



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Discharging dopamine

Boosting endogenous tyrosine hydroxylase activity as a treatment for Parkinson's disease

Stoop, J.

Publication date

2023

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Stoop, J. (2023). *Discharging dopamine: Boosting endogenous tyrosine hydroxylase activity as a treatment for Parkinson's disease*. [Thesis, externally prepared, Universiteit van Amsterdam].

General rights

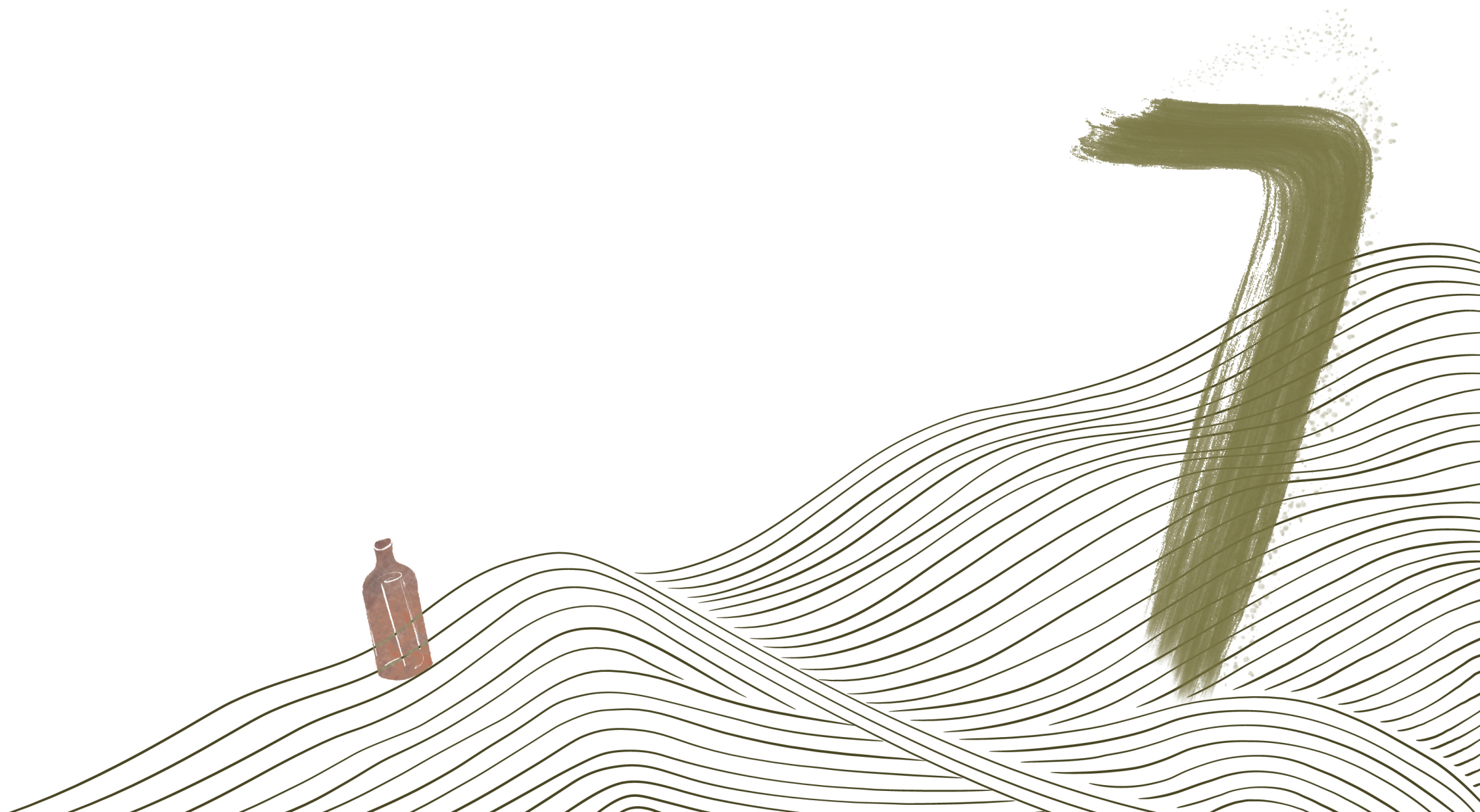
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

CHAPTER 7

Appendix



Nederlandse samenvatting

Een nieuwe behandeling voor de ziekte van Parkinson: het stimuleren van de endogene enzymactiviteit van tyrosine hydroxylase om de productie van dopamine te verhogen

De neurotransmitter dopamine speelt in de mens een belangrijke rol bij gedrag, geheugen en motoriek. Afwijkingen in het dopamine systeem kunnen leiden tot ziektes, zoals de ziekte van Parkinson. De ziekte van Parkinson is de op een na meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte en snelst groeiende hersenziekte ter wereld. De motorische symptomen worden veroorzaakt door een progressieve degeneratie van dopamine-neuronen in de Substantia Nigra pars compacta (SNpc) gelegen in de middenhersenen. De SNpc projecteert naar het corpus striatum in de voorhersenen, een hersenen centrum dat verantwoordelijk is voor motorische controle. Dit gebied is belangrijk voor zowel het versterken, het afremmen en het bijsturen van motorische activiteit. De functionele connectiviteit tussen beide structuren wordt de nigrostriatale route genoemd en is afhankelijk van de signalering van de catecholamine dopamine. Te weinig dopamine signalering in een patiënt leidt daarom tot motorische klachten zoals traagheid, stijfheid en beven. Er is tot op heden geen behandeling waarmee de ziekte van Parkinson kan worden genezen. Er bestaan echter wel behandelingen waaronder dopamine agonisten, die de werking van dopamine nabootsen en Levodopa (L-DOPA), de gouden standaard bij behandeling van de ziekte van Parkinson. L-DOPA is een voorloper in de synthese van dopamine en zorgt dat dopamine weer wordt aangevuld. L-DOPA medicatie is effectief gedurende de eerste jaren van de ziekte, maar de effectiviteit van de therapie wordt minder naarmate de ziekte vordert (wearing-off effect). Ook heeft L-DOPA vervelende bijwerkingen doordat het ook aangrijpt op andere neuronnen in de hersenen, buiten het aangedane gebied. De bekendste bijwerking is Levodopa-induced-dyskinesia (LID), waarbij de patiënt last krijgt van onwillekeurige bewegingen. Een specifiekere aanpak, waarbij alleen de aangetaste neuronnen worden behandeld is dus wenselijk. Daarom hebben we in dit proefschrift een voorstel voor een alternatieve aanpak beschreven voor de ziekte van Parkinson.

Onze aanpak spitst zich toe op Tyrosine hydroxylase (TH), het limiterende enzym in de synthese van dopamine in dopamine neuronnen. Een toenemende endogene activiteit van TH zou de verlaagde niveaus van dopamine kunnen aanvullen. Met deze gedachte onderzochten we in dit proefschrift de regulatie van fosforylering van TH om de enzymactiviteit specifiek in dopamine neuronnen te kunnen verhogen. Het is bekend dat fosforylering van specifieke serine posities op TH de activiteit van het enzym verhoogt waarvan serine op positie 40 (Ser40) de belangrijkste fosforyleringsplaats is die dit verwezenlijkt. Daarom streven we naar verhoogde niveaus van Ser40-fosforylering met als gevolg een verhoogde activiteit van TH en meer dopamine productie. Dit zal de dopamine-signalering in de nigrostriatale route verbeteren en kunnen de symptomen van de ziekte van Parkinson worden verminderd en bijwerkingen worden gereduceerd.

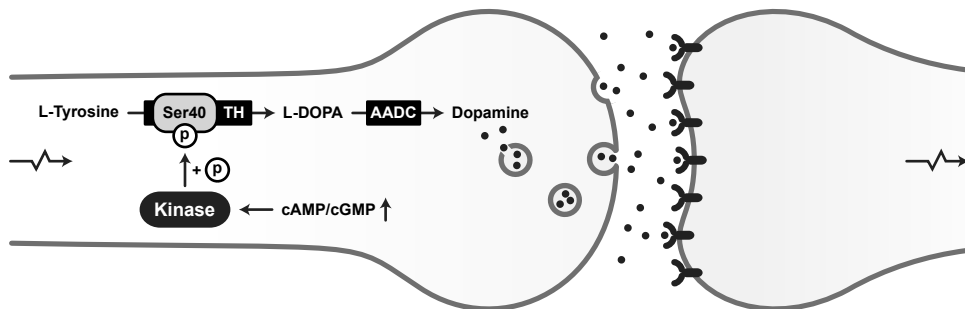
Nadat we in **hoofdstuk 1** de verschillende therapieën die al beschikbaar zijn hebben besproken, beginnen we met de experimentele hoofdstukken die de onderbouwing vormen van onze alternatieve aanpak. In **hoofdstuk 2 en 3** hebben we de cAMP-afhankelijke regulatie van Th Ser40-fosforylering in dopaminerge MN9D cellen en in het striatum van de muis

bekeken. **Hoofdstuk 3** bespreekt het ontwikkelen van onze ex vivo farmacologie methode. Door inductie van cAMP signalering werd Ser40-fosforylering verhoogd, terwijl Ser31-fosforylering werd verlaagd. De toename in Ser40-fosforylering lijkt te worden gemedieerd door proteïne kinase A (PKA). Deze kinase kruis-reageert mogelijk met Erk1/2, een kinase van Ser31, wat de verlaging van Ser31-fosforylering kan verklaren. In daaropvolgende experimenten hebben we aangetoond dat er meerdere kinasen Ser40- en Ser31-fosforylering kunnen moduleren, zoals p38MAPK, CDK5, PI3K, CAMKII en GSK3. Vervolgens onderzochten we in Neuro2A cellen of Ser31- en Ser19-fosforylering indirect de mate van Ser40-fosforylering stimuleert, zoals in de literatuur beweerd wordt. Volgens deze theorie, genaamd hiërarchische fosforylering, beïnvloedt de fosforylering van het ene serine de mate van fosforylering van een ander serine. Dit werd onderzocht door het gebruiken van Th-mutanten van een niet-gefosforyleerde en fosfomimetische variant van Ser08, Ser19, Ser31 of Ser40 en het meten van de mate van fosforylering van Ser31 en Ser40. Opvallend is dat in ons model Ser40 fosforylering de snelheid bepaald van de fosforylering van Ser31 en niet andersom. Dit is tegenstrijdig met de eerdergenoemde hiërarchische fosforylering theorie. Hieruit concluderen we dat Ser40-fosforylering de snelheidsbeperkende stap in TH-activiteit is en dat het therapeutisch zeer relevant is om te focussen op dit residu.

In **hoofdstuk 4** werden de effecten van L-DOPA op de fosforylering van Th onderzocht omdat deze nog onbekend waren. Wat ons opviel is dat acute L-DOPA behandeling leidt tot vermindering van Ser40-fosforylering in het striatum. We denken dat de remming van Ser40 wordt gemedieerd door een dopamine gemedieerd feedbackmechanisme. Dit mechanisme beschrijft dat dopamine 2 (D2) autoreceptor activatie de activiteit van cAMP synthetiserende adenylaacyclases (ACs) verlaagd. Inderdaad, dopamine verlaagde ook de Ser40-fosforylering in het striatum wat kan verklaard worden door het voorgestelde mechanisme. Interessant is dat het remmende effect op Ser40-fosforylering kon worden teruggedraaid door de cAMP-signalering route te induceren. Dit geeft aan dat met verhoogde L-DOPA niveaus, het remmende effect op Ser40-fosforylering kan worden hersteld door middel van het verhogen van cAMP-signalering.

In **hoofdstuk 5** vonden we een parallelle cGMP-afhankelijke route welke Ser40-fosforylering verhoogd. In onze zoektocht naar therapeutische targets die TH-activiteit specifiek in dopamine neuronen zouden kunnen verhogen, richtten we ons op de guanylaat cyclase 2C (Gucy2c) -receptor (GC-C). Deze receptor komt specifiek tot expressie in nigrostriatale neuronen en produceert cGMP. Middels de GC-C receptor waren we in staat om Ser40-fosforylering niveaus te verhogen. In cellen verhoogde endogene GC-C liganden de fosforylering van Ser40 en de respons van cAMP en cGMP. Een 'gain-of-function' mutant van de GC-C receptor 'R792S' liet zien dat de potentie tot Ser40 fosforylering nog hoger was vergeleken met de wildtype receptor, wat het belang van cGMP-signalering bij TH-fosforylering verder benadrukt. Als vervolg hebben we een groep peptide-analogen van GC-C laten synthetiseren en de potentie voor Th-fosforylering onderzocht. We laten zien dat een aantal peptiden in staat was om Ser40-fosforylering te verhogen in cellen en het striatum. Dit opent mogelijkheden voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën in de behandeling van de ziekte van Parkinson en andere dopamine gerelateerde ziekten, door endogeen TH-activiteit te verhogen specifiek in dopamine nigrostriatale neuronen.

Kortom, in dit proefschrift hebben we cAMP- en cGMP-afhankelijke routes bekeken die resulteren in verhoogde fosforylering van TH op Ser40. De guanylaat cyclase receptor GC-C blijkt een interessant doelwit te zijn voor het stimuleren van TH-fosforylering, mede doordat deze specifiek in nigrostriatale neuronen tot expressie komt. In vervolgstudies zijn we benieuwd naar de expressie van GC-C-eiwit in de SNpc van de mens, bij voorkeur in patiënten met de ziekte van Parkinson. Ook zijn we geïnteresseerd naar de effecten op dopamine signalering wanneer de TH-activiteit wordt verhoogd. Additionele routes die TH-fosforylering kunnen moduleren, via bijvoorbeeld phosphodiesterases (PDE's), kunnen helpen om nieuwe therapeutische aangrijpingspunten te ontdekken.



Figuur 1: TH-fosforylering in een dopamine neuron

L-tyrosine wordt in een dopamine neuron omgezet naar L-DOPA door het limiterende enzym TH. Vervolgens wordt L-DOPA omgezet naar dopamine door het enzym AADC. Dopamine wordt getransporteerd en opgeslagen in synaptische blaasjes. Wanneer door de zenuwcel een elektrisch signaal arriveert, versmelten de synaptische blaasjes met de celmembranen van de zenuwcel, waardoor de neurotransmitters vrijkomen in de synaps. Dopamine diffundeert door de synaptische spleet naar receptoren die zich op het aangrenzende neuron bevindt, waarna het signaal verder wordt verwerkt. Verhoogde niveaus van cAMP en/of cGMP activeren een kinase. Dit kinase kan de activiteit van het TH-enzym verhogen door het te fosforyleren. *Afkortingen: AADC, Aromatic amino acid decarboxylase; P, fosforylering; TH, Tyrosine hydroxylase.*

Dankwoord

Net verhuisd naar het mooie Mokum - op eigen houtje in Studio Stoop - begon ik de tweede week van 2018 aan mijn promotieonderzoek bij Macrobian-Biotech op de Universiteit van Amsterdam. Als ik de jaarringen van de afgelopen 4,5 jaar erbij pak, kijk ik terug op een periode vol groei. Met een heleboel pieken, en enige dalen was er altijd iemand in de buurt als ik even door de bomen het bos niet meer zag. In dit dankwoord wil ik dan ook graag alle betrokkenen bedanken, want mede dankzij jullie ligt er nu een papieren geschrift waar ik heel trots op ben!

Allereerst **Lars**, bedankt voor de samenwerking de afgelopen jaren! Als hoofd van het Van der Heide lab en co-founder van Macrobian-Biotech zet jij je met veel passie in om nieuwe therapieën te bedenken voor de ziekte van Parkinson. Daarnaast had je ook nog tijd om als mijn daily supervisor en co-promotor op te treden. We hadden in die hoedanigheid dan ook veel contact, en je was bijna elke dag op het lab te vinden. Soms zelfs met een labjas aan en een pipet in de hand! Je stond al bij de LI-COR of de WES wanneer de resultaten vers van de pers tevoorschijn kwamen. Jij wist mij vaak te verrassen met jouw invalshoeken voor de opzet van de vervolg- experimenten. Ik vond het fijn om samen de diepte in te kunnen gaan, en tegelijkertijd ook een kop koffie of een borrel te kunnen drinken. Dank je wel dat je mij ondersteunde om mijn zaag scherp te houden.

Marten, dank voor het vertrouwen dat ik als eerste werknemer bij Macrobian-Biotech aan de slag mocht! Ik heb je leren kennen als een eerlijk en hardwerkend persoon. Jij wist altijd met een kritische en rechtvaardige blik naar mijn werk te kijken. Hierbij maakte je soms dat ik onze resultaten moest heroverwegen en of het niet tot de categorie brandhout behoorde. Jouw kennis en ervaring maakt je een meester op het gebied van bepaalde oude technieken, maar gelukkig kon je ook nieuwe technieken zoals de WES waarderen. Al was het soms op een houtje bijten voordat we nieuwe platen konden gebruiken. Ook onconventionele technieken zoals de Linux computers waren jou niet onbekend, bedankt hiervoor. Ik ben blij dat je naast al je werkzaamheden als SILS directeur en professor, als mijn promotor bent opgetreden.

Ik wil graag de **commissie** bedanken voor de aandacht en tijd voor het beoordelen van mijn manuscript.

Erik, dit boekje zou niet bestaan zonder jou. Nadat ik ongeveer negen maanden mijn eigen hout sprokkelde bij Macrobian-Biotech, kwam jij. En al snel werden we onafscheidelijk op het lab. Je had het initiatief genomen de WES aan te slingeren en jezelf tot de WES-meester gemaakt. Je hebt er aardig wat WES runs op zitten en het apparaat stond dan ook dag en nacht te draaien, totdat de platen of de euro's op waren. Het was altijd fijn om samen vloeistoffen van het ene buisje naar het andere buisje te transporteren en honderden breintjes te isoleren in het lab. Jammer dat ik altijd verloor met het steen-papier-schaar ritueel en het nare klusje moest opknappen. Het was wel tof om samen onze experiment-set-up met 3D-printjes te optimaliseren en in het lab onze proeven in een flink tempo te beuken. Wij als koppel van Van der Heide zijn uit hetzelfde hout gesneden, behalve het voetbal en muzieksmaak, skrrt. Ik ben blij dat jij mijn paranimf wil zijn en ik ben ook erg benieuwd naar het resultaat van jouw boekwerk! Ze staan straks mooi naast elkaar op de boekenplank!

Daarnaast wil ik graag alle andere collega's van het **Van der Heide lab** enorm bedanken. **Marc**, met je handige trucjes en life-hacks in het lab, ben jij een goede aanwinst voor Macrobian-Biotech. Ik heb bewondering voor jouw toewijding (de lange reisafstand) en je wetenschappelijke expertise. Dank je dat ook jij aan mijn zijde wil staan tijdens mijn verdediging! **Reinofke**, als student kwam jij binnen tijdens mijn eerste jaar als stagiaire. Je had een positieve indruk achter gelaten, want een tijd later kwam je terug als PhD! Het is leuk je te hebben zien groeien de afgelopen jaren. Je bent altijd vrolijk en in voor uitjes, waar je ook op het lab er een feestje van probeert te maken. Gelukkig zitten we qua muzieksmaak wel op een lijn. HONNE, Chromeo, Roosevelt en Miike Snow werden vaak gedraaid! **Noor**, ook jij bent een getalenteerd wetenschapper. Het is tof om te zien hoe jij je als nieuwste aanwinst je weg vindt in het team. Ik ben benieuwd naar al jouw/jullie wetenschappelijke resultaten! **Eddy**, kleine jongen, het was altijd leuk om naar jouw bijzondere (liefdes)verhalen te luisteren door de jaren heen, want het waren er veel. Ik ben blij dat jouw 'happily ever after' er dan uiteindelijk is gekomen. Dank voor je support en dat ik vast wat ervaring achter de schermen mocht opdoen als jouw paranimf. **Marleen**, als student van het Van der Heide lab was ook jij een belangrijk onderdeel van het team. Jouw expertise op gebied van food (burgers) & drinks ben ik zeer gaan waarderen. Ik hoopte nog op jouw terugkomst in het lab, maar ik ben blij te zien dat je ergens anders je weg vervolgd hebt! In het bijzonder: **Marwa**, het was leuk om je als student in ons lab te hebben. Al kwam je soms met 100 km per uur de ruimtes door stormen of had je weer een meme bedacht en ergens opgeplakt. Je kon met iedereen het gesprek in gaan en binnen en buiten het lab sta jij je vrouwtje! Ik ben benieuwd wat de toekomst voor jou in petto heeft en save the turtles!

A big thank you to all (former and new) members of the **Molecular Neuroscience Lab**. It has been a great pleasure getting to know you all. **Diana**, thank you for always smiling and being such an energetic person! **Rita**, together with Diana you had the task of representing Portugal, being the part of the little Mediterranean duo! Besides being a wonderful scientist and koala, you are also an expert in growing plants (I need some tips!). **Gerrald**, a.k.a. de Slimste Mens: bedankt voor jouw inspiratie. Ik bewonder je om je immens grote wetenschappelijk talent en denk dat we nog veel van jou gaan horen. Ik wens je veel succes en plezier in Amerika! **Nina** en **Simone**, als leden van de 'oudere' garde hebben jullie veel (PhD)studenten onder jullie vleugels genomen en helpen groeien. Ik wens jullie alle goeds in de toekomst. **Judith**, dank voor het zijn van een top kantoormaatje (als ik er was). Het was leuk om jouw vele tips over Chili te horen en ons enthousiasme over dit land te kunnen delen. **Grace**, besides your scientific talents, you're a creative spirit and I love seeing your future embroidery work. Thank you for the custom gracefarmiloe Studio Stoop shirt you made! I wear it with pride. **Elias** en **Swip**, het dynamische hipster/DJ duo. Dank voor de lekkere deuntjes tijdens de borrels en blij vooral lekker draaien. **Elise**, het was altijd lekker inspannen en ontspannen bij de bootcamps aan de Amstel. Ik hoop dat je deze ontspanning nu vindt in het volleybal. Het was leuk om samen paranimf te zijn bij onze Eddy! **Matthijs**, Mattingl, dank voor je bijdrage aan dit proefschrift, met name rondom de experimenten betreffende de live imaging en de receptor. Dat je terugkwam als PhD bij Smidt was voor mij geen plottwist, want voor jou is een scherpe beitel nodig, en ik ga er daarom ook vanuit dat het je helemaal gaat lukken. Of de geen-groenten-in-kaasfondue-regel gaat lukken betwijfel ik. Ik hoop dat je me dat kunt vergeven.

New(er) lab members: **Angelica**, **Colette**, **Joost**, **Luis** and **Sanas**, wish you all the best with your experiments and future!

Al het (lab)werk voor mijn promotie zou niet plaats hebben kunnen vinden zonder de fantastische technicians die er altijd waren. Hartelijk dank voor jullie bijdragen! **Gonzalo**, gonzalito, ondanks dat je wel heel vaak achter de FACS was te vinden, ben je toch altijd precies daar waar nodig. Jij staat altijd voor iedereen klaar en vindt het niet erg om een handje te helpen. **Cindy**, het was altijd gezellig samen in het lab en bij de dieren. Daarnaast zorgde je goed voor de muizen en voor alle splinternieuwste lab-spulletjes. Ik heb je leren kennen als een fijn en openhartig persoon, en wil je bedanken voor alle gesprekken. Ik wens je veel rust en goeds voor de toekomst. **Lars**, ook al ben je al een tijd weg, je stond op Science Park voor iedereen klaar, al was het soms op je eigen houtje! **Martijn**, als het Science Park nog in diepe slaap was, stond je computer in het kantoor al aan en was jij er al te vinden om de lab-spulletjes op tijd te bestellen. Het is leuk om te zien hoe je steeds meer onderdeel van het team bent geworden. En ten slotte, **Chris**. Met veel passie nam jij de dagelijkse verzorging van de dieren op je, terwijl je met iedereen een praatje kon maken. Nu is het tijd om zelf verzorgd te worden, geniet van je pensioen!

Ook wil ik **Frank** en **Marco** bedanken voor de waardevolle bijdragen tijdens de lab meetings (wanneer alle geheimhoudingsverklaringen eindelijk ondertekend waren) en de gesprekken aan de koffietafel. Dank hiervoor.

Daarnaast wil ik ook graag mijn vrienden bedanken, voor het aanhoren van mijn niet altijd volgbare verhalen rondom mijn PhD. Allereerst mijn vrienden uit Nijmegen: **Anouk**, **Jeroen**, **Linda**, **Sander**, **Peter**, **Tijs**, **Ralf**, **Bas** en **Jan**. Na mijn studie Biomedische Wetenschappen en een korte tussenstop in Etten-Leur, verhuisde ik naar de randstad, waar ik met een beetje (heel veel) geluk zo in de studio van **Guido** kon. Nijmegen – Amsterdam is helaas nog best een stukje, maar gelukkig zijn we elkaar niet uit het hart verloren. En tijdens de wintersportvakanties voelt het altijd weer als vanouds, #wilterug. Dank voor jullie steun tijdens de soms moeilijke en drukke tijd. Ik hoop dat ik jullie, nu ik straks meer richting het midden van het land verhuis, weer vaker ga zien! En leuk dat je weer naar Nederland komt, **Chiel**!

En dank aan mijn vrienden van de middelbare school: **Pjotr**, **Jesper**, **Luc** en **Ivo**. Als het dan uiteindelijk lukt een vriendenweekend te plannen, is het altijd alle moeite waard geweest. Zeker die van de voorbereidingen ;). **Carlo** en **Charlotte**, het is altijd een goede afleiding om in Amsterdam samen te eten en spelletjes te spelen midden in de week. Ik vind het bijzonder dat we nu ook belangrijke gebeurtenissen van elkaar mogen meemaken.

Daarnaast heb ik veel ontspanning gehad door het uitoefenen van mijn hobby's. In de begintijd was dit met volleybal bij UvO. Samen met **Heren 2** waren de trainingen en wedstrijden een welkome afleiding om energie los te laten. En doordat we tijdens de corona pandemie vaker thuis moesten blijven, ben ik hout gaan bewerken. Ik geniet ervan om elk weekend creaties te maken en veel mensen blij te kunnen maken met een echte '*Studio Stoop*' in huis.

Kees, bedankt voor de introductie in de wereld van het houtbewerken, en de 3D-printjes, de wetenschap is je dankbaar! **Mariëtte**, **Annelieke**, **Dico**, **Renk**, **Tom** en **Imme** bedankt voor jullie onuitputtelijke gastvrijheid. Ik voel me altijd welkom en hoop dat jullie er niet tegenop zien dat ik straks nog vaker in Meerkerk (en in de schuur) te vinden ben. **Aaron** en **Lucas**, scheur de bladzijden niet uit dit boek! Het zou leuk zijn als jullie dit later nog eens kunnen lezen en er wat van leren.

Moeder, Niena, Romain, Diede, Thijs en Pepijn, dank voor het zijn van een luisterend oor. Jullie waren altijd benieuwd naar de nieuwe 'doorbraken' en ik vond het dan ook leuk om erover te vertellen wanneer ik weer een keer in het Brabantse land te vinden was. Als jullie tijdens het lezen van het boek er geen hout van snappen, begin dan maar eerst met de Nederlandse samenvatting. En **Loua**, net op tijd voor een plekje in het dankwoord, welkom op de wereld en in onze familie! Daarnaast ben ik blij dat **Papa** wist dat ik ging starten met mijn PhD, ik had hem er graag meer over willen vertellen.

En als laatste, liefste **Willemijn**, al klinkt het misschien afgezaagd: dit boek had ook niet bestaan zonder jou. In de tijd dat ik jou leerde kennen, was ik net klaar met mijn studie in Nijmegen en op zoek naar een leuke PhD plek. Mede door jouw goede raad (geen rode linnen tasjes!) en aanmoediging tijdens het sollicitatieproces, kwam ik bij Macrobian-Biotech terecht. De ruim vier jaar die daarop volgden, hebben we het erg goed gehad in Amsterdam. Op maar 28 vierkante meter hielden we het samen makkelijk uit en waren we elkaar nooit zat. Om deze kleine ruimte te ontsnappen, hebben we ook veel vette reizen gemaakt. We hebben beren gezocht op Vancouver Island, gesnorkeld in de Adriatische zee van Kroatië, het strand afgewandeld van Zeeland, wild-gekampeerd in Zweden, mijn roots gezocht in Kopenhagen, de hoogste bergen beklommen in Noorwegen, op kamelen gereden in Marokko, en nog veel meer! Terug in Amsterdam kreeg je het het meeste te verduren na mijn tijd in het lab. Alle ontdekkingen, versies van hoofdstukken en frustraties van het schrijfwerk vlogen je om je oren. Een lange tijd ging hier bijna al mijn aandacht naartoe, en was de studio een computerhok, waarvoor excuses! Ondanks alles, blij jij mijn grootste steun en toeverlaat. In het heetst van de strijd zijn we een maand ontsnapt naar Chili. Hier konden we ons helemaal ontladen en samen genieten van dit prachtige land! Helemaal fris en vol met mooie herinneringen en voornemens, pakte ik in Nederland het schrijven weer op om het boek af te ronden. Jij ging aan de slag met de bijbehorende illustraties. Ik ben je dan ook heel erg dankbaar voor de moeite en het toffe design, want wat is het mooi geworden! Nu het boek afgebouwd is, bouwen we samen verder aan ons huis en onze toekomst. Ik hou van je!

Curriculum Vitae (English)

Jesse Stoop was born on December 30th, 1992 in Etten-Leur, the Netherlands. After completing his secondary education in 2011, he started his Bachelor of Sciences degree in Biomedical Sciences at the Radboud University in Nijmegen. For his bachelor's internship in 2014, he joined the group of Prof. dr. Roos Masereeuw at the department of 'Pharmacology & Toxicology' at the 'Radboud Institute for Molecular Life Sciences'. Supervised by dr. Jitske Jansen, he investigated the use of human renal epithelial cells for the development of the 'BioKid', to improve dialysis treatment. In 2015, Jesse obtained his BSc degree.

Jesse continued his education by pursuing a Master of Science degree in Biomedical Sciences at the Radboud University with a major in Human Pathobiology. During his first internship in early 2015, he joined the group of Prof. Dr. Judith Homberg at the 'Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour'. Under the supervision of dr. Pieter Schipper he studied the effects of brain serotonin deficiency on behavior in TPH2 knock-out rats. For his secondary internship in 2016, Jesse moved to Copenhagen in Denmark to join the group of Prof. dr. Hans Wandall at the 'Copenhagen Center for Glycomics'. Supervised by dr. Michael Carlsson and dr. Caroline Kjærulff Mathiesen he investigated the immunomodulatory effects of galectins on antigen presenting cells. In the end of 2016, Jesse returned to Nijmegen and obtained his MSc degree.

Using his background in both neuroscience and signal transduction, Jesse started his PhD training at Macrobian Biotech in Amsterdam, supervised by Prof. Dr. Marten Smidt, and Dr. Lars van der Heide. As described in this thesis, he investigated the phosphorylation of tyrosine hydroxylase as a target for a novel Parkinson's disease therapeutic.

Currently, Jesse is employed as a Scientist R&D at Sanquin Reagents B.V. in Amsterdam to develop reagents and kits for plasma proteins and complete in vitro diagnostic (IVDR) dossiers for the company's IgG subclass products.

Curriculum Vitae (Nederlands)

Jesse Stoop werd geboren op 30 december 1992 te Etten-Leur. Na het behalen van zijn atheneumdiploma in 2011, begon hij met de bachelor 'Biomedische Wetenschappen' aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Voor zijn bachelor onderzoeksstage in 2014 sloot hij zich aan bij de onderzoeksgroep van prof. dr. Roos Masereeuw bij de afdeling 'Pharmacology & Toxicology' in het 'Radboud Institute for Molecular Life Sciences'. Onder begeleiding van dr. Jitske Jansen, werkte hij aan het ontwikkelen van humane nierepitheel-membranen voor de 'BioKid', om de dialysemachine te verbeteren. In 2015 ontving Jesse zijn BSc diploma.

Jesse vervolgde zijn opleiding met de Master Biomedical Sciences aan de Radboud Universiteit, met een specialisatie in humane pathobiologie. Tijdens zijn eerste masterstage in het begin van 2015, maakte hij deel uit van de onderzoeksgroep van Prof. Dr. Judith Homberg in het 'Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour'. Onder begeleiding van dr. Pieter Schipper, onderzocht hij de effecten van serotonine tekort op het gedrag in TPH2 knock-out ratten. Voor zijn tweede masterstage, verhuisde Jesse van Nijmegen naar Kopenhagen in Denemarken, om onderdeel te worden van de groep van Prof. dr. Hans Wandall in het 'Copenhagen Center for Glycomics'. Onder begeleiding van dr. Michael Carlsson en dr. Caroline Kjærulff Mathiesen, onderzocht hij de effecten van galectins op immuuncellen in het lab. Eind 2016 kwam Jesse terug naar Nijmegen, en behaalde hij zijn MSc diploma na het schrijven van zijn thesis.

Met zijn ervaring in zowel neurowetenschappen als signaaltransductie, startte Jesse zijn promotietraject bij Macrobian Biotech, in Amsterdam, onder begeleiding van prof. dr. Marten Smidt, en dr. Lars van der Heide. Zoals beschreven in dit proefschrift, onderzocht Jesse in zijn promotieonderzoek de fosforylering van tyrosine hydroxylase als aangrijpingspunt voor een nieuwe therapie voor de ziekte van Parkinson.

Op dit moment werkt Jesse als onderzoeker bij Sanquin Reagents B.V. op de afdeling productontwikkeling om op het onderwerp IgG subklassen reagentia producten te ontwikkelen en deze producten IVDR te registreren.