgegaan. Doorslaggevend is echter geweest dat een select groepje mensen een beslissende rol hebben gespeeld, omdat ze **open en onbevangen** potentieel kunnen ontdekken, ontvouwen en ondersteunen. En daarmee zijn we bij het dankwoord aangekomen:

Dia 59

**Nietzsche:** Man vergilt einem Lehrer schlecht, wenn man immer nur der Schüler bleibt.

Je bedankt een leraar slecht als je altijd maar leerling blijft.