

Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

Jaarrekening 2021

Auteur(s)	Dhr. drs. B. Kranenburg & Mw. drs. B.A.M. Voogt
Datum	20 juni 2022
Versie	1.3
Status	Definitief

Inhoudsopgave

1	Bestuursverslag	3
	Profiel van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusiere-search	3
	Verslag van het Bestuur	4
	Algemene gang van zaken	8
2	Balans per 31 december 2021	22
3	Staat van baten en lasten 2021	23
4	Toelichting bij jaarrekening	24
5	Toelichting op de balans	28
6	Toelichting op de staat van baten en lasten	33
7	Overige gegevens	35

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 en zal in 2022 opnieuw plaatsvinden.

Samenstelling 2021:

Bestuur

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 (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

Mw. Prof. dr. K. Freson
Dhr. Prof. dr. T.B.H. Geijtenbeek
Dhr. Dr. C. Ghevaert
Dhr. Prof. dr. F.W.G. Leebeek (voorzitter)
Dhr. Prof. dr. K. Meijer

Mw. Prof. dr. K. Ottersbach
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 4 maart, 1 juli en 11 november. Voorts heeft het bestuur op 30 september een strategiediscussie gehouden. De Wetenschappelijke Adviesraad vergaderde op 6 oktober 2021.

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 2021 bestond de Adviesraad uit bovengenoemde leden. Twee leden, Mw. Prof. Dr. C.E. van der Schoot (Immunohematologie - Sanquin) en Dhr. Prof. dr. S.S. Zeerleder (Chefarts Hematologie – Universiteitskliniek Bern) hebben hun laatste zitting in 2021 in de Adviesraad gehad. Opvolgers voor hun expertise zijn Mw. Prof. dr. M. de Haas (Translationele immunohematologie – Sanquin) en Mw. Dr. C. Voermans (Laboratorium voor Celtherapie – Sanquin). Zij hebben zich bereid verklaard zitting te nemen in de Adviesraad.

Bestuur en Directie

In 2021 zijn er geen wijzigingen in het bestuur of de directie geweest.

- ***Meerjarenbegroting 2022-2026***

Na de bestuursvergadering van 11 november 2021 is de meerjarenbegroting 2022-2026 per email goedgekeurd. Een belangrijke wijziging is het naar beneden bijstellen van de rendementsverwachting.

- ***Ontwikkelingen Sanquin Research***

Per 1 mei is er een nieuwe wetenschappelijk directeur bij Sanquin Research aangesteld. Het betreft Prof. Dr. Gerald de Haan die hiervoor was aangesteld bij het UMC Groningen en daar groepsleider was van het laboratorium voor verouderingsbiologie en stamcellen. Tevens is hij wetenschappelijk co-directeur van ERIBA (European Research Institute for the Biology of Ageing). De LSBR steunde Sanquin Research in 2021 met twee lopende subsidieprogramma's:

- *Sanquin Research towards 2025.*

Deze steunsubsidie is bedoeld om de financiële nood, ontstaan na het wegvallen van inkomsten uit Sanquin Plasma Producten, deels op te vangen en tevens een transitie van Sanquin Research tot 2025 mogelijk te maken.

Het bestuur heeft in de vergadering van 11 november besloten de steunsubsidie voor 2022 te continueren.

- *INTEGRATOMICS of BLOOD Systems*

Dit subsidieprogramma is in 2018 gestart voor een periode van vijf jaar. In december 2021 is de (voorlopige) tussentijdse rapportage ontvangen. Een definitieve rapportage zal begin 2022 worden voorgelegd aan de commissie die in 2018 het voorstel heeft beoordeeld. De commissie bestaat uit de leden Prof. Dr. J.J.C. Neefjes (voorzitter), Prof. Dr. C. Jimenez, Prof. Dr. W.H. Ouweland, Prof. Dr. W.E. Fibbe

- *Manual*

In 2021 zijn de volgende documenten van de manual van de LSBR aangepast en/of gepubliceerd op de website:

- Aangepast aan huidige situatie: Overeenkomst artikel 3, Sanquin - LSBR (21 mei 2021)
- Aangepast aan huidige situatie: Overeenkomst diensten, SHS – LSBR (1 juli 2021)
- Pre-application form 2022 *;
- LSBR-fellowship fellowshipprogramma:
 - General information *
 - Information for the applicant 2022 *
 - APPLICATIONFORM FELLOW 2022
- APPLICATION FORM 2022

* documenten gepubliceerd op de website

- *FIN (Vereniging Fondsen in Nederland)*

De LSBR neemt vanaf het begin (2018) deel aan de Jaarlijkse Toetsing (in het kader van de FIN Normen Goed Bestuur). Ook in 2021 heeft de LSBR de Jaarlijkse Verklaring (over 2020) ingevuld, ondertekend en ingediend bij de FIN. Dit was voldoende voor het kunnen verlengen van de verklaring zoals onder hoofdstuk 1. Profiel van de LSBR is opgenomen. De LSBR kan verklaren dat het bestuur van de LSBR voldoet aan de FIN-normen Goed Bestuur.

In 2022 zal de (vierjaarlijkse) Toetsing door de Toetsingscommissie plaatsvinden.

De FIN is bezig met een nieuwe berekening voor de contributie van het lidmaatschap. Het bestuur van de LSBR heeft in de vergadering van 30 september besloten om een eventuele wijziging in de contributie voor 2022 te accepteren.

De secretaris van het bestuur heeft de Algemene Ledenvergaderingen van de FIN op 15 april en 9 november 2021 bijgewoond.

- *UBO-register*

De invoering van een UBO-register heeft lange tijd voor onduidelijkheden gezorgd voor stichtingen, verenigingen. De FIN heeft zich met de Samenwerkende Brancheorganisaties Filantropie (SBF) ingezet voor de positie van ANBI-Bestuurders. Het doel van die inzet was een duidelijk onderscheid in het UBO-register tussen ANBI-bestuurders en eigenaren van een bedrijf. Begin december is het advies van de FIN om te wachten met inschrijving van een ANBI in het registeren vervallen, omdat nu voldoende is gewaarborgd dat voor ANBI's geen UBO bestaat, maar dat de zogenaamde *Hoger leidinggevenden* de statutair bestuurders zijn van de opgave-plichtige organisatie. Zij worden op basis van hun functie ingeschreven in het geval geen natuurlijke persoon op basis van eigendom of zeggenschap als uiteindelijk belanghebbende wordt gekwalificeerd.

De LSBR is op 14 december in het UBO-register van de kamer van Koophandel geplaatst.

- **Bestuurdersverzekering**

De penningmeester van de LSBR heeft in 2021 de polis van de bestuurdersverzekering nader bekeken. Een aanpassing van de polis naar een hoger verzekerd bedrag werd door het bestuur in de vergadering van 30 september niet haalbaar geacht omdat de premiestijging buitenproportioneel werd gevonden.

- **Jaarverslag en jaarrekening LSBR 2020**

Het jaarverslag en de jaarrekening over 2020 zijn gecontroleerd en goedgekeurd door Londen & Van Holland en vastgesteld door het bestuur.

- **Strategiediscussie bestuur, 30 september 2021**

Op de strategiediscussie is, in aanloop naar het 25-jarig bestaan van de LSBR in 2023 en de koerswijzigingen bij Sanquin, een aantal onderwerpen uitvoerig besproken. Het betreft de ontwikkelingen bij Sanquin Research, het financieel perspectief van de LSBR en de resultaten van een vooraf onder de leden van de Wetenschappelijke Adviesraad gehouden mini-enquête. In het aanvraagformulier voor een volledig projectvoorstel is een extra vraag opgenomen over 'Sex as a Biological Variable (SABV)' in het onderzoek. Ook in de toelichting van de aanvraag is hierover een tekst opgenomen.

Veel besproken onderwerpen, met name de resultaten van de enquête, verdienen nog nadere uitwerking en zullen in 2022 verder worden besproken.

- **Website www.lsbr.nl**

De website van de LSBR is het instrument waarmee onderzoekers informatie en formulieren kunnen vinden. Sinds 2016 staan op de site samenvattingen van afgeronde LSBR projecten. Op de LSBR-website stonden eind 2021 de samenvattingen van 37 van deze projecten gepubliceerd.

Over het jaar 2021 zijn er meer unieke bezoekers op de site geweest dan eerdere jaren, namelijk iets meer dan 50 duizend.

De volgorde van de meest bezochte pagina's zijn nog steeds de *Home Page* (> 100.000 bezoeken) en de pagina met *Procedure and Priorities* (12.000 bezoeken). Voorts in lagere bezoekersaantallen (3000 of meer bezoekers per pagina) de pagina's *Contact*, *Information for the applicant* (downloadpagina), *Research*, *Important Dates* en het *Pre-application form* (downloadpagina).

De website en de formulieren worden gedurende het jaar telkens aangepast aan de fase waarin de subsidieronde zich bevindt.

In mei 2021 is het standaardformulier van de belastingdienst voor ANBI's geplaatst. Dit formulier bevat in feite dezelfde informatie die een ANBI behoort te publiceren en dus reeds op de website was te vinden.

- **Subsidieronde 2021**

In 2021 leverde de voorronde wederom een laag aantal vooraanvragen op, namelijk 27, met slechts 1 in het kader van het fellowshipprogramma. Er is geen duidelijke reden voor het lage aantal aan te geven.

Na beoordeling op zowel wetenschappelijke kwaliteit als relevantie voor de LSBR van alle vooraanvragen door de Wetenschappelijke Adviesraad is een selectie gemaakt van 17 reguliere voorstellen en 1 fellowshipvoorstel.

De geselecteerde aanvragers werden verzocht een volledige aanvraag in te dienen. De volledige aanvragen zijn door ten minste twee externe, anonieme referenten beoordeeld en na wederhoor van de aanvragers hebben de referenten een eindoordeel gegeven. De kandidaat voor de fellowship-subsidie trok aan het eind van de beoordelingsprocedure het voorstel terug vanwege een carrière buiten de academische wereld.

Het bestuur honoreerde 5 van de 17 volledige reguliere subsidieaanvragen op basis van het door de Wetenschappelijke Adviesraad uitgebrachte advies. De vrijgevallen middelen zijn gebruikt voor de reguliere aanvragen. Er is in 2021 geen fellowshipsubsidie toegekend.

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

Met subsidie gehonoreerde projecten uit 2021.

2103 – Dr. M. Wolkers/Dr. Branka Popović: Dissecting the interplay between RNA binding proteins and transcription factors in shaping T cell differentiation.

Budget: € 463.783; Project duration: 3 years

2107 – Dr. J. Garaycochea: Mapping sources of genome instability during hematopoiesis.

Budget: € 418.390; Project duration: 4 years

2112 – Dr. M. Themeli/Dr. M. Hansen/Dr. C. Voermans: Induced pluripotent stem cells as a source of efficient and durable "off-the-shelf" CAR T cells for the treatment of cancer.

Budget: € 492.882; Project duration: 3 years

2114 – Dr. G. Vidarsson/Dr. R. Kapur/Dr. M.D. Hazenberg: IgG-glycosylation and hexamerization as sweet spots in alloimmune responses against blood cells.

Budget: € 480.603; Project duration: 4 years

2125 – Dr. D. Amsen: How inflammation turns regulatory T cell function on and off.

Budget: € 452.228; Project duration: 3 years

Het voor 2021 vastgestelde budget voor onderzoeksprojecten, dat sinds 2008 ongewijzigd is gebleven, bedroeg € 2,3 miljoen. De toekenning van 5 projecten in 2021 is, na enkele minimale aanpassingen in de begrotingen, in totaal € 2.307.886.

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

Het bestuur besloot eind 2021 een nieuwe subsidieronde uit te schrijven.

De deadline voor het indienen van de *vooraanvragen* voor subsidieronde 2022 is vastgesteld op 1 februari 2022. Alle formulieren voor 2022 worden digitaal afgehandeld. De deadline voor de definitieve aanvragen, alleen mogelijk bij een positieve beoordeling van de vooraanvraag, is gesteld op 1 mei 2022.

In 2022 is ruimte voor de toekenning van één fellowshipsubsidie met een beschikbaar budget van € 0,7 miljoen.

Het totale subsidiebudget (inclusief fellowship, exclusief Sanquin towards 2025) voor 2022 is wederom vastgesteld op € 2,3 miljoen.

Algemene gang van zaken

• *Projectsubsidies*

In 2021 zijn door het bestuur in totaal 5 projectsubsidies toegekend. De eerste daadwerkelijke uitgaven van deze projecten worden in 2022 verwacht omdat de projecten in 2022 van start gaan en pas dan declaraties zullen worden ingediend. In totaal zijn sinds de oprichting 158 projectsubsidies door de LSBR toegekend. Op peildatum 31 december 2021 zijn 130 van deze projecten inhoudelijk afgerond, dat wil zeggen dat er een eindrapport is ontvangen. Van enkele projecten waarvan de onderzoekstijd is verstreken worden nog eindverslagen en/of einddeclaraties verwacht in 2022.

In 2021 zijn van twee toegekende onderzoeksprojecten de toegekende budgetten aangepast.

- Vanwege een probleem door communicatiefout werd het eerder toegekend budget (€ 551.745) van het fellowshipproject 2007 onder leiding van Micha Nethe aangepast met een extra toekenning van € 40.000. Deze toekenning was op 16 september 2021.
- Fellowshipproject (LSBR 1842) is beëindigd op 15 oktober 2021 vanwege het vertrek van de LSBR fellow naar de industrie. Het resterende onderzoeksplan ten behoeve van de afronding van het lopende promotieonderzoek kan worden gedaan met een nieuw toegekend budget. Het nieuwe projectnummer van dit project is 1842-2021 en zal onder dezelfde titel *How tumor glycosphingolipids shield surface receptors from the immune system* worden afgerond onder leiding van Dr. K. van Gisbergen (Sanquin). Nieuw vastgesteld budget: € 242.150 met een resterende looptijd: 2,5 jaar

Er waren op 31 december 2021 in totaal 23 onderzoeksprojecten gaande. Dit betreft 2015 (1 project), 2016 (1 project), 2017 (6 projecten), 2018 (5 projecten), 2019 (5 projecten) en 2020 (5 projecten). Projecten die in 2022 van start zullen gaan zijn de 5 toekenningen uit jaarronde 2021.

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 2021 gewerkt aan de informatie op de website en de formulieren die daar zijn te downloaden.

- **Resultaat LSBR**

Het financieel resultaat over 2021 is € 6,97 miljoen positief (2020: € 770.000 positief). Het positieve resultaat wordt mede veroorzaakt door een positief beleggingsresultaat van € 11,5 miljoen. Daarnaast is er voor € 4,6 miljoen aan projectsubsidies toegekend, waaronder de toekenning van de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025' van € 2 miljoen. De overige bedrijfskosten zijn gelijk aan 2020 bedragen € 116.000. De bankkosten zijn, als gevolg van lagere transactiekosten € 31.000 lager dan in 2020 en bedragen € 210.000

- **Beleggingsresultaat**

Het beleggingsresultaat bedraagt in 2021 € 11,5 miljoen positief. Dit resultaat bestaat uit € 9,1 miljoen ongerealiseerd, € 2,2 miljoen gerealiseerd positief koersresultaat en € 182.000 dividend. Met name de aandelenkoersen hebben zich in 2021 wereldwijd positief ontwikkeld. Wel hebben de aandelenfondsen in de portefeuille het minder goed gedaan dan de benchmark. De obligatiefondsen presteerde daarentegen beter dan de benchmark. De alternatieve beleggingen, die volledig uit vastgoed bestaan, worden niet vergeleken met een benchmark. Overall is het behaalde rendement 0,6% hoger dan de benchmark. Dit wordt veroorzaakt doordat er relatief meer obligatiefondsen in de portefeuille zitten en dus zwaarder meewegen in het in het overall rendement.

%	Portefeuille	Benchmark	Relatief
Aandelen	27,7	29,2	-1,2
Obligaties	0,1	-1,3	1,4
Alternatieve beleggingen	11,1	11,1	0,0
Totaal	9,8	9,2	0,6

Benchmark per beleggingscategorie:

Beleggingscategorie	Benchmark*
Aandelen	
MM World Equity Index SRI Fund Class A EUR Acc	MSCI World SRI 5% Issuer Capped Index Total Net Return
MM European Equity Index SRI Fund Class A EUR Acc	MSCI Europe SRI Index Total Net Return (in Euro)
MM Emerging Markets Fund	MSCI Emerging Markets Total Net Return Index
Alternatieve beleggingen	
TKPI European Real Estate Fund	nvt
Obligaties	
MM Credit Index Fund	ICE BofAML Euro Corporate Index
MM High Yield Fund	ICE BofAML Global High Yield Constrained Index afgedekt naar EUR
MM Asset Backed Securities Fund Class A EUR Acc	Bloomberg Barclays Euro Floating ABS Bond Index
MM Dutch Mortgage Fund	ICE BofAML Netherlands Government Index (GONO)
MM Emerging Market Debt Fund	JP Morgan EMBI Global Diversified Index, hedged to EUR, customized to exclude certain countries and companies for ESG reasons

* De weergegeven benchmark geldt per belegging. Daar waar geen benchmark van toepassing is wordt, ten behoeve van de (relatieve) performance berekening, verondersteld dat het benchmark rendement gelijk staat aan het rendement van de belegging.

- **Middelenverdeling**

	Weging 31-12-2021	Strategisch	Min	Max	Weging 31-12-2020
Aandelen	34%	35%	25%	45%	34%
Obligaties	58%	60%	50%	70%	58%
Alternatieven	6%	5%	0%	10%	5%
Liquide Middelen	2%	0%	0%	60%	2%

Op basis van de beleggingsvisie van Aegon AM is de positionering van de portefeuille van LSBR gewijzigd in het vierde kwartaal van 2021. Hierbij wordt niet langer een actieve regioverdeling voor aandelen ontwikkelde markten gehanteerd en is een deel van de allocatie van de MM European Equity Index SRI naar bedrijfsobligaties overgebracht en een deel naar Asset Backed Securities. Om de portefeuille in lijn te brengen met de gewenste positionering zijn op 30 november 2021 de benodigde transacties uitgevoerd. Hierbij zijn gedeeltelijk transactiekosten voorkomen door gebruik te maken van aanwezige mogelijkheden via tegengestelde transacties van een uittrekkende participant. Daarnaast heeft er een inschrijving voor LSBR plaatsgevonden van € 0,78 miljoen in het MM Dutch Mortgage Fund. De middelenverdeling valt binnen de gestelde bandbreedte van het beleggingsstatuut.

LSBR heeft AAM een standing instructie gegeven om in 2021 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. Daarnaast is er aan het eind van het tweede en derde kwartaal € 0,5 miljoen extra onttrokken ten behoeve van de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025'.

In 2018 zijn de overtollige liquiditeiten binnen TREF (TKPI European Real Estate Fund) aan participanten uitgekeerd met een herinvesteringsverplichting. Het betreft voor LSBR een bedrag ter hoogte van circa € 0,4 miljoen. In 2021 is door TREF in het tweede kwartaal het kapitaal opgevraagd waardoor aan de volledige herinvesteringsverplichting is voldaan.

- **Eigen vermogen**

Het eigen vermogen van de stichting is als gevolg van het positieve resultaat met € 6,97 miljoen stegen naar € 113,3 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 stamvermogen van LSBR in reële termen (na inflatie) 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 2020 € 100,1 miljoen. Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 2,7% in 2021 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2021 € 102,8 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 10,5 miljoen hoger dan het stamvermogen, zodat sprake is van een overschot ten opzichte van het stamvermogen.

- **Toekomstige ontwikkelingen**

Naar verwachting zal in 2022 een vier-en-twintigste tranche researchsubsidies worden toegekend. Voor de jaarronde 2022 heeft het bestuur een budget vastgesteld ten bate van nieuwe projectsubsidies van € 2,3 miljoen. Het budget voor een fellowshipsubsidie is € 700.000 voor 5 jaar. Daarnaast bedraagt de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025' € 2 miljoen waardoor het budget voor wetenschappelijke projecten op € 4,3 miljoen komt en daarmee gelijk is aan het verslagjaar 2021.

Samen met de bureaunkosten van de stichting van ongeveer € 0,1 miljoen bedragen de totale kosten van de LSBR volgens de begroting 2022 derhalve € 4,4 miljoen. De beleggingsinkomsten bedragen naar verwachting € 3,5 miljoen. Het verwacht rendement bedraagt 2,89% en is op basis van de Aegon AM long term outlook 2021 en berekend over een 3-jaars periode. De begroting laat een negatief resultaat zien van € 1,2 miljoen. Vanzelfsprekend is het te behalen beleggingsresultaat onzeker.

Begroting LSBR 2022

	Begroot 2022
(x € 1.000,-)	
Inkomsten uit beleggingen	
Inkomsten uit beleggingen	3.461
	<u>3.461</u>
Bedrijfskosten	
Wetenschappelijke projecten	4.300
Administratiekosten	82
Accountantskosten	17
Overige diverse kosten	18
Totaal Bedrijfskosten	<u>4.417</u>
Rentelasten en bankkosten	
Bankkosten en rente	<u>204</u>
Resultaat	1.160-

- **Overzicht onderzoeksprojecten LSBR**

De LSBR heeft sinds haar oprichting 158 projectsubsidies toegekend. Hiervan zijn er 17 fellowshipprojecten. Het aantal projecten dat per 31-12-2021 inhoudelijk is afgerond is 130. Van de overige projecten starten er 5 in 2022 (de 5 toekenningen uit 2021) 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 2021 een eindrapport is verschenen.

- *Toegekend, nog lopend, financiering wetenschappelijk onderzoek*

2015	Lopend wetenschappelijk onderzoek
-------------	--

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

Budget: € 318.800; Looptijd: 4 jaar. Verlengd met 2 jaar.

2016	Lopend wetenschappelijk onderzoek
-------------	--

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

Budget: € 395.200; Looptijd: 4 jaar

2017	Lopend wetenschappelijk onderzoek
-------------	--

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

Budget: € 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: € 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: € 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: € 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: € 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: € 424.748; Looptijd: 4 jaar

2018	Lopend wetenschappelijk onderzoek
-------------	--

1818 – Dr. D. Amsen: Regulatory T cells carry an iron harness to protect their identity.
Budget: € 401.000; Looptijd: 3 jaar

1820 – Dr. J.D. van Buul: Maintaining vascular integrity during intravasation events: the endothelium in control.
Budget: € 432.000; Looptijd: 4 jaar

1826 – Prof. dr. R.A.W. van Lier: A matter of regulatory T cell stability: challenge and opportunity.
Budget: € 432.000; Looptijd: 4 jaar

1842 – Dr. R. Spaapen (fellowship)
Fellowshipproject beëindigd 15 oktober 2021, resterende onderzoeksplan uitgevoerd ten behoeve van de afronding van het lopende promotieonderzoek met nieuw toegekend budget.

1842-2021 – Dr. K. van Gisbergen: How tumor glycosphingolipids shield surface receptors from the immune system.
Budget: € 242.150; Looptijd: 2,5 jaar

1852 – Prof. dr. H.J.C. Eikenboom: Disease in a dish: Modelling Von Willebrand disease with patient-specific induced pluripotent stem cells.
Budget: € 339.000; Looptijd: 3 jaar

INTEGRATOMICS of BLOOD Systems - Sanquin Research [projectnummer 2018-1206]
Budget: € 7.500.000; Looptijd: 5 jaar

2019	Lopend wetenschappelijk onderzoek
-------------	--

1901 – Prof. Dr. T. van der Poll: Role of platelet glucose metabolism in hemostasis and inflammation.
Budget: € 383.320; Project duration: 4 years

1908 – Dr. G. Vidarsson: Mechanistic dissection of clinically relevant allo-antibodies.
Budget: € 434.615; Project duration: 4 years

1922 – Dr. M.D. Hazenberg/Dr. C. Voermans/Dr. B. Blom/Dr. H. Dolstra: Innate lymphoid cells to the barriers in allogeneic hematopoietic cell transplantation patients.
Budget: € 404.033; Project duration: 3 years

1923 – Dr. M. van den Biggelaar/Dr. A.J. Hoogendijk: Cytokine network architecture at the endothelial interface: The whole is greater than the sum of its parts.
Budget: € 394.434; Project duration: 4 years

1931 – Dr. A.P.J. Vlaar (fellowship): Transfusion-associated circulatory overload (TACO) - a breathtaking syndrome.
Budget: € 560.000; Project duration: 3 + 2 years

Sanquin Research toward 2025 - Sanquin Research [steunsubsidie projectnummer 2020-towards-2025]

Budget: € 10.000.000 € (€ 2.000.000/per jaar), onder voorwaarden, jaarlijkse besluitvorming over nieuw te verlenen steun; Looptijd: 5 jaar

2020	Lopend wetenschappelijk onderzoek
-------------	--

2005 – Dr. R. Bierings: New determinant of Weibel-Palade body shape and Von Willebrand factor trafficking within ER-Golgi SNARE networks.

Budget: € 400.000; Project duration: 3 years

2007 – Dr. M. Nethe (fellowship): E-cadherin controls erythropoiesis; a novel avenue to treat anemia.

Budget: € 511.742*; Project duration: 3 + 2 years

* extra toekenning € 40,000 (zie eerder onder subsidieronde 2021)

2019 – Prof. Dr. A. Griffioen/Dr. C. Margadant: Effect of anti-HPA-1a antibodies on sprouting angiogenesis and bleeding in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia.

Budget: € 433.653; Project duration: 4 years

2022 – Dr. S.Q. Nagelkerke: Targeted ultralong-read sequencing to solve the genetic structure of complex genetic regions in blood group and immune genetics.

Budget: € 513.400; Project duration: 4 years

2026 – Prof. Dr. J. Voorberg: Conformational regulation of ADAMTS13 in immune thrombotic thrombocytopenic purpura.

Budget: € 440.873; Project duration: 4 years

- *Samenvattingen en resultaten van de eind 2021 afgeronde wetenschappelijke projecten.*

<i>The protective role of innate lymphoid cells (ILC) after hematopoietic stem cell transplantation.</i>
--

LSBR 1438 – Fellowship

Projectleider: Dr. Mette D. Hazenberg (AMC)

Postdoc: Dr. Vera van Hoeven (Maart 2015 - September 2020 (80%))

Analist: Nienke Haverkate (Juli 2017 - Juli 2019)

In de behandeling van kwaadaardige ziekten van het bloedvormend systeem, zoals acute leukemie en lymfeklierkanker, is het voor patiënten vaak noodzakelijk een transplantatie te ondergaan van donor stamcellen. Door de stamceltransplantatie worden de stamcellen van de patiënt vervangen door stamcellen van de donor. Daarmee wordt ook het afweersysteem in zijn geheel vervangen. Dat is ook de bedoeling, want het afweersysteem van de donor moet vervolgens achtergebleven leukemie- of lymfoom cellen herkennen en opruimen. Hiermee wordt voorkomen dat de kanker terugkomt. Het grote risico van zo'n donor stamceltransplantatie is dat het donor-afweersysteem ook een afweerreactie maakt tegen gezonde cellen en weefsels van de patiënt. Hierdoor kan een ernstige ontsteking ontstaan waar patiënten erg ziek van kunnen worden. Dat wordt 'graft versus host ziekte' genoemd. Graft versus host ziekte is soms erg moeilijk onder controle te krijgen, en elk jaar overlijdt 10-30% van de patiënten die een donor stamceltransplantatie heeft ondergaan aan graft versus host ziekte of complicaties die daardoor zijn ontstaan.

Graft versus host ziekte wordt vaak veroorzaakt door weefselschade. Chemotherapie en radiotherapie die noodzakelijk zijn voorafgaand aan de transplantatie zijn vaak schadelijk voor slijmvliezen en andere weefsels. Die schade moet door het afweersysteem opgeruimd worden, maar als het donor-afweersysteem dat moet doen kan het zich makkelijk vergissen en als gevolg ontstaat er dan graft versus host ziekte. In het project hebben we een familie van afweercellen bestudeerd die erom bekend staan dat ze weefselschade kunnen helpen voorkomen en herstellen. Deze cellen heten 'innate' (aangeboren) lymfoïde cellen oftewel ILC. In het project hebben we bestudeerd hoe na een transplantatie ILC herstellen in bloed en weefsels, en wat hun functie is. We hebben aangetoond dat naast het helpen in stand houden van gezonde weefsels ILC ook andere cellen van het afweersysteem kunnen onderdrukken. Hierdoor voorkomen ze dat er een ontsteking ontstaat. Uit ons onderzoek is gebleken dat patiënten die een donor stamceltransplantaat ontvingen waarin relatief veel ILC zaten veel minder risico liepen om graft versus host ziekte te ontwikkelen. Patiënten die een transplantaat ontvingen met relatief weinig ILC hadden juist een hoger risico. Op basis van de resultaten van ons onderzoek onderzoeken we op dit moment in hoeverre we ILC kunnen gebruiken als celtherapie, om weefselschade en graft versus host ziekte na transplantatie te voorkomen. Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is om donor stamceltransplantatie veiliger te maken.

Genetics and epigenetics in megakaryopoiesis: the role of GFI1B.

LSBR 1531

Projectleider: Dr. Bert A. van der Reijden (RadboudUMC), Dr. Marieke von Lindern (Sanquin)

Promovendus: Maaïke van Bergen (September 2016 - Maart 2021)

Analist: Tatjana Wüst (September 2016 - Januari 2018 (50%))

Een tekort aan goed functionerende bloedplaatjes kan resulteren in spontane bloedingen. Wanneer dit niet goed onderkend wordt kan dat iemand fataal worden. Helaas is vaak nog onduidelijk hoe het tekort ontstaat. Mensen met een erfelijke verandering in het DNA waardoor een tekort aan bloedplaatjes ontstaat kunnen deze verandering doorgeven aan hun kinderen. Een beter begrip van de genen waarin deze DNA-veranderingen voorkomen geeft inzicht in hoe een tekort aan goedwerkende bloedplaatjes en daarmee bloedingen ontstaan. Met dit project hebben we onderzocht hoe erfelijke veranderingen in het gen GFI1B resulteren in een verstoorde aanmaak van bloedplaatjes. Aangetoond werd dat het gemuteerde GFI1B eiwit een complex van eiwitten wegvangt. Hierdoor was dit complex niet goed in staat eiwitten te vormen die belangrijk zijn voor de aanmaak van cellen die de bloedplaatjes produceren. Wanneer dit proces gecorrigeerd wordt is de verwachting dat het aanmaken van plaatjes ook genormaliseerd wordt. Daarnaast hebben we in de bloedplaatjes van patiënten aangetoond welke eiwitten ontbreken die noodzakelijk zijn voor het stollen van bloed bij een bloeding. Dus zowel de moleculaire werking van gemuteerd GFI1B alsook de plaatjeseiwitten die hierbij ontbreken zijn opgehelderd. Dit bleken belangrijke ontdekkingen, niet in de laatste plaats omdat een nieuw leukemie medicijn als bijwerking GFI1B remt. Hierdoor wordt bij behandelde patiënten de aanmaak van bloedplaatjes ernstig geremd, net zoals bij personen met de erfelijke variant. Naast veranderingen in het GFI1B gen zijn ook erfelijke veranderingen in het GATA1 en RUNX1 gen onderzocht. Veranderingen in deze genen resulteren in plaatjesafwijkingen (en bloedingen) die heel erg veel lijken op die van de patiënten met een GFI1B verandering. Daarom werd aangenomen dat een grote groep van dezelfde eiwitten zouden ontbreken bij deze drie verschillende aandoeningen. Er bleek echter niet één eiwit te zijn dat bij alle drie de verschillende ziektebeelden ontbrak. Vervolgonderzoek zal moeten

uitwijzen hoe dit komt zodat voor deze drie verschillende plaatjesafwijkingen in de toekomst nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld kunnen worden om bloedingen efficiënt te kunnen behandelen.

How to prevent unwanted antibodies; regulation of plasma cell formation by the dynamic interplay between specific B cells and follicular T-helper cells

LSBR 1609

Projectleider: Prof. Dr. Marieke van Ham (Sanquin Research, Dept. of Immunopathology)

Promovendus: Casper Marsman (Mei 2017 - April 2021)

Patiënten maken regelmatig antistoffen tegen de donor rode bloedcellen (alloantistoffen) na bloedtransfusie. Dit geeft ongewenste bijwerkingen en wordt een groot probleem als patiënten regelmatig bloedtransfusies nodig hebben. Alloimmunisatie ontstaat door B cellen die geactiveerd worden door onderdelen van de donor rode bloedcellen, waarna ze gaan delen en veranderen in plasmacellen die de ongewenste alloantistoffen vaak tientallen jaren kunnen blijven uitscheiden. Er zijn nog geen goede therapieën die de ongewenste plasmacellen kunnen uitschakelen als ze eenmaal zijn gevormd. Het voorkomen van de vorming van deze plasmacellen in donoren die een bloedtransfusie krijgen zou een grote stap zijn. Hiervoor moeten we 1) in staat zijn B cellen te onderzoeken als ze geactiveerd worden en gaan veranderen voordat ze plasmacellen worden en 2) therapieën ontdekken die ingrijpen op deze veranderende B cellen zodat ze geen plasmacellen kunnen worden. In dit project zijn we erin geslaagd deze B cellen in het laboratorium te onderzoeken door een testsysteem op te zetten waarin we de verschillende stadia van B cel verandering in grote aantallen kunnen vormen en waarnemen totdat ze plasmacellen worden. Met dit testsysteem zijn we erin geslaagd nieuwe eiwitten te ontdekken die de verschillende stadia van B cel verandering controleren en hebben we tevens eiwitten gevonden die de verschillende stadia van B cel verandering in kaart brengen. Tevens zijn we erin geslaagd het proces van plasmacelvorming te stoppen of te stimuleren door moleculen die bij het proces betrokken zijn (CD40, IL-21, IL-4 en STAT3) te manipuleren. De uitkomsten van dit project maken het nu mogelijk om de markers voor de vroege stadia van B cel verandering in patiënten te analyseren om te kunnen ingrijpen in dit proces voordat de B cellen veranderen in de ongewenste plasmacellen. De uitkomsten van het project kunnen dus bijdragen aan het voorkomen van alloimmunisatie in de toekomst en patiëntenzorg en veiligheid en effectiviteit van transfusie versterken. Tevens kan de kennis van dit project gebruikt worden om plasmacelvorming juist te bevorderen om vaccinatieprotocollen tegen huidige en nieuwe ziekteverwekkers te verbeteren en om reimmunisatieprotocollen in Sanquin te verbeteren die gebruikt worden om veilig benodigde specifieke menselijke antistoffen te maken in vrijwillige donoren.

IgG Fab glycosylation: a novel mediator of humoral tolerance

LSBR 1626

Projectleider: Dr. Theo Rispens (Sanquin Research, Dept. of Immunopathology)

Promovendus: Jana Koers (April 2017 - April 2021)

Ons immuunsysteem beschermt tegen infectie door binnendringende pathogenen. B cellen zijn een belangrijk onderdeel van het immuunsysteem. Deze cellen kunnen pathogenen herkennen en specifieke antistoffen maken. Om ons lichaam te beschermen tegen een scala aan

pathogenen moeten er een breed repertoire aan antistofspecificiteiten worden gegenereerd. Dit wordt bereikt doordat de variabele regio wordt opgebouwd uit een combinatie van V, D en J gen-segmenten. Verder kunnen puntmutaties worden geïntroduceerd in de variabele regio waardoor ontstaat nog meer variatie in B cel specificiteit. De introductie van zo'n mutatie kan leiden tot het ontstaan van een zogenaamde N-glycosyleringsplaats en daardoor de generatie van antistoffen met een extra glycaan ('Fab glycaan'). In dit project hebben we deze Fab glycosylering onderzocht.

Ondanks eerder gevonden associaties tussen Fab glycanen en verschillende aspecten van immuniteit is er weinig bekend over het ontstaan en de functionele consequenties van Fab glycosylering. We hebben onderzocht hoe en hoe vaak Fab glycanen worden geïntroduceerd in de variabele regio van de verschillende typen B cellen gevonden in menselijk bloed en in het beenmerg. We laten zien dat Fab glycanen meer of minder aanwezig zijn afhankelijk van de antistofklasse, en dat ze het meest aanwezig waren in de antistoffen van klasse IgG4 en IgE. IgE antistoffen zijn betrokken bij allergieën, en IgG4 antistoffen worden ook vaak gemaakt in respons op allergenen, waar ze mogelijk allergische reacties dempen, maar zijn soms ook autoantistoffen.

We hebben een kweekstelsel opgezet om in het lab B cellen te kunnen kweken om zo gericht te onderzoeken hoe de N-glycosyleringsplaatsen nu precies ontstaan en welke rol Fab glycanen kunnen spelen bij de ontwikkeling van B cellen en welke mogelijke rol het antigeen daarin speelt. We hebben ons B cel kweekstelsel geoptimaliseerd en vervolgonderzoek moet uitwijzen of er nu ook daadwerkelijk Fab glycosylering ontstaat in de gekweekte B cellen.

Voor verschillende auto-immuunziekten zijn ziekte-geassocieerde antistoffen gekarakteriseerd met verhoogde Fab glycosylering. Een voorbeeld hiervan zijn de zogenaamde ACPAs, autoantistoffen in reumatoïde artritis (RA). Wij hebben voor een ander type autoantistoffen onderzocht, de anti-hinge antistoffen, die in verhoogde mate gevonden worden in RA patiënten, de Fab glycanen onderzocht. We hebben aangetoond dat anti-hinge antistoffen gericht tegen verschillende hinge epitopen allemaal verhoogde Fab glycosylering hebben, maar dat de levels in gelijke mate worden gevonden in gezonde individuen. Deze data suggereert dat selectie voor verhoogde levels van Fab glycanen mogelijk gebeurt onafhankelijk van inflammatie, of dat deze getriggerd wordt door bacteriën of endogene stimulatie.

De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat Fab glycanen verhoogd kunnen zijn in auto-immuun ziektes maar ook in gezonde individuen. Meer onderzoek is nodig om inzicht te krijgen in de mogelijke immunomodulerende rol voor Fab glycanen in immuniteit en om meer te leren over de pathogenese van B-cel gemedieerde auto-immuunziekten.

Repurposing CRISPR/Cas9 for targeted demethylation of the gamma-globin promoters

LSBR 1627

Projectleider: Prof. Dr. J.N.J. (Sjaak) Philipsen (ErasmusMC - Hematology)

Promovendus: Giulia Picco (Sept. 2017 - Aug. 2018)

Promovendus: T.C.J. (Thijs) Verheul (September 2018 - Augustus 2022)

Analist: C.H.A.M. (Nynke) Gillemans (September 2018 - Augustus 2020)

β -hemoglobinopathieën (β -thalassemieën en sikkelcelziekte) zijn de meest voorkomende genetische aandoeningen in de menselijke populatie. Aanhoudende expressie van γ -globine, het β -achtige globine dat tot expressie wordt gebracht tijdens de foetale ontwikkelingsstadia, is een belangrijke verzachtende factor voor de ernst van de ziekte. Wereldwijd worden elk jaar

meer dan 300.000 getroffen kinderen geboren. Symptomen ontstaan kort na de geboorte wanneer volwassen hemoglobine het foetale hemoglobine (HbF) vervangt. Bij patiënten met erfelijke aanhoudende expressie van HbF zijn de symptomen milder en wordt de levensverwachting verlengd. Tot op heden is hydroxy-ureum het enige beschikbare geneesmiddel met bewezen werkzaamheid als HbF-inducerende stof, maar slechts een deel van de β -hemoglobinopathie-patiënten reageert op deze behandeling. De wereldwijde last van β -hemoglobinopathieën vraagt om de ontwikkeling van nieuwe, toegankelijke en betaalbare behandelingsopties.

De promotors van de HBG1 en HBG2 genen, die coderen voor γ -globine, worden normaal gesproken onderdrukt in volwassen erythroïde cellen. Dit repressiemechanisme omvat een netwerk van transcriptiefactoren en epigenetische modificaties. Deze laatste zijn het doelwit van farmacologische verbindingen die gericht zijn op het opheffen van de onderdrukking van γ -globine, zoals RN-1, dat histon-demethylase LSD1 remt, en butyraten die histon-deacetylases remmen. In de jaren tachtig van de vorige eeuw werd een klein aantal patiënten met β -thalassemie behandeld met de DNA-methyleringsremmer 5-azacytidine. Dit resulteerde in een opmerkelijke toename van de γ -globine-expressie. Vanwege bezorgdheid over de toxiciteit van 5-azacytidine werd deze experimentele behandeling stopgezet. Aangezien 5-azacytidine een algemeen demethyleerend middel is, bleef het onduidelijk of de toename in γ -globine-expressie te wijten was aan demethylering van de HBG1/2 promotors, of dat er indirecte effecten waren. Ondanks tientallen jaren van onderzoek bleef dit een controverse. Met het onderzoek uitgevoerd onder LSBR 1627 wilden we deze controverse oplossen. In overeenstemming met de literatuur vonden we dat behandeling van volwassen erythroïde cellen met Decitabine, een 5-azacytidine analoog, resulteerde in demethylering van de HBG1/2 promotors en inductie van HbF expressie. Na stopzetting van de Decitabine behandeling werd de methylering van de HBG1/2 promotors weer snel hersteld tot het niveau van voor de behandeling en werd de HbF expressie stil gelegd. Vervolgens hebben we een patiënt bestudeerd waarbij één van de twee kopieën van het BCL11A gen was geïnactiveerd. BCL11A is een repressor-eiwit dat bindt aan de HBG1/2 promotors in volwassen erythroïde cellen. We vonden dat de expressie van BCL11A bij de patiënt met $\sim 50\%$ was verminderd; dit ging gepaard met aanhoudende expressie van HbF op 18% van de totale hoeveelheid hemoglobine. Ondanks dit hoge niveau van HbF expressie waren de HBG1/2 promotors volledig gemethyleerd. Onze gegevens laten zien dat promotor-methylering geen directe rol speelt bij het uitschakelen van de HBG1/2 genen. De HbF inductie na behandeling met Decitabine is daarom geen direct gevolg van demethylering van de HBG1/2 promotors. Tenslotte hebben we tijdens de uitvoering van het project een HbF-rapporteercellijn gemaakt die volwassen erythroïde cellen vertegenwoordigt. Met deze cellijn kan HbF-expressie nauwkeurig worden bepaald met behulp van een eenvoudige test die geschikt is voor automatisering. Dit vergemakkelijkt de ontwikkeling van nieuwe farmacologische stoffen en genetische therapieën voor β -hemoglobinopathiepatiënten.

Universal and tissue-tailored gene programs of resident memory lymphocytes

LSBR 1629 - Fellowship

Projectleider: Dr. Klaas van Gisbergen (Maart 2017 - Oktober 2021, Sanquin)

Promovendus: Loreto Parga Vidal (Maart 2017 - Maart 2021)

Promovendus: Felix Behr (Mei 2019 - Mei 2020)

Analist: Natasja Kragten (April 2020 - Oktober 2020)

Ons lichaam wordt vaak blootgesteld aan virussen en andere ziekteverwekkers die gevaarlijk voor ons kunnen zijn zoals recent met de uitbraak van Sars-Cov2. Deze ziekteverwekkers dringen ons lichaam binnen via de huid, longen of darmen. We wapenen onszelf tegen deze virussen door het aanleggen van weefselresidente T cellen (In Engels afgekort tot Trm voor tissue-resident memory T cells) op deze plekken. De Trm vormen lokale 'bewakers' die de infectie snel kunnen opruimen. Ons immuunsysteem biedt ook bescherming tegen het ontstaan van tumoren. De laatste jaren is aangetoond dat Trm belangrijke immuuncellen zijn die tumorcellen kunnen opruimen. Deze Trm ontwikkelen zich op de plaats van de tumor, waar ze permanent zullen blijven om de anti-tumor immuunresponsen optimaal te ondersteunen. Om immunotherapieën te ontwikkelen die gebruik maken van Trm, is het essentieel om te begrijpen hoe deze geheugen T cellen kunnen worden vermeerderd in of buiten het lichaam, maar momenteel is het onduidelijk waar, wanneer en hoe Trm zich ontwikkelen. Daarom ontwierpen we een in vivo muismodel dat het mogelijk maakte om Trm in beeld te brengen met behulp van een fluorescente marker die uitsluitend Trm markeert, maar niet circulerende T-cellen. Met behulp van dit modelsysteem werd het ontwikkelingspad van Trm getraceerd, van hun ontstaan in de drainerende lymfeklieren tot in de perifere weefsels, waar tumoren ontstaan. We ontdekten dat Trm al ontstaan in de vroege stadia van de immuunrespons. Karakterisering van deze vroege Trm voorlopers toonde aan dat bij deze cellen de belangrijke moleculaire regulator Eomes ontbrak. Het bleek dat Eomes de ontwikkeling van Trm precursors en hun nakomelingen kan onderdrukken. Dus, Eomes is een belangrijke factor die zich ontwikkelende T cellen stuurt in de richting van circulerende geheugen T-cellen in plaats van Trm. Deze resultaten suggereren dat het manipuleren van Eomes een belangrijke strategie zou kunnen zijn om het aantal Trm op de plaats van de tumor te verhogen om ter plekke tumoren beter te kunnen bestrijden. Het zou toegepast kunnen worden voor immunotherapie, waarbij T-cellen van kankerpatiënten buiten het lichaam worden vermeerderd voordat ze worden teruggegeven. Wellicht kunnen die T cellen sterker worden gemaakt in immunotherapie door Eomes uit te zetten.

Het is ook onbekend hoe Trm bijdragen aan succesvolle immuun responsen tegen ziekteverwekkers en tumoren. Als we een virus voor een tweede keer tegenkomen dan zijn we in staat om veel sneller een immuunrespons te vormen, maar de onderliggende redenen hiervoor zijn niet geheel duidelijk. We hebben gevonden dat de T cellen in de weefsels heel snel in staat waren om te reageren en zich snel lokaal vermenigvuldigden. Dit betekent dat immuunresponsen veel sneller plaatsvinden, omdat ze direct in de weefsels starten in plaats van in de ver weg gelegen lymfeknopen. We vonden zelfs dat T cellen uit de weefsels, deze weefsels verlieten en in de bloedbaan terechtkwamen van waaruit ze zich over het hele lichaam konden verspreiden. Deze T cellen bleven nog lange tijd door het hele lichaam aanwezig zelfs na klaring van de ziekteverwekker. We hebben gevonden dat deze rondreizende T cellen getraind waren om bij een volgende infectie weer snel naar het weefsel waar ze vandaan kwamen te gaan om daar de infectie te bestrijden. Daarmee boden ze sterk verbeterde bescherming tegen een nieuwe infectie. Dus, onze resultaten laten zien dat tijdens een tweede infectie met dezelfde ziekteverwekker de T cellen die aanwezig zijn in het weefsel

hun respons daar starten om zich daarna over de rest van het lichaam te verspreiden. Daarmee stellen deze T cellen ons immuunsysteem in staat om adequaat te reageren op een tweede infectie met dezelfde ziekteverwekker. De recent ontwikkelde succesvolle behandelingen van kankerpatiënten zetten T cellen in om de tumoren aan te vallen. Onze bevindingen suggereren dat het inzetten van Trm voor de behandeling van kanker deze behandelingen verder zou kunnen verbeteren.

Intercellular communication and immunomodulatory activities of platelet microvesicles in vascular inflammation.

LSBR 1638

Projectleider: Dr. Rory R. Koenen (CARIM – Maastricht University)

Promovendus: Alexandra Heinzmann (Januari 2017 - Januari 2021)

Bloedplaatjes zijn kleine kernloze cellen die essentieel zijn voor het voorkomen van bloedverlies. Ze vormen snel bloedstolsels bij verwonding. Dit leidt tot het sluiten van de wond en tot het stoppen van de bloeding. De meeste leerboeken beschrijven bloedplaatjes als "hemostatische" (bloedstollende) cellen. Veel minder bekend is dat bloedplaatjes ook kunnen fungeren als immuuncellen.

In de afgelopen twee decennia heeft deze "alternatieve" functie van bloedplaatjes steeds meer aandacht gekregen. Bloedplaatjes kunnen met veel moleculen en cellen in de vasculaire omgeving een interactie aangaan. Ze dragen bovendien een aantal factoren die het immuunsysteem kunnen wijzigen.

Er is zelfs overtuigend bewijs dat bloedplaatjes eiwitten kunnen synthetiseren, en dit bij afwezigheid van een celkern. Een voorbeeld is interleukine-1, een centraal cytokine bij ontstekingen. Interessant is dat bloedplaatjes kunnen fungeren als dragers van moleculaire informatie. Ze kunnen nucleïnezuren opnemen, bijvoorbeeld RNA uit tumoren. Bovendien kunnen ze deze informatie naar andere cellen transporteren. Bij dit proces zijn zogenaamde extracellulaire vesikels (EV) betrokken. Dit zijn kleine membraan-omsloten "blaasjes" die veel eiwitten bevatten van de oorspronkelijke cel waaruit ze afkomstig zijn. Bloedplaatjes waren de eerste cellen waarvan bekend is dat ze EV afgeven, maar het is momenteel bekend dat alle cellen EV kunnen afgeven.

Het vrijkomen van EV uit bloedplaatjes is relevant voor de transfusiegeneeskunde, aangezien bloedplaatjes die zijn opgeslagen in concentraten continu EV afgeven. De activering van bloedplaatjes leidt ook tot een massale afgifte van EV. De exacte functie van EV is nog onbekend, maar er is bewijs dat ze het fenotype van cellen waarmee ze interageren kunnen wijzigen. Net als bloedplaatjes kunnen hun EV binden aan witte bloedcellen, b.v. monocyt, neutrofielen en T-cellen. Ze interageren ook met cellen van de vaatwand, zoals endotheelcellen en gladde spiercellen. Men denkt dat de EV betrokken zijn bij de overdracht van informatie van de bloedplaatjes naar andere cellen.

In dit project wilden we deze overdracht van informatie door EV naar cellen van het immuunsysteem en naar het bloedvat karakteriseren. Om de mechanismen te ontrafelen van de afgifte van EV door bloedplaatjes, werden deze geactiveerd met verschillende stimuli en ook behandeld met verschillende klinisch gebruikte antibloedplaatjesmedicatie.

Het vrijkomen van EV uit bloedplaatjes bleek 3 stappen te vereisen: 1. activering van integrines, 2. herschikking van het cytoskelet, 3. expressie van negatief geladen fosfolipiden. Hoewel gebruikelijke antibloedplaatjesgeneesmiddelen zoals aspirine en ADP-receptorantagonisten de afgifte van EV na bloedplaatjesactivering niet sterk beïnvloedden, verlaagden ze wel de hoeveelheid vrijgekomen chemokines. Bloedplaatjesremmers gericht

2 Balans per 31 december 2021

Na resultaatbepaling

		<u>31 december 2021</u>	<u>31 december 2020</u>
	(x € 1.000,-) Ref.		
ACTIEF			
Vaste activa			
Financiële vaste activa			
Effecten	1	<u>123.262</u>	<u>116.971</u>
		123.262	116.971
Vlottende activa			
Overlopende activa	2	<u>475</u>	<u>9</u>
		475	9
Liquide middelen	3	1.884	2.859
		<u> </u>	<u> </u>
TOTAAL ACTIVA		<u><u>125.621</u></u>	<u><u>119.839</u></u>
PASSIEF			
Eigen Vermogen			
Oprichtingskapitaal	4	1	1
Algemene reserve		<u>113.271</u>	<u>106.297</u>
		113.272	106.298
Langlopende schulden			
Projectfinanciering	5	<u>10.792</u>	<u>12.137</u>
		10.792	12.137
Kortlopende schulden			
Crediteuren	6	797	1356
Overlopende passiva	7	<u>760</u>	<u>48</u>
		1.557	1.404
		<u> </u>	<u> </u>
TOTAAL PASSIVA		<u><u>125.621</u></u>	<u><u>119.839</u></u>

3 Staat van baten en lasten 2021

		<u>2021</u>	<u>Begroting 2021</u>	<u>2020</u>
	(x € 1.000,-) Ref.			
Inkomsten uit beleggingen	8	11.502	2.813	5.411
Overige opbrengsten	9	<u>388</u>	<u>-</u>	<u>16</u>
Totaal opbrengsten		11.890	2.813	5.427
Financiering van				
Wetenschappelijke		4.590	4.300	4.300
Overige bedrijfskosten	10	<u>116</u>	<u>122</u>	<u>116</u>
Som der bedrijfslasten		<u>-4.706</u>	<u>-4.422</u>	<u>-4.416</u>
Bedrijfsresultaat		7.184	-1.609	1.011
Bankkosten	11	-210	-225	-241
Resultaat uit gewone bedrijfsuitoefening		<u><u>6.974</u></u>	<u><u>-1.834</u></u>	<u><u>770</u></u>
Resultaatbestemming				
Toevoeging/onttrekking algemene reserve		6.974	-1.834	770

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

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

Beursgenoteerde effecten die onderdeel zijn van de handelsportefeuille worden gewaardeerd tegen actuele waarde (reële waarde). De reële waarde van beursgenoteerde effecten is gelijk aan de beurswaarde.

Beursgenoteerde obligaties die geen onderdeel zijn van de handelsportefeuille worden gewaardeerd tegen geamortiseerde kostprijs. Andere dan beursgenoteerde effecten worden gewaardeerd tegen de (geamortiseerde) kostprijs of lagere actuele (reële) waarde. In dat laatste geval wordt de reële waarde benaderd met behulp van algemeen aanvaarde waarderingsmodellen en -technieken.

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.

Marktrisico en interestrisico

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

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,-)	Alternatieve			Totaal
	Aandelen	Obligaties	beleggingen	
Balanswaarde 31 december 2020	41.124	69.741	6.106	116.971
Aankopen 2021	5.232	3.215	398	8.845
Ongerealiseerd koersresultaat	8.496	90	514	9.100
Verkopen 2021	11.465	189	-	11.654
Balanswaarde 31 december 2021	43.387	72.857	7.018	123.262

De actuele waarde van de effecten bedraagt € 123,3 miljoen en is € 14,4 miljoen hoger dan de verkrijgingsprijs van € 108,3 miljoen.

2. Overlopende activa

(x € 1.000,-)	31-12-21	31-12-20
Nog te ontvangen interest	-	-1
Te vorderen dividendbelasting	24	10
Overige vorderingen	451	-
	<u>475</u>	<u>9</u>

Alle vorderingen hebben een resterende looptijd korter dan een jaar.

3. Liquide middelen

(x € 1.000,-)	31-12-21	31-12-20
ABN AMRO Bank	1.269	1.754
Citibank	615	1.105
	<u>1.884</u>	<u>2.859</u>

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

4. Eigen Vermogen

	<u>Kapitaal</u>	<u>Algemene reserve</u>	<u>Resultaat boekjaar</u>	<u>Totaal</u>
(x € 1.000,-)				
Stand per 1 januari 2021	1	106.297	-	106.298
Mutaties				
Resultaat lopend boekjaar	-	-	6.974	6.974
Winstbestemming	-	6.974	-6.974	-
Overige mutaties reserves			-	-
Stand per 31 december 2021	<u>1</u>	<u>113.271</u>	<u>-</u>	<u>113.272</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 2021 van € 6,97 miljoen toe te voegen aan de algemene reserve. De algemene reserve is vrij te besteden.

Stamvermogen

Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 2,7% in 2021 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2021 € 102,8 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 10,5 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

	<u>2021</u>	<u>2020</u>
(x € 1.000,-)		
Stand 1 januari	12.137	13.345
Toekenning boekjaar	4.590	4.300
Uitgaven	-5.547	-5.492
Niet bestede budgetten	-388	-16
Stand 31 december 2020	<u>10.792</u>	<u>12.137</u>

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

Onder de langlopende schulden zijn ook 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 2021 zijn de volgende subsidies toegekend:

2103 – Dr. M. Wolkers/Dr. Branka Popović: Dissecting the interplay between RNA binding proteins and transcription factors in shaping T cell differentiation.

Budget: € 463.783; Project duration: 3 years

2107 – Dr. J. Garaycoechea: Mapping sources of genome instability during hematopoiesis.

Budget: € 418.390; Project duration: 4 years

2112 – Dr. M. Themeli/Dr. M. Hansen/Dr. C. Voermans: Induced pluripotent stem cells as a source of efficient and durable "off-the-shelf" CAR T cells for the treatment of cancer.

Budget: € 492.882; Project duration: 3 years

2114 – Dr. G. Vidarsson/Dr. R. Kapur/Dr. M.D. Hazenberg: IgG-glycosylation and hexamerization as sweet spots in alloimmune responses against blood cells.

Budget: € 480.603; Project duration: 4 years

2125 – Dr. D. Amsen: How inflammation turns regulatory T cell function on and off.

Budget: € 452.228; Project duration: 3 years

Daarnaast is er in 2021 € 2 miljoen toegekend ten behoeve van de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025'. Tenslotte zijn in 2021 van twee toegekende onderzoeksprojecten de toegekende budgetten aangepast waardoor de totale subsidie op € 4,59 miljoen komt in plaats van de begrootte € 4,3 miljoen.

- 2007 aangepast met een extra toekenning van € 40.000. Deze toekenning was op 16 september 2021.

- LSBR 1842 is beëindigd op 15 oktober 2021 vanwege het vertrek van de LSBR fellow naar de industrie. Het resterende onderzoeksplan ten behoeve van de afronding van het lopende promotieonderzoek kan worden gedaan met een nieuw toegekend budget. Het nieuwe projectnummer van dit project is 1842-2021 en zal onder dezelfde titel *How tumor glycosphingolipids shield surface receptors from the immune system* worden afgerond onder leiding van Dr. K. van Gisbergen (Sanquin).

Nieuw vastgesteld budget: € 242.150 met een resterende looptijd: 2,5 jaar

6. Crediteuren

De post crediteuren betreft grotendeels facturen van projecten met factuurdatums in december 2021. Deze facturen zijn in het eerste kwartaal van 2022 betaald.

7. Overlopende passiva

	31-12-21	31-12-20
	(x € 1.000,-)	
Accountantskosten	17	16
Administratie- en beheerskosten	5	5
Overige schulden en overlopende passiva	<u>738</u>	<u>27</u>
	<u>760</u>	<u>48</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 Sanquin Health Solutions Group B.V. en LSBR betreffende de samenwerkingsrelatie tussen beide partijen. LSBR is aan Sanquin een vergoeding verschuldigd van € 29.183 exclusief BTW per jaar (2021) voor o.a. administratieve dienstverlening. Dit bedrag wordt jaarlijks geïndexeerd met 2%.

Eind 2021 heeft er een inschrijving voor LSBR plaatsgevonden van € 0,78 miljoen in het MM Dutch Mortgage Fund welke per ultimo 2021 nog niet geëffectueerd is.

Het bestuur heeft in 2020 besloten tot een voorwaardelijke toekenning van een steunsubsidie met de naam 'Sanquin Research towards 2025'.

Deze subsidie is bedoeld om de directe financiële nood, die is ontstaan door het volledig wegvallen van inkomsten uit SPP, op te vangen en daarmee een transitie van Sanquin Research in de komende jaren mogelijk te maken. Eind 2021 is een derde tranche toegekend voor 2022 met eveneens een omvang van € 2 miljoen.

Gebeurtenissen na balansdatum

Er hebben geen gebeurtenissen na balansdatum plaatsgevonden die van invloed zijn op de jaarrekening.

6 Toelichting op de staat van baten en lasten

8. Inkomsten uit beleggingen

	<u>2021</u>	<u>2020</u>
	(x € 1.000,-)	
Dividend aandelen	182	156
Interest banken	-10	-3
Gerealiseerd koersresultaat obligaties *)	-2	16
Gerealiseerd koersresultaat aandelen *)	2.232	-187
Gerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen	-	-
Ongerealiseerd koersresultaat obligaties	90	2.044
Ongerealiseerd koersresultaat aandelen	8.496	3.354
Ongerealiseerd koersresultaat alternatieve belegging	514	31
	<u>11.502</u>	<u>5.411</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 € 8,7 miljoen hoger dan begroot. Met name de aandelenfondsen behaalden een fors positief rendement. De begroting is gebaseerd op een gemiddeld rendement over een langere looptijd van 10 jaar. 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.

10. Overige bedrijfskosten

	<u>2021</u>	<u>2020</u>
	(x € 1.000,-)	
Administratiekosten	81	78
Accountantskosten	17	20
Overige bedrijfskosten	18	18
	<u>116</u>	<u>116</u>

11. Bankkosten

	<u>2021</u>	<u>2020</u>
	(x € 1.000,-)	
Bankkosten	<u>210</u>	<u>241</u>

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.

Amsterdam, 20 juni 2022

Het Bestuur,

{{esl:signer1:Signature:size(200,50)}}

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

{{esl:signer2:Signature:size(200,50)}}

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

De Directie,

{{esl:signer3:Signature:size(200,50)}}

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'*.

CONTROLEVERKLARING VAN DE ONAFHANKELIJKE ACCOUNTANT

Aan: het bestuur van Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

A. Verklaring over de in het jaarverslag opgenomen jaarrekening 2021

Ons oordeel

Wij hebben de jaarrekening 2021 van Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch te Amsterdam gecontroleerd.

Naar ons oordeel geeft de in dit jaarverslag opgenomen jaarrekening een getrouw beeld van de grootte en de samenstelling van het vermogen van Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch per 31 december 2021 en van het resultaat over 2021 in overeenstemming met Titel 9 Boek 2 BW.

De jaarrekening bestaat uit:

1. de balans per 31 december 2021;
2. de staat van baten en lasten over 2021; en
3. de toelichting met een overzicht van de gehanteerde grondslagen voor financiële verslaggeving en andere toelichtingen.

De basis voor ons oordeel

Wij hebben onze controle uitgevoerd volgens het Nederlands recht, waaronder ook de Nederlandse controlestandaarden vallen. Onze verantwoordelijkheden op grond hiervan zijn beschreven in de sectie 'Onze verantwoordelijkheden voor de controle van de jaarrekening'.

Wij zijn onafhankelijk van Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch zoals vereist in de Verordening inzake de onafhankelijkheid van accountants bij assurance-opdrachten (ViO) en andere voor de opdracht relevante onafhankelijkheidsregels in Nederland. Verder hebben wij voldaan aan de Verordening gedrags- en beroepsregels accountants (VGBA).

Wij vinden dat de door ons verkregen controle-informatie voldoende en geschikt is als basis voor ons oordeel.

B. Verklaring over de in het jaarverslag opgenomen andere informatie

Naast de jaarrekening en onze controleverklaring daarbij, omvat het jaarverslag andere informatie, die bestaat uit:

- het bestuursverslag;
- de overige gegevens.

Op grond van onderstaande werkzaamheden zijn wij van mening dat de andere informatie:

- met de jaarrekening verenigbaar is en geen materiële afwijkingen bevat;
- alle informatie bevat die op grond van Titel 9 Boek 2 BW vereist is.

Wij hebben de andere informatie gelezen en hebben op basis van onze kennis en ons begrip, verkregen vanuit de jaarrekeningcontrole of anderszins, overwogen of de andere informatie materiële afwijkingen bevat. Met onze werkzaamheden hebben wij voldaan aan de vereisten in Titel 9 Boek 2 BW en de Nederlandse Standaard 720. Deze werkzaamheden hebben niet dezelfde diepgang als onze controlewerkzaamheden bij de jaarrekening.

Het bestuur is verantwoordelijk voor het opstellen van het bestuursverslag en de overige gegevens in overeenstemming met Titel 9 Boek 2 BW.

C. Beschrijving van verantwoordelijkheden met betrekking tot de jaarrekening

Verantwoordelijkheden van het bestuur voor de jaarrekening

Het bestuur is verantwoordelijk voor het opmaken en getrouw weergeven van de jaarrekening in overeenstemming met Titel 9 Boek 2 BW. In dit kader is het bestuur verantwoordelijk voor een zodanige interne beheersing die het bestuur noodzakelijk acht om het opmaken van de jaarrekening mogelijk te maken zonder afwijkingen van materieel belang als gevolg van fouten of fraude.

Bij het opmaken van de jaarrekening moet het bestuur afwegen of de onderneming in staat is om haar werkzaamheden in continuïteit voort te zetten. Op grond van genoemd verslaggevingsstelsel moet het bestuur de jaarrekening opmaken op basis van de continuïteitsveronderstelling, tenzij het bestuur het voornemen heeft om de vennootschap te liquideren of de bedrijfsactiviteiten te beëindigen of als beëindiging het enige realistische alternatief is.

Het bestuur moet gebeurtenissen en omstandigheden waardoor gerede twijfel zou kunnen bestaan of de onderneming haar bedrijfsactiviteiten in continuïteit kan voortzetten, toelichten in de jaarrekening.

Onze verantwoordelijkheden voor de controle van de jaarrekening

Onze verantwoordelijkheid is het zodanig plannen en uitvoeren van een controleopdracht dat wij daarmee voldoende en geschikte controle-informatie verkrijgen voor het door ons af te geven oordeel.

Onze controle is uitgevoerd met een hoge mate maar geen absolute mate van zekerheid waardoor het mogelijk is dat wij tijdens onze controle niet alle materiële fouten en fraude ontdekken.

Afwijkingen kunnen ontstaan als gevolg van fraude of fouten en zijn materieel indien redelijkerwijs kan worden verwacht dat deze, afzonderlijk of gezamenlijk, van invloed kunnen zijn op de economische beslissingen die gebruikers op basis van deze jaarrekening nemen. De materialiteit beïnvloedt de aard, timing en omvang van onze controlewerkzaamheden en de evaluatie van het effect van onderkende afwijkingen op ons oordeel.

Wij hebben deze accountantscontrole professioneel kritisch uitgevoerd en hebben waar relevant professionele oordeelsvorming toegepast in overeenstemming met de Nederlandse controlestandaarden, ethische voorschriften en de onafhankelijkheidseisen. Onze controle bestond onder andere uit:

- het identificeren en inschatten van de risico's dat de jaarrekening afwijkingen van materieel belang bevat als gevolg van fouten of fraude, het in reactie op deze risico's bepalen en uitvoeren van controlewerkzaamheden en het verkrijgen van controle-informatie die voldoende en geschikt is als basis voor ons oordeel. Bij fraude is het risico dat een afwijking van materieel belang niet ontdekt wordt groter dan bij fouten. Bij fraude kan sprake zijn van samenspanning, valsheid in geschrifte, het opzettelijk nalaten transacties vast te leggen, het opzettelijk verkeerd voorstellen van zaken of het doorbreken van de interne beheersing;
- het verkrijgen van inzicht in de interne beheersing die relevant is voor de controle met als doel controlewerkzaamheden te selecteren die passend zijn in de omstandigheden. Deze werkzaamheden hebben niet als doel om een oordeel uit te spreken over de effectiviteit van de interne beheersing van de entiteit;
- het evalueren van de geschiktheid van de gebruikte grondslagen voor financiële verslaggeving en het evalueren van de redelijkheid van schattingen door het bestuur en de toelichtingen die daarover in de jaarrekening staan;
- het vaststellen dat de door het bestuur gehanteerde continuïteitsveronderstelling aanvaardbaar is. Tevens het op basis van de verkregen controle-informatie vaststellen of er gebeurtenissen en omstandigheden zijn waardoor gereede twijfel zou kunnen bestaan of de onderneming haar bedrijfsactiviteiten in continuïteit kan voortzetten. Als wij concluderen dat er een onzekerheid van materieel belang bestaat, zijn wij verplicht om aandacht in onze controleverklaring te vestigen op de relevante gerelateerde toelichtingen in de jaarrekening. Als de toelichtingen inadequaat zijn, moeten wij onze verklaring aanpassen. Onze conclusies zijn gebaseerd op de controle-informatie die verkregen is tot de datum van onze controleverklaring. Toekomstige gebeurtenissen of

omstandigheden kunnen er echter toe leiden dat een onderneming haar continuïteit niet langer kan handhaven;

- het evalueren van de presentatie, structuur en inhoud van de jaarrekening en de daarin opgenomen toelichtingen;
- het evalueren of de jaarrekening een getrouw beeld geeft van de onderliggende transacties en gebeurtenissen.

Wij communiceren met de met governance belaste personen onder andere over de geplande reikwijdte en timing van de controle en over de significante bevindingen die uit onze controle naar voren zijn gekomen, waaronder eventuele significante tekortkomingen in de interne beheersing.

Amsterdam, 24 juni 2022

Hoogachtend,

Londen & Van Holland
Registeraccountants en Belastingadviseurs

was getekend N. van Gulden MSc RA