

VU Research Portal

Cardiac remodeling and genotype-specific pathogenic effects in dilated cardiomyopathy

Bollen, A.E.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Bollen, A. E. (2018). *Cardiac remodeling and genotype-specific pathogenic effects in dilated cardiomyopathy*. [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

Appendix

Curriculum vitae

List of publications

Acknowledgements



Curriculum vitae

Ilse Bollen werd geboren in Lochem in 1988. Na het behalen van haar gymnasium diploma op het Staring College te Lochem in 2007 begon zij aan de bachelor Bio-Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. Na het behalen van de bachelor of science in 2011 zette zij haar educatie voort met een master Cardiovascular Research aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Gedurende deze master liep zij stage op de afdeling pathologie van het VU medisch centrum waarbij een nieuwe targeting methode van stamcellen naar het hart voor de behandeling van een hartinfarct werd onderzocht: StemBells. Daarna heeft zij zich verder verdiept in het gebruik van tissue engineering en stamcellen voor reparatie van hartschade na een infarct bij de afdeling experimentele cardiologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Tijdens een stage in Dunedin in Nieuw-Zeeland op de afdeling physiology van de University of Otago onderzocht zij de expressie van receptoren betrokken bij Ca^{2+} regulatie in diabetes patienten met hartfalen. Ze studeerde in 2013 cum laude af aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Daarna begon ze aan haar promotieonderzoek bij de afdeling Fysiologie van het VU medisch centrum in Amsterdam onder begeleiding van prof. dr. Jolanda van der Velden, prof. dr. Yigal Pinto en dr. Diederik Kuster. Hierbij werkte zij nauw samen met de afdelingen cardiologie en klinische genetica van het Amsterdam Medisch Centrum en de afdeling cardiologie en pathologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Zij heeft tijdens haar promotieonderzoek secundaire veranderingen in de structuur en functie van het hart bij gedilateerde cardiomyopathie bestudeerd. Daarnaast heeft zij ook gekeken naar specifieke veranderingen geïnduceerd door verschillende genetische afwijkingen die leiden tot gedilateerde cardiomyopathie. Hiervoor gebruikte zij hartweefsel afgenomen van patienten die lijden aan gedilateerde cardiomyopathie. Als onderdeel van haar promotieonderzoek heeft zij ook een werkbezoek gebracht aan de afdeling Herz- und Kreislaufphysiologie van de Heinrich-Heine-Universität te Düsseldorf onder begeleiding van dr. Martina Krüger om nieuwe laboratoriumvaardigheden te leren. Naast wetenschappelijk onderzoek was ze ook betrokken bij het ontwikkelen, geven, toetsen en organiseren van onderwijs binnen de Vrije Universiteit te Amsterdam. Sinds 1 oktober 2017 is ze werkzaam als technical support specialist bij MRC-Holland.

Curriculum vitae

Ilse Bollen was born in Lochem, the Netherlands in 1988. After she finished pre-university education she started a bachelor of science degree in Bio-Pharmaceutical Sciences at the University of Leiden which she finished in 2011. Ze continued her education with a master degree in Cardiovascular Research at the VU University in Amsterdam. During this master program she performed an internship at the department of pathology of the VU University medical center where she studied a new targeting method to direct stem cells to the infarct area after a myocardial infarction: StemBells. She continued with an internship at the department of experimental cardiology of the University Medical Center Utrecht where she studied tissue engineering and the use of stem cells for cardiac regeneration after a myocardial infarction. During an internship at the department of physiology at the University of Otago in Dunedin, New Zealand she studied expression of receptors important for the regulation of Ca^{2+} in tissue samples of diabetic patients with heart failure. She graduated cum laude from the VU University in Amsterdam in 2013. She started with her PhD research at the department of physiology of the VU University medical center with guidance of prof. dr. Jolanda van der Velden, prof. dr. Yigal Pinto and dr. Diederik Kuster. During her PhD she collaborated closely with the departments cardiology and clinical genetics of the Amsterdam Medical Center and the departments cardiology and pathology of the University Medical Center Utrecht. During her PhD she studied secondary changes to the cardiac structure and muscle tissue in patients with dilated cardiomyopathy. In addition, she studied specific changes induced by genetic mutations causal to dilated cardiomyopathy. She used human tissue samples obtained from dilated cardiomyopathy patients in her research. As part of her PhD she spend time at the department of cardiovascular physiology of the Heinrich-Heine Univeristy in Düsseldorf with guidance of dr. Martina Krüger to learn new laboratory skills. In addition to scientific research she was also involved in the development, execution, examination and organization of teaching within VU University. From October 1st 2017 onwards she works as technical support specialist at MRC-Holland.

List of publications

Full papers

1. **Bollen IAE**, van der Meulen M, de Goede K, Kuster DWD, Dalinghaus M, van der Velden J. Hypocontractility and reduced myofibril density in pediatric cardiomyopathy. *Submitted*.
2. Nijenkamp LLAM, **Bollen IAE**, van Velzen HG, Regan JA, van Slegtenhorst M, Niessen HWM, Schinkel AFL, Krüger M, Poggesi C, Ho CY, Kuster DWD, Michels M, van der Velden J. Sex-differences in diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Submitted*.
3. **Bollen IAE**, Ehler E, Karin Fleischanderl, Bouwman F, Kempers L, Ricke-Hoch M, Hilfiker-Kleiner D, dos Remedios CG, Krüger M, Vink A, Asselbergs FW, van Spaendonck-Zwarts KY, Pinto YM, Kuster DWD, van der Velden J. Myofilament remodeling and function is different in peripartum cardiomyopathy compared to dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease. *Am J of Pathol*. In press.
4. Hoorntje ET, **Bollen IA**, Barge-Schaapveld DQ, van Tienen FH, Te Meerman GJ, Jansweijer JA, van Essen AJ, Volders PG, Constantinescu AA, van den Akker PC, van Spaendonck-Zwarts KY, Oldenburg RA, Marcelis CL, van der Smagt JJ, Hennekam EA, Vink A, Bootsma M, Aten E, Wilde AA, van den Wijngaard A, Broers JL, Jongbloed JD, van der Velden J, van den Berg MP, van Tintelen JP. *Lamin A/C-Related Cardiac Disease: Late Onset With a Variable and Mild Phenotype in a Large Cohort of Patients With the Lamin A/C p.(Arg331Gln) Founder Mutation*. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 Aug;10(4).
5. **Bollen IAE**, Schuldt M, Harakalova M, Vink A, Asselbergs FW, Pinto JR, Krüger M, Kuster DWD, van der Velden J. Genotype-specific pathogenic effects in human dilated cardiomyopathy. *J Physiol*. 2017 Jul 15;595(14):4677-4693.
6. Beqqali A, **Bollen IAE**, Rasmussen TB, van den Hoogenhof MM, van Deutekom HW, Schafer S, Haas J, Meder B, Sørensen KE, van Oort RJ, Mogensen J, Hubner N, Creemers EE, van der Velden J, Pinto YM. A Mutation in the Glutamate-rich Region of RBM20 Causes Dilated Cardiomyopathy through Missplicing of Titin and Impaired Frank-Starling Mechanism. *Cardiovasc Res*. 2016 Oct;112(1):452-63.
7. Woudstra L, Krijnen PA, Bogaards SJ, Meinster E, Emmens RW, Kokhuis TJ, **Bollen IAE**, Baltzer H, Baart SM, Parbhudayal R, Helder MN, van Hinsbergh VW, Musters RJ, de Jong N, Kamp O, Niessen HW, van Dijk A, Juffermans LJ. Development of a new therapeutic technique to direct stem cells to the infarcted heart using targeted microbubbles: StemBells. *Stem Cell Res*. 2016 Apr 30;17(1):6-15.
8. Najafi A, Sequeira V, Helmes M, **Bollen IAE**, Goebel M, Regan JA, Carrier L, Kuster DW, Van Der Velden J. Selective phosphorylation of PKA targets after β -adrenergic receptor stimulation impairs myofilament function in Mybpc3-targeted HCM mouse model. *Cardiovasc Res*. 2016 May 15;110(2):200-14.

9. Sequeira V, Najafi A, McConnell M, Fowler ED, **Bollen IAE**, Wüst RC, dos Remedios C, Helmes M, White E, Stienen GJ, Tardiff J, Kuster DWD, van der Velden J. Synergistic role of ADP and Ca(2+) in diastolic myocardial stiffness. *J Physiol*. 2015 Sep 1;593(17):3899-916.
10. **Bollen IAE**, Van Deel ED, Kuster DWD, Van Der Velden J. Peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: different at heart. *Front Physiol*. 2015 Jan 15;5:531 eCollection 2014.
11. Lamberts RR, Lingam SJ, Wang HY, **Bollen IAE**, Hughes G, Galvin IF, Bunton RW, Bahn A, Katare R, Baldi JC, Williams MJ, Saxena P, Coffey S, Jones PP. Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Apr 5;13:72.
12. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, **Bollen IAE**, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014 Aug 21;35(32):2165-73.
13. Vilums M, Zweemer AJ, Yu Z, de Vries H, Hillger JM, Wapenaar H, **Bollen IAE**, Barmare F, Gross R, Clemens J, Krenitsky P, Brussee J, Stamos D, Saunders J, Heitman LH, Ijzerman AP. Structure-kinetic relationships - an overlooked parameter in hit-to-lead optimization: a case of cyclopentylamines as chemokine receptor 2 antagonists. *J Med Chem*. 2013 Oct 10;56(19):7706-14.

Editorials

1. **Bollen IAE**, van der Velden J. The contribution of mutations in *MYH7* to the onset of cardiomyopathy. *Neth Heart J*. In press.
2. **Bollen IAE**, van der Velden J. Distinguish mutation specific pathogenic effects from secondary disease remodeling: An essential but often overlooked concept. *Cardiovasc Res*. 2017 May 25. Epub ahead of print.

Acknowledgements/Dankwoord

"The smallest act of kindness is worth more than the grandest intention."

Oscar Wilde

"The roots of all goodness lie in the soil of appreciation for goodness."

The Dalai Lama

Nu rest mij nog dank te betuigen aan iedereen die heeft bijgedragen aan mijn proefschrift of er voor mij is geweest gedurende de afgelopen 4 jaar. Promoveren doe je niet alleen, een goed professioneel team en liefhebbende vrienden en familie om je heen zijn van groot belang.

Jolanda, bedankt voor de kans die je mij hebt gegeven in jouw onderzoeksgroep. Ik heb ontzettend veel geleerd op het lab maar ook over het opzetten en uitwerken van onderzoeksprojecten. Daarnaast ben ik erg dankbaar voor de kansen die je hebt gegeven met betrekking tot het geven van onderwijs en de mogelijkheden om mij daar verder in te ontwikkelen. Je was er voor mij wanneer ik dit nodig had op wetenschappelijk gebied, maar ook op persoonlijk gebied. Jouw enthousiasme over onderzoek is aanstekelijk en inspirerend. Diederik, je omschrijft jezelf liever als een mentor dan als een leidinggevende binnen mijn promotietraject. Hoe je het ook wil noemen, ik ben blij dat je er voor mij was. Bedankt voor al het advies, begeleiding en de gesprekken over van alles en nog wat. De congresbezoeken en de borrels in Mahler waren altijd super gezellig. Jolanda en Diederik, ik ben heel erg dankbaar dat ik mijn promotietraject onder jullie begeleiding heb mogen doorlopen. Karin en Yigal, bedankt voor alle begeleiding vanuit de klinische genetica en cardiologie van het AMC. De brug tussen het lab en de kliniek werd door jullie verstevigd. Het was mooi om binnen een team te werken waarbij de kliniek en fundamenteel onderzoek zo dicht bij elkaar wordt gebracht.

I would like to thank all the co-authors of the publications in this thesis for the productive collaboration. Combining different backgrounds, expertise and techniques elevates science to the next level. For various projects I collaborated with people outside the VUmc. Especially I would like to thank dr. Ehler, prof.dr. Asselsbergs, dr. van Tintelen, dr. Vink, dr. Dalinghaus, prof.dr. dos Remedios, Appie, Joeri, Edgar, Magdalena, Marijke and all associated institutes and labs, for the nice collaboration, input, discussions and inspiring conversations.

Dear Martina, thank you so much for allowing me to spend some time of my PhD in your lab in Düsseldorf and for the hospitality you offered during my stay. The data I acquired and techniques I learned have been a great contribution to this thesis but also to my personal development. I had a great time in Germany and I would also like to thank Sabine, Sepp, Gosha and Senem for that.

I would like to thank the reading committee for their time and effort to judge my thesis.

Max and Maike, my dear paranymphs, I'm so happy you will be right beside me when I defend this thesis. Dear Maike, thank you for all the great times in the lab but also in Germany and Italy. We did a great job taking care of Palma (she is the biggest of the department!) and I have total confidence you will do well on your own with her. I'll miss my sponge but I will still contact you when I need one anyway ;) Good luck with your own PhD, but I'm sure you'll do great! Lieve Max, bedankt voor alles: in het lab maar ook daar buiten. Ik ga je stukjes tape met "smile" missen die je op dingen plakte als alles op het lab niet zo soepel ging als ik had gehoopt. Ik ga ook je gekke verhalen missen, er is nooit een saai moment met jou! Thank you both for all the help with experiments and the great times at Mahler, on the boat, with the bbq, minions and during the inflatable fun festival. You have always been there for me and it is very comforting to know you will do it one more time during my defense.

I would also like to thank all the other people from Jolanda's group: Lieve Elza, bedankt voor alle mooie momenten en gesprekken. "Pulling an Elza" zal mij altijd bij blijven, en daar zal ik vast in de toekomst nog gebruik van gaan maken. Het was leuk om over onderwijs en wetenschap met je te praten, maar vooral de lunch en borrel gesprekken ga ik missen! Veel succes en liefde voor je gezin dat de afgelopen jaren is uitgebreid. Ruud, wat had ik zonder je moeten doen! Bedankt voor alle blots, maar vooral voor de gezelligheid in het lab. We zaten vaak op een lijn wat betreft de muziekkeuze voor het lab ondanks dat menig ander daar niets van snapte. Aref ik mis onze "office" gesprekken nu al. Het was een stuk stiller op de kamer na je vertrek. Louise, je nuchterheid en directheid is ongekend en heeft me regelmatig aan het lachen gemaakt. Paul, je kon uit het niets ineens iets compleets onverwachts zeggen. Ik zal de aanblik van jou met blauwe poncho in de regen in Hamburg niet snel vergeten. Vasco, your never ending enthusiasm about science often made me smile when you came up with new crazy ideas. Thanks for all the help with the myo set ups as well. Wies, bedankt voor alle hulp met de myocyte metingen en je gekke verhalen. Dear Vaishali, you left the department already before me but I'm so happy we stayed in touch. Together with Maike we can spend the entire evening full of geeky and not so geeky conversations. And yes of

course a cocktail is appropriate during lunch on a Saturday or Sunday. Kim bedankt voor alle gezelligheid op het lab. Geniet nog even van je wereldreis! Ook wil ik graag alle andere huidige en voormalige leden van Jolanda's groep: Rosalie, Ahmet, Rahana en de rest bedanken voor alle mooie momenten en samenwerking.

To all the current and previous "other muscle people" in the department: Coen, Josine, Marloes, Michi, Martijn, Stefan, Rowan, Mark, Eva, Bianca, Denise, Larissa, Lucienne, Marit, Deli, Xu, Emmy, Pleuni, Silvia and Barbara thank you for the collaboration and the great time we shared. Stefan, ik vond het altijd gezellig als je even kwam buurten in het myo lab. Misschien moet je Maike even helpen met Palma nu ik weg ben, Adje doet het zo goed! Josine, bedankt voor het advies en de goede discussies over wetenschap.

Aimée, bedankt voor alle ondersteuning, zowel administratief als persoonlijk. Je bent een rots in de branding voor de afdeling.

To all my roomies over the years: Joana, Manon, Vasco, Michiel, Leo, Maike, Aref, Chris and Louise, thank you for all the nice moments in the office. We had lots of fun in MF B-138 and O2 12W23!

Anoek, het was altijd hilarisch met je. Tijdens lunch, op de borrels en natuurlijk met de bingo kaarten. Ik ga je missen, je was een gezellige buurvrouw in O2.

Lieve Chris, na de CVR master werden we meteen collega's en dat was super gezellig. Zeker toen je in O2 regelmatig bij ons op de kamer kwam zitten maar natuurlijk ook bij Mahler. Succes met je geneeskunde opleiding, ik vind het nog steeds enorm stoer dat je dat hebt door gezet. De etentjes moeten we erin houden!

Aan de microscopie helden: Sylvia, Nanne en Jeroen, bedankt voor alle hulp met immunohistochemie, TEM en microscopie. Het is een vak apart en ik heb veel aan jullie expertise gehad.

Ton, Rob en Pieter, bedankt voor alle hulp, ondersteuning en advies bij het geven en ontwikkelen van onderwijs.

Peter, Ger, Duncan en Andreas, bedankt voor alle hulp met elektronica, de myocyte- en ATPase opstellingen. Sommige aspecten van de set ups zullen altijd een raadsel voor mij blijven.

Floor, Romy, Lanette en Kyra, ik hoop dat jullie een leuke stage bij mij hebben gehad. Bedankt voor jullie inzet en het vertrouwen in mij als jullie begeleider. Ik wens jullie al het beste voor de toekomst.

Nina, Manon, Wies, Erik, Aref and Barbara, I was lucky enough to be in the TPO committee twice. Thank you for all the fun we had organizing TPO!

Of course I would like to thank all other people in the department, either now or in the past, for making my time as a PhD student as great as it was!

Er zijn ook veel mensen in mijn privé leven die ik graag wil bedanken voor alle steun de afgelopen jaren. Naast hard werken is het tijdens je PhD ook belangrijk om afleiding en gezelligheid te vinden bij vrienden en familie. Ik had, zeker niet in het laatste jaar van mijn promotie, veel tijd voor jullie maar jullie begrip en steun is voor mij ontzettend waardevol geweest de afgelopen jaren. I would also like to thank various people in my private life who have been a great support for me over the last years. I didn't always have as much time for you as I wanted, especially in the last year, but your support and understanding has been very valuable to me.

Lieve Simone en Evelien. Met jullie afspreken voelt als thuis komen. Niet alleen omdat ik dan weer even in het goede oude vertrouwde Leiden ben, maar ook omdat jullie mij door en door kennen. Aan een half woord hebben we genoeg. We maken altijd tijd voor elkaar en dat is iets wat ik enorm heb gewaardeerd en waar ik veel steun uit heb gehaald de afgelopen jaren. Bedankt voor alles meiden!

Dear Stefanie and Levi. Thank you so much for everything you have done for me. You welcomed me in Amsterdam even before I moved there. I spend so many nights sleeping under the FC Porto flag and even after I moved to Amsterdam it took years before you stopped calling it "Ilse's room" and turned it into Stefanie's home office. Not only in Amsterdam, but also in Portugal you made me feel at home. Dear Andreia, you have become so important to me over the last couple of years. I could always count on you to be in for a beer or two in the city and for good conversations and advice. Thank you as well for showing me Porto and Braga and the great time we spent together in Madrid, Barcelona and Malaga. Thank you all for all the support, advice, interests in how my PhD was going and all the fun times we shared. I'm very grateful to have the three of you in my life. Abraços e beijos!

Nienke, Stefanie en Kirsten, na de CVR master hebben we altijd contact gehouden. We

zijn allemaal onze eigen weg gegaan, de industrie, wetenschap en onderwijs, maar omdat we dezelfde master hebben gedaan konden we altijd overal over mee praten. Ons tripje naar Kirsten in Noorwegen zal ik nooit vergeten. Nienke, bedankt voor al je gekkigheid en mooie feestjes, nooit een saai moment met jou. Kirsten, bikkell, succes met je PhD in het koude Tromsø.

Lieve Milou, we hebben eventjes samen gewoond in Amstelveen en je bent inmiddels een goede vriendin geworden. Bedankt voor je eeuwige optimisme, nuchterheid, mooie verhalen, wijntjes en alle steun de afgelopen jaren. Als ik het even nodig had kon ik altijd op je rekenen om mij aan het lachen te maken.

Lieve Stef, Roos, Gina en Juliette. Als ik 286 nieuwe whatsapp berichtjes had wist ik al hoe laat het was: er zijn (niet altijd) belangrijke ontwikkelingen gaande! Hoewel we allemaal niet meer op de Vrijheidslaan wonen, en zelfs niemand meer in Leiden woont, ben ik toch altijd weer blij als ik VHL etentje in mijn agenda zie staan. Bedankt voor alle support en afleiding. Ik ben blij dat jullie in mijn leven zijn gebleven!

Mariska, Suzanne, Reinier en Remco, bedankt voor alle afleiding en mooie tijden op en rond de tennisbaan. Het was heerlijk om na werk te ontspannen met wedstrijden of gewoon vriendschappelijk een balletje slaan.

Bedankt ook aan al mijn andere vrienden die er voor mij zijn geweest: Jules, Luus, Tirtsa, Merel, Mathijs, Martijn en iedereen de afgelopen jaren voor gezellige afleiding heeft gezorgd, bedankt!

Lieve Heleen, mijn gekke zus, en Onno. Bedankt voor het openstellen van jullie huis en de mooie avonden waar ik mij graag opwierp als proefpersoon voor je nieuwe wijn ideeën. Onze verschillende werktijden zorgden ervoor dat we niet altijd even veel contact hadden maar ik weet dat je er altijd voor mij bent.

Lieve papa en mama, ik weet niet waar ik moet beginnen. Jullie onvoorwaardelijke liefde en vertrouwen in mij is van grote steun geweest. De regelmatige telefoongesprekken en jullie bezoeken in Amsterdam waren altijd fijn. Als ik niet naar jullie kwam in het oosten van het land, dan kwamen jullie wel naar mij in Amsterdam. Promoveren was voor jullie iets waar jullie eerst weinig van wisten maar jullie interesse om alle "ins and outs" te weten om zo betrokken te zijn bij mijn promotie is iets wat ik enorm heb gewaardeerd. Het is nu ten einde en ik weet dat jullie trots op mij zijn. Bedankt voor alles en ik houd van jullie!

Amsterdam Cardiovascular Sciences

