

VU Research Portal

Experimental colitis and translation to human inflammatory bowel disease

Zwiers, A.

2008

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Zwiers, A. (2008). *Experimental colitis and translation to human inflammatory bowel disease*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

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

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

ADDENDUM

DANKWOORD, CURRICULUM VITAE, PUBLICATIES

Nu, misschien niet in de nazomer van het leven, dan toch minstens in de herfst van wat men met enige goede wil een loopbaan zou kunnen noemen, toch die promotie. Waar eerder Rudi Planta, Stefan Meuwissen en Aldur Erikson in een onontwarbaar samenspel van noodlot en onduidelijke krachten hun pogingen moesten staken, is het nu wel gelukt. Wat was deze keer anders dan die vorige keren? Het antwoord hierop is kort, het was niet een x-factor maar het hele alfabetische register in een, en ik denk dat ik niemand tekort doe, namelijk Gerd Bouma, bij ons, in het filiaal op de derde verdieping beter bekend als de “Wakende Eik” der IBD, de nimmer ondergaande zoon van “Immunogenetica”, het schroeiend intellect van Baambrugge. Er word wel eens gefluisterd dat hij over water kan lopen.

Beste Gerd, misschien iets te dik aangezet, maar er zit veel waars in, zonder jou was het er niet van gekomen. Ik weet nog, het was in de dagen van het “Laboratorium voor Immunogenetica”, hoe je zei: “Toon, jij moet ook je *boekje* hebben, gewoon samen lekker proefjes doen, d’r is zat, opschrijven, *kaffie* eromheen, klaar” en ik je toen waarschuwde, “pas op Gerd, waar Zwiers neerstrijkt scheiden de vogeltjes uit met zingen.” Je haalde me toch over aan dat *boekje* te beginnen. En jawel, de vogeltjes staakten prompt hun lied, het laboratorium werd opgeheven en jij bevond je plotseling, buiten schootsafstand van de VU, als arts in opleiding op het “Slootje”, maar niet dan nadat je jouw clubje goed ondergebracht had bij MCBI. Turbulente tijden waren dat, versleuteld e-mail verkeer, geheime afspraken op verregende parkeerterreinen waar in het naargeestige licht van in de stormwind heen en weer zwiepende natriumlampen op de achterbank van een auto de laatste kruisingsresultaten van de muizen in Amerika werden besproken. Wat je hier liet zien was doorzettingsvermogen, je gaf niet op. De premier zelf refereerde hier nog aan middels zijn beroemd geworden “VOC mentaliteit” rede. Jij zette dus door, dan kon ik toch niet achterblijven? Dat toonde je betrokkenheid, dat en ook je vermogen tot relativeren: “Het is maar wetenschap Toontje,” wanneer een PCR weer eens een tot suïcidale triestheid wordens toe onverklaarbare resultaat opleverde, waren levenslessen die ik me ter harte nam. Ik realiseerde me dat “.. ook door kleine ruitjes de zon kan schijnen” en dat “van de symfonie des levens niemand immers de partituur krijgt” doorzetten was het parool. En waarachtig daar begon alweer een vogeltje te kwinkeleren, en daarna nog een, en nog een, het werd weer 1 lied. Artikelen geplaatst, *kaffie* er omheen, en het is bijna gedaan. Gerd, dank.

Wie na deze, haast hagiografische beschrijving, denkt dat de totstandkoming van dit proefschrift uiteindelijk een eenvoudig een tweetje was tussen twee kalende heren heeft het mis. Niets is minder waar (op een gemeenplaatsje meer of minder kijk ik niet). Zonder Georg zou het ook niet gelukt zijn.

Ik noemde al de afdeling MCBI waar Gerd zijn “clubje” ondergebracht had. Om preciezer te zijn betref het de “Groep Geel” van Georg Kraal bij de afdeling MCBI. En denk hier niet te licht over, over dat onderbrengen. Om in een groep waar ze ingewikkelde experimenten met lymfkliertransplantaties, depleties, OTI en OTII cellen, knock-out muizen de confocaalmicroscoop tot grote hoogten hebben gebracht, om daar een aantal mensen bij op te nemen die heel andere doen dingen en dat te laten slagen, dat is niet niks. Dat vereist bijzondere eigenschappen, waaronder vallen: lef, betrokkenheid en stuurmanskunst. Dat heeft Georg allemaal, maar daar bovenop beschikt hij over een scherp inzicht waardoor hij de kern van de zaak ergens uit weet te pikken ook al is dat met technieken gedaan die niet tot zijn arsenaal behoren. De kern van de zaak, daar gaat het om. Georg, dank en dan heb ik het nog niet eens over je altijd aanwezige enthousiasme gehad of, en zeker zo belangrijk, je brede belangstelling voor zaken buiten het wetenschappelijke bedrijf om.

Een derde pilaar zonder wie ik de afgelopen jaren op een geheel ander lab “puntjes had kunnen vullen” in plaats van met dit onderzoek bezig te zijn is Chris Mulder, een bataljon in z’n eentje met de overredingskracht van een “Leopard tank”. Chris, hoe jij achter de schermen met de jouw kenmerkende “stille” diplomatie van, ik schat orkaan Catrina-achtige sterkte, onheil wist te keren en uiteindelijk ten goede te wenden, dat kan ik alleen maar vermoeden. Dank, ik weet dat je mij dit heel graag gunt, misschien wel meer dan ik mezelf.

Some special words for Ivan, the fourth pillar, the small guy from the Bronx New York, now at the NIH Washington DC. Sometimes when things weren’t going as smooth as wanted he was always willing to call in some help from his Italian friends from his old neighbourhood.

“The wise guys, Ivan?”

“Yes, the wise guys”.

Without you this work wouldn’t have been possible. Thank you for all your help with the mice, reading manuscripts, the helpful suggestions and the fun time in restaurants and cafes. Take care; it’s nice to have you over here the 24th.

Michelle, Tanja en Brenda, de andere leden van het “clubje”. Michelle, het laatste jaar moest ik het doen zonder de klanken van “Radio Clara”, het nuttigen van appelmeisjes, het openploppen van een flesje jupiler of het gepiep van de viltstift waarmee je zuchtend nog een route voor NOD2 op het “white board” achter me tekende. Tanja “Tan”, jij vertrok al eerder naar de tweede verdieping, een lege plek achterlatend naast de telefoon waaraan ik je voor het eerst dat wonderschone Tsjechische kooswoordje “Pindulenska” hoorde gebruiken. Wanneer ik ooit in Tsjechië kom zal ik zeker gebruik maken van de magische kracht die volgens jou dat woord op Tsjechische schonen schijnt te hebben, “Pindulenska”. And then, of course, Brenda, not a soul without a worry as is clear from the phrases she frequently uses and according to which the world is a place of “pending doom” and “looming disaster”. Luckily these could be exorcised with an AWB (after work beer). What better “paranimf” could I wish. Suzanne, niet echt lid van het clubje van Gerd, maar toch ook een beetje weer wel, omdat je op zijn voor-spraak was gekomen en werd ingekwartierd op de derde. Je bleek vegetarienne en daarbij rookte en dronk je niet, behalve dan allerhande rare soorten thee. Het deed mij wel even achter de oren krabben, maar niet voor lang. Zodra je de kunst van het RNA isoleren - niet uit mui-zendarmpjes, dat was te zielig, maar weer wel uit menselijke biopten – het cDNA “bakken” en de realtime PCR onder de knie had, heb ik dat zelden voorbeeldiger uitgevoerd zien worden, zeker wanneer je bedenkt dat tegelijkertijd “Grey’s anatomy” of een ander medisch telefoon-boek uit het hoofd werd geleerd. En dan was daar natuurlijk nog de “bikkel”, Roel. Ook niet echt “hard core” van het clubje en nu op dat “andere lab” werkend, maar toch een zeer ge-waardeerd lid van “het filiaal aan deze zijde van de gang”. Altijd in voor een gezamenlijke mijmering op de vijfde in het rookhok waar het steevast openstaande raam eerst dichtmoest “we komen hier niet voor de gezonde lucht!” Jullie allemaal dank voor de vele goede uren.

Weemoed, want het is nu stil op de derde. Maar niet voor lang meer, aan de stilte komt in elk geval een einde, want de “grote machinist” van de tweede, Ed, heeft daar al een plaatsje voor me ingeruimd. “Graag nog 1,5 meter plank erbij Ed, en een uitklapblad aan m’n bureau”.

Hiermee ben ik bij groep Geel aangekomen. Iedereen van groep Geel, uit heden en verle-den, de volgorde is volstrekt willekeurig, Reina, Joke, Janneke, Mark, Arnold, Remond, Ra-mon, Mascha, Gera, Joost, Aram, Jasper, Antonio, Anna, Rosalie, Timo, Ellen, Alice, Tom, Serge, Erik, Ronald en Marlene, jullie allemaal dank voor al de steun, meeleven en hulp. Ook wilde ik nog een aantal anderen van de tweede verdieping speciaal noemen, Josefien (stimula-

tieproeven), Bert en Arie (rieltijmen en microRNA), Theo, Marein en Hakan (CD32), Juan (glycosylering) en Tineke (arrayen) ook jullie, dank.

Nu resteert er nog zo'n klein, ietwat ondefinieerbaar groepje, het betreft mensen die niet als het ware "full time" betrokken waren bij het dagelijkse wel en wee van dit proefschrift, maar die niettemin, ieder op hun geheel eigen wijze, een bijdrage hebben geleverd bij de totstandkoming ervan.

Marjan, Dominique, Tini en Linda, bedankt voor al jullie hulp met "de bloedjes" die aankwamen, faxen, telefoonnummers opzoeken, postzegels lenen, inbinden van boekjes, typen van briefjes etc. etc. kortom al die dingen waardoor iets net wel lukt op de geplande tijd in plaats van een dag later. Johan voor het afdeling overstijgende ruimte gebruik van de -80, hetzelfde geldt voor Gerard, Ron en Erik met de ruimte in de -20 kamer. En zeer in het bijzonder geldt het voor Ida en Erik en de anderen van Gentherapie. Onze protocollen zagen er in het begin namelijk als volgt uit: "Men lene van de afdeling Gentherapie enig Sau 3A, Eco R1, Nitrocellulose en een blotbak". Zonder jullie zou het in het begin stukken lastiger geweest zijn. Trouwens, die "tissuegrinder" heb ik nog steeds, waarschuw me, Ida, als jullie hem terug willen hebben, maar nog niet volgende week, want dan heb ik 'm nog nodig. Ook Laura en Conchita, de één terug in Spanje en de ander werkend in Ierland mag ik niet vergeten, nog immer geldt: "Hasta La Victoria Siempre". Ten slotte, Bart C en Salvador P, dat wat goed was, zal ik me altijd met plezier blijven herinneren, dank daarvoor.

Nu rond ik af voordat ik straks in mijn dankwoord ook nog het cateringbedrijf, of de schoonmaakploeg opneem.

Als laatste gaat mijn dank uit naar familie en vrienden, en in het bijzonder naar Annemarie en zoon Hans. Hans, je idee om Sisyphus op de voorkant te zetten was een goede inval; het werk is namelijk nooit af, en vooruitgang gaat, helaas, vaak maar met kleine stapjes tegelijk.

Curriculum Vitae

Antonie Zwieters werd geboren in Deventer op 12 juli 1952. Na voltooiing van de HBS-B aan het Christelijk Lyceum Delft te Delft begon hij in 1969 de studie Scheikunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. In 1972 ving hij aan dezelfde universiteit de studie Biologie aan. Na een onderbreking waarin hij zijn militaire dienstplicht vervulde bij de Militair Geneeskundige Dienst, was hij werkzaam bij verschillende vakgroepen aan de Vrije Universiteit. Bij de vakgroep Biochemie (Prof. R.J. Planta) werkte hij aan de inductie van cytochroom p450, bij de vakgroepen Gastroenterologie en Interne Geneeskunde (Profs. S.G.M. Meuwissen en A. Donker) werkte hij aan genetische varianten van Pepsinogeen en de klaring hiervan door de nier en bij de vakgroep Antropogenetica (Prof. A. Erikson) aan transcriptie factoren voor Pepsinogeen. Vanaf 1996 is hij werkzaam als analist, eerst bij het Laboratorium voor Immunogenetica (Prof. A.S. Peña) later bij de afdeling Maag- Lever- en Darmziekten (Prof. C.J.J. Mulder), waarbij het praktisch werk wordt uitgevoerd op de afdeling Moleculaire Cel Biologie en Immunologie.

Publications

Keus RJ, Stam NJ, Zwiers T, de Heij HT, Groot GS. *The nucleotide sequences of the genes coding for tRNA^{Arg}UCU, tRNA^{Arg}ACG and tRNA^{Asn}GUU on Spirodela oligorhiza chloroplast DNA.* Nucleic Acids Res 1984;**12**:5639-46.

Bank RA, Crusius BC, Zwiers T, Meuwissen SG, Arwert F, Pronk JC. *Identification of a Glu greater than Lys substitution in the activation segment of human pepsinogen A-3 and -5 isozymogens by peptide mapping using endoproteinase Lys-C.* FEBS Lett 1988;**238**:105-8.

ten Kate RW, Zwiers A, Moons WM, Slegers JF, Donker AJ, Meuwissen SG. *Handling of human pepsinogens by the isolated rat kidney: evidence for a high glomerular sieving coefficient.* Ren Physiol Biochem 1989;**12**:41-6.

ten Kate RW, Crusius JB, Zwiers A, Tolk AM, Abrahams de Melder TA, Meuwissen SG, Donker AJ. *Tubular reabsorption of pepsinogen A isozymogens in man.* Contrib Nephrol 1990;**83**:93-9.

Zwiers A, Toonstra C, Pals G, Donker AJ, Meuwissen SG, ten Kate RW. *Immunoblot technique to visualise serum pepsinogen A isozymogen patterns.* J Clin Pathol 1990;**43**:871-4.

Zwiers A, Crusius B, Pals G, Donker AJ, Meuwissen SG, ten Kate RW. *Human pepsinogen A isozymogen patterns in serum and gastric mucosa.* Gastroenterology 1990;**99**:1576-80.

ten Dam MA, Zwiers A, Crusius JB, Pals G, Van Kamp GJ, Meuwissen SG, Donker AJ, ten Kate RW. *Tubular reabsorption of pepsinogen isozymogens in man studied by the inhibition of tubular protein reabsorption with dibasic amino acids.* Clin Sci (Lond) 1991;**80**:161-6.

Sitas F, Smallwood R, Jewell D, Millard PR, Newell DG, Meuwissen SG, Moses S, Zwiers A, Forman D. *Serum anti-Helicobacter pylori IgG antibodies and pepsinogens A and C as serological markers of chronic atrophic gastritis.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993;**2**:119-23.

Zwiers A, ten Dam MA, Crusius JB, Werter CJ, Pals G, Donker AJ, Meuwissen SG, ten Kate RW. *The renal handling of pepsinogen A isozymogens in man*. Clin Nephrol 1994;**41**:153-8.

Seegers D, Zwiers A, Strober W, Pena AS, Bouma G. *A TaqI polymorphism in the 3'UTR of the IL-12 p40 gene correlates with increased IL-12 secretion*. Genes Immun 2002;**3**:419-23.

Xia B, Crusius JB, Wu J, Zwiers A, van Bodegraven AA, Pena AS. *CTLA4 gene polymorphisms in Dutch and Chinese patients with inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol 2002;**37**:1296-300.

Hooper-van Veen T, Schrijver HM, Zwiers A, Crusius JB, Knol DL, Kalkers NF, Laine ML, Barkhof F, Pena AS, Polman CH, Uitdehaag BM. *The interleukin-1 gene family in multiple sclerosis susceptibility and disease course*. Mult Scler 2003;**9**:535-9.

Xia B, Crusius JB, Wu J, Zwiers A, van Bodegraven AA, Pena AS. *Signal transducer and activator of transcription 6 gene G2964A polymorphism and inflammatory bowel disease*. Clin Exp Immunol 2003;**131**:446-50.

Zwiers A, Seegers D, Heijmans R, Koch A, Hampe J, Nikolaus S, Pena AS, Schreiber S, Bouma G. *Definition of polymorphisms and haplotypes in the interleukin-12B gene: association with IL-12 production but not with Crohn's disease*. Genes Immun 2004;**5**:675-7.

Adler SN, Jacob H, Lijovetzky G, Mulder CJ, Zwiers A. *Positive coeliac serology in irritable bowel syndrome patients with normal duodenal biopsies: Video capsule endoscopy findings and HLA-DQ typing may affect clinical management*. J Gastrointest Liver Dis 2006;**15**:221-5.

Zwiers A, Bouma G. *Recent Advances In The Etiology And Treatment Of Inflammatory Bowel Disease*. Exp Rev Clinical Immunology 2006;**2**:245-57.

van der Pouw Kraan TCTM, Zwiars A, Mulder CJJ, Kraal G, Bouma G. *Acute experimental colitis and human chronic in-inflammatory diseases share expression of inflammation-related genes with conserved Ets2 binding sites*. Inflammatory Bowel Diseases 2008; *in press*.

Zwiars A, Fuss IJ, Leijen S, Mulder CJJ, Kraal G, Bouma G. *Increased expression of the Tight Junction molecule claudin-18 A1 in both experimental colitis and ulcerative colitis*. Inflammatory Bowel Diseases 2008; *in press*.

