

University of Groningen

Hibernating mitochondria, the cool key to cellular protection and transplant optimization

Hendriks, Koen

DOI:
[10.33612/diss.160451743](https://doi.org/10.33612/diss.160451743)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hendriks, K. (2021). *Hibernating mitochondria, the cool key to cellular protection and transplant optimization: Mitochondrial aspects of hibernators and non-hibernators in hypothermia*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.160451743>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Appendices

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

List of contributing authors

About the author

Dankwoord / Acknowledgements

List of publications

10

NEDERLANDSE SAMENVATTING VOOR NIET-INGEWIJDEN (DUTCH SUMMARY)

Inleiding

In de komende pagina's wordt dit proefschrift in het Nederlands samengevat. Lastige termen zijn waar mogelijk tussen haakjes uitgelegd.

Een proefschrift is het resultaat van een wetenschappelijk onderzoekstraject. In een dergelijk meerjarig traject wordt wetenschap bedreven over een samenhangend onderwerp, wat uiteindelijk resulteert in een aantal artikelen. Deze artikelen worden door internationale wetenschappers uit het vakgebied gecontroleerd en na goedkeuring (en mogelijk na aanvullende experimenten) gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift, zodat iedere geïnteresseerde het betreffende onderzoek kan lezen.

Dit proefschrift is gebaseerd op een zogenaamd MD/PhD-traject. Hierbij wordt de masterfase van de geneeskundestudie gecombineerd met een promotietraject. Als afsluiting van een promotietraject wordt het werk samengevat in een proefschrift (dit boek) en uiteindelijk verdedigd tegenover de corona (een groep wetenschappers). Na goedkeuring van zowel het proefschrift als de verdediging krijgt de kandidaat vervolgens de academisch titel doctor (PhD, gepromoveerd).

Achtergrond van dit proefschrift

Wanneer de organen van patiënten onvoldoende werken, noemen we dit orgaanfalen. Als er geen andere behandelopties meer zijn, kan het vervangen van het orgaan door middel van transplantatie het laatste redmiddel zijn. Bij een transplantatie wordt een orgaan zorgvuldig uit het lichaam van de overledene gehaald en bij de patiënt ingebracht. In dit proces moeten de organen zonder zuurstof, bloeddorstrooming en energie een tijd buiten het lichaam overleven. Dit geeft schade aan de organen. Omdat alleen de allerbeste organen worden gebruikt voor transplantatie, kunnen de organen de schade verwerken en meestal zonder problemen worden getransplanteerd. Maar doordat transplantaties vaker nodig zijn dan dat er organen beschikbaar zijn, is er een tekort aan deze 'allerbeste' organen. Het aanbod kan worden aangevuld door ook sub-optimale organen te gebruiken voor transplantatie, al bestaat daarbij een verhoogde kans op het niet voldoende functioneren van het orgaan na transplantatie. Wanneer organen beter beschermd kunnen worden tegen de gevaren van een transplantatie, hopen we dat ook organen van mindere kwaliteit veilig kunnen worden gebruikt voor transplantatie. Uiteindelijk moet dat helpen om het orgaantekort te verkleinen.

Vanaf de eerste orgaantransplantatie (in 1966 is de eerste nier getransplanteerd in Nederland) worden nieren in de tijd tussen uitname en transplantatie gekoeld met ijs. Het idee daarachter is dat ijs het metabolisme (alle activiteiten van de

cellen, de bouwstenen van het lichaam) vermindert, waardoor er minder zuurstof en energie nodig is. Ondanks dat kou goed helpt om de cel- en orgaanschade te verminderen, vergeleken met ongekoeld bewaarde nieren, is deze manier van bescherming nog niet optimaal. In dit proefschrift onderzoeken we daarom een nieuwe techniek van orgaanpreservatie (het beschermen van een orgaan buiten het lichaam): winterslaap.

Winterslaap

Sommige dieren, zoals bijvoorbeeld de hamster, laten in de natuur een bijzonder fenomeen zien: ze verlagen hun metabolisme om energie te besparen tijdens de voedselschaarste in de winter. Dit doen winterslapers onder andere door hun lichaamstemperatuur drastisch te verlagen van 37°C naar ongeveer 4°C. Daarbij halen winterslapers, vergeleken met tijdens wakkere periodes, ook bijna geen adem en klopt het hart veel trager. Hamsters gaan gedurende de winter herhaaldelijk korte periodes in winterslaap; enkele dagen koud afgewisseld met een dag warm. De winterslapende organen maken hierbij herhaaldelijk een situatie mee die deels vergelijkbaar is met een transplantatie: keer op keer periodes van zuurstofarm bloed en een lage temperatuur, afgewisseld met normale lichaamsactiviteit. Het grote verschil met humane orgaantransplantatie is dat er bij de organen van een hamster geen schade ontstaat. Dit proefschrift stelt de vraag hoe dit kan, met uiteindelijk het doel om een winterslaap-achtige situatie te creëren voor organen tijdens een transplantatieprocedure.

Mitochondriën

Omdat deze vraag te groot en te ingewikkeld is, wordt er in dit proefschrift naar een onderdeel van dit hele proces gekeken: de mitochondriën. Mitochondriën zijn de 'energiefabrieken' binnen de cellen, waarvan elke cel er vele heeft. Verschillende cellen vormen uiteindelijk samen de organen. Mitochondriën verbruiken voedsel (zoals suiker) en verbranden dit met behulp van zuurstof. Hierbij komt energie vrij die cellen kunnen gebruiken om bijvoorbeeld te groeien, maar ook om belangrijke werkzaamheden van de cellen uit te voeren. De energie die mitochondriën produceren wordt tijdelijk opgeslagen in een stof genaamd ATP (adenosinetrifosfaat). Naast het produceren van ATP, regelen de mitochondriën verschillende andere processen in een cel, zoals gereguleerde celdood (apoptose) en de samenstelling van verschillende belangrijke stoffen in cellen (zoals elektrolyten en metabolieten).

Bij de productie van ATP komt CO₂ vrij, dat het lichaam uiteindelijk via de longen verlaat. Maar ook verschillende schadelijke stoffen, samengevat onder de term ROS. ROS (reactive oxygen species, reactieve zuurstofmoleculen) botsen tegen moleculen om zich heen aan, waardoor deze omliggende moleculen kapot kunnen

gaan. Dit kan bijvoorbeeld een onderdeel van het mitochondrion zelf zijn, maar ROS kunnen ook het nucleaire DNA (het bouwplan voor een cel) of bijvoorbeeld belangrijke enzymen beschadigen.

Gezonde mitochondriën produceren voldoende ATP zonder een overschot aan ROS. In de kou of bij gebrek aan de juiste stoffen kan deze balans omslaan, waardoor er een tekort aan ATP en een overschot aan het gevaarlijke ROS ontstaat. In dit proefschrift proberen we onder andere te kijken wat de verschillen zijn in de ATP- en ROS-productie tussen cellen van een winterslaper en een niet-winterslaper en of we deze processen kunnen reguleren.

Cellen van een winterslaper zijn beter beschermd tegen de kou dan cellen van niet-winterslapers

In *hoofdstuk 2* is gekeken hoeveel zuurstof een nier, een cel en losse mitochondriën van niet-winterslapers gebruiken bij temperaturen variërend tussen 7 en 37°C. Daarbij zagen we dat het gebruik van zuurstof, en daarmee de productie van ATP, snel vermindert wanneer de temperatuur daalt. De productie van ROS bleef echter relatief hoog. Dat laat zien dat bij een lagere temperatuur de ATP-productie harder wordt geremd dan de vorming van ROS. Dit laat zien dat er inderdaad winst te behalen is op de huidige manier van orgaanpreservatie. In *hoofdstuk 3 en 4* hebben we cellen van winterslapers en niet-winterslapers met elkaar vergeleken. Wanneer we de cellen koelden tot 4°C bleek dat niet-winterslapercellen doodgingen, mede door een gebrek aan ATP en een overschot aan ROS-schade. Deze effecten zijn vergelijkbaar met schade na zuurstoftekort. Daarom zien we koelen als een speciale vorm van zuurstoftekort. In *hoofdstuk 5* hebben we deze schade verder onderzocht. Hierbij zagen we dat ROS breuken in het DNA veroorzaakt, ook in varkensnieren die op ijs waren gekoeld. Cellen van een winterslaper bleven wel in leven bij lage temperaturen, zagen we in *hoofdstuk 3 en 4*. Daarbij bleken mitochondriën van winterslapers in de kou weliswaar ook behoorlijk minder zuurstof te gebruiken, maar nog voldoende ATP te produceren zonder een overschot aan ROS. Doordat er voldoende energie beschikbaar was bleken de winterslapers zich ook beter te kunnen beschermen tegen ROS.

Het nabootsen van winterslaap met H₂S in hele nieren

Een manier waarop een winterslaap-achtige situatie kan worden nagebootst, is door middel van het naar rotte eieren stinkende gas waterstofsulfide (H₂S). In *hoofdstuk 6* hebben we gekeken welke eigenschappen H₂S heeft en wat het effect hiervan is op mitochondriën. In *hoofdstuk 7* gingen we nog een stapje verder. Door H₂S in een speciale opstelling toe te dienen aan een warme varkensnier, die ongeveer net zo groot is als een menselijke nier, konden we de activiteit van mitochondriën remmen, vergelijkbaar met het effect van koelen op ijs. Maar in tegenstelling tot bij kou, zonder een tekort aan ATP of een overschot aan ROS. Tijdens deze

proeven behandelden we de nieren net zoals tijdens een transplantatiesetting. Met hypometabolisme (een verminderd metabolisme) door middel van H₂S zou op termijn een veiliger alternatief geboden kunnen worden aan het koelen met ijs. Voor deze experimenten zijn varkensnieren van slachtvarkens gebruikt, zodat er geen onnodige dierproeven zijn gedaan.

Effecten van temperatuur tijdens een grote operatie

Om ook in het menselijk lichaam te kijken naar effecten van temperatuur, onderzochten we in *hoofdstuk 8* patiënten die een operatie hadden ondergaan aan het hart; een CABG procedure (coronary artery bypass graft: een omleiding van een bloedvat aan het hart). Tijdens deze operaties wordt het hart tijdelijk stilgelegd met ijswater. Hierbij wordt de functie van het hart (en de longen) tijdelijk overgenomen door de hart-longmachine. Tijdens deze operaties wordt het lichaam vaak iets gekoeld. Het is echter nog onbekend wat de perfecte temperatuur is van de hart-longmachine. Daarom bekeken we de overleving na een dergelijke operatie en onderzochten we of deze afhankelijk was van de ingestelde temperatuur van de hart-longmachine. Dit bleek het geval, sterk koelen leidde tot een verhoogde sterfte na de operatie. Matige koeling, zorgend voor een lichaamstemperatuur van 32°C, bleek geassocieerd met de hoogste overleving.

Conclusie

In dit proefschrift hebben we laten zien dat de mitochondriën van winterslapers beter overleven in situaties zonder zuurstof of een lage temperatuur dan niet-winterslapercellen. Dit komt doordat de mitochondriën van winterslapers voldoende ATP blijven maken zonder een overschot aan ROS te genereren. Hierachter zit waarschijnlijk geen verschil in de bouw of functie van de mitochondriën zelf, maar een verschil in aansturing van cellulaire en mitochondriële processen. Doordat enzymen niet meer afdoende werken in gekoelde cellen, raken celprocessen uit balans, hetgeen de cel zal proberen te herstellen. Dit corrigeren kost echter veel energie. Uiteindelijk zorgt dit ervoor dat cellen de kou in gaan met een ATP-tekort. Door dit energietekort kan de cel zich onvoldoende beschermen tegen de ROS-productie, welke door de kou weliswaar is verminderd, maar wel degelijk bestaat. Dit geeft schade aan omliggende moleculen en zorgt uiteindelijk voor een specifieke ROS-afhankelijke celdood: ferroptose.

Dit proefschrift suggereert dat winterslapers gereguleerd de kou in gaan. Stel dat voor de start van winterslaap eerst alle energieverbruikende processen worden geremd. Hierdoor, en niet door geforceerde kou zoals bij orgaantransplantatie, zal de lichaamstemperatuur geleidelijk dalen. Pas als laatste stap daalt ook de mitochondriële energieproductie. Doordat de vraag harder daalt dan het aanbod, ontstaat er geen ATP-tekort. Hierdoor kunnen alle belangrijke processen plaats blijven vinden. Als gevolg zijn hamstercellen voldoende beschermd

tegen ROS in de kou, zelfs wanneer we extra ROS toedienden aan koude hamstercellen. Het induceren van een volledige winterslaap in een orgaan blijkt in praktijk nog te lastig, hiervoor moeten eerst nog vele vragen worden beantwoord. Wel hebben we laten zien een winterslaap-achtige staat te kunnen induceren in een los orgaan met een grootte vergelijkbaar tot de mens.

Toekomst

Voor de toekomst zijn er nog vele belangrijke puzzelstukken op te lossen. Een voorbeeld van een interessant experiment zou het transplanteren van mitochondriën zijn; een hamster mitochondrion in een cel van een rat bijvoorbeeld. Vervolgens kan goed worden bekeken welke processen er precies optreden in de kou. Daarnaast zijn nieuwe, en vooral langere, experimenten met het toedienen van H₂S in nieren interessant. Uiteindelijk zou dit kunnen leiden tot een nieuwe manier van orgaanpreservatie. Dit heeft naast een betere bescherming van het orgaan ook extra gemak voor het operatieteam tot gevolg. Een snellere toediening (H₂S kan met een spuitje, voor ijs moet het orgaan eerst chirurgisch zijn verwijderd) geeft meer rust op de operatiekamer.

LIST OF CONTRIBUTING AUTHORS

A. Fred de Geus

Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Anne H. Epema

Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Albert Gerding

Department of Laboratory Medicine, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Annemieke M. Coester

Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Barbara Bakker

Department of Systems Medicine of Metabolism and Signalling, Laboratory of Pediatrics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Christian P. Joschko

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Eleonora Lupi

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Femke Hoogstra-Berends

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Hanno Maassen

Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Harry van Goor

Department of Pathology and Medical Biology, Pathology Section, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Hubert E. Mungroop

Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Henri G.D. Leuvenink

Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Hjalmar R. Bouma

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Isabel M.A. Brüggewirth

Section of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Janette Heegsma

Departments of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Jan-Luuk Hillebrands

Department of Pathology and Medical Biology, Pathology Section, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

José N. Castela Forte

Bernoulli Institute for Mathematics, Computer Science and Artificial Intelligence, University of Groningen, The Netherlands

Klaas-Nico Faber

Departments of Gastroenterology and Hepatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Leo E. Deelman

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Marco Wiering

Bernoulli Institute for Mathematics, Computer Science and Artificial Intelligence, University of Groningen, The Netherlands

Massimo A. Mariani

Department of Cardiothoracic Surgery, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Maarten C. Hardenberg

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Marziyeh Tolouee

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Maarten W. Nijsten

Department of Anaesthesiology, University Medical Center Groningen, Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Peter R. van Dijk

Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Robert H. Henning

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Robert J. Porte

Section of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Sijbrand H. Hofker

Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands

Steven Bergink

Department of Biomedical Sciences of Cells & Systems, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands.

Thomas W.L. Scheeren

Department of Anesthesiology, University Medical Center Groningen, Groningen,
University of Groningen, The Netherlands

Wendelinde F. Kok

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center
Groningen, University of Groningen, The Netherlands

ABOUT THE AUTHOR

I was born on the 4th of September 1994 in Uithuizermeeden, Groningen, the same place where I grew up. After completing my secondary education in Warffum, at 13 km cycling distance from Uithuizermeeden, I started my study medicine at the University of Groningen in 2012. During my bachelor, I joined the Medical Faculty Association Panacea and participated in the Junior Scientific Masterclass (JSM) program. The JSM program taught me the basics of research and I made my first steps in fundamental research. Starting in the group of Prof. Hoekstra, later in the group of Prof. Henning. During these projects, I became fascinated by fundamental research and the special cellular mechanisms that hibernators show. In the meantime I have been active as a so called 'transplant technician,' assisting transplant surgeons with the hypothermic perfusion machines for the COPE trial. Getting to know both the world of organ transplantation and the world of hibernation, sparked my interest and the idea of combining the two arose. I realized that I wanted to combine medicine with research.

In 2015 I obtained the bachelor's degree in medicine along with the completion of the JSM research program. I continued my study medicine with the scientific clerkship based on my ideas about hibernation and organ transplantation at the lab of prof. Henning in the Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology and started a collaboration with the lab of prof. Leuvenink of Experimental Surgery. Eventually I got accepted for the MD/PhD-program. In the years that followed, I alternated the master program of medicine with PhD research, supplemented with musical activities in several bands (including the famous party band The Flu Fighters), my work as a developer at the eHealth company Inforium and teaching as a student-tutor.

During my research, I set up collaborations with the Department of Pathology (Prof. van Goor), Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy (Prof. Ollinga), Department of Systems Medicine of Metabolism and Signalling (Prof. Bakker) and the Department of Anaesthesiology (Dr. Epema). For my clinical rotations I have been in the UMCG – Groningen, Refaja – Stadskanaal, Nij Smellinghe – Drachten and MCL – Leeuwarden. I completed the last six months of the master of medicine (semi-arts) at Anesthesiology combined with Intensive Care Medicine at the UMCG. In December 2020 I obtained my degree as medical doctor and started working as ANIOS at the intensive care at the UMCG. In the meantime I finished my PhD, resulting in this thesis.

DANKWOORD / ACKNOWLEDGEMENTS

En dan het laatste hoofdstuk, het dankwoord. Al gaat een thesis natuurlijk om het onderzoek dat je hebt gedaan, om dat wat je hebt gevonden, beschreven en bedacht. Of misschien nog wel meer om datgene wat allemaal niet gelukt is, alles wat fout is gegaan, alles wat na veel pijn en moeite, al dan niet met bloed, zweet en tranen, in de prullenbak is geëindigd. Toch weten we het allemaal, het echt meest gelezen aan een thesis zijn de laatste stellingen en het dankwoord. En clichés. Om daarmee af te trappen: alle clichés over een PhD-traject blijken écht waar. Het is inderdaad een fantastische en gezellige tijd die voorbij vliegt, waarin het bijna normaal wordt dat je op bizarre tijden het lab op loopt, je overal mitochondriën in ziet, emoties alle kanten op kunnen vliegen (het vinden van een bevestiging of een ontkrachting van je hypothese is niet goed voor je hart) en je ontzettend veel leuke mensen tegenkomt. Hoewel je je af en toe afvraagt waar je aan begonnen bent, had ik het voor geen goud willen missen. En toegegeven, een goed boek maak je niet alleen. Daar hebben heel wat mensen aan bijgedragen. Het dankwoord, daar gaan we:

Allereerst mijn promotoren, professor **Rob Henning**, professor **Henri Leuvenink** en professor **Harry van Goor**. Drie promotoren, niet handig voor het even snel plannen van een overleg met z'n allen. Heel handig voor verschillende meningen, verschillende labs en verschillende achtergronden. Rob, bij jou stapte ik binnen als bachelorstudent die graag eens de wondere wereld van het lab wilde ontdekken. Jouw kritische vragen (wanneer er wordt gefriemeld met de bril weet je dat er een komt), jouw onuitputtelijke enthousiasme en jouw onuitputtelijke werktijden ('s avonds laat reactie op je mail, zondagmiddag op het lab) werken besmettelijk. Henri, wetenschap puur voor de wetenschap is bijzonder interessant, maar van jou kwam altijd de vraag: "Maar wat moet de dokter hier nu mee?" Daarbij heb je een bijzonder talent voor het samenbrengen van mensen, jij leerde mij de kracht van samen onderzoek doen. Harry, telkens als je bij jou de kamer binnenkomt, trekt iets nieuws de aandacht. Een speciale fiets, een tomatenplant die je probeert te redden of een foto met een verhaal. Jij ziet meteen de mens achter de onderzoeker en leerde mij te sturen naar daar waar ik over een tijdje wil zijn.

Mijn mede AIOSsen van de KFF, **Marloes Oosterhof**, **Dalibor Nakladal**, **Lauren de Wit**, **Bastiaan Star**, **Kaylie van der Slikke**, **Pieter Vogelaar**, **Marie Trefna** en **Valeria Cogut**. Dat onderzoek en labwerk vooral hartstikke leuk en gezellig is, heb ik aan jullie te danken. Eindeloos kletsen op het lab, standaard onze VrijMiBo's (inclusief bijbehorende Board of the VrijMiBo Committee), droogijs-airhockey, MaMoKo's (maandagmorgenkoffie), de vele lab-style-BBQ's en borrels, klussen (van CV-ketel installeren, behangen tot het maken van een muurschildering) en natuurlijk

onze vissen. Wat begon met een klein kommetje, is al snel geëscaleerd naar een flink aquarium met een ruim aanbod aan vissen (de centrale plek voor al het belangrijke wat gebeurde binnen de afdeling) en natuurlijk onze eigen 3D-printed aquariumgadgets. Dank **Leo**, **Stofzuiger**, **Baby1**, **Baby2**, **Baby3**, **Baby4**, **Baby5**, **Rob**, **Henkie**, **Kor**, **Korrie**, **Door**, **Dora**, **De Daltons** en **Bonus**, jullie zijn topvissen.

Marry Duin en **Femke Hoogstra-Berends**, de technicians van wie ik ontzettend veel handige lab-kneepjes van het vak heb geleerd. Jullie hebben mij weten om te toveren van geneeskundestudent naar volwaardig laborant. Daarnaast enorme dank voor alle wijsheden buiten het labwerk om; van tips voor het kerstdiner, het beste lunchbankje (de brandweerbank) tot relatietips, jullie hebben overal verstand van. Marry, we missen je bij de KFF!

Dank ook voor de andere collega's van de KFF, **Ardy**, **Alexandra** en **Marja** voor alle ondersteuning bij de te regelen zaken, **Leo** voor de slimme opmerkingen en speciaal gebouwde gadgets (programmeerbare-gecoelde-microscoop-proof-culture-wells, geen probleem voor Leo) en **Hendrik**, **Maaike** en **Azuwerus**, dank voor al die keren op het lab.

Mijn vrienden van de chirurgie. **Annemieke Coester**, H₂S gaat ooit een succes worden, aan onze brainstormsessies op de meest gezellige plekjes van Groningen heeft het in elk geval niet gelegen. **Hanno Maassen**, jij wordt ongetwijfeld de meest sportieve chirurg-onderzoeker die ons land kent. Wat hebben wij veel vroege ochtenden, late avonden en weekenden doorgewerkt en wat heb ik genoten van onze vrijdagmiddag-experimenten (daar waar échte ontdekkingen worden gedaan) en congressen. **Isabel Brüggewirth**, al delen we de liefde voor mitochondriën, de lever-versus-nier-strijd zal altijd blijven voortduren denk ik. **Leonie Venema**, **Merel Pool**, **Tina Jager** en **Tobias Huijink**, dank voor de fijne en gezellige samenwerking, ik hoop jullie allemaal nog vaak tegen te komen op het lab of als dokters onder elkaar. **Petra Ottens** en **Jacco Zwaagstra**, ondanks onze bijzondere H₂S-experimenten bleven we welkom op jullie lab, dank.

De 'oude garde' van de KFF, **Hjalmar Bouma**, volgens mij is er geen KFF meer te bedenken zonder jouw aanwezigheid, **Edwin de Vrij**, **Maarten Hardenberg** en **Linde Kok**, ik heb bij ieder van jullie als student een onderzoeksproject gedaan. Dank voor de ervaringen en tips die ik heb mogen ontvangen van jullie. Mede met die basis werden we niet veel later collega's.

Siert Bruins en **Hans Naus**, met jullie als techneuten mochten we knutselen met een H₂S-sensor. Dank voor dit avontuur.

Klaas Sjollema, dank voor alle hulp in de wondere wereld van de microscopie. Samen hebben we een mooie puzzel aan experimenten waargemaakt, met

vooral de Solamere in de hoofdrol. Zelfs mijn watergekoelde installatie liet je niet tegenhouden.

Anne Epema, telkens als we het over onderzoek willen hebben, raken we verstrand in de wondere wereld van de anesthesie. Heerlijk.

De studenten, **Eleonora, Bas, Andreas, Jonas, Zeinab, Vincent** en **Zoë**, dank voor jullie hulp en interesse in mijn project. **Christian Joshko** en **Lucas Gartzke**, dank voor jullie harde werk en slimme opmerkingen, ik weet zeker dat jullie nog een mooi PhD-traject gaan doorlopen.

De band, **The Flu Fighters**, jullie hebben mijn hele project vanuit een totaal ander perspectief meegemaakt. Dank voor het meevieren van successen, het laten uithuilen bij mislukkingen, het constant aan moeten horen van research ditjes-en-datjes, maar vooral voor de vele mooie feesten, fuifjes en goede muziek. Jullie zijn een fantastische afleiding en uitlaatklep. Maar nog belangrijker, jullie zijn de beste vrienden denkbaar!

Familie, **Pap, Mam**, dank voor jullie constante en onuitputtelijk vertrouwen in mij als onderzoeker, als student en dokter, maar vooral in mij. Als ik maar leuk vind wat ik doe, dan is het goed. Die wijsheid ga ik mijn hele leven proberen vast te houden. **Thijs**, broertje, als bijna farmaceut en mede biologie-nerd doe je dienst als mijn vaste hulplijn voor moeilijke vragen (zowel tijdens het werken binnen het ziekenhuis als op het lab), snel en fanatiek antwoord gegarandeerd. Maar je vervult vooral je dienst als broertje en beste maatje.

Lieve **Maaike**, het opzetten van een tent onder toezicht oog van de gehele camping schijnt dé proef te zijn. Dat is bij ons nog nooit een probleem gebleken, ongeacht harde rotsgronden, een kapotte backpack of stromende regen na zonsondergang. Wat is dan nog een overtreffende trap?

Samen een PhD-thesis designen. Experiment geslaagd.

LIST OF PUBLICATIONS

Hendriks KDW, Lupi E, Hardenberg MC, Hoogstra-Berends F, Deelman LE, Henning RH.

Differences in mitochondrial function and morphology during cooling and rewarming between hibernator and non-hibernator derived kidney epithelial cells. *Scientific Reports*. 2017 nov;7(1):15482.

Hendriks KDW, Maassen H, van Dijk PR, Henning RH, van Goor H, Hillebrands JL. Gasotransmitters in health and disease: a mitochondria-centered view. *Current Opinion in Pharmacology*. 2019 Apr;45:87-93.

Hendriks KDW, Brüggewirth IMA, Maassen H, Gerding A, Bakker B, Porte RJ, Henning RH, Leuvenink HGD.

Renal temperature reduction progressively favors mitochondrial ROS production over respiration in hypothermic kidney preservation. *Journal of Translational Medicine*. 2019 Aug 13;17(1):265.

Maassen H, Hendriks KDW, Venema LH, Henning RH, Hofker SH, van Goor H, Leuvenink HGD, Coester AM.

Hydrogen sulphide-induced hypometabolism in human-sized porcine kidneys. *PLoS One*. 2019 Nov 19;14(11):e0225152.

Hendriks KDW, Joshko CP, Hoogstra-Berends F, Heegsma J, Faber KN, Henning RH.

Hibernator-Derived Cells Show Superior Protection and Survival in Hypothermia Compared to Non-Hibernator Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Mar 9;21(5):1864.

Tolouee M, Hendriks KDW, Lie FF, Hartzke LP, Goris M, Hoogstra-Berends F, Bergink S, Henning RH

Oxidative stress and ATP depletion confer extensive DNA strand breaks during cell and organ cooling
Submitted for publication

Hendriks KDW, Castela Forte JN, Kok WF, Mungroop HE, de Geus AF, Nijsten MW, Bouma HR, Scheeren TWL, Mariani MA, Henning RH, Epema AH

Mild hypothermia during cardiopulmonary bypass is associated with better 5-year survival
Submitted for publication

