

Dankwoord

Na 4 jaar is het dan eindelijk zo ver, mijn proefschrift is af! Om niemand te vergeten wil ik allereerst iedereen bedanken die op welke manier dan ook een bijdrage heeft geleverd aan de totstandkoming van mijn boekje, en dan bedoel ik niet alleen collega's maar ook familieleden, vrienden, kennissen etc. Een aantal mensen wil ik in het bijzonder bedanken.

Elga, al vanaf de eerste keer dat we elkaar spraken had ik het gevoel dat we op één lijn zaten. Ik heb de afgelopen jaren van dichtbij mee gemaakt hoe zowel je gezin als onze BBB club steeds groter werd, en ik heb er bewondering voor hoe je dit toch allemaal in goede banen hebt geleid. Jouw motivatie en enthousiasme hebben altijd erg aanstekelijk gewerkt, met als resultaat dit mooie proefschrift! Ik waardeer het zeer dat ik altijd overal met je over kon praten en ik heb de afgelopen jaren enorm veel van je geleerd! Ik weet zeker dat we onze samenwerking in de toekomst zullen voortzetten. Mijn promotor **Christien**, ik wil je bedanken voor je kritische blik op al mijn manuscripten en de nuttige commentaren en discussies bij vele hoofdstukken van dit proefschrift. Ondanks je drukke agenda wist je toch altijd tijd vrij te maken. Leden van de **manuscriptcommissie**, bedankt voor het lezen en beoordelen van mijn proefschrift.

Onze BBB club is in de loop der jaren behoorlijk gegroeid, maar een van de drijvende krachten sinds het begin is **Susanne Suus**, enorm bedankt voor je eindeloze hulp bij alle adhesies, migraties, FACSen, ELISA's, kleuringen en zo kan ik nog wel een tijdje doorgaan. Jij bent niet alleen de steun en toeverlaat voor mij geweest, maar ook voor de anderen in onze groep. Bedankt voor je hulp bij al het EAE werk wat we hebben gedaan en zonder jouw hulp was dit proefschrift heel wat minder dik geworden! **Jack**, naast het wetenschappelijke heb ik van jou ook iets heel anders geleerd, namelijk het leren waarderen van koken en culinair eten. Inmiddels weet ik dat er meer lekkere gerechten zijn dan alleen aardappels en groente, al kan ik echt nog steeds niet met stokjes eten... Daarnaast ben jij enorm belangrijk voor de sfeer in onze groep, en we hebben behoorlijk wat lol gehad op congressen, feestjes en natuurlijk al onze visavonturen! (microRN)**Arie**, we zijn ongeveer tegelijk begonnen op hetzelfde project, en jij bent de drijvende kracht achter al het moleculaire werk in onze groep. Samen met **Bert** maak jij de mooiste fluorescerende cellen waarmee we allerlei fancy experimenten kunnen doen. Bedankt voor je nuchtere blik en commentaar op al mijn manuscripten! **Ruben**, je bent mijn eerste student geweest die ik bijna een jaar lang mocht begeleiden, maar we hadden al snel door dat je dat allemaal heel goed zelf kon regelen. Daarom ben je ook AIO bij ons geworden, en daarnaast ook een hele goede vriend, vandaar mijn keuze voor jou als paranimf. We hebben de afgelopen jaren zowel op als naast het werk al heel wat leuke feestjes, congressen en visavonturen meegemaakt en ik hoop dat er nog vele volgen! Succes met het laatste jaar van je promotie, er komt in ieder geval nog een mooi manuscript van ons samen aan! **Mark**, begonnen als scriptie student bij mij en Elga, en ondertussen ook AIO in onze groep. Ondanks dat je er nog niet zo lang bent, ben je absoluut een aanwinst voor de BBB groep. Onze samenwerking heeft

tot een prachtig hoofdstuk in dit boekje geleid, ook al koste het heel wat bloed, zweet en tranen om alle PCRs te doen op die moeilijke astrocyten... Veel succes nog de komende jaren! De andere mensen van de BBB club, **Bert, Joost** en **Kim** en de Utrechters **Geralda** en **Lisette**, bedankt voor al het kloneringswerk, PCRs en celkweken en bedankt voor de gezellige uitjes en werkbijeenkomsten. Alle oud-BBBers, **Gerty, Raoul** en **Sipke**, bedankt voor jullie wetenschappelijke bijdrage aan dit boekje en veel succes met jullie verdere carrières. Ook de andere mensen van de blauwe groep, waaronder **Ed, Priscilla, Elly, Judith, Anton, Anja, Ruud, Tineke** en **Thomas** hebben een bijdrage aan dit boekje geleverd door de vele discussies tijdens werkbijeenkomsten en hulp bij praktische zaken, bedankt allemaal! Het proefdierwerk is niet mijn favoriete bezigheid, maar toch noodzakelijk om de resultaten in een relevanter daglicht te plaatsen. Ik wil daarom alle mensen van het UPC bedanken voor hun hulp en assistentie bij de verschillende EAE's, en **Priscilla, Eelco, Suus, Joost** en de andere mensen van onze BBB club in het bijzonder voor hun hulp bij de inducties en het scoren in de weekeinden.

Naast onze BBB groep bevat de afdeling nog veel meer groepen en dus ook veel meer mensen die hun steentje hebben bijgedragen aan dit proefschrift. Ik wil iedereen van het **MCBI** bedanken voor hun kritische commentaren bij de werkbijeenkomsten, alle plezier op het lab en de leuke afdelingsuitjes. Iemand die niet in onze groep zit maar toch jarenlang mijn kamergenootje is geweest is **Jasper**, tevens mijn paranimf. Vanaf het begin konden we het al goed met elkaar vinden, wat inmiddels heeft geleid tot een mooie vriendschap. Bedankt voor al je wetenschappelijke (FACS) input op ons gezamenlijke manuscript en bedankt voor de superleuke tijd die we de afgelopen jaren hebben gehad! Ik ben erg blij dat je mijn paranimf wilt zijn en ik weet zeker dat we elkaar in de toekomst zullen blijven zien en ook samen met **Ruben** en **Jack** onze visavonturen en vele feestjes voortzetten! Succes met je laatste AIO jaar! Ook hebben **Ronald, Theo** en **Joke** een belangrijke rol gespeeld bij de totstandkoming van hoofdstuk 5. Bedankt voor al jullie wetenschappelijke en praktische input en daarnaast wil ik Ronald en Theo veel succes wensen op het AMC! Alle overige AIO's en natuurlijk mijn kamergenootjes **Rosalie, Ida, Nuray** en **Lydia**, bedankt voor de gezellige tijd en veel succes met het afronden van jullie proefschriften in de komende jaren! Bovendien zijn er een aantal mensen onmisbaar voor de goede sfeer op het lab en tijdens de vele uitjes en borrels, waaronder de vrouwelijke gangmakers: **Tanja, Mascha, Gera, Manja** en nog vele anderen, door jullie allemaal zijn de jaren echt omgevlogen! Bedankt voor alle leuke momenten en de gezelligheid!

Tijdens mijn AIO periode heb ik met verschillende mensen buiten onze afdelings samengewerkt om gebruik te maken van hun expertise. Te beginnen bij de afdeling pathologie. Ik wil **Paul** bedanken voor al het MS materiaal, **George** en **Rik** voor alle antilichamen en **Ruud** voor

de functionele assays. **Eric**, onze goede samenwerking bij Solvay Pharmaceuticals heeft heel wat western blotting data opgeleverd en uiteindelijk ook een mooi hoofdstuk in dit proefschrift. Bedankt voor je hulp en kritische commentaren. Hierbij wil ik ook **Lindsay** betrekken, zij zorgde ervoor dat Western Blotting eigenlijk heel erg makkelijk is! **Liesbeth** en **Dirk-Jan**, enorm bedankt voor jullie HPLC hulp, ook dit heeft geleid tot een mooie publicatie! De mensen uit Groningen: **Philip, Aren, Jurgen** en **Janine**, bedankt voor al jullie hulp bij de PET studie waar veelbelovende resultaten uitgekomen zijn. Komend jaar gaan we deze studie uitbreiden en ik zie er nu al naar uit om weer bij jullie in het nuchtere Groningen te mogen werken! Wat een rust daar vergeleken met de Randstad...;-) **David**, thank you for all the lively discussions during various conferences, we will hopefully continue our collaboration in the future!

Naast het drukke AIO-bestaan is het erg belangrijk om genoeg afleiding en ontspanning te hebben. **Lisette, Maaïke dl, Jorien, Tamara** en m'n nichtje **Fleur**, ik heb altijd enorm genoten als ik weer met jullie op stap ging in Alkmaar en omstreken (Gijs met zijn harem...;-). Ook wil ik onze lieve vrienden **Maarten** en **Marjolein, Jeroen** en **Maryse, Ralph** en **Marlous** bedanken dat jullie er altijd voor ons zijn. Ook al begrepen jullie lang niet altijd wat ik nou precies voor werk deed, jullie zijn altijd geïnteresseerd en enthousiast. Ik ben enorm blij met zulke vrienden als jullie! Daarnaast wil ik mijn Stompetorensse vriendjes **Robert, Martijn** en **Thijs** bedanken. Ondanks dat we elkaar niet al te vaak meer zien is het altijd superleuk als we weer bij elkaar zijn. Tijdens mijn studie heb ik veel lol gehad met **Ray** (Chiel), **Robert** (Chiel) en **Jeroen** (Chiel), en ik ben blij dat we elkaar nog regelmatig spreken en zo nu en dan een wedstrijd van Ajax meepakken!

Ten slotte wil ik mijn (schoon)familieleden bedanken voor hun belangstelling voor mijn promotieonderzoek. Mijn schoonouders waar ik al meer dan 10 jaar over de vloer kom: **Harry** en **Joke** en mijn tweede zusje **Linda** (en **Luke**) en broertje **Freek**, jullie hebben zowel mijn studie jaren als mijn promotie van dichtbij meegemaakt en ik heb me altijd als kind aan huis bij jullie gevoeld. Mijn broer **Stijn** wil ik enorm bedanken voor zijn hulp bij het lay-outen van dit boekje, het is prachtig geworden! Daarbij wil ik natuurlijk ook **Judith** en mijn lieve nichtje **Julia** betrekken. Mijn zus **Maartje, Michael** en mijn lieve neefje **Bram**, ook jullie hebben mij altijd enorm gesteund en belangstelling getoond voor al dat abracadabra werk van mij! Lieve paps en mams, **Gerard** en **Geeske**, bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde tijdens mijn hele leven. Ik ben enorm trots om zulke ouders als jullie te hebben!

Lieve **Maaïke**, jij weet niet half hoe belangrijk je bent geweest tijdens mijn studie en promotie jaren, want het is niet makkelijk om samen te leven met een gestresste AIO met al die deadlines... We hebben de afgelopen jaren veel meegemaakt, en onze band is daardoor alleen maar sterker geworden! Bedankt dat je er altijd voor me bent en weet dat ik enorm veel van je hou! Je bent mijn alles.

Gijs

Curriculum Vitae

Gijs Kooij werd op 1 maart 1981 geboren te Alkmaar. In 1999 behaalde hij het gymnasium diploma aan de openbare scholengemeenschap Willem Blaeu te Alkmaar. In datzelfde jaar begon hij met zijn bachelor Biomedische Wetenschappen aan de Vrije Universiteit Amsterdam. Tijdens deze bachelor verrichte hij, onder supervisie van dr. H.E. de Vries en drs. C.M.P. Vos onderzoek naar de rol van matrix metalloproteinases tijdens de migratie van leukocyten over de bloed-hersenbarrière op de afdeling pathologie van het Vrije Universiteit medisch centrum te Amsterdam. In 2002 begon hij met de master neurowetenschappen, ook aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Tijdens deze master deed hij onderzoek naar de rol van CD81 op monocyten in relatie tot de ziekte multiple sclerose. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij TNO Prevention and Health te Leiden en was onder supervisie van dr. S. Dijkstra en dr. J.M. van Noort. Zijn afrondende stage verrichte hij op de afdeling functionele genomanalyse van de Vrije Universiteit te Amsterdam waar hij onder supervisie van dr. S. Groffen en prof. dr M. Verhage onderzoek deed naar de rol van Tomosyne tijdens het fuseren van vesicles in neuronen. Na het behalen van zijn master titel neurowetenschappen begon hij in 2005 aan zijn promotieonderzoek getiteld: 'Blood-brain barrier alterations in multiple sclerosis'. Het promotieonderzoek werd uitgevoerd op de afdeling moleculaire celbiologie en immunologie van het Vrije Universiteit medisch centrum te Amsterdam, onder leiding van promotor prof. dr. C.D. Dijkstra en copromotor dr. H.E. de Vries. De resultaten van het promotieonderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Sinds 1 mei 2009 is hij werkzaam als post-doc op afdeling moleculaire celbiologie en immunologie van het Vrije Universiteit medisch centrum te Amsterdam. Dit project wordt gefinancierd door een 1-jarig project van de stichting MS research.



List of publications

Kooij G, Mizze M, van Horsssen J, Reijerkerk A, Drexhage J, van der Pol SMA, van het Hof AJ, Scheffer G, Scheper R, Dijkstra CD, van der Valk P, de Vries HE. ABC transporters are involved in multiple sclerosis pathology. *Submitted*

Kooij G, Backer RA, Koning JJ, Reijerkerk A, van Horsssen J, van der Pol SMA, Drexhage J, Schinkel A, Dijkstra CD, den Haan JMM, Geijtenbeek TBH, de Vries HE. P-glycoprotein acts as an immunomodulator during neuroinflammation. *Submitted*

Reijerkerk A, **Kooij G**, van der Pol SMA, Leyen T, Vivien D, de Vries HE. The NR1 subunit of NMDA receptor regulates monocyte transmigration through the brain endothelial cell barrier. *Submitted*

van Strien ME, de Vries HE, Bol JG, Breve JJ, Binnekade R, van der Pol SMA, **Kooij G**, van Buul JD, Karpuz M, Steinman L, Wilhelmus MM, Drukarch B and Van Dam AM. Local tissue Transglutaminase activity directs experimental Multiple Sclerosis pathology. *Submitted*

Kooij G, van Horsssen J, de Lange ECM, Reijerkerk A, van der Pol SMA, van het Hof AJ, Drexhage J, Scheffer G, Oerlemans R, Scheper R, van der Valk P, Dijkstra CD, de Vries HE. T lymphocytes impair P-glycoprotein function during neuroinflammation. *Submitted*

van der Steen L, Tuk CW, Bakema JE, **Kooij G**, Reijerkerk A, Vidarsson G, Bouma G, Kraal G, de Vries HE, Beelen RH, van Egmond M. Immunoglobulin A: Fc α RI Interactions Induce Neutrophil Migration Through Release of Leukotriene B₄. *Gastroenterology*. 2009

Reijerkerk A, **Kooij G**, van der Pol SM, Leyen T, van Het Hof B, Couraud PO, Vivien D, Dijkstra CD, de Vries HE. Tissue-type plasminogen activator is a regulator of monocyte diapedesis through the brain endothelial barrier. *J Immunol*. 2008; 181(5): 3567-3574

Dijkstra S, **Kooij G**, Verbeek R, van der Pol SMA, Amor S, Geisert EE Jr, Dijkstra CD, van Noort JM, Vries HE. Targeting the tetraspanin CD81 blocks monocyte transmigration and ameliorates EAE. *Neurobiol Dis*. 2008; 31(3): 413-421

Kooij G, Schreibelt G, Reijerkerk A, van Doorn R, Gringhuis SI, van der Pol SMA, Weksler BB, Romero IA, Couraud PO, Piontek J, Blasig IE, Dijkstra CD, Ronken E, de Vries HE. Reactive oxygen species alter brain endothelial tight junction dynamics via RhoA, PI3 kinase, and PKB signaling. *FASEB J*. 2007; 21(13): 3666-3676

Reijerkerk A, **Kooij G**, van der Pol SM, Khazen S, Dijkstra CD, de Vries HE. Diapedesis of monocytes is associated with MMP-mediated occludin disappearance in brain endothelial cells. *FASEB J.* 2006; 20(14): 2550-2552

Kooij G, van Horssen J, de Vries HE. Tight junctions of the blood-brain barrier. Chapter in: *The Blood-Brain Barrier and its Microenvironment*. Editors: HE de Vries and A Prat. Published by Taylor and Francis 2005

