



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Aortic valve disease

Exploring methods, models, and mechanisms

van Rijswijk, J.W.

Publication date

2020

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van Rijswijk, J. W. (2020). *Aortic valve disease: Exploring methods, models, and mechanisms*. [Thesis, fully internal, 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.

Appendices.

Samenvatting in het Nederlands

Contributing authors

List of publications

Portfolio

Dankwoord

Curriculum vitae

Samenvatting in het Nederlands

Verkalking van de aortaklep (CAVD) is de belangrijkste oorzaak van aortaklepstenose in de Westerse wereld. Klepverkalking wordt gekenmerkt door fibrotische en kalkhoudende verdikking en verstijving van de aortaklepbladen. Het is voornamelijk een ouderdomsziekte en de prevalentie ervan zal naar verwachting binnen de komende veertig jaar verdrievoudigen. Op dit moment is er geen non-invasieve therapie om aortaklepstenose te behandelen, en de beschikbare klepprothesen voor aortaklepvervangings vertonen aanzienlijke gebreken. Het hoofddoel van dit proefschrift was het bestuderen van (1) de pathogenese van aortaklepaandoeningen en (2) het verbeteren van huidige modellen voor *in vitro* onderzoek en tissue engineering (weefselkweek) alternatieven voor aortaklepvervangings.

Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding die de rationale voor dit proefschrift beschrijft en de complexiteit van CAVD pathogenese en CAVD onderzoek onderstreept. De vorm en functie van de aortaklep worden samengevat en de ingewikkelde relatie tussen de klepcellen en de omgeving wordt beschreven. Aortaklepziekte is multifactorieel en voor een succesvolle stap naar de kliniek is de samenwerking van multidisciplinaire onderzoekers nodig. Als laatste wordt de hoofdlijn van dit proefschrift beschreven.

Hoofdstuk 2 bestudeerde het effect van veranderde hemodynamica op de homeostase van de aortaklep. We hebben aortakleppen onderzocht van patiënten die worden ondersteund door een steunhart (LVAD). LVAD-implantatie verandert de bloedstroom door de aortaklep en leidt tot de snelle ontwikkeling van klepaandoeningen. Continue sluiting en coaptatie resulteerde in commissurale fusie, waardoor de klep disfunctioneel werd; dit is problematisch wanneer het doel van LVAD-ondersteuning overbrugging-naar-herstel is. Veranderde hemodynamica en mechanische spanningen veroorzaakten bovendien activatie van interstitiële klepcellen en een M2-macrofaag-respons in de ventricularislaag, die anders is dan de typische M1-macrofaag-geassocieerde sclerotische laesies die ten grondslag liggen aan CAVD.

Hoofdstuk 3 was gericht op het analyseren van het effect van veranderde bloedstroom op aortaklep microRNA (miRNA) expressie. Microarray identificeerde een aantal verschillend tot expressie gebrachte miRNA's die bekend staan om hun bijdrage aan cardiovasculaire biologie. Validatie van geselecteerde miRNA's bevestigde een significante verhoging van miR-143-3p expressie na LVAD-ondersteuning. We waren in staat om de expressie van miR-143-3p te lokaliseren in geactiveerde klepcellen met behulp van dubbele *in situ* hybridisatie/immunohistochemie. Deze resultaten kunnen wijzen op een rol van miR-143-3p bij fenotypische activering van klepcellen tijdens veranderde hemodynamica, vergelijkbaar met de rol van dit miRNA in vasculaire gladde spiercellen. Bovendien is dit miRNA onlangs aangetoond in CAVD, wat nader onderzoek rechtvaardigt.

Hoofdstuk 4 beschrijft histologische veranderingen in stralingsgerelateerde klepziekte, een ernstige complicatie bij patiënten met borstkanker en maligne lymfoom na thoracale radiotherapie. Thoracale bestraling veroorzaakt een verhoogt risico op het ontwikkelen van aortaklepaandoeningen twee tot drie decennia later. Onze bevindingen suggereren dat hoge doses straling op jonge leeftijd, zoals waargenomen bij lymfoma patiënten, resulteert in vroegtijdige fibrotisch aortaklepstenose en celverlies. De reactie op straling is mogelijk dosisafhankelijk, aangezien aortakleppen van bestraalde borstkankerpatiënten, die minder straling ontvingen, meer typisch zijn voor ouderdoms CAVD. We onderstrepen het belang van veldreductie en verlaging van de stralingsdosis om cardiale blootstelling en vroegtijdige stralings gerelateerde klepziekte verder te verminderen.

Hoofdstuk 5 presenteert een zeldzame necropsiebevinding van een quadricuspide aortaklep. Aangeboren afwijkingen van de aortaklep zijn vaak gerelateerd aan de afwezigheid of aanwezigheid van extra blaadjes. Bicuspide kleppen komen relatief vaak voor met een geschatte prevalentie van 1-2%. Veel zeldzamer zijn de unicuspide en quadricuspide kleppen, die bij ongeveer één op de 5000 wordt aangetroffen. Meestal wordt een quadricuspide aortaklep opgemerkt door pure aortaregurgitatie bij volwassenen van jonge tot middelbare leeftijd, zoals achteraf bij deze patiënt ook het geval bleek.

Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van de methodes en technieken die worden gebruikt om klepcellen *in vitro* te kweken. Om biologisch relevante resultaten te verkrijgen, moeten celkweekmodellen de zeer dynamische native aortaklep en omgeving nabootsen. Het cellulair fenotype van klepcellen en de respons op stimuli zijn immers gekoppeld aan de omgeving waarin de cel verblijft. We laten zien dat er nog grote stappen kunnen worden gemaakt op het gebied van standaardisatie en implementatie van 3D, gemengde celkweek, en een dynamische omgeving om de vertaling van *in vitro* bevindingen naar de kliniek te verbeteren.

In **Hoofdstuk 7** hebben we een nieuw microwell-platform getest voor de 3D-kweek van aortaklepcellen. Onder conventionele, tweedimensionale kweekomstandigheden ondergaan deze cellen spontane activatie vergelijkbaar met pathologische differentiatie, wat het gebruik van deze modellen om CAVD te bestuderen intrinsiek beperkt. We stellen een nieuw matrixvrij 3D-kweekmodel voor dat geschikt is voor 'high-throughput' screening. Met behulp van ons platform vormden klepcellen snel sferoiden en vertoonden een uitstekende overleving tot 21 dagen. Klepcellen behielden een 'rustig' fenotype dat vergelijkbaar was met gezonde, natuurlijke hartkleppen. Verder hebben we aangetoond dat gemengde celkweek met aortaklep endotheelcellen mogelijk is. Het uiteindelijke doel is om een platform te creëren dat in staat is om de natuurlijke fysiologische omgeving van klepcel te simuleren, en dat kan worden gebruikt voor screening en identificatie van nieuwe medicijnen tegen CAVD.

Bij gebrek aan medicijnen voor CAVD en de limitaties van de momenteel beschikbare klepprotheses, is het verstandig om alternatieve materialen voor aortaklepperving te onderzoeken. In **hoofdstuk 8** hebben we gedecellulariseerde submucosa extracellulaire matrix (pSIS-ECM) uit varkens dunne darm geïmplanterd bij schapen om het gebruik ervan als pulmonaalklep in een xenogeen diermodel te evalueren. Deze specifieke pSIS-ECM is commercieel verkrijgbaar als CorMatrix® en valt op omdat het niet is behandeld met glutaraaldehyde, wat voortijdige verkalking zou moeten voorkomen. Onvolledige maskering van antigenen en decellularisatie van xenogeen materiaal kunnen echter een ongunstige immuunrespons van de gastheer opwekken. Dit verklaart mogelijk de hoge mate van transplantaatdisfunctie, intense ontsteking en gebrek aan hermodellering die werd waargenomen in onze implantaten. CorMatrix wordt off-label gebruikt bij hartklepoperaties en een toenemend aantal klinische onderzoeken heeft functioneel falen aangetoond bij controle op korte en middellange termijn. Wij zijn daarom van mening dat het gebruik van CorMatrix® pSIS-ECM voor hartklepchirurgie met de grootste zorg moet worden overwogen.

Hoofdstuk 9 beschrijft een geval van carcinoïde hartziekte die zowel de natieve tricuspidalisklep als de vervangende bioprothese heeft aangetast. Serotonine dat vrijkomt uit de gemetastaseerde neuro-endocriene tumor leidt tot verdikking en terugtrekking van de natieve tricuspidalisklep, en tot de vorming van dikke, plaque-achtige afzettingen van vezelachtige grondsubstantie op het ventriculaire oppervlak van de bioprothese. Hoewel zeldzaam, benadrukt deze case het belang van tumorbeheer en nauwlettend toezicht op de klepfunctie.

Hoofdstuk 10 illustreert het belang van een autopsie om de doodsoorzaak na transcatheter aortaklep implantatie (TAVI) te bepalen. Tegelijkertijd toont het de kwetsbaarheid voor scheuring van het sterk verkalkte linker ventrikel uitstroomkanaal en de aortawortel, of ‘apparaat landingszone’, tijdens TAVI.

Contributing authors

Onno J. de Boer PhD

Department of Pathology
Amsterdam University Medical Center

Prof. **Carlijn V.C. Bouten** PhD

Department of Biomedical Engineering
Institute for Complex Molecular Systems
Eindhoven University of Technology

Emile S. Farag MD PhD

Department of Cardiothoracic Surgery
Amsterdam University Medical Center

Stefan Giselbrecht PhD

Department of Complex Tissue Regeneration
MERLN Institute for Technology-Inspired
Regenerative Medicine
Maastricht University

Prof. **Roel Goldschmeding** MD PhD

Department of Pathology
University Medical Center Utrecht

Prof. **Paul F. Gründeman** MD PhD

Department of Experimental Cardiology
University Medical Center Utrecht

Laura L. van Haren MD

Department of Cardiothoracic Surgery
University Medical Center Utrecht

Prof. **Lex A. van Herwerden** MD PhD

Department of Cardiothoracic Surgery
University Medical Center Utrecht

Geert P.J. van Hout MD PhD

Department of Experimental Cardiology
University Medical Center Utrecht

Manon M.H. Huibers PhD

Department of Pathology
University Medical Center Utrecht

Nicolaas de Jonge MD PhD

Department of Pathology
University Medical Center Utrecht

Prof. **Jolanda Kluin** MD PhD

Department of Cardiothoracic Surgery
University Medical Center Utrecht
Department of Cardiothoracic Surgery
Amsterdam University Medical Center

Adriaan O. Kraaijeveld MD PhD

Department of Cardiology
University Medical Center Utrecht

Joyce van Kuik BSc

Department of Pathology
University Medical Center Utrecht

Inge van der Made MSc

Department of Clinical and Experimental
Cardiology
Amsterdam University Medical Center

Jerson R. Martina PhD

Department of Cardiothoracic Surgery
University Medical Center Utrecht

Prof. **Bas A.J.M. de Mol** MD PhD

Department of Cardiothoracic Surgery
Amsterdam University Medical Center

Khadija Mulder MSc

Department of Biomedical Engineering
Eindhoven University of Technology

Ton L.M.G. Peeters BSc

Department of Pathology
University Medical Center Utrecht

Faiz Z. Ramjankhan MD

Department of Cardiothoracic Surgery
University Medical Center Utrecht

Pinak Samal MSc

Department of Complex Tissue Regeneration
MERLN Institute for Technology-Inspired
Regenerative Medicine
Maastricht University

Pieter R. Stella MD PhD

Department of Cardiology
University Medical Center Utrecht

Hanna Talacua MD PhD

Department of Cardiothoracic Surgery
University Medical Center Utrecht
Department of Cardiothoracic Surgery
Amsterdam University Medical Center

Prof. **Roman K. Truckenmüller** PhD

Department of Complex Tissue Regeneration
MERLN Institute for Technology-Inspired
Regenerative Medicine
Maastricht University

Aryan Vink MD PhD

Department of Pathology
University Medical Center Utrecht

Michiel Voskuil MD PhD

Department of Cardiology
University Medical Center Utrecht

Prof. **Allard C. van der Wal** MD PhD

Department of Pathology
Amsterdam University Medical Center

Roel A. de Weger MD PhD

Department of Pathology
University Medical Center Utrecht

Martin J. Willemink MD PhD

Department of Radiology
University Medical Center Utrecht

List of publications

- **van Rijswijk JW**, Farag ES, Bouten CVC, de Boer OJ, van der Wal AC, de Mol BAJM, Kluin J. Fibrotic aortic valve disease after radiotherapy: an immunohistochemical study in breast cancer and lymphoma patients.
Cardiovasc Pathol. 2020 Mar-Apr; 45:107176
- **van Rijswijk JW**, Talacua H, Mulder K, van Hout GPJ, Bouten CVC, Gründeman PF, Kluin J. Failure of decellularized porcine small intestinal submucosa as a heart valved conduit.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Oct;160(4):e201-e215
- **van Rijswijk JW**, Kraaijeveld AO, Voskuil M, Stella PR, Vink A. Rare device landing zone ruptures after transcatheter aortic valve implantation (TAVI).
Cardiovasc Pathol. 2018 Mar - Apr;33:70-71 [CASE REPORT]
- Stam OCG, Daemen MJAP, **van Rijswijk JW**, de Mol BAJM, van der Wal AC. Intraleaflet hemorrhages are a common finding in symptomatic aortic and mitral valves.
Cardiovasc Pathol. 2017 Sep-Oct 17;30:12-18
- **van Rijswijk JW**, Vink A, van Herwerden LA, Kluin J. Recurrent carcinoid involvement of a tricuspid bioprosthesis.
Eur J Cardiothorac Surg. 2017 May 1;51(5):1015 [CASE REPORT]
- **van Rijswijk JW**, Vink A, Martina JR, Ramjankhan FZ, Goldschmeding R, de Jonge N, Kluin J. Pathology of aortic valve remodeling after continuous-flow left ventricular assist device support.
J Heart Lung Transplant. 2017 Jan;36(1):113-116
- Talacua H, Smits AI, Muylaert DE, **van Rijswijk JW**, Vink A, Verhaar MC, Driessen-Mol A, van Herwerden LA, Bouten CV, Kluin J, Baaijens FP. *In situ* tissue engineering of functional small-diameter blood vessels by host circulating cells only.
Tissue Eng Part A. 2015 Oct;21(19-20):2583-94
- **van Rijswijk JW**, Willeminck MJ, Kluin J, Vink A. Incidental necropsy finding of a quadricuspid aortic valve.
Cardiovasc Pathol. 2015 Jul-Aug;24(4):258-9 [CASE REPORT]
- Riem Vis PW, **van Rijswijk JW**, Chamuleau SA, Vink A, van Herwerden LA, Kluin J. The pathophysiological basis of pharmacological interventions in CAVD.
Neth Heart J. 2012; 20:270–8
- Uiterwijk MU, Smits AIPM, van Geemen D, van Klarenbosch B, Dekker S, Cramer MJ, **van Rijswijk JW**, Lurier EB, Di Luca A, Brugmans MCP, Bosman AW, Aikawa E, Gründeman PF, Bouten CVC, Kluin J. *In vivo* Remodelling Overrules Bioinspired Scaffold Design of Regenerative Synthetic Heart Valves. *JACC Basic Transl Sci* Accepted Oct 2020
- **van Rijswijk JW**, Kluin J. Aortic valve interstitial cell culture approaches and techniques: A brief systematic review.
SUBMITTED
- **van Rijswijk JW**, Huibers MMH, Peeters T, van Kuik J, van Haren LL, de Jonge N, Ramjankhan FZ, de Weger RA, Vink A, Kluin J. Altered microRNA expression in the aortic valve after LVAD-support.
SUBMITTED
- **van Rijswijk JW**, Samal P, van der Made I, Truckenmüller R, Giselbrecht S, Kluin J. A novel microwell array for 3D culture of valvular interstitial cells
IN PREPARATION

PhD portfolio

Name PhD student: Jan Willem van Rijswijk
 PhD period: January 2015 - December 2019
 PhD supervisors: Prof. dr. J. Kluin
 Prof. mr. dr. B.A.J.M. de Mol

1. PhD training

	Year	ECTS
<u>General courses</u>		
• Basic Laboratory Safety	2015	0.4
• Practical Biostatistics	2016	1.1
• Bioinformatics	2017	1.1
• Bioinformatics Sequence Analysis	2017	1.1
• Computing in R	2017	0.4
• Crash Course	2017	0.2
<u>Seminars, workshops and master classes</u>		
• Congenitale hartafwijkingen: van foetus tot volwassene Symposium De Rode Hoed	2015	0.1
• R2-Introduction Workshop AMC	2017	0.1
• Animal free innovations in Science Symposium VUmc	2019	0.1
<u>Other</u>		
• Reviewed manuscripts for: <i>The Annals of Thoracic Surgery</i> <i>Journal of Clinical Medicine</i>	2018-2019	
• Co-Moderator Abstract Session 2019 Heart Valve Society Annual Meeting 'Advances and Hurdles in Creating One Valve for Life'	2019	

Conferences and presentations

	Year	ECTS
• Vereniging Analisten Pathologie-Meeting <i>Heart Valve Tissue Engineering</i> Nunspeet [Invited oral]	2013	0.75
• International Society for Heart and Lung Transplantation <i>Continuous-Flow LVAD Support is Associated with Aortic Valve Interstitial Cell Activation</i> San Diego [Oral]	2014	1.5
• Valves in the Heart of the Big Apple <i>Aortic Valve Interstitial Cell Activation in Patients with Continuous-flow LVAD Support</i> New York City [Oral]	2014	1.25
• Heart Valve Society Inaugural Scientific Meeting <i>LVAD-support Induces a M2-type Reparative Response and Progressive Valve Interstitial Cell Activation in the Aortic Valve</i> Monaco [Oral]	2015	1.25
• Amsterdam Cardiovascular Research Institute Symposium <i>LVAD-support Induced Hemodynamic Changes Result in Valve Interstitial Cell Activation and a reparative Response in the Aortic Valve</i> Amsterdam [Poster]	2015	0.5
• 2nd Annual Meeting Heart Valve Society <i>Calcific Aortic Valve Disease after Thoracic Radiation Therapy: an Immunohistochemical Study</i> New York City [Moderated poster]	2016	1.25
• 3rd Annual Meeting Heart Valve Society <i>Differential Expression of MicroRNAs in Aortic Valves during LVAD-Support</i> Monaco [Moderated Poster]	2017	1.25
• 8th Biennial Meeting of the AECVP <i>Pathology of Aortic Valve Remodeling after Continuous-flow Left Ventricular Assist Device Support</i> Lausanne [Poster]	2018	0.5
• International Conference of Tissue Engineered Heart Valves Amsterdam	2018	0.25
• 2019 Heart Valve Society Annual Meeting <i>A Novel Microwell Array for 3D Culture of Valvular Interstitial Cells</i> Sitges [Poster]	2019	1.25
• 5th Annual Meeting Amsterdam Cardiovascular Research Amsterdam	2019	0.25

2. Teaching

	Year	ECTS
<u>Lecturing</u>		
• Master course Regenerative Medicine, UMC Utrecht <i>Tissue response to foreign bodies and implants</i>	2015	1.0
• Bachelor course Pathology, UMC Utrecht <i>Tissue engineering of cardiovascular grafts</i>	2013-2014	2.0
<u>Supervising</u>		
• Emile Farag Master research project, Medicine UMC Utrecht <i>Post-radiotherapeutic aortic valve</i>	2015	1.5
• Laura van Haren Master internship, Cardiovascular Research VUmc <i>MicroRNA expression in aortic valves of patients with LVAD-support</i>	2016	2.0
• Sofyan Bannany Master research internship, Medicine AMC <i>3D culture and screening of valvular interstitial cells in microwell arrays</i>	2019	3.0
• Tycho de Greve Bachelor thesis, Medicine AMC <i>Literature review 2D valvular models</i>	2019	1.0
• Dario Bokma Bachelor thesis, Medicine AMC <i>Literature review 3D valvular models</i>	2019	1.0

Dankwoord

Ik wil graag iedereen bedanken die op welke manier ook heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Een aantal personen wil ik in het bijzonder vermelden.

Prof. dr. **J. Kluin**. Beste Jolanda, wij kennen elkaar al meer dan tien jaar. Jou drive en passie voor de kliniek zijn ongekend. Gelukkig houdt je enthousiasme voor het onderzoek niet op bij de ‘bedside’, maar zie je ook de waarde van het basale werk vanaf de ‘bench’. Wat begon met een wetenschappelijke stage als bachelor student, is uitgemond in dit proefschrift. Ik schreef hier bijna ‘is geëindigd’ maar ik hoop dat we in de toekomst nog veel meer werkbesprekingen houden op Times Square of met een cocktail in Monaco, of gewoon in de trein, in Amsterdam, Utrecht of Leiden. Bedankt voor de kansen die je mij hebt gegeven.

Prof. mr. dr. **B.A.J.M. de Mol**. Beste Bas, toen Jolanda de overstap naar Amsterdam maakte en ik in haar kielzog meekwam, heeft u mij de kans geboden dit proefschrift te schrijven op uw afdeling. Uw expertise op de meest uiteenlopende gebieden bleef mij verbazen. Ik kijk letterlijk en figuurlijk tegen u op.

Ik vind het een eer dat jullie mijn promotoren zijn.

Uiteraard wil ik de leden van de leescommissie, prof. dr. **C.V.C. Bouten**, prof. dr. **S.A.J. Chamuleau**, prof. dr. **V.M. Christoffels**, prof. dr. **R.J.M. Klautz**, prof. dr. **J.P.G. Sluijter** en prof. dr. **A.C. van der Wal** hartelijk bedanken voor de kritische beoordeling van dit proefschrift en de bereidheid om zitting te nemen in de promotiecommissie. Professor Sluijter. Beste Joost, mijn eerste echte labervaring deed ik als bachelor-student op in uw groep bij de Experimentele Cardiologie in het UMC Utrecht, bedankt voor die mogelijkheid. Professor Van der Wal, beste Allard, bedankt voor uw gastvrijheid en deskundigheid op het gebied van de cardiovasculaire pathologie. Professor Bouten, beste Carlijn, wij gaan ook al heel wat kleppen terug en ondertussen werk ik zelfs in Eindhoven, bedankt voor alles.

Verschillende laboratoria, samenwerkingen en mensen hebben het mogelijk gemaakt mijn studies te kunnen realiseren. In het speciaal wil ik **Aryan Vink** bedanken, top patholoog en onderzoeker. Je collectie LVAD-harten en uitgebreide kennis waren essentieel voor de verwezenlijking van dit proefschrift. Het was een genot je aan het werk te zien en de vele uren achter de microscoop waren ontzettend leerzaam. Hoog tijd voor een nieuwe toevoeging aan de reeks Van Rijswijk-Vink case reports. **Onno de Boer**, dankzij jou was het een eitje om grote hoeveelheden coupes binnen een paar klikken te analyseren. Prof. dr. **Y.M. Pinto**, beste Yigal, bedankt dat ik welkom was bij u op het lab, en bedankt voor het koppelen aan Inge.

Inge van der Made, ik kan je niet genoeg bedanken voor al je hulp op het lab. Veel was voor ons beiden nieuw, maar door je kundigheid, creativiteit en flexibiliteit was je van onschatbare waarde tijdens onze samenwerking. Ook de rest van de Experimentele Cardiologie AMC collega’s, bedankt. **Quinn Gunst** en **Corrie de Gier-de Vries** van de Medische Biologie AMC, jullie stonden ook altijd klaar om mijn vragen te beantwoorden, bedankt voor jullie support. I also want to thank the team from Complex Tissue Engineering, MERLN Institute for Technology-Inspired Regenerative Medicine, Maastricht University. Prof. dr. **Clemens A. van Blitterswijk**, for introducing me to prof. dr. **R.K. Truckenmüller**, **Stefan Giselbrecht**, and **Pinak Samal**. Dear Roman, you are a full professor now, congratulations. Thank you all for familiarizing me with your cell-culture system and for making it possible to test it with my aortic valve cells.

Stafleden en collega onderzoekers van de **Cardiothoracale Chirurgie**, bedankt voor jullie interesse in mijn onderzoek en jullie support. **Hanna Talacua**, nadat je als AIOS bent begonnen ben ik je een beetje uit het oog verloren en hebben we geen congressen meer samen bezocht; daardoor is Monaco 2015 nog steeds onovertroffen. Hoofdstuk 8 heb ik volledig aan jou te danken. **Marcelle Uiterwijk**, mede CTC-onderzoekster van het eerste uur. Ik werk(te) altijd graag met je samen, zeker als dat een paar dagen in Boston betekende. Ik kijk uit naar je boekje. **Emile Farag**, MD PhD. Ik kan het hebben over je ski-vaardigheden of over je beheersing van het Spaans, maar hoe jij je binnen korte tijd hebt ontwikkeld tot doctor én AIOS bij de CTC, daar kan ik alleen maar respect voor hebben. **Frederiek de Heer**, bedankt voor je hulp en gezelligheid. Het uitzicht op de Manhattan skyline vanaf de ferry naar Staten Island staat in mijn geheugen gegrift. **Annemijn Vis**, jij bent pas halverwege het avontuur. Op nog vele succesvolle explantaties samen. **Maziar Arfaee**, our man from Iran, thanks for the company when you were at the AMC. **Johan Manshanden**, toffe gast maar helaas nooit meer teruggekomen op de Rode Luifel. **Yalda Aziz**, mijn eerste kamergenootje toen we nog op G3-151 zaten, ik ben benieuwd wat je nu doet, bedankt voor je gezelschap. En natuurlijk de (sport)cardiologie kamergenootjes **Cato ter Haar**, **Sjoerd Verwijs**, **Juliette van Hattum**, en in het begin **Sangeeta Lachman**, bedankt voor de gezellige tijd. Mijn studenten bij de CTC, **Laura van Haren**, **Sofyan Bannany**, **Tycho de Greve** en **Dario Bokma**, bedankt voor jullie bijdrages en bedankt dat ik jullie heb mogen begeleiden. Ik wil ook **Luisa Agosti** en **Margreet de Bruin** bedanken voor hun hulp gedurende de jaren en tijdens het afronden van de formaliteiten voor dit proefschrift.

Dat de aortaklep wereld klein en fijn is bleek tijdens de vele congressen. Ik wil graag Prof. dr. **Hanneke J.M. Takkenberg** en haar groep PhD-studenten van het Erasmus MC bedanken voor al de gezellige etentjes, borrels en feesten.

Het begon allemaal in het **UMC Utrecht**. Ik ben de **afdeling Pathologie** ongelofelijk dankbaar voor hun gastvrijheid vooral tijdens de eerste stappen van mijn PhD. **Roel de Weger**, met jouw ervaring en kennis op het gebied van de pathologie heb je bijgedragen aan mijn bachelor, master en uiteindelijk mijn PhD. Ik hoop dat je ontzettend van je pensioen aan het genieten bent. **Manon Huibers**, ook jij hebt de afdeling ondertussen verlaten, bedankt voor je tips over het PhD-zijn en je altijd enthousiaste hulp en meedenken met de LVAD-studies. De meeste tijd bracht ik door op het laboratorium van de immunopathologie. **Petra Homoet-van der Kraak**, jij leerde mij alles over mijn nu favoriete lab techniek, de immunokleuring. Je moet honderden van mijn vragen hebben beantwoord maar stond altijd weer klaar met tip en tricks. Zonder jou hulp waren de foto's in dit proefschrift nooit zo mooi geworden. **Ton Peeters** en **Roel Broekhuizen**, ik had vaak als (komisch) duo met jullie te maken in de data-analyse ruimte, waar jullie rondhingen als er niet geFISHed werd of als er geen CTGF was om aan te kleuren. Jullie waren beide een onuitputtelijke bron van (levens)wijsheid, bedankt voor alle humor en hulp. **Joyce van Kuik**, **Erica Siera-de Koning** en **Petra van der Weide**, jullie bijdrage aan dit proefschrift was groot. HTx, miRNAs, qPCR, of boze koeriers vanwege onze pakketjes met droogijs naar Denemarken, geen obstakel was te groot voor jullie. Dat mijn grootste ergernis een weigerend 'coupe-afdek-apparaat' was, zegt genoeg over de sfeer op het lab. Zelfs het veroorzaken van een ontruiming kon de pret niet drukken. Op het werk maar ook daarbuiten waren jullie geweldige collega's. Labuitjes, borrels, feestjes, karaoke, karten, films en pizza's. **Domenico**, **Dorine**, **Eline**, **Eric**, **Gladys**, **Kevin**, **Marije**, **Shivanand** en **Tessa** en van de Moleculaire diagnostiek, **Ana**, **Carmen**, **Erwin**, **Joyce**, **Marja**, **Maryleen**, **Michiel** en **Remco**, heel erg bedankt voor jullie kennis, hulp, interesse, en gezelligheid. Aan de overkant en minstens zo gezellig waren **Anouk**, **Frederic**, **Hetty**, **Jan**, **Jan Willem**, **Janneke**, **Jeffrey**, **Natalie**, **Nicole**, **Nienke**, **Patrick**, **Rudy** en **Sibel** op de uitsnijkamer en achter de microtoom, en tijdens de vele lunches en koffiepauzes. **Jessica** en **Will**, heel erg bedankt voor jullie hulp met de grote coupes. Ik waardeer ook de interesse en het meedenken van Prof. dr. **Roel Golschmeding**. Ook voor diegenen die ik vergeten ben, ik heb genoten van iedereen's toewijding aan het prachtige vak Pathologie, bedankt voor jullie inzet.

Binnen het UMC Utrecht wil ik nog mijn co-auteurs **Paul Gründeman**, **Nicolaas de Jonge** en **Faiz Ramjankhan** bedanken voor de revisies van verschillende manuscripten die in dit proefschrift zijn beland. **Jerson Martina**, de LVADs waren jou erfenis, bedankt hiervoor.

Ondertussen werk ik bij de TU/e in de groep van Carlijn Bouten en wil al mijn **nieuwe collega's** daar ook hartelijk bedanken voor het warme welkom en de fijne samenwerking.

'All work and no play makes Jack a dull boy.' I therefore want to thank the Borrachos for their moral support over the last years. **Apostolos**, **Boris**, **Cèlia**, **Christian**, **Daniel**, **Duarte**, **Katerina**, **Kostas**, **Laura**, **Lydia**, **Maxi**, and **Sylvia**, and everybody else who joined our parties, with you I could share my love for music, beer and good company. **Jeroen**, door jou ben ik verliefd geworden op China en Shanghai in het speciaal; ik hoop dat we daar in de nabije toekomst burens kunnen worden. Bedankt voor jaren van vriendschap.

Pap en mam, thuis in Hulshorst, bedankt voor het vele vertrouwen dat jullie in mij hebben gehad. Hoewel jullie misschien (terecht) niet achter al mijn keuzes stonden hebben jullie mij altijd vrij gelaten en onvoorwaardelijk gesteund. Ik had me geen betere ouders kunnen wensen. Dit boekje is voor jullie.

Ingrid, ondanks alles is 2020 voor ons een jaar met extra glans en belangrijke mijlpalen geworden. Wat zag je er prachtig uit in het wit. **Vincent**, zwager, welkom in de familie. Veel plezier in jullie nieuwe woning en ik hoop dat we nog vaak op het goede leven mogen proosten.

Jeanine, mijn kleine zusje. Medisch wonder, dankzij jou wist ik al als zevenjarige wat dextrocardie, of een AVSD was. Ondanks de tegenslagen in je leven ben je altijd positief gebleven. Wat ben jij een sterk persoon. **Dondiego**, bedankt dat je al negen jaar op mijn zusje past.

De rest van de familie, bedankt voor jullie steun. **(Oud)Ooms** en **tantes**, ja het is nu echt af. **Oma Hoekerd-Bonestroo**, ik weet dat u waarschijnlijk niet alles begrepen heeft van wat ik de afgelopen jaren heb uitgespookt op het lab, maar ik wil graag zeggen dat ik al die zondagen op de 'Vicarie' nooit zal vergeten. Ik hoop dat **Opa** trots op me zou zijn. **Oma Dooijewaard** en **Hans Gillissen**, bedankt voor jullie steun en interesse vanuit Middelburg. Ik hoop dat jullie allemaal aanwezig kunnen zijn tijdens mijn verdediging, al zal dat van een zeker virus afhangen.

Mi familia en Ecuador, muchas gracias por hacerme sentir bienvenido en su casa y en su familia. Aunque no soporto el calor, no puedo esperar a volver.

Ana, no hay palabras para agradecerte y no sabría cómo empezar. Gracias por la felicidad y la alegría que has traído a mi vida. Gracias por ser parte de este camino, por apoyarme, y por ser tan paciente. ¡Te amo!

*Eres,
lo que más quiero en este mundo eso eres.'*

- Café Tacuba

Curriculum vitae

Jan Willem van Rijswijk was born October 26th, 1986 in Zwolle and raised in idyllic Hulshorst. He graduated from secondary school in 2005 (VWO, Chr. College Nassau-Veluwe, Harderwijk) and was admitted to Veterinary Medicine at the Utrecht University. A one-month break however, turned into a year abroad, and a change of heart. For its wider appeal, he completed the bachelor's degree in Biomedical Sciences before obtaining a MSc in Biology of Disease at the Utrecht University in 2013. During his bachelor years, the cardiovascular system captured his interest, which resulted in two internships at the department of Cardiothoracic Surgery of the University Medical Center Utrecht under supervision of prof. dr. Jolanda Kluin. Investigating aortic valve interstitial cell biology and tissue-engineered solutions for aortic valve replacement have been two major topics ever since. In 2015, Jan Willem started his pursuit of a PhD degree at the department of Cardiothoracic Surgery at the Amsterdam University Medical Center, University of Amsterdam, under supervision of prof. dr. Jolanda Kluin and prof. mr. dr. Bas de Mol. The research presented in his thesis concerns nearly the complete spectrum from 'bench to bedside' and focuses on the varied nature of aortic valve pathologies, increasing the impact of *in vitro* studies, and developing tissue-engineered heart valves. After completing his doctoral research in 2020, he moved to the Eindhoven University of Technology where he currently performs research in the Cell-Matrix Interaction for Cardiovascular Tissue Regeneration group under supervision of prof. dr. Carlijn Bouten.