

VU Research Portal

Development of PET tracers for in vivo imaging of active tissue transglutaminase

van der Wildt, B.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

van der Wildt, B. (2017). *Development of PET tracers for in vivo imaging of active tissue transglutaminase*.

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

Curriculum Vitae

Berend van der Wildt was born in Wijhe on the 9th of October, 1985. After he finished secondary school (Gymnasium) at the public school 'Minkema Collega' in Woerden, he started studying Chemistry at Utrecht University in 2004. After receiving his bachelor diploma in 2008, Berend enrolled in the Utrecht University Master's program Drug Innovation. Besides following advanced Drug Discovery and Drug Development courses, Berend successfully accomplished internships at the Department of Medicinal Chemistry & Chemical Biology at Utrecht University and Nuclear Medicine & PET research (Radionuclide Center) at the VU University Medical center, both of which involved design and synthesis of radioactive SPECT or PET compounds. Intrigued by this unique radiochemical field of expertise, Berend started as a PhD student at the department of Radiology & Nuclear Medicine of the VU University Medical Center in the research group of Albert D. Windhorst in 2011, working on the development of PET tracers for imaging of tissue transglutaminase activity *in vivo*, as is described in this thesis. Following the completion of the lab work associated with his PhD project, Berend continued in the same research group in 2016 as a post-doctoral researcher on the further development of PET tracers for imaging of tissue transglutaminase activity.



List of publications

- [1] **Berend van der Wildt**, Micha M.M. Wilhelmus, Wissam Beaino, Esther J.M. Kooijman, Robert C. Schuit, John G.J.M. Bol, John J.P. Breve, Ralf Pasternack, Adriaan A. Lammertsma, Albert D. Windhorst, Benjamin Drukarch. *In vivo* evaluation of two TG2 PET tracers in an orthotopic MDA-MB-231 tumour xenograft model. *Submitted 2016*.
- [2] **Berend van der Wildt**, Micha M.M. Wilhelmus, Esther J.M. Kooijman, Cornelis A.M. Jongenelen, Robert C. Schuit, Christian Büchold, Ralf Pasternack, Adriaan A. Lammertsma, Benjamin Drukarch, Albert D. Windhorst. Development of fluorine-18 labeled peptidic PET tracers for imaging active tissue transglutaminase. *Nuclear Medicine and Biology*, **2017**, 44, 90-104.
- [3] **Berend van der Wildt**, Adriaan A. Lammertsma, Benjamin Drukarch, Albert D. Windhorst. Strategies towards in vivo imaging of active Transglutaminase type 2 using Positron Emission Tomography. *Amino Acids*, **2017**, 49, 585-595.
- [4] **Berend van der Wildt**, Micha M.M. Wilhelmus, Jonne Bijkerk, Lizeth Y.F. Haveman, Esther J.M. Kooijman, Robert C. Schuit, John G.J.M. Bol, Cornelis A.M. Jongenelen, Adriaan A. Lammertsma, Benjamin Drukarch, Albert D. Windhorst. Development of carbon-11 labelled acryl amides for selective PET imaging of active tissue transglutaminase. *Nuclear Medicine and Biology*, **2016**, 43, 232-242.
- [5] Alex J. Poot, **Berend van der Wildt**, Marijke Stigter-van Walsum, Marissa Rongen, Robert C. Schuit, Harry N. Hendrikse, Jonas Eriksson, Guus A. M. S. van Dongen, Albert D. Windhorst. [¹¹C]Sorafenib: radiosynthesis and preclinical evaluation in tumor bearing mice of a new TKI-PET tracer. *Nuclear Medicine and Biology*, **2013**, 40, 488-497.
- [6] Mieke de Jager, **Berend van der Wildt**, Emma Schul, John G. J. Bol, Sjoerd van Duinen, Benjamin Drukarch, Micha M. M. Wilhelmus. Tissue transglutaminase colocalizes with extracellular matrix proteins in cerebral amyloid angiopathy. *Neurobiology of Aging*, **2012**, 34, 1159-1169.

[7] Cheng-Bin Yim, **Berend van der Wildt**, Ingrid Dijkgraaf, Lieke Joosten, Annemarie Eek, Cees Versluis, Dirk T. S. Rijkers, Otto C. Boerman, Rob M. J. Liskamp. Spacer Effects on in vivo Properties of DOTA-Conjugated Dimeric [Tyr3]Octreotate Peptides Synthesized by a “Cu(I)Click” and “Sulfo-Click” Ligation Method. *ChemBiochem*, **2011**, 12, 750-760.

Dankwoord

Vanzelfsprekend is dit proefschrift niet tot stand gekomen zonder de assistentie, hulp, inmenging dan wel afleiding van velen om mij heen. Promoveren is volgens mij per definitie een teamprestatie. Vandaar dat ik op deze plaats een aantal mensen wil bedanken, waarbij ik er naar streef om niemand te vergeten.

Allereerst mijn promotor prof. dr. Albert D. Windhorst, de man die mij na mijn masterstage aan het Radionuclidencentrum de mogelijkheid heeft gegeven om hier als promovendus aan het werk te gaan. **Bert**, ik bewonder je leiderschap. Haast als een van de onderzoekers waan je jezelf ogenschijnlijk zonder moeite op gelijke hoogte, zonder hierbij het leiderschap uit het oog te verliezen. ‘Probeer het maar’, zei je dikwijls wanneer ik met een ietwat exotisch experiment op de proppen kwam. Ik kan me geen optimistischere, gullere, vriendelijkere ‘baas’ voorstellen en ik heb dan ook alle jaren met plezier in je ‘Bert-cave’ gewerkt. Bijzonder veel dank ook voor de verzorging van mijn persoontje na het aflopen van mijn onderzoekscontract door mij weer aan te stellen onder schimmige functieomschrijvingen zoals ‘stafadviseur’ of ‘downstream chemist’.

Dan natuurlijk dr. **Benjamin** Drukarch, de persoon die naar mijn weten transglutaminases aan het VU/VUmc geïntroduceerd heeft en zonder wie dit promotieproject dus nooit van start was gegaan. Ik bewonder je immer kritische blik op onderzoeksresultaten en vooral op de significantie van eerdergenoemden. ‘Wat zeggen deze gegevens nu helemaal?’ galmde nog vaak na door mijn hoofd na onze besprekingen. Ik weet zeker dat je mij een kritische kijk meegegeven hebt, waarvoor dank.

Prof. dr. **Adriaan** A. Lammertsma, stille kracht op de achtergrond. Hoewel we oog in oog minimaal contact hebben gehad gedurende deze vier jaren, ben ik altijd ten

zeerste onder de indruk geweest van de uitzonderlijk gedetailleerde correcties op abstracts en manuscripten, veel dank hiervoor.

De financiering van dit project is tot stand gekomen via de heer **Albert** Coops, die na zijn bescheiden leven, waarin hij lang werkzaam is geweest bij het radionuclidencentrum 'in dienst van de wetenschap', zijn vermogen beschikbaar heeft gesteld voor financiering van projecten voor jonge onderzoekers zoals ik. Hoewel ik de heer Coops niet persoonlijk gekend heb, vind ik dit uitzonderlijk eervol en dit verdient mijns inziens dan ook zeker een bedankje op deze plaats.

Uiteraard wil ik de voorzitter en de leden van de leescommissie, **Guus** van Dongen, **Philip** Elsinga, **Otto** Boerman, **Dirk** Rijkers, **Tim** Johnson en **Jens** Pietzsch, bedanken. Ook hartelijk bedankt voor het plaatsnemen in de oppositie tijdens mijn verdediging. Ik ben vereerd dat jij, Dirk Rijkers, plaats wilt nemen in mijn leescommissie en oppositie. Mijn eerste serieuze stage heb ik met veel plezier onder jouw supervisie (en die van Cheng) gevolgd bij de Medicinal Chemistry groep aan de Universiteit Utrecht. Via jou ben ik na mijn stage bij **Alex** Poot in het Radionuclidencentrum van het VUmc terecht gekomen.

Alex, als dagelijkse begeleider tijdens mijn masterstage bij het Radionuclidencentrum ben jij de persoon geweest die mij kennis heeft laten maken met PET onderzoek. Dit specifieke werk was mij zo goed bevallen dat ik besloten heb na mijn stage er nog maar eens vier aan vast te plakken en daar mag je jezelf best een beetje verantwoordelijk voor voelen. Bedankt voor de goede tijd en de gezellige discussies over het moestuindersprogramma 'Van Hollandse Bodem'. **Danielle**, bedankt voor het plaatsnemen in de oppositie. Ik bewonder je ogenschijnlijk eindeloze kennis betreffende het radioactief labelen van anti-lijven. **Gerard**, ik wil je danken voor de goede discussies tijdens de werkbesprekingen. Bovendien eeuwige excuses voor die slordigheidsfout op het stralingshygiene 5B examen.

Paul, Bieneke en Renske. Met z'n vieren zijn we rond dezelfde tijd gestart met ieder ons eigen promotieonderzoek, waarvan de uitkomsten het wereldbeeld drastisch zouden veranderen. Ik ben bijzonder gelukkig dat ik met jullie een kantoor, M-136, heb mogen delen. M-136, de plek waar wetenschap en onspanning op natuurlijke wijze en daarbij feilloos samen kwamen. Vooral de tekenen van onspanning en ontlasting waren zichtbaar in bijvoorbeeld een gapend 'Jabulani a.k.a. Jabbu Babbu' gat in het systeemplafond (Renske?), een stoelafdruk in de kastdeur (Bieneke?) en een zwaargewonde drankvoorraad (wie niet?). Een gezamenlijk kopje koffie om 08:00 uur aan het gezellige gele meubilair om bijvoorbeeld de komende dag door te spreken gevolgd door het verjagen van zo rond de 28 reusachtige blauwe apen van een gigantisch ruimteschip was voor mij een perfecte start van de dag. Bedankt ook voor de fantastische lol die we gehad hebben op de verschillende snoeppreises, ehmm, congressen. Voor zover ik het me herinner hebben we hier nimmer een wetenschappelijke sessie gemist, net zoals een gelegenheid om stevig de wetenschap te vieren. Of dat nou was met 200 koude blikjes bier op excursie tijdens een 'social event', een massale whisky proeverij op het bordes van het Hana Hotel, tijdens een 'symposium dinner' of gewoon bij feest DJ Arie, altijd waren we van de partij en vaak bleek er een van ons zo gul om het congres te redden. Tekenend voor deze gezelligheid is dat we vaak de kroegen beter herinneren dan de conference venues en dat we vaak refereren naar een specifiek congres als 'dat congres waar na afloop bij de borrel slechts 1 kratje lauw bier stond', 'die ene met die lekkere kip in safraansaus', of 'die ene met dat aquajoggen voor bejaarden en ons'. Al met al hebben we elkaar door die ruime vier jaar van haver tot gort leren kennen, een lach en een traan gedeeld. Ik weet zeker dat we elkaar niet uit het oog zullen verliezen, zeker niet zolang de grootgrutter AH vasthoudt aan de 'Restaurants met korting, o ohohoho'-actie en we nog zweterige briefjes van 20 over hebben voor de napret. **Paul**, ik bewonder je uitzonderlijke bravoure. Houd dat vast, dan zal je vast en zeker nog hogerop gaan klimmen in de boom die Boehringer heet. Hopelijk rijd je in de

nabije toekomst dan ook een fatsoenlijke lease-auto mét anti-lek bandjes. Ik weet zeker dat onze gezamenlijke erfenis aan het radionuclidencentrum, snackbar ‘Echte Vrienden’, na ons vertrek bij het RNC nog lang zal voortleven en menige lunch en borrel frituurtechnisch zal aankleden. **Bieneke**, wereldexpert omtrent P2X₇/P2Y₁₂ PET imaging, eeuwige twijfelkont. Ik ken niemand die taalkundig preciezer te werk gaat als jou, en ik denk dan ook dat je zekere passages uit dit werkje met kromme tenen zult lezen. Maar ook op het lab sta je je mannetje, ondanks je vragen waar je zelf het antwoord het beste op weet. Er is voor mij geen enkele reden om aan te nemen dat je geen geslaagde carrière in de radiochemie zult hebben, trek je niet teveel aan van de commentaren van de ‘non-specialists’ van NWO. We weten wel beter. Een carrière in de wetenschap is per definitie onzeker, wellicht dat het juist daarom in mijn ogen op je lijf geschreven lijkt. Bedankt voor alle gezelligheid en veel succes in je, hopelijk academische, toekomst. **Renske**, manusje van alles. Naast p-GP expert ook nog hobby IT-er, sinds kort subsidieadviseur en zelfs linkerhand-model. Wat kun jij niet? Misschien tennissen met de klep dicht? Of Hans middernacht wakker krijgen? Bedankt voor al je gezelligheid over de jaren en ik hoop met je mee dat ‘de Soldaat van Oranje’ nog jaren blijft draaien.

Esther, ik moet voornamelijk jou bedanken voor de assistentie bij de dierenexperimenten. Hoewel ik toch hier en daar een poging gedaan heb, ben je niet van de wijs te brengen wat betreft de uitvoering hiervan. Ook **Wissam** en de leden van de biologiesectie, onder meer **Carla, Mariska, Ricardo, Inge, Kevin**, bedankt voor jullie hulp bij de cel-, dier- en scanexperimenten. **Robert** en **Mariska**, het metabolietenteam dat veelvuldig van stal gehaald is om kakelvers bloed op te werken of organen te homogeniseren voor verdere analyse, bedankt voor jullie belangrijke hulp.

De AIO’s die al halverwege hun opleidingstraject waren toen ik tamelijk blauw aan de start verscheen, **Pieter, Joost, Dion**, bedankt voor alle wijze lessen en gezelligheid.

Veel succes allemaal met het afronden van het promotie-onderzoek. Pieter, jouw legendarische antwoord tijdens je eindpresentatie voor de neurowetenschapsschool op een biologisch gerelateerde vraag uit het publiek 'I don't know, I'm a chemist' zal me altijd bijblijven. **Lonneke, Aleksandra, Ulrike**, ondanks dat we geen kantoorruimte deelden speelden we zeker voor hetzelfde team en jullie wil ik dan ook graag bedanken voor alle adviezen en voor alle leuke momenten. Veel succes met de laatste loodjes! Het opengetrokken blik nieuwe AIO's, de nieuwste lichting, **Anna, Marion, Antonia**, houd jullie enthousiasme vast! Ook bedankt voor de gezelligheid en alle best voor de toekomst!

Tijdens mijn PhD project heb ik twee stagiaires mogen begeleiden, te weten **Jonne** en **Lizeth**. Bedankt voor jullie hulp in het opzetten van de synthese van 'die vervelende koolstof-11 verbinding'.

Tjaard, Jan en **Gertrüd**, de leden van de stralingspolitie. Bedankt voor het zorgvuldig monitoren van de ontvangen stralingsdoses op handen en lichaam... of was het vaker jas- en broekzakken? En Jan, zonder jou zou ook het Gallery 220 koffiekanon, de zwarte motor van de afdeling, niet zo soepel draaien als nu.

De handige mannen van instrumentatiedienst: **Wesley, Arjan, Peter, Maarten** en **Fred**. Indrukwekkend wat jullie kunnen maken van een stel leidingen, kleppen en niet onbelangrijk, Tresa. Zonder jullie input zou elke synthesedoos in lab V7 stuk zijn en de bijbehorende logboeken nog leger dan nu. **Roy**, bedankt voor het laten staan van mijn pc ondanks het weleens vergeten af te sluiten op het einde van de dag.

Martien, onder jouw toezienend oog heb ik voor het allereerst een aantal moleculen [^{11}C]CO₂ door een dubieus reactiemengsel geleid. Bedankt voor die instructies en de velen die daarop volgden. Ik kan zeggen dat ik je adviezen altijd gevolgd heb, maar dan zou ik liegen. Ook alle andere collega's, waaronder, maar niet gelimiteerd tot,

Rolf, Dennis, Annemieke, Johan, Sjoerd, Anneloes, Frank, Kanar, Elsemiek, Claudia, Anneloes, Rob, Iris, Cliff, Lisa, Maxime, Marije, Thijs, Joey, Veronica, Eugen, Niels, Ibrahim, Sebastiaan, Uta, Ger, Arnold, Jos wil ik graag bedanken voor de adviezen danwel vriendelijke knikjes vanonder haarnetjes vandaan.

Cyclotron bv, bedankt voor het aanleveren van de radioactiviteit en specifiek alle operators van het cyclotron, die toch bijzonder vaak de telefoon opnemen als ‘met **Henk?**’, wil ik bedanken voor het creëren van zowel de oefenbeetjes als mannenporties.

Kees, pipetteer koning, bedankt voor het veelvuldig en bijzonder nauwkeurig uitvoering van de inhibitie assays. Zonder jou hadden de foutenbalken niet in het proefschrift gepast. **John Bol**, bedankt voor de assistentie en heldere uitleg in het illustere werkveld van de immunohistochemie. **John Breve**, ik heb eerlijk gezegd geen idee hoe je het gedaan hebt, maar bedankt voor het uitvoeren van de qPCR experimenten voor het bepalen van relatieve transglutaminase RNA hoeveelheden. Ook **Micha** en **Annemarie** bedankt voor de discussies en waardevolle input in mijn onderzoek.

De mannen van Zedira GmbH, het biotech bedrijf gespecialiseerd in transglutaminase onderzoek, **Ralf, Martin** en **Christian**, ‘vielen dank’ voor de wetenschappelijk en materiële input in mijn transglutaminase onderzoek en de fijne samenwerking.

Paul Spruit, we kennen elkaar geloof ik al vanuit de F3 van v.v.M.S.V.’19 toen we op 5- of 6-jarige leeftijd begonnen met voetballen. Sindsdien zijn we elkaar niet meer uit het oog verloren en hebben we veel mooie dingen meegemaakt, waaronder een vakantie per gammele tandem naar Renesse. Bij jou kan ik altijd mijn zorgen kwijt en dat waardeer ik zeer. Ik ben dan ook blij dat je mijn paranimf wilt zijn.

Mijn oud-voetbalmaatjes, huidige six-to-six teamgenoten (of zijn we daar al mee gestopt?) en zeer gewaardeerde leden van de 'Hopeloos gelul' groep, **Paul, Ferdi, Robin, Sven, Arie, Roel, Eduard, Raymond, Hugo, Luuk, Wesley**, en ook al zijn jullie er een jaar later bij gekomen, **Jan** en **Maurice**. Ik weet niet zeker of jullie allemaal begrepen waar ik al die jaren nou precies mee bezig ben geweest, maar nu kunnen jullie het allemaal teruglezen in dit boekwerkje. Bedankt voor de gezelligheid over de jaren! Het is heerlijk wakker worden met de karakteristieke 'Heeeey' die uit zo'n dertien digitale mondjes klinkt. Dat we elkaar nog lang mogen blijven zien en met de hele club verjaardagen, housewarmings, huwelijken, geboortefeesten en blotebastenparties mogen vieren. En mocht dat dreamteam van oud-selectiespelers er dan echt ooit komen ben ik zeker van de partij. Spelverdeler lijkt me vanzelfsprekend wel wat of anders wellicht rechtsbuiten á la Tim Vincken?

Minkema-maatjes, **Paul, Jorn, Hilde, Mirjam, Marloes**, bedankt voor de gezellige en regelmatige, doch niet frequente, etentjes. Altijd een succesrecept voor plezier.

Eddy en ook **Sytze**, de jeugdviendjes uit mijn geboorteplaats Wijhe. Bedankt voor de zware nachten in Groningen, het wordt weer hoog tijd voor een gezellig avondje inclusief drankspel.

Lieve **paps** en **mams**, jullie hebben me altijd de vrijheid gegeven om te doen wat mij zelf interessant leek. Dat ik twijfelachtig aan Scheikunde begon na het bericht van uitloting voor Geneeskunde was voor jullie geen probleem. Bedankt voor al jullie interesse in mijn werkzaamheden en stimulerende woorden, zelfs als jullie de ballen begrepen van wat ik vertelde. En bedankt voor nog honderdduizenden zaken die ik hier niet ga benoemen. Ik heb het jullie al vaker gezegd, met wat waterige oogjes, maar nogmaals... Ik ben supertrots dat jullie mijn ouders zijn, beter kan ik me niet wensen. Dat we nog maar vaak, zolang jullie niet bezig zijn op rustig tempo de Eriba door Europa heen te slepen met een Bipper-achtig voertuig, samen mogen komen

om een Perlenpopper open te jakkeren en te lachen om allerlei dagelijkse dingen. 'You really mean a lot to me'.

Arnold, whisky noser en taster van de bovenste plank, nooit te beroerd om een lekker glaasje uit te delen. Ik heb enorm veel bewondering voor wat je allemaal bereikt hebt nadat je droom om straaljagerpiloot te worden op het laatste moment in duigen uiteengevallen was. Samen met de liefde van je leven **Annemiek** en jullie kleine trots **Mies** wens ik jullie alle geluk toe in de toekomst, waar dat ook zal zijn.

Wouter, wat is het toch altijd gezellig met jou in de buurt. Ook voor jou heb ik een enorme bewondering, zeker sinds je trommelstokken bent tegengekomen, die haast op natuurlijke wijze aan je handen te lijken vast gegroeid. Maar ook bewondering vanwege de luchtigheid waarmee je in het leven staat, hoe je grapt en grolt over je sub-ideale baan. Net als ik ben je een serieuze jongen, hoewel het voor de buitenwereld zelden zo overkomt en je zelfs wel eens laks genoemd wordt. Ook jij heel veel geluk in de toekomst met de liefde van je leven **Sanne**. Ik ben bijzonder vereerd dat je mij bij wilt staan als paranimf tijdens de verdediging van dit werkje.

Ester, grote zus, bedankt voor alle gezellige dagen de afgelopen jaren! Ik hoop ook gauw jouw boek te mogen lezen.

Gerita, schat, ik hoop van harte en zal er alles aan doen dat we samen stokoud zullen worden.

Tjeerd en **Saar**, met jullie vrolijke karaktertjes en eindeloze enthousiasme zijn jullie zonder enige competitie het mooiste dat me ooit is overkomen. ... We zullen nog vele mooie momenten beleven!

Berend