

Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

Jaarrekening 2017

Auteur(s)	Dhr. Drs. B. Kranenburg & Mw Drs. B.A.M. Voogt
Datum	25 juni 2018
Versie	5.0
Status	Definitief

Inhoudsopgave

1	Bestuursverslag	3
	Profiel van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusiere-search	3
	Verslag van het Bestuur	4
	Algemene gang van zaken	7
2	Balans per 31 december 2017	22
3	Staat van baten en lasten 2017	23
4	Toelichting bij jaarrekening	24
5	Toelichting op de balans	28
6	Toelichting op de staat van baten en lasten	32
7	Overige gegevens	34

1 Bestuursverslag

Profiel van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

De doelstelling van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch is statutair vastgelegd als: de bevordering van wetenschappelijk onderzoek, in het bijzonder van fundamentele aard, op het gebied van bloedtransfusie en op het gebied van bloed, bloedproducten, bloedziekten en verwante aandoeningen, voor zover deze onderwerpen samenhangen met bloedtransfusie en transplantatie van bloedcellen, klinisch en experimenteel onderzoek daaronder begrepen.

De stichting heeft tevens tot doel het nakomen van morele en maatschappelijke verplichtingen, met name verplichtingen die kunnen voortvloeien uit de wordingsgeschiedenis van de stichting.

De LSBR tracht haar doel onder meer te bereiken door de financiering van wetenschappelijke projecten. Hiervoor staat de opbrengst ter beschikking die voortkomt uit het belegde vermogen.

De LSBR is statutair gevestigd te Amsterdam en bereikbaar op het volgende adres:
Postbus 9892
1006 AN Amsterdam

Samenstelling 2017:

Bestuur

Dhr. Prof. dr. H. Pannekoek (voorzitter)

Dhr. H.F.A. Hooft Graafland (penningmeester)

Dhr. Prof. dr. D.J. Ruiten (secretaris)

Mw. Drs. A.L. Haverhals (bestuurslid, vanaf 27 maart)

Dhr. Prof. dr. D. Roos (bestuurslid, tevens liaison officer voor de Wetenschappelijke Adviesraad)

Bureau

Dhr. Drs. R. van den Braak (directeur)

Dhr. Drs. B. Kranenburg (bureausecretaris)

Mw. Drs. B.A.M. Voogt (financial controller)

Wetenschappelijke Advies Raad

Mw. Prof. dr. M.F.T.R. de Bruijn

Dhr. Prof. dr. T.B.H. Geijtenbeek

Dhr. Prof. dr. A. Greinacher

Mw. Dr. M.H.M. Heemskerk

Dhr. Prof. dr. J.W.M. Heemskerk

Dhr. Prof. dr. M.H.J. van Oers (voorzitter)

Dhr. Prof. dr. D. Roberts

Mw. Prof. dr. C.E. van der Schoot

Dhr. Prof. dr. S.S. Zeerleder

BeleggingsAdviesCommissie

Dhr. H.F.A. Hoofst Graafland (voorzitter)
Mw. Drs. A.L. Haverhals (lid)
Dhr. Drs. R. van den Braak (directeur)
Dhr. H. van Dijk (ibs)

Verslag van het Bestuur

In het verslagjaar heeft het Bestuur van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch vergaderd op 27 maart, 19 juni, 30 oktober en 27 november.

De Wetenschappelijke Adviesraad vergaderde op 1 november 2017.

In de bestuursvergaderingen zijn onder andere de volgende punten aan de orde geweest:

- ***Samenstelling van en opvolging in Wetenschappelijke Adviesraad en Bestuur***

Wetenschappelijke Adviesraad

In de ronde van 2017 heeft Dhr. Prof. dr. T.B.H. Geijtenbeek zitting genomen in de Wetenschappelijke Adviesraad. De leden Mw. Prof. dr. M.F.T.H. de Bruijn (1 zittingstermijn van 3 jaar), Dhr. Prof. dr. J.W.M. Heemskerk (2 zittingstermijnen) en Mw. Dr. M.H.M. Heemskerk (2 zittingstermijnen) hebben in de vergadering van november hun laatste zitting als lid van de Wetenschappelijke Adviesraad gehad. In november 2017 heeft het bestuur per email de volgende nieuwe leden van de Wetenschappelijke Adviesraad benoemd: Dhr. Prof. Dr. F.W.G. Leebeek (Erasmus MC), Mw. Prof. Dr. K. Ottersbach (Edinburgh University), Dhr. Prof. Dr. R.E.M. Toes (LUMC).

Bestuur en Directie

In juni 2017 is Mw. Drs. A.L. Haverhals toegetreden als nieuw bestuurslid. Mevrouw Haverhals is sinds 2015 Value Based Healthcare Director bij Santeon, een samenwerkingsverband tussen zeven topklinische ziekenhuizen in Nederland. Haar organisatorische en financiële kennis is van belang voor het bestuur en de BAC.

- ***AUDIT van het Bestuur***

De al langer gewenste audit van de LSBR heeft in 2017 plaatsgevonden. In juni werd een commissie samengesteld bestaande uit:

- Dhr. Prof. Dr. J.C. Stoof - voorzitter commissie (oud rector magnificus van de Universiteit Utrecht)
 - Dhr. Mr. Drs. A.H. Betting (directeur Van Leer Group Foundation, voorzitter commissie TROV-FIN)
 - Mw. Prof. Dr. D.C. van den Boom (oud rector magnificus van de Universiteit van Amsterdam en lid van het College van Bestuur van de Hogeschool van Amsterdam).
- De commissie werd secretariaal ondersteund door Mw. Dr. I. Meijer (Ingeborg Meijer Advies).

De vragen die het bestuur aan de audit-commissie heeft voorgelegd waren;

- Acteert het LSBR bestuur volgens de commissie in overeenstemming met de geldende opvattingen van "good governance"?
- Zijn de financiële- en administratieve organisatie van de LSBR volgens integere, inzichtelijke en efficiënte regels en opvattingen ingericht?

- Is naar het oordeel van de auditcommissie de procedure voor de behandeling, beoordeling en honorering van voorstellen van wetenschappelijke projecten, programma's en fellowships op een transparante, faire en overzichtelijke wijze georganiseerd?
- Hoe is naar het oordeel van de auditcommissie de relatie tussen het LSBR bestuur en wetenschappelijke adviesraad enerzijds en de stakeholders anderzijds?
- Hoe is naar de indruk van de auditcommissie de wetenschappelijke kwaliteit van de gehonoreerde projecten, gemeten naar publicaties en eindverslagen, met name in relatie tot andere vakgebieden?

De commissie heeft in de periode juni tot en met november 2017 haar werkzaamheden verricht. Daartoe is zij 4 keer bijeengekomen (5 juli, 25 augustus, 11 oktober en 30 oktober 2017). In deze bijeenkomsten zijn, door de LSBR aangeleverde, relevante documenten besproken en zijn er gesprekken gevoerd met stakeholders om inzicht te krijgen in de gestelde vragen.

Het rapport bevat een aantal aanbevelingen die door het bestuur nader zullen worden bediscussieerd en mogelijk geïmplementeerd. De commissie complimenteert de LSBR met de solide organisatie die zij is, voldoende ruimte biedend om in de toekomst strategische veranderingen op een zorgvuldige wijze te accommoderen.

- **Subsidie Sanquin Research**

De programmasubsidie van 5 jaar (1 miljoen Euro per jaar) voor het onderzoeksprogramma *Molecular and Cellular Haematology Research Program Sanquin Blood Supply* is eind 2017 afgelopen. Een nieuw programmavoorstel is reeds in de juni en november vergaderingen behandeld. Vanwege de aard en omvang van het voorgestelde programma vraagt de invulling om extra discussie welke ook in 2018 zal plaatsvinden.

- **FIN**

De secretaris van het bestuur heeft op 6 april een Algemene Ledenvergadering in Den Haag bijgewoond. Hij heeft daar tevens, als onderdeel van de zelfevaluatie, een groep voorgezeten die zich verkennend met intervisie heeft beziggehouden. De FIN is van mening dat intervisie een goed instrument is voor het komen tot een *good practice* van zelfevaluatie.

De bureausecretaris van de LSBR heeft op 10 oktober het Grote Fondsen Overleg van de FIN bijgewoond. Een belangrijk discussiepunt daar was de nog af te ronden tekst van de Code Goed Bestuur van de FIN en de bijna afgeronde teksten voor de zelfevaluatie welke in 2018 moet ingaan. De documenten voor de zelfevaluatie zijn de Handleiding Toetsing en de Jaarlijkse Verklaring.

In de Algemene Ledenvergadering van 23 november van de FIN, bijgewoond door de bureausecretaris, zijn met grote meerderheid van stemmen de documenten Code Goed Bestuur FIN, de Handleiding Toetsing Jaarlijkse Verklaring naleving FIN Normen Goed Bestuur en de statutenwijziging van de FIN (noodzakelijk vanwege o.a. de Code Goed Bestuur) aangenomen.

De LSBR neemt zich voor om vanaf 2018 te voldoen aan de FIN-normen Goed Bestuur.

- **Beleggingsadviescommissie LSBR**

De Beleggingsadviescommissie is in 2017 twee maal bijeen geweest en heeft tevens telefonisch vergaderd op 22 februari. In de vergaderingen van de BAC worden op kwartaalbasis samen met de fiduciair beheerder IBS de resultaten van de beleggingen, de prestaties van de beheerders en de risico's die worden gelopen geëvalueerd. Het beleggingsbeleid van LSBR is daarbij de leidraad. Zo nodig wordt bijgestuurd om de beleggingsportefeuille verder te optimaliseren.

In 2017 heeft de selectie van een nieuwe vermogensbeheerder plaatsgevonden. Het bestuur heeft gekozen voor TKP Investments, en heeft naast de contractonderhandeling, ook de inrichting van het beleggingsmandaat afgestemd. Tenslotte heeft eind 2017 de transitie van de oude naar de nieuwe vermogensbeheerder plaats gevonden.

- **Jaarverslag en jaarrekening LSBR 2016**

Het jaarverslag en de jaarrekening over 2016 zijn gecontroleerd en goedgekeurd door PWC. Het bestuur heeft in 2017 besloten om naar een andere accountant over te gaan. Londen & Van Holland doet de jaarcontrole en goedkeuring van het jaarverslag en de jaarrekening 2017.

- **Manual**

De akte van procuratie is in juni 2017 aangepast aan de gewijzigde opzet van het betalingssysteem. Wijziging was tevens noodzakelijk geworden benoeming van de nieuwe penningmeester van het bestuur in 2016.

In 2017 is de nieuwe regeling voor de fellowshippubsidies ingegaan. De bijbehorende documenten: LSBR-fellowship-information, LSBR-fellowship-matchingsverklaring en LSBR-fellowship-programma-EXTENSIEREGELING zijn opgenomen in de manual. Deze wijziging heeft ook een kleine tekstuele wijziging in de subsidievoorwaarden tot gevolg gehad (de looptijd van de programma's).

De onder 'FIN' genoemde documenten: Code Goed Bestuur FIN en de Handleiding Toetsing Jaarlijkse Verklaring naleving FIN Normen Goed Bestuur zijn opgenomen in de manual.

- **Website www.lsbr.nl**

Sinds 2016 wordt van afgeronde LSBR projecten een samenvatting voor de leek geplaatst. Na ontvangst van elk eindrapport wordt een dergelijke samenvatting toegevoegd. De informatie over de nieuwe opzet van het fellowshipprogramma is op de website geplaatst.

De website van de LSBR is in 2017 ongeveer 10.000 keer door unieke bezoekers bezocht, twee keer zoveel als in 2016. Er is 351 keer een document gedownload. De website en de formulieren worden gedurende het jaar telkens aangepast aan de fase waarin de subsidieronde zich bevindt.

- **Subsidieronde 2017**

In 2017 leverde de voorronde 35 vooraanvragen op waarvan 4 in het kader van het fellowshipprogramma. Na beoordeling op zowel wetenschappelijke kwaliteit zowel als relevantie voor de LSBR van alle vooraanvragen door de Wetenschappelijke Adviesraad is een selectie gemaakt van 18 reguliere voorstellen en de 4 fellowshipvoorstellen.

De geselecteerde aanvragers werden verzocht een volledige aanvraag in te dienen.

Het bestuur honoreerde 5 van de 18 volledige reguliere subsidieaanvragen op basis van het door de Wetenschappelijke Adviesraad uitgebrachte advies. Van de 4 fellowshipaanvragen is één aanvraag gehonoreerd met een subsidie.

De selectie en uiteindelijke beoordeling van onderzoeksprojecten is gebaseerd op de aanvragen, de reviews van externe referenten, de reacties van de aanvragers en het preadvies van de voorbewerders.

Het voor 2017 vastgestelde budget bedroeg € 2,3 miljoen. Dat bedrag is voor het negende jaar ongewijzigd. De subsidie voor het fellowship, waarvan er in 2017 één is toegekend, heeft in de nieuwe opzet een looptijd van 5 jaar waarvan het vierde en vijfde jaar, na een positief beoordeeld tussentijds rapport, wordt gefinancierd door de LSBR (50%) en het instituut waar het fellowshipproject wordt uitgevoerd (50%). Voor 2017 betreft dit Sanquin Research. Door toekenning van 5 projecten en 1 fellowshipproject is het budget in 2017 overschreden met een bedrag van Euro 327.687.

Alle afgewezen aanvragers hebben via het bureau schriftelijk een korte toelichting op hun afwijzing gekregen.

De deadline voor het indienen van de *vooraanvragen* voor subsidieronde 2018 is vastgesteld op 1 februari 2018. Alle formulieren voor 2018 zullen digitaal worden afgehandeld. De deadline voor de definitieve aanvragen, alleen mogelijk bij een positieve beoordeling van de vooraanvraag, is gesteld op 1 mei 2018.

Ook voor 2018 is ruimte voor de toekenning van één fellowshipsubsidie met een beschikbaar budget van € 0,56 miljoen.

Het totale subsidiebudget (inclusief fellowship) voor 2018 is wederom vastgesteld op € 2,3 miljoen.

Algemene gang van zaken

- **Projectsubsidies**

In 2017 zijn door het bestuur in totaal 6 projectsubsidies toegekend. Hierbij was één subsidie in het kader van het fellowshipprogramma. De eerste daadwerkelijke uitgaven van deze projecten worden in 2018 verwacht omdat de projecten in 2018 van start gaan en er declaraties zullen worden ingediend.

In totaal zijn sinds de oprichting 138 projectsubsidies door de LSBR toegekend. Op peildatum 31 december 2017 zijn 105 van deze projecten inhoudelijk afgerond, dat wil zeggen er is een eindrapport ontvangen. Van enkele projecten worden zowel de eindverslagen als de einddeclaraties verwacht in 2018. Er waren op 31 december 2017 nog 27 onderzoeksprojecten gaande. Dit betreft toekenningen uit 2011 (1 project), 2012 (3 projecten), 2013 (4 projecten) en alle projecten uit 2014, 2015 en 2016 (19 projecten). Projecten die in 2018 van start zullen gaan zijn de 6 toekenningen uit jaarronde 2017.

Het bureau heeft de Wetenschappelijke Adviesraad ondersteund bij de beoordelings- en selectieprocedure van de vooraanvragen en de subsidieaanvragen en zorgde tevens voor de

monitoring van lopend onderzoek. Voorts is voor de subsidieronde 2018 gewerkt aan de informatie op zowel de formulieren als de website.

- **Resultaat LSBR**

Het financieel resultaat over 2017 is € 2,5 miljoen positief (2016: € 2,8 miljoen). In 2017 is voor € 2,6 miljoen aan subsidietoezeggingen gedaan, € 0,3 miljoen meer dan de in 2016 gedane toezeggingen van € 2,3 miljoen. Net als in 2016 is een beleggingsresultaat gerealiseerd dat ruim boven de begroting ligt.

- **Beleggingsresultaat**

Het beleggingsresultaat bedraagt in 2017 € 5,6 miljoen.

- Totaal (bruto)rendement in 2017 behaalde de portefeuille een bruto rendement van +5,17% duidelijk boven dat van de samengestelde benchmark (+3,44%). De forse onderweging in obligaties, het selectie-effect in aandelen en het duidelijk positieve rendement van alternatieven droegen hier alle aan bij.
- Obligaties: obligaties behaalden een rendement van +0,12%, terwijl de relevante benchmark met +0,53% een hoger rendement behaalde.
- Aandelen: aandelen rendeerden in deze periode +10,40%, beter dan de relevante benchmark: de MSCI AC World Index (+8,89%).
- Alternatieven: alternatieve beleggingen (= tracker in Europees beursgenoteerd vastgoed) rendeerden in de verslagperiode +13,67%.
- Middelenverdeling: per ultimo december zijn de beleggingscategorieën als volgt verdeeld: aandelen 34%, obligaties 45%, alternatieven 5% en liquiditeiten 16%. De middelenverdeling valt binnen de gestelde bandbreedte van het beleggingsstatuut.

- **Eigen vermogen**

Het eigen vermogen van de stichting is als gevolg van het positieve resultaat met € 2,5 miljoen gestegen naar € 104,1 miljoen. Dit vermogen is statutair vrij besteedbaar en wordt door het bestuur, binnen de vastgestelde risicogrenzen conform het beleggingsbeleid, aangewend om onderzoeksprojecten op gebied van bloed en bloedtransfusie te financieren.

In het beleggingsbeleid van LSBR is vastgelegd dat de beleggingen en de uitgaven van de stichting in evenwicht moeten zijn. Uitgangspunt is hierbij dat op de lange termijn het eigen vermogen van LSBR in reële termen in stand wordt gehouden. Uitgaande van het startvermogen van LSBR per 31 december 1998 en de jaarlijkse inflatie, bedraagt het stamvermogen van LSBR per 31 december 2016 € 93,4 miljoen. Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 1,4% in 2017 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2017 € 94,7 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 9,4 miljoen hoger dan het stamvermogen, zodat sprake is van een overschot ten opzichte van het stamvermogen.

- **Toekomstige ontwikkelingen in 2018**

De middelenverdeling van de effecten zal begin 2018 a.g.v. inleg van liquide middelen in fondsen verder naar de strategische weging uit het beleggingsstatuut gaan.

Naar verwachting zal in 2018 een twintigste tranche researchsubsidies worden toegekend. Voor de jaarronde 2018 heeft het bestuur een budget vastgesteld ten bate van nieuwe projectsubsidies van € 2,3 miljoen. Dit budget is gelijk aan het verslagjaar 2017. Daarnaast is begin 2018 door het bestuur goedkeuring gegeven voor een financiering van een Sanquin Research Subsidie Programma ter grootte van € 5 miljoen. De beleggingsinkomsten bedragen naar verwachting circa € 2,9 miljoen. De begroting is, a.g.v. de éénmalige subsidie aan Sanquin € 4,7 miljoen negatief.

Begroting LSBR 2018

	(x € 1.000,-)	Begroot 2018
Inkomsten uit beleggingen		
Interest obligaties		660
Dividend aandelen		880
Interest lening Sanquin		
Interest banken		-
Koersresultaat obligaties		-
Koersresultaat aandelen		1.350
		<u>2.890</u>
Bedrijfskosten		
Wetenschappelijke projecten		2.300
Eenmalige Subsidie Sanquin		5.000
Administratiekosten		100
Accountantskosten		25
Overige diverse kosten		10
Totaal Bedrijfskosten		<u>7.435</u>
Rentelasten en bankkosten		
Bankkosten en rente		<u>205</u>
Resultaat		4.750-

NB: Resultaat wordt gebruikt voor inflatiecorrectie belegbaar vermogen.

Overzicht onderzoeksprojecten LSBR

De LSBR heeft sinds haar oprichting 138 projectsubsidies toegekend. Hiervan zijn er 14 fellowshipprojecten. Het aantal projecten dat per 31-12-2017 inhoudelijk is afgerond is 105. Van die overige projecten starten er 6 in 2018 (toekenning in 2017) en van 27 projecten is het onderzoek nog gaande. Hieronder een overzicht van de nog lopende onderzoeksprojecten

en vervolgens de samenvattingen van de projecten waarvan in 2017 een eindrapport is verschenen.

Toegekend, nog lopend, financiering wetenschappelijk onderzoek

2011 - Afgesloten projecten: 1109, 1121, 1128, 1133, 1136, 1140 (6 van 7)

1101 - Dr. C. Voermans (fellowship): *Mesenchymal stromal cells and hematopoietic stem cell transplantation; from bench to bedside.*

Budget: euro 560.000; Looptijd: 2 + 2 jaar.

2012 - Afgesloten projecten: 1207, 1229, 1244 (3 van 6)

1223 - Dr. T.K. van den Berg: *Neutrophil cytotoxic granules in microbial infection and cancer.*

Budget: euro 382.500; Looptijd: 4 jaar.

1238 - Dr. E. van den Akker (fellowship): *From in vitro erythropoiesis to transfusion.*

Budget: euro 560.000; looptijd: 2 + 2 jaar.

1239 - Dr. M. von Lindern: *Control of erythropoiesis by iron dependent expression of protein isoforms.*

Budget: euro 398.500; Looptijd: 4 jaar.

2013 - Afgesloten projecten: 1311, 1355 (2 van 6)

1309 - Prof. dr. T. van der Poll: *Role of platelet Toll-like receptor signaling in hemostasis and inflammation.*

Budget: euro 293.300; Looptijd: 4 jaar

1331 - Dr. M.H.M. Heemskerk/Dr. P.A. Veelen: *Large scale discovery of minor histocompatibility antigens valuable for immunotherapy of hematological tumors.*

Budget: euro 225.500; Looptijd: 3 jaar

1351 - Prof. dr. C.E. van der Schoot/Dr. E. van den Akker/Prof. dr. W.H. Ouwehand: *SMIM1, the VEL-antigen, a novel regulator of erythropoiesis.*

Budget: euro 445.500; Looptijd: 4 jaar

1373 - Dr. M. Wolkers (fellowship): *What keeps tumor infiltrating T cells from being effector cells?*

Budget: euro 560.000; Looptijd: 2 + 2 jaar

EXTRA PROGRAMMASUBSIDIE: *Molecular and Cellular Haematology Research Program Sanquin Blood Supply* - Sanquin Research, Budget: euro 5.000.000; Looptijd: 5 jaar

2014

1412 - Dr. R. van Bruggen: *Role of RBC adhesion molecules in immune adherence clearance.*
Budget: euro 432.500; Looptijd: 4 jaar

1417 - Dr. A.B. Meijer/Prof. dr. K. Mertens: *Redesigning coagulation factor VIII; Repairing an evolutionary mistake.*
Budget: euro 274.500; Looptijd: 3 jaar

1430 - Dr. D. Amsen: *Transgenerational T cells: a cellular form of maternal care after birth with therapeutic potential in allogeneic stem cell therapy.*
Budget: euro 398.500; Looptijd: 4 jaar

1438 - Dr. M.D. Hazenberg (fellowship): *The protective role of innate lymphoid cells (ILC) after hematopoietic stem cell transplantation.*
Budget: euro 560.000; Looptijd: 2 + 2 jaar

1440 - Prof. dr. D. Oepkes/Prof. dr. C.E. van der Schoot/Dr. C. de Haas: *Towards routine HPA-screening in pregnancy to prevent FNAIT: Assessing disease burden, optimising risk group selection and Safety of IVIg Treatment.*
Budget: euro 430.500; Looptijd: 4 jaar

1451 - Dr. M.H.A. Bos: *Assembling the molecular machinery of coagulation: learning from the adaptive evolution of snake venom proteins.*
Budget: euro 277.000; Looptijd: 4 jaar

2015

1503 - Dr. B.J.M. van Vlijmen/Dr. B. Bayat: *Interaction between Choline Transporter-like Protein 2 and Von Willebrand Factor: Importance to Transfusion-related Acute Lung Injury and Beyond.*
Budget: euro 226.400; Looptijd: 3 jaar

1504 - Prof. dr. H.C.J. Eikenboom: *Development of RNA-targeted therapies for bleeding disorders, especially von Willebrand disease.*
Budget: euro 230.000; Looptijd: 4 jaar

1517 - Dr. M. van den Biggelaar: *Interactions of hemostatic proteins with the vasculature: go with the flow?*
Budget: euro 560.000; Looptijd: 2 + 2 jaar

1520 - Dr. C. Maas: *Plasmin to the rescue in thrombotic thrombocytopenic purpura.*
Budget: euro 295.500; Looptijd: 4 jaar

1527 - Dr. G. Vidarsson: *Functional dissection of C-reactive protein's role in exacerbating cellular clearance.*
Budget: euro 335.200; Looptijd: 4 jaar

1531 - Dr. B. van der Reijden/Dr. M. von Lindern: *Genetics and epigenetics in megakaryopoiesis: the role of GFI1B.*

Budget: euro 402.000; Looptijd: 4 jaar

1546 - Dr. M. De Haas: *Towards a more effective and efficient use of intravenous immunoglobulin in children with immune thrombocytopenia.*

Budget: euro 318.800; Looptijd: 4 jaar

2016

1609 - Prof. dr. S.M. van Ham: *How to prevent unwanted antibodies; regulation of plasma cell fate by the dynamic interplay between specific B cells and follicular T-helper cells.*

Budget: euro 303.900; Looptijd: 4 jaar

1626 - Dr. T. Rispens: *IgG Fab glycosylation: a novel mediator of humoral tolerance.*

Budget: euro 397.500; Looptijd: 4 jaar

1627 - Prof. dr. J.N.J. Philipsen: *Repurposing CRISPR/Cas9 for targeted demethylation of the gamma-globin promoters.*

Budget: euro 383.400; Looptijd: 4 jaar

1629 - Dr. K. van Gisbergen (fellowship): *Universal and tissue-tailored gene programs of resident memory lymphocytes.*

Budget: euro 560.000; Looptijd: 2 + 2 jaar

1638 - Dr. R.R. Koenen: *Intercellular communication and immunomodulatory activities of platelet microvesicles in vascular inflammation.*

Budget: euro 260.500; Looptijd: 4 jaar

1649 - Dr. J. van Buul: *Border control at the vessel wall: The endothelium as customs official for leukocyte crossing.*

Budget: euro 395.200; Looptijd: 4 jaar

2017

Toegekende financiering wetenschappelijk onderzoek

1702 - Prof. dr. J.C.M. Meijers: *Modifying factor XI to promote hemostasis: a novel therapeutic approach to control bleeding?*

Budget: euro 419.822; Looptijd: 4 jaar

1702 - Prof. dr. G. de Haan: *Dissecting the role of Neogenin; a novel receptor required for hematopoietic stem cell proliferation and engraftment.*

Budget: euro 438.254; Looptijd: 4 jaar

1707 - Dr. R. Bierings (fellowship): *Von Willebrand factor release from Weibel-Palade bodies: pulling the strings in vascular disease.*

Budget: euro 560.000; Looptijd: 3 + 2 jaar

1711 – Prof. dr. J.W.M. Heemskerk: Platelet subsets and priming: functional determinants in haemostasis and vascular protection.

Budget: euro 360.115; Looptijd: 4 jaar

1719 – Dr. C. Voermans/Prof. Dr. S.S. Zeerleder: The role of heme oxygenase-1 in the development of graft versus host disease.

Budget: euro 424.748; Looptijd: 4 jaar

1721 – Dr. G. Vidarsson: The Ig-glycan code: a third level of memory controlling effector function of immunoglobulins in health and disease.

Budget: euro 424.748; Looptijd: 4 jaar

Van de in 2017 afgeronde wetenschappelijke projecten hieronder de samenvattingen van de resultaten.

The effects of Hypoxia-inducible factor 1 α (Hif-1 α) on the development of hemogenic endothelium, hematopoietic stem cells and the supportive microenvironment

LSBR 1109

Projectleider: Prof. dr. Elaine Dzierzak (Dept. of Cell Biology, Stem Cell Institute, Erasmus MC)

Promovendus: Undine Hill, MSc (jan. 2012 - sept. 2012)

Analist: A.J.K. Chan (jul. 2012 - okt. 2012)

Analist: C.H. Gillemans (jul. 2016 - okt. 2016)

Promovendus: Mari-Liis Kauts, MSc (jan. 2013 - mrt 2017)

Lage zuurstofconcentraties binnen verschillende weefsels van het embryo en de volwassene spelen een fysiologische rol in de ontwikkeling en groei van de stamcellen van het bloedsysteem. In onze door LSBR gefinancierde studies onderzochten we de muizenembryo om te bepalen of Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α en haar downstream effectoren een rol spelen in de generatie van deze potente volwassen stamcellen. We hebben gevonden dat de vasculaire regio van het embryo, waar de eerste bloedstamcellen worden gemaakt, zuurstofarm is. In muizenembryo's zonder HIF-1 α (een factor die geactiveerd wordt door lage zuurstofconcentraties en tot expressie komt in bloedstamcellen en hun voorlopers), werden heel weinig of geen bloedstamcellen gevonden, en de aantallen voorlopercellen waren gereduceerd. Dit bewijst het belang van deze factor voor stamcelontwikkeling. Wanneer een andere factor, PHD2 (welke normaliter HIF-1 α afbreekt), werd verwijderd, vonden we dat er een trend is naar de productie van meer bloedvoorlopercellen. Op dit moment onderzoeken we of de generatie van bloedstamcellen ook is toegenomen.

Tijdens het opzetten van een toegankelijk kweekstelsel om de generatie van bloedvoorloper en stamcellen verder te bestuderen hebben we bruikbare fluorescente reporter (GATA2Venus) pluripotente stamcellijnen gecreëerd. De humane cellen, indien gekweekt bij lage zuurstofconcentraties, lieten een 3- tot 10-voudige toename in de frequentie van bloedvoorlopers zien.

Explant kweeksystemen werden opgezet om de rol van andere factoren, zoals BMP4 en Hh, binnen de bloedstamcelgeneratie te bestuderen. De resultaten van deze studies laten zien dat deze factoren

dienen om de stamcelgeneratie, en in feite de groei van twee typen bloedstamcellen, op een positieve manier te beïnvloeden. Tezamen laten de resultaten van deze studies zien dat hypoxia, het HIF-1 α eiwit en de downstream effectoren en factoren positieve regulatoren van HSC generatie zijn, beginnend vanaf de vroegste embryonale stadia. Deze resultaten verstrekken nieuwe inzichten, reagentia en screeningsmethoden voor medicijnontwikkeling om zo de hypoxierespons voor ex-vivo bloedstamcelgeneratie te manipuleren.

Selective mRNA translation controls erythropoiesis; regulation and function of the RNA-binding protein Csde1

LSBR 1140 - afgerond in 2016

Projectleider: Prof. dr. M. von Lindern (Dept. of Haematopoiesis, Sanquin Research)

Promovendus: Kat Moore (jul. 2012 - jul. 2016)

Analist: Nurcan Yagci (sept. 2014 - sept. 2016)

We hebben allereerst vastgesteld welke mRNA transcripten aan Csde1 binden in de 'mouse erythroblast leukemia' cellijn MEL. Dit bleken vooral transcripten te zijn die coderen voor eiwitten met een rol in algemene eiwitsynthese en -afbraak. Om het belang van Csde1 voor de synthese van deze eiwitten te bepalen wilden we cellen vergelijken met normale en verlaagde expressie van Csde1. Echter, als we MEL cellen behandelden met virale expressievectoren ging de expressie van Csde1 sterk omhoog, en waar we dachten een verlaagde expressie te induceren, kwam de expressie van Csde1 terug op het niveau van onbehandelde MEL cellen. Daarom hebben we middels Crisp/Cas genoom-editing het eerste *cold shock domein* van Csde1 verwijderd, of geprobeerd Csde1 expressie totaal te blokkeren. Het bleek onmogelijk om MEL cellen te maken die geen Csde1 tot expressie brengen. Waar we dachten dat een deletie Csde1 volledig zou blokkeren brachten de cellen toch een kortere vorm van het Csde1-eiwit tot expressie. Door feedback controle en de sterke selectie voor klonen die deletie van Csde1 overleefden bleken de effecten van verminderde Csde1 functie gering en ook verschillend tussen klonen. In een aantal gevallen brachten klonen met een kreupel Csde1 het aan Csde1 gebonden mRNA (bijvoorbeeld *Pabpc1*) verminderd tot expressie, terwijl de expressie van het eiwit juist hoger was.

Vervolgens hebben we vastgesteld welke eiwitten aan Csde1 binden en met Csde1 samenwerken. We vonden een sterke interactie met Strap (serine- and threonine kinase receptor-associated protein), maar ook met de poly(A) bindende eiwitten Pabpc1 en Pabpc4. De aanwezigheid van Strap bepaalde niet welke transcripten wel of niet aan Csde1 bonden, maar bepaalde wel de stabiliteit van gebonden mRNAs en/of de translatie in eiwit. Opmerkelijk was de regulatie van Pabpc1 en Pabpc4, die niet alleen bindingspartners zijn maar die ook vergelijkbaar gereguleerd worden in afwezigheid van Csde1 of van Strap: verminderde functie of aanwezigheid van Csde1- of Strap-eiwitten verlaagt de mRNA expressie en verhoogt de eiwitexpressie van zowel Pabpc1 als Pabpc4. Ook de expressie van eIF4G3 wordt gereguleerd door Csde1 en Strap. Pabp eiwitten binden aan de eIF4G scaffold-eiwitten die een eiwitcomplex bijeen houden dat juist aan de cap van mRNAs bindt. Zo zorgen Pabp en eIF4G ervoor dat de eiwitsynthesemachinerie die aan het eind van een transcript komt, meteen opnieuw kan beginnen. Pabpc4 en eIF4G3 verzorgen deze functie onder stress condities zoals gebrek aan zuurstof. Dat suggereert dat we de functie van Csde1 ook onder deze condities zouden moeten bestuderen.

Tegelijkertijd is samengewerkt met een project dat precies bepaalde waar ribosomen zich bevinden op een populatie mRNAs. Daaruit bleek dat delen van de 5'leadersequentie van Csde1 getransleerd worden, en dat verminderde beschikbaarheid van translatie-initiatiefactor 2 (eIF2) ook de expressie van Csde1 meer dan gemiddeld verlaagt. Dit eIF2 wordt geïnactiveerd als er

eiwitaggregaten dreigen te ontstaan in de cel en de eiwitsynthese verminderd moet worden. Deze analyse liet ook zien dat er twee isovormen van Csde1 tot expressie worden gebracht. De langere isovorm bevat 13 extra aminozuren aan de N-terminus en start vanaf een CUG start codon, wat verklaart waarom deze isovorm eerder niet voorspeld werd. De rol van deze isovorm is nog onduidelijk.

Conclusie: Csde1 is een essentieel RNA bindend eiwit in erytroblasten. Csde1 expressie is verlaagd als er minder eiwitsynthesecapaciteit is, zoals bij DBA, of als eiwitsynthese verlaagd moet worden omdat er eiwitaggregaten dreigen te ontstaan. Csde1 werkt samen met Strap. Beide eiwitten lijken eiwithomeostase te reguleren.

Understanding clinically significant allo- and auto-immunity towards blood cells

LSBR 1229

Projectleider: Dr. G. Vidarsson

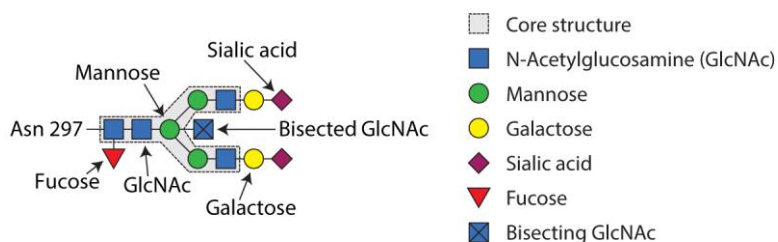
Promovendus: Myrthe Sonneveld M.Sc. (okt. 2013 – sept. 2017)

Analist: Carolien Koeleman (50% okt. 2015 - sept. 2019, LUMC group Prof. Dr. Manfred Wuhrer)

Analist: Suzanne Lissenberg (jan. 2015 - mrt 2015 and 83.3% jan. 2016 - juli 2016)

Analist: Remco Visser (sept. 2017 - dec. 2017)

Tijdens dit project hebben we antistof gemedieerde allo- en auto-immuniteit tegen bloedcellen onderzocht. Daarmee dragen we bij aan de ontwikkeling van nieuwe diagnostische methoden om de ernst van ziekte te kunnen voorspellen van alloantistof gemedieerde bloedziektes als hemolytische ziekte van de foetus of pasgeborene (HZFP), beter bekend als Rhesus ziekte, en foetale of neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT). We onderzochten ook de Fc-glycosylering van de autoantistof gemedieerde bloedziektes auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) en immuun trombocytopenie (ITP). Daarbij proberen we te begrijpen waarom het immuunsysteem B cellen activeert tot de productie van verschillend geglycosyleerde antistoffen, zoals immunoglobulinen G (IgG). Immunoglobulinen hebben een Y-vorm en bestaan uit een fragment antigenbinding (Fab) gedeelte, dat zoals de naam al doet vermoeden bindt aan antigenen, en een staart, het fragment crystallisable (Fc) gedeelte, dat interacteert met celoppervlakte receptoren (Fc receptoren [FcγR]). Deze receptoren zijn aanwezig op zogenaamde effector cellen (witte bloedcellen), zoals natuurlijke killer (NK) cellen en monocyten, om het immuunsysteem te activeren. Aan het Fc-gedeelte, op positie Asn297, bevat IgG een geconserveerde N-gelinkte suikergroep, een glycaan. Deze glycaan bevat een vaste structuur bestaande uit vier N-acetylglucosamines (GlcNAc) en drie mannoses. Daarnaast kan er een bisecting GlcNAc (bisection), core-fucose en één of twee galactoses en N-acetyl neuramine(siaal) zuren worden toegevoegd.



Model van Fc-glycaan

De sterkte van de binding tussen de antistof en de effectorcellen via de FcγRs wordt beïnvloed door de samenstelling van dit Fc-glycaan. Een lage fucosylering bijvoorbeeld, zorgt voor een sterkere binding en dus voor meer celafbraak.

Wanneer er een bloedgroepincompatibiliteit is tussen een zwangere vrouw en de foetus – dus wanneer de foetus de bloedgroep van de vader heeft – kunnen maternale antistoffen gevormd worden tegen de foetale rode bloedcellen (RBC) of trombocyten (bloedplaatjes). Dit kan leiden tot afbraak van deze RBC en trombocyten met mogelijk respectievelijk HZFP en FNAIT tot gevolg. In FNAIT worden trombocyten afgebroken, wat leidt tot trombocytopenie met al gevolg huid-, orgaan-, of hersenbloedingen, of zelfs foetale dood. In dit onderzoek hebben we de N-gelinkte glycanen van menselijk IgG1 gericht tegen plaatjesantigeen (Human Platelet antigen of HPA) -1a met massaspectrometrie geanalyseerd. We laten zien dat Fc-glycosyleringspatronen stabiel zijn in de tijd tijdens de zwangerschap maar ook in opvolgende zwangerschappen. Alleen fucosylering daalt significant na de eerste zwangerschap. Daarnaast laten we zien dat anti-HPA-1a fucosylering samen met galactosylering en antistoftiter correleert met de ernst van de ziekte. Hierdoor zijn deze glycosyleringspatronen een potentiële marker voor screening van ernstige gevallen van FNAIT.

In HZFP leidt antistofvorming tot RBC afbraak met als mogelijk gevolg anemie, geelzucht, hersenbloeding of zelfs dood van de foetus of pasgeborene. Anti-RhD, anti-Rhc, anti-K en anti-RhE zijn verantwoordelijk voor de meeste gevallen van HZFP. In Nederland worden alle zwangere vrouwen getest op de aanwezigheid van RBC-antistoffen in het eerste trimester van de zwangerschap. Echter, er is geen strikte correlatie tussen de antistoftiter en de klinische uitkomst van de foetus, wat doet vermoeden dat ook andere factoren een rol spelen, zoals bijvoorbeeld Fc-glycosylering. We analyseerden IgG1 Fc-glycosyleringspatronen van RhD, Rhc, RhE en Kell specifieke antistoffen en totaal serum IgG1 van zwangere vrouwen in relatie tot de klinische uitkomst. We laten zien dat anti-RhD en anti-Kell een verlaagde antigeen specifieke IgG1 fucosylering kunnen hebben, vergeleken met totaal serum IgG1; dit correleert met de klinische uitkomst. Daarbij zien we dat hoge galactosylering en sialylering van anti-Rhc correleren met ernstiger ziekte en dat de gebeurtenis die leidde tot immunisatie (zwangerschap of bloed transfusie) de Fc-glycosylering niet beïnvloed. Concluderend laten deze studies zien dat Fc-glycosylering gebruikt kan worden om de ernst van de ziekte in HZFP te voorspellen en om degenen die behandeling nodig hebben te identificeren.

Na albumine zijn IgGs zijn de hoogst aanwezige eiwitten in menselijk serum, waarvan IgG1 en IgG3 de meest prominente subklassen tegen eiwitantigenen. Ondanks dat IgG3 meestal de eerste subklasse is die wordt gevormd in een immuunreactie focussen de meeste Fc-glycosyleringstudies zich op IgG1. We hebben in 30 zwangere vrouwen met anti-Kell allo-antistoffen het type Fc-glycosylering vergeleken van IgG1 met dat van IgG3 voor zowel totaal IgG als antigeen-specifiek IgG. Antigeen-specifieke IgG3 glycosylering varieert sterk tussen individuen ten opzichte van totaal IgG3, net zoals we eerder zagen voor IgG1. We vonden dat totaal serum en antigeen specifiek IgG1 en IgG3 Fc-glycoprofielen vergelijkbaar zijn binnen hetzelfde individu, behalve voor sialylering, welke hoger is in IgG3. Ook laat deze studie zien dat de combinatie van relatieve IgG1 en IgG3 Fc-glycosylering de klinische uitkomst niet beter voorspelt dan IgG1 Fc-glycosylering alleen, waarschijnlijk omdat de concentratie van IgG3 meestal veel lager is dan die van IgG1.

We hebben ook onderzocht of de afwijkende Fc-versuikering ook geldt voor auto-antistoffen tegen RBC. In verschillende auto-immuunziektes is al aangetoond dat totaal serum IgG1 galactosylering en sialylering verlaagd zijn ten opzichte van die van gezonde mensen. De Fc-glycosylering van RBC-specifieke autoantistoffen was echter nog nooit zorgvuldig onderzocht. Daarom onderzochten we de RBC-specifieke en totaal serum IgG1 Fcglycosylering in relatie tot het

voorkomen van hemolyse bij 103 patiënten. Totaal serum IgG1 van patiënten met RBC-auto-antistoffen blijkt inderdaad een significant verlaagde galactosylering en sialylering te hebben ten opzichte van gezonde controles. Opmerkelijk, en in contrast tot allo-antistoffen tegen RBCs, is de RBC-gebonden IgG1 Fc-fucosylering van auto-antistoffen niet veranderd ten opzichte van totaal serum IgG1. Analyse van anti-RBC Fc-glycoprofielen suggereert daarnaast dat een lage bisection en hoge galactosylering correleren met lagere hemoglobinewaarden. In navolging van onze bevindingen voor Fc-glycosylering van allo-antistoffen tegen trombocyten en RBC autoantistoffen waren we benieuwd naar de glycoprofielen van auto-antistoffen tegen trombocyten. We onderzochten de Fc-glycoprofielen van IgG bij 59 kinderen met immuutrombocytopenie (ITP), in bloedafnames ten tijde van diagnose, 1 week, 3 maanden en 1 jaar na diagnose. Opvallend genoeg vonden we geen afwijkende totaal serum IgG1 Fc-glycoprofielen ten opzichte van een groep gezonde controles, gematcht voor leeftijd en geslacht. Noch laten we een verschil in Fc-glycosylering zien tussen kinderen die acute of chronische ITP ontwikkelden. Deze bevindingen ondersteunen de gedachte dat ITP mogelijk een ander onderliggende pathologie heeft in vergelijking met andere autoimmuunziekten en/of dat ITP in kinderen een andere ziekte is dan ITP bij volwassenen.

Tot slot proberen we de hierboven gevonden verschillen in Fc-fucosylering tussen allo- en auto-antistof gemedieerde immuuncytopeniën te verklaren. Zoals hierboven beschreven vonden we dat anti-Rh, anti-K en anti-HPA-1 a specifieke allo-antistoffen Fc-glycosyleringsprofielen kunnen hebben met een sterk verlaagde fucose, welke normaliter niet aanwezig is in serum. Zoals eerder beschreven verhoogt lage Fc-fucosylering de IgG bindingsaffiniteit aan FcγRIIIa/b, wat leidt tot meer celafbraak en dus tot een slechtere klinische uitkomst. Echter, het precieze mechanisme waarmee de immuunrespons van allo-antistoffen niet-gefucosyleerd IgG oplevert, is onbekend. Daarom onderzochten we de antigeen specifieke immuunrespons tegen verschillende virale antigenen. Antigeen specifieke antistoffen tegen allo-antigenen en virusenvelop antigenen hebben een verlaagde fucosylering, in tegenstelling tot antistoffen tegen niet-envelop virussen of antistoffen verkregen na een vaccinatie, welke een normale - hoge - IgG Fc-fucosylering hebben. Ook is er geen correlatie tussen verschillende specifieke antistof fucosyleringsprofielen in één individu, wat suggereert dat lage fucosylering niet genetisch bepaald is, maar eerder het gevolg is van een stochastisch proces. Samenvattend laten we zien dat alleen vreemde membraanantigenen, zoals envelopvirussen, een non-gefucosyleerde immuunrespons teweeg kunnen brengen. Helaas kan deze soort immuunrespons worden nagebootst door alloantigenen, wat ongewenste immuunreacties tegen paternaal-verkregen antigenen in de foetus kan oproepen.

Concluderend, in dit LSBR-gefinancierde onderzoek vonden we verschillen in Fc-glycosylering tussen allo- en autoantistoffen, met alleen in alloantistoffen lage fucosylering welke correleert met de klinische uitkomst. Deze discrepantie kon worden verklaard doordat het immuunsysteem anders reageert in allo-immuunziekten dan in auto-immuunziekten. In tegenstelling tot auto-antigenen worden alloantigenen namelijk herkend als vreemde membraanantigenen, met de bijbehorende laag-fucose immuunreactie als gevolg. Een beter begrip van IgG Fc-glycosylering kan daarnaast ook bijdragen aan de ontwikkeling van meer gerichte immuuntherapieën in bijvoorbeeld auto-immuunziekten, kankertherapie en vaccinaties.

Selective mRNA translation controls erythropoiesis; regulation and function of the RNA-binding protein Csde1

LSBR 1239

Projectleider: Prof. dr. M. von Lindern (Dept. of Haematopoiesis, Sanquin Research)

Promovendus: Nahuel Paolini M.Sc. (nov. 2013 - nov. 2017)

Analist: Franca di Summa (mei 2015 - sept. 2016)

Analist: Nurcan Yagci (sept. 2016 - mei 2017)

Het normale aantal erythrocyten in ons bloed is nauw begrensd. Te weinig erythrocyten veroorzaakt bloedarmoede, teveel verhoogt het risico op een infarct. Het aantal erythrocyten dat wordt aangemaakt wordt gereguleerd door omgevingsfactoren, waaronder de beschikbaarheid van ijzer. Iedere erythrocyt bevat 250 miljoen hemoglobinemoleculen, die ieder 4 ijzer-bevattende heem ringen bevatten. IJzer wordt beperkt opgenomen, en vooral gerecycled in erythrocytafbraak en -aanmaak. Tekort aan ijzer kan resulteren in aggregatie van globinepeptiden. Verkeerd gevouwen, geaggregeerde eiwitten zijn toxisch, en leiden direct tot reductie van eiwitsynthese. Dit wordt veroorzaakt door fosforylatie van translatie initiatie factor 2 (eIF2) middels eIF2 geassocieerde kinases 1 and 3 (eIF2ak1 of *heme-regulated kinase* [HRI], en eIF2ak3 of *protein kinase R* [PKR]-like endoplasmic reticulum kinase [PERK]). eIF2 brengt de ribosomale subunits samen op het startcodon en levert er het aminozuur methionine af. Fosforylatie inactieveert eIF2. De hypothese is dat een geringe beschikbaarheid van eIF2 vooral translatie (omzetting in eiwit) reguleert van transcripten waarvan ook een deel van de 5'leader wordt getransleerd.

Het doel van dit project was te begrijpen hoe mRNA translatie en erythropoëse samenhangen, en om mRNAs en cellulaire mechanismen te vinden die gevoelig zijn voor eIF2 afhankelijke translatie.

Resultaat: We hebben een nieuwe techniek gebruikt om de positie van ribosomen op een mRNA-molecuul te bepalen. Daarmee konden we bepalen waar translatie begint, en hoeveel ribosomen er aan een mRNA gebonden zijn, afhankelijk van eIF2 fosforylatie. Om eIF2 fosforylatie te induceren stimuleerden we erytroblasten met tunicamycine. Het bleek dat van veel transcripten stukjes van de 5'leader getransleerd worden. In tegenstelling tot wat we verwachtten voorspelde dit niet of translatie van het gecodeerde eiwit gevoelig was voor eIF2 fosforylatie. We identificeerden 147 transcripten waarvan tunicamycine translatie stimuleerde. Meerdere van deze transcripten codeerden transcriptiefactoren, waardoor een korte-termijneffect kan worden omgezet naar aanpassing van genexpressie op langere termijn. Onder de 337 transcripten waarvan tunicamycine de translatie meer dan gemiddeld verlaagde was *Csde1*, een transcript dat ook verminderd getransleerd wordt in Diamond Blackfan Anemia (DBA).

Onder de transcripten waarvan translatie toenam was het mRNA dat de transcriptiefactor Tis7 (TPA-induced sequence 7) codeert. Genexpressie analyse liet zien dat Tis7 verantwoordelijk is voor een klein gedeelte van tunicamycine gecontroleerde genexpressie, terwijl ook maar een deel van de door Tis7 gecontroleerde genen gereguleerd zijn door tunicamycine. Een transcript dat Tis7 nodig heeft voor tunicamycine geïnduceerde expressie is *Snhg12*, een niet-coderend transcript dat in onze experimenten wel aan ribosomen bindt. *Snhg12* is van belang voor de groei en migratie van kankercellen. In erytroblasten draagt Tis7 bij aan proliferatie en levensvatbaarheid van de cellen. Voordat we aan dit project begonnen hadden we al transcripten geïdentificeerd met strikt gereguleerde translatie en met startcodons in een sterke context in the 5'leader van de transcripten. Onze experimentele data lieten nu zien dat deze startcodons niet gebruikt worden, en experimenten met oligonucleotiden suggereren dat de 5'leader niet altijd in zijn geheel gescand wordt.

Ten slotte hebben we mutaties in het ribosomale eiwit RPS23 onderzocht, zoals ze voorkomen bij twee kinderen met aangeboren afwijkingen. Een tekort aan ribosomale eiwitten typeert DBA, maar deze mutaties hebben een ander effect: ze verlagen de nauwkeurigheid van mRNA translatie.

Conclusie: We hebben experimenteel vastgesteld van welke transcripten een deel van de 5'leader getransleerd wordt, en of dat consequenties heeft voor translatie van het eiwitcoderend deel van dat transcript. Daarmee hebben we een beter beeld gekregen van de cellulaire mechanismen die bij ijzergebrek een rol kunnen spelen.

Ubiquitylation and acetylation in leukocyte-vessel wall interactions and inflammation

LSBR 1311

Projectleider: Prof. Dr. P.L. Hordijk

Post-doc: I. Kovacevic, PhD (100% aug. 2014 - aug. 2017 (Sanquin en VUmc))

Analist: Eloise Anthony (89% aug. 2014 - jun. 2016 (Sanquin))

Analist: Jan van Bezu (89% febr. 2016 - juli 2017 (VUmc))

Een belangrijk aspect van onze bloedvaten is hun doorlaatbaarheid. Die doorlaatbaarheid zorgt voor uitwisseling van voedings- en afvalstoffen tussen bloed en weefsels, en bepaalt ook de passage van witte bloedcellen naar, bijvoorbeeld, plaatsen waar zich een acute of chronische ontsteking bevindt. Onze bloedvaten worden bekleed door endotheelcellen die een enkele, continue laag vormen en waarvan de onderlinge contacten bepalend zijn voor de doorlaatbaarheid van de vaten. Dit verschilt tussen de verschillende weefsels, maar is ook anders bij ziekte; vooral ontsteking vergroot de doorlaatbaarheid van bloedvaten, wat kan leiden tot (i) weefselschade door uittredende witte bloedcellen, (ii) oedeem en (iii) het verder verergeren van de ontstekingsreactie. Het is dus van belang te begrijpen hoe endotheel- en dus bloedvatdoorlaatbaarheid wordt gereguleerd.

Dit project heeft zich gericht op een mechanisme dat nog niet eerder is bestudeerd en dat de doorlaatbaarheid van het endotheel regelt. Wij hebben gevonden dat een specifiek eiwit, RhoB, de contacten van endotheelcellen negatief beïnvloedt: als RhoB actief is trekken endotheelcellen samen en neemt de doorlaatbaarheid toe. In endotheelcellen wordt RhoB permanent aangemaakt maar ook snel weer afgebroken. Dit zorgt ervoor dat ons endotheel meestal 'dicht' is. De afbraak van RhoB is daarin belangrijk, maar dit aspect was nog onbegrepen. Wij hebben nu ontdekt welk enzym de afbraak van RhoB aanstuurt. Dat is relevant, want als we dit enzym kunnen remmen of activeren, veranderen we uiteindelijk de doorlaatbaarheid van bloedvaten. En dit kan bijvoorbeeld ontstekingsreacties beperken of misschien wel voorkomen. Dit werk is vastgelegd in een wetenschappelijk artikel dat nu voor publicatie is aangeboden.

Er zijn daarnaast een aantal deelprojecten uitgevoerd die met hetzelfde onderwerp te maken hebben. Hierin hebben we de afbraak van het Rac1 eiwit onderzocht; dit is een eiwit dat de bloedvatdoorlaatbaarheid remt en dus RhoB tegenwerkt. Wij zijn vooral geïnteresseerd in de balans tussen deze twee eiwitten en de relevantie ervan voor de functie van onze bloedvaten. Dit deelproject loopt nu nog door binnen onze onderzoeksgroep.

Naast deze meer fundamentele studies hebben we ook onderzocht of er in plasma van patiënten met een specifieke aandoening (in dit geval pre-eclampsie, wat gepaard gaat met ontsteking, oedeem en hoge bloeddruk) stoffen zitten die bloedvatdoorlaatbaarheid verhogen en hoe die stoffen dat doen.

Inderdaad vonden we dat plasma van patiënten, met name obese patiënten, de doorlaatbaarheid van endotheel verhogen. De eerste resultaten staan in een manuscript dat ter publicatie is aangeboden. Deze onderzoekslijnen zullen, ook na het aflopen van dit LSBR-project, binnen het VUmc en in samenwerking met het AMC verder worden vervolgd.

Tracing human dendritic cell development from a common precursor of dendritic cells and osteoclasts

LSBR 1355

Projectleiders: Prof. Dr. J. Borst en Dr. Y. Xiao

Stafonderzoeker: Yanling Xiao, PhD (aug 2014 - febr. 2015 (60%) en maart 2015 - juli 2017 (100%))

Analist: Drs. Joanna Grabowska MSc (maart 2015 - juni 2017)

Dendritische cellen (DC), macrofagen en osteoclasten (OC) zijn celtypen die belangrijk zijn in veel ziekten, zoals kanker en rheuma. Deze celtypen zijn nauw verwant en stammen af van gemeenschappelijke voorlopercellen (bloedstamcellen). Hoe deze verschillende celtypen zich ontwikkelen uit die voorlopers is niet duidelijk. Het is belangrijk om dit te begrijpen en te ontrafelen welke moleculaire signalen bij deze ontwikkeling een rol spelen. We kunnen die informatie namelijk gebruiken om de gewenste celtypen zich buiten het lichaam te laten ontwikkelen, om deze dan te gebruiken voor verdere studie of voor therapie. We kunnen met deze kennis ook de ontwikkeling van deze cellen in de gewenste richting sturen (ook in patiënten).

Voorafgaande aan het project hadden we in beenmerg van de muis een bepaalde celpopulatie geïdentificeerd die DC en OC kan vormen. We hadden ook met mRNA sequentiebepaling verschillende moleculen gevonden die ons konden helpen om de ontwikkeling van DC en OC in muis en mens te begrijpen. Ons **doel** was om de soortgelijke voorlopercel in de mens te vinden en om de juiste cytokines en andere vereisten te vinden om functionele DC typen te maken *in vitro*, uit humane voorlopercellen geogst uit beenmerg of bloed.

We hebben ons doel bereikt en als eersten bepaalde celpopulaties in humaan beenmerg en bloed geïdentificeerd als voorlopers van DCs. We hebben aangetoond dat dezelfde voorlopercellen ook monocyt/macrophagen en OC kunnen vormen. We hebben een groot aantal moleculen geïdentificeerd die mogelijk de ontwikkeling van deze celtypen sturen. We hebben ook een kweekmethode ontwikkeld die het mogelijk maakt om humane DC in aanzienlijke aantallen te produceren. Dit maakt studie van deze zeer zeldzame cellen veel makkelijker dan voorheen. We hebben ook een kweekstelsel ontwikkeld waarin we deze DC kunnen gebruiken om T cellen te activeren. Na verdere validatie en uitbreiding kunnen onze resultaten geïmplementeerd worden in klinische diagnostiek en therapie op veel verschillende manieren.

Amsterdam, 25 juni 2018

Dhr. Prof. dr. H. Pannekoek (voorzitter)

Dhr. H.F.A. Hooft Graafland (penningmeester)

Dhr. Prof. dr. D.J. Ruiter (secretaris)

Mw. Drs. A.L. Haverhals

Dhr. Prof. dr. D. Roos

2 Balans per 31 december 2017

Na resultaatbepaling

(x € 1.000,-)	Ref.	31 december 2017		31 december 2016	
		€	€	€	€
ACTIEF					
Vaste activa					
Financiële vaste activa					
Effecten	1	<u>94.616</u>	94.616	<u>72.495</u>	72.495
Vlottende activa					
Overlopende activa	2	<u>201</u>	201	<u>402</u>	402
Liquide middelen					
	3		17.911		38.253
TOTAAL ACTIVA					
			<u>112.728</u>		<u>111.150</u>
PASSIEF					
Eigen Vermogen					
Oprichtingskapitaal	4	166		166	
Algemene reserve		<u>103.933</u>	104.099	<u>101.393</u>	101.559
Langlopende schulden					
Projectfinanciering	5	<u>8.498</u>	8.498	<u>9.367</u>	9.367
Kortlopende schulden					
Overlopende passiva	6	<u>131</u>	131	<u>224</u>	224
TOTAAL PASSIVA					
			<u>112.728</u>		<u>111.150</u>

3 Staat van baten en lasten 2017

	Ref.	2017		Begroting 2017		2016	
		€	€	€	€	€	€
(x € 1.000,-)							
Inkomsten uit beleggingen	7	5.643		2.708		5.376	
Overige opbrengsten	8			-		4	
Totaal opbrengsten			5.643		2.708		5.380
Financiering van Wetenschappelijke projecten		2.627		2.300		2.326	
Overige bedrijfskosten	9	163		125		145	
Som der bedrijfslasten			-2.790		-2.425		-2.471
Bedrijfsresultaat			2.853		283		2.909
Bankkosten	10		-313		-200		-118
Resultaat uit gewone bedrijfsuitoefening			2.540		83		2.791
Resultaatbestemming							
Toevoeging/onttrekking aan algemene reserve			2.540		83		2.791

4 Toelichting bij jaarrekening

Aard van de activiteiten

De Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch gevestigd op de Plesmanlaan 125, 1066 CX te Amsterdam en ingeschreven bij het handelsregister onder nummer 41199884, heeft als statutaire doelstelling de bevordering van wetenschappelijk onderzoek, in het bijzonder van fundamentele aard, op het gebied van bloedtransfusie en op het gebied van bloed, bloedproducten, bloedziekten en verwante aandoeningen, voor zover deze onderwerpen samenhangen met bloedtransfusie en transplantatie van bloedcellen klinisch en experimenteel onderzoek daaronder begrepen.

Waarderingsgrondslagen

Algemeen

De jaarrekening is voor zover mogelijk opgesteld in overeenstemming met de wettelijke bepalingen van Titel 9 Boek 2 BW en de Richtlijnen voor de jaarverslaggeving voor kleine organisaties-zonder-winststreven, die uitgegeven zijn door de Raad voor de jaarverslaggeving (RJK C1).

Activa en passiva worden in het algemeen gewaardeerd tegen de verkrijgings- of vervaardigingsprijs of de actuele waarde. Indien geen specifieke waarderingsgrondslag is vermeld vindt waardering plaats tegen de verkrijgingsprijs.

De jaarrekening wordt gepresenteerd in euro's, de functionele valuta van de stichting. Alle financiële informatie in euro's is afgerond op het dichtstbijzijnde duizendtal.

In de balans en de staat van baten en lasten zijn referenties opgenomen. Met deze referenties wordt verwezen naar de toelichting.

Continuïteit

Deze jaarrekening is opgesteld uitgaande van de continuïteitsveronderstelling.

Vergelijking met voorgaand jaar

De gehanteerde grondslagen van waardering en van resultaatbepaling zijn ongewijzigd gebleven ten opzichte van het voorgaande jaar

Activa en passiva

Een actief wordt in de balans opgenomen wanneer het waarschijnlijk is dat de toekomstige economische voordelen van dat actief naar de onderneming zullen toevloeien en de waarde van de voordelen betrouwbaar kan worden vastgesteld. Een verplichting wordt in de balans opgenomen wanneer het waarschijnlijk is dat de afwikkeling daarvan gepaard zal gaan met een uitstroom van middelen die economische voordelen in zich bergen en de omvang van het bedrag daarvan betrouwbaar kan worden vastgesteld.

Baten worden in de staat van baten en lasten opgenomen wanneer een vermeerdering van het economisch potentieel, samenhangend met een vermeerdering van een actief of een vermindering van een verplichting, heeft plaatsgevonden, waarvan de omvang betrouwbaar kan worden vastgesteld. Lasten worden verwerkt wanneer een vermindering van het economisch potentieel, samenhangend met een vermindering van een actief of een vermeerdering van een verplichting, heeft plaatsgevonden, waarvan de omvang betrouwbaar kan worden vastgesteld.

Indien een transactie ertoe leidt dat nagenoeg alle of alle toekomstige economische voordelen en alle of nagenoeg alle risico's met betrekking tot een actief of verplichting aan een derde zijn overgedragen, wordt het actief of de verplichting niet langer in de balans opgenomen. Verder worden activa en verplichtingen niet meer in de balans opgenomen vanaf het tijdstip waarop niet meer wordt voldaan aan de voorwaarden van waarschijnlijkheid van de toekomstige economische voordelen en betrouwbaarheid van de bepaling van de waarde.

De opbrengsten en kosten worden toegerekend aan de periode waarop zij betrekking hebben. Opbrengsten worden verantwoord indien alle belangrijke risico's met betrekking tot de handelsgoederen zijn overgedragen aan de koper.

Gebruik van schattingen

De opstelling van de jaarrekening vereist dat het management zich oordelen vormt en schattingen en veronderstellingen maakt die van invloed zijn op de toepassing van grondslagen en de gerapporteerde waarde van activa en verplichtingen, en van baten en lasten. De daadwerkelijke uitkomsten kunnen afwijken van deze schattingen. De schattingen en onderliggende veronderstellingen worden voortdurend beoordeeld. Herzieningen van schattingen worden opgenomen in de periode waarin de schatting wordt herzien en in toekomstige perioden waarvoor de herziening gevolgen heeft.

Financiële instrumenten

Financiële instrumenten omvatten investeringen in aandelen en obligaties, overige vorderingen, geldmiddelen, leningen en overige financieringsverplichtingen en overige te betalen posten.

Financiële vaste activa

Effecten worden gewaardeerd tegen reële waarde. Transactiekosten die direct zijn toe te rekenen aan de verwerving van de effecten worden direct in de staat van baten en lasten verwerkt.

Opbrengsten van effecten die tot de financiële vaste activa behoren, worden verantwoord in het jaar waarop deze betrekking hebben.

Rentebaten worden verantwoord in de periode waartoe zij behoren, rekening houdend met de effectieve rentevoet van de desbetreffende actiefpost. Waardevermeerderingen van op reële waarde gewaardeerde effecten worden onmiddellijk in de staat van baten en lasten verwerkt. Waardeverminderingen van op reële waarde gewaardeerde effecten worden eveneens onmiddellijk in de staat van baten en lasten verwerkt.

Bijzondere waardeverminderingen

Financiële vaste activa dienen te worden beoordeeld op bijzondere waardeverminderingen wanneer wijzigingen of omstandigheden zich voordoen die doen vermoeden dat de boekwaarde van een actief niet terugverdiend zal worden.

Wanneer de boekwaarde van een actief hoger is dan de geschatte contante waarde van de toekomstige kasstromen, worden bijzondere waardeverminderingen verantwoord voor het verschil tussen de boekwaarde en de realiseerbare waarde.

Investeringen in eigenvermogensinstrument en obligaties

De beleggingen en obligaties worden gewaardeerd tegen reële waarde. De reële waarde wordt bepaald op basis van de genoteerde marktprijs per balansdatum. Veranderingen in die reële waarde worden verantwoord in de staat van baten en lasten. Dividenden worden verantwoord in de periode waarin zij betaalbaar worden gesteld.

Aandelen en obligaties

De effecten zijn gewaardeerd tegen de koerswaarde per balansdatum, ingeval van fondsen in vreemde valuta omgerekend in Euro tegen de koers per balansdatum. Zowel de gerealiseerde als de ongerealiseerde koerswinsten en -verliezen worden via de staat van baten en lasten verantwoord.

Marktrisico en interestrisico

Het markt- en interestrisico wordt onder meer beheerst door een maximale verhouding tussen aandelen en obligaties aan te houden.

Bepaling reële waarde

De reële waarde van een financieel instrument is het bedrag waarvoor een actief kan worden verhandeld of een passief kan worden afgewikkeld tussen ter zake goed geïnformeerde partijen, die tot een transactie bereid en van elkaar onafhankelijk zijn.

- De reële waarde van beursgenoteerde financiële instrumenten wordt bepaald aan de hand van de biedprijs.
- De reële waarde van niet-beursgenoteerde financiële instrumenten wordt bepaald door de verwachte kasstromen contant te maken tegen een disconteringsvoet die gelijk is aan de geldende risicovrije marktrente voor de resterende looptijd vermeerderd met krediet- en liquiditeitsopslagen.

Verstekte leningen

Verstekte leningen worden gewaardeerd tegen geamortiseerde kostprijs op basis van de effectieve rente methode, verminderd met bijzondere waardevermindering verliezen.

Vorderingen

Vorderingen worden bij eerste verwerking gewaardeerd tegen de reële waarde van de tegenprestatie, inclusief de transactiekosten indien materieel. Vorderingen worden na eerste verwerking gewaardeerd tegen de geamortiseerde kostprijs. Voorzieningen wegens oninbaarheid worden in mindering gebracht op de boekwaarde van de vordering.

Liquide middelen

Liquide middelen bestaan uit kas, banktegoeden en deposito's met een looptijd korter dan twaalf maanden. Rekening-courantschulden bij banken zijn opgenomen onder schulden aan kredietinstellingen onder kortlopende schulden. Liquide middelen worden gewaardeerd tegen nominale waarde.

Projectfinanciering, overige schulden en financiële verplichtingen

Projectfinanciering, overige schulden en overige financiële verplichtingen worden bij eerste verwerking gewaardeerd tegen reële waarde en worden na eerste verwerking tegen geamortiseerde toegezegde bedragen dan wel kostprijs gewaardeerd. De gemiddelde looptijd van een project is vier jaar.

Resultaatbepalingsgrondslagen

Algemeen

Het resultaat wordt bepaald als het verschil tussen de opbrengstwaarde van de inkomsten uit beleggingen en overige opbrengsten en de kosten en andere lasten over het jaar. De opbrengsten op transacties worden verantwoord in het jaar waarin zij zijn gerealiseerd.

Het resultaat wordt tevens bepaald met inachtneming van de verwerking van ongerealiseerde waardeveranderingen van op reële waarde gewaardeerde effecten.

Inkomsten uit beleggingen

Onder 'inkomsten' worden verantwoord interest, dividend en koersverschillen. Interest is naar rato van tijd toegerekend aan het boekjaar. Dividend van effecten wordt verantwoord als deze worden ontvangen. Gerealiseerde koersverschillen ontstaan bij verkoop van effecten gedurende het boekjaar en bestaan uit het saldo van de verkoopopbrengst en de balanswaarde aan het begin van het boekjaar. Ongerealiseerde koersverschillen betreffende de waardeverandering van effecten tussen begin en eind van het boekjaar op basis van de dan geldende beurskoersen.

Overige Opbrengsten

Onder de 'overige opbrengsten' wordt de vrijval van niet bestede budgetten van afgeronde projecten verantwoord.

Kosten

De kosten worden bepaald op historische basis en toegerekend aan het verslagjaar waarop zij betrekking hebben.

5 Toelichting op de balans

1. Effecten

	Aandelen	Obligaties	Alternatieve beleggingen	Totaal
(x € 1.000,-)	€	€		€
Balanswaarde 31 december 2016	43.968	23.096	5.431	72.495
Aankopen 2017	37.709	50.918	7.641	96.268
Ongerealiseerd koersresultaat	387	51	25	463
Verkopen 2017	43.968-	-23.096	-7.546	-74.610
Balanswaarde 31 december 2017	38.096	50.969	5.551	94.616

De actuele waarde van de effecten bedraagt € 94,6 miljoen en is € 0,1 miljoen hoger dan de verkrijgingsprijs.

2. Overlopende activa

	31-12-17	31-12-16
(x € 1.000,-)	€	€
Nog te ontvangen interest	177	402
Rekening courant Stichting Treasury TKPI	24	
	201	402

Alle vorderingen hebben een resterende looptijd korter dan een jaar.

3. Liquide middelen

	31-12-17	31-12-16
(x € 1.000,-)	€	€
ABN AMRO Bank	17.901	28.181
ING Bank	10	10.052
WMP / Binck Bank	-	20
	<u>17.911</u>	<u>38.253</u>

Per 30 november 2017 is een order van € 16.200.000 ingelegd voor het TKPI MM Dutch Mortgage Fund. De liquide middelen bestemd voor deze order worden door TKPI opgevraagd bij feitelijke levering en zijn dus niet vrij beschikbaar. De verwachting is dat deze belegging in de eerste helft van 2018 wordt afgerond.

De resterende liquide middelen staan, voor zover niet anders vermeld, ter vrije beschikking van de stichting en betreffen de direct opeisbare vorderingen op kredietinstellingen en kasmiddelen.

4. Eigen Vermogen

(x € 1.000,-)	Kapitaal	Algemene reserve	Resultaat boekjaar	Totaal
	€	€	€	€
Stand per 1 januari 2017	166	101.393	-	101.559
Mutaties				
Resultaat lopend boekjaar	-	-	2.540	2.540
Winstbestemming	-	2.540	-2.540	-
Overige mutaties reserves	-	-	-	-
Stand per 31 december 2017	<u>166</u>	<u>103.933</u>	-	<u>104.099</u>

Voorstel resultaatbestemming

Conform artikel 12 lid 6 van de statuten heeft het bestuur besloten om het positieve resultaat van 2017 ad € 2,5 miljoen toe te voegen aan de algemene reserve. De algemene reserve is vrij te besteden.

5. Projectfinanciering Lang

	2017	2016
(x € 1.000,-)	€	€
Stand 1 januari	9.367	10.410
Toekenning boekjaar	2.628	2.324
Uitgaven	-3.497	-3.366
Stand 31 december	8.498	- 9.367

De resterende looptijd van alle wetenschappelijke projecten is korter dan 5 jaar.

Onder de langlopende schulden zijn schulden met een looptijd < 1 jaar opgenomen waarvan de omvang niet betrouwbaar in te schatten is. Derhalve is het kortlopend deel niet nader uitgesplitst.

In 2017 zijn de volgende subsidies toegekend:

1702 – Prof. dr. J.C.M. Meijers: Modifying factor XI to promote hemostasis: a novel therapeutic approach to control bleeding?

Budget: euro 419.822; Looptijd: 4 jaar

1703 – Prof. dr. G. de Haan: Dissecting the role of Neogenin; a novel receptor required for hematopoietic stem cell proliferation and engraftment.

Budget: euro 438.254; Looptijd: 4 jaar

1707 – Dr. R. Bierings (fellowship): Von Willebrand factor release from Weibel-Palade bodies: pulling the strings in vascular disease.

Budget: euro 560.000; Looptijd: 3 + 2 jaar

1711 – Prof. dr. J.W.M. Heemskerk: Platelet subsets and priming: functional determinants in haemostasis and vascular protection.

Budget: euro 360.115; Looptijd: 4 jaar

1719 – Dr. C. Voermans/Prof. Dr. S.S. Zeerleder: The role of heme oxygenase-1 in the development of graft versus host disease.

Budget: euro 424.748; Looptijd: 4 jaar

1721 – Dr. G. Vidarsson: The Ig-glycan code: a third level of memory controlling effector function of immunoglobulins in health and disease.

Budget: euro 424.748; Looptijd: 4 jaar

6. Overlopende passiva

	31-12-17	31-12-16
(x € 1.000,-)	€	€
Accountantskosten	19	27
Bankkosten	8	23
Administratie- en beheerskosten	79	39
Overige schulden en overlopende passiva	25	135
	<u>131</u>	<u>224</u>

Alle overlopende passiva hebben een resterende looptijd korter dan een jaar.

Financiële instrumenten

Algemeen

De onderneming maakt in de normale bedrijfsuitoefening gebruik van uiteenlopende financiële instrumenten die de onderneming blootstelt aan markt-, valuta-, rente-, kasstroom- en liquiditeitsrisico. Om deze risico's te beheersen heeft de onderneming een beleid inclusief een stelsel van limieten en procedures opgesteld om de risico's van onvoorspelbare ongunstige ontwikkelingen op de financiële markten en daarmee de financiële prestaties van de onderneming te beperken.

Renterisico en kasstroomrisico

De onderneming heeft als beleid om geen afgeleide financiële instrumenten te gebruiken om (tussentijdse) rentefluctuaties te beheersen.

Reële waarde

De reële waarde van de in de balans opgenomen financiële instrumenten verantwoord onder de financiële vaste activa, kasmiddelen, kortlopende vorderingen en kortlopende schulden benadert de boekwaarde ervan.

Niet uit de balans blijvende verplichtingen

Er bestaat een overeenkomst voor onbepaalde tijd tussen Stichting Sanquin Bloedvoorziening en LSBR betreffende de samenwerkingsrelatie tussen beide partijen. LSBR is aan Sanquin een vergoeding verschuldigd van € 55.000 exclusief BTW per jaar voor o.a. administratieve dienstverlening.

Gebeurtenissen na balansdatum

Er hebben zich na balansdatum geen gebeurtenissen voorgedaan die nadere informatie geven over de feitelijke situatie op balansdatum.

6 Toelichting op de staat van baten en lasten

7. Inkomsten uit beleggingen

	2017	2016
(x € 1.000,-)	€	€
Interest obligaties	421	489
Dividend aandelen	311	950
Interest banken	113	189
Gerealiseerd koersresultaat obligaties *)	-357	-11
Gerealiseerd koersresultaat aandelen *)	4.008	-74
Gerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen *)	684	-
Ongerealiseerd koersresultaat obligaties	51	545
Ongerealiseerd koersresultaat aandelen	387	3.288
Ongerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen	25	-
Koersverschillen	-0	-
	5.643	5.376

*) Dit betreft het gerealiseerde resultaat, zijnde het verschil tussen de verkoopwaarde en de boekwaarde van de effecten aan het begin van het verslagjaar.

De inkomsten uit beleggingen zijn € 2,9 miljoen hoger dan begroot. De forse onder weging in obligaties, het selectie-effect in aandelen en het positieve rendement van alternatieven droegen hier alle aan bij. De ontwikkelingen in de beleggingen zijn moeilijk goed te voorspellen.

8. Overige opbrengsten

De overige opbrengsten bestaan uit niet-bestede projectbudgetten van afgesloten projecten en zijn nagenoeg nihil.

Gemiddeld aantal medewerkers

Gedurende het boekjaar waren er geen medewerkers in dienst (2015 en 2016: 0).

Bezoldiging bestuurder

Het bestuur is onbezoldigd met uitzondering van declaraties van gemaakte reiskosten.

9. Overige bedrijfskosten

	2017	2016
(x € 1.000,-)	€	€
Administratiekosten	104	103
Accountantskosten	19	27
Overige bedrijfskosten	40	15
	<u>163</u>	<u>145</u>

10. Bankkosten

	2017	2016
(x € 1.000,-)	€	€
Bankkosten	<u>313</u>	<u>118</u>

Amsterdam, 25 juni 2018

Het Bestuur,

Prof. dr. H. Pannekoek (voorzitter)

Dhr. H.F.A. Hooft Graafland (penningmeester)

De Directie,

Drs. R. van den Braak RA

7 Overige gegevens

Statutaire regeling inzake de resultaatbestemming

In artikel 12 lid 6 van de statuten wordt de resultaatbestemming van de Stichting weergegeven. Dit artikel stelt: *'Indien over enig jaar de voor de verwezenlijking van de doelstelling der stichting beschikbare middelen slechts gedeeltelijk daarvoor zijn aangewend, bepaalt het bestuur of en in hoeverre het niet aangewende saldo bij het kapitaal wordt gevoegd, dan wel voor toekomstige verwezenlijking der doelstelling gereserveerd blijft'*.