

Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

Jaarrekening 2018

Auteur(s)	Dhr. drs. B. Kranenburg & Mw. drs. B.A.M. Voogt
Datum	1 juli 2019
Versie	2.1
Status	Definitief

Inhoudsopgave

1	Bestuursverslag	3
	Profiel van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusierearch	3
	Verslag van het Bestuur	4
	Algemene gang van zaken	8
2	Balans per 31 december 2018	26
3	Staat van baten en lasten 2018	27
4	Toelichting bij jaarrekening	28
5	Toelichting op de balans	32
6	Toelichting op de staat van baten en lasten	36
7	Overige gegevens	38

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

Het bestuur van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch (LSBR) verklaart te voldoen aan de FIN-normen Goed Bestuur en heeft daartoe de Jaarlijkse Verklaring naleving FIN-normen Goed Bestuur ingediend, die periodiek getoetst wordt. Dit is voor het laatst gebeurd in 2018.

Samenstelling 2018:

Bestuur

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 (bestuurslid)

Dhr. prof. dr. D. Roos (bestuurslid, tevens liaison officer voor de Wetenschappelijke Adviesraad, tot en met 25 juni 2018)

Dhr. prof. dr. K. Mertens (bestuurslid, tevens liaison officer voor de Wetenschappelijke Adviesraad, vanaf 25 juni 2018)

Op 11 februari 2019 is de heer dhr. prof. H. Pannekoek afgetreden als voorzitter. Per dezelfde datum is de heer prof. dr. G.F.B.P. van der Meer toegetreden als voorzitter.

Wetenschappelijke Advies Raad

Dhr. prof. dr. T.B.H. Geijtenbeek

Dhr. prof. dr. A. Greinacher

Dhr. prof. dr. F.W.G. Leebeek

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

Mw. prof. dr. K. Ottersbach

Dhr. prof. dr. D. Roberts
Mw. prof. dr. C.E. van der Schoot
Dhr. prof. dr. R.E.M. Toes
Dhr. prof. dr. S.S. Zeerleder

Bureau

Dhr. drs. R. van den Braak RA (directeur)
Dhr. drs. B. Kranenburg (bureausecretaris)
Mw. drs. B.A.M. Voogt (financial controller)

Verslag van het Bestuur

In het verslagjaar heeft het Bestuur van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch vergaderd op 12 februari, 25 juni, 2 november en 19 november.

De Wetenschappelijke Adviesraad vergaderde op 7 november 2018.

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 2018 bestond de Adviesraad uit bovengenoemde leden. De drie nieuwe leden werden eind 2017 benoemd; Dhr. prof. dr. F.W.G. Leebeek (Erasmus MC), Mw. prof. Dr. K. Ottersbach (Edinburgh University) en Dhr. prof. dr. R.E.M. Toes (LUMC).

Bestuur en Directie

In juni 2018 is Dhr. prof. dr. K. Mertens toegetreden tot het bestuur. Hij heeft daarmee de positie van de heer prof. dr. D. Roos overgenomen die na twee zittingstermijnen afscheid van het LSBR bestuur heeft genomen. De heer Mertens vervult tevens de positie van liaison officer van het bestuur bij de Wetenschappelijke Adviesraad.

De heer Mertens neemt voor het bestuur van de LSBR zijn wetenschappelijke kennis op het gebied van trombose en hemostase mee, zowel als zijn ervaringen bij de Universiteit Utrecht, hoogleraar farmaceutische plasma eiwitten, als bij Sanquin, afdeling Plasma Eiwitten.

- ***Aanbevelingen AUDIT LSBR 2017***

In 2018 heeft het bestuur aan alle aanbevelingen uit 2017 van de auditcommissie onder leiding van de heer prof. dr. J.C. Stoof aandacht besteed en een invulling gegeven. De aanbevelingen betroffen:

- *Expliciteer de betekenis van morele verplichting - zie onder Overeenkomst LSBR - Sanquin*
- *Voer één keer in de vijf jaar een audit uit - zie onder FIN - Toetsing*
- *Hanteer een doelrendement voor beleggingen*
- *Varieer het aantal subsidievormen*

- ***Subsidieverzoek Sanquin Research***

Van de programmasubsidie van 5 jaar getiteld ***Molecular and Cellular Haematology Research Program Sanquin Blood Supply*** is in 2018 het eindrapport gestuurd naar externe referenten. Het programma liep af op 31 december 2017.

Voor het beoordelen van een nieuw programmavoorstel *INTEGRATOMICS of BLOOD Systems* is in 2018 een visitatiecommissie samengesteld. De samenstelling van de commissie was:

- Dhr. prof. dr. J.J.C. Neefjes (voorzitter, LUMC, Dpt. Cellular and Chemical Biologie, Leiden)
- Dhr. prof. dr. C.R. Jimenez (VUmc, Medische Oncologie, Amsterdam)
- Dhr. prof. dr. W.E. Fibbe (LUMC, Dpt. Immunohematology, Leiden)
- Dhr. prof. dr. W.H. Ouwehand (University of Cambridge, Dpt. of Haematology, UK)

De commissie wordt ondersteund door:

- Dhr. drs. Bart Kranenburg (secretaris, tevens bureausecretaris LSBR)

De commissie heeft op basis van de aanvraag, extern ingewonnen advies en een visitatie op 6 september 2018 een schriftelijk advies aan het bestuur van de LSBR gegeven. Dit advies was positief met enkele belangrijke aanbevelingen voor het bestuur van de LSBR en voor Sanquin Research.

Het bestuur van de LSBR heeft Sanquin Research gevraagd in te gaan op de aanbevelingen van de commissie. De reactie van Sanquin Research is aan de commissie voorgelegd waarna het bestuur van de LSBR, in de vergadering van 19 november 2018, heeft besloten een subsidie toe te kennen aan Sanquin Research van 7,5 miljoen Euro over een periode van 5 jaar.

- **Subsidieverzoek Cees Smit**

In november van 2018 heeft het bestuur een verzoek voor subsidie ontvangen voor het schrijven van een boek onder de werktitel *Surviving haemophila, the business case of a disease* door de auteurs Cees Smit en Annemarie de Knecht-van Eekelen.

Gezien het onderwerp en de achtergrond van de auteurs en de steun van de LSBR voor (resultaten van) wetenschappelijk onderzoek op het terrein van bloedtransfusie heeft het bestuur besloten tot het toekennen van een subsidie van 20.000 Euro. De eerste helft uit te keren na ontvangst van het eerste manuscript, de tweede helft uit te keren nadat er een overeenkomst is gesloten met een uitgever. Het proces dient te worden afgerond voor 1 januari 2021.

- **Overeenkomst LSBR - Sanquin**

Een van de belangrijkste aanbevelingen van de auditcommissie onder leiding van de heer prof. dr. J.C. Stoof (2017) betrof:

Expliciteer de betekenis van morele verplichting

“Artikel 3.1. van de statuten is duidelijk voor wat betreft de onderzoeksdoelstelling van de LSBR. Het tweede deel van dit artikel blijft vaag over de betekenis van de morele verplichting die voortvloeit uit de wordingsgeschiedenis. De commissie stelt dan ook voor dat de LSBR en Sanquin zo spoedig mogelijk in samenspraak expliciteren wat die morele verplichting precies behelst voor de komende jaren.” (geciteerd)

Het bestuur heeft in 2018 diverse keren onderling overleg gehad en ook met Sanquin om tot de juiste invulling en de juiste vorm te komen. De bestuursvergadering van 2 november 2018 was geheel gewijd aan dit onderwerp. De in die vergadering vastgestelde tekst is tevens de eindversie geworden van de overeenkomst.

In december 2018 is de overeenkomst tussen de Stichting Sanquin en het LSBR bestuur door beide partijen (de voorzitter van de Raad van Bestuur van de Stichting Sanquin en de voorzitter van het LSBR bestuur) ondertekend.

Dit document is een belangrijke basis voor voortgaande vruchtbare samenwerking tussen de LSBR en de Stichting Sanquin.

- **FIN**

De Vereniging Fondsen in Nederland (FIN) bevordert Goed Bestuur bij haar leden en heeft daartoe een stelsel van zelfregulering ontwikkeld. Hiervoor is een FIN Code Goed Bestuur vastgesteld en daaruit zijn de FIN Normen Goed Bestuur gedestilleerd met fundamentele normen ter zake van inrichting, structuur en organisatie van het FIN-lid.

De Toetsingsprocedure van de FIN is in werking getreden per 1 januari 2018 voor een proefperiode van 2 jaar en bestaat uit het jaarlijks indienen van een verklaring ter zake van de naleving van de FIN Normen Goed Bestuur ("de Jaarlijkse Verklaring") en een vierjaarlijkse toetsing ("de Toetsing").

De LSBR heeft in 2018 de Jaarlijkse Verklaring inclusief de onderbouwende documentatie ingediend bij de FIN. De FIN Toetsingscommissie heeft op basis hiervan een positieve verklaring afgegeven. Zoals onder hoofdstuk 1. *Profiel van de LSBR* opgenomen kan de LSBR verklaren dat het bestuur van de LSBR voldoet aan de FIN-normen Goed Bestuur.

De secretaris van het bestuur heeft de Algemene Ledenvergaderingen van de FIN op 13 april 2018 en 7 november 2018 bijgewoond. De penningmeester heeft de FIN bijeenkomst van de TROV-werkgroep (Totaal Rendement op Vermogen) op 23 november 2018 bijgewoond. De secretaris van het LSBR bestuur is aangesteld als voorzitter van de intervisie commissie van de FIN.

- **Beleggingsadviescommissie LSBR**

Eind 2017 is het beleggingsbeheer overgegaan naar TKPI. Begin 2018 zijn de laatste transacties afgerond om de portefeuille geheel conform het beleggingsbeleid en de nadere afspraken daarover met TKPI in te richten. Door het aanstellen van TKP Investement als fiduciair beheerder, heeft de Beleggingsadviescommissie vanaf begin 2018 haar werkwijze anders vormgegeven. De rol van de Beleggingsadviescommissie is veranderd van een uitvoerend naar een controlerend orgaan. TKP Investments legt 4 keer per jaar telefonisch of in vergadering, verantwoording af over het gevoerde beleggingsbeleid. Op basis van die informatie kan de BAC waar nodig bijsturen. Daarnaast kan de BAC aanbevelingen doen aan het bestuur over aanpassingen van het risicoprofiel of wijzigingen die buiten het mandaat van TKP Investments vallen. De beleggingsportefeuille is over heel 2018 in beheer geweest bij TKP Investments. Met deze nieuwe opzet is de toegevoegde waarde van een externe adviseur voor de BAC afgenomen en is vanaf het 2^e kwartaal 2018 geen gebruik meer gemaakt van de diensten van IBS.

- **Jaarverslag en jaarrekening LSBR 2017**

Het jaarverslag en de jaarrekening over 2017 zijn gecontroleerd en goedgekeurd door Londen & Van Holland.

Dankzij inspanningen van de penningmeester is een punt dat al langere tijd aandacht vroeg, namelijk de oorsprong van het oprichtingsvermogen, in 2018 opgelost. Documentatie uit 1948 en 1949 uit de archieven van het Nederlandse Rode Kruis hebben de oorsprong van het oprichtingskapitaal van de "Stichting tot instandhouding van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis" opgehelderd en hebben aangetoond

welke partijen, waaronder het Nederlandse Rode Kruis, het oprichtingskapitaal hebben verstrekt.

- **Manual**

In 2018 zijn de volgende documenten aan de manual van de LSBR toegevoegd* of vernieuwd.

- Overeenkomst Sanquin-LSBR (versie 2018-12-18) *
- Bestuursbesluit LSBR Programmasubsidie Sanquin 18-12-06-nummer 2018-1206 *
- AVG-besluitenlijst LSBR (versie 2018-11-19) *
- Beleidsplan LSBR-2019-2024* en LSBR-communicatiebeleid.*
- Privacy- en Cookiebeleid LSBR (versie 2018-07-24) * (ook op de website geplaatst)
- Bestuurdersaansprakelijkheidsverzekering: Polis* en Polisvoorwaarden chubb14005 *
- Opdrachtbevestiging Londen & van Holland getekend LSBR (versie 2018-02-12) *
- TKPI - Beleggingsmandaat* en CashManagementServicesAgreement*
- LSBR-fellowship fellowshipprogramma:
 - general-information, information-for-the-applicant-2019, EXTENSIEREGELING-2019, matchingsverklaring-2019, APPLICATIONFORM JUNIOR FELLOW 2019*, APPLICATIONFORM SENIOR FELLOW 2020 *
 - Procedure pre-applications LSBR 2019.pdf
 - APPLICATION-FORM-2019.doc

- **Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG)**

Per 25 mei 2018 trad de Algemene Verordening Gegevensbescherming in werking. Hierdoor is de LSBR verplicht een aantal zaken over de verwerking van persoonsgegevens te registreren en beleid hiervoor vast te leggen. In 2018 zijn op de website een privacyverklaring en een cookiebeleid geplaatst. Deze documenten geven aan hoe de LSBR website met gegevens van bezoekers omgaat. Voorts is er een *Besluitenlijst Bestuur LSBR inzake de Algemene Verordening Gegevensbescherming* opgesteld. Dit document is toegevoegd aan de LSBR manual en geeft aan welke besluiten het bestuur van de LSBR heeft genomen inzake de AVG.

- **Website www.lsbr.nl**

De website is op diverse punten aangepast. Er een beveiligingscertificaat aan de site toegevoegd voor veilige verbindingen (https) en zijn het privacy-beleid van de LSBR en het cookiebeleid voor de website geplaatst.

Sinds 2016 wordt van afgeronde LSBR projecten een samenvatting voor de leek geplaatst. De LSBR heeft eind 2018 van deze projecten 20 samenvattingen gepubliceerd.

De website van de LSBR heeft in 2018 17.634 unieke bezoekers gehad, van ruim 200.000 bezoeken in totaal. 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 2018**

In 2018 leverde de voorronde 52 vooraanvragen op waarvan 7 in het kader van het fellowshipprogramma. Na beoordeling op zowel wetenschappelijke kwaliteit als relevantie voor de LSBR van alle vooraanvragen door de Wetenschappelijke Adviesraad is een selectie gemaakt van 20 reguliere voorstellen en de 2 fellowshipvoorstellen.

De geselecteerde aanvragers werden verzocht een volledige aanvraag in te dienen. Deze aanvragen worden door externe, anonieme reviewers beoordeeld en na rebuttal nogmaals.

Het bestuur honoreerde 4 van de 18 volledige reguliere subsidieaanvragen op basis van het door de Wetenschappelijke Adviesraad uitgebrachte advies. Van de 2 fellowshipaanvragen is één aanvraag gehonoreerd met een subsidie.

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

Het voor 2018 vastgestelde budget bedroeg € 2,3 miljoen. Dat bedrag is voor het tiende jaar ongewijzigd. De subsidie voor het fellowship, waarvan er in 2018 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 onderzoek van het fellowshipproject wordt uitgevoerd (50%). Voor 2018 betreft dit Sanquin Research.

De toekenning van 4 projecten en 1 fellowshipproject ten bedrage van in totaal € 2.164.000 in 2018 is ruim binnen het budget gebleven.

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 2019 is vastgesteld op 1 februari 2019. Alle formulieren voor 2019 worden digitaal afgehandeld. De deadline voor de definitieve aanvragen, alleen mogelijk bij een positieve beoordeling van de vooraanvraag, is gesteld op 1 mei 2019.

Ook voor 2019 is ruimte voor de toekenning van één fellowshipsubsidie met een beschikbaar budget van € 0,56 miljoen.

Het totale subsidiebudget (inclusief fellowship) voor 2019 is wederom vastgesteld op € 2,3 miljoen.

Algemene gang van zaken

- **Projectsubsidies**

De fellowshipsubsidie uit 2017 (LSBR nr 1707), toegekend aan dhr. dr. R. Bierings van Sanquin, is wegens aanstellingsproblemen overgegaan naar de afdeling Hematologie van het Erasmus MC. Het Erasmus MC heeft de garantstelling voor het vierde en vijfde onderzoeksjaar afgegeven. Hiermee is een belangrijke toekenning verzekerd van uitvoering bij dit onderzoeksinstituut.

In 2018 zijn door het bestuur in totaal 5 projectsubsidies toegekend. Hierbij was één subsidie in het kader van het fellowshipprogramma. De eerste daadwerkelijke uitgaven van deze projecten worden in 2019 verwacht omdat de projecten in 2019 van start gaan en er declaraties zullen worden ingediend.

In totaal zijn sinds de oprichting 143 projectsubsidies door de LSBR toegekend. Op peildatum 31 december 2018 zijn 112 van deze projecten inhoudelijk afgerond, dat wil zeggen dat er een eindrapport is ontvangen. Van enkele projecten waarvan de onderzoekstijd is verstreken worden zowel de eindverslagen als de einddeclaraties verwacht in 2019. Er waren op 31 december 2018 26 onderzoeksprojecten gaande. Dit betreft toekenningen uit 2012 (1

project), 2013 (1 project), 2014 (5 projecten) en alle projecten uit 2015, 2016 en 2017 (19 projecten). Projecten die in 2019 van start zullen gaan zijn de 5 toekenningen uit jaarronde 2018. Tevens is in 2018 het subsidieprogramma Sanquin Research met de titel INTEGRATOMICS of BLOOD Systems van start gegaan. Dit programma heeft een looptijd van 5 jaar met een maximale toekenning door de LSBR van 7,5 miljoen Euro.

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 2019 gewerkt aan de informatie op zowel de formulieren als de website.

- **Resultaat LSBR**

Het financieel resultaat over 2018 is € 11 miljoen negatief (2017: € 2,5 miljoen positief). Het negatieve resultaat wordt veroorzaakt door een negatief beleggingsresultaat van € 1 miljoen (waarvan € 1,2 miljoen ongerealiseerd koersresultaat). Daarnaast is er voor € 9,7 miljoen aan projectsubsidies toegekend, € 2,3 miljoen hoger dan begroot en € 6 miljoen hoger dan 2017. In 2018 is er voor € 7,5 miljoen aan subsidieprogramma Sanquin Research toegekend. De overige bedrijfskosten en bankkosten zijn lager dan in 2017.

- **Beleggingsresultaat**

Het beleggingsresultaat bedraagt in 2018 € 1 miljoen negatief. De beleggingsportefeuille is goed gespreid over een aantal beleggingscategorieën om zo te profiteren van diversificatie voordelen. Daarbij is er ook expliciet rekening gehouden met het risico van een rentestijging. Zo is er niet geïnvesteerd in Europese staatsobligaties. Door te beleggen in asset backed securities, waarvan de duratie erg laag is, en de inzet van Nederlandse hypotheek, wordt het rendements-risicoprofiel verbeterd, onder andere vanwege de risicopremie hierop. Aandelen en vastrentende waarden daalden als gevolg van het negatieve sentiment op de financiële markten. Alternatieve beleggingen, die volledig uit vastgoed bestaat, behaalde een positief rendement.

%	Portefeuille	Str. Benchmark	Relatief
Aandelen	-3.9	-3.4	-0.5
Obligaties	-0.7	-0.9	0.2
Alternatieve beleggingen	9.6	9.6	0
Totaal	-1.3	-1.1	-0.2

Middelenverdeling: per ultimo december zijn de beleggingscategorieën al volgt verdeeld: aandelen 32%, obligaties 64%, alternatieven 4% en liquiditeiten nagenoeg 0% bij TKPI. De middelenverdeling valt binnen de gestelde bandbreedte van het beleggingsstatuut.

- **Eigen vermogen**

Het eigen vermogen van de stichting is als gevolg van het negatieve resultaat met € 11 miljoen gedaald naar € 93 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 2017 € 94,7 miljoen. Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 1,7% in 2018 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2018 € 96,3 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 3,3 miljoen lager dan het stamvermogen, zodat sprake is van een tekort ten opzichte van het stamvermogen.

- **Toekomstige ontwikkelingen**

Naar verwachting zal in 2019 een éénentwintigste tranche researchsubsidies worden toegekend. Voor de jaarronde 2019 heeft het bestuur een budget vastgesteld ten bate van nieuwe projectsubsidies van € 2,3 miljoen. Dit is budget is gelijk aan het verslagjaar 2018. Samen met de bureaustkosten van de stichting van ongeveer € 0,1 miljoen bedragen de totale kosten van de LSBR volgens de begroting 2019 derhalve € 2,4 miljoen. De beleggingsinkomsten bedragen naar verwachting € 3,9 miljoen. Deze inkomsten zijn gebaseerd op een gemiddeld 10-jarig rendement van 3,6%. De begroting laat een positief resultaat zien van € 1,3 miljoen. Vanzelfsprekend is het te behalen beleggingsresultaat onzeker.

Begroting LSBR 2019

	Begroot 2019
(x € 1.000,-)	
Inkomsten uit beleggingen	
Inkomsten uit beleggingen	3.974
	<u>3.974</u>
Bedrijfskosten	
Wetenschappelijke projecten	2.300
Eenmalige Subsidie Sanquin	
Administratiekosten	111
Accountantskosten	19
Overige diverse kosten	14
Totaal Bedrijfskosten	<u>2.444</u>
Rentelasten en bankkosten	
Bankkosten en rente	<u>206</u>
Resultaat	1.324

NB: Resultaat wordt gebruikt voor inflatiecorrectie belegbaar vermogen.

Overzicht onderzoeksprojecten LSBR

De LSBR heeft sinds haar oprichting 143 projectsubsidies toegekend. Hiervan zijn er 15 fellowshipprojecten. Het aantal projecten dat per 31-12-2018 inhoudelijk is afgerond is 112. Van de overige projecten starten er 5 in 2019 (de toekenningen in 2018) en van 26 projecten is het onderzoek gaande. Hieronder een overzicht van de nog lopende onderzoeksprojecten en

vervolgens de samenvattingen van de projecten waarvan in 2018 een eindrapport is verschenen.

2012 - Afgesloten projecten: 1207, 1229, 1244, 1238F, 1239 (5 van 6)

1223 - Dr. T.K. van den Berg: *Neutrophil cytotoxic granules in microbial infection and cancer*.
Budget: euro 382.500; Looptijd: 4 jaar. Wegens ziekte nog niet afgerond.

2013 - Afgesloten projecten: 1309, 1311, 1331, 1355, 1373F (5 van 6)

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

2014 - Afgesloten projecten: 1417 (1 van 6)

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

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

2018 **Toegekende financiering wetenschappelijk onderzoek**

1818 – Dr. D. Amsen: Regulatory T cells carry an iron harness to protect their identity.

Budget: euro 401,000; Looptijd: 3 jaar

1820 – Dr. J.D. van Buul: Maintaining vascular integrity during intravasation events: the endothelium in control.

Budget: euro 432,000; Looptijd: 4 jaar

1826 – Prof. Dr. R.A.W. van Lier: A matter of regulatory T cell stability: challenge and opportunity.

Budget: euro 432,000; Looptijd: 4 jaar

1842 – Dr. R. Spaapen (fellowship): How tumor glycosphingolipids shield surface receptors from the immune system.

Budget: euro 560,000; Looptijd: 3 + 2 jaar

1852 – Prof. Dr. H.J.C. Eikenboom: Disease in a dish: Modelling Von Willebrand disease with patient-specific induced pluripotent stem cells.

Budget: euro 339,000; Looptijd: 3 jaar

Mesenchymal stromal cells and hematopoietic stem cell transplantation: from bench to bedside"

LSBR 1101 - FELLOWSHIP

Projectleider: Dr. C. Voermans (Dept. of Hematopoïese/Experimentele Immunohematologie, Sanquin Research)

Promovendus: Anne Cornelissen (okt. 2012 - okt. 2016 (verlengd tot jun. 2017, Sanquin))

Postdoc: Dr. Ilse Timmerman (aug. 2015 - aug. 2018)

Mesenchymale stromale cellen (MSC) bevinden zich op vele plaatsen in ons lichaam, onder andere in het beenmerg waar zij de bloedvorming ondersteunen. Transplantatie van gekweekte MSC is veelbelovend en wordt steeds vaker toegepast voor uiteenlopende doeleinden, bijvoorbeeld na stamceltransplantatie of bij grote botfracturen. Dit onderzoek richtte zich op het ontrafelen van het mechanisme van immunomodulatie, migratie en hematopoïetisch support van MSC met het uiteindelijke doel om MSC voor cellulaire therapieën te verbeteren. MSC worden nu altijd buiten het lichaam vermeerderd (gekweekt) voor transplantatie. Eenmaal toegediend via de bloedbaan moeten MSC op weg naar het weefsel waar zij nodig zijn (migratie en homing), maar slechts een klein deel van de cellen arriveert op de plaats van bestemming. Ten aanzien van de migratie van MSC hebben we in dit onderzoek gevonden dat de kern van een MSC een onregelmatige vorm heeft en er soms zelfs sprake is van een gekreukte kern. Dit is al zichtbaar vlak na isolatie van de MSC en komt niet door de kweekprocedure. Daarnaast hebben we vastgesteld dat de communicatie tussen de kern en het 'spierskelet' van de cel in MSC niet optimaal verloopt. Aanpassing van deze intrinsieke kenmerken leiden wel tot een MSC populatie met een grotere migratoire capaciteit en kan positieve invloed hebben bij klinische studies. De immunomodulatie van MSC hebben wij uitvoerig bestudeerd door MSC en MSC subsets te kweken in zeer wisselende omstandigheden. Wij hebben geen MSC subset of methode kunnen vinden die leidt tot een sterker immuunmodulerend *effect*, maar wij tonen in het huidige onderzoek wel aan dat extracellulaire vesicles afkomstig van MSC wel heel potent zijn en een alternatief kunnen bieden voor MSC therapie. Daarnaast blijkt ook uit ons onderzoek dat stimulatie van MSC met de cytokine INF- γ aan de ene kant de immuunmodulerende capaciteit vergroot, maar aan de andere kant de ondersteuning van de bloedaanmaak remt. Van zowel MSC en Innate Lymphoid Cells (ILC) is beschreven dat zij kunnen beschermen tegen graft versus host ziekte. Binnen dit project hebben we tevens bestudeerd in hoeverre deze twee celtypen elkaar kunnen beïnvloeden. Het blijkt dat MSC zowel de deling als de productie van signaal eiwitten van ILCs kunnen stimuleren en op deze manier ook een bijdrage kunnen leveren in de behandeling van bijvoorbeeld graft versus host ziekte.

Neuroblastoom is een kindertumor dat ontstaat uit voorlopercellen van het sympathisch (onvrijwillige) zenuwstelsel. De helft van de patiënten heeft een uitgezaaide ziekte bij diagnose. De genezingskans van deze kinderen is, ondanks de uitgebreide en zware behandeling, matig met ongeveer 40 procent. Bovendien komt bij een aanzienlijk deel van de kinderen de ziekte

later alsnog terug (recidief). Het recidief ontstaat vaak vanuit een kleine hoeveelheid 'slapende' tumorcellen die zich schuilhouden in het beenmerg.

Binnen het huidige project hebben we in eerste instantie een retrospectieve analyse gedaan van autologe stamceltransplantatie bij kinderen met uitgezaaide ziekte en die een zeer zware behandeling ondergingen, geanalyseerd of het hematologisch herstel vergelijkbaar is bij patiëntjes met uitgezaaide ziekte die met uitsluitend chemotherapie zijn behandeld. De resultaten laten zien dat het mogelijk is om genoeg bloedstam- en voorlopercellen te oogsten voor transplantatie, het herstel van de witte bloedcellen is vergelijkbaar in beide groepen, echter het herstel van de bloedplaatjes blijft achter. Verder onderzoek leerde ons dat de getransplanteerde bloedstamcellen in deze groep patiënten minder vitaal waren en minder L-selectin tot expressie brachten. Echter, het achterblijven van het herstel van de bloedplaatjes kan ook gerelateerd zijn aan de (veranderde) samenstelling van de micro-omgeving van het beenmerg.

Deze omgeving bestaat onder andere uit MSCs. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat tumorcellen hun micro-omgeving kunnen veranderen en ongevoelig worden voor chemotherapie of dat (het herstel van) de bloedcelvorming, zoals bloedplaatjes, minder goed plaats kan vinden. Het is niet bekend of bij neuroblastoom MSCs ook een rol spelen bij het uitzaaien en/of het terugkeren van de tumor. Wij hebben echter door het uitgevoerde onderzoek nu aanwijzingen dat neuroblastoomcellen in beenmerg de samenstelling van de MSC-populatie veranderen en daar zal het toekomstige onderzoek zich nu op richten.

Neutrophil cytotoxic granules in microbial infection and cancer

LSBR 1223

Projectleider: Dr. Timo K. Van den Berg (Dept. of Blood Cell Onderzoek, Sanquin Research)

Promovendus: Louise Treffers (jan. 2014 - jan. 2018)

Analist: Paul Verkuijlen (juni 2015 - juni 2017)

Van alle witte bloedcellen zijn de (neutrofiële) granulocyten het meest talrijk in ons bloed. Granulocyten spelen een cruciale rol in de afweer tegen bacteriële- en schimmel- infecties. Dit wordt geïllustreerd doordat verminderde aantallen granulocyten en defecten in hun functie leidt tot een sterk verhoogde gevoeligheid voor dergelijke infecties. In dit onderzoeksproject hebben wij onderzoek gedaan naar de precieze manier waarop granulocyten bacteriën en schimmels kunnen doden. We hebben gevonden dat ze dat onder andere doen door een scala van antibacteriële/fungicide componenten die zijn opgeslagen in blaasjes in het cytoplasma van de cel. Wanneer de granulocyt een bacterie of schimmel herkend worden die blaasjes uitgestoten of fuseren met het zogenoemde fagosoom waarin bacterie of schimmeldeeltjes in neutrofielen kunnen worden opgenomen. Aldaar doden ze dan de microben en kunnen ze een belangrijke bijdrage leveren aan het oplossen van de infectie.

We hebben ook onderzocht in hoeverre neutrofiële granulocyten een rol kunnen spelen bij de afweer tegen kanker. We hebben gevonden dat ze dat vooral goed kunnen doen indien er antistoffen tegen de kankercellen aanwezig zijn. Dergelijke antistoffen zijn al beschikbaar als therapie tegen een aantal typen van kanker, zoals bv bepaalde vormen van borstkanker, darmkanker en lymfeklierkanker. Wat het huidige onderzoek heeft aangetoond is dat neutrofiële granulocyten de kankercellen op een heel bijzondere en unieke, en op een tot dusverre nog niet eerder beschreven manier, vernietigen. Daarbij nemen ze als het ware hapjes uit de kankercellen en daarbij trekken ze de kankercellen kapot middels een proces dat we nu trogoptose noemen ('trogos' is grieks voor knagen). Bovendien hebben we gevonden

dat dit proces bevorderd kan worden door de natuurlijke rem op dit proces gevormd door CD47 op de kankercel en SIRP α op de neutrofiel weg te nemen. Op basis van dit concept zijn we betrokken bij de ontwikkeling van een nieuwe klasse van kankermedicijnen gericht tegen het CD47-SIRP α immuun checkpoint die het klinisch effect van de genoemde therapeutische antilichamen tegen kanker kan versterken, en daarmee hopelijk ook in relevante patiëntenpopulaties de behandeling van kanker kan verbeteren. We willen in de toekomst ook gaan onderzoeken of mobilisatie van granulocyten uit het beenmerg, met G-CSF, of transfusies met granulocyten het effect van kanker-therapeutische antilichamen ook zouden kunnen verbeteren.

From in vitro erythropoiesis to transfusion

LSBR 1238 - FELLOWSHIP

Projectleider: Dr. E. van den Akker (Dept. of Hematopoïese, Sanquin Research)

Promovendus: Esther Heideveld (50% sept. 2013 - sept 2019)

Postdoc: Eszter Varga (50% juni 2015 - juli 2018)

Analist: Marea V.E. van der Rijst (juli 2014 - dec. 2014)

Ondanks de vele donoren die jaarlijks bloed doneren, is het voor sommige herhaaldelijk transfusie behoeftige patiënten soms moeilijk om compatibel bloed te vinden. Dit geldt voornamelijk voor patiënten (bv met sikkelcelziekte) die zijn geïmmuniseerd met verschillende lichaamsvreemde antigenen door eerdere bloedtransfusies. De mogelijkheid van het kweken van rode bloedcellen om deze patiënten compatibel bloed te bieden wordt al decennialang onderkend. Door technische vooruitgang is onderzoek naar het efficiënt kweken van rode bloedcellen om hoeveelheden te kunnen bereiken die overeenkomen met een zak bloed voor transfusie de laatste paar jaar in een stroomversnelling geraakt. In deze studies wordt voornamelijk gekeken naar het intrinsieke rijpingsprogramma van rode bloedcellen voorloper cellen (erytroblasten). Voor het kweken van rode bloed cellen gebruiken wij twee verschillende soorten bronnen, namelijk bloed vormende stamcellen en geherprogrammeerde stamcellen (ook wel geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) genoemd). Erytroblasten ontwikkelen zich in een omgeving met gespecialiseerde verzorgende cellen waaronder de macrofagen. Hoe deze verzorgende cellen precies de rode bloedcel productie beïnvloeden is niet onvoldoende bekend. Onze kweeksystemen bevatten ook dit soort verzorgende cellen.

Binnen dit LSBR fellowship project hebben we gekeken hoe de productie van gekweekte rode bloedcellen kan worden verhoogd, geoptimaliseerd en verbeterd. Dit is gedaan vanuit twee gezichtspunten, namelijk door i) de effecten van zogenaamde verzorgende cellen op de rode bloedcelontwikkeling te onderzoeken en ii) erytroblasten te herprogrammeren tot iPSC zonder vreemd genetisch materiaal achter te laten in het genoom en deze uit te laten rijpen tot een rode bloedcel. We hebben gepubliceerd dat speciale verzorgende cellen, de macrofagen, een belangrijke rol spelen bij de totale productie van rode bloedcellen. Dit gebeurt doordat deze macrofagen stoffen uitscheiden die werken op de rode bloedcel voorlopercellen wat leidt tot een betere overleving van deze cellen. Verder hebben we gepubliceerd dat deze speciale macrofagen in onze kweken erg lijken op de macrofagen in het lichaam welke rond de erytroblasten te vinden zijn en dus als model systeem gebruikt kunnen worden. We hebben aangetoond dat de gekweekte macrofagen langere interacties aangaan met erytroblasten en ook de kern opnemen aan het einde van het uitrijpingsproces. Deze kennis heeft ertoe geleid dat onze kweken nu 10-20 keer meer cellen genereren dan voorheen en dat we geen zuiveringen

van cel types meer hoeven te doen wat de kosten van de kweken aanzienlijk verlaagd. In het andere project hebben we de erythroblasten, die we kweken zoals uitgewerkt in project I, geherprogrammeerd tot iPSC. Deze iPSC vertonen grote gelijkenis met embryonale stamcellen en kunnen, afhankelijk van het programma wat geïnduceerd wordt uitrijpen tot elke functionele cel van het lichaam. In dit project zijn de erythroblasten geherprogrammeerd zonder een genetische afdruk in het genoom achter te laten (episomaal). We hebben in enkele publicaties beschreven dat met een kleine hoeveelheid bloed van patiënten met verschillende aandoeningen (1-5ml) dit soort iPSC gemaakt kunnen worden. Dat dit gerealiseerd kan worden vanuit een kleine hoeveelheid bloed is belangrijk in verband met het feit dat niet alle patiënten grote hoeveelheden materiaal kunnen afstaan. Dit research protocol wordt op het moment omgezet naar een good manufacturing practice (GMP) protocol. Verder hebben we een protocol gepubliceerd hoe deze iPSC efficiënt uitgerijpt kunnen worden tot rode bloedcellen. Dit uitrijpingsproces is ook afhankelijk van verzorgende cellen en verwijst dus weer terug naar project I. Echter, welke verzorgende cellen van belang zijn in dit proces is niet bekend en is momenteel een actief onderzoeksgebied binnen onze groep. De uitkomst van het onderzoek binnen dit LSBR-fellowship heeft mede geleid tot een gehonoreerd project waarin we de gekweekte rode bloedcellen gaan transfunderen in gezonde vrijwilligers binnen een klinische studie.

Control of erythropoiesis by iron-dependent expression of protein isoforms.

LSBR 1239

Projectleider: Dr. M. von Lindern (Dept. of Hematopoiesis, Sanquin, Amsterdam)

Promovendus: Nahuel A. Paolini (nov. 2013 – nov. 2017)

Analist: Franca M. 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 erythropoïese 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.

Role of platelet Toll-like receptor signaling in hemostasis and inflammation

LSBR 1309

Projectleider: Prof. Dr. T. van der Poll

Promovendus: Dorith (T.A.M.) Claushuis (mei 2014 - mei 20128)

Tijdens een longontsteking veroorzaakt een pathogeen (bv. een bacterie) in de long een ontsteking. Ons immuunsysteem zal hierop reageren en de bacterie proberen te bestrijden, maar als deze reactie doorschiet kan het lichaam zichzelf schade toebrengen. Op dat moment spreken we van sepsis. Bloedplaatjes zijn cellen die in grote getale aanwezig zijn in het bloed en hebben als belangrijkste functie het stoppen van een bloeding. Wij hebben laten zien dat bloedplaatjes ook het immuunsysteem beïnvloeden. Bloedplaatjes waarschuwen immuun-cellen en leiden ze naar de bacterie toe. Ook kunnen bloedplaatjes de functie van immuun-cellen versterken. Daarnaast kunnen bloedplaatjes een stolsel om de bacterie heen vormen en zo verspreiding voorkomen. Specifiek hebben wij gevonden dat als er geen of minder bloedplaatjes aanwezig zijn, muizen en mensen met sepsis eerder dood gaan en ernstiger ziek zijn. Ook kan het immuunsysteem dan minder goed zijn werk doen. Daarnaast is, bij een verlaagde aantal

bloedplaatjes, een grotere kans op bloeding tijdens longontsteking en sepsis. We hebben laten zien dat een aantal receptoren op de oppervlakte van het bloedplaatje, en een aantal granules in bloedplaatjes hiervoor belangrijk zijn. Om het immuunsysteem goed te laten functioneren tegen bacteriën, zijn de receptoren P-selectin en GPVI nodig en indirect de dense granules. Om bloeding te voorkomen tijdens longontsteking en sepsis zijn alpha granules, signalering eiwit Btk en mogelijk GPVI nodig. Toll-like receptoren op bloedplaatjes spelen in de afweer tegen bacteriën en het voorkomen van bloeding tijdens longontsteking en sepsis geen grote rol. Samengevat hebben we laten zien dat bloedplaatjes nodig zijn voor een goed functionerend immuunsysteem en vasculaire integriteit tijdens sepsis.

*Large scale discovery of leukemia specific minor histocompatibility antigens
valuable for immunotherapy of hematological tumors*

LSBR 1331

Projectleider: Dr. M.H.M. Heemskerk (Dept. Hematologie, LUMC)

Promovendus: H.M. Bijen (sept. 2014 - dec. 2017)

Analist: D.M. van der Steen (sept. 2014 - jan. 2015)

In dit project is met behulp HLA-ligandome analyse van leukemische samples en RNA expressie analyses gezocht naar klinisch relevante minor histocompatibiliteits antigenen (MiHAs).

Afweercellen, ook wel T cellen genaamd, tegen deze klinisch relevante MiHAs kunnen een antileukemie reactie veroorzaken na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) zonder dat er de gevaarlijke graft-versus host-ziekte ontstaat. Nadat we geschikte MiHA antigenen hadden geïdentificeerd zijn MHC-multimeren gemaakt en hebben we in het bloed van gezonde individuen gezocht naar deze MiHA specifieke T cellen. De T cel receptoren (TCRs) van deze T cellen zouden namelijk als zij het juiste herkenningsspatroon laten zien in een later stadium als TCR gen therapie voor patiënten met relapse na allo-SCT gebruikt kunnen worden.

What keeps tumor infiltrating T cells from being effector cells?

LSBR 1373 - FELLOWSHIP

Projectleider: Dr. Monika Wolkers (Dept. Hematopoïese, Sanquin Research)

Promovendus: Benoit P. Nicolet (juli 2014 - juli 2018)

Analist: Aurelie L.E. Guislain (jan. 2014 - aug. 2017)

T cellen zijn belangrijk om ons te beschermen tegen ziektes, zoals virale infecties en kanker. Men heeft in de afgelopen jaren ontdekt dat men T cellen ook kan opleiden om kankercellen te herkennen. Het toedienen van de cellen aan een kankerpatiënt heeft tot opmerkelijke successen geleid in de kliniek.

Echter, niet iedere patiënt reageert op de zogenaamde T cel therapie. Een van de redenen is dat de T cellen uitgeput raken.

Wij hebben uitgezocht welke factoren belangrijk zijn om een 'T cel respons' tegen de tumoren te waarborgen. We vonden dat T cellen wel het RNA van de effector moleculen bezitten, maar vervolgens geen eiwit van maken, en deze eiwitproductie is het belangrijke wapen voor het opruimen van de tumor cellen. We hebben een specifieke sequentie in het RNA gevonden die voor de blok van eiwitproductie zorgt.

Verder hebben we een aantal technische vorderingen gemaakt om het RNA in T cellen beter te kunnen bestuderen. Dit was nodig omdat nog niet veel bekend is van de regulatie van RNA in cellen. Deze nieuwe technieken hebben geleid tot interessante inzichten in de T cel biologie. Zo vonden we dat de signalen die de T cel van zijn omgeving ontvangt niet altijd op dezelfde manier voor de eiwitproductie van de effector moleculen zorgen. Deze informatie kan gebruikt worden om T cellen beter te laten werken tegen tumor cellen.

Daarnaast hebben we ontdekt dat de humane CD8 T cellen geen homogene populatie zijn. We vonden dat maar een deel van de CD8 T cellen echte killer cellen zijn, en dat de andere mogelijk een andere functie hebben. Omdat we de echte killer cellen met bepaalde markers van de andere cellen kunnen onderscheiden, zal dit gebruikt kunnen worden om betere T cel producten te maken voor het behandelen van kanker.

Redesigning coagulation factor VIII; Repairing an evolutionary mistake

LSBR 1417

Projectleider: Dr. Sander (A.B.) Meijer (Dept. Plasma-eiwitten, Sanquin Research)

Postdoc: Josse van Gaalen (juli 2015 - juli 2018)

Hemofilie A is een bloedingsziekte die wordt veroorzaakt door het ontbreken van bloedstollingsfactor VIII (FVIII) in het bloed. Een effectieve behandeling van deze ziekte bestaat uit het via injecties toedienen van FVIII dat gezuiverd is uit het bloed van gezonde individuen of dat via biotechnologische methoden is gemaakt. Een belangrijk probleem bij deze behandeling is de korte levensduur van FVIII in het bloed. Gespecialiseerde cellen in het lichaam verwijderen FVIII uit de bloedbaan via een bijzonder effectief mechanisme. Een nieuw geoptimaliseerd FVIII eiwit met een verlengde levensduur in het bloed kan de effectiviteit van de behandeling sterk verbeteren.

Het onderzoek binnen het project was gericht op het verkrijgen van kennis om zo'n FVIII variant te ontwikkelen. Het eiwit Von Willebrand Factor (VWF) heeft een belangrijk en complex effect op levensduur van FVIII in de circulatie. Het beschermt FVIII tegen voortijdige cellulaire opname. Tegelijkertijd wordt FVIII verwijderd uit het bloed via VWF. Het doel van het onderzoek was het ontwikkelen van een FVIII eiwit wat niet meer bindt aan VWF en ook niet meer bindt aan cellulaire receptoren die betrokken zijn bij de verwijdering van FVIII uit de bloedbaan. Een randvoorwaarde is hierbij dat het nieuwe eiwit zijn bloedstollingsactiviteit niet verliest. Tijdens het onderzoek hebben wij ontdekt dat een specifiek eiwitdomein in FVIII de bindingsplaatsen bevat voor VWF interactie, en de interactie van FVIII met cellulaire receptoren.

Door dit zogenaamde "C1-domein" uit te wisselen met een vergelijkbaar domein uit een gerelateerd eiwit waren wij in staat om de binding aan VWF en ook de cellulaire opname van FVIII tegen te gaan. De stolactiviteit ging echter ook voor 80% verloren. Door gebruik te maken van state-of-the-art onderzoekstechnieken hebben we het defect in de stolfunctie van deze FVIII variant gedeeltelijk kunnen herstellen. Deze nieuwe variant zal nu in diermodellen getest moeten worden om met zekerheid vast te stellen dat de *in vivo* levensduur inderdaad is verbeterd.

***Molecular and Cellular Haematology Research Program Sanquin Blood Supply -
Towards rational improvements in transfusion medicine, adoptive
cellular therapy and the treatment of clotting disorders.***

LSBR - Sanquin Research Programma

Hoofdaanvrager: Prof. dr. René (R.A.W.) van Lier (Sanquin Research)

Projectleiders:

- Dr. Jaap D. van Buul - *It takes two to tango: the endothelium as scaffold and gatekeeper in blood cell transfusion.*
- Prof. dr. Marieke (S.M.) van Ham/Prof. dr. Ellen (C.E.) van der Schoot/Dr. Theo Rispens/Dr. Gestur Vidarsson/Prof. dr. Sacha (S.) Zeerleder - *Humoral immune responses against non-infectious antigens.*
- Prof. dr. Jan Voorberg/Prof. dr. Sander (A.B.) Meijer/Prof. dr. Koen Mertens - *Dissecting the molecular architecture and dynamics of haemostatic networks by functional proteomics ('HAEMO-INTERACTOMICS').*
- Dr. Martijn (A.) Nolte - *Influence of cells on HSC function upon transplantation.*
- Prof. dr. René (R.A.W.) van Lier/Dr. M. Wolkers - *Regulation of cell effector functions.*
- Dr. Carlijn (C.) Voermans - *Production of cellular therapies in the Stem Cell Laboratory of Sanquin Research.*

Overall aim and key objectives of the program

Covering the complete spectrum of blood and blood transfusion research, Sanquin aims to perform original science on not only basic and clinical but also applied topics. As a consequence our research departments deal with a complementary range of subjects including fundamental biology and biochemistry of mature blood cells and plasma proteins, hematopoiesis, immunohematology, coagulation, immunopathology, blood-borne infections, blood transfusion technology, transfusion monitoring, transfusion medicine, and donor studies.

The program grant consisted of 5 novel fundamental projects that form a coherent program. First, they all dealt with the core of Sanquin research, i.e. the improvement of the properties of cells and plasma proteins for the treatment of patients. Second, they were aimed on including novel technologies into our research activities. This innovation was not only necessary to improve our products but is also essential to maintain Sanquin's position as a leading research institute in the field of transfusion medicine, cell biology, immunology and hemostasis. Next to these 5 fundamental projects, the 6th project dealt with the translational activities of the stem cell laboratory and was a necessary extension of the work that was started in the previous LSBR program grant.

The highlights of the different work projects are briefly summarized below:

- Our work in project 1 showed the importance and the potential of the vasculature to act as a therapeutic target to intervene in inflammation-based diseases including translation-related pathophysiological events such as TRALI (transfusion-related acute lung injury) and TACO (transfusion-related circulatory overload). By understanding in more detail the specific dependency of cellular responses and the consequent contributions of the vasculature for these processes, we can start to develop dedicated and personalized medicine to overcome inflammation-based diseases.
- We have generated a pipeline to isolate and characterize alloantibodies against non-infectious agents (project 2). Using this novel technological and bioinformatic platforms we have demonstrated that these antibodies exhibit unique Fc and Fab glycosylation patterns, which determines their pathogenicity. We are presently translating these findings into predictive diagnostic tests. In future

this knowledge is important for prevention and intervention of the alloimmune response to blood cells.

- In project 3, functional proteomics have been successfully employed to study the molecular architecture of enzyme-cofactor complexes. In addition, interactions of hemostatic proteins with cell surface receptors have been defined at the molecular level using mass spectrometry-based approaches generating novel insight into the clearance, immunogenicity and signaling properties of blood coagulation factors within the hemostatic system.

- Focusing on the interaction between the immune system and the blood-forming system, we have in project 8.4, studied the cellular and molecular mechanism by which T cells can regulate the function of HSCs in the bone marrow. Unraveling how T cells enter the bone marrow and subsequently influence HSCs and their supportive niches, both in the steady state and upon inflammation, provided valuable insight for the field of HSC transplantation, but also contributed to our understanding of why chronic inflammation impairs bone marrow output and induces anemia.

- Unraveling the role of transcription factors and of post-transcriptional events to govern T cell effector function provided novel mechanistic insights in T cell biology. The outcomes have proven instrumental to design our current research lines that are aimed at improving the quality of T cell products for clinical purposes.

- The last project of the LSBR program grant enabled the implementation and validation of the production of two ATMPs for clinical trials and subsequent GMP licensing by the competent authority. This valuable output paves the way for the exploration and development of future therapeutic cellular products within the laboratory for cellular therapies.

The funding of this program by LSBR has strongly strengthened collaborative research within Sanquin. In part this is because we have had the ability to invest in technology platforms (imaging, proteomics) that allowed (and allow) us to perform state of the art research. Researchers of the molecular and cellular research program share common interests and knowledge of the physiological role of cells and proteins and have the ambition to employ this for the continuous improvement of transfusion practices.

Development of RNA-targeted therapies for bleeding disorders, especially von Willebrand disease

LSBR 1504

Projectleider: Prof. Dr. Jeroen C.J. Eikenboom (Dept. Trombose en Hemostase, LUMC)

Promovendus: Annika de Jong (dec. 2015 - dec. 2018)

Mensen met de ziekte van von Willebrand hebben een probleem in de bloedstolling. Hierdoor hebben ze meer blauwe plekken en stoppen bloedingen minder goed. Dit komt doordat ze een defect hebben in de von Willebrand factor (VWF), een eiwit met een belangrijke rol in de bloedstolling. VWF is voornamelijk belangrijk in het aantrekken van bloedplaatjes naar de plek waar de bloeding plaatsvindt. Daarnaast circuleert VWF ook vrij rond in het bloed. In het bloed bindt VWF aan een ander belangrijk stollingseiwit: factor VIII (FVIII). Door de binding van VWF aan FVIII zal FVIII langer in het bloed blijven circuleren en daardoor beter zijn functie in de bloedstolling kunnen uitvoeren. Door verminderde hoeveelheden van VWF in het bloed of een kwalitatief defect in VWF zal de bloedstolling minder goed kunnen plaatsvinden in patiënten met de ziekte van von Willebrand.

VWF is een eiwit dat zijn functie alleen goed kan uitoefenen als het zijn krachten bundelt. Dit betekent dat verschillende VWF moleculen één groot VWF multimeer vormt. De verschillende

VWF moleculen in een VWF multimeer worden geproduceerd vanuit twee verschillende allelen: het vader- en het moederallel. In het geval van mensen met de ziekte van von Willebrand is er een defect aanwezig in één van de twee allelen. Dit betekent dat de helft van de moleculen in het VWF multimeer defect is. Echter zorgt dit ervoor dat het gehele VWF multimeer niet meer goed zijn functie kan uitoefenen. Door middel van financiering van de LSBR hebben we in de afgelopen drie jaar onderzocht of we de productie van alleen het defecte allel kunnen remmen. Hierdoor zal er uiteindelijk minder VWF worden geproduceerd, maar dit zal wel van goede kwaliteit zijn.

Op het DNA ligt een gen dat wordt omgezet in het VWF mRNA. Dit mRNA wordt vervolgens vertaald naar het VWF eiwit. De omzetting van mRNA naar eiwit kan worden geblokkeerd door korte RNA moleculen, de zogenaamde siRNAs. In onze studie hebben we gebruik gemaakt van deze siRNAs om de productie van het defecte VWF allel stil te leggen. Het lastige is dat tussen het defecte en gezonde allel maar 1 nucleotide verschil zit. We hebben daarom veel verschillende siRNAs ontworpen en gekeken of ze goed de productie van het defecte allel konden stilleggen, maar ook of ze het gezonde allel onaangetaast hebben gelaten.

In eerste instantie hebben we een selectie gemaakt van effectieve siRNAs door gebruik te maken van HEK293 cellen. In deze cellen hebben we zowel het mutante als het gezonde VWF ingebracht. Tegelijkertijd met het VWF hebben we ook een siRNA ingebracht. Vervolgens hebben we gekeken of het mutante VWF daadwerkelijk geremd was en of het gezonde VWF nog steeds werd geproduceerd. Dit leidde tot een selectie van zeer efficiënte, maar ook allel-specifieke siRNAs.

VWF wordt in het lichaam geproduceerd in endotheelcellen. Dit zijn de cellen die de wand van de bloedvaten bekleden. We hebben daarom de geselecteerde siRNAs ook getest in endotheelcellen. Deze hebben we kunnen isoleren van een patiënt met de ziekte van von Willebrand. Deze patiënt heeft een defect in het multimerisatieproces van VWF. Door middel van een siRNA die het mutante allel remt, hebben we dit multimerisatieproces aanzienlijk kunnen verbeteren. Ook hebben we gekeken of we het proces kunnen verslechteren door juist het gezonde allel te remmen. Dit leidde daadwerkelijk tot een verslechtering van de multimerisatie, wat bewijst dat onze techniek de effecten heeft die we verwachtten.

We kunnen hieruit concluderen dat siRNAs effectief zijn in het specifiek remmen van het mutante VWF in celmodellen voor de ziekte van von Willebrand. De experimenten worden voortgezet in muismodellen die de ziekte van von Willebrand nabootsen. Deze modellen zijn belangrijk om ook in een fysiologisch systeem aan te tonen dat onze aanpak werkt. De resultaten in onze celmodellen laten zien dat het gebruik van allel-specifieke siRNAs een belovende aanpak kan zijn in de behandeling van de ziekte van von Willebrand.

Amsterdam, 1 juli 2019

Dhr. prof. dr. G.F.B.P. van Meer (voorzitter)

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

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

Mw. drs. A.L. Haverhals

Dhr. prof. dr. K. Mertens

2 Balans per 31 december 2018

Na resultaatbepaling

		<u>31 december 2018</u>	<u>31 december 2017</u>
	(x € 1.000,-) Ref.		
ACTIEF			
Vaste activa			
Financiële vaste activa			
Effecten	1	<u>107.092</u>	<u>94.616</u>
		107.092	94.616
Vlottende activa			
Overlopende activa	2	<u>104</u>	<u>201</u>
		104	201
Liquide middelen	3	1.536	17.911
		<u> </u>	<u> </u>
TOTAAL ACTIVA		<u><u>108.732</u></u>	<u><u>112.728</u></u>
PASSIEF			
Eigen Vermogen			
Oprichtingskapitaal	4	1	166
Algemene reserve		<u>93.026</u>	<u>103.933</u>
		93.027	104.099
Langlopende schulden			
Projectfinanciering	5	<u>15.610</u>	<u>8.498</u>
		15.610	8.498
Kortlopende schulden			
Overlopende passiva	6	<u>95</u>	<u>131</u>
		95	131
		<u> </u>	<u> </u>
TOTAAL PASSIVA		<u><u>108.732</u></u>	<u><u>112.728</u></u>

3 Staat van baten en lasten 2018

		<u>2018</u>	<u>Begroting 2018</u>	<u>2017</u>
	(x € 1.000,-) Ref.			
Inkomsten uit beleggingen	7	-1.085	2.890	5.643
Overige opbrengsten	8	<u> </u>	<u> -</u>	<u> </u>
Totaal opbrengsten		-1.085	2.890	5.643
Financiering van Wetenschappelijke Overige bedrijfskosten	9	9.660 <u>120</u>	7.300 <u>116</u>	2.627 <u>163</u>
Som der bedrijfslasten		<u>-9.780</u>	<u>-7.416</u>	<u>2.790</u>
Bedrijfsresultaat		-10.865	-4.526	2.853
Bankkosten	10	-207	205	-313
Resultaat uit gewone bedrijfsuitoefening		<u><u>-11.072</u></u>	<u><u>-4.321</u></u>	<u><u>2.540</u></u>
Resultaatbestemming				
Toevoeging/onttrekking algemene reserve		-11.072	-4.321	2.540

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

	Alternatieve			Totaal
	Aandelen	Obligaties	beleggingen	
(x € 1.000,-)				
Balanswaarde 31 december 2017	38.096	50.969	5.551	94.616
Aankopen 2018	536	21.220	86	21.842
Ongerealiseerd koersresultaat	-1.435	-414	671	-1.178
Verkopen 2018	3.512	3.264	1.412	8.188
Balanswaarde 31 december 2018	33.685	68.511	4.896	107.092

De actuele waarde van de effecten bedraagt € 107 miljoen en is € 1,7 miljoen lager dan de verkrijgingsprijs.

2. Overlopende activa

	31-12-18	31-12-17
(x € 1.000,-)		
Nog te ontvangen interest	30	177
Te vorderen dividendbelasting	15	
Overige vorderingen	21	
Rekening courant Stichting Treasury TKPI	38	24
	<u>104</u>	<u>201</u>

Alle vorderingen hebben een resterende looptijd korter dan een jaar.

3. Liquide middelen

	31-12-18	31-12-17
	(x € 1.000,-)	
ABN AMRO Bank	1.524	17.901
ING Bank	12	10
	<u>1.536</u>	<u>17.911</u>

De liquide middelen staan ter vrije beschikking van de stichting en betreffen de direct opeisbare vorderingen op kredietinstellingen en kasmiddelen.

4. Eigen Vermogen

	Kapitaal	Algemene reserve	Resultaat boekjaar	Totaal
	(x € 1.000,-)			
Stand per 1 januari 2018	166	103.933	-	104.099
Mutaties				
Resultaat lopend boekjaar	-	-	-11.072	-11.072
Winstbestemming	-	-11.072	11.072	-
Overige mutaties reserves	-165	165	-	-
Stand per 31 december 2018	<u>1</u>	<u>93.026</u>	<u>-</u>	<u>93.027</u>

Wijziging omvang Kapitaal

Het kapitaal is aangepast naar het aantoonbare stichtingskapitaal van € 681. Hiertoe is het restant van het kapitaal naar de algemene reserve geboekt.

Voorstel resultaatbestemming

Conform artikel 12 lid 6 van de statuten heeft het bestuur besloten om het negatieve resultaat van 2018 ad € 11 miljoen toe te voegen aan de algemene reserve. De algemene reserve is vrij te besteden.

Stamvermogen

Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 1,7% in 2018 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2018 € 96,3 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 3,3 miljoen lager dan het stamvermogen, zodat sprake is van een tekort ten opzichte van het stamvermogen. Dit tekort wordt veroorzaakt door het negatieve beleggingsresultaat en de toekenning van € 7,5 miljoen aan subsidieprogramma Sanquin Research.

5. Projectfinanciering Lang

	2018	2017
	(x € 1.000,-)	
Stand 1 januari	8.498	9.367
Toekenning boekjaar	9.684	2.627
Uitgaven	-2.572	-3.496
Stand 31 december	<u>15.610</u>	<u>8.498</u>

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 2018 zijn de volgende subsidies toegekend:

1818 – Dr. D. Amsen: Regulatory T cells carry an iron harness to protect their identity.

Budget: euro 401,000; Looptijd: 3 jaar

1820 – Dr. J.D. van Buul: Maintaining vascular integrity during intravasation events: the endothelium in control.

Budget: euro 432,000; Looptijd: 4 jaar

1826 – Prof. Dr. R.A.W. van Lier: A matter of regulatory T cell stability: challenge and opportunity.

Budget: euro 432,000; Looptijd: 4 jaar

1842 – Dr. R. Spaapen (fellowship): How tumor glycosphingolipids shield surface receptors from the immune system.

Budget: euro 560,000; Looptijd: 3 + 2 jaar

1852 – Prof. Dr. H.J.C. Eikenboom: Disease in a dish: Modelling Von Willebrand disease with patient-specific induced pluripotent stem cells.

Budget: euro 339,000; Looptijd: 3 jaar

INTEGRATOMICS of BLOOD Systems - Sanquin Research

Budget: euro 7,500,000; Looptijd: 5 jaar

6. Overlopende passiva

	31-12-18	31-12-17
	(x € 1.000,-)	
Accountantskosten	18	19
Bankkosten	-	8
Administratie- en beheerskosten	13	79
Overige schulden en overlopende passiva	64	25
	<u>95</u>	<u>131</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 € 27.500 exclusief BTW per jaar voor o.a. administratieve dienstverlening. Dit bedrag wordt jaarlijks geïndexeerd met 2%.

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

	2018	2017
	(x € 1.000,-)	
Interest obligaties	-	421
Dividend aandelen	15	311
Interest banken	31	113
Gerealiseerd koersresultaat obligaties *)	-18	-357
Gerealiseerd koersresultaat aandelen *)	184	4.008
Gerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen *)	-119	684
Ongerealiseerd koersresultaat obligaties	-414	51
Ongerealiseerd koersresultaat aandelen	-1.435	387
Ongerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen	671	25
Koersverschillen	0	-0
	<u>-1.085</u>	<u>5.643</u>

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

In het ongerealiseerde koersresultaat zijn interest en dividend opbrengsten binnen de diverse fondsen opgenomen. Er wordt hiervan geen separate specificatie weergegeven aangezien deze opbrengsten direct worden herbelegd binnen de portefeuille.

De inkomsten uit beleggingen zijn € 3,9 miljoen lager dan begroot. Aandelen en vastrentende waarden daalden als gevolg van het negatieve sentiment op de financiële markten. Vastgoed behaalde een positief rendement. De begroting is gebaseerd op een gemiddeld rendement over een langere looptijd. Per jaar kan het rendement fluctueren waardoor de jaarlijkse ontwikkelingen van de beleggingen moeilijk zijn 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, net als voorgaande jaren, er geen medewerkers in dienst.

Bezoldiging bestuurder

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

9. Overige bedrijfskosten

	2018	2017
(x € 1.000,-)		
Administratiekosten	78	104
Accountantskosten	17	19
Overige bedrijfskosten	25	40
	<u>120</u>	<u>163</u>

10. Bankkosten

	2018	2017
(x € 1.000,-)		
Bankkosten	<u>207</u>	<u>313</u>

Amsterdam, 1 juli 2019

Het Bestuur,

Dhr. prof. dr. G.F.B.P. van Meer
(voorzitter)

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

De Directie,

Dhr. 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'*.