



Regulatie van integrine gemedieerde angiogenese geïnduceerd door groeifactor uit plaatjes

Ivo van der Bijl

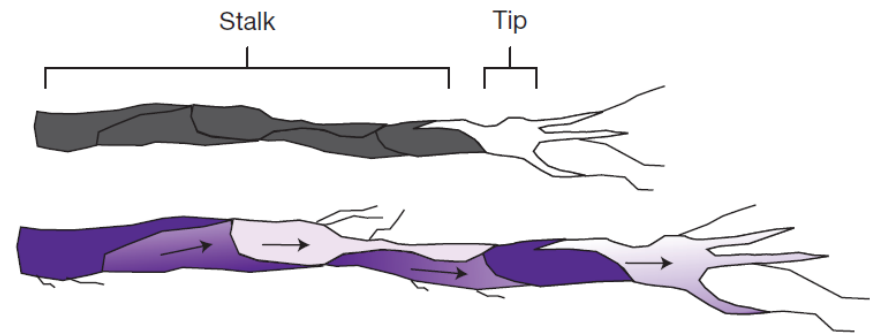
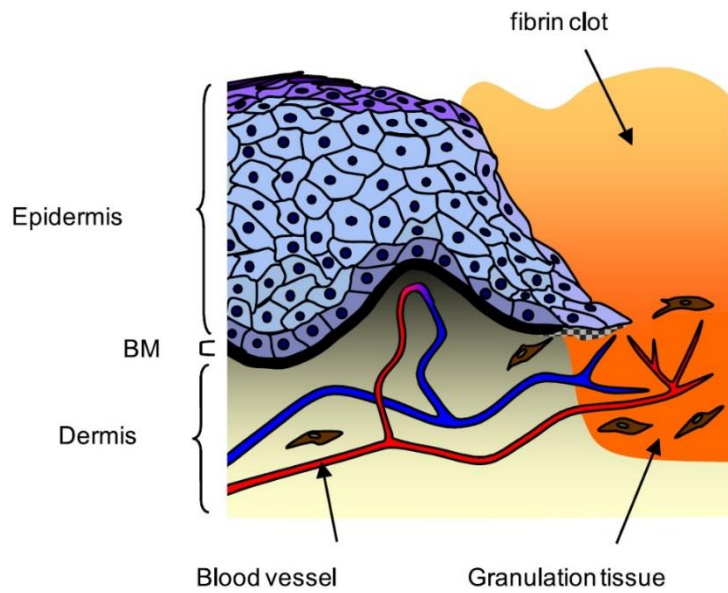
Department of Blood cell research / Blood transfusion technology



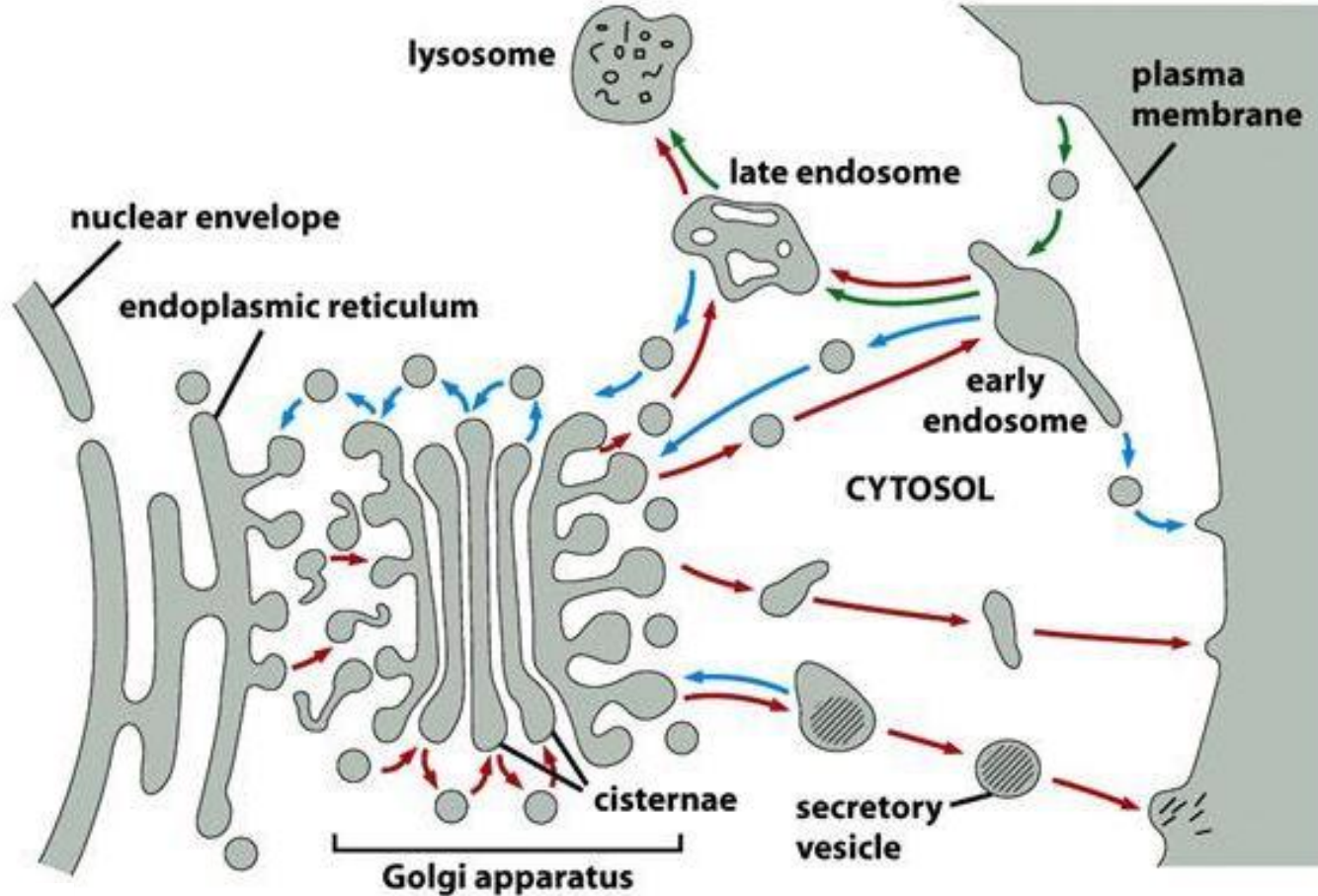
Sanquin
Blood Supply

Angiogenese

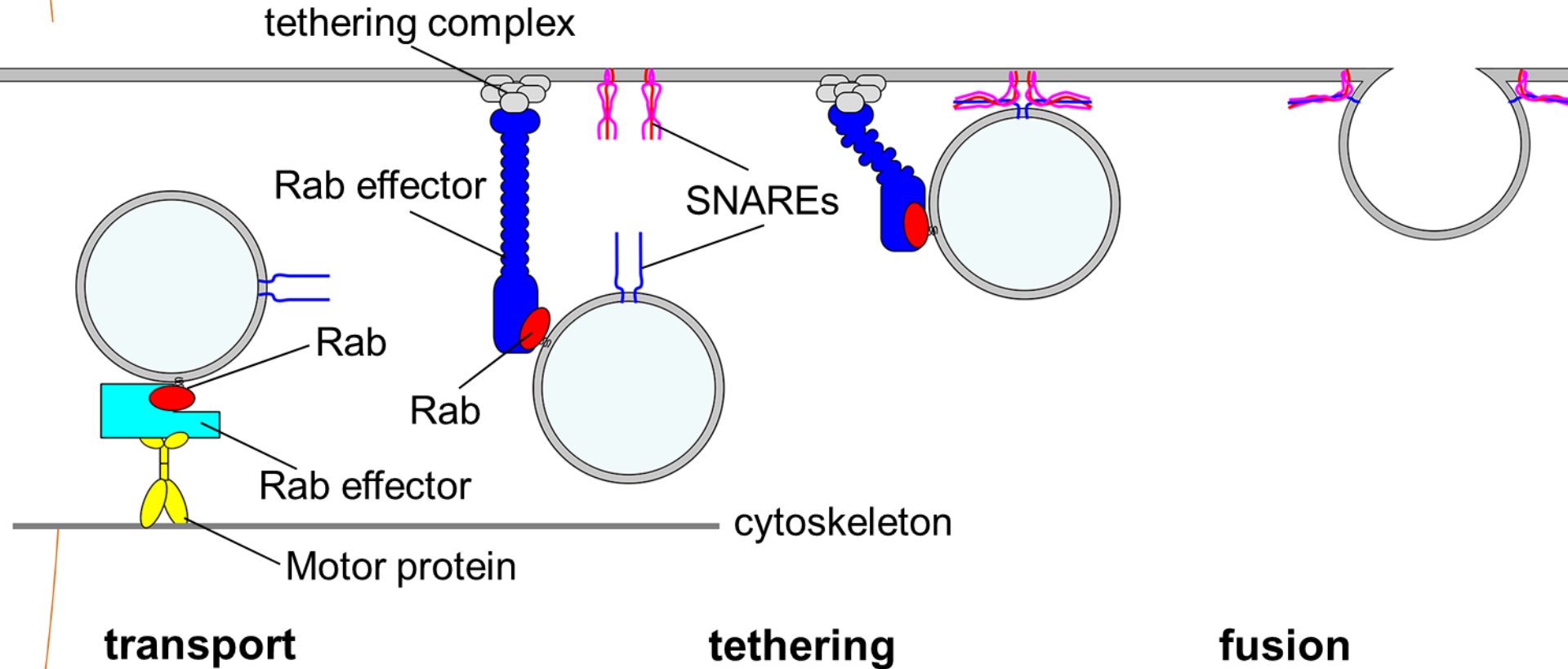
- 'Formatie van nieuwe bloedvaten uit bestaande bloedvaten'



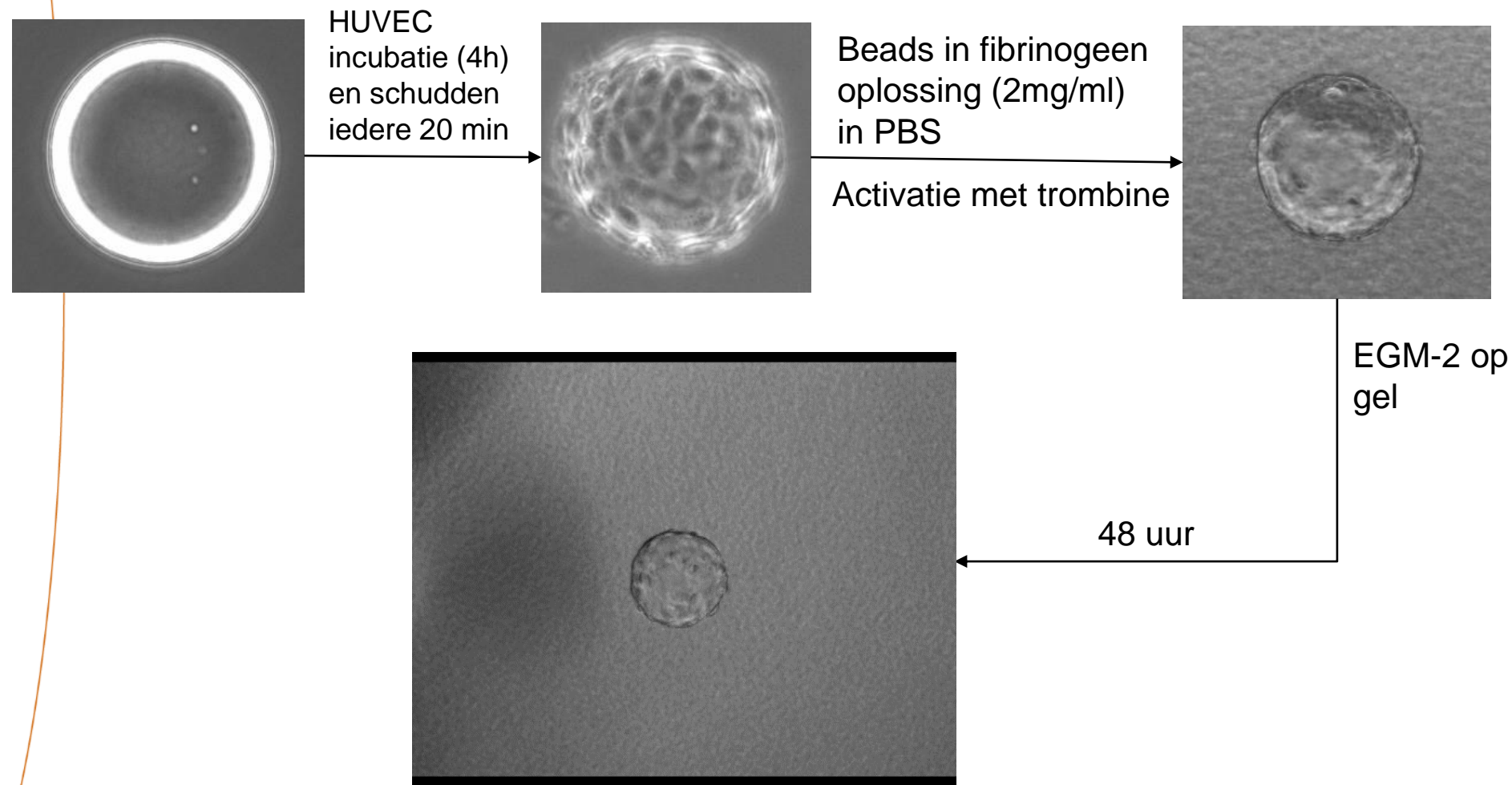
Intracellular transport



Intracellulair transport wordt gereguleerd door Rab GTPases



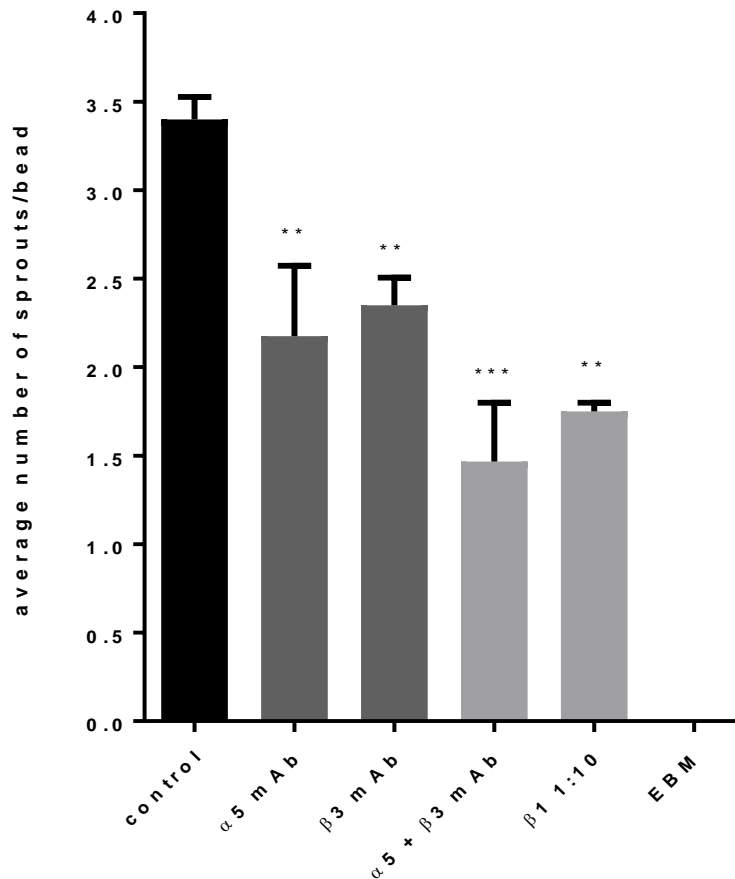
Een *in vitro* assay om angiogenese te simuleren



Sprouting is integrine en groei factor afhankelijk

RGD-
bindende
Integrines
op HUVEC:

$\alpha 5 \beta 1$
 $\alpha v \beta 3$
 $\alpha v \beta 5$
 $\alpha 8 \beta 1$



Groei factoren –



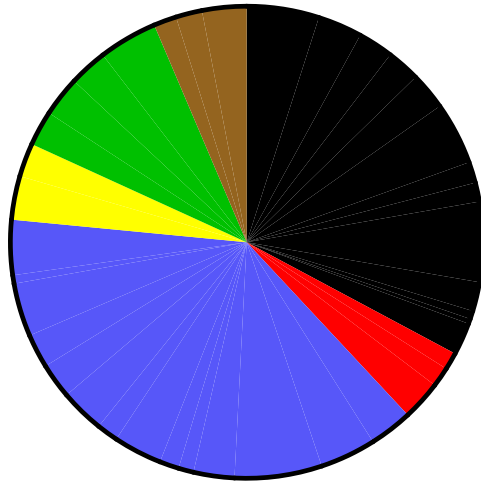
Integrines -



Intracellulair transport -

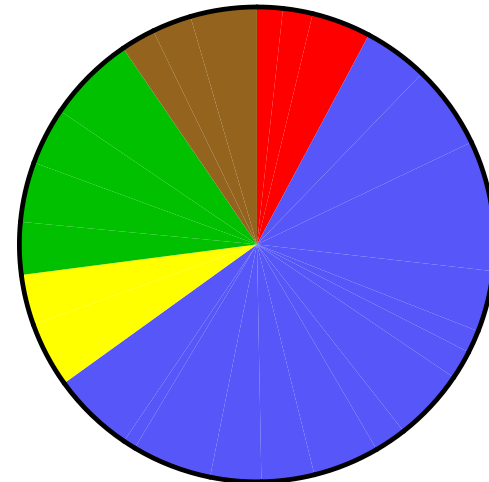
Onderzochte Rab GTPases

Total Rab GTPases (n = 39)



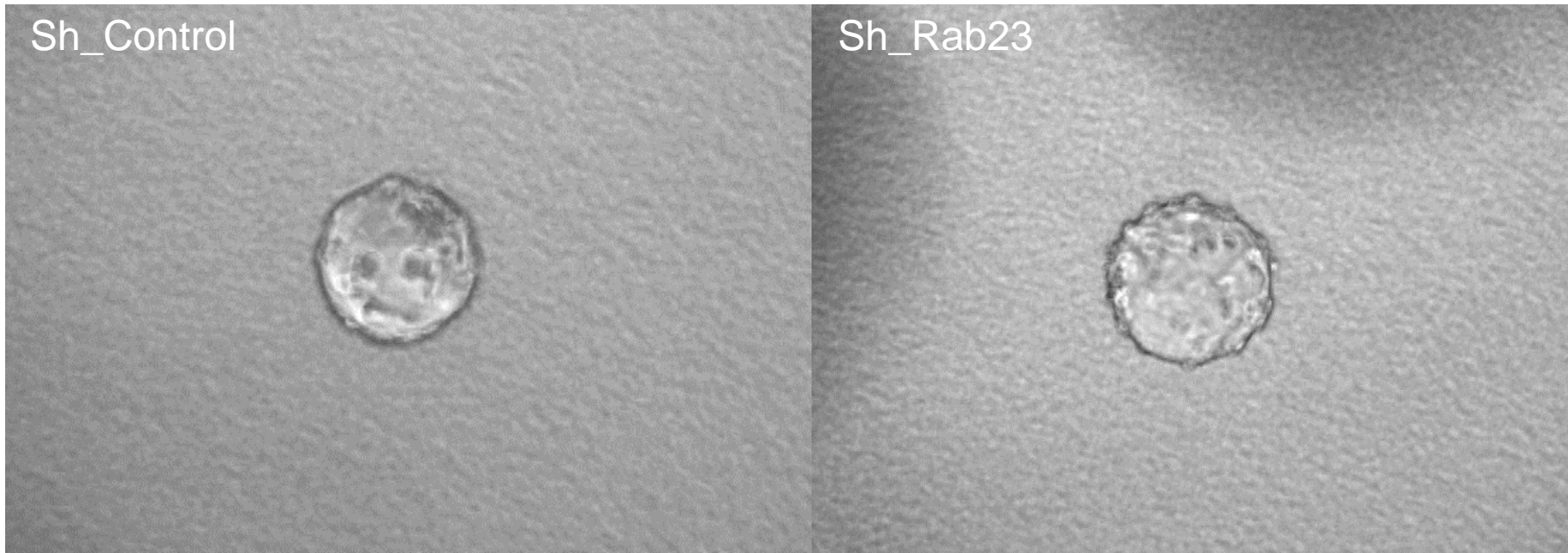
- Biosynthetic
- Exocytosis
- Endocytic recycling
- Lysosomes
- Golgi-Plasma membrane
- Unknown function

Targeted Rab GTPases (n = 26)

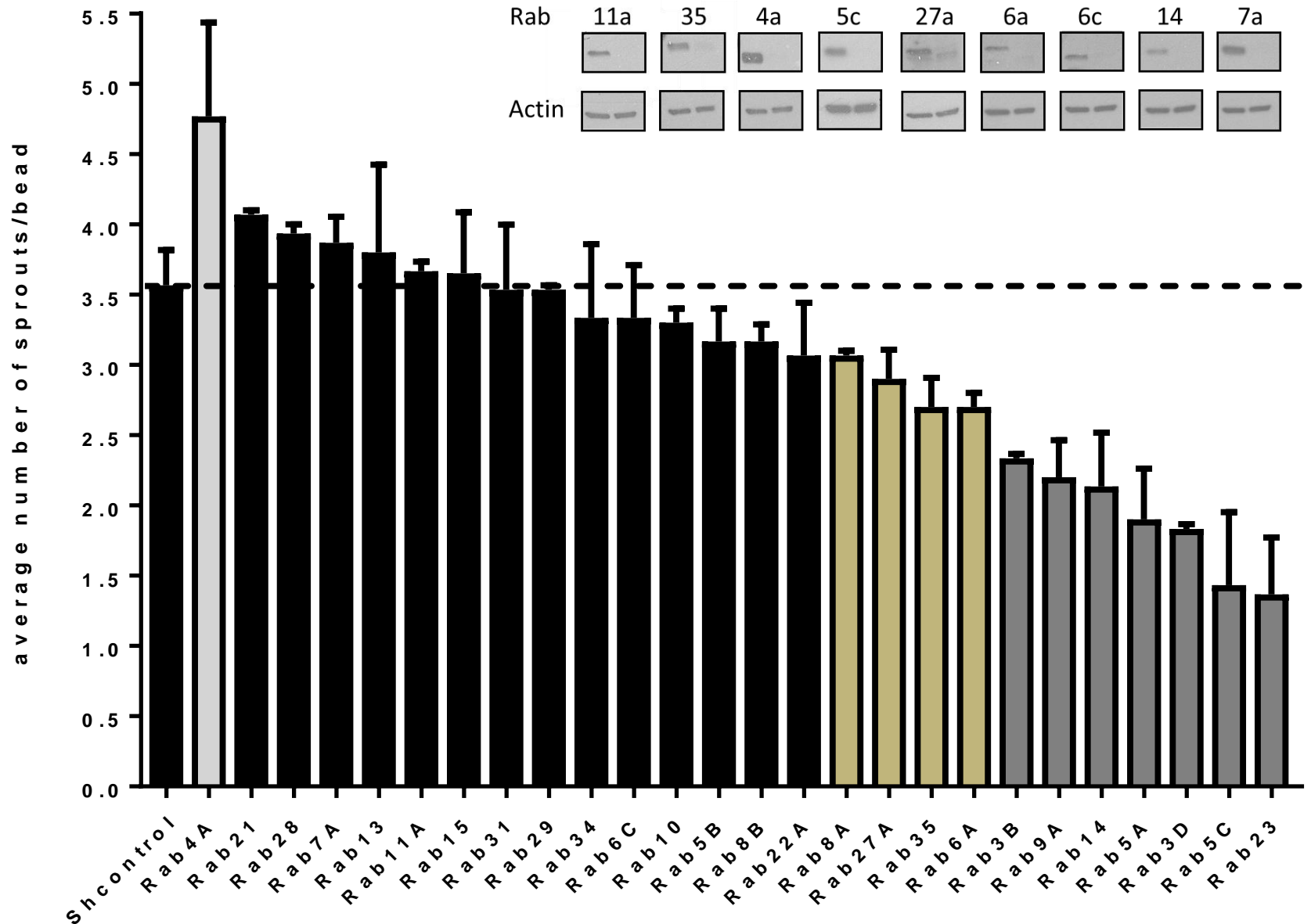


- Exocytosis
- Endocytic recycling
- Lysosomes
- Golgi-Plasma membrane
- Unknown function

Knockdown van Rab23 veroorzaakt een grote reductie in sprouting



Resultaten Rab screen



n= 3 individual experiments, S.E.M

- Migratie van HUVECs van een collageen-gecoate bead in een fibrine gel simuleert angiogenese *in vitro*
- Een lentivirale Rab screen toont nieuwe Rabs, die een belangrijke rol spelen bij angiogene sprouting
 - Mechanisme en cargo van de verschillende Rabs wordt momenteel onderzocht
- Grote 'hits' zijn:
 - Rab23 – een intrinsiek migratie defect
 - Rab14 – mogelijk door verminderd transport van ADAM10 naar membraan
 - Rab3B en Rab3D – mogelijk door verschil in vWF release
 - Rab9a – onbekend mechanisme
 - Rab5a en 5c – bekende early endosoom markers



Sanquin
Blood Supply

Acknowledgement

- Sanquin, Dept of Plasma Proteins
 - Coert Margadant
 - Kalim Nawaz
 - Lisan Kuijper
 - Ruben Bierings
 - Tom Plug
- Sanquin, Dept. of Blood Cell Research
 - Dirk de Korte
 - Timo van den Berg
- Sanquin, Central facility
 - Simon Tol
 - Mark Hoogenboezem
 - Erik Mul
- NKI, dept. of robotics and screening center
 - Ben Morris
 - Roderick Beijersbergen
- Dirk Geerts