

Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

Jaarrekening 2022

Auteur(s)	Dhr. drs. B. Kranenburg & Mw. drs. B.A.M. Voogt
Datum	6 juli 2023
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 2022	23
3	Staat van baten en lasten 2022	24
4	Toelichting bij jaarrekening	25
5	Toelichting op de balans	28
6	Toelichting op de staat van baten en lasten	32
7	Overige gegevens	34

1 Bestuursverslag

Profiel van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch

De doelstelling van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch (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 Code Goed Bestuur en heeft daartoe de Jaarlijkse Verklaring naleving FIN Code Goed Bestuur ingediend, die periodiek getoetst wordt. Dit is voor het laatst gebeurd in 2018 en zal in 2023 weer opnieuw plaatsvinden.

De leden van het Bestuur en de Wetenschappelijke Adviesraad ontvangen voor hun werkzaamheden alleen een vergoeding voor gemaakte onkosten en geen vacatiegeld. De LSBR vergoedt de salarislasten van de bureausecretaris aan Sanquin Research. Deze functie heeft een omvang van 0,5 fte.

Samenstelling 2022:

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) tot juni 2022
Mw. Prof. dr. C.J. Fijnvandraat (secretaris) vanaf juni 2022
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 tot november 2022
Dhr. Dr. C. Ghevaert
Mw. Prof. dr. M. de Haas
Dhr. Prof. dr. F.W.G. Leebeek (voorzitter)
Dhr. Prof. dr. K. Meijer
Mw. Prof. dr. K. Ottersbach
Dhr. Prof. dr. R.E.M. Toes
Mw. Dr. C. Voermans
Dhr. Prof. dr. J.H.E. Kuball vanaf november 2022

Verslag van het Bestuur

In het verslagjaar heeft het Bestuur van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusieresearch vergaderd op 7 maart, 20 juni en 2 november.

De Wetenschappelijke Adviesraad vergaderde op 6 oktober 2022.

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 2022 bestond de Adviesraad uit bovengenoemde leden. Eén adviesraadslid, Dhr. Prof. dr. T.B.H. Geijtenbeek (Experimentele Immunologie – Amsterdam UMC-AMC) heeft zijn laatste zitting in 2022 in de Adviesraad gehad. Opvolger voor de expertise is. Dhr. Prof. dr. J.H.E. Kuball (Department of Hematology - UMCU). De heer Kuball heeft zich bereid verklaard zitting te nemen in de Adviesraad.

Bestuur en Directie

In 2022 heeft het bestuur afscheid genomen van de heer Prof. dr. D.J. Ruiter. Als dank voor zijn 10 jaar inzet als secretaris van het bestuur is hem in juni een diner en een cadeau aangeboden. De heer Ruiter heeft een grote bijdrage geleverd met zijn vertegenwoordiging van de LSBR in vele zaken van de Vereniging Fondsen in Nederland (FIN). Zijn bijdragen in de

bestuursvergaderingen werden altijd met positieve insteek geleverd. Voor de opvolging in het bestuur heeft mevrouw Prof. Dr. C.J. Fijnvandraat zich bereid verklaard zitting te nemen in het bestuur en is per juni 2022 benoemd tot secretaris van het bestuur.

- **Meerjarenbegroting 2023-2027**

In de bestuursvergadering van 2 november 2022 is de meerjarenbegroting 2023-2027 goedgekeurd.

- **Ontwikkelingen Sanquin Research**

In 2022 liepen er bij Sanquin Research twee 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.

Voor 2022 is er een steun verleend van € 2 miljoen. Het bestuur heeft in de vergadering van 2 november besloten om een laatste gedeeltelijke steunsubsidie van € 1 miljoen voor 2023 te verlenen. Deze programma-subsidie zal daarmee worden afgerond.

- *INTEGRATOMICS of BLOOD Systems*

Dit subsidieprogramma is in 2018 gestart voor een periode van vijf jaar. Een definitieve tussentijdse rapportage is begin 2022 voorgelegd aan de commissie die in 2018 was samengesteld ter beoordeling van het voorstel. 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. De commissie was onder de indruk van de opbouw van essentiële technologie in een korte tijd. De rapportage werd als uitstekend beoordeeld en het nut van deze investering staat niet ter discussie. Wel adviseerde de commissie om te onderzoeken hoe dit een structurele investering binnen Sanquin gemaakt kan worden. De financiering van het programma loopt eind 2023 af.

- **Jubileum LSBR 25-jarig bestaan**

In november 2023 bestaat de LSBR 25 jaar. Er is daarom in het bestuur gesproken over de invulling van een jubileum. Er is een jubileumcommissie samengesteld die in een bijeenkomst op 7 juni 2022 verschillende aspecten van een jubileum in een conceptvoorstel aan het bestuur heeft opgesteld. Over de uitvoering, de voorlopige planning en de organisatie zal de commissie, op basis van (principe)besluiten van het bestuur steeds verdere invulling geven.

- **Subsidieverzoek Cees Smit**

In januari 2022 heeft het bestuur een verzoek voor subsidie ontvangen voor het schrijven van een boek onder de werktitel *Patiëntenperspectief bij genterapie* door de auteurs Cees Smit en Annemarie de Knecht-van Eekelen.

Gezien het onderwerp en de achtergrond van de auteurs en de steun van de LSBR voor (resultaten van) wetenschappelijk onderzoek op het terrein van bloedtransfusie heeft het bestuur besloten tot het toekennen van een subsidie van € 18.000. De eerste € 10.000 zal worden uitgekeerd na ontvangst van het eerste manuscript, het tweede deel € 8.000 wordt uitgekeerd nadat er een overeenkomst is gesloten met een uitgever. Het proces dient te worden afgerond voor 1 juni 2023.

- **Manual**

In 2022 zijn de volgende documenten van de manual van de LSBR aangepast en/of gepubliceerd op de website (documenten gemarkeerd met *):

- Enkele verhelderingen, zonder de procedure zelf te wijzigen, zijn doorgevoerd in: "Procedure of dealing with grant applications SAC LSBR" (20 september 2021)
- Aangepast is het Beleidsplan LSBR 2022-2027 * (2 november 2022). Het beleidsplan zal voortaan jaarlijks worden geüpdatet.

Voor elke subsidieronde worden aangepast:

- Pre-application form 2023*;
- LSBR-fellowship fellowshipprogramma:
 - General information *
 - Information for the applicant 2023 *
 - APPLICATIONFORM FELLOW 2023
- APPLICATION FORM 2023

- **FIN (Vereniging Fondsen in Nederland)**

De LSBR neemt vanaf het begin (2018) deel aan de Jaarlijkse Toetsing (in het kader van de FIN Code Goed Bestuur). In 2022 is gewerkt aan de documenten die voor de (vierjaarlijkse) Toetsing door de Toetsingscommissie nodig zijn. De daadwerkelijke toetsing zal begin 2023 plaatsvinden.

De LSBR kan op basis van de Toetsing uit 2018 en de Jaarlijkse Verklaringen nog steeds verklaren dat het bestuur van de LSBR voldoet aan de FIN Code Goed Bestuur (pagina 1).

De secretaris van het bestuur heeft de Algemene Ledenvergaderingen van de FIN op 21 april 2022 bijgewoond. Een online sessie voor de ontwikkeling van de Code Goede Bestuur 2.0 is op 2 september 2022 bijgewoond door de bureausecretaris.

- **Jaarverslag en jaarrekening LSBR 2021**

Het jaarverslag en de jaarrekening over 2021 zijn gecontroleerd door Londen & Van Holland en goedgekeurd en vastgesteld door het bestuur.

- **Website www.lsbr.nl**

De website van de LSBR geeft informatie, documenten en de contactgegevens voor onderzoekers en geïnteresseerden. In 2022 is de menustructuur en de plaats waar onderwerpen stonden vermeld verbeterd. Ook tekstueel zijn er enige aanpassingen doorgevoerd. Zo is de doelstelling compacter weergegeven, zijn de prioriteiten verwijderd en is er een maximumbedrag voor projectsubsidies van € 450.000 ingevoerd en gepubliceerd. Op de website werd in 2022, op de homepage na, het meest gekeken op de pagina's *Procedure and Priorities* (12.000 bezoeken), *Contact* (bijna 6.000 bezoeken) en *Information for the applicant* (op de downloadpagina, ruim 4.500 bezoeken).

Sinds 2016 staan op de site samenvattingen van afgeronde LSBR-projecten op de pagina *Research*. Eind 2022 stonden de samenvattingen van 48 projecten gepubliceerd en de pagina is bijna 4.000 keer bezocht. Als vijfde drukstbezochte pagina staat *Pre-application form* (op de downloadpagina) met 3.000 bezoeken.

Over het jaar 2022 komt het aantal unieke bezoekers op de site overeen met 2021.

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

- **Subsidieronde 2022**

In 2022 leverde de voorronde voor het derde opeenvolgende jaar een laag aantal vooraanvragen op, namelijk 25, waarvan 3 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 18 reguliere voorstellen en de 3 fellowshipvoorstellen.

De geselecteerde aanvragers werden verzocht een volledige aanvraag in te dienen. De volledige aanvragen zijn door ten minste twee externe referenten in een anonieme procedure beoordeeld en na wederhoor van de aanvragers hebben de referenten een eindoordeel gegeven. Eén geselecteerde kandidaat kon niet tijdig een volledige aanvraag indienen waardoor uiteindelijk 17 reguliere aanvragen extern werden beoordeeld.

Het bestuur honoreerde 3 van de 17 volledige reguliere subsidieaanvragen en 2 van de 3 fellowshipvoorstellen op basis van het door de Wetenschappelijke Adviesraad uitgebrachte advies.

Vanwege de beschikbare middelen is voor beide fellowshipaanvragen een gereduceerd budget beschikbaar gesteld. Beide fellowshipkandidaten hebben, met kleine aanpassingen in hun onderzoekvoorstellen, het gereduceerde budget geaccepteerd.

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 voorbewaterkers. Voor de fellowshipkandidaten komen daar de presentaties en de beoordeling van de cv's bij.

Met subsidie gehonoreerde projecten uit 2022.

2202 – Dr. M. Wolkers: How translation regulation defines T-cell function in health and disease.
Budget: € 489.400; Looptijd: 3 jaar

2208 – Dr. R. van Boxtel/Dr. I van der Werf: Characterizing early life hematopoiesis: Why does bone marrow sometimes fail?
Budget: € 444.000; Looptijd: 3 jaar

2215 – Dr. A.E. Marneth (fellowship): The role of C-mannosylation in MPL function and megakaryopoiesis.
Budget: € 574.000; Looptijd: 3+2 jaar

2217 – Dr. B. Weijts (fellowship): Characterization of an endothelial derived intravascular macrophage population.
Budget: € 406.100; Looptijd: 3+1 jaar

2220 – Dr. M. van den Biggelaar/Dr. S. Fustolo-Gunnink: Translational epidemiology to optimize neonatal platelet transfusions.
Budget: € 386.500; Looptijd: 3 jaar

Het voor 2022 vastgestelde budget voor onderzoeksprojecten, dat sinds 2008 ongewijzigd is gebleven, bedroeg € 2,3 miljoen. De totale toekenning van deze 5 projecten in 2022 is, na de aanpassingen in de begrotingen van de fellowship-subsidies, exact dit vastgestelde budget.

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

Het bestuur besloot eind 2022 een nieuwe subsidieronde uit te schrijven waarbij, na vaststellen van de meerjarenbegroting 2023-2027, een budget van € 3 miljoen beschikbaar is voor reguliere projecten (met een maximum subsidiebedrag van € 450.000) en 1 fellowshipsubsidie (ter grootte van € 700.000). Deze wijziging is doorgevoerd ondanks de druk op de middelen en biedt ruimte voor 5 reguliere projectsubsidies en 1 fellowshipsubsidie.

De deadline voor het indienen van de *vooraanvragen* voor subsidieronde 2023 is vastgesteld op 1 februari 2023. Alle formulieren voor 2023 worden digitaal afgehandeld. De deadline voor de definitieve aanvragen, alleen mogelijk bij een positieve beoordeling van de vooraanvraag, is gesteld op 1 mei 2023.

Algemene gang van zaken

• *Projectsubsidies*

In 2022 zijn door het bestuur in totaal 5 projectsubsidies toegekend. De eerste daadwerkelijke uitgaven van deze projecten worden in 2023 verwacht omdat de projecten in 2023 van start gaan en pas dan declaraties zullen worden ingediend.

In totaal zijn sinds de oprichting 163 projectsubsidies door de LSBR toegekend. Op peildatum 31 december 2022 zijn 139 van deze projecten inhoudelijk afgerond, dat wil zeggen dat er een eindrapport is ontvangen. Van enkele van deze projecten waarvan de onderzoektijd is verstreken worden nog eindverslagen en/of einddeclaraties verwacht in 2023.

Er waren op 31 december 2022 in totaal 19 onderzoeksprojecten gaande. Dit betreft 2017 (1 project), 2018 (3 projecten), 2019 (5 projecten), 2020 (5 projecten) en 2021 (5 projecten). Naast deze reguliere onderzoeksprojecten liep in 2022 ook "INTEGRATOMICS of BLOOD Systems", de programmasubsidie aan Sanquin Research. Projecten die in 2023 van start zullen gaan zijn de 5 toekenningen uit jaarronde 2022.

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 2022 gewerkt aan de informatie op de website en de formulieren die zijn te downloaden.

• *Resultaat LSBR*

Het financieel resultaat over 2022 is € 20,65 miljoen negatief (2021: € 6,97 miljoen positief). Het negatieve resultaat wordt met name veroorzaakt door een negatief beleggingsresultaat van € 16 miljoen. Daarnaast is er voor € 4,3 miljoen aan projectsubsidies toegekend, waaronder de toekenning van de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025' van € 2 miljoen. De overige bedrijfskosten zijn nagenoeg gelijk aan 2021 en bedragen € 114.000. De bankkosten bedragen € 208.000 en zijn ook vergelijkbaar met 2021.

- **Beleggingsresultaat**

Het beleggingsresultaat bedraagt in 2022 € 16 miljoen negatief. Dit resultaat bestaat uit -/- € 15,3 miljoen ongerealiseerd, -/- € 954.106 gerealiseerd koersresultaat en € 146.184 dividend. Het hele jaar 2022 was er sprake van volatiele markten als gevolg van de Russische invasie in Oekraïne, de hoge inflatie en de, als gevolg daarvan, gestegen rente. De aandelenmarkten hadden het moeilijk en de koersen daalden over het jaar heen aanzienlijk. Ook de obligatiemarkten lieten negatieve koersontwikkelingen zien als gevolg van de hogere rentes.

De aandelenfondsen in de portefeuille hebben het wat minder goed gedaan dan de benchmark (0,8%). De obligatiefondsen presteerde daarentegen beter dan de benchmark (1%). De alternatieve beleggingen, die volledig uit vastgoed bestaan, worden niet vergeleken met een benchmark. Overall is het behaalde rendement 0,3% 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	-16,4	-15,7	-0,8
Obligaties	-13,4	-14,2	1,0
Alternatieve beleggingen	8,5	8,5	0,0
Totaal	-13,3	-13,5	0,3

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 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 (GON0)
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 31-12-2022	Strategisch	Min	Max	Weging 31-12-2021
Aandelen	32%	35%	25%	45%	34%
Obligaties	59%	60%	50%	70%	58%
Alternatieven	7%	5%	0%	10%	6%
Liquide Middelen	2%	0%	0%	60%	2%

Om de portefeuille in lijn te brengen met de gewenste positionering zijn in november en december 2022 de benodigde transacties uitgevoerd. Binnen aandelen is het gewicht van aandelen uit opkomende markten onderwogen (5%) ten opzichte van het strategische gewicht (6%) en is het gewicht van aandelen uit ontwikkelde markten overwogen (30%) ten opzichte van het strategische gewicht (29%). Binnen de vastrentende waarden portefeuille is een verdere overweging van ABS (+2%) ten koste van Euro bedrijfsobligaties (-2%). De middelenverdeling valt binnen de gestelde bandbreedte van het beleggingsstatuut. Eind 2021 heeft er een inschrijving voor LSBR plaatsgevonden van € 0,78 miljoen in het MM Dutch Mortgage Fund. Deze Nederlandse hypotheek zijn per 14 april 2022 volledig geleverd.

LSBR heeft AAM een standing instructie gegeven om in 2022 ieder kwartaal € 1 miljoen te onttrekken uit de portefeuille en conform de liquiditeitsplanning ultimo ieder kwartaal over te boeken naar LSBR ten behoeve van subsidiëring van onderzoeksprojecten. Daarnaast is er aan het eind van het vierde kwartaal € 0,5 miljoen extra onttrokken ten behoeve van de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025'.

- **Eigen vermogen**

Het eigen vermogen van de stichting is als gevolg van het negatieve resultaat met € 20,65 miljoen gedaald naar € 92,6 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 2021 € 102,8 miljoen. Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 10% in 2022 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2022 € 113,1 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 20,5 miljoen lager dan het stamvermogen, zodat sprake is van een tekort ten opzichte van het stamvermogen. Deze ontwikkeling is in de bestuursvergaderingen besproken. Vooralnog is besloten de ingezette lijn van € 3 miljoen aan toekenningen door te zetten voor 2023. De steunsubsidie aan Sanquin Research wordt eind 2023 geëindigd wat vanaf 2024 ruimte geeft in de begroting. Het bestuur heeft besloten vooralnog geen veranderingen

aan te brengen in het financieel beleid en de ontwikkelingen in het eigen vermogen versus het stamvermogen te blijven monitoren.

- **Toekomstige ontwikkelingen**

Naar verwachting zal in 2023 een 25^e tranche researchsubsidies worden toegekend. Voor de jaarronde 2023 heeft het bestuur een budget vastgesteld ten bate van nieuwe projectsubsidies van € 3 miljoen. Daarnaast bedraagt de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025' € 1 miljoen waardoor het budget voor wetenschappelijke projecten totaal op € 4 miljoen komt.

Samen met de bureaunkosten van de stichting van ongeveer € 120.000 bedragen de totale kosten van de LSBR volgens de begroting 2023 derhalve € 4,1 miljoen. De beleggingsinkomsten bedragen naar verwachting € 5 miljoen. In de begroting van 2023 is gerekend met een 4-jarig rendement van gemiddeld 5,04% over het belegd vermogen van de doelportefeuille voor LSBR conform de opgave van Aegon Asset Management. De begroting laat een positief resultaat laten zien van € 746.000. Vanzelfsprekend is het te behalen beleggingsresultaat onzeker.

Begroting LSBR 2023

(x € 1.000,-)	Begroot 2023
Inkomsten uit beleggingen	
Inkomsten uit beleggingen	5.080
	<u>5.080</u>
Bedrijfskosten	
Wetenschappelijke projecten	4.000
Administratiekosten	83
Accountantskosten	18
Overige diverse kosten	19
Totaal Bedrijfskosten	<u>4.120</u>
Rentelasten en bankkosten	
Bankkosten en rente	<u>214</u>
Resultaat	746

Overzicht onderzoeksprojecten LSBR

De LSBR heeft sinds haar oprichting 163 projectsubsidies toegekend. Hieronder zijn 19 fellowshipprojecten. Het aantal projecten dat per 31-12-2022 inhoudelijk is afgerond is 139. Van de overige projecten starten er 5 in 2023 (de 5 toekenningen uit 2022) en van 19 projecten is het onderzoek gaande. Hieronder een overzicht van de nog lopende onderzoeksprojecten en vervolgens de samenvattingen van de projecten waarvan in 2022 een eindrapport is verschenen.

Toegekend, nog lopend, financiering wetenschappelijk onderzoek

2017 Lopend wetenschappelijk onderzoek

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

2018 Lopend wetenschappelijk onderzoek

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

Budget: € 432.000; Looptijd: 4 jaar

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

Budget: € 432.000; Looptijd: 4 jaar

1842-2021 – Dr. K. van Gisbergen: How tumor glycosphingolipids shield surface receptors from the immune system.

Budget: € 242.150; Looptijd: 2,5 jaar

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

Budget: € 7,5 miljoen Looptijd: 5 jaar

2019 Lopend wetenschappelijk onderzoek

1901 – Dhr. Prof. dr. T. van der 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-antibodies.

Budget: € 434.615; Looptijd: 4 jaar

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; Looptijd: 3 jaar

1923 – Dr. M. van den Biggelaar/Dr. A.J. Hoogendijk: Role of platelet glucose metabolism in hemostasis and inflammation.

Budget: € 394.434; Looptijd: 4 jaar

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

Budget: € 560.000; Looptijd: 3 + 2 jaar

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

Budget: € 10 miljoen euro [€ 2 miljoen /per jaar], onder voorwaarden, jaarlijkse besluitvorming over nieuw te verlenen steun; Looptijd: 5 jaar. In 2022 is € 2 miljoen toegekend. Loopt af einde 2023.

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; Looptijd: 3 jaar

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

Budget: € 511.742*; Looptijd: 3 + 2 jaar

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

2019 – Dhr. Prof. dr. A. Griffioen/Dr. C. M1argadant: Effect of anti-HPA-1a antibodies on sprouting angiogenesis and bleeding in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia.

Budget: € 433.653; Looptijd: 4 jaar

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; Looptijd: 4 jaar

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

Budget: € 440.873; Looptijd: 4 jaar

2021 Lopend wetenschappelijk onderzoek

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; Looptijd: 3 jaar

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

Budget: € 418.390; Looptijd: 4 jaar

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; Looptijd: 3 jaar

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; Looptijd: 4 jaar

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

Budget: € 452.228; Looptijd: 3 jaar

Samenvattingen en resultaten van de eind 2022 afgeronde wetenschappelijke projecten.

Towards a more effective and efficient use of intravenous immunoglobulin in children with immune thrombocytopenia

LSBR 1546

Projectleider: Mw. Prof. dr. Masja de Haas (Sanquin Research and Leiden University Medical Center)

Promovendus: Dhr. David Schmidt (augustus 2016 - augustus 2020, promotiedatum 7 april 2022)

Promovendus: Mw. Anne-Tess Jolink (augustus 2021 - november 2022)

Bij kinderen kunnen huidbloedingen de eerste aanwijzing zijn dat er sprake is van een ziektebeeld dat immuun trombocytopenie (ITP) heet. Bij dit autoimmuun ziektebeeld valt het eigen immuunsysteem eiwitten aan die zich op bloedplaatjes bevinden. De bloedplaatjes raken hierdoor beschadigd met als gevolg een tekort aan bloedplaatjes in het bloed. Dit kan leiden tot een verhoogde bloedingsneiging met huidbloedingen, die variëren van kleine puntbloedinkjes tot spontaan aanwezige grote blauwe plekken, en slijmvliesbloedingen. De bloedingsneiging beïnvloedt de kwaliteit van leven van de kinderen. Soms treden ernstige bloedingen op en er is een risico op een hersenbloeding.

Op de kinderleeftijd is er voorafgaand aan de ziekte ITP regelmatig sprake van een infectieziekte of een vaccinatie, maar lang niet altijd. Er is geen diagnostische test voor ITP, en het is niet duidelijk of alle kinderen die de diagnose ITP krijgen hetzelfde onderliggende mechanisme van bloedplaatjesdestructie vertonen. Op de kinderleeftijd is ITP meestal een tijdelijk probleem dat het lichaam zelf oplost (voorbijgaande ITP). Echter, bij een deel van de kinderen is er sprake van langdurige of zelfs blijvende trombocytopenie en bloedingsneiging (persisterende en chronische ITP). Behandeling van ITP door immuun-modulerende geneesmiddelen zoals corticosteroïden of intraveneuze immuunglobulinen (IVIg) kan het herstel van trombocytopenie versnellen en zo bloedingsymptomen voorkomen. Deze behandeling werkt alleen bij een deel van de patiënten.

Doel van het onderzoeksproject was om beter te voorspellen of spontaan herstel dan wel een positief behandelingseffect na IVIg bij een kind met ITP te verwachten is. Hiervoor zijn moleculaire ziektemechanismen in kaart gebracht en gekoppeld aan klinische data en leeftijd van het kind. Naarmate de leeftijd van kinderen stijgt is er een hoger risico op persisterende/chronische ITP. Tegelijkertijd zijn de meeste kinderen met persisterende/chronische ITP van jonge leeftijd (onder 5 jaar), omdat ITP bij deze groep relatief meer voorkomt. Dit maakt het voor de behandelend arts lastig om op basis van leeftijd een uitspraak te doen over het te verwachten ziektebeloop.

Wij hebben daarom de diagnostische en prognostische waarde van bloedplaatjes antistoffen onderzocht. Als bloedplaatjes antistoffen aangetoond worden dan is dit zeer specifiek voor de

ziekte ITP en gecorreleerd met de voorbijgaande vorm. Met onze onderzoeksgegevens hebben wij een nieuwe klinische predictie score ontwikkeld; de Childhood ITP Recovery Score. Ook hebben wij aangetoond dat deze score nog verbeterd kan worden door de toevoeging van biomarkers. Dit type scores kan gebruikt worden in communicatie met het kind en de ouders over de verwachte prognose, behandelingsbeslissingen met intraveneus immuunglobuline, maar kan ook gebruikt worden voor het besluit tot vroegtijdig uitgebreide diagnostiek naar andere oorzaken van trombocytopenie en bloedingsneiging (zoals genetisch onderzoek). Samengevat hebben wij de eerste stappen gezet om te komen tot gepersonaliseerde zorg aan kinderen met de zeldzame ziekte ITP.

Border control at the vessel wall: The endothelium as customs official for leukocyte crossing

LSBR 1649

Projectleider: Dhr. Prof. dr. Jaap D. van Buul

Promovendus: Dhr. Bram van Steen (september 2017 - september 2021, promotiedatum 14 november 2022)

Een belangrijke ontwikkeling in dit project is het bloedvat op een chip. Het heeft geresulteerd in verschillende vruchtbare samenwerkingen, niet alleen nationaal, maar ook internationaal. Het werk is gepubliceerd in J Cell Science, met een extra redactioneel interview met de eerste auteur. Ook onze beeldvorming heeft de omslag gehaald. Met deze technologie hebben we een tot nu toe onontdekte migratiesignaleringsroute gevonden voor neutrofielen die deficiënt zijn voor het actine regulerende ArpC1B. Door het gebruik van nieuwe technologie worden dus nieuwe paden geïdentificeerd die mogelijk kunnen leiden tot nieuwe therapeutische interventies. Ook dit is reeds gepubliceerd.

Daarnaast hebben we het volledige ICAM-1-adhesoom geïdentificeerd: het ICAM-1-adhesoom bevat alle eiwitten die mogelijk bij clustering naar ICAM-1 kunnen worden gerekruteerd. Clustering vindt plaats onder inflammatoire omstandigheden die worden geïnduceerd door leukocyten die hechten aan het endotheel via beta2-integrines. We gebruikten anti-ICAM-1 antilichaam-gecoate beads om deze interactie na te bootsen en gebruikten massaspectrometrie om alle potentiële interactoren te identificeren. Vanuit alle hits hebben we ons geconcentreerd op twee kandidaten SNAP23 en CD44.

SNAP23 is betrokken bij de transcellulaire migratie van CD8 T-cellen door het endotheel heen. Dat betekent dat deze celen dus dwars door het endotheel gaan en niet de zgn cell-cell contacten gebruiken. De effector T-cellen worden geactiveerd doordat er lokaal een specifieke set chemokinen wordt gerecruteerd die de T-cel aanzet tot migratie, niet in horizontale beweging maar in verticale beweging, end it leidt dus tot migratie dwars door het endotheel heen, of te wel transcellulaire migratie. Dit werk is gepubliceerd in Cell Reports.

CD44, een glycoproteïne waarvan bekend is dat het een interactie aangaat met suikerstructuren zoals de glycocalyx op de vaatwand, bleek na clustering te worden gerekruteerd door ICAM-1. Het reduceren van de expressie van CD44 met behulp van knock down technieken resulteerde in een disfunctioneel ICAM-1-molecuul, dat niet meer in staat was om leukocyten-integrins efficiënt te binden en daardoor niet in staat was om de transendotheliale migratie van leukocyten te ondersteunen. Bovendien konden we aantonen dat de chemokine-presentatie door hyaluronan, een van de componenten van de glycocalyx, werd belemmerd in de afwezigheid van CD44. Deze studie werpt nieuw licht op de rol van CD44 en de glycocalyx bij transendotheliale migratie van leukocyten.

Ten slotte heeft dit werk geleid tot een her-evaluatie van hoe de endotheelcellen zijn verbonden. We ontdekten dat endotheelcellen elkaar gedeeltelijk overlappen in junctionele gebieden, dat wil zeggen het plasmamembraan strekt zich uit voorbij de VE-cadherin-grenzen. Dit fenotype werd in vivo bevestigd met behulp van zogenaamde confetti knock in endotheel-specifieke muismodellen, waardoor elke endotheelcel een andere kleur kreeg. Hierdoor konden we de endotheelmembraanoverlappingsen identificeren. We ontdekten deze overlappingsen in de lever, longen en huid. Verdere analyse toonde aan dat deze overlappingsen werden gekenmerkt door sterke PECAM-1/CD31-kleuring en niet zozeer door VE-cadherin. Bovendien waren deze overlappingsen transmigratie-hotspots voor neutrofielen: hoe groter de overlapping, hoe meer neutrofielen de voorkeur gaven aan dergelijke plaatsen om het endotheel te passeren. Met behulp van geavanceerde real-time microscopie, namelijk lattice light sheetmicroscopie in nauwe samenwerking met het Janelia Research Institute in Ashburn, VS, ontdekten we dat het endotheel transmigratiemembraan tunnels genereerde om leukocyten te laten passeren. Dit werk laat zien dat het huidige dogma van hoe leukocyten het endotheel passeren door tijdelijk twee aangrenzende endotheelcellen los te koppelen, mogelijk niet correct of in ieder geval niet volledig is en dient te worden aangepast. Dit zal leiden tot een nieuw concept en realisatie van hoe leukocyten erin slagen het endotheel te passeren en tegelijk de integriteit van de endotheelbarrière maximaal te houden. Dit werk wordt opgevolgd door een andere doctoraatsstudent in de groep.

Enhancing thrombin-mediated activation of factor XI: a novel therapeutic approach to control bleeding?

LSBR 1702

Projectleider: Dhr. Prof. dr. Joost C.M. Meijers (Plasma Proteins, Sanquin Research)

Promovendus: Ms. Awital Bar Barroeta, (april 2018 - april 2022, promotiedatum 24 maart 2023)

Analist: Dhr. J. Arnoud Marquart (mei 2018 - mei 2020)

Hemostase is een proces dat overmatige bloeding tegengaat bij beschadiging van een bloedvat. Dit proces heeft een gevoelige balans tussen overmatig stollen (trombose) en bloeden. Een van de systemen die de balans van hemostase controleert is de stollingscascade. Factor XI (FXI) is een van de eiwitten die betrokken is bij deze stollingscascade. Als FXI geactiveerd wordt door trombine is deze vooral betrokken bij het voorkomen van de degradatie van een stolsel. Toch blijkt FXI ook een prominente rol te spelen in trombose, wat gerelateerd lijkt aan activatie van FXI door factor XIIa (FXIIa). Actief FXI zal factor IX (FIX) activeren. Wij hebben in ons onderzoek onder andere gekeken naar het verband tussen de structuur van FXI en zijn functie. De structuur van inactief FXI is bekend en lijkt op een kopje dat op een bord rust. Uit ons onderzoek is gebleken dat bij de activatie van FXI, de bindingsplek voor FIX beschikbaar wordt gemaakt. Aan de hand van een eiwitmodel voorspellen we dat het "kopje" bij activatie een draai maakt van 180 graden ten opzichte van het "bord". We hebben ook een test opgezet dit de binding tussen FXI en trombine kan kwantificeren. In de test zijn beide eiwitten gekoppeld aan een fluorescent label. Als deze labels dicht bij elkaar komen wordt licht gegenereerd met een specifieke golflengte die gemeten kan worden. Op deze manier kan de binding tussen trombine en FXI gekwantificeerd worden. De test kan veranderingen in binding onderscheiden van algemene fluctuaties in het signaal en voldoet aan de gevoeligheidseisen om opgeschaald te worden tot een test op "high-throughput" schaal. Ten slotte hebben we zes nanobodies gegenereerd en

gekaracteriseerd die de functie van FXI inhiberen. Vijf van deze nanobodies binden op dezelfde bindingsplek als FIX op FXI, waarmee ze binding van FIX op FXI tegengaan en FXI zijn functie niet kan voltooien. Het zesde nanobody competeert met de interactie tussen FXI en HK, een eiwit dat de lokalisatie van FXI reguleert. Wanneer FXI niet correct gelokaliseerd wordt kan het niet optimaal geactiveerd worden. De bindingsplek van dit nanobody geeft nieuwe inzichten in de bindingsorientatie van HK op FXI. Deze nanobodies zouden een uitgangspunt kunnen zijn in de ontwikkeling van een nieuw medicijn tegen trombose.

Dissecting the role of Neogenin-1, a novel receptor required for hematopoietic stem cell proliferation and engraftment

LSBR 1703

Projectleider: Dhr. Prof. dr. Gerald de Haan, University Medical Center Groningen

Promovendus: Dhr. Arthur Flohr Svendsen (april 2018 - maart 2022, promotiedatum 6 juli 2022)

De aanmaak van bloedcellen raakt gedurende ons leven verstoord, hetgeen kan leiden tot een verminderd of juist een toegenomen aantal bloedcellen. Bloedarmoede, verminderde afweer en ziekten als leukemie zijn allemaal voorbeelden van dergelijke verstoringen. Een belangrijke oorzaak van deze verstoringen lijkt voort te komen uit een verminderd functioneren van bloedvormende stamcellen in het beenmerg. In ons onderzoek hebben wij ontdekt dat meerdere eiwitten, waaronder een nieuwe receptor genaamd Neogenin-1, verstoord tot expressie komt gedurende veroudering van bloedvormende stamcellen. In dit project hebben wij getracht de functie van dit nieuwe eiwit te ontrafelen. Wij ontdekten dat Neogenin-1 betrokken is bij de communicatie tussen stamcellen en hun directe omgeving en er voor zorgt dat stamcellen op specifieke locaties in het beenmerg gelokaliseerd zijn. Verstoorde expressie van Neogenin-1 leidt tot sterk verminderde functionaliteit van stamcellen. Onze verwachting is dat modulatie van stamcellen door middel van blootstelling aan de liganden van Neogenin-1 gebruikt kan worden om stamcellen te vermeerderen.

Platelet subsets and priming: functional determinants of haemostasis and vascular protection

LSBR 1711

Projectleider: Dhr. Prof. dr. Johan W.M. Heemskerk / Mw. Dr. Paola J.E. van der Meijden

Promovendus: Mw. Alicia Veninga (mei 2018 - november 2022)

Analist: Mw. Stella Thomassen (januari 2019 - januari 2021 (0,4 fte))

Analist: Mw. Simone Wielders (januari 2021 - november 2022 (0,4 fte))

Bloedplaatjes zijn essentiële spelers in trombose en hemostase. Niet alle plaatjes zijn echter exacte kopieën van elkaar en verschillende plaatjes van een persoon kunnen verschillend reageren op dezelfde remmers of activatoren. Dit resulteert in de vorming van verschillende populaties geactiveerde plaatjes. De algemene doelstellingen van dit project waren om de verschillende plaatjespopulaties verder te karakteriseren met behulp van multicolour flow cytometrie en om nieuwe inzichten te verschaffen in de mechanismen hoe intrinsieke en extrinsieke factoren de heterogeniteit en het functioneren van plaatjes beïnvloeden. De uitbreiding van voorlopercellen in het beenmerg als gevolg van somatische mutaties zal leiden tot een extra vorm van plaatjesheterogeniteit. Dit proces wordt klonale hematopoëse van onbepaald potentieel (CHIP) genoemd. Op basis van bestaande literatuur identificeerden

we mutaties in zeven CHIP-gerelateerde genen die verband houden met een verhoogd aantal plaatjes en een verhoogd risico op trombose, waarvan slechts drie mutaties verband houden met een hyperreactief plaatjesfenotype. Ook identificeerden we negen CHIP-gerelateerde genen die geassocieerd zijn met een verlaagd aantal plaatjes en een verhoogd bloedingsrisico. We introduceerden een multicolour flow cytometrie-tool met geautomatiseerde clusteranalyse om verbeterde identificatie en karakterisering van plaatjespopulaties na priming en activering mogelijk te maken. Toevoeging van de primers veranderde de verdeling van de meeste populaties niet, maar beïnvloedde de fracties van rustende en volledig geactiveerde plaatjes. Ongeacht de stimulussterkte of de aanwezigheid van priming-substanties, werd een gemeenschappelijk fenotype waargenomen in een subset van de plaatjes, wat duidt op een voorgespecificeerde activeringsrespons die verschilt tussen subsets van plaatjes. We hebben de reactiviteit van bloedplaatjes beoordeeld in plaatjesfracties, die op grootte gescheiden zijn, van gezonde personen. Met behulp van onze tool konden we hoge glycoproteïne VI (GPVI) -expressie koppelen aan de zeer reactieve, juveniele plaatjespopulatie, die was verrijkt in de grote plaatjesfractie. Deze bevinding werd bevestigd door het gebruik van verouderde plaatjesconcentraten en plaatjes van patiënten met immuuntrombocytopenie. Vervolgens hebben we een diepgaand onderzoek gedaan naar de aggregatie-remmende eigenschappen van een klasse van geneesmiddelen tegen kanker, tyrosinekinaseremmers (TKI's) genoemd. Zoals verwacht vonden we de sterkste plaatjesremmende effecten voor die TKI's met hoge affiniteiten voor moleculaire doelwitten die aanwezig zijn in plaatjes. Interessant is dat in vitro behandeling van plaatjes met TKI's de grootte van de volledig geactiveerde plaatjespopulatie bij stimulatie verminderde, maar de distributieprofielen van de gedeeltelijk geactiveerde populaties niet veranderde. De omgeving van circulerende plaatjes kan bij bepaalde ziektes veranderd zijn, wat de plaatjesfunctie en populaties kan beïnvloeden. We hebben een pilotstudie uitgevoerd om dit te onderzoeken in een klein cohort van patiënten met cerebrale small vessel disease (problemen in de kleine bloedvaten in de hersenen), die een verhoogd risico lopen op een herseninfarct of -bloeding. Ondanks het gebruik van plaatjesaggregatieremmers bij de onderzochte patiënten, bleek de trombusvorming vergelijkbaar te zijn bij de patiënten en gezonde controles. Dit suggereerde een hoge reactiviteit van bloedplaatjes tijdens behandeling, mogelijk als gevolg van positieve priming. Clusteranalyse van de data duidde op een grotere aanwezigheid van de geactiveerde plaatjespopulatie met verlies van receptoren, in vergelijking met gezonde controles. We vonden ook aanwijzingen voor een ontstekingsreactie bij de patiënten. Vaatbeschadiging of atherosclerotische plaque-erosie kan resulteren in blootstelling van gladde spiercellen in de vaatwand (VSMC) en contact met plaatjes. We onderzochten hoe VSMC- fenotypes plaatjes beïnvloedden onder stroomcondities. Door de vorming van trombus en fibrine in volbloed te beoordelen, onthulden we dat er meer trombi en fibrine werden gevormd op de synthetische VSMC, in vergelijking met de contractiele VSMC, en identificeerden we verschillende interactiemechanismen tussen plaatjes en VSMC. Aan de andere kant zorgt blootstelling van bloedplaatjes aan endotheelcellen voor een acuut en langdurig aanhoudend remmend effect op functionele responsen. Deze veranderingen worden weerspiegeld door gedefinieerde fosforylatieveranderingen in plaatjeseiwitten. Door de tools te optimaliseren om plaatjesheterogeniteit te onderscheiden en te onderzoeken en door onze kennis uit te breiden, heeft dit project bewijs geleverd voor het bestaan van aggregerende en secreterende plaatjes en plaatjes met geknipte receptoren. We voorzien dat meer kennis van deze fenotypes nieuwe biomarker- of diagnostische informatie zal opleveren, en waarschijnlijk ook kan helpen bij het optimaliseren van de effectiviteit van behandeling met plaatjesaggregatieremmers.

"Heme oxygenase-1 keeps graft versus host disease away": the role of heme oxygenase-1 in the development of graft versus host disease

LSBR 1719

Projectleider: Mw. Dr. Carlijn Voermans / Dhr. Prof. dr. Sacha S. Zeerleder

Promovendus: Mw. Myrddin Verheij (november 2018 – november 2022)

Senior Analist: Mw. Ingrid Bulder (januari 2020 – november 2022)

Allogene stamceltransplantatie wordt op grote schaal toegepast om hematologische maligniteiten te genezen. De beperking van een dergelijke transplantatie is echter het ontstaan van een omgekeerde afstotingsreactie, de zogenaamde graft-versus-host ziekte (GvHZ), die leidt tot een hoge morbiditeit en mortaliteit. De aanwezige systemische ontstekingsreactie bij patiënten na allogene stamceltransplantatie lijkt het risico op de activatie van de donor afweercellen en dus het risico op GvHZ te verhogen. Het heme-oxygenase systeem (HOS) is een enzymstelsel in lichaamscellen dat belangrijk is om ontstekingsmediatoren af te breken. Binnen dit project is de rol van het HOS in de ontwikkeling van GvHZ onderzocht. Wij hebben dit onderzocht in een diermodel en op samples van patiënten die een stamceltransplantatie hebben ontvangen (n = 66) (en die wél of géén GvHZ ontwikkelden na hun transplantatie. Van de patiënten hadden we plasmasamples beschikbaar van vlak voor transplantatie (baseline) en van 1 maand en 3 maanden na transplantatie. In deze samples en in een aantal samples van gezonde mensen hebben we verschillende eiwitten gemeten die betrokken zijn bij het HOS, namelijk heme oxygenase-1 (HO-1), haptoglobine en hemopexine. Uit deze metingen kwam naar voren dat patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan 1 maand na hun transplantatie een significant grotere hoeveelheid van het eiwit HO-1 in hun bloed hebben dan gezonde mensen. Verder zagen we dat patiënten die binnen 100 dagen na transplantatie GvHZ ontwikkelen significant meer HO-1 in hun bloed hebben dan patiënten die pas later na hun transplantatie GvHZ ontwikkelen en dan gezonde mensen. We hebben bij onze metingen op geen van de tijdstippen verschillen gevonden in de eiwitniveaus van haptoglobine of hemopexine.

Tot slot hebben we in een muismodel voor GvHZ gekeken naar het effect van behandeling met cobalt protoporphyrine IX chloride (CoPP), een middel dat de expressie van HO-1, één van de belangrijkste eiwitten van het HOS, sterk verhoogt. Hierbij vonden we dat muizen die we behandelden met CoPP langer overleefden dan, minder gewicht verloren en een lagere ziektescore hielden dan muizen die we niet behandelden voor GvHZ.

Onze resultaten van dit project bieden nieuwe inzichten in de ontwikkeling van GvHZ en kunnen leiden tot therapeutische methodes voor vermindering van de ernst van GvHD.

The Ig-glycan code: a third level of regulation controlling effector function of immunoglobulins in health and disease

LSBR 1721

Projectleider: Dhr. Dr. Gestur Vidarsson

Promovendus: Dhr. Mads Larsen (december 2018 – december 2022)

Analist: Dhr. Arthur Bentlage (juli 2019 – februari 2020)

In dit project zochten we naar de reden waarom het menselijk immuunsysteem reageert met een unieke antilichaamsignatuur op vreemde bloedcellen met een versterkt inflammatoir karakter. De eigenschappen die in deze immuunresponsen worden veranderd, zijn

suikerstructuren die worden aangetroffen in IgG-antilichamen, met name de overmaking van fucose. Normale immuunresponsen bevatten uitsluitend IgG met deze fucose. Zonder fucose wordt de binding van IgG aan receptoren op immuuncellen tot 40 keer verhoogd, en er worden nog grotere veranderingen waargenomen in de functie van de immuuncellen wanneer ze door deze antilichamen worden geactiveerd. Niet-fucosylated IgG-antilichamen kunnen worden gevormd na bloedtransfusie, transplantatie en tijdens de zwangerschap, maar in dit project hebben we ook vastgesteld dat de aard van deze reacties vergelijkbaar is met die van reacties op omhulde virussen (o.a. SARS-CoV-2 en HIV). Bovendien hebben we vastgesteld dat het rode bloedcelstadium van de malariaparasiet ook deze afucosylated IgG-reacties zeer efficiënt veroorzaakt. Hoewel deze antilichamen in principe beschermend zijn bij infectieziekten (zoals bij malaria en HIV), kunnen deze ook de immuunresponsen verergeren en pathologieën veroorzaken. Dat lijkt het geval te zijn in SARS-CoV-2, omdat de meerderheid van de gehospitaliseerde personen meer van deze pro-inflammatoire niet-fucosylated antilichamen lijkt te genereren, maar slechts tijdelijk omdat deze antilichamen uiteindelijk fucose aannemen die de reacties binnen enkele weken dooft. We hebben ook vastgesteld dat vaccinatie met recombinante eiwitten over het algemeen volledig gefucosyleerde antilichamen induceert, inclusief experimentele vaccins tegen de malariaparasiet, wat kan verklaren waarom deze geen bescherming induceren. In toekomstig werk hopen we de exacte moleculaire routes te identificeren die in het immuunsysteem worden geactiveerd die leiden tot niet-fucosylated IgG-responsen. Deze informatie kan worden gebruikt voor diagnostische en behandelingsdoeleinden, om deze reacties te voorkomen (transfusie / zwangerschap / transplantatie) of te induceren (kanker / vaccinatie tegen moeilijke doelen).

Disease in a dish: Modelling Von Willebrand disease with patient-specific induced pluripotent stem cells

LSBR 1852

Projectleider: Dhr. Prof. dr. H.C. Jeroen Eikenboom

Postdoc: Mw. Dr. C.M. (Suzan) de Boer (april 2019 - maart 2022)

Analist: Dhr. Ing. Richard J. Dirven (april 2019 - maart 2022, 20%)

In dit project wilden we het mechanisme achter de ziekte van von Willebrand (VWD) beter bestuderen. VWD is de meest voorkomende bloedingsziekte en komt in ongeveer 1:10.000 mensen voor. Bij deze bloedingsziekte zijn er defecten in de niveaus van functioneel von Willebrand Factor (VWF). Dit is een groot eiwit dat wordt gemaakt door endotheelcellen. Het endotheel bedekt de binnenkant van alle bloedvaten in het lichaam. Het merendeel van het VWF wordt door deze cellen gemaakt, maar een klein deel (~20%) wordt door de bloedplaatjes die in het bloed circuleren opgeslagen.

VWF wordt gevouwen en als opgerolde buisjes opgeslagen in Weibel Palade bodies (WPBs), hetgeen opslagruimten in endotheelcellen zijn. Als er sprake is van verwonding of letsel, wordt VWF uitgescheiden door de cellen waarna het in de bloedstroom ontrolt tot lange draden. Bloedplaatjes kunnen dan aan deze lange VWF-strengen binden, om zo een bloedprop te vormen waarna het bloeden stopt. Als er sprake is van VWD, is er niet genoeg werkend VWF, en daardoor zal het bloeden niet of nauwelijks stoppen wat tot levensbedreigende situaties kan leiden.

Naast een aantal diermodellen, zijn er op dit moment weinig goede celmodellen om VWD en andere bloedings- en vaatziekten goed te kunnen bestuderen. Hierdoor blijven de exacte oorzaken en effecten van lage VWF-niveaus onbekend en daarom zijn er nieuwe modellen

nodig. Tegenwoordig kunnen we menselijke cellen terug programmeren naar het niveau van een stamcel, die in principe weer naar elke cel type ontwikkeld kan worden. Wij hebben deze aanpak met witte bloedcellen gedaan van gezonde donoren en VWD-patiënten, en hieruit stamcellen gemaakt. Deze stamcellen hebben we daaropvolgend tot endotheelcellen laten ontwikkelen en hiermee een ziektemodel in een kweekschaal voor VWD gecreëerd. Na verschillende rondes van differentiatie, hebben we de geïnduceerde endotheelcellen gekarakteriseerd en bevestigd dat ze inderdaad endotheel zijn als we kijken naar hun vorm, cel markers en genetica/expressie. Daarentegen is het in de literatuur bekend dat deze geïnduceerde endotheelcellen problemen hebben met hun mate van uitrijping (maturiteit) en dit is te zien in de lage VWF-productie. Daarom hebben we ons eerst gefocust op het maturiteitsproces van deze cellen. We hebben verschillende protocollen, groeifactoren en andere supplementen geprobeerd om de maturiteit te bevorderen, echter helaas zonder veel succes. Desalniettemin, zagen we als we de cellen voor langer dan 30 dagen in kweek hadden, dat er enkele cellen waren die een hogere VWF-productie hadden. Doordat deze cellen maar een beperkte levensduur hebben in het laboratorium, zagen de meeste cellen er na zo een lange tijd niet meer heel gezond uit.

Conclusie; we zijn in staat om endotheelcellen van gezonde donoren en VWD-patiënten te genereren vanuit stamcellen verkregen vanuit witte bloedcellen. Maar, doordat deze cellen een maturiteitsachterstand hebben, wat leidt tot lage VWF-productie, hebben we geen volledige karakterisering kunnen doen en waren we niet in staat om deze cellen toe te passen om nieuwe behandelmethodes voor VWD te bestuderen. Erg belangrijk is, dat dit maturiteitsprobleem ook van grote invloed kan zijn in andere studies naar bloedings- en/of vasculaire ziekten. Daarom is er meer onderzoek nodig om meer begrip en kennis te vergaren over VWD om tot betere therapieën te komen.

Regulatory T cells carry an iron harness to protect their identity

LSBR 1818

Projectleider: Dhr. Dr. Derk Amsen

Postdoc: Mw. Dr. Stamatia Rontogianni (mei 2019 - september 2022)

Analist: Mw. Manon Slot (0,9 fte, juli 2019 - juli 2021)

Regulatoire T cellen (Tregs) zijn belangrijk voor het onderdrukken van ongewenste immuunreacties en worden ingezet als transfuseerbaar cellulair product voor de behandeling van ontstekingsziekten en afstotingsreacties. We hebben een onverwachte rol ontdekt voor ijzer metabolisme in deze cellen. IJzer is een onmisbaar element voor alle cellen. Het wordt ingebouwd in een aantal eiwitten in de cel, waaronder eiwitten die specifiek in mitochondriën actief zijn, en is nodig voor de enzymatische activiteit van deze eiwitten. In oplosbare vorm is vrij ijzer evenwel erg schadelijk, doordat het de productie van vrije zuurstofradicalen kan katalyseren. Cellen kunnen ijzer in een niet-schadelijke vorm opslaan in zogenaamde Ferritine (FTH) kooien, waaruit het kan worden vrijgemaakt als het nodig is. We hebben gevonden dat Tregs veel van dit FTH hebben in vergelijking met andere typen T cellen, hetgeen suggereert dat ijzer-metabolisme een speciale rol heeft in Tregs. In dit project hebben we die rol onderzocht. We hebben de verrassende ontdekking gedaan dat het elimineren van FTH uit Tregs resulteert in een sterke verandering in gen-expressie programma's, waardoor Tregs gaan lijken op de conventionele T cellen, die ze normaliter onderdrukken. Dergelijke Tregs functioneren ook niet meer goed, waardoor sterkere immuun responsen kunnen worden gemaakt. Zulke sterkere immuun responsen verergeren de auto-immuunziekte in een model

voor multiple sclerose en kunnen dodelijk zijn voor muizen die zijn geïnfecteerd met een malaria-parasiet. Een sterke verlaging van de ijzer concentratie in plasma is een van de eerste reacties van het lichaam op infecties. Onze resultaten lijken erop te duiden dat Tregs over een ijzer-reserve beschikken die ze in staat stelt om onder deze condities te sterke immuunreacties te onderdrukken. We hebben inderdaad gevonden dat Tregs beter dan andere T cellen in staat zijn om te groeien in medium waarin de ijzerconcentratie laag is.

FTH reguleert het karakteristieke gen-expressie programma in Tregs waarschijnlijk door ijzer beschikbaar te maken voor mitochondriale enzymen, die nodig zijn voor het maken van bepaalde metabolieten (metabole afbraakproducten). We hebben gevonden dat Tregs waarin FTH ontbreekt minder alpha-keto-glutaraat produceren, een metaboliet die nodig is voor de werking van bepaalde enzymen die het DNA modificeren. Deze zogenaamde Tet enzymen (die zelf ook afhankelijk zijn van ijzer voor hun functie) verwijderen bepaalde chemische groepen van het DNA en dit is nodig voor goede expressie van specifieke genen, waaronder het gen dat codeert voor FoxP3, het eiwit dat de specifieke genexpressie van Tregs aanstuurt. De metabole programma's in cellen zijn tevens van invloed op de signaaloverdracht-processen die de expressie van FoxP3 reguleren. Om dit te bestuderen hebben we gebruik gemaakt van een techniek waarmee tegelijkertijd duizenden stappen in de signaaloverdracht kunnen meten. Met behulp van deze techniek hebben we gevonden dat een aantal van zulke stappen kenmerkend anders verlopen in Tregs dan in andere typen T cellen. Hoe deze stappen het specifieke gen-expressieprogramma in Tregs aansturen moet nog worden onderzocht.

Het is belangrijk om te bestuderen hoe het specifieke gen-expressieprogramma van Tregs stabiel in stand gehouden wordt: het verlies van dit programma resulteert in verstoorde werking van deze cellen en kan er zelfs toe leiden dat Tregs het ontwikkelen van immunogemedieerde pathologie versterken in plaats van deze te onderdrukken, zoals onze resultaten hebben laten zien. Door de betrokken moleculaire mechanismes te begrijpen hopen we factoren te identificeren waarmee de destabilisatie van het genexpressieprogramma in Tregs kan worden voorkomen, zodat uiteindelijk veiligere en krachtigere Tregs kunnen worden gemaakt voor therapeutisch gebruik in patiënten.

Amsterdam, 6 juli 2023

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

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

Mw. prof. dr. C.J. Fijnvandraat (secretaris)

Mw. drs. A.L. Haverhals

Dhr. prof. dr. K. Mertens

2 Balans per 31 december 2022

Na resultaatbepaling

		<u>31 december 2022</u>	<u>31 december 2021</u>
	(x € 1.000,-) Ref.		
ACTIEF			
Vaste activa			
Financiële vaste activa			
Effecten	1	<u>102.544</u>	<u>123.262</u>
		102.544	123.262
Vlottende activa			
Overlopende activa	2	<u>44</u>	<u>475</u>
		44	475
Liquide middelen	3	1.966	1.884
		<u>104.554</u>	<u>125.621</u>
TOTAAL ACTIVA		<u>104.554</u>	<u>125.621</u>
PASSIEF			
Eigen Vermogen			
Oprichtingskapitaal	4	1	1
Algemene reserve		<u>92.618</u>	<u>113.271</u>
		92.619	113.272
Langlopende schulden			
Projectfinanciering	5	<u>9.929</u>	<u>10.792</u>
		9.929	10.792
Kortlopende schulden			
Crediteuren	6	1.860	797
Overlopende passiva	7	<u>146</u>	<u>760</u>
		2.006	1.557
		<u>104.554</u>	<u>125.621</u>
TOTAAL PASSIVA		<u>104.554</u>	<u>125.621</u>

3 Staat van baten en lasten 2022

		<u>2022</u>	<u>Begroting 2022</u>	<u>2021</u>
	(x € 1.000,-) Ref.			
Inkomsten uit beleggingen	8	-16.079	3.461	11.502
Overige opbrengsten	9	<u>48</u>	<u>-</u>	<u>388</u>
Totaal opbrengsten		-16.031	3.461	11.890
Financiering van Wetenschappelijke		4.300	4.300	4.590
Overige bedrijfskosten	10	<u>114</u>	<u>117</u>	<u>116</u>
Som der bedrijfslasten		<u>-4.414</u>	<u>-4.417</u>	<u>-4.706</u>
Bedrijfsresultaat		-20.445	-956	7.184
Bankkosten	11	-208	-204	-210
Resultaat uit gewone bedrijfsuitoefening		<u><u>-20.653</u></u>	<u><u>-1.160</u></u>	<u><u>6.974</u></u>
Resultaatbestemming Toevoeging/onttrekking algemene reserve		-20.653	-1.160	6.974

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.

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.

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.

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. De waarderingsgrondslag staat in onderstaande alinea beschreven bij de *financiële vaste activa*.

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 banktegoeden met een looptijd korter dan twaalf maanden. 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.

Resultaatbepalingsgrondslagen

Algemeen

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

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

Inkomsten uit beleggingen

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

Overige Opbrengsten

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

Kosten

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

5 Toelichting op de balans

1. Effecten

	Aandelen	Obligaties	Alternatieve beleggingen	Totaal
(x € 1.000,-)				
Balanswaarde 31 december 2021	43.387	72.857	7.018	123.262
Aankopen 2022	740	3.109	-	3.849
Ongerealiseerd koersresultaat	-6.369	-9.328	430	-15.267
Verkopen 2022	4.551	4.749	-	9.300
Balanswaarde 31 december 2022	33.207	61.889	7.448	102.544

De actuele waarde van de effecten bedraagt € 102,5 miljoen en is € 2,5 miljoen lager dan de verkrijgingsprijs van € 105 miljoen.

2. Overlopende activa

	31-12-22	31-12-21
(x € 1.000,-)		
Nog te ontvangen interest	0	-
Te vorderen dividendbelasting	44	24
Overige vorderingen	-	451
	<u>44</u>	<u>475</u>

Alle vorderingen hebben een resterende looptijd korter dan een jaar.

3. Liquide middelen

	31-12-22	31-12-21
(x € 1.000,-)		
ABN AMRO Bank	1.953	1.269
Citibank	13	615
	<u>1.966</u>	<u>1.884</u>

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

4. Eigen Vermogen

	<u>Kapitaal</u>	<u>Algemene reserve</u>	<u>Resultaat boekjaar</u>	<u>Totaal</u>
(x € 1.000,-)				
Stand per 1 januari 2022	1	113.271	-	113.272
Mutaties				
Resultaat lopend boekjaar	-	-	-20.653	-20.653
Winstbestemming	-	-20.653	20.653	-
Overige mutaties reserves			-	-
Stand per 31 december 2022	<u>1</u>	<u>92.618</u>	<u>-</u>	<u>92.619</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 negatieve resultaat van 2022 van € 20,6 miljoen toe te voegen aan de algemene reserve. De algemene reserve is vrij te besteden.

Stamvermogen

Rekening houdend met een inflatiecorrectie van 10% in 2022 bedraagt het stamvermogen per 31 december 2022 € 113,1 miljoen. Het eigen vermogen van de stichting is daarmee € 20,5 miljoen lager dan het stamvermogen, zodat sprake is van een tekort ten opzichte van het stamvermogen. Het tekort wordt veroorzaakt door het negatieve beleggingsresultaat in combinatie met de hoge inflatie. Deze ontwikkeling is in de bestuursvergaderingen besproken. Het bestuur heeft besloten vooralsnog geen veranderingen aan te brengen in het financieel beleid en de ontwikkelingen in het eigen vermogen versus het stamvermogen te blijven monitoren.

5. Projectfinanciering Lang

	<u>2022</u>	<u>2021</u>
(x € 1.000,-)		
Stand 1 januari	10.792	12.137
Toekenning boekjaar	4.300	4.590
Uitgaven	-5.127	-5.547
Niet bestede budgetten	<u>-36</u>	<u>-388</u>
Stand 31 december	<u>9.929</u>	<u>10.792</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 2022 zijn de volgende subsidies toegekend:

2202 – Dr. M. Wolkers: How translation regulation defines T-cell function in health and disease.

Budget: € 489.400; Looptijd: 3 jaar

2208 – Dr. R. van Boxtel/Dr. I van der Werf: Characterizing early life hematopoiesis: Why does bone marrow sometimes fail?

Budget: € 444.000; Looptijd: 3 jaar

2215 – Dr. A.E. Marneth (fellowship): The role of C-mannosylation in MPL function and megakaryopoiesis.

Budget: € 574.000; Looptijd: 3 + 2 jaar

2217 – Dr. B. Weijts (fellowship): Characterization of an endothelial derived intravascular macrophage population.

Budget: € 406.100; Looptijd: 3 + 1 jaar

2220 – Dr. M. van den Biggelaar/Dr. S. Fustolo-Gunnink: Translational epidemiology to optimize neonatal platelet transfusions.

Budget: € 386.500; Looptijd: 3 jaar

Daarnaast is er in 2022 € 2 miljoen toegekend ten behoeve van de steunsubsidie 'Sanquin Research towards 2025' waardoor de totale subsidie op € 4,3 miljoen komt conform de begroting voor 2022.

6. Crediteuren

De post crediteuren betreft grotendeels facturen van projecten met factuurdatums in december 2022. Deze facturen zijn in het eerste kwartaal van 2023 betaald.

7. Overlopende passiva

	<u>31-12-22</u>	<u>31-12-21</u>
	(x € 1.000,-)	
Accountantskosten	18	17
Administratie- en beheerskosten	50	5
Overige schulden en overlopende passiva	<u>78</u>	<u>738</u>
	<u>146</u>	<u>760</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 € 29.767 exclusief BTW per jaar (2022) voor o.a. administratieve dienstverlening. Dit bedrag wordt jaarlijks geïndexeerd met 2%.

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 2022 is een vierde tranche toegekend voor 2023 met een omvang van € 1 miljoen. In 2024 wordt er geen subsidie meer verleend.

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>2022</u>	<u>2021</u>
	(x € 1.000,-)	
Dividend aandelen	146	182
Interest banken	-4	-10
Gerealiseerd koersresultaat obligaties *)	-421	-2
Gerealiseerd koersresultaat aandelen *)	-533	2.232
Gerealiseerd koersresultaat alternatieve beleggingen	-	-
Ongerealiseerd koersresultaat obligaties	-9.328	90
Ongerealiseerd koersresultaat aandelen	-6.369	8.496
Ongerealiseerd koersresultaat alternatieve belegging	430	514
	<u>-16.079</u>	<u>11.502</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 € 19,5 miljoen lager dan begroot. De begroting is gebaseerd op een gemiddeld rendement van 2,89% over een looptijd van 3 jaar. Het hele jaar 2022 was er sprake van volatiele markten als gevolg van de Russische invasie in Oekraïne, de hoge inflatie en de, als gevolg daarvan, gestegen rente. Als gevolg hiervan zijn de koersresultaten van de aandelen en obligaties fors negatief. 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 van € 35.761. Daarnaast is er in 2022 een nalatenschap ontvangen van € 11.785.

10. Overige bedrijfskosten

	<u>2022</u>	<u>2021</u>
	(x € 1.000,-)	
Administratiekosten	82	81
Accountantskosten	18	17
Overige bedrijfskosten	14	18
	<u>114</u>	<u>116</u>

11. Bankkosten

	<u>2022</u>	<u>2021</u>
	(x € 1.000,-)	
Bankkosten	<u>208</u>	<u>210</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, 6 juli 2023

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'*.

CONTROLEVERKLARING VAN DE ONAFHANKELIJKE ACCOUNTANT

Aan: het bestuur van Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusiere-search

Verklaring over de in het jaarverslag opgenomen jaarrekening 2022

Ons oordeel

Wij hebben de jaarrekening 2022 van Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusiere-search 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 Bloedtransfusiere-search per 31 december 2022 en van het resultaat over 2022 in overeenstemming met Titel 9 Boek 2 BW.

De jaarrekening bestaat uit:

1. de balans per 31 december 2022;
2. de staat van baten en lasten over 2022; 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 Bloedtransfusiere-search 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.

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.

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, 18 juli 2023

Hoogachtend,

Londen & Van Holland
Registeraccountants en Belastingadviseurs

was getekend N. van Gulden MSc RA