Ex vivo studies of renal fibrosis

Stribos, Elisabeth Godefrida Dieuwke

10

Appendices

Abbreviations

Author affiliation

Publications

Acknowledgements

About the author

ABBREVIATIONS

3D	Three-dimensional
3R	Refinement, reduction and replacement
7-HCG	7-hydroxycoumarin glucuronide
ACTA2	α-smooth muscle actin (gene)
AEC	Aminoethyl carbazole
AKI	Acute kidney injury
ANOVA	One-way anlaysis of variance
α-SMA	α-smooth muscle actin (protein)
ATP	Adenosine triphosphate
AUC	Area under the curve
BAX	BCL2 associated X protein
BCL2	B-cell lymphoma 2
BCRP	Breast cancer resistance protein
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CKD	Chronic kidney disease
COL1A1	Collagen type I alpha 1
CT	Computed tomography
CTGF	Connective tissue growth factor
CXCL1	Chemokine (C-X-C motif) ligand 1
CXCL8	Chemokine (C-X-C motif) ligand 8
DMSO	Dimethyl sulfoxide
ECM	Extracellular matrix
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EIF3C	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit C
EGF	Epidermal growth factor
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMT	Epithelial to mesenchymal transition
EndoMT	Endothelial to mesenchymal transition
ESRD	End-stage renal disease
FGF	Fibroblast growth factor
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
fhPCKS	Fibrotic human precision-cut kidney slices
FN1	Fibronectin type I
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione disulfide
H_2O_2	Hydrogen peroxide

hESC	Human embryonic stem cell
HIF1a	Hypoxia-inducible factor 1-alpha
hiPSC	Human induced pluripotent stem cell
HMOX	Heme oxygenase
hPCKS	Human precision-cut kidney slices
HPLC	High-performance liquid chromatography
HSP47	Heat-shock protein 47 (protein)
IF/TA	Interstitial fibrosis and tubular atrophy
IL	Interleukin
IRI	Ischemia-reperfusion injury
KIM-1	Kidney injury molecule 1
LLOQ	Lower limit of quantification
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (formula)
METC	Medical ethical committee
MFI	Mean fluorescent intensity
MMP	Matrixmetalloproteinase
mPCKS	Murine precision-cut kidney slices
MRI	Magnetic resonance imaging
NA	Not applicable
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NOS2	Nitric oxide synthase 2
LDA	Low density assay
LDH	Lactate dehydrogenase
OAT	Organic anion transporter
OATP4C1	Organic anion transporter polypeptide 4C1
OXPHOS	Oxidative phosphorylation
PAS	Periodic acid Schiff
PCKS	Precision-cut kidney slices
PCLS	Precision-cut liver slices
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor
PET	Positron emission tomography
PSR	Picro-Sirius Red
PTEC	Proximal tubular epithelial cells
qPCR	Quantitative real-time polymerase chain reaction
RCC	Renal cell carcinoma
ROS	Reactive oxygen species
RTK	Tyrosine kinase receptor

RTR	Renal transplant recipient
SD	Standard deviation
SEM	Standard error of the mean
SERPINH1	Serpin Family H Member 1 (gene)
SFN	Stratifin
SHG	Second harmonic generation
siRNA	Small interfering RNA
STEM	Scanning transmission electron microscopy
SULF2	Sulfatase 2
TGFB	Transforming growth factor
TIMP	Tissue inhibitor metalloproteinase
TNF	Tumor necrosis factor
TOM20	Mitochondrial import receptor subunit 20
TOM40	Mitochondrial import receptor subunit 40
UGT	Uridine 5′-diphospho-glucuronosyltransferase
UMCG	University Medical Center Groningen
UUO	Unilateral ureteral obstruction
UW	University of Wisconsin (organ preservation solution)
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
ZonMw	The Netherlands organisation for Health Research and Development

AUTHOR AFFILIATIONS

Anna M. Leliveld
Department of Urology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Anouk H.G. Wolters
Department of Cell Biology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Emilia Bigaeva
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
University of Groningen
The Netherlands

Federica Genovese
Nordic Bioscience A/S
Herlev, Denmark

Harry van Goor
Department of Pathology and Medical Biology, Division of Pathology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Henricus A.M. Mutsaers
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
University of Groningen
The Netherlands

Igle J. de Jong
Department of Urology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Jan-Luuk Hillebrands
Department of Pathology and Medical Biology, Division of Pathology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Lutz Wollin
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Biberach an der Riss, Germany

Marc A. Seelen
Department of Internal Medicine, Division of Nephrology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Miriam Boersema
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
University of Groningen
The Netherlands

Morten Asser Karsdal
Nordic Bioscience A/S
Herlev, Denmark

Peter Olinga
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
University of Groningen
The Netherlands

Ruud A. Bank
Department of Pathology and Medical Biology, Division of Medical Biology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Signe Holm Nielsen
Nordic Bioscience A/S
Herlev, Denmark

Department of Biotechnology and Biomedicine
Technical University of Denmark
Lyngby, Denmark.

Stefan A.H. Russel
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
University of Groningen
The Netherlands

Stephan J.L. Bakker
Department of Internal Medicine, Division of Nephrology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

Susanne Brix
Department of Biotechnology and Biomedicine
Technical University of Denmark
Lyngby, Denmark.

Theerut Luangmonkong
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
University of Groningen
The Netherlands

Willem J. van Son
Department of Internal Medicine, Division of Nephrology
University Medical Center Groningen
University of Groningen
The Netherlands

PUBLISHED

(1) Stribos EG, Seelen MA, van Goor H, Olinga P, Mutsaers HAM. Transforming growth factor-β signaling plays a pivotal role in the onset of fibrosis in murine precision-cut kidney slices. Provisionally accepted in Frontiers in Physiology, 2017.

(2) Stribos EG*, Nielsen SH*, Brix S, Karsdal MA, Seelen MA, van Goor H, et al. Noninvasive quantification of collagen turnover in renal transplant recipients. PLoS One 2017 Apr 21;12(4):e0175898.

(3) Stribos EG, Hillebrands JL, Olinga P, Mutsaers HA. Renal fibrosis in precision-cut kidney slices. Eur J Pharmacol 2016 Jun 30.

(4) Stribos EG, Luangmonkong T, Leliveld AM, de Jong IJ, van Son WJ, Hillebrands JL, et al. Precision-cut human kidney slices as a model to elucidate the process of renal fibrosis. Transl Res 2015 Nov 25.

(5) Mutsaers HA, Stribos EG, Glorieux G, Vanholder R, Olinga P. Chronic Kidney Disease and Fibrosis: The Role of Uremic Retention Solutes. Front Med (Lausanne) 2015 Aug 31;2:60.

(6) Stribos EG, van Werkhoven MB, Poppelaars F, van Goor H, Olinga P, van Son WJ, et al. Renal expression of Toll-like receptor 2 and 4: Dynamics in human allograft injury and comparison to rodents. Mol Immunol 2015 Mar;64(1):82-89.

SUBMITTED

(1) Stribos EG*, Bigaeva E*, Mutsaers HA, Seelen MA, van Goor H, Wollin L, Olinga P, Boersema M. Tyrosine kinase inhibitor receptor signaling in an ex vivo model of renal fibrosis

(2) Chen X, Ma J, Kwan T, Stribos EG, Messchendorp L, Loh YW, Paul M, Cunningham EC, Alexander I, Sharland AF, Chadban SJ, Wu H. Blockade of HMGB1 Activity Attenuates Diabetic Nephropathy in Mice.

MANUSCRIPT IN PREPARATION

(1) Stribos EG, Bigaeva E, Russel SA, Wolters AH, Mutsaers HA, Seelen MA, van Goor H, Olinga P, Boersema M. Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis evaluated in precision-cut kidney slices

* contributed equally

DANKWOORD

Promoveren is een groot avontuur waarbij je ongebaande wegen bewandeld. Er bestaat geen kaart of handleiding voor dit academisch avontuur. Dit maakt wetenschap een prachtige uitdaging en houdt je hersenen scherp. Deze ongebaande wegen heb ik niet alleen bewandeld. Vele mensen hebben een bijdrage geleverd aan de totstandkoming van dit proefschrift en hebben deze reis zo bijzonder gemaakt. Ik wil een aantal mensen in het zonnetje zetten.

Allereerst wil ik mij richten tot mijn promotoren, prof. dr. P. Olinga en prof. dr. H. van Goor.

Beste Peter, ik wil je bedanken voor de vrijheid die je mij hebt gegeven. Ik heb bewondering voor de werk-privé balans die je gevonden hebt, dank voor dit voorbeeld. Onze manier van wetenschap bedrijven is verschillend, maar onze discussies hebben geleid tot een prachtig product (dit proefschrift) waar ik trots op ben. Tot slot, het is mooi om te zien hoe onze 'slice' groep gegroeid is de afgelopen jaren.

Harry, je bent een geweldige begeleider geweest bij wie ik altijd terecht kon. Jouw kennis over nierziekten en je kritische blik op resultaten zijn van groot belang geweest. Je steun en pragmatische aanpak bij mijn nieuwe projecten om dit proefschrift completer te maken betekenen veel voor mij. Harry, bedankt voor al je adviezen.

Het was mij een waar genoegen om omringd te zijn met een groot en heel divers team van begeleiders. Het was soms een hele uitdaging om een datum te vinden voor een bespreking waarop iedereen aanwezig kon zijn, maar deze diversiteit heeft dit traject alleen maar verrijking gegeven.

Dr. M.A. Seelen, beste Marc, het project is een andere richting op gegaan dan origineel gepland. Een avontuur heeft nou eenmaal onverwachte wendingen. Je bent een onuitputbare bron van ideeën en je enthousiasme voor onderzoek is aanstekelijk! Het is geen vaarwel maar tot ziens.

Prof. dr. W.J. van Son, beste Willem, je enthousiasme had mij direct overtuigd en jij hebt mij geïntroduceerd in de wetenschappelijke wereld. Het begon als student op het lab, daarna met de unieke mogelijkheid om mijn wetenschappelijk stage te doen bij prof. dr. S.J. Chadban in Sydney, en nu sta ik op het punt om mijn proefschrift af te ronden. Willem, bedankt dat je me deze kansen hebt geboden. Dit had ik nooit willen missen! Onze gesprekken, met uitzicht op het prachtige Groningen vanuit je kamer, heb ik als ontzettend waardevol ervaren.

Dr. H.A.M. Mutsaers, beste Rick. Samen delen we de passie voor de nieren. Je bent essentieel geweest bij het opzetten van het project 'precision-cut kidney slices'. Ook bewonder ik hoe jij mijn artikelen soms kon omtoveren door 'enkel' een betere verwoording. Verlies niet je gedrevenheid voor de wetenschap, ik wens je het allerbeste toe in Äarhus.

Dr. M. Boersema, lieve Miriam. Jij bent van onschatbare waarde! Ik kan mij niet voorstellen wat wij zonder jouw kennis en innovatieve ideeën hadden moeten doen. Dank voor de kritische blik op mijn artikelen en vooral voor de prettige samenwerking. Jij bent een voorbeeld voor iedereen als onderzoeker, je gaat het ver schoppen.

Leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. R.A. Bank, prof. dr. G.M.M Groothuis en prof. dr. R. Goldschmeding hartelijk dank voor het beoordelen van mijn proefschrift.

Dit proefschrift was nooit tot stand gekomen zonder de inzet van prof. dr. I.J. de Jong en dr. A. Leliveld van de afdeling Urologie. Bedankt voor jullie enthousiasme voor onderzoek doen. Ook wil ik iedereen van het operatieteam bedanken voor jullie praktische hulp bij het ontvangen van materiaal.

Never underestimate the value of good colleagues! Thank you for sharing our moments of joy and sadness: Bao Tung Pham, Dorenda Oosterhuis, Emilia Bigaeva, Emilia (a.k.a. Emma) Gore, Gerian Prins, Jasper van Praagh, Jo Luangmonkong, Louise van Wijk, Miriam Boersema, Mitchel Ruigrok, Naomi Teekamp, Nia Sari, Radit Iswandana, Stefan Russel, Su Suriguga en Tobias van Haaften.

Emilia, I could not have wished for a better friend to work together with. Our working hours are controversial, but we also know when to go home on time. You were always there for me to share moments of happiness, as well as moments of sadness. It is very reassuring to know you will be my paranimph. Let's toast on visiting each other around the world! Emma, you are always in for a party or a night together! Going on your adventures gave us some memorable moments such as our aurora borealis trip, game nights and series. Thank you for making me a little less ignorant in the world of celebrity gossips and please keep me updated for new series suggestions! Be reassured, this is definitely not a farewell. The best is still to come: 29th of June. Gerian and Su, thank you for all the fun times at the lab but certainly also outside of it. I wish you all the best for finishing you PhD. Tobias, bedankt voor de fijne gesprekken samen en je adviezen. Ik bewonder je doorzettingsvermogen als onderzoeker. Veel succes nog met de laatste loodjes!

Mijn 'niet-slice groep' collega's en oud-collega's van de afdeling Farmaceutische Technologie en Biofarmacie: Anne de Boer, Anne Lexmond, Annemarie Broesder, Anko

Eissens, Caroline Visser, Doetie Gjaltema, Ed Schmidt, Floris Grasmeijer, Gaurav Kanojia, Hans de Waard, Herman Woerdenbag, Imco Sibum, Jan Ettema, Jasmin Tomar, Maarten Mensink, Marcel Hoppentocht, Marianne Luinstra, Marinella Visser, Max Beugeling, Niels Grasmeijer, Nguyen Nhat D. , Paul Hagedoorn, Philip Born, Renée van der Kooij, Sonja Graver, Wouter Hinrichs, Wouter Tonnis, Yu Tian. Ik wil jullie allemaal bedanken voor de gezellige tijd. Prof. dr. H.W. Frijlink, beste Erik: bedankt voor je wijze woorden en zeker ook je leerzame verhalen van patenten tot vakanties.

Op het lab van de Experimentele Nefrologie is het allemaal begonnen. Maaike van Werkhoven en Jeffrey Damman, jullie leerden mij de 'basics of research' en niet onbelangrijk, jullie passie voor de wetenschap. Anita Meter-Arkema, wat een geweldige analist ben je! Felix Poppelaars, onderzoeksideeën en enthousiasme kom je nooit tekort! Ryanne Hijmans, we hebben helaas maar weinig tijd samen op het lab doorgebracht maar een ding is zeker: je ligt zo dubbel van het lachen met jou (iets met verkeerde wekkers is een van de vele voorbeelden). Tina Jager, ik wens je heel veel succes met promotietraject.
I also would like to thank all other (ex)-colleagues: Cordelia Hempel, Ditmer Talsma, Edwin de Vrij, Julian Kok, Katarina Mirkovic, Kirankumar Katta, Laura Kist de Ruijter, Leandro Cunha Baia, Luud Roorda, Maartje ten Brinke, Mariana Gaya Costa, Pramod Kumar Agarwal, Rosa Lammerts, Saleh Yazdani, Saritha Adepu, Saskia Italianer, Stefan Broeren, Wendy Dam en Wouter Lollinga. Also my special thanks to Jaap van den Born.

I also would like to thank my colleagues from the FTT slicing group for their grateful help and time spent together at the slice-lab: Catharina Reker-Smit, Eduard Post, Fransien van Dijk, Inge de Graaf, Jan Visser, Marina de Jager, Marjolijn Merema, Natalia Estrada, Roberta Bartucci, Suresh Vatakuti, Viktoriia Starokozhko. Can you imagine how some of our weekly sentences can be quite terrifying to strangers? 'I'm slicing human kidney today' is one of the many examples.

Zonder samenwerken kom je nergens! De afgelopen jaren hebben meerdere afdelingen van het UMCG bijgedragen aan dit proefschrift. Dank aan de Medische Biologie, de Experimentele Cardiologie, de Pathologie en de Nefrologie voor de fijne samenwerking en hulp. In het bijzonder wil ik Marian Bulthuis bedanken, wat had ik zonder jouw hulp en expertise moeten doen? Bedankt voor alles. Ook wil ik prof. dr. J.L. Hillebrands bedanken. Beste Jan-Luuk, ik heb het erg gewaardeerd om met je samen te werken, ook al heeft niet elk project het gehaald. Rik Mencke, jij ook heel erg bedankt voor de fijne samenwerking. Ik kijk uit naar je prachtig proefschrift. Niet te vergeten is prof. dr. S.J. Bakker, zonder jouw bijdrage was hoofdstuk 7 nooit van de grond gekomen. Ook wil ik de pathologen bedanken die mij over de jaren hebben geholpen met het beoordelen van kleuringen en tevens dr. A. Diepstra voor de hulp met de analyse van de elektronen microscopie plaatjes.

Voor dit laatste, wil ik ook prof. dr. B. Giepmans en Anouk Wolters bedanken voor hun hulp om een nieuwe dimensie toe te voegen aan nierslices.

Als half nefro, half farmacie PhD was het niet altijd makkelijk om overal bij aanwezig te zijn. Ik wil jullie, mijn collega's van de nefrologie, bedanken voor de leuke congressen samen en de interessante Kidney Center Meetings.

My experience in Australia at the University of Sydney was wonderful. Prof. dr. S.J. Chadban, dear Steve, I am very grateful for the opportunity you gave me. Eithne, Huiling Wu, Jin, Mamdouh, Maya, Moumita and Tony thank you for welcoming me and teaching me all the complex techniques. I hope that one day we will meet again.

Lieve Annemieke, het is een zeer geruststellend idee om te weten dat jij als paranimf naast me staat. We kennen elkaar al sinds dag 1 geneeskunde en kijk ons nu zoveel jaar later! Ik waardeer ons vriendschap ontzettend, geen dag gaat voorbij met Annemieke zonder een gek avontuur of een lachbui. Dank voor al de gezellige momenten. Je wordt een geweldige tropenarts.

Lieve PK13 en coaches. Waar moet ik beginnen? Jullie zijn een geweldig hockeyteam. Zoveel leuke herinneringen van de hockeywedstrijden (niet te vergeten ons kampioenschap), de teamuitjes, de BDD's en Libo's. Dit was precies wat ik nodig had als afwisseling naast mijn coschappen en onderzoek. Bedankt hiervoor.

Jorijn: mijn NJN-, studie-, PhD-, schaats- en fietsmaatje! We hebben vele gezellige momenten gedeeld, een welkome afwisseling voor ons. Kinderen boffen met zo'n aardige arts! Laat je niet aan de kant duwen.

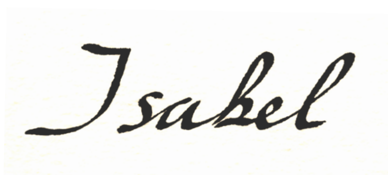
Lieve Danieke, Puck en Sab. Jullie mogen ook zeker niet ontbreken, ik had geen betere huisgenootjes kunnen wensen. Wat was het altijd fijn om thuis te komen als jullie al waren begonnen aan een van onze culinaire hoogstandjes of altijd bij jullie terecht te kunnen voor een gezellig kopje thee. Ik kijk uit naar ons volgend recept!

Ma chère Pascaline, merci pour tous nos moments (avec des rires de larmes) ensemble. Amies depuis la maternelle et amies pour toujours!

Opa en Oma, lieve familie. Jullie onvoorwaardelijke steun heb ik zeer gewaardeerd.

Mijn ouders, dank voor alle kansen die jullie voor mij hebben gecreëerd. Een promotieonderzoek tijdens mijn master was gelukkig niet gek genoeg voor jullie. In een paar zinnen uitleggen wat een PhD inhoudt is niet makkelijk, maar ik ben blij dat ik deze dag samen met jullie kan delen zodat jullie toch een kijkje hebben kunnen nemen in het leven van een promovendus. Lieve Marike, ik bewonder je toewijding als je ergens voor gaat. Gijs, wat hebben wij het toch prachtig gehad in Rixensart. Gek genoeg onthoudt men alleen de goede herinneringen, het was een voorrecht om je grote zus te zijn. Last, but certainly not least, komen de twee ukkies: Lokke en Sofie. Lokke, ik wens je heel veel plezier en vertrouwen toe voor je komend avontuur, en ik kom je zeker opzoeken. Ik ga je zeker missen, mijn lieve clown en mijn kook-maatje. Sofie (a.k.a. Fietje), c'est un privilège d'être ta soeur. Je geeft ons allemaal zoveel liefde, onze lach momenten tot aan huilen toe koester ik.

Liefste Tjalling, ik ben je erg dankbaar voor je oprechtheid, gezelligheid en liefde. Jij hebt als geen ander het werk achter dit proefschrift kunnen meemaken, tot zelf helpen er aan toe. Ook al was dit hele traject niet altijd makkelijk te begrijpen voor je, ik kon altijd mijn hart luchten bij je. Jouw 'wat is stress?' instelling wist mij altijd weer tot rust te brengen. Er zou meer onderzoek gedaan moeten worden naar onze succesformule 'alles of niets'. Ik kijk uit naar onze nieuwe avonturen!



Isabel Stribos was born on August 19th 1990 in Breda, the Netherlands. After finishing her secondary education at the European School in Brussels in 2009, she commenced her study medicine at the University of Groningen. During her studies, she was a year-representative during three years. Her interest in scientific research started in her first year, when she started with multiple small research projects and courses through the Junior Scientific Masterclass (JSM). In her third year, she completed her bachelor thesis at the Laboratory of Experimental Nephrology about Toll-like receptors, under the supervision of dr. Marc Seelen. She performed her master thesis at the University of Sydney, Australia, under the supervision of prof. dr. Steve Chadban and prof. dr. Willem van Son to study the role of RAGEs and Toll-like receptors in diabetic nephropathy. When back in Groningen, she was accepted for the MD/PhD program of the JSM in 2013. This is a four-year program combining medical clerkships with a PhD, finally leading to this thesis and a medical degree. Her PhD thesis focused on the characterization of precision-cut kidney slices as a model to study renal fibrosis.

In 2013 she started with her medical clerkships at the University Medical Center Groningen and the Medisch Centrum Leeuwarden. As part of her Public Health and Tropical Medicine clerkship, she worked at the Ndala hospital in Tanzania for three months. She completed her final internship at the department of cardiology and the cardiac intensive care unit at the University Medical Center Groningen. She obtained her medical degree in July 2017. Isabel will continue her career at the department of internal medicine at the Gelre Ziekenhuizen in Apeldoorn.