

Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

Jaarrekening 2019

Auteur(s)	Dhr. drs. B. Kranenburg & Mw. drs. B.A.M. Voogt
Datum	15 juni 2020
Versie	2.0
Status	Definitief

Inhoudsopgave

1	Bestuursverslag	3
	Profiel van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch	3
	Verslag van het Bestuur	3
	Algemene gang van zaken	7
2	Balans per 31 december 2019	20
3	Staat van baten en lasten 2019	21
4	Toelichting bij jaarrekening	22
5	Toelichting op de balans	26
6	Toelichting op de staat van baten en lasten	31
7	Overige gegevens	32

1 Bestuursverslag

Profiel van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

De doelstelling van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch (LSBR) is vastgelegd als het bevorderen 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.

Op basis van de voorgeschiedenis van de stichting en de jarenlange samenwerking met Sanquin verleent de LSBR aan Sanquin Research het exclusieve recht om periodiek een programmasubsidie bij de LSBR aan te vragen. Deze programma's voldoen aan specifieke voorwaarden en hebben een substantiële financiële component.

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 2019:

Bestuur

Dhr. Prof. dr. H. Pannekoek (voorzitter tot en met 11 februari 2019)

Dhr. Prof. dr. G.F.B.P. van Meer (voorzitter na 11 februari 2019)

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

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

Mw. Drs. A.L. Haverhals (bestuurslid)

Dhr. Prof. dr. K. Mertens (bestuurslid en 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

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

Verslag van het Bestuur

In het verslagjaar heeft het Bestuur van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch vergaderd op 11 februari, 1 juli, 11 november en 6 december. De Wetenschappelijke Adviesraad vergaderde op 30 oktober 2019.

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 2019 bestond de Adviesraad uit bovengenoemde leden. Twee leden, Dhr. Prof. dr. A. Greinacher en Dhr. Prof. dr. D. Roberts hebben de tweede zittingstermijn volgemaakt en het bestuur heeft na voordracht door de Adviesraad twee nieuwe raadsleden benoemd: Mw. Prof. dr. K. Freson (KU Leuven) en Dhr. Dr. C. Ghevaert. (University of Cambridge).

Bestuur en Directie

In 2019 heeft het bestuur op gepaste wijze afscheid genomen van de heer Prof. dr. H. Pannekoek. De heer Pannekoek heeft in 10 jaar voorzitterschap veel professionalisering van de stichting weten te realiseren. Het bestuur is hem zeer dankbaar voor de grote inzet die hij voor de stichting heeft getoond. Het bestuur is verheugd dat het voorzitterschap van de heer Prof. dr. Pannekoek per 11 februari 2019 door de heer Prof. dr. van Meer wordt vervuld.

- ***Meerjarenbegroting 2019-2024***

In de bestuursvergadering van 11 november 2019 is de meerjarenbegroting vastgesteld.

- ***LSBR Fellowshipprogramma***

Het fellowshipprogramma in de opzet van een jaarlijks alternerend junior en seniorprogramma is dit verslagjaar ingegaan. Op basis van de ervaringen, reacties vanuit het veld en een advies van de Wetenschappelijke Adviesraad heeft het bestuur besloten afscheid te nemen van deze opzet. Er is besloten om per 2020 terug te gaan naar de oorspronkelijke opzet en doelgroep. Dit houdt in dat het LSBR fellowshipprogramma weer wordt ingezet voor talentvolle en creatieve onderzoekers die een eigen onderzoekslijn willen opzetten. De onderzoekers met enige jaren onderzoekservaring tot maximaal 8 jaar na promotie vormen de doelgroep. Tevens wordt geen matching door het onderzoeksinstituut meer gevraagd maar

wordt de volledige subsidie van 700.000 Euro voor 5 onderzoeksjaren in 2020 beschikbaar gesteld voor 1 fellowshipsubsidie.

De toekenning in 2018 van het als excellent beoordeelde LSBR fellowshipvoorstel is in 2019 tijdelijk opgeschort. De fellow had begin 2019 namelijk voor een deels overeenkomstig onderzoeksplan een VIDJ-subsidie toegekend gekregen. Om de overlap in beide onderzoeksplannen te vermijden is op verzoek van het bestuur het LSBR fellowshipproject op punten aangepast tot een onderscheidend onderzoeksplan. Eind 2019 is de toekenning aan het aangepaste onderzoeksplan gedaan en het LSBR fellowshipproject is ook eind 2019 van start gaan.

- **Evaluatie 20 jaar LSBR**

Het bureau van de LSBR heeft voor de vierde maal een vijfjaarlijkse evaluatie gemaakt. Nu van 20 jaar werkzaamheden van de LSBR. Dit interne document biedt een overzicht van allerlei zaken zoals aanpassingen in het beleid, de hoeveelheid subsidies, verdeling over onderzoeksinstituten, aantallen promovendi en hun huidige posities, namen van de leden bestuur, de wetenschappelijke adviesraad en de directie. Voor het 25 jarig bestaan is het streven een publieksvriendelijke versie te maken van 25 jaar LSBR.

- **Ontwikkelingen Sanquin Research**

Vanwege een aantal ontwikkelingen bij Sanquin, met gevolgen voor de toekomst van Sanquin Research, hebben beide partijen aangegeven de mogelijkheden voor die toekomst zo goed mogelijk in willen te vullen. Informeel overleg heeft plaatsgevonden op 6 december binnen het bestuur van de LSBR en op 11 december met vertegenwoordiging van de Raad van Bestuur en de Raad van Toezicht van Sanquin. De ontwikkelingen en de ideeën voor de toekomst zullen in 2020 verder vorm krijgen.

- **Manual**

In 2019 zijn de volgende documenten van de manual van de LSBR aangepast en gepubliceerd op de website:

- huishoudelijk reglement;
- functieprofiel bureausecretaris;
- zakelijke overeenkomst LSBR en Stichting Sanquin Bloedvoorziening;
- LSBR subsidievoorwaarden *;
- Pre-application form 2020 *;
- LSBR-fellowship fellowshipprogramma:
 - General information *
 - Information for the applicant 2020 *
 - EXTENSIEREGELING 2020
 - APPLICATIONFORM FELLOW 2020
- APPLICATION FORM 2020 *

* documenten gepubliceerd op de website

- **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.

In 2019 heeft de LSBR de Jaarlijkse Verklaring gecontroleerd, daar waar nodig aangepast, ondertekend en ingediend bij de FIN. Dit was voldoende voor het kunnen verlengen van de verklaring zoals onder hoofdstuk 1. *Profiel van de LSBR* opgenomen. De LSBR kan verklaren dat het bestuur van de LSBR voldoet aan de FIN-normen Goed Bestuur.

De secretaris van het bestuur heeft de Algemene Ledenvergadering van de FIN op 14 november 2019 bijgewoond. De bureausecretaris van de LSBR heeft op 2 oktober 2019 het Grote Fondsen Overleg van de FIN bijgewoond.

- ***Jaarverslag en jaarrekening LSBR 2018***

Het jaarverslag en de jaarrekening over 2018 zijn gecontroleerd en goedgekeurd door Londen & Van Holland.

- ***Website www.lsbr.nl***

Sinds 2016 wordt van afgeronde LSBR projecten een samenvatting geplaatst. Op de LSBR website zijn eind 2019 de samenvattingen van 20 van deze projecten gepubliceerd.

Over het jaar 2019 waren er 18.949 unieke bezoekers en in totaal 215.035 hits op de site. Deze getallen zeggen minder dan het zoekgedrag van de bezoekers. Waar het meest naar gezocht werd is: 1 - de home page, 2 - de procedure en de prioriteiten en 3 - de research.

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.

In juli 2019 heeft de website een vernieuwde WordPress structuur gekregen. Er is een nieuw responsive thema geïnstalleerd (geschikt voor alle apparaten, zoals smart phones) en is er een SSL-certificaat (SSL = Secure Sockets Layer) aangebracht. Er wordt hiermee een beveiligde laag geplaatst tussen server en internet browser waardoor de gegevens beveiligd worden. SSL certificaten maken gebruik van het https-protocol van de browser wat de beveiligde verbinding tot stand brengt. De website is daarmee gewijzigd naar het adres <https://lsbr.nl/>.

- ***Subsidieronde 2019***

In 2019 leverde de voorronde 37 vooraanvragen op waarvan 5 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 16 reguliere voorstellen en 3 fellowshipvoorstellen.

De geselecteerde aanvragers werden verzocht een volledige aanvraag in te dienen. Eén vooraanvraag is om persoonlijke redenen niet ingediend als volledige aanvraag. De volledige aanvragen zijn door ten minste twee externe, anonieme referenten beoordeeld en na wederhoor van de aanvragers hebben de referenten een eindoordeel gegeven.

Het bestuur honoreerde 4 van de 15 volledige reguliere subsidieaanvragen op basis van het door de Wetenschappelijke Adviesraad uitgebrachte advies. Van de 3 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 voorbewerders.

Het voor 2019 vastgestelde budget bedroeg € 2,3 miljoen. Dat bedrag is sinds 2008 gelijk gebleven. De subsidie voor het fellowship, waarvan er in 2019 één is toegekend, behoorde tot het junior fellowship programma. Het fellowshipproject heeft een looptijd van 5 jaar waarvan het vierde en vijfde jaar, na een positief beoordeeld tussentijds rapport, wordt gefinancierd door de LSBR (50%) en door middel van matching (in cash of in natura) door het instituut waar het onderzoek van het fellowshipproject wordt uitgevoerd (50%).

De toekenning van 4 projecten en 1 fellowshipproject ten bedrage van in totaal € 2.176.402 in 2019 is ruim binnen het vastgestelde 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 2020 is vastgesteld op 1 februari 2020. Alle formulieren voor 2020 worden digitaal afgehandeld. De deadline voor de definitieve aanvragen, alleen mogelijk bij een positieve beoordeling van de vooraanvraag, is gesteld op 1 mei 2020.

In 2020 is ruimte voor de toekenning van één fellowshipsubsidie met een beschikbaar budget van € 0,7 miljoen.

Het totale subsidiebudget (inclusief fellowship) voor 2020 is wederom vastgesteld op € 2,3 miljoen.

Algemene gang van zaken

• *Projectsubsidies*

In 2019 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 2020 verwacht omdat de projecten in 2020 van start gaan en declaraties zullen worden ingediend.

In totaal zijn sinds de oprichting 148 projectsubsidies door de LSBR toegekend. Op peildatum 31 december 2019 zijn 120 van deze projecten inhoudelijk afgerond, dat wil zeggen dat er een eindrapport is ontvangen. Van enkele projecten waarvan de onderzoektijd is verstreken worden nog eindverslagen en/of einddeclaraties verwacht in 2020.

Er waren op 31 december 2019 in totaal 23 onderzoeksprojecten gaande. Dit betreft toekenningen 2014 (1 project), 2015 (5 projecten), 2016 (6 projecten), 2017 (6 projecten) en 2018 (5 projecten). Projecten die in 2020 van start zullen gaan zijn de 5 toekenningen uit jaarronde 2019.

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 2020 gewerkt aan de informatie op zowel de formulieren als de website en een gewijzigde vorm van het LSBR fellowshipprogramma.

• *Resultaat LSBR*

Het financieel resultaat over 2019 is € 12,5 miljoen positief (2018: € 11 miljoen negatief). Het positieve resultaat wordt veroorzaakt door een positief beleggingsresultaat van € 14,9 miljoen.

Daarnaast is er voor € 2,2 miljoen aan projectsubsidies toegekend, iets lager dan begroot. De overige bedrijfskosten en bankkosten zijn lager dan in 2018.

- **Beleggingsresultaat**

Het beleggingsresultaat bedraagt in 2019 € 14,9 miljoen positief. Dit resultaat bestaat uit € 12,4 miljoen ongerealiseerd en € 2,5 miljoen gerealiseerd koersresultaat. De beleggingsportefeuille is goed gespreid over een aantal beleggingscategorieën om zo te profiteren van diversificatie voordelen. Aandelenkoersen zijn in 2019 wereldwijd gestegen, terwijl de rentestanden in Europa en de Verenigde Staten gedaald zijn. De aandelenfondsen en vastrentende waarden in de portefeuille hebben het beter gedaan dan de benchmark. Alternatieve beleggingen, die volledig uit vastgoed bestaat, behaalden een positief rendement.

%	Portefeuille	Benchmark	Relatief
Aandelen	31.2	30.2	1.0
Obligaties	6.6	5.5	1.1
Alternatieve beleggingen	6.4	6.4	0
Totaal	14	13.7	0.3

- **Middelenverdeling**

	Weging 31-12-2019	Strategisch	Min	Max	Weging 31-12-2018
Aandelen	32,5%	35%	25%	45%	31,0%
Obligaties	60,3%	60%	50%	70%	63,1%
Alternatieven	5,0%	5%	0%	10%	4,5%
Liquide Middelen	2,1%	0%	0%	60%	1,4%

In het vierde kwartaal 2019 is een aandelenfonds Europa toegevoegd binnen het beleggingsmandaat en is hier een strategisch gewicht van 6% naar gealloceerd. Tegelijkertijd is de allocatie naar aandelen wereldwijd verlaagd, zodat in lijn met de visie van TKPI, Europa is overwogen binnen aandelen. Verder hebben er geen veranderingen plaatsgevonden in de strategische verdeling. De middelenverdeling valt binnen de gestelde bandbreedte van het beleggingsstatuut.

LSBR heeft TKPI een standing instructie gegeven om in 2019 ieder kwartaal € 1 miljoen te onttrekken uit de portefeuille en conform de liquiditeitsplanning per ultimo ieder kwartaal over te boeken naar LSBR ten behoeve van subsidiëring van onderzoeksprojecten. Daar niet alle gelden besteed zijn, zijn de liquide middelen ten opzichte van 2018 toegenomen.

In 2018 zijn de overtollige liquiditeiten binnen TREF aan participanten uitgekeerd met een herinvesteringsverplichting. Het betreft voor LSBR een bedrag ter hoogte van circa € 1,25 miljoen. In 2019 is door TREF drie keer kapitaal opgevraagd van in totaal circa € 0,85 miljoen. Dit bedrag is ten laste van liquiditeiten en aandelen wereldwijd herbelegd in TREF. De resterende herinvesteringsverplichting voor LSBR per eind vierde kwartaal betreft € 0,40 miljoen.

- **Eigen vermogen**

Het eigen vermogen van de stichting is als gevolg van het positieve resultaat met € 12,5 miljoen stegen naar € 105,5 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 2018 € 96,3 miljoen. Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 2,6% in 2019 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2019 € 98,8 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 6,7 miljoen hoger dan het stamvermogen, zodat sprake is van een overschot ten opzichte van het stamvermogen.

- **Toekomstige ontwikkelingen**

Naar verwachting zal in 2020 een twee-en-twintigste tranche researchsubsidies worden toegekend. Voor de jaarronde 2020 heeft het bestuur een budget vastgesteld ten bate van nieuwe projectsubsidies van € 2,3 miljoen. Het budget voor een fellowshipsubsidie is van 560.000 Euro verhoogd naar 700.000 Euro voor 5 jaar. Het totaalbudget is gelijk aan het verslagjaar 2019.

Samen met de bureaunkosten van de stichting van ongeveer € 0,1 miljoen bedragen de totale kosten van de LSBR volgens de begroting 2020 derhalve € 2,4 miljoen. De beleggingsinkomsten bedragen naar verwachting € 3,9 miljoen. Deze inkomsten zijn gebaseerd op een gemiddeld verwacht 10-jarig rendement van 3,6%, afgegeven door TKPI. De begroting laat een positief resultaat zien van € 1,37 miljoen.

De onderstaande begroting is opgesteld voor het uitbreken van de coronacrisis. Op basis van de beleggingsresultaten tot en met april 2020 is een forecast voor 2020 opgesteld. Hieruit komt een verwacht beleggingsresultaat van +/- € 5,3 miljoen. Zie verder de toelichting bij gebeurtenissen na balansdatum.

Begroting LSBR 2020

	Begroot 2020
(x € 1.000,-)	
Inkomsten uit beleggingen	
Inkomsten uit beleggingen	3.974
	<u>3.974</u>
Bedrijfskosten	
Wetenschappelijke projecten	2.300
Eenmalige Subsidie Sanquin	
Administratiekosten	79
Accountantskosten	18
Overige diverse kosten	25
Totaal Bedrijfskosten	<u>2.422</u>
Rentelasten en bankkosten	
Bankkosten en rente	180
	<u>180</u>
Resultaat	1.373

NB: Resultaat wordt gebruikt voor inflatiecorrectie belegbaar vermogen.

Overzicht onderzoeksprojecten LSBR

De LSBR heeft sinds haar oprichting 148 projectsubsidies toegekend. Hiervan zijn er 16 fellowshipprojecten. Het aantal projecten dat per 31-12-2019 inhoudelijk is afgerond is 120. Van de overige projecten starten er 5 in 2020 (de 5 toekenningen in 2019) en van 23 projecten is het onderzoek gaande. Hieronder een overzicht van de nog lopende onderzoeksprojecten en vervolgens de samenvattingen van de projecten waarvan in 2019 een eindrapport is verschenen.

Toegekend, nog lopend, financiering wetenschappelijk onderzoek

2014 - Afgesloten projecten: 1412, 1417, 1430, 1440 en 1451 (5 van 6)

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 met budget neutrale verlenging 2+1 jaar

2015 - Afgesloten projecten: 1503, 1504 (2 van 7)

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.A. 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	Toegekende financiering wetenschappelijk onderzoek
-------------	---

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

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

INTEGRATOMICS of BLOOD Systems - Sanquin Research [projectnummer 2018-1206]

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

SMIM1, the VEL-antigen, a novel regulator of erythropoiesis

LSBR 1351

Projectleider: Prof. dr. C. Ellen van der Schoot (Afd. Experimentele Immunohematologie, Sanquin)

Promovendus: M.V.E. van der Rijst - Sanquin Amsterdam (febr. 2015 - jan. 2019)

Senior analist: A. Ait Soussan - University of Cambridge (jan. 2016 - dec. 2017)

In dit project hebben we de functie van SMIM1 onderzocht, het eiwit waarvan we recent hebben ontdekt dat het de VEL bloedgroepsysteem draagt. Anti-Vel antistoffen kunnen ernstige ziekte veroorzaken bij bloedtransfusies. Resultaten uit ons eerdere onderzoek suggereerden dat SMIM1 een rol speelde in de aanmaak van rode bloed cellen (RBC), in bloeddonors die een lagere expressie hebben van het Vel eiwit vonden wij licht verlaagde rode bloed cel waarden. Als hulpmiddel voor het onderzoek hebben we een antistof ontwikkeld die specifiek het SMIM1-eiwit herkent. Dit reagens bleek waardevol te zijn voor het met robotapparatuur typeren van bloedbank donors, iets wat zonder deze antistof nog niet mogelijk was. Dit is belangrijk voor Vel-negatieve patiënten die een anti-Vel antistof hebben gemaakt en een bloedtransfusie nodig hebben. We hebben aangetoond dat SMIM1 zowel op het oppervlak als in de RBC voorkomt, op het oppervlak neemt de expressie toe tijdens de rijping van de cellen. We hebben een aantal nieuwe SMIM1 varianten gekarakteriseerd, die mutaties hebben die leiden tot een vrijwel afwezigheid van de Vel-bloedgroep op de buitenkant van de RBC. Deze lage expressie treedt vooral op in de laatste stappen van de rijping van RBC. Bij de donors met de SMIM1 variant wordt de Vel bloedgroep samen met de kernen uit de rode bloedcel uitgedreven, en gaat verder verloren wanneer reticulocyten transformeren naar rijpe RBC. Op verschillende manieren hebben we de eventuele rol van SMIM1 in de vorming van RBC verder onderzocht. SMIM1 is in de evolutie sterk geconserveerd, en het uitschakelen van het vergelijkbare gen in zebrafissen leidt ook tot bloedarmoede. Vervolgens hebben we muizen gefokt die het SMIM1 eiwit misten. Deze muizen bleken echter geen enkele afwijking te hebben in de aanmaak van rode bloedcellen. Om de rol in de menselijke bloedcel aanmaak te bestuderen hebben we iPSC cellijnen gemaakt, die het SMIM1 eiwit misten, en hebben we het gen ook uitgeschakeld in bloedstamcellen. Tenslotte hebben we de stamcellen gekweekt van Vel negatieve donors en van donors met zwakke Vel variant. Al deze cellen bleken volledig normaal uit te rijpen tot rode bloedcellen, zowel in kwaliteit als in kwantiteit. We concluderen daarom dat SMIM1 overtollig is en niet essentieel voor de rode bloedcelaanmaak, en dat verder onderzoek daarom niet meer nuttig is.

Role of RBC adhesion molecules in immune adherence clearance

LSBR 1412

Projectleider: Dr. Robin van Bruggen (Afd. Bloed Cel Onderzoek, Sanquin Research)

Promovendus: T.R.L. Klei (juni 2015 - juni 2019)

Senior analist: Paul J.J.H. Verkuijlen (juni 2017 - dec. 2019)

Immuun-adhesie is het proces waarbij rode bloedcellen bacteriën en andere ziekteverwekkers in de bloedbaan binden en afleveren aan de milt waar ze worden opgenomen en afgebroken door een gespecialiseerd celtype, de macrofaag. In dit project hebben we onderzocht hoe rode bloedcellen en macrofagen contact maken in de milt en hoe de ziekteverwekker

uiteindelijk wordt overgebracht van de rode bloedcel naar de macrofaag. In het bijzonder leidt de binding van de ziekteverwekker aan de rode bloedcel tot veranderingen op het oppervlak van de rode bloedcel waardoor ze "plakkerig" worden en herkend worden door de macrofagen in de milt. Deze gebeurtenis is cruciaal voor de interactie van de rode bloedcel met de macrofaag en de resulterende afbraak van de ziekteverwekker. We hebben de receptoren geïdentificeerd die betrokken zijn bij de herkenning en binding van rode bloedcellen die een ziekteverwekker hebben gebonden, als gevolg van de veranderingen die plaatsvinden nadat rode bloedcellen een ziekteverwekker hebben gebonden. Op basis van deze kennis is het mogelijk geworden een nieuwe behandeling voor sepsispatiënten te ontwikkelen waarbij het bloed van de patiënten wordt gefilterd en de rode bloedcel-pathoogcomplexen, die aanwezig kunnen zijn in aantallen die het eigen vermogen van het lichaam om ze te verwijderen te boven gaan, worden verwijderd. Deze kennis heeft geleid tot de ontwikkeling van een nieuwe therapie die zal worden gevalideerd in een toekomstige studie bij sepsis patiënten op de intensive care.

Transgenerational T cells: a form of maternal care after birth with therapeutic potential in allogeneic stem cell therapy

LSBR 1430

Projectleider: Dr. Derk Amsen (Afd. Hematopoïese, Sanquin Research)

Promovendus: Rianne Opstelten (100% febr. 2015 - nov. 2019)

Analist: Manon C. Slot (100% juni 2016 - mei 2018)

Verschillende therapieën maken gebruik van T cellen om patiënten te behandelen. Zo is de aanwezigheid van T cellen een belangrijke factor bij stamcel transplantatie van leukemie patiënten. Voor dergelijke therapieën wordt in sommige gevallen gebruik gemaakt van navelstrengbloed (NSB) als bron voor de stamcellen. Uit correlatieve studies waren aanwijzingen gekomen dat het succes van dergelijke therapieën beïnvloed wordt door de aanwezigheid, in het NSB, van T cellen afkomstig van de moeder van de donor. In dit project hebben we gepoogd om dergelijke moeder-T cellen uit NSB te isoleren en te karakteriseren. Hoewel een eerdere studie suggereerde dat dergelijke cellen in redelijke hoeveelheden te vinden zouden zijn, zijn wij er, ondanks gebruik van diverse verschillende verrijkingstechnieken niet in geslaagd om levende T cellen van de moeder ondubbelzinnig te isoleren uit NSB. Op basis van deze resultaten, inclusief die behaald met behulp van een zeer gevoelige moleculaire meet-techniek, zijn we tot de conclusie gekomen dat T cellen van de moeder zeer zeldzaam zijn in de 30 NSB samples die we hebben onderzocht. Dit maakt het onwaarschijnlijk dat de aanwezigheid van dergelijke cellen een algemeen geldig biologisch fenomeen is en een belangrijke rol zouden kunnen spelen bij het welsagen van stamcel transplantatie. Het is evenwel mogelijk dat de aanwezigheid van moeder T cellen afhankelijk is van een speciale oogst-methode. Het zou daarom dus nog steeds nuttig kunnen zijn om NSB afkomstig van andere centra te testen op aanwezigheid van moeder T cellen.

Regulatorische T cellen (Tregs) zijn een type T cellen die het immuunsysteem onderdrukken. Vanwege deze eigenschap worden ze gebruikt in therapieën om afstoting van transplantaten te voorkomen en om auto-immuunziektes te onderdrukken. Welke specifieke Tregs het beste kunnen worden gebruikt in dergelijke therapieën is niet duidelijk. Uit muizenstudies was naar voren gekomen dat sommige Tregs instabiel zijn, waardoor ze hun regulatorische eigenschappen verliezen en zelfs ontstekingsziektes kunnen verergeren. Het is evenwel tot dusver niet mogelijk geweest om zulke instabiele Tregs te onderscheiden van Tregs die wel stabiel zijn.

Wij hebben een moleculaire analyse gemaakt van regulatoire T cellen en daarin een nieuwe molecuul ontdekt, dat zit op het oppervlak van een deel van de Tregs in humaan bloed. We hebben gevonden dat de Tregs, die dit molecuul op hun oppervlak hebben, meer stabiel zijn dan de cellen die dit molecuul niet op hun oppervlak hebben. Bovendien markeert dit molecuul ook de aanwezigheid van andere eigenschappen die waarschijnlijk nuttig zijn voor Treg therapie, zoals het vermogen om sterk te delen en om door differentiatie extra eigenschappen te ontwikkelen, die voor behandeling van specifieke aandoeningen van belang zouden kunnen zijn.

Towards routine HPA-screening in pregnancy to prevent FNAIT: Assessing disease burdens, optimizing risk group selection and safety of IVIg treatment

LSBR 1440

Projectleider: Prof. dr. Dick Oepkes (Afd. Obstetrie, LUMC)

In samenwerking met Prof. dr. C. Ellen van der Schoot (Afd. Experimentele Immunohematologie, Sanquin) en Prof. dr. Masja de Haas (Afd. Translationele Immunohematologie, Sanquin/Dept. en Immunohematologie en Bloed Bank, LUMC)

Promovendus: Dian Winkelhorst, MD (juli 2015 - juli 2017 (89%); jan. 2017 - april 2019 (100%))

Analist: Ugne Kazlauskaitė, BSc (100% 18 maanden, Sanquin)

Fysioloog: Janine van Klink, MSc, PhD (89%, 7 months, LUMC)

Gynaecoloog: Marijke Kamphuis, MD, PhD (100%, 3 maanden, LUMC)

Promovendus: Thijs de Vos, MD (okt. 2018 - sept. 2019 (100%))

Foetale en neonatale alloimmun trombocytopenie (FNAIT) is de belangrijkste oorzaak van neonatale trombocytopenie in verder gezonde, a-term geboren kinderen. Tijdens de zwangerschap kan de moeder alloantistoffen tegen onbekende foetale antigenen, die afkomstig zijn van de vader, produceren. Bij FNAIT zijn deze antistoffen gericht tegen antigenen op de bloedplaatjes, ook wel humaan plaatjes antigen (HPA) genoemd, waarvan antistoffen gericht tegen HPA-1a het vaakst betrokken zijn bij (ernstige) FNAIT. Het klinisch beeld bij FNAIT wordt daarom gekenmerkt door een tekort aan bloedplaatjes, een trombocytopenie. Deze trombocytopenie kan de enige uiting van FNAIT zijn en noemen we dan asymptomatisch, maar kan ook gepaard gaan met bloedingsproblemen, variërend van relatief onschuldige blauwe plekken en petechiën tot zeer ernstige en levensbedreigende hersenbloedingen. Wanneer bekend is dat een vrouw geïmmuniseerd is en HPA-alloantistoffen heeft gemaakt, kan zij in de volgende zwangerschap behandeld worden om ervoor te zorgen dat deze antistoffen niet meer tot bloedingsproblemen bij het kind leiden. Omdat er geen prenatale screening naar deze antistoffen bestaat, weten we doorgaans pas dat er sprake is van alloimmunisatie wanneer een vrouw keer zwanger is geweest en bevallen is van een kindje met bloedingsproblemen.

Bloedingsproblemen die theoretisch gezien voorkomen hadden kunnen worden, als we eerder hadden geweten dat de vrouw antistoffen had gemaakt en hadden kunnen starten met een preventieve behandeling.

Voordat een eventueel nieuw screeningsprogramma geïmplementeerd kan worden, moet deze aan belangrijke voorwaarden voldoen en moet er beoordeeld worden of de voordelen van een dergelijk programma opwegen tegen de nadelen. Om deze beoordeling te vergemakkelijken heeft de wereld gezondheidsorganisatie tien criteria hiervoor gepubliceerd, beschreven door James Wilson en Gunner Jungner (W&J criteria). Missende kennis over de incidentie en het natuurlijk beloop van de ziekte, alsmede de onmogelijkheid om zwangerschappen met een hoog-risico op bloedingscomplicaties te kunnen identificeren zorgen ervoor dat er op dit

moment niet kan worden besloten of het wel of niet zinvol is om screening te implementeren.

Wij hebben een grote, landelijk, prospectieve en volledig observationele studie opgezet en gestart in Nederland; de HIP-studie (HPA-screening In Pregnancy). Hiervoor hebben we allereerst een assay ontwikkeld en gevalideerd dat in staat is om op grote schaal bloedmonsters van zwangere vrouwen te testen op de afwezigheid van HPA-1a. Zij zijn immers in staat om antistoffen te maken tegen het HPA-1a op de foetale cellen. Naast dat het observationele karakter van de HIP-studie ervoor zorgt dat we in staat zijn te bepalen wat de incidentie en het natuurlijk beloop van FNAIT in Nederland is, verzamelen we met de HIP-studie ook een unieke controle groep. Dit zijn namelijk de zwangere vrouwen die wel antistoffen gemaakt hebben, maar waarvan de antistoffen niet tot ziekte hebben geleid. Door deze groep te verzamelen en te vergelijken met een groep zwangere vrouwen met antistoffen die wel tot ziekte leiden, hopen we factoren te kunnen identificeren die bepalend zijn voor het wel of niet ontwikkelen van ziekte. Op deze manier zouden we al eerder de zwangerschappen kunnen identificeren die een hoog risico hebben op het uiteindelijk ontwikkelen van bloedingscomplicaties. De HIP studie sloot in maart 2020. De verzameling en analyse van studiegegevens zal begin 2021 afgerond worden. Naar verwachting levert de studie de ontbrekende kennis om een afweging over het opstarten van een screeningsprogramma naar HPA-1a alloimmunisatie in de zwangerschap mogelijk te maken.

Assembling the molecular machinery of coagulation: learning from the adaptive evolution of snake venom proteins

LSBR 1451

Projectleider: Dr. Mettine H.A. Bos (Afd. Trombose en Hemostase, LUMC)

Promovendus: Mark Schreuder (jan. 2015 - dec. 2018)

Bloedstolling beschermt mensen en dieren tegen bloedverlies veroorzaakt door verwondingen. Het bloedstolsel komt voort uit een complexe cascade van enzymatische reacties waarin een inactief enzym wordt omgezet in een actief enzym. De meeste van dit soort reacties kunnen alleen plaats vinden wanneer de enzymcomplexen zich op een negatief geladen membraanoppervlak verzamelen en assembleren, zoals dat van geactiveerde bloedplaatjes. In dit project hebben we ons tot doel gesteld het moleculaire mechanisme waarmee het negatief geladen fosfolipidenoppervlak bijdraagt aan de enzymatische activatie reacties tot in detail op te helderen. Om dit te doen, maken we gebruik van bloedstollingseiwitten die voorkomen in het gif van bepaalde Australische slangen. In deze slangen zijn de bloedstollingseiwitten als het ware omgebouwd tot krachtige gifstoffen. Een van de wijzigingen die heeft opgetreden is dat de gif eiwitten ook actief zijn wanneer ze zich niet op een membraanoppervlak bevinden. In deze studie hebben we getracht te inzicht te verkrijgen in welke structurele veranderingen gekoppeld zijn aan welke eigenschappen. We hebben een aantal structurele veranderingen in de gif eiwitten vast kunnen stellen. Ook hebben we een aantal structurele kenmerken in het slangengifewit vastgesteld, welke duidelijk gelinkt zijn aan sommige unieke functies. Op dit moment gaan we het gedetailleerde werkingsmechanisme na waarmee deze bijzondere eiwitten hun functie reguleren. We gaan ervanuit dat we in de long run een beter inzicht hebben verkregen in deze functionele gebieden en sequenties. Hiermee kunnen we dan mogelijk bijdragen aan de ontdekking van nieuwe targets en de ontwikkeling van nieuwe therapeutische eiwitten om bloedingsafwijkingen te behandelen.

Interaction between Choline Transporter-like Protein-2 and von Willebrand Factor: Importance to Transfusion-related Acute Lung Injury and Beyond

LSBR 1503

Projectleider: Dr. Bart J.M. van Vlijmen (Afd. Trombose en Hemostase, LUMC)

Postdoc onderzoeker: Chrissta X. Maracle (sept. 2016 – aug. 2019)

Transfusie-gerelateerde acute longschade (TRALI) is een ernstige complicatie van bloedtransfusie. Bij TRALI kan een bloedtransfusie een ongewenste activatie van de in het bloed circulerende neutrofielen veroorzaken met gevolgen voor de cellen die de bloedvaatjes van de longen bekleden (de endotheelcellen), en uiteindelijk ernstige (soms fatale) schade van de longen. De activatie van de neutrofielen ontstaat na bloedtransfusie omdat er antistoffen in het donorbloed zitten gericht tegen antigenen op het oppervlak van de neutrofielen van de ontvanger. Dit antigeen is het humaan neutrofielenantigeen 3 (HNA-3), waarvan sommige individuen een A variant hebben en anderen een B. Dit is erfelijk bepaald. Personen met de A variant kunnen antistoffen ontwikkelen tegen de B variant en omgekeerd. De aanmaak van de antistof kan plaatsvinden bijvoorbeeld tijdens zwangerschap, wanneer een vrouw met A, drager is van een kind met de B. Dit leidt gelukkig niet tot problemen (het optreden van TRALI) bij het ongeboren kind. Dit kan echter wel problemen geven wanneer deze vrouw optreedt als bloeddonor en haar anti-HNA-3B antistoffen bij transfusie terecht komen in een ontvanger met variant B. TRALI kan nu optreden in de bloedontvanger. De exacte biologische mechanismen die ten grondslag liggen fatale reactie van de bloedontvanger op de antistoffen zijn niet geheel bekend.

Onlangs ontdekten we dat de erfelijke factor, het gen, dat ten grondslag ligt aan HNA-3A of B, ook een rol speelt bij de ziekte veneuze trombose (VT). VT is het optreden van ongewenste bloedstolling in de venen, welke soms (ook) fatale gevolgen kan hebben. Hoewel dezelfde erfelijke factor, waarvan het gen verwarrend ook de naam 'CTL2' of 'SLC44A2' draagt, zijn er voor VT gerelateerd aan deze factor geen aanwijzingen dat aanmaak van antistoffen een rol speelt. Wel zijn bij zowel TRALI als VT neutrofielen, endotheel en misschien ook bloedplaatjes betrokken in het ontstaan van ziekte. Er is weinig bekend over HNA-3/CTL2/SLC44A2. De eerste onderzoeksvraag is daarom wat de normale functie is van deze factor in een gezond persoon / organisme? Een tweede vraag is of het HNA-3/CTL2/SLC44A2 ook echt direct betrokken is bij VT, en zo ja, middels welk mechanisme? Ten derde, is er een overlappende rol van deze factor in de ontwikkeling van TRALI en VT? Door beantwoorden van deze vragen, hopen we inzicht te krijgen hoe HNA-3/CTL2/SLC44A2 aan TRALI en VT bijdraagt, en aanknopingspunten te vinden voor betere behandeling.

Om de rol van HNA-3/CTL2/SLC44A2 binnen het complexe samenspel van stromend bloed en de bloedvaatwand nader te onderzoeken, hebben we een aantal studies uitgevoerd met behulp van genetische gemodificeerde muizen waarin deze factor ontbreekt, voor het gemak nu 'SLC44A2 knock-out muizen' genoemd. We hebben aangetoond dat afwezigheid van SLC44A2 in deze muizen de normale bloedstolling ongemoeid laat, echter wel samenging met een lichte verlaging in plasma van Von Willebrand Factor (VWF), een eiwit bekend om functie de bloedstolling. Na beschadiging van de bloedvaatwand bleek de vorming van bloedstolsels in deze muizen afwijkend. Ook wanneer er situaties nagebootst worden die leiden tot het optreden van VT. In één zo een situatie zagen we dat de VT in SLC44A2 knock-out muizen afwijkend was. De bloedvaatwand met het endotheel bleek normaal na VT in muizen zonder SLC44A2. Wel waren er aanwijzingen voor een veranderde betrokkenheid van de neutrofielen en VWF. Wij concludeerden dat SLC44A2 in een gezond organisme niet van groot belang is, het kan gemist worden, echter wel degelijk betrokken kan zijn bij veneuze trombose.

Vervolgexperimenten met gekweekte menselijke endotheelcellen toonden aan dat de verlaging van VWF in het plasma (tenminste bij muizen) niet te koppelen was aan een andere aanmaak van VWF bij minder SLC44A2. Ook voor (muis) neutrofielen had minder SLC44A2 geen invloed op het functioneren. Experimenten met gekweekte menselijke cellen die de HNA-3A of de HNA-3B variant van SLC44A2 kunstmatig op het celoppervlak dragen lieten zien dat de variant gekoppeld aan zowel VT als TRALI (HNA-3A) bleek om onder omstandigheden die de langzame veneuze bloedstroom nabootsen, in staat aan VWF te binden, terwijl het HNA-3B gerelateerd aan minder risico op VT hier toe niet in staat was. Het zelfde werd gezien met neutrofielen verkregen uit bloed van vrijwilligers die de HNA-3A of de HNA-3B variant van SLC44A2 op het celoppervlak dragen. Ook leidde het binden van HNA-3A neutrofielen aan VWF tot activatie en het 'uitspugen' van het neutrofiel DNA, de zogenaamde NETs. Deze resultaten kunnen verklaren waarom SLC44A2 en de variantie op HNA-3 samengaan met VT en mogelijk ook TRALI.

Naast deze bevindingen hebben we waargenomen dat afwezigheid van SLC44A2 de functie van de (muizen) bloedplaatjes beïnvloedde met een verminderde bloedplaatjesaccumulatie in bloedstolsels die zich vormen na schade aan de vaatwand of door vertraagde bloedstroom. Deze bloedplaatjes zonder SLC44A2 hadden ook een verminderde reactie op verschillende stimuli. Tenslotte hebben we het bloedplasma van SLC44A2 knock-out muizen nader doorgemeten op honderden verschillende eiwitten. Het plasma eiwitprofiel was opmerkelijk normaal voor deze muizen, maar wel afwijkend voor 2 eiwitten waarvan bekend is dat ze rol hebben cel-cel interacties, waaronder die tussen bloedplaatjes, neutrofielen en endotheelcellen.

Concluderend onderstrepen deze studies het belang van SLC44A2 bij ziekte. We hebben vastgesteld dat SLC44A2 een rol speelt in neutrofiel-VWF-interacties en in de bloedplaatjesbiologie, twee sleutelfactoren die ten grondslag liggen aan de pathogenese van VT en TRALI. Dit zijn aanknopingspunten voor het verder ontrafelen van de rol van SLC44A2 in ziekte en een opstap naar een alternatieve, betere en veiliger behandelingsstrategie voor TRALI en/of VT.

Amsterdam, 15 juni 2020

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 2019

Na resultaatbepaling

		<u>31 december 2019</u>	<u>31 december 2018</u>
	(x € 1.000,-) Ref.		
ACTIEF			
Vaste activa			
Financiële vaste activa			
Effecten	1	<u>117.797</u>	<u>107.092</u>
		117.797	107.092
Vlottende activa			
Overlopende activa	2	<u>112</u>	<u>104</u>
		112	104
Liquide middelen	3	2.430	1.536
		<u> </u>	<u> </u>
TOTAAL ACTIVA		<u><u>120.339</u></u>	<u><u>108.732</u></u>
PASSIEF			
Eigen Vermogen			
Oprichtingskapitaal	4	1	1
Algemene reserve		<u>105.527</u>	<u>93.026</u>
		105.528	93.027
Langlopende schulden			
Projectfinanciering	5	<u>13.345</u>	<u>15.610</u>
		13.345	15.610
Kortlopende schulden			
Crediteuren	6	1.342	0
Overlopende passiva	7	<u>124</u>	<u>95</u>
		1.466	95
		<u> </u>	<u> </u>
TOTAAL PASSIVA		<u><u>120.339</u></u>	<u><u>108.732</u></u>

3 Staat van baten en lasten 2019

		<u>2.019</u>	<u>Begroting 2019</u>	<u>2.018</u>
	(x € 1.000,-) Ref.			
Inkomsten uit beleggingen	8	14.953	3.974	-1.085
Overige opbrengsten	9	<u>6</u>	<u>-</u>	<u>-</u>
Totaal opbrengsten		14.959	3.974	-1.085
Financiering van				
Wetenschappelijke projecten		2.176	2.300	9.660
Overige bedrijfskosten	10	<u>102</u>	<u>144</u>	<u>120</u>
Som der bedrijfslasten		<u>-2.278</u>	<u>-2.444</u>	<u>9.780</u>
Bedrijfsresultaat		12.681	1.530	-10.865
Bankkosten	11	-180	-206	-207
Resultaat uit gewone bedrijfsuitoefening		<u>12.501</u>	<u>1.324</u>	<u>-11.072</u>
Resultaatbestemming				
Toevoeging/onttrekking aan algemene reserve		12.501	1.324	-11.072

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. De effecten van de coronacrisis zijn toegelicht bij de gebeurtenissen na balansdatum.

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

Bij toepassing van de grondslagen en regels voor het opstellen van de jaarrekening vormt de leiding van LSBR zich verschillende oordelen en schattingen die essentieel kunnen zijn voor de in de jaarrekening opgenomen bedragen. Indien het voor het geven van het in artikel 362 lid 1, Boek 2 BW vereiste inzicht noodzakelijk is, is de aard van deze oordelen en schattingen inclusief de bijbehorende veronderstellingen opgenomen bij de schattingswijzigingen in de algemene toelichting of bij de toelichting op de desbetreffende jaarrekeningposten.

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 markttrente voor de resterende looptijd vermeerderd met krediet- en liquiditeitsopslagen.

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

(x € 1.000,-)	Aandelen	Obligaties	Alternatieve beleggingen	Totaal
Balanswaarde 31 december 2018	33.685	68.511	4.896	107.092
Aankopen 2019	6.987	-	948	7.935
Ongerealiseerd koersresultaat	7.665	4.484	231	12.380
Verkopen 2019	9.175	435	-	9.610
Balanswaarde 31 december 2019	39.162	72.560	6.075	117.797

De actuele waarde van de effecten bedraagt € 117,8 miljoen en is € 11,9 miljoen hoger dan de verkrijgingsprijs van € 105,9 miljoen.

2. Overlopende activa

(x € 1.000,-)	31-12-19	31-12-18
Nog te ontvangen interest	0	30
Te vorderen dividendbelasting	10	15
Overige vorderingen	-	21
Rekening courant Stichting Treasury TKPI	102	38
	112	104

Alle vorderingen hebben een resterende looptijd korter dan een jaar.

3. Liquide middelen

	31-12-19	31-12-18
	(x € 1.000,-)	
ABN AMRO Bank	2.430	1.524
ING Bank	-	12
	<u>2.430</u>	<u>1.536</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 2019	1	93.026	-	93.027
Mutaties				
Resultaat lopend boekjaar	-	-	12.501	12.501
Winstbestemming	-	12.501	-12.501	-
Overige mutaties reserves			-	-
Stand per 31 december 2019	<u>1</u>	<u>105.527</u>	<u>-</u>	<u>105.528</u>

Kapitaal

Het kapitaal betreft het aantoonbare stichtingskapitaal van € 681.

Voorstel resultaatbestemming

Conform artikel 11 lid 8 van de statuten heeft het bestuur besloten om het positieve resultaat van 2019 van € 12,5 miljoen toe te voegen aan de algemene reserve. De algemene reserve is vrij te besteden.

Stamvermogen

Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 2,6% in 2019 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2019 € 98,8 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 6,7 miljoen hoger dan het stamvermogen, zodat sprake is van een overschot ten opzichte van het stamvermogen. Het overschot wordt veroorzaakt door het positieve beleggingsresultaat.

5. Projectfinanciering Lang

	2019	2018
(x € 1.000,-)		
Stand 1 januari	15.610	8.498
Toekenning boekjaar	2.176	9.684
Uitgaven	-4.435	-2.572
Niet bestede budgetten	-6	
Stand 31 december	<u>13.345</u>	<u>- 15.610</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 2019 zijn de volgende subsidies toegekend:

1901 – Prof. Dr. T. van de Poll: Role of platelet glucose metabolism in hemostasis and inflammation.

Budget: € 383.320; Looptijd: 4 jaar

1908 – Dr. G. Vidarsson: Mechanistic dissection of clinically relevant allo-anti bodies.

Budget: € 434.615; Looptijd: 4 jaar

1922 – Dr. M.D. Hazenberg: Innate lymphoid cells to the barriers in allogeneic hematopoietic cell transplantation patients.

Budget: € 404.034; Looptijd: 3 jaar

1923 – Dr. M. van den Biggelaar: Cytokine network architecture at the endothelial interface: The whole is greater than the sum of its parts.

Budget: € 394.434; Looptijd: 4 jaar

1931 – Dr. A. Vlaar (fellowship): Transfusion-associated circulatory overload (TACO) - a breathtaking syndrome.

Budget: € 560.000; Looptijd: 3 + 2 jaar

6. Crediteuren

De post crediteuren betreft grotendeels facturen van projecten met factuurdata in december 2019. Deze facturen zijn in het eerste kwartaal van 2020 betaald.

7. Overlopende passiva

	31-12-19	31-12-18
	(x € 1.000,-)	
Accountantskosten	11	18
Administratie- en beheerskosten	1	13
Overige schulden en overlopende passiva	112	64
	<u>124</u>	<u>95</u>

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

Financiële instrumenten

Algemeen

LSBR 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 LSBR 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 stichting te beperken.

Renterisico en kasstroomrisico

LSBR 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 € 28.050 exclusief BTW per jaar voor o.a. administratieve dienstverlening. Dit bedrag wordt jaarlijks geïndexeerd met 2%.

Er is een herinvesteringsverplichting aangaande het TKPI European Real Estate Fund. Deze verplichting bedroeg per eind vierde kwartaal € 0,40 miljoen.

Gebeurtenissen na balansdatum

De uitbraak van het coronavirus gedurende de eerste maanden van 2020 heeft grote gevolgen op de wereldwijde economie. De gevolgen van de uitbraak van het coronavirus worden aangemerkt als gebeurtenissen na balansdatum die geen nadere informatie geven over de feitelijke situatie per balansdatum en zijn derhalve niet in de jaarrekening over 2019 verwerkt.

Uiteraard heeft de uitbraak van het coronavirus ook gevolgen voor LSBR. De effectenportefeuille heeft per ultimo april 2020 een waarde van € 111 miljoen. Het gerealiseerde koersresultaat tot en april bedraagt -/- € 0,17 miljoen en het ongerealiseerde resultaat -/- € 5,3 miljoen. Deze resultaten zullen het uiteindelijke resultaat over 2020 fors beïnvloeden.

Hoewel de financiële impact van de uitbraak van het coronavirus ten tijde van het opmaken van deze jaarrekening nog niet volledig duidelijk is, zijn wij van mening dat op basis van de momenteel beschikbare informatie, gezien de omvang van de effectenportefeuille, de vermogenspositie en de verplichtingen betreffende de lopende projecten de liquide positie niet in het geding komt.

6 Toelichting op de staat van baten en lasten

8. Inkomsten uit beleggingen

	2019	2018
	(x € 1.000,-)	
Dividend aandelen	119	15
Interest banken	-0	31
Gerealiseerd koersresultaat obligaties *)	24	-18
Gerealiseerd koersresultaat aandelen *)	2.430	184
Gerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen *)	-	-119
Ongerealiseerd koersresultaat obligaties	4.484	-414
Ongerealiseerd koersresultaat aandelen	7.665	-1.435
Ongerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen	231	671
	<u>14.953</u>	<u>-1.085</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 circa € 11 miljoen hoger dan begroot. Aandelen, obligaties en alternatieve beleggingen behaalden 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.

9. Overige opbrengsten

De overige opbrengsten bestaan uit niet-bestede projectbudgetten van afgesloten projecten.

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.

10. Overige bedrijfskosten

	2019	2018
(x € 1.000,-)		
Administratiekosten	77	78
Accountantskosten	5	17
Overige bedrijfskosten	20	25
	<u>102</u>	<u>120</u>

11. Bankkosten

	2019	2018
(x € 1.000,-)		
Bankkosten	<u>180</u>	<u>207</u>

Amsterdam, 15 juni 2020

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 11 lid 8 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'*.