

**Nederlandse samenvatting**

**List of abbreviations**

**List of publications**

**Dankwoord**

**PhD portfolio**

**Curriculum vitae**



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Een veel voorkomende gewrichtsaandoeningen is artrose. Wereldwijd lijdt een groot deel van de samenleving aan deze gewrichtsziekte en het aantal personen zal in de komende jaren toenemen, voornamelijk door de vergrijzing van de populatie en overgewicht. Tegenwoordig wordt de ziekte niet meer gezien als simpelweg slijtage van het kraakbeen, maar als een inflammatoire, degeneratieve ziekte die het gehele gewricht en bijbehorende weefsels aantast. Synoviale gewrichten worden omgeven door een synoviale membraan, ook wel synovium genoemd. Het membraan produceert de synoviale vloeistof wat als smeermiddel fungeert waardoor beweging van de botdelen weinig wrijvingsweerstand ondervindt.

De huidige therapie is voornamelijk gericht op behandeling van de pijn met behulp van systemische en soms ook intra articulaire medicatie vaak gecombineerd met oefentherapie. Wanneer pijnbestrijding niet voldoende is kan een gewrichtsprothese geplaatst worden. Om chirurgische behandeling te voorkomen zijn nieuwe therapieën gewenst die de progressie van artrose kunnen doen vertragen. Eén van de benaderingen is te concentreren op synoviale inflammatie, een proces waarin macrofagen cruciaal zijn. Macrofagen stammen af van monocytën en zijn aanwezig in alle weefsels van het lichaam, zo ook het synoviale membraan. Ze zijn van groot belang gedurende aangeboren- en verkregen immuunreacties en essentieel in gewrichtshomeostase en inflammatie. Macrofagen zijn uniek vanwege hun plastische eigenschap. Ze kunnen geactiveerd worden door stimuli uit de omgeving, een proces dat resulteert in een spectrum van fenotypen wat kan variëren van pro-inflammatoir (ontstekingsbevorderend) (M1) tot anti-inflammatoir en weefsel herstellend (M2). Aangezien de homeostatische functie van macrofagen kan worden aangetast, zijn macrofagen geassocieerd met diverse aandoeningen waaronder degeneratieve gewrichtsziekten. Het doel van dit proefschrift was: *het bestuderen van om de betrokkenheid van macrofagen, in het bijzonder de rol van hun fenotype, gedurende processen betrokken bij gewricht degeneratie.*

Synoviale inflammatie is een belangrijk kenmerk van artrose en gaat vaak gepaard met verhoogde aantallen van macrofagen in het synoviale weefsel. Chemokinen zijn betrokken bij de regulatie van het aantrekken van monocytën, de voorlopers van macrofagen. In het kader van dit concept werd er in **hoofdstuk 2** in het synovium van heup artrose patiënten, gekeken naar genexpressie niveaus van chemokinen die gerelateerd zijn aan monocyt migratie. Van dezelfde patiënten werd ook gekeken naar de schade en degeneratieve staat van het articulaire kraakbeen van de femurkop. Er werd in tegenstelling tot de verwachting een omgekeerde correlatie gevonden tussen de expressie van *CCL2* in het synovium en de degeneratieve staat van het kraakbeen. Aangezien dit een onverwachte bevinding was, hebben we gekeken welk macrofaag-fenotype het meeste frequent aanwezig was in het synovium. Met behulp

van een immunohistochemische kleuring vonden we voornamelijk CD206<sup>+</sup> en CD163<sup>+</sup> cellen in het synovium, een indicatie voor de aanwezigheid van weefselherstellende en anti-inflammatoire macrofagen. Daarnaast was de expressie verhoogd van genen die een indicatie geven voor M(IL4+IL13) en M(IL10) macrofagen. Gebaseerd op deze bevindingen, kunnen we concluderen dat CCL2 betrokken is in eindstadium heupatrose. We kunnen speculeren dat het aantrekken van additionele monocyten wellicht niet nadelig hoeft zijn, omdat de gemigreerde monocyten kunnen polariseren in anti-inflammatoire of weefselherstellende macrofagen.

*In vitro* experimenten uit de jaren '70 en '80 hebben laten zien dat macrofagen in het algemeen kraakbeen weefsel kunnen aantasten. Hierbij werd echter geen onderscheid gemaakt tussen de effecten van de verschillende fenotypen. In **hoofdstuk 3** wordt beschreven welke effecten de secretie producten van macrofagen van drie verschillende fenotypen hadden op artrotisch kraakbeen afkomstig uit het kniegewricht. Hiervoor werd geconditioneerd kweekmedium geproduceerd door M(IFN $\gamma$ +TNF $\alpha$ ), M(IL4) en M(IL10) gepolariseerde macrofagen waarin kraakbeen weefsel van artrose patiënten werd gekweekt. Op basis van genexpressie, productie van stikstofmonoxide (NO) en het vrijkomen van glycosaminoglycanen van het kraakbeen, concludeerden we dat M(IFN $\gamma$ +TNF $\alpha$ ) macrofagen de inflammatie en degeneratie versterkten. De expressie van katabole genen en genen die coderen voor inflammatoire eiwitten waren verhoogd, terwijl de expressie van genen die coderen voor matrix eiwitten, waren onderdrukt. Ook waren de producten van M(IL4) en M(IL10) macrofagen niet in staat om de inflammatoire- en degeneratieve processen in het kraakbeen te verlichten. Deze bevindingen geven aan dat het managen van het fenotypen van synoviale macrofagen gunstig kan zijn om verdere degeneratie van kraakbeen te voorkomen. Dit kan worden gedaan door pro-inflammatoire macrofagen te onderdrukken of de efficiëntie van anti-inflammatoire macrofagen te versterken. Om deze benadering efficiënt in te zetten, is het nodig dat we weten welke fenotype macrofaag aanwezig is in het synovium gedurende een bepaalde periode van de ziekte. Daarom werd er in **hoofdstuk 4** gekeken naar de aanwezigheid van drie macrofaag fenotypen die de extremen van het spectrum van de fenotypen representeren. Omdat de mate van progressie van artrose varieert onder patiënten, werd er gebruik gemaakt van twee muismodellen voor artrose die verschilden in mate van inflammatie en gewichtsheefsel degeneratie. De aanwezigheid van de drie macrofaag fenotypen varieerden na artrose inductie en gedurende de verdere ontwikkeling van artrose. De fenotypen waren ook geassocieerd met kenmerken voor artrose, zoals de dikte van het synoviale membraan, de aanwezigheid van osteofyten en kraakbeen schade. De kennis over de profielen in de tijd van de verschillende fenotypen gedurende artrose, kan worden ingezet om een optimale tijd te bepalen voor het inzetten van een therapie die een specifiek fenotype kan moduleren met als doel de progressie van artrose te vertragen.

Na het bepalen van de macrofaag fenotypen, werd geanalyseerd op welke manier we specifiek het fenotype van macrofagen kunnen moduleren om synoviale inflammatie te remmen. Dit werd in **hoofdstuk 5** bestudeerd door de modulatorische capaciteit van een viertal veelgebruikte geneesmiddelen te onderzoeken. Synoviaal weefsel van knie artrose patiënten werd behandeld met dexamethason, rapamycine, BMP-7 of pravastatine. De inflammatoire toestand van het synovium kon worden gestuurd via modulatie van specifieke macrofaag fenotypen. Specifiek gezien, zorgde rapamycine voor een pro-inflammatoir effect op het synovium wat hoogstwaarschijnlijk bewerkstelligd werd door specifieke onderdrukking van anti-inflammatoire macrofagen. Anderzijds onderdrukte dexamethason de inflammatie in het synovium, waarschijnlijk via onderdrukking van pro-inflammatoire macrofagen en tegelijkertijd versterken van de anti-inflammatoire macrofagen. De capaciteit van de medicatie om synoviale inflammatie te moduleren ging echter gepaard met de inflammatoire staat van het weefsel, hetgeen benadrukt dat het van belang is om deze toestand van tevoren te kunnen vaststellen.

Obesitas is een stijgend probleem in de Westerse samenleving en is een risico factor voor artrose. Het is ook een van de redenen dat het wordt verwacht dat de prevalentie van OA zal stijgen in de komende jaren. Biomaterialen worden veel gebruikt in diverse (onderzoeks)gebieden van de (regeneratieve) geneeskunde. Na implantatie zal het lichaam op het materiaal reageren een lichaamsvreemd reactie initiëren. Tijdens deze reactie spelen macrofagen een grote rol. In **hoofdstuk 6** werd het gedrag van monocytten van obese patiënten onderzocht nadat deze werden geactiveerd in reactie op een biomateriaal. Hiervoor werden biomaterialen gekozen die een groep vertegenwoordigen van frequent gebruikte biomaterialen voor diverse klinische toepassingen: polypropyleen, polyethyleentereftalaat en polymelkzuur. Hierbij werd gezien dat obesitas het gedrag van de macrofagen beïnvloedt richting een overwegend pro-inflammatoir fenotype. Daarnaast kon dit gedrag worden voorspeld door te kijken naar subsets van monocytten in het bloed van de patiënt. Gebaseerd op deze bevindingen, hebben we in **hoofdstuk 7** onderzocht of dit gedrag kon worden gemoduleerd. De medicijnen rapamycine, dexamethason, celecoxib en pravastatine hadden allen de capaciteit om het fenotype van de macrofagen die werden geactiveerd door polypropyleen, polyethyleentereftalaat en polymelkzuur, te beïnvloeden. Daarnaast werd gezien dat de gevoeligheid voor modulatie afhankelijk was van het type materiaal.

Concluderend, het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft laten zien dat pro-inflammatoire, anti-inflammatoire- en weefselherstellende macrofagen ieder een eigen gedrag hebben en een associatie hebben met artrose ontwikkeling en progressie. De onderzoeken bij elkaar presenteren methodes om specifiek macrofaag fenotypen in weefsel te moduleren, met als einddoel de progressie van artrose te vertragen. Deze methoden kunnen worden geïnterpreteerd als richtlijnen voor het selecteren van

de meest geschikte modulatie methode in acht nemend het stadium van de ziekte, de mate van inflammatie in het weefsel, of het type biomateriaal in het geval van gewrichtsregeneratie met behulp van biomaterialen. De kennis beschreven in dit proefschrift kan worden toegepast als een hulpmiddel om processen te onderdrukken die bijdragen aan degeneratie van gewrichtsweefsels.

## LIST OF ABBREVIATIONS

ACAN	aggrecan
ADAMTS	A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs
ALPL	alkaline phosphatase
BMP	bone morphogenetic protein
CCL	C-C motif ligand
CCR	C-C chemokine receptor
CD	cluster of differentiation
CIA	collagen-induced arthritis
CIOA	collagenase-induced osteoarthritis
Cel	Celecoxib
COL10A1	collagen type X
COL2A1	collagen type II
COMP	cartilage oligomeric matrix protein
CRP	C-reactive protein
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand
Dex	dexamethasone
DMM	destabilization of the medial meniscus
DMOADs	disease-modifying osteoarthritis drugs
DMSO	dimethyl sulfoxide
FBS	fetal bovine serum
FR	folate receptor
GAG	glycosaminoglycan
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IFN	interferon
IHH	indian hedgehog
IL	interleukin
iNOS	inducible nitric oxide synthase
LPS	lipopolysaccharide
MACS	magnetic-activated cell sorting
MCM	macrophage conditioned medium
MCP-1/CCL2	monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MIP-1 $\alpha$ /CCL3	macrophage inflammatory protein alpha
MIP-1 $\beta$ /CCL4	macrophage inflammatory protein beta
MMP	matrix-metalloproteinase
MMTL	medial meniscotibial ligament

mPET	polyethylene terephthalate (multifilament)
MSC	mesenchymal stem cell
mTOR	mechanistic/mammalian target of rapamycin
NO	nitric oxide
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
OA	osteoarthritis
PBMC	peripheral blood mononuclear cell
PET	polyethylene terephthalate (monofilament)
PLA	polylactic acid
PP	polypropylene
Prava	pravastatin
RANTES/CCL5	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
Rapa	rapamycin
RUNX	Runt-related transcription factor
SCM	synovium conditioned medium
SOCS	suppressor of cytokine signaling
TA	triamcinolone acetonide
TGF	transforming growth factor
TNF	tumor necrosis factor



## LIST OF PUBLICATIONS

**Utomo L**, van Osch GJVM, Kops N, van Tiel ST, Waarsing JH, Verhaar JAN, Bastiaansen-Jenniskens YM. Macrophage phenotype profiles during the course of osteoarthritis and their association with osteoarthritic features in two mouse models. *Manuscript in preparation*.

**Utomo L**, Bastiaansen-Jenniskens YM, Talò G, Verhaar JAN, Zagra L, van Osch GJVM, Moretti M, Lopa S. Expression of *CCL2* is inversely correlated with articular cartilage degeneration in hip osteoarthritis patients. *Manuscript submitted*.

Sparreboom CL, Boersema GSA, **Utomo L**, Bayon Y, Kops N, de Smet AAEA, Lange JF, Bastiaansen-Jenniskens YM. The presence of an abdominal aortic aneurysm is associated with an altered response of macrophages to mesh materials *in vitro*. *Manuscript submitted*.

**Utomo L**, Eijgenraam SM, Meuffels DE, Bierma-Zeinstra SMA, Bastiaansen-Jenniskens YM, van Osch GJVM. Meniscal extrusion and degeneration during the course of osteoarthritis in the murine collagenase-induced osteoarthritis model. *Manuscript accepted. J Orthop Res. 2018*.

**Utomo L**, Boersema GS, Bayon Y, Lange JF, van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM. *In vitro* modulation of the behavior of adhering macrophages by medications is biomaterial-dependent. *Biomed Mater 2017; 12: 025006*.

Boersema GSA, **Utomo L**, Bayon Y, Kops N, van der Harst E, Lange JF, Bastiaansen-Jenniskens YM. Monocyte subsets in blood correlate with obesity related response of macrophages to biomaterials *in vitro*. *Biomaterials. 2016;109:32-9*.

**Utomo L**, Bastiaansen-Jenniskens YM, Verhaar JAN, van Osch GJVM. Cartilage inflammation and degeneration is enhanced by pro-inflammatory (M1) macrophages *in vitro*, but not directly inhibited by anti-inflammatory (M2) macrophages. *Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(12):2162-70*.

**Utomo L**, van Osch GJVM, Bayon Y, Verhaar JAN, Bastiaansen-Jenniskens YM. Guiding synovial inflammation by macrophage phenotype modulation: an *in vitro* study towards a therapy for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(9):1629-38*.

Nimeskern L, **Utomo L**, Fessel G, Snedeker JG, van Osch GJVM, Müller R, Stok KS.

Tissue composition regulates distinct viscoelastic responses in auricular and articular cartilage. *Journal of biomechanics*. 2016;49(3):344-52.

**Utomo L**, Pleumeekers MM, Nimeskern L, Nürnberger S, Stok KS, Hildner F, van Osch GJVM. Preparation and characterization of a decellularized cartilage scaffold for ear cartilage reconstruction. *Biomed Mater*. 2015;10(1):015010.

## DANKWOORD

Eindelijk dan het gedeelte wat door iedereen gelezen zal worden. Uiteraard heb ik dit boekje niet kunnen afronden zonder de inzet en hulp van vele anderen:

Mijn promotoren, **Prof. dr. Gerjo van Osch** en **Prof. dr. Jan Verhaar**. Gerjo, ik ben trots dat ik bij jou in het lab heb mogen opgroeien. Nu heb ik dan echt het nest verlaten en ben je eindelijk van mij af. Dit boekje zou er niet zijn geweest zonder jouw onvoorwaardelijke inzet. Ik wist niet dat het mogelijk was om *nog* sneller reactie van je te mogen ontvangen op stukken totdat je naar Hong Kong ging en we opeens zeven “extra” uren hadden. Je weet dat je mij nu verpest hebt voor alle andere begeleiders, hè? ;)

Beste Professor Verhaar, hartelijk dank voor alle betrokkenheid en vertrouwen gedurende mijn promotie. Ik heb uw input tijdens onder andere de Meet-the-professor besprekingen en wetenschapsdagen altijd erg nuttig gevonden en gewaardeerd.

Mijn copromotor, **dr. Yvonne Bastiaansen-Jenniskens**, YBJ, ik heb met eer plaatsgenomen als derde Asian in “Team Bastiaansen”. Tijdens mijn master stage hadden we het al best gezellig en ik was dan ook blij dat ik onder jouw hoede het promotieonderzoek mocht starten. Voor mijn gevoel zijn de laatste vier jaar erg snel voorbijgegaan, gelukkig maar dat ik mij nooit zorgen om de tijd maakte ;). Bedankt voor je geduld, betrokkenheid en inzet. Oh, en bedankt dat je me niet achter het behang hebt geplakt na een verhitte discussie ;). Wellicht komen we elkaar in de toekomst weer eens tegen.

**Prof. dr. C.C Baan**, **Prof. dr. F.J. van Kemenade** en **dr. P.L.E.M van Lent**, hartelijk dank voor het plaatsnemen in de leescommissie en voor de tijd die u genomen heeft voor het beoordelen van mijn proefschrift..

Alle stafleden en assistenten van de orthopedie afdeling, hartelijk dank voor het verzamelen van het OK-materiaal.

**dr. Monique Bernsen**, **Sandra van Tiel**, **dr. Duncan Meuffels**, **Susanne Eijgenraam**, **Prof. dr. Johan Lange**, **Cloë Sparreboom** and **dr. Yves Bayon**, thank you for the collaborations.

(Ex-)Roomies **Louis Leijs**, **Sohrab** and **Kavitha**, thank you for the company in the office. **Simone**, *partner in crime* voor de inFORMED. Hartelijk dank voor de fijne samenwerking, gezelligheid en adviezen. Succes met je opleiding! **Andrea**, thank you for your company during long days in the office/lab and also when I needed some random advice on literally anything. I hope there will be less M1/M2 talk now 😊. Anche, grazie mille per le lezioni di italiano. Spero di ricordarle nonostante io lo pratichi meno. Andiamo a fare un aperitivo?

**Panithi!** I could always count on you when I needed a dose of happiness. Or a selfie. Or candy. Best of luck with your career in Thailand. **Wu**, het lab was niet meer zoals het was na je vertrek. Bedankt voor de gezelligheid en succes met je opleiding! **Mathijs** a.k.a Sugarbelly, je zweefde er zo de afgelopen jaren een beetje tussendoor, maar we hebben het altijd gezellig gehad en ben je ook nog eens een geweldig goed congressmaatje ;). Zo kwamen we erachter dat we aardig wat gemeen hadden en daarom ben ik super blij ben dat je één van mijn paranimfen bent! Veel succes met het afronden van je eigen promotie en je opleiding bij de ortho.

My Irish sisters, **Mairéad**, **Niamh**, and **Caoimhe**, a.k.a: Mereet-as-in-mermaid, Nieve, and Kweeva. Mairéad, thanks for all your advice and company in and outside the lab. Respect that you made it till the last pub during 12 Pubs 2013! Niamh, though we were separated by some mountains for a few years, we were still able to keep the bond and I was incredibly happy to hear of your return in 2017. Caoi, we made it! I think we've seen the best and worst of each other. Thank you for being my friend and for the support and fun. Best of luck with your career.

**Shorouk**, you are the funniest Spanish girl I have ever met. With your witty comments you always manage to make me laugh while giving great advice. Best of luck on finishing your thesis and with your future career. **Callie**, whatcha doin'? ;). Thank you for bringing me goodies from the States. Good luck with finishing your thesis and future career. **Marta**, thank you for helping me with my Italian homework and best of luck with your postdoc in Sweden. Spero di vedervi presto!

Eric Frey, eh sorry, **Eric Farrell** and **Roberto**, thanks for your useful input and advice during the meetings and for the English and Italian grammar corrections/lessons. Eric, I am keeping the 2014 Zinfandel for a special occasion!

**Nicole**, de histo Queen! Jouw vrolijkheid, positieve instelling en schaterende lach zijn aanstekelijk. Ondanks dat ik officieel geen recht op je had was je toch altijd bereid om een handje te helpen. Hartelijk dank voor je adviezen en pragmatische oplossingen. **Wendy**, **Janneke** en **Sandra**, bedankt dat jullie altijd voor mij hebben klaargestaan als ik weer "even" iets moest regelen. Sandra, met wie kan ik nu nog van gedachten wisselen over *the Blacklist*?!

**Marloes**, de stage *back in the days* heeft voor een super basis gezorgd, waardoor ik in de startblokken kon staan voor de eindstage bij Mieke. Ook na je vertrek had je nog altijd een luisterend oor en kon ik bij je terecht voor adviezen...en koffie. Bedankt!

**Mieke**, ook al deden we onze promotie niet gezamenlijk, jij bent wel één van de redenen geweest dat ik het einde heb bereikt. Je kent mij beter dan ik mijzelf en de vriendschap die we hebben opgebouwd waardeer ik ontzettend. Vind het ontzettend jammer dat je niet naast mij staat tijdens de verdediging. Succes met je opleiding bij de plastische! Hoewel onze paper niet in dit boekje terecht is gekomen, ben ik er super trots op en ik hoop echt dat we in de toekomst ooit weer eens samen kunnen werken!

All other colleagues of the 16<sup>th</sup> floor (you know who you are): thanks!

**Bas Tuk**, je hebt geen idee hoe vaak je mijn redder in nood bent geweest. “Wendy’s Surinaamse collega” is je daar erg dankbaar voor! ;) **Patrick Asmawidjaja**, ook bij jou kon ik vaak terecht voor van alles! Vooral toen je meteen voor mij klaarstond tijdens de wangprikken, echt super bedankt!

Le mie due sorelle Italiane, **Silvia** and **Matilde**. Cara Silvi, you made my secondment in Milan so easy and I truly enjoyed working with you. Questa esperienza resterà sempre nel mio cuore. Cara Mati, you are a gifted scientific illustrator and thank you for the beautiful figures that made it into this thesis! **Matteo Moretti** and **Laura de Girolamo**, thank you for giving me the opportunity to work in your laboratory at the Galeazzi. Ci vediamo presto!

Lieve **Elaine** en **Ad**, eindelijk kan mijn boekje naast die van jullie in de kast staan! Elaine, mijn grote zus, rolmodel #1 en paranimf, dank voor je onvoorwaardelijke steun vanaf de kleuterklas tot de promotie. Als ik weer eens aan het mopperen was, dan mopperde je soms gezellig mee of wist je gewoon rustig te luisteren. Ik ben blij en trots dat je mijn zus bent. **Ad**, in de afgelopen jaren ben je niet alleen mijn grote broer geworden, maar ook een beetje mijn mentor. Jouw tips van drie jaar terug hebben mij nu een hoop tijd bespaard.

Lieve **Mam**, afgelopen jaren had je te maken met twee dochters die hun promotie aan het afronden waren en vaker een slecht dan goed humeur hadden. Desondanks stonden jij en **CK** altijd geduldig voor ons klaar, ongeacht wat. Al was het voor een verhuizing van Capelle naar Enschede, of van Rotterdam naar Milaan. Bedankt voor je ultieme begrip, geduld, aanmoedigingen, ondersteuning en je luisterend oor als ik weer eens chagrijnig of gestresseerd was. Lieve Pap, dit boekje is ook voor jou. Ik mis je.





## PHD PORTFOLIO

### Personal details

Name	Lizette Utomo
Department	Orthopaedics, Erasmus MC University Medical Center
PhD period	January 2014 – December 2017
Promotors	Prof. Gerjo J.V.M. van Osch, PhD and Prof. Jan A.N. Verhaar, MD, PhD
Co-promotor	Yvonne M. Bastiaansen-Jenniskens, PhD

	<b>Workload (ECTS)</b>
--	----------------------------

### Courses

March 2014	Radiation protection level 5B (SBE)	1.5
May 2014	Basic introduction Course on SPSS (Molmed)	1
May 2014	Research Integrity (EMC)	0.3
June 2014	Handling laboratory animals and introduction to IVC's (EDC)	
Nov 2014	Translational Imaging Workshop by AMIE: From mouse to man (partially)	0.3
March 2015	Advanced Immunology course (Molmed)	3
May – July 2015	course in English Biomedical Writing and Communication (EMC)	3
Nov 2015	course on Biomedical Research Techniques (Molmed)	1.5
Dec 2016	Workshop Writing Successful Grant Proposals (Molmed)	0.5
Nov 2017	Monocytes: origins, destinations, functions and diagnostic targets (Molmed)	0.2

### Conferences - podium presentations

Nov 2013	22nd annual NBTE meeting, Lunteren, the Netherlands: <i>Decellularized ear and articular cartilage with native architecture for cartilage reconstruction.</i>	1
May 2015	NVMB 2015 meeting, Lunteren, Netherlands: <i>In situ modulation of macrophage phenotype to control inflammation and improve tissue regeneration.</i>	1
Sept 2015	4th TERMIS World Congress, Boston, USA: <i>Macrophage phenotype modulation to control synovial inflammation.</i>	1

		Workload (ECTS)
Dec 2015	24th annual NBTE meeting 2015, Lunteren, the Netherlands: <i>In Situ Modulation of Macrophage Phenotypes to Control Inflammation and Improve Tissue Regeneration.</i>	1
Jan 2016	Nederlandse Orthopeden Vereniging annual conference 2016, Den Bosch, the Netherlands: <i>Sturing van synoviale inflammatie middels modulatie van macrofaag fenotypen: een potentiële behandeling voor artrose.</i> Nominated for the Prof. Rik Huiskes Award	1
March 2016	OARSI 2016 World Congress, Amsterdam, the Netherlands: <i>Cartilage degeneration is exacerbated by pro-inflammatory (M1) macrophages, but not inhibited by anti-inflammatory (M2) macrophages in vitro.</i>	1
May 2016	NVMB 2016 meeting, Lunteren, Netherlands: <i>Cartilage inflammation and degeneration is exacerbated by pro-inflammatory macrophages, but not inhibited by anti-inflammatory macrophages in vitro.</i>	1
June 2016	TERMIS-EU 2016 conference, Uppsala, Sweden: <i>Modulating behavior of macrophages activated by biomaterials: an in vitro study.</i>	0.5
June 2016	TERMIS-EU 2016 conference, Uppsala, Sweden: <i>Cartilage degeneration is exacerbated by pro-inflammatory macrophages, but not inhibited by anti-inflammatory macrophages in vitro. <b>First prize for best podium presentation</b></i>	0.5
Sept 2016	ICRS 2016 13th World Congress, Sorrento, Italy: <i>Cartilage inflammation is enhanced by pro-inflammatory macrophages, but not rescued by anti-inflammatory macrophages.</i>	1
June 2017	TERMIS-EU 2017 conference, Davos, Switzerland: <i>Mapping macrophage phenotypes in an experimental osteoarthritis model to improve joint tissue regeneration.</i>	1
April 2018	ICRS 2018 14 <sup>th</sup> World Congress, Macao, China: <i>Meniscal degeneration is correlated with structural articular cartilage damage in the collagenase-induced osteoarthritis mouse model.</i>	1



		<b>Workload (ECTS)</b>
<b>Conferences - poster presentations</b>		
Feb 2014	18 <sup>th</sup> Molecular Medicine Day, Rotterdam, the Netherlands	0.5
March 2015	19 <sup>th</sup> Molecular Medicine Day, Rotterdam, the Netherlands	0.5
April 2015	OARSI 2015 World Congress, Seattle, USA	1
March 2016	20 <sup>th</sup> Molecular Medicine Day, Rotterdam, the Netherlands (2x)	1
Dec 2016	25th annual NBTE meeting 2016, Lunteren, the Netherlands	0.5
April 2017	OARSI 2017 World Congress, Las Vegas, USA	1
April 2018	OARSI 2018 World Congress, Liverpool, UK	1
<b>Department presentations and meetings</b>		
2014 – 2017	Lab meetings dept. of Orthopaedics (weekly)	2
2014 – 2017	Research meetings dept. of Internal Medicine/Skeleton meetings (weekly)	2
2014 – 2017	Osteoarthritis meetings depts. of Orthopaedics, General Practice, Internal Medicine, Radiology, and Rheumatology (monthly)	1
2014 – 2017	Journal Club (monthly)	1
2014 – 2017	organization and participation Meet-the-Professor meetings (biannually)	0.5
2014 – 2017	Orthopaedic Science Day (annually)	0.5
<b>Teaching and student supervision</b>		
Jan 2014	Partial supervision of high school students (“profielwerkstuk”)	0.2
2014 – 2015	Partial supervision bachelor student technician, Sharon Bastiaansen Hogeschool Utrecht (10 months)	3
2016	Partial supervision visiting PhD student, Consuelo Arias Universidad de la Frontera, Temuco, Chile (3 months)	1
2014 – 2017	Teaching assistant microscopic bone pathology for first year medical students (annually)	1
<b>Miscellaneous</b>		
Feb – July 2017	Visiting PhD student at the Cell and Tissue Engineering Lab, IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute, Milan, Italy (6 months)	5
2014 – 2017	Review of scientific papers (6x)	1
2016	organization Labday Orthopaedics, ENT, Maxillofacial surgery 2016	0.5
2016	organization Orthopaedic Science Day 2016	0.5

---

**Workload  
(ECTS)**

---

**Grants**

2014	Erasmus Trustfonds conference travel grant
2016	AnnaFonds NOREF research grant
2016	Erasmus Trustfonds conference travel grant

---

47

## CURRICULUM VITAE

Lizette Utomo was born on November 5<sup>th</sup> 1985 in Rotterdam and obtained her athenaeum diploma at the Comenius College in Capelle aan den IJssel. In 2005, she started studying Biomedical Sciences at the University Utrecht, and moved to Enschede the following year to study Technical Medicine at the University of Twente. In 2010, she started the 3-year Master degree specializing in Regenerative Medicine. During this period, she conducted internships at the dept. of Orthopaedics at the Erasmus MC University Medical Center, the dept. of Laboratory Medical Immunology at the Radboud UMC, the dept. of Rheumatology & Clinical Immunology, and the dept. of Experimental Nephrology & Hypertension at the UMC Utrecht. In 2013, she completed the Master degree with a one-year research internship at the dept. of Orthopaedics and Otorhinolaryngology at the Erasmus MC under the supervision of dr. Mieke Pleumeekers and Prof. dr. Gerjo van Osch where she worked on decellularization and recellularization of cartilage for tissue regeneration purposes. For this project she also collaborated with dr. Luc Nimeskern and dr. Kathryn Stok, previously at the Institute for Biomechanics, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), whose lab she visited in Zürich, Switzerland. In January 2014, she started her PhD at the dept. of Orthopaedics at the Erasmus MC supervised by dr. Yvonne Bastiaansen-Jenniskens, Prof. dr. Gerjo van Osch, and Prof. dr. Jan Verhaar. During her period as PhD candidate, she won the award for the best podium presentation at the Regenerative Medicine International Society (TERMIS-EU) 2016 conference in Uppsala, Sweden and was nominated for the Prof. Rik Huiskes Award at the Dutch Orthopaedic Society (NOV) 2016 meeting. As part of her PhD she also conducted research at the IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute in Milan, Italy for 6 months under the supervision of dr. Silvia Lopa and dr. Matteo Moretti and worked with microfluidic devices for osteoarthritis research. This secondment was partially supported by a personal research grant from the AnnaFonds|NOREF. As of January 2018, she is working as a postdoctoral researcher at the dept. of Oral and Maxillofacial Surgery & Special Dental Care at the University Medical Center Utrecht.