

1 12

Bloed is leven

Bloedbeeld

2

Actueel

3

Bloedbeeld

4

Bestuurder René van Lier blijft researcher in hart en nieren
Wetenschappelijk onderzoek verder versterken en nog zichtbaarder maken

6

“We moeten ons van anderen blijven onderscheiden”

Harry Bos, nieuwe divisiedirecteur Diagnostiek, over risico's en kansen

7

Introductie Cinryze®

Cinryze vervangt Ceter voor de Nederlandse markt

8

Nieuwe kansen voor immuuntherapie?

Onderzoekers hebben een ingebouwde rem van het immuunsysteem ontdekt

9

Cellen bekijken op macroniveau

ImageStreamX analyseert cellen op intensiteit en lokalisatie

10

Voldoende bloed bij calamiteiten

Sanquin kan bij calamiteiten binnen een uur voldoende bloedproducten leveren

12

Recente publicaties

Fotografie Judith van IJken

21

Geïntrigeerd door sikkelcellen en stollingsfactoren

Klinisch brugfiguur Karin Fijn van Draat verdeelt haar tijd over AMC en Sanquin

22

Biotech kweekbloed: product van de toekomst?

Geen donors meer nodig omdat bloedcellen uit een bioreactor komen?

24

Heparine Geïnduceerde Trombocytopenie

Sanquin introduceert HIPAA-test voor snelle diagnose van HIT

26

Nucleotide-sequentiebepaling in DNA: de volgende generatie

Sanquin gaat sequencing methode toepassen voor HLA-bepalingen

28

Kunstablood: Bloed en tranen

29

Proefschrift

30

Broedplaats: Rick Hoekzema

31

Nieuws en agenda

32

Profiel

Mariëtte Driessens, secretaris NVHP

Serendipiteit immuuntherapie tegen kanker

In een artikel in *Nature Communications* beschrijven promovendus Nigel Stapledon en collega's van de afdeling Experimentele Immunohematologie van Sanquin Research samen met onderzoekers uit Utrecht, Oslo en Reykjavik een manier om de halfwaardetijd van antistoffen van het type IgG3 aanzienlijk te verlengen. Deze aangepaste antistof zou een kandidaat kunnen zijn voor bijvoorbeeld immuuntherapie tegen kanker. IgG activeert het complementsysteem en is van belang bij de activatie van Fc-receptoren. De meeste andere isotypen Immunoglobulinen (IgA, IgM en IgE) doen één van beide. Van de IgG subklassen is IgG3 het meest actieve. IgG3 heeft echter normaal gesproken een kortere halfwaardetijd dan de andere IgG's. Dit komt omdat IgG3 in plaats van Histidine Arginine in de staart van IgG heeft zitten op positie 435. Door de Arginine te veranderen in een Histidine is de halfwaardetijd aanzienlijk verlengd. Met de functionaliteit om het complementsysteem en Fc-Receptoren te activeren is het gemuteerde IgG3 interessant als biofarmaceutisch immuuntherapeutisch. *In vitro* en in een pneumokokken muizenmodel bleek dit IgG3 werkzaam en volledig bescherming te bieden tegen pneumokokken infecties. De vinding is gebaseerd op analyses van een aantal donoren van Sanquin met een van nature voorkomend afwijkend IgG3.

Referentie
Stapleton NM et al. Competition for FcRn-mediated transport gives rise to short half-life of human IgG3 and offers therapeutic potential. *Nat Commun* 2011; 2:599.

Prijs voor onderzoekers Operations Research

Onderzoekers van de groep Operations Research (OR) van de UvA en medewerkers van Sanquin Bloedvoorziening hebben op 15 november 2011 de eerste prijs gewonnen op het jaarlijkse congres van de American Society for Operations Research and Management Science (INFORMS). Het onderzoek *Blood Platelet Optimization for Blood Banks: Theory meets Practice* werd gekozen uit honderd inzendingen en is gebaseerd op gemeenschappelijk onderzoek van een aantal (voormalige) groepsleden van Operations Research: Nico van Dijk, René Haijema, Jan van der Wal, Nikky Kortbeek en Michiel Janssen. Het onderzoek werd uitgevoerd in nauwe samenwerking met Sanquin (Wim de Kort, Naud Jansen en Eric Jansen) en het simulatiebedrijf Incontrol. Het onderzoek mag gezien worden als een eerbetoon aan de klassieke OR en hedendaagse technologie. Bloedplaatjesconcentraten hebben een beperkte houdbaarheid. Verloop, tekorten, leeftijd en kosten moeten worden geminimaliseerd. Het onderzoek onderscheidde drie fases over zes jaar, namelijk:

- De ontwikkeling van een gecombineerde dynamische programmering en simulatiemethode;
- De toepassing en implementatie voor Sanquin Bloedbank;
- De uitbreiding met transportkosten en ziekenhuisvoorraden. Toepassing in de bloedbankpraktijk heeft geleid tot een aanzienlijke daling in verloop, gepaard aan een belangrijke daling van de leeftijd bij uitgifte.

Start campagne: Zwanger? Luister naar het goede nieuws

Vorig jaar is het draaiboek Preventie Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunitatie (PSIE) van het RIVM aangepast. In de 12e week van de zwangerschap wordt naast de ABO en Rhesus D (RhD) bepaling en screening op irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) ook het Rhesus c (Rhc) antigeen bepaald. In week 27 wordt met maternaal plasma het foetale RhD-antigeen bepaald met behulp van de PCR techniek en wordt bij zwangeren die RhD-negatief of Rhc-negatief zijn de screening op irregulaire erythrocytenantistoffen herhaald. De invoering van de foetale RhD-typering maakt gericht antenataal toedienen van het anti-D immunoglobuline mogelijk. Hiermee zal bij de antenatale profylaxe 40% minder nodig zijn. De Gezondheidsraad (26 maart 2009) geeft in het rapport aan voorkeur te hebben voor een anti-D immunoglobuline afkomstig van onbetaalde (Nederlandse) donoren. Sanquin is nu de campagne: Zwanger? Luister naar het goede nieuws, gestart. Deze is gericht op ondersteuning van de verloskundigen en voorlichting aan verloskundigen en publiek. Met deze campagne wordt ook RheDQuin bij de verloskundigen onder de aandacht gebracht. Want dit anti-D immunoglobuline is geheel in lijn met de voorkeur van de Gezondheidsraad afkomstig van onbetaalde vrijwillige Nederlandse donoren.

Bloedbeeld is een uitgave van Stichting Sanquin Bloedvoorziening. Het blad verschijnt 4 maal per jaar in een oplage van 25.000 stuks. Bloedbeeld wordt toegezonden aan medisch specialisten, klinisch chemici, ziekenhuisapothekers, ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen in Nederland en aan medewerkers van Sanquin. Verder ontvangen landelijke advies- en beleidsorganen op het gebied van de gezondheidszorg het blad evenals de rijksoverheid en persmedia.

Redactie
Anneke de Regt (hoofdredacteur), Masja de Haas, Christine Kramer, Marieke von Lindern, Dirk Roos, Jan Willem Smeenk, Ruud Smeenk, Hans Zaaijer en Jaap Jan Zwaginga
Medewerkers
Emile van den Akker, John Ekelboom, Maarten Evenblij, Frank van Kolschooten, Wim de Kort, Noor van Leeuwen, Pieter Lomans en Angela Rijnen
Fotografie
Ineke Oostveen en Judith van Iken (fotokatern)
Ontwerp
Robbert Zweegman i.s.m. Reynoud Homan
Druk
Cliteur, Amsterdam

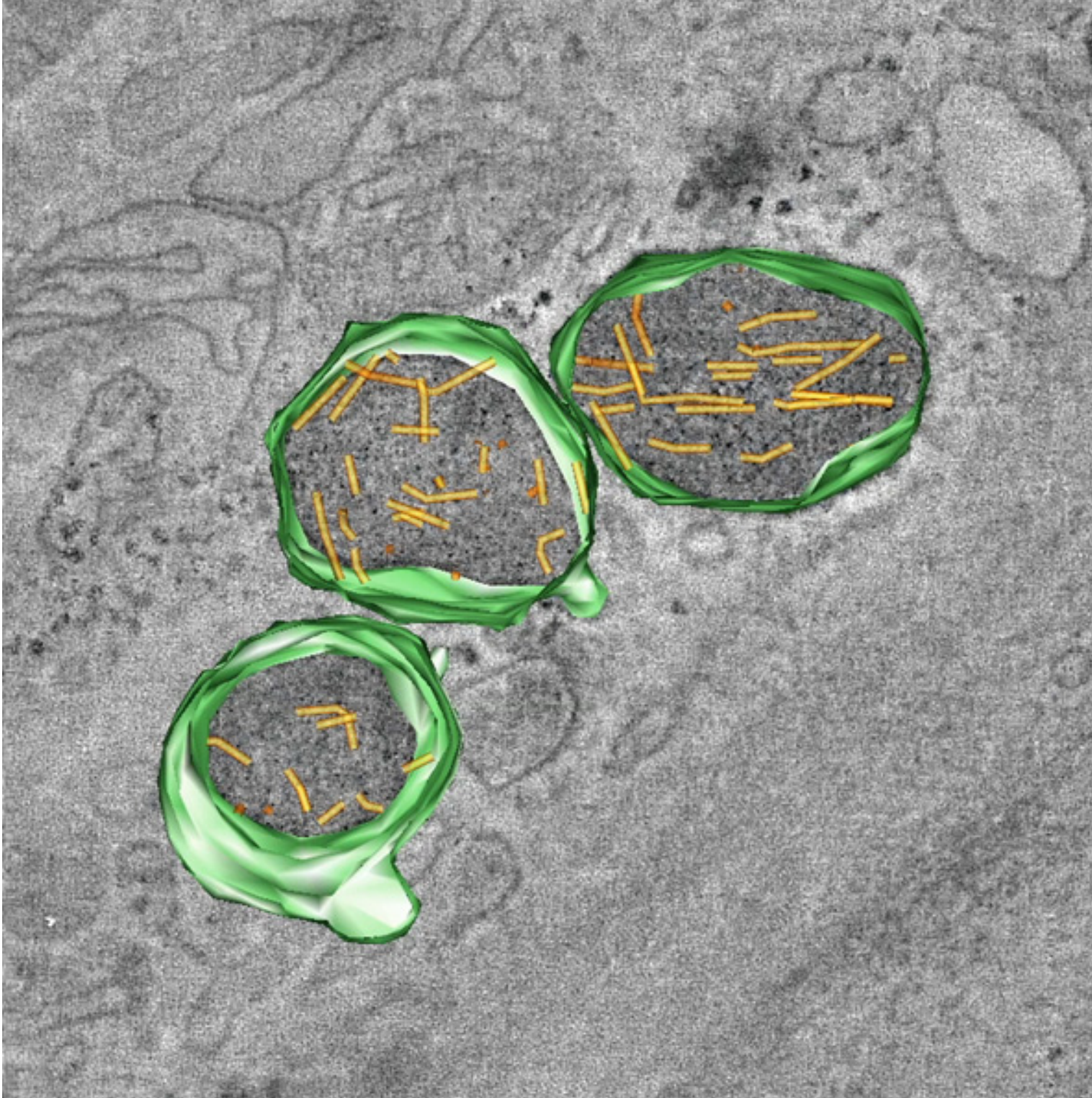
Redactieadres
Sanquin Bloedvoorziening
Postbus 9892
1006 AN Amsterdam
bloedbeeld@sanquin.nl

Abonnementen
Zie redactie-adres
Jaarabonnement is gratis
Deze mailing is o.a. verzorgd op basis van het Pharbase adresbestand van Cegedim.
Wijzigingen voor dit bestand kunt u doorgeven via nl.onekey@cegedim.com

© Bloedbeeld

Niets uit deze uitgave mag worden gereproduceerd zonder voorafgaande toestemming van de redactie.

ISSN 1572-803X



Het beeld

De stollingsfactor von Willebrand factor (VWF; geel) wordt opgeslagen in Weibel-Palade bodies (WPB; groen) voordat het door de endotheelcel wordt uitgescheiden. Hiertoe worden VWF multimeren als het ware opgerold tot een cilinder. Normaal zijn deze cilinders lang en lopen ze parallel aan elkaar. In deze opname zijn de cilinders kort en liggen ze kriskras verspreid. Dit komt omdat de WPB ook het stollings-eiwit factor VIII bevatten dat de structuur van VWF verandert. De elektronenmicroscopopnamen zijn gemaakt door M. Mourik bij de afdeling Moleculaire Celbiologie van het LUMC.

De boodschap

Opslag van factor VIII in WPBs verandert de manier waarop VWF wordt opgeslagen en beïnvloedt de bloedstolling.

Het onderzoek

We proberen endotheelcellen te maken die factor VIII en VWF samen afgeven om de behandeling van hemofilie A patiënten te verbeteren. Factor VIII wordt door VWF beschermd tegen afbraak en inactivatie in de circulatie.

Bouwens EA, Mourik MJ, van den Biggelaar M, Eikenboom JC, Voorberg J, Valentijn KM, Mertens K. Factor VIII alters tubular organization and functional properties of Von Willebrand factor stored in Weibel-Palade bodies. *Blood* 2011; 118: 5947-56.

Bestuurder René van Lier blijft researcher in hart en nieren



René van Lier (Tilburg, 1956) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en startte in 1983 zijn promotieonderzoek bij het CLB in Amsterdam. Daarna was hij bij het CLB senior onderzoeker op de afdeling Klinische Viro-immunologie, hoofd van het Laboratorium voor Cellulaire immunologie en hoofd van de afdeling Immunobiologie. In 2000 werd hij hoogleraar Experimentele immunologie aan de UvA en vervolgens ook hoofd van de afdeling Experimentele immunologie in het AMC en voorzitter van de AMC Research Council. In september 2010 trad hij toe tot de Raad van Bestuur van Sanquin en werd directeur van de divisie Research.

r.vanlier@sanquin.nl

René van Lier volgde in 2010 Ernest Briët op als lid van de Raad van Bestuur en directeur van de divisie Research van Sanquin Bloedvoorziening. Zijn ambitie is om het wetenschappelijke onderzoek van Sanquin verder te versterken en nog zichtbaarder te maken.

Een echt nieuw gezicht was René van Lier niet voor oudgedienden binnen Sanquin. Zijn benoeming in september 2010 tot lid van de Raad van Bestuur en directeur van de divisie Research betekende een terugkeer naar de werkgever die hij in 2000 had verlaten om hoogleraar experimentele immunologie te worden aan de Universiteit van Amsterdam (AMC). Hij had er toen liefst zeventien jaar gewerkt, vijftien jaar bij het CLB, dat in 1998 na de fusie met de bloedbanken verder ging onder de nieuwe naam Sanquin.

Hoe bent u indertijd bij het CLB beland?

“Na mijn afstuderen in 1983 moest ik in militaire dienst. Die heb ik vervuld als arts bij de Militaire Bloedbank, die was gevestigd in het toenmalige CLB. Daar kon ik naast mijn taken voor Defensie ook veel tijd aan wetenschap besteden. Na mijn militaire tijd ben ik zeventien jaar blijven hangen bij het CLB. Eerst als promovendus, daarna als werkgroep- leider, laboratoriumhoofd en afdelingshoofd. In 2000 ben ik naar het AMC gegaan om hoogleraar te worden en een afdeling immunologie op te zetten. Ik ben daar in 2005 ook voorzitter geworden van de Research Council, de wetenschappelijke adviesraad voor de Raad van Bestuur naast allerlei ander bestuurlijk werk. In het najaar van 2009 vroeg Sanquin of ik voelde voor een terugkeer.

Die vraag kwam eigenlijk wel op een goed moment. Het AMC is een zeer interessante organisatie om voor te werken, maar ik stond daar net op een soort kruispunt. Het was tijd om te stoppen bij de Research Council, omdat je zo'n adviesfunctie niet te lang moet doen. En ik twijfelde eraan of ik me weer volledig op onderzoek moest gaan richten en opnieuw fulltime afdelingshoofd worden. Wat de doorslag gaf was dat ik bij Sanquin research kon blijven doen naast het bestuurlijke werk.

Ik heb een deel van mijn onderzoeksgroep, met onderzoeksleider Martijn Nolte, uit het

AMC kunnen meenemen. Dat onderzoek is gericht op de invloed van het geactiveerde immuunsysteem op bloedcelvorming, een gebied dat naadloos past bij Sanquin.”

Is de sfeer bij Sanquin veranderd in de 10 jaar dat u weg bent geweest?

“De integratie tot Sanquin heeft wel geleid tot een verandering in de bedrijfscultuur. Het CLB was toen ik er in 1983 kwam werken een vrij anarchistische organisatie vergeleken met academische ziekenhuizen. Binnen het CLB werd op basis van argumenten gediscussieerd en het maakte niet uit of iemand hoogleraar of student was. Door het integreren van de bloedbanken en het sterker richten van de research op taken voor bloed en bloedvoorziening is de sfeer binnen Sanquin zakelijker geworden, professioneler. Daardoor gaan sommige dingen hier minder snel dan in het oude CLB, maar nog altijd een stuk sneller dan in een complexe organisatie als een UMC.”

U bent net als uw voorganger Briët behalve lid van de Raad van Bestuur ook directeur van de divisie Research. Wat is het voordeel van die dubbelfunctie?

“Dat maakt de relatie met afdelingshoofden veel directer, waardoor je sneller discussies kunt starten en sneller beslissingen kunt nemen. Met de functie van divisiedirecteur erbij is het makkelijk om zelf vaak binnen te lopen bij mensen op de researchvloer en je licht op te steken. Heel nuttig waren bijvoorbeeld de AIO-lunches die ik op advies van een van de afdelingshoofden heb georganiseerd. Dat zijn ideale discussiebijeenkomsten om erachter te komen hoe AIO's hun werk ervaren en wat ze nodig hebben om goed te kunnen functioneren. Ze kunnen heel goed uitleggen wat er beter kan in de organisatie. Ik hoor wat zij verwachten van hun directe omgeving en van het instituut, en zij horen wat het instituut van hen verwacht.”

Hoe ziet u uw rol als bestuurder in het versterken van de research?

“Bestuurders verzinnen geen goede proeven, maar creëren de voorwaarden om die goede proeven te kunnen doen. Een van de speer-

Nieuwe richtlijn bloedtransfusie CBO toegelicht

punten van ons beleid is het creëren van goede faciliteiten. Die zijn al heel goed maar je moet ze ook voortdurend op niveau houden want researchapparatuur en gebouwen zijn snel gedateerd. Naast ons gebouw is het NKI een nieuw proefdierhuis aan het bouwen, waar wij een deel van gaan huren. *In vivo* onderzoek is zeer belangrijk voor Sanquin en met dat proefdierhuis kunnen we dat versterken. We gaan ook kijken of we met het NKI meer shared facilities voor research kunnen creëren, want zulke investeringen zijn ongelooflijk kapitaalintensief.”

Wat heeft u intern al in gang gezet bij de research?

“We hebben de interne beoordeling van externe beursaanvragen strikter gemaakt om kansrijker te zijn bij de toekenning door subsidiegevers. Ik schrok in 2010 van de ranking die onze aanvragen kregen bij een van onze belangrijkste subsidieverstrekkers, de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusie Research (LSBR). Er zaten er te veel op het randje van onvoldoende, terwijl je tegen een negen moet zitten om een beurs binnen te halen. Een groot deel van de Sanquin-projecten werd daardoor al in de voorselectie terzijde geschoven. Dit jaar hebben we de aanvragen die we gingen indienen intensief voorbesproken, waarbij we ons er goed rekenschap van hebben gegeven wat een subsidiegever precies van ons verwacht. Bij de Landsteiner Stichting moet je andere argumenten gebruiken dan bij het KWF of het Astmafonds. Nu waren er van de twintig besproken projecten van de Landsteiner Stichting dertien van Sanquin. Dat hebben we dus goed gedaan.”

Wat heeft u gedaan om de research zichtbaarder te maken voor de buitenwereld?

“Het oude CLB werd gezien als een van de centra van immunologisch onderzoek in Nederland en had een zeer goede naam. Na de fusie is in de buitenwereld het beeld ontstaan dat Sanquin weinig wetenschappelijk onderzoek meer doet. We proberen nu zo goed mogelijk uit te dragen dat we dat wél doen. Als onderdeel daarvan halen we met diverse faculteiten in den lande de banden

aan door hoogleraarschappen te realiseren. Dat is al gebeurd bij de bètafaculteit van de Universiteit van Amsterdam met de aanstelling van Marieke van Ham als hoogleraar Biologische Immunologie en Peter Hordijk als hoogleraar Moleculaire celbiologie van Celmigratie. Ik heb ook NWO-directeur Jos Engelen uitgenodigd om eens langs te komen, omdat wij geen beurzen mogen aanvragen bij NWO. Wij komen niet in aanmerking omdat wij een commercieel bedrijf zouden zijn. Ik hoop hem te kunnen overtuigen dat een not-for-profit-bedrijf als Sanquin heel wat anders is dan een commercieel bedrijf met aandeelhouders en bonussen en ik ga hem laten zien dat we een academisch laboratorium hebben waar heel goede research plaatsvindt. Gelukkig zijn we niet alleen afhankelijk van externe beurzen en hebben we ook interne fondsen voor projecten. Sanquin stopt alle exploitatieoverschotten direct terug in de organisatie om de faciliteiten en de research up-to-date te houden.”

Waar houdt u zich nog meer mee bezig binnen de Raad van Bestuur?

“Ik ben daarin ook verantwoordelijk voor de diagnostiek. Daarbij heb ik veel steun van de nieuwe divisiedirecteur Harry Bos. En ik ben verantwoordelijk voor de medische zaken. In die rol ben ik voorzitter van de Medische Adviesraad die adviseert over alles wat met de werkzaamheid en de veiligheid van bloedtransfusie- en plasmaproducten te maken heeft. Dat is zwaar werk omdat ik geen hematoloog ben zoals mijn voorganger Briët, maar die kennis is gelukkig wel aanwezig bij andere leden van de Medische Adviesraad. De Raad van Bestuur als geheel is druk bezig met een reorganisatie, het programma Bloedbank 2015. Dat heeft consequenties voor een groot aantal medewerkers binnen de bloedbank. Volgens de plannen gaan bijvoorbeeld in 2015 de bewerkingslocaties in Groningen en Rotterdam dicht en zal de bewerking voortaan alleen uitgevoerd worden in Amsterdam en Nijmegen. Wij realiseren ons de grote persoonlijke gevolgen die deze samenvoeging heeft, maar deze stap is noodzakelijk om de doelmatigheid en de kwaliteit van de bloedvoorziening nog beter te maken.”

Afgelopen jaar is de vernieuwde CBO richtlijn bloedtransfusie vigerend geworden. Ook vanuit Sanquin hebben onder andere Marijke Overbeeke, Immunohematologische Diagnostiek, een bijdrage geleverd aan het aanpassen van de richtlijn. Voor de ziekenhuislaboratoria zijn er in het hoofdstuk dat de laboratoriumaspecten van de bloedtransfusie betreft, belangrijke wijzigingen ten opzichte van de ‘oude’ richtlijn terug te vinden. Deze omvatten bijvoorbeeld de monsteridentificatie en het gebruik van het Transfusie Register voor Irregulaire antistoffen en X-proef problemen (TRIX). Daarnaast zijn er nogal wat veranderingen op het gebied van het ‘preventief matchen’. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd en voor sommige groepen patiënten, dient ter voorkoming van antistofvorming bij de selectie van erythrocyteenheden ook rekening gehouden te worden met compatibiliteit van de Kell, Duffy en Kidd antigenen. Een belangrijk verschil is ook het advies om uitgebreider te matchen als er ‘klinisch belangrijke irregulaire erythrocytenantistoffen’ aangetoond zijn. Al met al nogal wat veranderingen! Binnen de divisie Diagnostiek heeft Nico Vreeswijk, het voortouw genomen om samen met Marijke Overbeeke de verschillen tussen de ‘oude’ en ‘nieuwe’ richtlijn die de laboratoriumaspecten van de bloedtransfusie betreffen, overzichtelijk in een presentatie te verwerken. Inmiddels heeft Nico Vreeswijk verschillende ziekenhuislabs over de nieuwe richtlijn ‘bijgepraat’ en is dit initiatief als zeer functioneel door hen beoordeeld! Voor de immunohematologische referentie-laboratoria van Sanquin is dit een mooie kans om te laten zien op welke gebieden wij met raad en daad ondersteuning kunnen geven.

secretariaatdiagnostiek@sanquin.nl

“We moeten ons van anderen blijven onderscheiden”



Harry Bos (Hardenberg, 1958) is sinds oktober 2011 divisiedirecteur van Sanquin Diagnostiek. Vanaf 2007 was hij manager van het Nationaal Screeningslaboratorium (NSS). Hij was projectleider bij de centralisatie van de vier bloedbanklaboratoria in Amsterdam vier jaar geleden en bij de recente invoering van de anti-HBcore screening. Bos studeerde biologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam en promoveerde in 1989. Hij was universitair docent en deed onderzoek in de USA (Rockefeller University New York en Harvard Medical School Boston). Immunoloog Bos werkt vanaf 1991 in diverse functies bij de bloedtransfusie en rondde in 1996 een opleiding bedrijfskunde af.
h.bos@sanquin.nl
www.linkedin.com/pub/harry-bos/28/443/758

Meer omzet genereren zonder eigen klanten te beconcurreren. Voor die uitdaging ziet Harry Bos, de nieuwe divisiedirecteur van Sanquin Diagnostiek, zich onder meer gesteld. Een gesprek over risico's en kansen.

“Over het algemeen houden mensen niet van veranderingen.” Dat constateert Harry Bos, immunoloog, bedrijfskundige, directeur én ervaringsdeskundige. Reorganisaties brengen risico's met zich mee. In het verleden voorzag Bos meermalen dat zijn eigen functie bij de bloedvoorziening na een fusie zou verdwijnen. Het weerhield hem er niet van in verschillende fusieprocessen juist het voortouw te nemen. “Veranderen houdt mij wakker”, zegt hij.

Op 1 oktober volgde hij Ruben Baumgarten op als directeur van de divisie Diagnostiek van Sanquin. De eerste maanden vroeg onder meer een fusie van de HLA-laboratoria in Dordrecht en Amsterdam veel aandacht. In januari, toen dit interview plaatsvond, had hij zich nog nauwelijks bezig kunnen houden met de externe klanten van de divisie. Maar er speelt van alles. In ons zorgstelsel, waar concurrentie, bezuinigingen en de noodzaak tot efficiëntieverhoging voor veel beweging en onzekerheden zorgen, moet ook de divisie Diagnostiek anticiperen en zich aanpassen om met de bestaande hoge servicegraad kostendekkend te kunnen blijven werken. “Enerzijds gaat het om een verdere efficiencyverbetering, anderzijds moeten we proberen de omzet te verhogen. Onze grootste klant is altijd de bloedbank geweest, maar die omzet kunnen wij niet beïnvloeden. We willen daarom meer externe omzet genereren. Tegelijkertijd zie je dat door verdergaande automatisering laboratoria steeds meer zelf gaan testen. Tussen laboratoria ontstaat steeds meer concurrentie, er zijn fusies gaande, ziekenhuizen contracteren ook buitenlandse laboratoria. Hoewel we meer testen willen binnenhalen, moeten we onze eigen klanten zo min mogelijk beconcurreren. Onze strategie moet zijn ons te onderscheiden door hooggekwalificeerd te zijn, kennis aan te bieden en niches op te zoeken.”

Harry Bos ziet zichzelf als een overlever die risico's wil ombuigen in kansen. Sinds de Wet op de Bloedvoorziening van 1997 in werking

trad, doet hij dat ook. Op de Bloedbank Arnhem, waar hij sinds 1991 manager Productie, Laboratorium en Kwaliteit was, kreeg hij te weinig ruimte. De nieuwe wet maakte een einde aan de 22 bloedbanken die er toen waren. “Het waren aparte stichtingen, elk met hun eigen beleid, zonder strakke landelijke coördinatie. Door de nieuwe wet kwamen het CLB en de 22 bloedbanken in één stichting, vond tegelijkertijd een fusie plaats tot negen bloedbanken en later nóg een, tot vier.”

In 1998 werd hij manager Laboratorium en Bewerking van de Bloedbank Gelderse Rivieren, waarin de bloedbanken van Arnhem en Nijmegen waren opgegaan. “Vervolgens kwam er een nieuwe PCR-test voor de screening van donorbloed op het hepatitis C-virus. Die moest voortaan op vier plekken plaatsvinden, anders werd het te duur. Ik heb toen in één week een plan uitgewerkt hoe we dat in Nijmegen voor elkaar zouden krijgen.” Utrecht had een betere uitgangspositie en toch wist Nijmegen de Raad van Bestuur van Sanquin te overtuigen. “Je wist dat wanneer je geen overtuigend plan schreef, jouw locatie op den duur zou verdwijnen.”

Naar één locatie

Als jongetje bouwde Harry Bos met behulp van triplex en glas al zijn eerste reageerbuisrek. De onderzoeker-in-de-dop kocht ingrediënten voor experimenten bij de apotheek, legde een verzameling aan van beesten op sterk water en was de trotse bezitter van een menselijke schedel en een embryo. Na zijn studie biologie, met als specialisatie biochemie en immunologie, promoveerde hij in 1989 aan de Vrije Universiteit op de lokale afweer bij nierpatiënten die buikdialyse toepassen. Bovendien onderzocht hij welke rol dendritische cellen kunnen spelen om te voorkomen dat afweercellen worden geïnfecteerd door het HIV-virus. Dat deed hij in het lab van Ralph Steinman, de man die vorig jaar postuum de Nobelprijs kreeg.

Tot zijn frustratie was de arbeidsmarkt eind jaren tachtig voor onderzoekers in Nederland hopeloos. “In de VS kon ik wel een aanstelling krijgen, maar mijn vrouw wilde daar niet

Introductie Cinryze®

heen. Ik ben nog eens een half jaar terug geweest, naar het lab van aidsonderzoeker William Haseltine bij Harvard Medical School.” De aanstelling als universitair docent aan de Universiteit Utrecht bood onvoldoende perspectief, zodat Bos in 1991 solliciteerde naar de functie van laboratoriummanager bij de toenmalige Bloedbank Arnhem. Sinds de bloedvoorziening in 1998 landelijk is georganiseerd sloeg hij zijn vleugels uit. De strateeg in hem ontwaakte, mede dankzij een studie bedrijfskunde. Zo stond hij als interim-voorzitter van het Landelijk Laboratorium Afstemmings Overleg Sanquin in 2006 aan de wieg van het plan om voortaan al het Nederlandse donorbloed en weefsels op één locatie te onderzoeken op bloedgroepen en infecties. Hij haalt een dikke ordner uit de kast, met kostenberekeningen voor 22 scenario's, variërend van één tot vier screeningslocaties, werken met een of twee diensten, werken met de ene of de andere PCR-methode. “Die overzichten maakten heel snel duidelijk dat we naar één locatie toe moesten met twee shifts. Zo is het gebeurd en sinds 2008 hebben we in Amsterdam het Nationaal Screeningslaboratorium Sanquin (NSS).” Een spannende operatie: eerst werd een tijdelijke plek gecreëerd, want de nieuwbouw in Amsterdam moest nog komen. “Screening van donorbloed is kwetsbaar”, weet Bos, “als het plat komt te liggen, hebben we in heel Nederland een probleem met de bloedvoorziening.” Hij is trots op het resultaat, dat wereldwijd tot voorbeeld dient en dat in een internationale benchmark als het efficiëntste screeningslab in zijn soort is gebleken. Zodra de afdelingshoofden zelfstandig aan de slag waren, kreeg hij het als manager van het NSS wel erg rustig. “Gelukkig kwam toen de clustervorming in de Diagnostiek. Sanquin heeft de clusterstructuur ingevoerd om met een kleiner managementteam te kunnen werken en beter en effectiever te kunnen besturen. Vijf labs die veel samen doen op gebied van diagnostiek, zoals het NSS en de afdeling Virusdiagnostiek, zijn in één cluster samengevoegd.” Harry Bos werd eind 2010 manager van het cluster Sanquin Donor Screening en Infectieziekten (SDI).

Meer contracten

In zijn functie van directeur van de divisie Diagnostiek, die vier clusters omvat, maar bijvoorbeeld ook het Informatie Centrum Diagnostiek (ICD), ziet hij een nieuwe uitdaging. “Bedenken hoe je je klanten zo goed mogelijk kunt bedienen, ontdekken van nieuwe mogelijkheden voor omzet. Het cluster SDI kan dat bijvoorbeeld doen door het testen van bloedproducten, van plasmaproducten voor de plasma-industrie, van donorweefsels voor binnen- en buitenland, door gespecialiseerd diagnostisch onderzoek te verrichten voor anderen, bijvoorbeeld op gebied van infectieziekten. Het cluster Immunohematologische Diagnostiek (IHD) wordt door de professionals in de Nederlandse ziekenhuizen gezien als hét referentiecentrum van Nederland voor onder meer antistoffenonderzoek. Als ziekenhuislaboratoria er niet uit komen, bellen ze ons. We delen kennis, hebben service hoog in het vaandel. We zijn gecontracteerd om de Rhesuscreening in de 27e week van de zwangerschap van Rhesus (D)-negatieve vrouwen te doen, een test waarmee we als eerste in de wereld via moederlijk bloed de rhesusfactor van de baby konden bepalen.” Als ziekenhuizen, die moeten bezuinigen, bepaalde specialistische testen niet rendabel kunnen verrichten, zou de divisie Diagnostiek ook kunnen helpen, verwacht hij. Verder gaan de gedachten uit naar contractonderzoek waarbij good manufacturing practice vereist is. “Ik zie kansen. Er zijn veel dingen die we goed kunnen. Het gaat erom draagvlak voor veranderingen te creëren. Ik moet zeggen: dat lukt mij doorgaans aardig.”

www.sanquindiagnostiek.nl

Hereditair angiooedeem (HAE) is een zeldzame (1:10.000-1:50.000) erfelijke aandoening die gekarakteriseerd wordt door aanvalsgewijze zwellingen. Deze zwellingen kunnen ontsterven, pijnlijk, invaliderend en levensgevaarlijk van aard zijn. Een deficiëntie van het plasma-eiwit C1-esteraseremmer veroorzaakt deze zwellingen. Voor de behandeling van HAE heeft Sanquin sinds 1972 uit plasma verkregen C1-esteraseremmer beschikbaar. C1-esteraseremmer kan de kwaliteit van leven voor patiënten en hun familieleden aanmerkelijk doen toenemen, daarnaast is het levensreddend wanneer zwellingen in de bovenste luchtwegen optreden. Wereldwijd zijn slechts twee producenten van het uit plasma verkregen C1-esteraseremmer. Enkele jaren geleden startte Sanquin een samenwerking met een Amerikaans bedrijf om C1-esteraseremmer beschikbaar te stellen voor Amerikaanse patiënten. Vanuit Amerikaans plasma werd het product gemaakt waarmee vervolgens de klinische studies werden uitgevoerd. De klinische studies werden met succes afgerond waarna een goedkeuring van de Food & Drug Administration (FDA) voor de routinematige preventie van HAE volgde. Cinryze® werd het eerste geregistreerde geneesmiddel voor HAE in de VS. ViroPharma, dat ook in Europa vestigingen heeft, startte een procedure bij de Europese registratie autoriteit (EMA). In juni 2011 werd Cinryze goedgekeurd voor routinematige en preoperatieve preventie en behandeling van acute aanvallen van HAE bij adolescenten en volwassenen. Het door EMA goedgekeurde Cinryze wordt door Sanquin geproduceerd. Sanquin produceert Cinryze voor de Verenigde Staten, bereid uit Amerikaans plasma, en Cinryze voor de Europese Unie, bereid uit Europees plasma. Sanquin maakt Cetor uit Nederlands plasma voor de Nederlandse markt. Voor Sanquin is productharmonisatie een logische stap die bovendien de efficiëntie ten goede komt. Hierdoor kunnen alle ontwikkelingen rondom nieuwe toedieningsmogelijkheden en indicaties voor Cinryze ook ten goede komen aan de patiënten in Nederland. Daarom heeft Sanquin besloten afscheid te nemen van Cetor en verder te gaan met Cinryze. Cinryze voor de Nederlandse markt is bereid vanuit Nederlands plasma.

Plasmaproducten

Nieuwe kansen voor immuuntherapie?



Timo van den Berg (Hilversum, 1964) studeerde biologie aan de Universiteit van Amsterdam (1982-1986). Hij promoveerde in 1992 op een immunologisch onderzoek aan de Vrije universiteit. Hij werkte vervolgens als postdoc en universitair docent aan de afdeling Celbiologie en Immunologie van de VU. In 2007 kwam hij naar Sanquin Research als hoofd van het Fagocytenlaboratorium. Sinds 2010 leidt hij eveneens de afdeling Bloedcel Research.
t.k.vandenbergsanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/timo-van-den-berg/18/415/309>

Xi Wen Zhao (Nanchang, China, 1983) behaalde haar bachelor in biotechnologie aan de Southern China Tropical Agricultural University (SCTAU) in Guangzhou in 2005. Van 2005 tot 2008 deed ze de master moleculaire biologie aan de Universiteit van Amsterdam. Sinds 2008 verricht Xi Wen promotieonderzoek op het Fagocytenlaboratorium, met als promotor Taco Kuijpers en co-promotor Timo van den Berg.
x.zhao@sanquin.nl
<http://www.linkedin.com/pub/xiwen-zhao/15/240/99b>

Immuuntherapie bij kanker maakt tot nu toe haar grote belofte niet waar. Misschien gaat dat veranderen nu onderzoekers van het Fagocytenlaboratorium van Sanquin Research hebben ontdekt. Ze gaan verder sleutelen aan de rem in de hoop immuuntherapie krachtiger te kunnen maken.

Immuuntherapie bij kanker staat te boek als een veelbelovende behandeling. En het moet gezegd worden: immuuntherapie klinkt veel gemoedelijker dan chemotherapie of bestraling. Het eigen lichaam dat kwaadaardige cellen zelf opruimt en gezonde cellen ongemoeid laat – kan het nog eleganter? Iets dergelijks moet ook de Amerikaanse orthopedisch chirurg en onderzoeker William B. Coley (1862-1936) hebben gedacht, aan het eind van de negentiende eeuw. In het ziekenhuis in New York waar hij werkte, vond hij het dossier van een patiënt die na een wondroosinfectie spontaan genezen was van kanker. En hij vernam dat dit wel meer was voorgekomen. Coley begon te experimenteren met bacteriën en later ook vaccins, waarmee hij tumoren injecteerde.

Al langer dan een eeuw, met inbegrip van pauzes, wordt gewerkt aan immuuntherapie tegen kanker. Inmiddels wordt immuuntherapie ingezet bij de behandeling van onder meer bepaalde vormen van borstkanker, bij niercelkanker en bij vormen van lymfeklierkanker.

Toch is de belofte nog niet waargemaakt. Immuuntherapie mag bij sommige kanker-soorten werken, ze doet dat onvoldoende, aldus dr. Timo van den Berg. De celbioloog-immunoloog geeft samen met kinderimmunoloog prof. dr. Taco Kuijpers uit het AMC, leiding aan het Fagocytenlaboratorium van Sanquin Research. Dat laboratorium is een onderdeel van het Landsteiner Laboratorium, waarin Sanquin en het AMC samenwerken. “Het immuunsysteem is bij uitstek geschikt om afwijkende cellen op te sporen in alle uit- hoeken van het lichaam”, zegt Van den Berg. “Maar de effecten bij oncologische behandeling zijn nog niet dusdanig dat immuuntherapie zonder chemotherapie kan worden gegeven. Er is een grote behoefte aan

effectievere immuuntherapieën, en daar is ons onderzoek op gericht.”

Aan de teugel

In oktober publiceerde een onderzoeksgroep van Van den Berg en Kuijpers een artikel in de *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS) dat een verklaring en mogelijke handvatten biedt om de teleurstellende resultaten van oncologische immuuntherapie te verbeteren. De groep onderzocht de therapievorm waarbij gebruik gemaakt wordt van een tumorspecifieke antistof. Zo'n antistof, ofwel monokonaal anti-lichaam, is zodanig ontworpen dat het hecht aan een karakteristiek eiwit van de kanker- cellen. Vanaf dat moment ziet het immuun- systeem die cellen als vijandelijke indringers en rukken leukocyten uit om de gelabelde tumorcellen de nek om te draaien. Maar hun aanvalskracht is verre van optimaal. “Wij hebben ontdekt dat het immuunsysteem zelf een rem zet op de afweerreactie”, vertelt Timo van den Berg. “Die rem houdt witte bloedcellen aan de teugel. Dat mechanisme voorkomt, vermoeden wij, dat het immuun- systeem schade aan het eigen lichaam toe- brengt.”

Al eerder publiceerde de onderzoeksgroep over een koppel signaaleiwitten – CD47 en het *signal regulatory protein*α (SIRPα) – waarvan ze vermoedde dat die de immunerespons onder- drukt. CD47 is een eiwit dat op al onze lichaamcellen voorkomt. Leukocyten, ook de fagocyten, zijn uitgerust met SIRPα, dat CD47 herkent. Zodra fagocyten in aanraking zijn gekomen met cellen die zijn uitgerust met CD47, wordt hun activiteit geremd. Kanker- cellen, ontspoorde lichaamseigen cellen, dragen eveneens CD47 op hun buitenwanden.

Rem blokkeren

Onderzoekers van de ‘SIRP-groep’ van het Fagocytenlab zetten een stap verder door te controleren wat er gebeurt als de rem wordt uitgeschakeld tijdens een immuunbehande- ling tegen kanker. Ellen van Beek, promoveerde in 2009 aan de VU op onder meer een studie die ze deed aan een muizenmodel voor uit- gezaaid melanoom. Bij een groep muizen werd het gen voor SIRPα uitgeschakeld.

Onderzoek

Cellen bekijken op macroniveau

De diertjes werden behandeld met een therapeutische antistof, waarvan is aangetoond dat het muizenmelanoomcellen doodt. Bij de muizen die geen functioneel SIRP α op hun leukocyten hadden, verdwenen alle kanker-cellen, bij de andere muizen werden de tumoren hooguit wat kleiner.

Natuurlijk is het niet mogelijk om bij kankerpatiënten het SIRP α -gen uit te zetten. Maar de groep van Van den Berg en onderzoekers van de inmiddels opgedoekte researchafdeling van Merck Sharpe & Dohme in Oss ontwikkelden stoffen die de rem kunnen blokkeren. Zo'n stof werd in kweekbakjes getest bij HER2/neu-positieve borstkankercellen die gelabeld waren met de antistof trastuzumab en immuuncellen. Na toevoeging van de stof legden aanzienlijk meer borstkankercellen het loodje dan zonder de stof.

Promovenda Xi Wen Zhao, die dit jaar hoopt te promoveren, verrichte daarna studies met de menselijke tumorcellen. Binnenkort verschijnt een artikel dat meer in detail ingaat op het mechanisme dat de fagocyten afremt en waar Zhao meer inzicht in kreeg. "Xi Wen heeft tevens onderzocht hoe de interactie tussen CD47 en SIRP α de manier beïnvloedt waarop immuuncellen kankercellen doden", legt Timo van den Berg uit. "Om kankercellen te kunnen doden is direct fysiek contact nodig tussen de kanker cel en immuuncellen. Dat fysieke contact wordt gereguleerd door plakkerige moleculen op de cellen, zeg maar een soort lijm. Xi Wen heeft ontdekt dat manipulatie van de interactie tussen CD47 en fagocyten de plakkracht van die lijm verbetert, waardoor de tumorcellen effectiever worden gedood."

Timo van den Berg sluit niet uit dat er meer remmen bestaan, al denkt hij dat de SIRP α -CD47 rem wel een héél belangrijke is. "Het zal niet zo moeilijk zijn om eventuele andere remmen op te sporen. Nu we bepaalde karakteristieken kennen – zoals de biochemische processen die ervoor zorgen dat de immuuncel gaat afremmen – weten we waar we op moeten letten."

Trials

Timo van den Berg wil de stof die de rem ontkoppelt graag naar medische toepassing

leiden. "Men is naarstig op zoek om ook bij andere vormen van kanker dan bijvoorbeeld borst- of niercelkanker, een target te vinden voor immuuntherapie. Wij denken dat deze rem bij allemaal een rol zou kunnen spelen en dat het blokkeren ervan dus een generieke methode zou kunnen zijn om de effectiviteit van immuuntherapie te verbeteren. Wellicht kunnen zelfs kandidaatstoffen voor immuuntherapie, die eerder niet effectief zijn gebleken, dat achteraf toch weer worden. Hoewel fagocyten een heel ander mechanisme hebben waarmee ze tumorcellen doden dan bijvoorbeeld T-killercellen, is het interessant te weten of de CD47-SIRP α -pathway ook daarbij een rol speelt en te beïnvloeden zou zijn. Het is nog ver weg, maar wie weet kan immuuntherapie veel gaan betekenen voor de behandeling van uitgezaaide kanker. Uitzaaiingen vormen een van de grootste problemen in de oncologie: chemotherapie is te belastend om steeds te herhalen en op te voeren, de kanker cellen worden er bovendien op den duur ongevoelig voor. Dat wij in onze kweekbakjes honderd procent effect hebben aangetoond, zegt niet dat het in een klinische toepassing ook zo zal uitpakken. Maar wij hopen en denken dat het een stuk beter kan."

Er is nog een lange weg te gaan, besluit Van den Berg. "Er zijn nog geen klinische studies gedaan naar het blokkeren van de rem. Voordat we daar aan kunnen gaan denken, moet meer proefdieronderzoek uitwijzen of je ongestraft met deze rem kunt spelen. Uit ons onderzoek blijkt overigens niet dat de muizen met een geblokkeerde rem tekenen van auto-immunreacties vertonen, iets waarvoor je zou kunnen vrezen. Ze werden allemaal zo oud als een muis kan worden. Ik denk dat trials over twee, drie jaar moeten kunnen starten. We zijn nu hard bezig commerciële partners te vinden en merken dat er belangstelling voor is."

Referentie

Zhao XW, van Beek EM, Schornagel K, Van der Maaden H, Van Houdt M, Otten MA, Finetti P, Van Egmond M, Matozaki T, Kraal G, Birnbaum D, Van Elsas A, Kuijpers TW, Bertucci F, van den Berg TK. CD47-signal regulatory protein- α (SIRP α) interactions form a barrier for antibody-mediated tumor cell destruction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Nov 8;108(45):18342-7. E-publication (31-10-2011).

Sinds begin januari is 'De Centrale Faciliteit' van Sanquin de trotse bezitter van de ImageStreamX, een apparaat dat op macroniveau cellen kan bekijken. De Centrale Faciliteit beschikt al over zes flowcytometers en vijf fluorescentiemicroscopen.

Volgens Erik Mul, beheerder van de faciliteit, is de Image StreamX de gulden middenweg tussen deze twee.

"Met flowcytometrie bekijken de gebruikers gemiddeld 10.000 cellen per sample waarbij met fluorescente markers de specifieke cellenmerken kunnen worden aangetoond. Maar dan zie je alleen of de cellen positief of negatief zijn. Daarnaast kan met de microscoop maximaal 50 cellen per beeldvlak worden bekeken. Maar dan kun je natuurlijk wel zien waar de fluorescerende eiwitten zich bevinden."

Met de ImageStreamX technologie kunnen cellen in een keer zowel op intensiteit als op lokalisatie worden geanalyseerd. De Image StreamX maakt van iedere cel een foto, die apart kan worden bekeken. Erik laat een forward-side scatter plot zien, waar duizenden puntjes op staan. Elk puntje vertegenwoordigt een cel en hij tovert à la minute een foto van de cel (met de gemeten fluorescentiemarkers) te voorschijn door op een van de puntjes te klikken. "Het mooie is dat je nu meteen kunt zien met wat voor cel je te maken hebt, of cellen interacties met elkaar hebben en bijvoorbeeld wel of niet aggregeren en of het object dat je meet eigenlijk wel een cel is." De ImageStreamX, die bij Sanquin Research een half jaar is uitgetest, zal de komende tijd gebruikt worden voor researchdoeleinden tot men alle ins en outs van het apparaat kent. Daarna zal het zeker ook zijn toepassing gaan vinden in de diagnostiek, waar men op celniveau kan kijken naar afwijkingen. Sanquin is naast de Vrije Universiteit de tweede organisatie in Nederland met een dergelijk geavanceerd apparaat.

Voldoende bloed bij calamiteiten



Jeroen de Wit
Guus Verhoeven
Hans van Duijnhoven

Soms vallen bij grote calamiteiten veel slachtoffers die bloedtransfusies nodig hebben. Het kan zijn dat de ziekenhuizen die de ernstig gewonde patiënten moeten opvangen, op dat moment over onvoldoende bloedproducten beschikken. Sanquin Bloedvoorziening is dan in staat deze binnen een uur te leveren. Ook biedt Sanquin de mogelijkheid het teveel terug te nemen, mits het betreffende ziekenhuis voldoet aan de strenge opslagvoorwaarden.

In februari 2010 deelde de overheid Nederland op in 25 veiligheidsrisico's. Een van de gevolgen was dat de crisisbeheersing en de rampenbestrijding in ons land voortaan centraal worden geregeld. De burgemeester die tevens korpsbeheerder is van de regio-politie, heeft als taak de hulpverlening in zijn veiligheidsregio op gang te brengen. Hij of zij moet ervoor zorgen dat bijvoorbeeld de brandweer, de politie, de GGD en de ziekenhuizen in het rampgebied zo snel mogelijk in actie komen. Al deze partijen stellen hun eigen rampenplan in werking. De coördinatie van het medische gedeelte neemt de Geneeskundige Hulpverleningsorganisatie in de Regio (GHOR) vervolgens over van de burgemeester. Zo krijgt het ziekenhuis de opdracht extra verpleegkundigen en behandelaren op te roepen, operatiekamers gereed te maken en voldoende bloedproducten te leveren. Voor dit laatste moet het laboratorium contact opnemen met de bloedbank in de regio.

Jeroen de Wit, directeur Sanquin Bloedbank en vicevoorzitter van de Raad van Bestuur van Sanquin, vertelt dat de bloedbanken al jaren adequaat zijn uitgerust om bij calamiteiten extra voorraden te leveren. De totale voorraad, die verspreid ligt over het hele land, is voldoende voor acht dagen normaal gebruik. Als er zich ergens een calamiteit voordoet, zoals tijdens nieuwjaarsnacht 2000/2001 in 't Hemeltje in Volendam met veel slachtoffers die de brand overleefden, is er dus een enorme reserve. De Wit: "Zou die reserve niet genoeg zijn, dan kunnen we binnen een dag nog eens 2000 eenheden dagelijks bovenop de normale hoeveelheid inzamelen. De draaiboeken daarvoor liggen

klaar, zodat we onze afnameteams direct kunnen inzetten. Gelukkig is de bereidheid enorm om in dit soort situaties bloed te geven. Dat bleek bijvoorbeeld na de aanslagen op de Twin Towers in New York, waarbij veel slachtoffers vielen."

Bijlmeramp en Turkish Airlines

Rampen met veel overlevende slachtoffers komen relatief weinig voor in Nederland. Zo vielen in 1992 in totaal 43 doden en 26 gewonden toen een Boeing 747 van de Israëliëse luchtvaartmaatschappij El Al twee flats in de Amsterdamse Bijlmermeer doorboorde. Elf gewonden werden in een ziekenhuis opgenomen. Een recenter vliegtuigongeluk, waarbij wel veel overlevenden waren, deed zich voor op 25 februari 2009 nabij Schiphol. Vlak voor de landingsbaan stortte die dag een Boeing 737-800 van Turkish Airlines neer. Van de 135 inzittenden kwamen er negen om. Er waren 86 gewonden. Guus Verhoeven, die als hoofd Uitgifte en Klantenservice van Sanquin Bloedbank in regio Noordwest nauw bij de hulpverlening was betrokken, herinnert zich die dag nog heel goed. Een jaar na de ramp gaf hij een presentatie voor collega's over zijn ervaringen met als titel: Help, een ramp in de buurt.

Verhoeven laat weten dat de media op 25 februari 2009 om 10.40 uur het ongeluk voor het eerst meldde. Vier minuten later gaf het secretariaat van de Raad van Bestuur van Sanquin hem al de opdracht dit bericht te verifiëren om zo nodig actie te ondernemen. Daarna zorgde hij ervoor dat het hele interne netwerk op gang kwam. Zo moest de afdeling Uitgifte controleren of er voldoende voorraad was en moest de afdeling Bewerking de maximale hoeveelheid bloedproducten aanmaken voor die dag. Verder zorgde Verhoeven ervoor dat alle chauffeurs van Sanquin in de regio Noordwest terugkwamen om via speciaal daarvoor aangevraagde A1-transporten met zwaailicht de producten naar de ziekenhuizen te vervoeren. Ook de medewerkers van de Donoradministratie, die contacten hebben met de donors, en de donorartsen werden gewaarschuwd zodat zij adequaat op vragen van donors konden reageren. Bovendien

kregen ook het laboratorium, dat de hoeveelheden bloed moet testen, en de Klinisch Consultatieve Dienst, die medische adviezen geeft over transfusies, het verzoek hun bijdragen te leveren.

Enorme saamhorigheid

Naast deze interne communicatie kwam gelijktijdig de externe communicatie op gang. Zo werden de ziekenhuizen in de regio gebeld, waaronder het VU medisch centrum en het AMC, die volgens protocol de zwaar gewonden zouden opvangen. Met deze ziekenhuizen en het Universitair Medisch Centrum Utrecht heeft Sanquin de afspraak dat, in geval van dergelijke rampen waarbij de GHOR is ingeschakeld, zij maximaal 200 eenheden van bloedgroep O en 200 van bloedgroep A blind ontvangen. Ieder ziekenhuis bepaalt zelf de verhouding tussen Rhesus-positieve en -negatieve bloedgroepen. Wat ze overhouden mogen ze weer retourneren mits de bloedproducten zijn bewaard bij een temperatuur tussen 2 en 6 graden Celsius. Om die kwaliteit te garanderen, bekijkt en inspecteert de afdeling Kwaliteit, Arbo & Milieu eenmaal per twee jaar de opslagcondities van deze ziekenhuizen. Verhoeven: "De ziekenhuizen waren ontzettend tevreden over het verloop van die dag. Bij het VU medisch centrum kwamen zij zelfs als eersten met een zwaailicht aan, nog eerder dan de patiënten. Wat externe communicatie betreft, hebben we toen ook onze collega's in de regio gebeld. Dan zie je ineens een enorme saamhorigheid. Dat was fantastisch."

Dat deze geoliede machine zo goed op gang kwam, is volgens Verhoeven te danken aan de afspraken die jaren geleden al zijn gemaakt met alle betrokken partijen. Landelijk gezien speelt Sanquin Bloedbank in regio Noordwest hiermee een voortrekkersrol. De Wit voegt eraan toe dat sinds de introductie van de veiligheidsregio's dergelijke afspraken met ziekenhuizen in heel Nederland worden gemaakt. "Die introductie was voor ons de aanleiding om nog eens goed te kijken naar de afstemming tussen de ziekenhuizen en Sanquin. Immers de overheid bracht met die regionalisering een duidelijke ordening aan

door aan te geven welke ziekenhuizen bij een calamiteit een spilfunctie hebben. Wij willen uiteindelijk met al dit soort ziekenhuizen gelijksoortige afspraken maken zoals in de regio Noordwest." De Wit benadrukt dat niet alleen de academische centra daarvoor in aanmerking komen maar ook de algemene ziekenhuizen. Uiteraard zullen die afspraken per geval worden ingevuld. Lang niet alle ziekenhuizen zijn bijvoorbeeld in staat dergelijke grote hoeveelheden bloedproducten onder de juiste condities te bewaren, waardoor retournering van een deel van de zending niet mogelijk is.

Rampoefeningen

Een van die perifere ziekenhuizen die goed is voorbereid op calamiteiten, is het Elkerliek Ziekenhuis in Helmond. Hans van Duijnhoven, die daar klinisch chemicus is, vindt het belangrijk dat ook met zijn ziekenhuis goede afspraken worden gemaakt. "Rampen gebeuren niet alleen in de Randstad. Een goed voorbeeld is het ongeluk met het Hercules-vliegtuig in Eindhoven. Verder gaan er iedere nacht chloortransporten per trein door Helmond. Ook wij moeten ons dus voorbereiden op mogelijke calamiteiten." De afspraken die Sanquin in de regio Noordwest met de academische ziekenhuizen heeft gemaakt, zijn volgens Van Duijnhoven niet zomaar te vertalen naar de Helmondse situatie. Daarom heeft het Elkerliek Ziekenhuis jaarlijks rampoefeningen in zijn adherentiegebied samen met politie, brandweer, bedrijven en de GHOR. Ook het laboratorium van Van Duijnhoven neemt hieraan deel. "Het afgelopen jaar heeft op ons verzoek Sanquin Bloedbank in regio Zuidoost voor het eerst meegedaan om ook dat facet van de keten sluitend te krijgen. We hebben gebruik gemaakt van bestaande procedures en lijnen en dat systeem eens flink onder stress gezet. Het bleek dat bij een grote vraag de voorraad bloedproducten in ieder geval voldoende was en dat de hoeveelheden naar behoeften op de juiste plek in het ziekenhuis terecht kwamen. Wij en Sanquin hebben hier veel van geleerd en onze processen op die bevindingen afgestemd. Ook voor andere regionale ziekenhuizen zou zo'n praktische oefening erg zinvol zijn."

Jeroen de Wit (Helmond, 1953) studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. In Den Haag volgde hij de opleiding tot ziekenhuisapotheker en werkte in die functie tot 1986, toen hij directeur werd van de toenmalige Bloedbank Friesland. In 1995 werd hij directeur van de Bloedbank Noord-Nederland. In 1998 trad De Wit toe tot de Raad van Bestuur van Sanquin, waarvan hij sinds 2000 vicevoorzitter is. hjc.dewit@sanquin.nl
<http://www.linkedin.com/pub/jeroen-de-wit/13/704/324>

Guus Verhoeven (Amsterdam, 1953) studeerde fysiotherapie in Amsterdam en werkte in die stad acht jaar als fysiotherapeut in het Eduard Douwes Dekkerhuis, een verpleeghuis voor demente bejaarden. In 1980 begon hij met de studie klinische chemie aan de Hogere Laboratorium Opleiding in Amsterdam. Hij werd in 1987 hoofd van de Bloedbank in Haarlem en vanaf 2000 in Amsterdam achtereenvolgens hoofd van het laboratorium, manager van Productie a.i. en manager Logistiek. Nu is hij daar hoofd Uitgifte en Klantenservice. g.verhoeven@sanquin.nl

Hans van Duijnhoven (Helmond, 1964) studeerde scheikunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen. In 1992 promoveerde hij op zijn proefschrift 'Molecular oncology of lungcancer'. Daarna volgde hij een opleiding tot klinisch chemicus in het Tilburgse St. Elisabeth Ziekenhuis. In die functie werkt hij sinds 1996 in het Elkerliek Ziekenhuis Helmond, waar hij hoofd is van het algemeen klinisch laboratorium. jlp.duijnhoven@elkerliek.nl

Recente publicaties

In het eerste kwartaal zijn weer veel nieuwe en interessante publicaties van onderzoekers van Sanquin verschenen. Een kleine selectie wordt hier toegelicht. U treft een overzicht van al onze publicaties aan op de website: www.sanquin.nl/publicaties.

Immunogeniciteit factor VIII

Herczenik E, van Haren SD, Wroblewska A, Kaijen P, van den Biggelaar M, Meijer AB, Martinez-Pomares L, ten Brinke A, Voorberg J. *Uptake of blood coagulation factor VIII by dendritic cells is mediated via its C1 domain.* J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 501-9. Immunogeniciteit van therapeutische eiwitten (biologicals) kan levensbedreigende complicaties veroorzaken. FVIII therapie is daarop geen uitzondering: 20% van de patiënten met ernstige hemofilie A vormt antistoffen tegen FVIII. In de studie van Eszter Herczenik van de afdeling Plasma Eiwitten – samen met collega's uit Nottingham – zijn receptorkandidaten voor de opname van FVIII door dendritische cellen onderzocht. Verder is onderzoek gedaan naar FVIII residuen die betrokken zijn bij endocytose. Opname van FVIII en presentatie aan MHC class II leidt tot antistofproductie in een hemofilie muizenmodel. Op de DC's blijkt een nog niet geïdentificeerde receptor een kritieke rol te spelen in de opname van FVIII door binding aan het C1 domein van FVIII. Dit C1 domein lijkt van groot belang voor het initiëren van de immuunrespons.

Nieuwe strategie voor blokkeren HIV infectie?

Zoughlami Y, Voermans C, Brussen K, van Dort KA, Kootstra NA, Maussang D, Smit MJ, Hordijk PL, van Hennik PB. *Regulation of CXCR4 conformation by the small GTPase Rac1: implications for HIV infection.* Blood. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]

Chemokinereceptor CXCR4 reguleert celi-migratie onder invloed van CXCL12 en is bekend als co-receptor voor HIV-1. Younes Zoughlami van de afdeling Hematopoïese en collega's van AMC en VU hebben aangetoond dat het GTPase Rac1 een rol speelt in HIV-1 infectie door conformatieverandering van CXCR4. Rac1 zorgt voor binding tussen CXCL12 (Chemokine Stromal Cell Derived Factor-1) en CXCR4. Zoughlami et al laten dit

zien in verschillende celtypes, waaronder CD34+ hematopoïetische stam- en voorlopercellen. De conformatieverandering na remming van Rac1 verhindert HIV-1 infectie van deze cellijnen. Dit wijst erop dat Rac1 de CXCR4 functie positief reguleert en identificeert Rac1-CXCR4 als een nieuw doelwit om HIV-1 infectie te voorkomen.

Eerste DNA marker voor Minimal Residual Disease

Stutterheim J, Ait Ichou F, den Ouden E, Versteeg R, Caron HN, Tytgat GA, van der Schoot CE. *Methylated RASSF1a is the first specific DNA marker for minimal residual disease testing in neuroblastoma.* Clin Cancer Res 2011 Dec 5. [Epub ahead of print] Detectie van Minimal Residual Disease (MRD) kan worden gebruikt om het effect van behandeling van neuroblastoom in kinderen te bepalen. Janine Stutterheim van de afdeling Experimentele Immunohematologie en collega's van het AMC hebben de eerste specifieke DNA marker hiervoor geïdentificeerd. Tumorselectieve mRNA markers zijn gevoelig en specifiek voor het aantonen van MRD. Hun expressie verschilt echter van patiënt tot patiënt en is wisselend tijdens behandeling. Gemethyleerd RASSF1a (coderend voor een tumor suppressoreiwit) blijkt sterk specifiek voor kankercellen. Bij normale beenmergcellen werd in PCR nauwelijks amplificatie van gemethyleerd RASSF1A gevonden. Dit biedt ook mogelijkheden voor deze assay voor het aantonen van circulerende tumorcellen van andere type kankers waar RASSF1 gemethyleerd is, zoals borst- en longkanker. De verwachting is dat in de toekomst therapie mede zal worden geleid door het op deze wijze meten van de mate van MRD.

www.sanquin.nl/publicaties

De een en de ander

Bloed is iets wat we allemaal hebben. Waar we van leven. Iets persoonlijks. Iets intiems. Om met bloed te kunnen werken moet het echter ontdaan worden van deze persoonlijke lading. Vanaf het moment dat bloed het lichaam verlaat verandert het in bloed in plaats van iemands bloed. Totdat het als bloed of als geneesmiddel weer onderdeel wordt van een ander mens, een ander leven. De spanning tussen dit persoonlijke en onpersoonlijke van bloed is het uitgangspunt voor een serie foto's waarbij in ieder nummer van Bloedbeeld een ander stadium van het proces van Sanquin centraal zal staan.

De eerste foto's tonen een subjectieve, persoonlijke kijk op de afdeling Bloedafname.

Ik heb hierbij de eigenschappen van fotografie in gezet om het intieme, persoonlijke van bloed en bloed-donatie naar voren te laten komen.

www.judithvanijken.nl

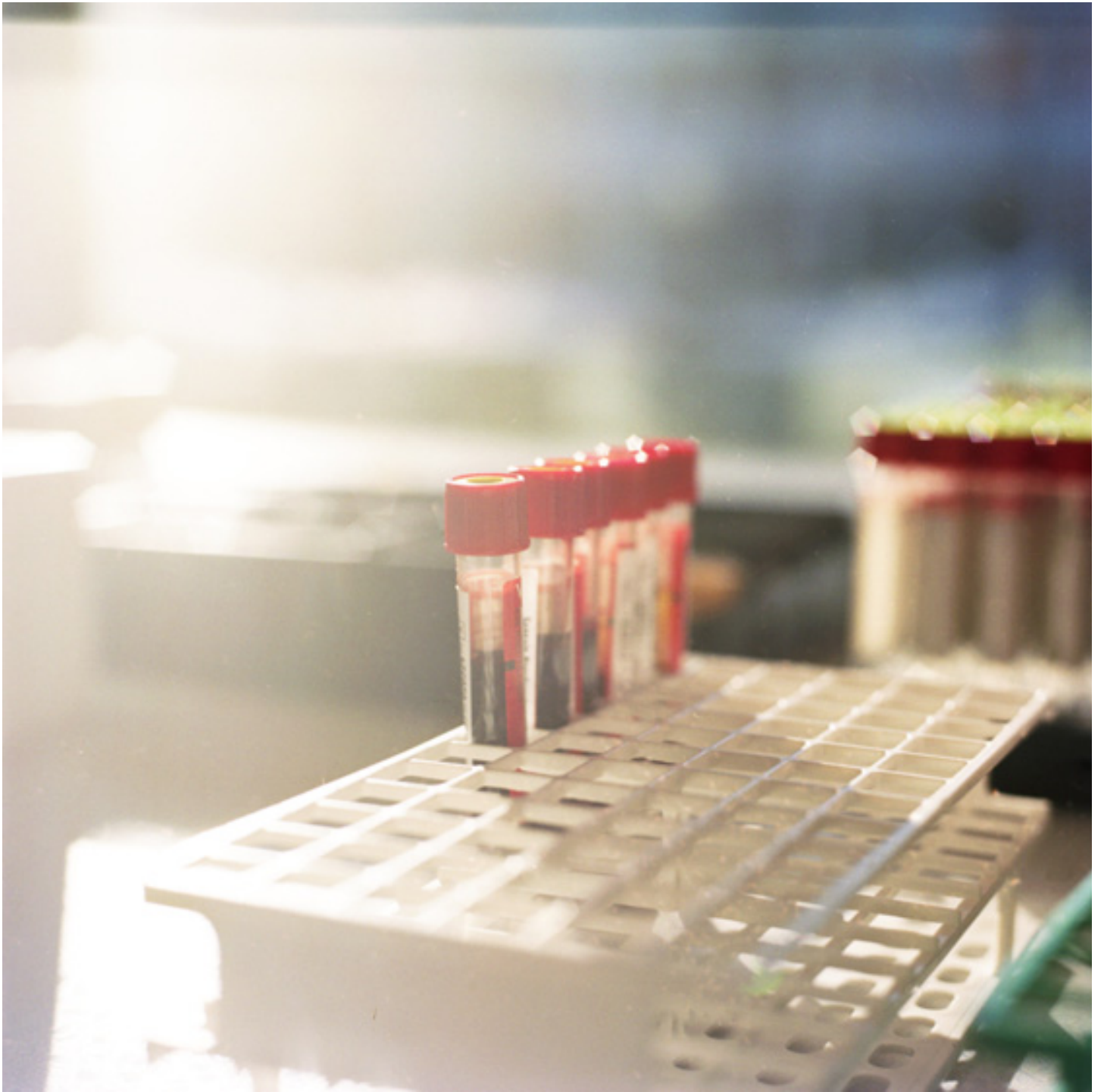
















Geïntrigeerd door sikkcelcellen en stollingsfactoren



Karin Fijn van Draat (Amsterdam, 1964). Na haar artsexamen promoveerde Karin Fijnvandraat in 1998 aan de Universiteit van Amsterdam. Voor haar promotieonderzoek op het gebied van hemofilie deed zij experimenteel onderzoek op de afdeling Bloedstolling van Sanquin en klinische studies bij de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC. Vervolgens volgde zij de opleiding tot kinderarts en specialiseerde zij zich in de kindershematologie. Belangrijke thema's in haar huidige onderzoek zijn: antistofvorming bij patiënten met hemofilie en de etiologie van cerebrale infarcten bij sikkcelziekte.
c.f.fijnvandraat@amc.nl

Diverse onderzoekers en medici bij Sanquin werken ook in een academisch ziekenhuis. Die gecombineerde aanstelling levert een duidelijke meerwaarde op. Door hun klinische ervaring krijgt Sanquin een goed beeld van de wensen en behoeften van ziekenhuizen en hun patiënten. En in de kliniek zijn klinische brugfiguren de ambassadeurs van Sanquin.

Karin Fijn van Draat is kindershematoloog in het AMC en daarnaast verbonden aan de Klinisch Consultatieve Dienst (KCD) van Sanquin Bloedbank. In beide instellingen werkt ze twee dagen per week. In het AMC houdt ze zich vooral bezig met sikkcelziekte en hemofilie. "Dat ligt wel een beetje voor de hand" zegt Fijn van Draat. Het AMC ligt midden in de Bijlmer, waar veel mensen van Afrikaanse afkomst wonen. Ze hebben relatief vaak sikkcelziekte, waarschijnlijk omdat de aandoening deels beschermt tegen malaria. Verder heeft de minister het AMC aangewezen als een de veertien behandelcentra voor hemofilie in Nederland." Met drie andere collega's regelt ze de klinische zorg voor beide patiëntengroepen. Fijn van Draat: "Daarbij betrekken we alle aspecten van zorg die deze kinderen nodig hebben. Sikkcelziekte kan problemen veroorzaken in allerlei organen, zoals de nieren of de hersenen. Dan werken we dus samen met de kinderspecialist, maar ook met de kinderneuroloog of kinderspsychiater als dat nodig is. Bij de hemofiliepatiënten, die stollingsfactor concentraat nodig hebben omdat ze stollingsfactor VIII of IX missen, werken we samen met bijvoorbeeld fysiotherapeuten of orthopeden." Zowel hemofilie als sikkcelziekte zijn aangeboren aandoeningen. "Dan kun je alleen aan symptoombestrijding doen", zegt Fijn van Draat, "maar op dit vlak is ongelooflijk veel bereikt. Veertig jaar geleden kregen patiënten met hemofilie voortdurend bloedingen in knieën, ellebogen en enkels. Hun gewrichten werden beschadigd, ze gingen steeds slechter lopen en de pijn nam toe. Met de huidige stollingsfactoren en zorg kunnen de patiënten tegenwoordig een volstrekt normaal leven leiden, en zelfs de meeste sporten doen." Maar er zijn nog altijd vragen om te beantwoorden. Zo ontwikkelt een deel van de hemofilie-

patiënten antistoffen tegen de toegediende stollingsfactoren. Fijn van Draat: "Het lichaam ziet de stollingsfactoren als lichaamsvreemd. De antistoffen remmen de stollingsfactoren, waardoor de behandeling niet goed werkt en we complexere en duurere oplossingen moeten toepassen." In een Europese studie met bijna drieduizend patiënten met hemofilie heeft Fijn van Draat naar de oorzaak gezocht. Wie ontwikkelt antistoffen, wie loopt een hoog risico en wie niet? Fijn van Draat: "Als we dat proces begrijpen, zijn we beter in staat om iets te bedenken waarmee we die antistofvorming kunnen tegengaan. In het onderzoek zien we al dat mensen met bepaalde mutaties in het factor VIII gen inderdaad meer kans maken op die antistofvorming. Dat is een mooie stap in de goede richting." Bij sikkcelziekte richt Fijn van Draat zich op de vroege ontwikkeling van kleine herseninfarcten. Bij sikkcelziekte kunnen de doorgaans ronde rode bloedcellen onder bepaalde omstandigheden sikkcelvormig worden. Hierdoor kunnen ze de bloedvaten verstoppen. Dat gaat gepaard met klachten, pijn aanvallen, een functievermindering van de milt waardoor patiënten gevoeliger zijn voor infecties, enzovoort. Een 'onzichtbaar' probleem zijn de kleine herseninfarcten. Fijn van Draat: "Ik bedoel niet de infarcten waardoor je geen been of arm meer kunt bewegen, maar de subtielere, kleinere infarcten die leiden tot neuropsychologische problemen. Dat valt minder op, maar leidt wel tot achteruitgang van denkprocessen. Patiënten kunnen dan minder goed plannen of zich concentreren. Ook hier de vraag: wie loopt risico en wie niet? Zijn risicopatiënten te identificeren, dan kunnen we kijken of deze infarcten met medicatie zijn te voorkomen voordat ze optreden." Fijn van Draat ziet het werk bij de KCD als een verdieping en verbreding van het klinische werk. En andersom. "Vanuit mijn ziekenhuiservaring kan ik soms waardevol advies geven over het transfusie-beleid van specifieke patiënten. En via Sanquin ontstaat soms nieuw, verrassend onderzoek. We analyseren nu bijvoorbeeld de antistofvorming bij bloedgroepantigenen van sikkcelpatiënten en kijken naar de beste manier om bloedplaatjes te transfunderen bij te vroeg geboren baby's. Ik zit echt helemaal goed zo."

Samenwerking

Biotech kweekbloed: product van de toekomst?



Marieke von Lindern (Krimpen aan de Lek, 1959) studeerde moleculaire biologie in Leiden. Zij werkte bijna vier jaar bij dr. Hartmut Beug in Wenen aan nucleaire hormoonreceptoren betrokken bij erythropoese. Vanaf 1995-2010 werkte zij op de afdeling Hematologie van het Erasmus Medisch Centrum, als groepsleider Erythropoese. Hier onderzocht zij de moleculaire processen die een rol spelen bij signaaltransductie en genexpressie in erythroblasten. Sinds 2010 is ze manager is van de afdeling Hematopoese van Sanquin Research. m.vonlindern@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/marieke-von-lindern/4/4b9/3b9>

Emile van den Akker (Heerenveen, 1973) studeerde moleculaire biologie aan de Universiteit van Groningen. In 2004 promoveerde hij in Rotterdam op 'In vitro studies on the regulation of Erythropoiesis by Erythropoietin and Stem cell factor'. Van 2003-2010 was hij post doc aan resp. het Curie Institute in Parijs in Frankrijk en the Bristol Institute for Transfusion Sciences in Groot-Brittannië. Sinds 2010 werkt hij bij de nieuwe afdeling Hematopoese van Sanquin Research, waar hij groepshoofd is met als onderwerp erythropoiesis. e.vandenakker@sanquin.nl
<http://nl.linkedin.com/pub/emile-van-den-akker/3a/3b0/169>

Wetenschappers in dienst van de Franse bloedbank hebben rode bloedcellen opgekweekt en gebruikt voor een 'minitransfusie' bij een vrijwilliger. De cellen waren in het lab goedgekeurd met betrekking tot flexibiliteit, enzymactiviteit, zuurstofbinding door hemoglobine en expressie van bloedgroepewitten. Ze bleken na transfusie net zo stabiel als normale rode bloedcellen.

Dit was eind vorig jaar groot nieuws in het wetenschappelijk tijdschrift *Blood*, maar betekent het dat er in de toekomst geen donors meer nodig zijn omdat bloedcellen uit een bio-reactor komen? Wereldwijd proberen wetenschappers erythrocyten te kweken voor transfusie. Bij een wetenschappelijk congres in Rome, gewijd aan het kweken van erythrocyten voor transfusie, beweerden wetenschappers uit Parijs en Bristol dat we alleen nog maar aan opschalen van het kweekproces moeten werken. Zelf denken we dat er meer knelpunten moeten worden opgelost voordat 'kweekbloed' alledaagse praktijk zal zijn. Waarom we erythrocyten willen groeien en de (on)mogelijkheden ervan, zetten we in dit stuk op een rij.

Waarom?

- 1 Omdat het veilig is? Geen risico op nog onbekende bloedoverdraagbare ziekten?
- 2 Omdat vergrijzing van de bevolking leidt tot meer vraag en minder aanbod?
- 3 Om iedereen bloed van de ideale universele samenstelling te geven?
- 4 Om bij calamiteiten gemakkelijker extra bloed voorhanden te hebben met een zeldzame bloedgroep?
- 5 Om rode bloedcellen te maken voor patiënten met antistoffen tegen donorbloed?
- 6 Om voor een specifieke groep patiënten 'eigen' bloed te kweken?

De bron

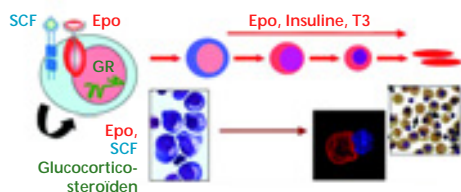
Op dit moment gebruiken we de witte, kernhoudende bloedcellen in bloed (de buffycoat) om daaruit erythrocyten te kweken. In de buffycoat is een kleine fractie stamcellen aanwezig die we uit kunnen laten groeien tot voorlopercellen van erythrocyten. Na expansie van het aantal voorlopercellen kunnen we die laten

uitrijpen tot reticulocyten: rode bloedcellen met een normaal hemoglobinegehalte, die hun celkern net verloren hebben, maar die nog niet de stabiele biconcave vorm van erythrocyten hebben aangenomen (*box 1*). We zijn in staat om uit ieder zakje bloed één extra zakje rode bloedcellen te kweken. Maar is een 'eeuwige', donor onafhankelijke bron mogelijk?

In 2007 publiceerden Japanse wetenschappers een methode om pluripotente stamcellen te induceren (iPS cellen genoemd) door vier eiwitten in huidcellen tot expressie te brengen (*box 2*). Afhankelijk van de manier van doorkweken kunnen iPS cellen weer uitrijpen naar alle celtypen die we kennen, ook naar erythrocyten. De iPS cellen maken het mogelijk om van iedere gewenste bloedgroep ongelimiteerd erythrocyten te kweken. Om 99% van alle patiënten van de juiste bloedgroep te voorzien (uitgaande van bloedgroep O D-negatief) zijn 24 iPS cellijnen nodig. Om 95% van alle patiënten van gematched bloed te voorzien zijn 10 iPS cellijnen voldoende.

Kweken dan maar?

Zo gemakkelijk als het hierboven staat is het echter nog niet. Om één transfusie-unit te kweken hebben we nu 100 liter medium nodig, en de Franse groep had nog veel meer medium nodig. Dat betekent een urgent capaciteitsprobleem voor het kweken van transfusiebloed. Bovendien is het medium extreem duur. Ook het kweken van rode bloedcellen uit iPS cellen gaat nog niet erg efficiënt, en de rode bloedcellen lijken meer op rode bloedcellen van een embryo dan op de adulte rode bloedcellen. Ten slotte laten de Franse wetenschappers zien dat de gekweekte cellen net zo stabiel zijn als een normale populatie rode bloedcellen. Maar reticulocyten horen stabiel te zijn dan de populatie erythrocyten in bloed. Voorlopig is het kweken van rode bloedcellen toekomstmuziek, maar technisch niet onmogelijk. Als we bedenken hoe snel technologie zich de laatste decennia heeft ontwikkeld (bv. betaalbare compacte computers of DNA sequencingstechnologie), dan zou ook de productie van kweekbloed wel eens sneller kunnen gaan dan we nu denken. In vergelijking met andere toepassingen van iPS-cellen



Box 1

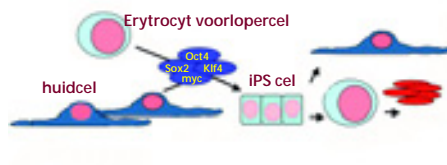
kweken van rode bloedcellen

Rode voorlopercellen kunnen opgekweekt worden uit stamcellen aanwezig in beenmerg of bloed. Daarvoor gebruiken we serumvrij medium waar we erythropoïetin (Epo), stem cell factor (SCF) en glucocorticoid hormoon aan toevoegen. Deze factoren binden aan specifieke receptoren in de celmembranen (Epo: Epo receptor, SCF: c-kit) of in de celkern (de glucocorticoid receptor; GR). Als de condities worden veranderd en alleen Epo, insuline en thyroïd hormoon worden toegevoegd rijpen de cellen uit. Tijdens het uitrijpen ondergaan ze nog 3 celdelingen, de cellen worden kleiner, ze maken hemoglobine, en stoten de celkern uit.

hebben rode bloedcellen het voordeel dat het geen complexe weefselstructuur is en dat het cellen zonder kern zijn. Het gevaar van ontregeling tot tumorcellen is daarom klein.

Voor wie?

De veilige productie onder GMP condities is duur en de vraag komt terug voor wie er bloed moet worden gekweekt. Het lijkt een utopie dat uit overwegingen van veiligheid, volledige bloedgroepmatching, of om te compenseren voor het afnemende aantal donoren alle patiënten van kweekbloed gaan worden voorzien. De noodzakelijke productiecapaciteit en daarmee gepaard gaande kosten zijn hoog. Om iedereen bloed te geven dat beter past bij de eigen bloedgroepen wordt door Gestur Vidarsson en Ellen van der Schoot van de afdeling Experimentele Immunohematologie onderzoek gedaan naar een robuuste methode om van donoren en patiënten een volledig bloedgroeprofiel te bepalen, dat het makkelijker zal maken om voor patiënten met zeldzame bloedgroepen de juiste donor te vinden. Dat we het juiste bloed kunnen maken voor patiënten met erythrocytenantistoffen lijkt aantrekkelijk, maar het risico is groot dat deze patiënten ook antistoffen gaan maken tegen verkeerd gevouwen eiwitten op het oppervlak van gekweekte rode bloedcellen waardoor de problemen juist toenemen. Deze groep



Box 2

geïnduceerde pluripotente stamcellen

In 2007 publiceerde de groep van Yamanaka in Japan, dat huidcellen kunnen worden hergeprogrammeerd. Ze brachten 4 eiwitten in huidcellen tot expressie: Oct4, Klf4, Sox2 en myc. Deze eiwitten reguleren de genen in de cel en zorgen ervoor dat de cellen veranderen in cellen die lijken op embryonale stamcellen: geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS). Onder specifieke kweekomstandigheden kunnen deze cellen vervolgens alle verschillende lichaamscellen maken, opnieuw huidcellen, maar ook bloedcellen.

patiënten zal niet de eerste doelgroep zijn. Dankzij de Sanquin Bank of Frozen Blood kan doorgaans ook bloed geleverd worden voor patiënten met een zeldzame bloedgroep. Maar om bij calamiteiten voldoende bloed te hebben voor patiënten met een schaarse bloedgroep of combinatie van bloedgroepen, willen we voor deze groep iPS cellen maken en testen of we daar een goed bloedproduct van kunnen maken. Daarnaast zien we een toepassing van transfusie van gekweekte rode bloedcellen als therapie voor bijvoorbeeld thalassemie en sikkelcelpatiënten. Door deze patiënten bloed gekweekt uit eigen iPS te geven kan eventuele vorming van erythrocytenantistoffen worden voorkomen.

Knelpunten

Het eerste knelpunt dat opgelost moet worden is een efficiënte differentiatie van iPS cellen naar voorlopercellen van de erythrocyt. Onderzoek naar de differentiatie van iPS tot bloedcellen betreft vooral het vormen van hematopoïetische stamcellen. Om efficiënt rode voorlopercellen te krijgen moeten kweekmethoden verbeterd worden, bijvoorbeeld door iPS cellen niet uit huidcellen te maken maar uit de rode voorlopercellen zelf. De imprinting van het rode bloedcelprogramma zou dan deels behouden kunnen blijven. Een tweede knelpunt is het maken van biconcave

erythrocyten in plaats van de minder stabiele reticulocyten. We denken dat volledig uitgerijpte biconcave cellen stabiel zijn, en dat expressie van de juiste oppervlakte-eiwitten, de basis van bloedgroepen, beter tot stand komt. Het is ook belangrijk dat er geen nieuwe bloedgroep eiwitten tot expressie komen, neoantigenen genoemd. Onze afdeling Hematopoïese gaat samen met Masja de Haas van de afdeling Immunohematologie Diagnostiek testen of er antistoffen tegen gekweekte cellen aanwezig zijn in de sera van moeilijk te transfunderen patiënten. Maar of patiënten antistoffen gaan maken tegen nieuwe antigenen kunnen we alleen in een klinische trial uitzoeken. De Ethische Commissie moet het gezondheidsrisico van toediening van gekweekte erythrocyten eerst beoordelen en een trial voldoende verantwoord achten. Een derde aspect is de expressie van hemoglobine. Erythrocyten gegroeid uit iPS cellen maken vooral foetaal hemoglobine. Dat zou ideaal zijn voor patiënten met thalassemie of sikkelcelziekte. Zij brengen het adulte hemoglobine niet goed tot expressie, en zijn geholpen met rode cellen uit eigen iPS die foetaal hemoglobine tot expressie brengen. Maar voor andere patiënten is het beter om cellen met adult hemoglobine te geven, wat net iets efficiënter zuurstof afgeeft in de weefsels.

Conclusie

Om op grote schaal kweekbloed te produceren, moet de kweekmethode sterk worden verbeterd. Maar kweekbloed zal een relatief duur product blijven. We moeten goed nadenken voor wie we een dergelijk product willen maken om daar tijdens de ontwikkeling rekening mee te houden. De huidige stand van zaken laat zien dat het een begaanbare weg is, en het is goed dat ook Sanquin in wil zetten op deze nieuwe ontwikkelingen in toekomstige producten.

Referentie

Giarratana MC, Rouard H, Dumont A, Kiger L, Safeukui I, Le Pennec PY, François S, Trugnan G, Peyrard T, Marie T, Jolly S, Hebert N, Mazurier C, Mario N, Harmand L, Lapillonne H, Devaux JY, Douay L. Proof of principle for transfusion of in vitro-generated red blood cells. *Blood* 2011; 118(19):5071-9.

Heparine Geïnduceerde Trombocytopenie

Nieuwe test biedt meer zekerheid



Jos Wester
André Mulder
Leendert Porcelijn

Tot het begin van deze eeuw leek het een veelvoorkomende en gevreesde aandoening op de intensive care: heparine geïnduceerde trombocytopenie (HIT). Zwakke patiënten, die bijna allemaal worden behandeld met het meest gebruikte antistollingsmiddel heparine, worden na enkele dagen getroffen door een afbraak van hun bloedplaatjes en een groot risico op trombose en de potentieel dodelijke effecten daarvan, zoals een hart- en herseninfarct en longembolie. In plaats dat heparine trombose voorkomt, stimuleert het – door een immunoreactie – juist de bloedstolling. Lange tijd was onduidelijk hoeveel patiënten leden onder HIT. Sinds korte tijd blijkt dat dit minder dan één procent is. Maar voor deze patiënten is een snelle diagnose levensreddend. Sinds 1 april 2011 beschikt Sanquin over een geschikte test.

HIT is bekend sinds het begin van de jaren '60 van de vorige eeuw. Bloedplaatjes worden afgebroken onder invloed van een specifieke binding van heparine aan *plaatjes factor 4* (PF4). Dit heparine-PF4 complex wordt soms als lichaamsvreemd herkend, waardoor er antistoffen tegen worden gemaakt en de plaatjes kapot gaan, waardoor er meer PF4 vrijkomt. Omdat er ook heparine-structuren op de vaatwand zitten, kan PF4 ook daaraan binden en tot een afweerreactie leiden die de celwand kan beschadigen. Deze processen kunnen leiden tot trombo-embolische complicaties. Vooral bij patiënten op de intensive care zijn artsen alert op deze aandoening. Deze patiënten zijn ernstig ziek, hebben vaak al problemen met hun bloedplaatjes en krijgen bijna allemaal heparine in de loop van hun verblijf op de IC. De remedie tegen deze afbraak van bloedplaatjes en trombose is relatief eenvoudig: stoppen met heparine en, zo mogelijk, overgaan op een ander antistollingsmiddel.

“Bijna alle patiënten op de IC krijgen vroeg of laat heparine omdat bij deze zwakke patiënten het ontstaan van trombose een groot risico is”, zegt dr. Jos Wester, intensivist in het Amsterdamse Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, die is gespecialiseerd in trombose bij IC-patiënten. “Paradoxaal genoeg is het ontstaan van bloedingen een ander groot risico voor IC-

patiënten. Heparine als antistollingsmiddel wordt niet alleen gebruikt omdat de werking ervan goed bekend en het relatief goedkoop is, vooral ook omdat we over remmers beschikken, die de werking ervan volledig kunnen opheffen mochten er bij een patiënt plotseling bloedingen optreden. Daarom is het belangrijk zeker te weten of de trombocytopenie van een IC-patiënt is veroorzaakt door HIT. Als we onterecht overschakelen op een ander antistollingsmiddel dan heparine, brengen we de patiënt onnodig in gevaar.”

Functionele test

Veel patiënten op de intensive care hebben ook een tekort aan bloedplaatjes. Behalve HIT zijn daarvoor talloze andere oorzaken, zoals sepsis. Sterker, veranderingen in het aantal bloedplaatjes vormen dikwijls een maat voor hoe het met een IC-patiënt gaat. De combinatie van trombocytopenie en het gebruik van heparine komt dus veel voor, maar wordt vaak juist niet veroorzaakt door heparine. Wester: “Er is al langere tijd een test die de aanwezigheid van antistoffen tegen het heparine-PF4-complex meet. Maar die ELISA-test toont niet de aggregatie van bloedplaatjes aan. Bij de helft van de patiënten is aggregatie wel aanwezig, bij de andere helft niet. Er zijn zowel veel fout-positieve als fout-negatieve uitslagen.” Soms zijn er geen of nauwelijks antistoffen, terwijl de patiënt weldegelijk een door heparine veroorzaakte trombocytopenie blijkt te hebben, soms zijn er wel antistoffen tegen het heparine-PF4 complex, maar wekken die geen trombocytopenie op. “Er bestaat een snelle screeningstest, waarmee je in het ziekenhuis in vijf minuten op gelokommetjes kunt zien of het serum van patiënten immunocomplexen met heparine en PF4 vormt”, zegt dr. André Mulder, arts klinische chemie/klinisch chemicus in het UMCG Groningen, die jaarlijks zo'n dertig aanvragen voor een HIT-test krijgt. Ongeveer vier daarvan blijken positief voor HIT te zijn. “Wij sturen altijd materiaal in naar Sanquin voor een bevestiging met een meer robuuste ELISA-test, die IgG en IgM antistoffen meet. De bevestiging duurt ongeveer 24 uur. Maar op basis van de eerste screening kunnen artsen al beleid voeren, bijvoorbeeld overstappen op

Diagnostiek

een ander antistollingsmedicijn. De beste test voor een door heparine veroorzaakte afbraak van de trombocyten is niet een test op antistoffen, maar een functionele test. Vindt er inderdaad activatie van trombocyten plaats? Tot nu toe was er geen betrouwbare functie-test.”

Radioactief koolstof

De veelgebruikte Plaatjes Aggregatie Assay (PAA) is praktisch lastig en niet betrouwbaar genoeg voor toepassing in het laboratorium en de Serotonin Release Assay (SRA) – die meet of bloedplaatjes serotonine uitscheiden, een teken dat ze zijn geactiveerd – is ongeschikt voor snelle klinische toepassing. “Dat is een test die wij liever niet gebruiken omdat er radioactief koolstof 14 mee gemoeid is. Daar-aan willen wij medewerkers niet blootstellen”, zegt dr. Leendert Porcelijn, hoofd van het Trombo- en Leukocytenlaboratorium van Sanquin Diagnostiek. “Een aantal jaar geleden is door een van de belangrijkste deskundigen op het terrein van HIT, de Duitse hoogleraar Andreas Greinacher, een betere functionele test ontwikkeld. Deze *Heparin Induced Platelet Activation Assay* (HIPAA) is zeer gevoelig en specifiek, maar relatief moeilijk uit te voeren. Wij hebben de test speciaal in Duitsland geleerd en bieden hem sinds april 2011 aan.” Dat het enige tijd geduurd heeft, komt doordat de test lastig is op te zetten. Er zijn vers afgenomen trombocyten van vier verschillende donors voor nodig en in het testpanel moet ook een heparineremmer worden toegepast. Voor het gebruiken van dat donorbloed is toestemming van de donors nodig. Porcelijn: “De uitvoering zelf is ook niet gemakkelijk. Je kijkt weliswaar naar de aggregatie van trombocyten, maar niet op de gebruikelijke wijze. Dat aflezen kunnen we ook niet automatiseren. Alles bij elkaar zijn we er wel een dag mee bezig. We hebben sinds 2010 de HIPAA-test opgezet en hem van april tot oktober 2011 op onze kosten aangeboden. Daarna is het een routine diagnostische test geworden. We hebben ongeveer 500 aanvragen per jaar voor een HIT-test gekregen, waarvan 20 procent ook werkelijk om HIT gaat. Inderdaad blijkt dat de HIPAA vaak negatief is bij positieve ELISA uitslagen.”

Klinisch beeld belangrijk

Doordat deze nieuwe HIPAA, die een betrouwbare test voor HIT is, beschikbaar is gekomen, kunnen onderzoekers ook beter kijken naar de incidentie van HIT op de intensive care. Dat heeft ertoe geleid dat het percentage IC-patiënten met trombocytopenie en eventueel bijkomende trombose, dat ook werkelijk HIT heeft, aanzienlijk naar beneden is bijgesteld. Men denkt nu eerder aan 0,4 tot 1 procent. “Dat heeft ook geleid tot nieuwe richtlijnen rond HIT”, stelt intensivist Wester. “Eerst moet goed het klinische beeld worden geëvalueerd en als dat duidt op een middelmatig of hoog risico op HIT, moet de patiënt een positieve test voor antistoffen tegen het complex van heparine en PF4 hebben. Tenslotte moet de diagnose worden bevestigd met een functionele test voor de aggregatie van trombocyten, zoals de HIPAA.”

Zowel Wester als Porcelijn benadrukken het belang van die klinische evaluatie. Dat valt dikwijls niet mee, want er bestaan legio oorzaken voor trombocytopenie op de intensive care. Daarom wordt dikwijls pas in een laat stadium aan HIT gedacht. Wester: “Dat klinische voorwerk moet je doen, en kan bij deze IC-patiënten met complexe aandoeningen ingewikkeld zijn. Het kost niet alleen extra geld om bij een patiënt onterecht een ELISA en HIPAA te laten doen, het is vooral erg als een patiënt onterecht het predicaat HIT krijgt omdat dit zou betekenen dat je heparine vervangt door een ander antistollingsmedicijn en de patiënt daarmee blootstelt aan een substantieel risico op bloedingen. Porcelijn is het met Wester eens. “Het is vaak lastig om deze ernstig zieke patiënten goed te scoren, waardoor de neiging groot is de trombocytopenie te gooien op HIT. Dat is zonde van het materiaal en het geld.”

Arts klinische chemie Mulder in Groningen is blij met de HIPAA. :Behalve dat het aantal fout-positieve patiënten er door vermindert, detecteren we nu ook een paar patiënten die we anders zouden missen. De onterecht als HIT gediagnosticeerde patiënten kunnen dan weer terug op heparine. Dat is duidelijke winst.”

Referentie

Greinacher A et al. *Heparin-induced thrombocytopenia; towards standardisation of platelet factor 4/heparin antigen test.* J Thromb Haemost 2010; 8(9):2025-31.

Diagnostische tests

T040: Heparine geïnduceerde trombocytopenie, HIT (Volledig onderzoek: ELISA+HIPAA)

T041: Heparin induced platelet activation assay (HIPAA)

Jos Wester (Heemskerk, 1958) is intensivist, IC-specialist in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam. Hij studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde op onderzoek naar diepveneuze trombose bij intern geneeskundige patiënten tijdens zijn internistenopleiding in het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. In 1997 voltooide Wester zijn intensive care specialisatie in het AMC Amsterdam en werkte vervolgens vier jaar bij het St. Antonius Ziekenhuis en het VUmc Amsterdam. In 2001 werd hij intensivist in het OLVG Amsterdam.
j.p.j.wester@olvg.nl

André Mulder (Heerenveen, 1959) is arts klinische chemie/ klinisch chemicus bij het UMCG Groningen. Hij studeerde geneeskunde in Groningen en promoveerde daar in 1996 op onderzoek naar stolling en de expressie van vasculaire tissue factor. Hij specialiseerde zich tot arts klinische chemie in het Medisch Spectrum Twente Enschedé en werkte daarna in het Jeroen Bosch ziekenhuis. In 2005 ging hij terug naar het UMC Groningen en is nu hoofd van de laboratoria voor bijzondere hematologie en bloedtransfusie.
a.b.mulder@umcg.nl

Leendert Porcelijn (Hillegom, 1959) studeerde geneeskunde aan de UvA in Amsterdam, waarna hij enkele jaren als arts assistent in diverse ziekenhuizen heeft gewerkt. In 1993 trad Porcelijn in dienst van Sanquin als hoofd van het laboratorium Trombocyten/Leukocyten Serologie en als staflid van de afdeling Immunohematologie Diagnostiek. Daarnaast is Porcelijn binnen Sanquin opgeleid tot transfusiearts.
l.porcelijn@sanquin.nl

Nucleotide-sequentiebepaling in DNA: de volgende generatie



Martin de Boer (Sijbekarspel, 1955) deed de HBO opleiding Biochemie. In 1974 kwam hij het CLB, eerst als leerling analist, daarna achtereenvolgens als analist, laboratorium assistent en eerste laboratoriumassistent. Momenteel werkt hij op de afdeling Bloedcel Research van Sanquin. Zijn werk betrof altijd fagocyten, witte bloedcellen die micro-organismen opnemen en doden, eerst op cellulair niveau, maar vanaf 1981 steeds meer op moleculair niveau. Vanaf de invoering van DNA sequentie-analyse op het CLB in 1986 heeft hij het beheer gevoerd over de betreffende apparatuur van het hele instituut.

m.deboer@sanquin.nl

Michael Moorhouse (Huddersfield (Engeland), 1976) studeerde Biologische Wetenschappen aan de Universiteit van Manchester, UK. Hij promoveerde in 2002 op Structurele Biologie en Geautomatiseerde Eiwitanalyse aan de Universiteit van Birmingham, UK. Samen met een informaticus schreef hij een handboek over Bioinformatica. In 2003 verhuisde hij naar Nederland om in Rotterdam aan de Erasmus Universiteit als post-doc te helpen de afdeling Bioinformatica op te zetten. Van 2009 tot juni 2011 was hij terug in Engeland, waar hij aan de Universiteit van Sheffield als bioinformaticus werkzaam was op de afdeling

4 regels inlopen

De genetische informatie die opgeslagen ligt in DNA kan afgelezen worden door het bepalen van de volgorde van de nucleotiden in het DNA. Dit wordt in goed Nederlands DNA-'sequencing' genoemd. Deze genetische informatie is bepalend voor de samenstelling, en daarmee voor de eigenschappen, van de eiwitten die door het betreffende stuk DNA worden gecodeerd. Het sequencen van DNA is veel eenvoudiger dan het bepalen van de samenstelling van eiwitten.

Bekende toepassingen van DNA sequenzen zijn bijvoorbeeld de HLA bepaling (van groot belang bij orgaantransplantaties), de opsporing en identificatie van bacteriële of virale infecties in patiënten of bloedproducten, en de opsporing van genetische defecten in patiënten. De manier waarop DNA gesequenced wordt is de laatste jaren sterk veranderd, zodat het grootschaliger en goedkoper is geworden. Kortgeleden heeft Sanquin Bloedvoorziening een nieuw apparaat aangeschaft voor gebruik in de diagnostiek en het onderzoek.

De oude methode

Martin de Boer, hoofdanalist van de afdeling Bloedcelresearch, is van het begin af aan betrokken geweest bij al het sequencewerk op Sanquin. Hij legt uit dat de aanpak tot dusver was om specifiek één stukje DNA met behulp van de polymerase-kettingreactie (polymerase chain reaction, PCR) te vermenigvuldigen en daarna van al die identieke fragmentjes tegelijk de nucleotidesequentie te bepalen. "Dat gebeurde met de Sangermethode, waarbij de DNA fragmentjes als matrijs dienden om kopieën daarvan te maken. Hierbij worden gekleurde nucleotiden in de kopieën ingebouwd, waarna het proces stopt. Deze gekleurde nucleotiden worden op willekeurige punten ingebouwd, en het resultaat van dit hele proces is dus een mengsel van kopieën die elk op een ander punt eindigen met een gekleurd nucleotide. Na afloop werd het mengsel geanalyseerd en kon men dus de samenstelling van het oorspronkelijke stukje DNA teruglezen (zie 3e kolom op blz. 27). Het voordeel van deze methode is dat kleine fouten die bij het vermenigvuldigen altijd optreden weinig invloed hebben op het uit-

eindelijke resultaat, omdat die in de massa van alle producten wegvallen. Het nadeel is echter dat het een bewerkelijke methode is die veel tijd en reagentia kost."

De nieuwe methode

Men heeft daarom gezocht naar een methode die de samenstelling van één enkel stukje DNA kan bepalen, dus van één enkel molecuul. Dat kost heel weinig reagentia. Als dat parallel in veelvoud (bijvoorbeeld in 30-voud) gedaan zou kunnen worden, dan zouden daarmee toch de vermenigvuldigingsfouten kunnen worden uitgemiddeld. En zo'n proces zou zich ook lenen om vele duizenden verschillende stukjes DNA naast elkaar te analyseren. Een dergelijke opzet is gekozen door de firma Life Sciences (overgenomen door Roche Diagnostics), en Sanquin heeft onlangs hun 454 GS FLX+ Sequencer aangeschaft. De Boer maakt wel duidelijk dat veel voorbereidend werk nodig is: "Eerst moet het DNA weer vermenigvuldigd worden in een PCR reactie om de stukjes DNA van interesse te kunnen selecteren. Aan deze stukjes DNA wordt voor de PCR reactie een universeel stukje DNA toegevoegd dat nodig is voor verdere vermenigvuldiging van de monsters, plus een extra stukje DNA dat fungeert als een 'multiplex identifier' (MID) van het te onderzoeken DNA. Op deze manier kunnen meerdere monsters worden samengevoegd en is achteraf altijd terug te vinden bij welk monster de uitslag hoort."

Vervolgens wordt het vermenigvuldigde DNA gekoppeld aan hele kleine glazen bolletjes, van 20 micrometer doorsnee. De bedoeling is dat er niet meer dan één DNA molecuul aan elk bolletje wordt gehecht via het universele stukje DNA dat aan één van de primers van de PCR reactie zat. Deze bolletjes worden dan geschud met een mengsel van olie en PCR medium, zodat elk bolletje omgeven wordt door medium en door olie gescheiden is van de andere 10 miljoen bolletjes. In het PCR medium bevinden zich primers die op het universele stukje DNA passen, en op die manier wordt dit ene DNA molecuul vermenigvuldigd tot 60 miljoen identieke kopieën per glazen bolletje. Eén van deze universele primers bevat biotine, en met

behulp van streptavidine-ijzer kunnen na de emulsie PCR de glazen bolletjes met DNA op een magneet worden gescheiden van bolletjes waar geen DNA aan zit. Op deze manier lukt het om 80-90% van de glazen bolletjes te selecteren waar inderdaad maar één DNA kopie op heeft gezeten. Het ijzer wordt vervolgens verwijderd door toevoeging van een vloeistof die dubbelstrengs DNA omzet in enkelstrengs DNA. Hierbij komt de biotine-streptavidine bevattende streng los, samen met het ijzer. De glazen bolletjes met enkelstrengs DNA worden dan op een glazen raster met 3,5 miljoen minieme kuiltes van 29 micrometer doorsnee gebracht, zodanig dat elk kuiltje één bolletje bevat. Op dit raster vindt de echte sequencereactie plaats. Ook dit gaat op een bijzondere, nieuwe manier.

Sequentiebepaling

Achter elkaar wordt het hele raster overspoeld met een oplossing van één van de vier nucleotiden (zie 3e kolom). Het PCR medium rond elk bolletje is dan in staat om zo'n nucleotide in te bouwen in de kopie die gemaakt wordt van de stukjes DNA die zich op het bolletje bevinden. Deze inbouw wordt direct gemeten met behulp van een chemiluminescentie-reactie gebaseerd op het afsplitsen van pyrofosfaat dat vrijkomt bij de inbouw van elk nucleotide. Op de plek waar een nucleotide wordt ingebouwd ontstaat een lichtflitsje dat met een camera wordt gemeten. Als twee dezelfde nucleotiden naast elkaar ingebouwd kunnen worden ontstaat een twee keer zo sterke lichtflits. De plaats in het raster, de sterkte van de lichtflits en het bijbehorende nucleotide dat ingebouwd is worden in een bestand opgeslagen. Dit genereert een enorme hoeveelheid gegevens, die achteraf moeten worden geanalyseerd. Hier begint de taak van Michael Moorhouse. Hij is bioinformaticus en specialist in de opslag van zeer grote bestanden, de analyse daarvan op supersnelle computers, en de vergelijking met informatie op internet via een snelle internetverbinding. Deze geavanceerde processen vormen nu nog de beperking van deze methode, maar ook daarin vinden steeds meer ontwikkelingen plaats.

Toepassingen

Sanquin gaat deze methode allereerst proberen geschikt maken voor de HLA bepaling. Daartoe moet met zekerheid bepaald worden dat de PCR reacties niet gestoord kunnen worden door kleine, persoonlijke variaties in de HLA genen die van geen belang zijn voor de biologische functie van de HLA eiwitten. Als dat rond is zal een zelfde procedure ontworpen worden voor de Killer-cell inhibitory receptor (KIR) genen, die coderen voor een serie eiwitten die de activiteit van NK cellen bepalen. Ook dit is van groot belang bij afstotingsreacties tegen getransplanteerd weefsel. Verder staat de bepaling van het immunoglobulinerepertoire van recombinant therapeutische antistoffen op het programma, evenals het opsporen van het spectrum aan antistoffen dat patiënten maken tegen therapeutische anti-TNF antistoffen. Verder zullen mutaties bepaald worden in twaalf verschillende genen die betrokken zijn bij het ontstaan van atypische HUS (hemolytisch-uremisch syndroom). Op termijn zal ook gewerkt worden aan het opsporen van nieuwe infecties, door alle DNA van niet-menselijke oorsprong in bloed te analyseren. Al deze toepassingen hebben met elkaar gemeen dat naast elkaar vele stukken DNA, soms erg veel op elkaar lijkend, tegelijk worden onderzocht. Een totale analyse van het hele menselijke genoom is met de 454 machine niet mogelijk.

Wat is DNA?

DNA is opgebouwd uit een dubbele helix van suikermoleculen (deoxyglucose), onderling verbonden door organische basen (nucleotiden). Er zijn vier van deze nucleotiden: adenine (A), guanine (G), cytidine (C) en thymine (T). Op de plaats waar adenine aan de suikerketen vast zit, vinden we altijd op de andere suikerketen een thymine, omdat die twee nucleotiden door waterstofbruggen met elkaar verbonden zijn. Zo is het ook met guanine en cytidine. Op deze wijze vormt de tweede suiker-base helft van het DNA altijd een complementaire kopie van de eerste suiker-base helft. Als de ketens uit elkaar gaan, kan elke keten complementair gekopieerd worden en ontstaan twee identieke DNA moleculen. Hierop is ook de sequentie-bepaling van de nucleotiden gebaseerd: met één enkele suiker-base helft als matrijs wordt in een PCR reactie een complementaire kopie daarvan gemaakt: voor elke A in de matrijs wordt een T in de kopie ingebouwd, voor elke C een G, voor elke T een A en voor elke G een C. Als deze vier nucleotiden elk verschillend gekleurd zijn kan achteraf uit het kleurenpatroon de volgorde in de complementaire kopie teruggelezen worden, en daarmee is dus ook de nucleotidevolgorde in de oorspronkelijke DNA streng bekend. De volgorde van drie nucleotiden in een suiker-base keten vormt de code voor een aminozuur, het kleinste onderdeel van een eiwit. Zo codeert bijvoorbeeld CTG voor het aminozuur leucine, TCA voor serine, etcetera. Er zijn ook codes voor het begin en het eind van een eiwit.

Bloed en tranen



Rogier van der Weyden
Kruisafneming, circa 1435
 Paneel, 220 x 262 cm
 Museo del Prado, Madrid, Spanje
 pagina 29:
 details bloed en tranen

Het altaarstuk *De kruisafneming* van de Vlaamse schilder Rogier van der Weyden verwierf al in de vijftiende eeuw veel roem en is eeuwenlang vele schilders en beeldhouwers tot voorbeeld geweest door zijn combinatie van vroomheid en – beheerste – emotie. Centraal staat het lijden van Christus, langs zijn levenloze lijkbleke lichaam lopen de rode lijnen van het gestolde bloed uit zijn wonden. Maar de *compassio*, het mede-lijden van Maria trekt vrijwel even sterk de aandacht. Haar smart druipt in tranen van haar wangen als zij in vrijwel dezelfde houding als haar zoon flauwvalt. Lijden en medelijden, bloed en tranen.

In de late Middeleeuwen floreerde de Maria-verering volop en toen Rogier van der Weyden dit schilderij maakte waren haar ‘zeven smarten’, waaronder de kruisafneming van Christus, een even belangrijk thema in de schilderkunst als het lijden van Christus. Maria werd als toegankelijker ervaren dan Jezus en was makkelijker aan te spreken. Zij vervulde de rol van zijn ‘voorspreekster’, van bemidde-

laarster. De keuze voor het thema door van der Weyden lag bovendien voor de hand omdat hij het schilderij maakte voor de kapel van Onze-Lieve-Vrouw-van-Ginderbuiten in Leuven, waarvan Maria patrones was.

Volgens het evangelie kreeg Josef, een rijke koopman uit Arimathea, op de avond na de kruisiging toestemming van de Romeinse prefect Pilatus om het lichaam van Jezus mee te nemen en te begraven. Van der Weyden heeft het moment verbeeld waarop een knecht hoog op een ladder staande zojuist Jezus van het kruis heeft losgemaakt, hij heeft de lange met bloed besmeurde spijkers nog in zijn handen.¹ Het naakte lichaam van Christus vertoont op de kruisigingswonden na geen tekenen van de geseling, het bloed dat uit de wond in zijn zij is gestroomd schemert door de smetteloze lendendoek. Een oude man met baard en kalotje op pakt Jezus bij de oksels aan, waarschijnlijk is dit Nicodemus de farizeeër die Jozef bij de graflegging bijstond.² De man in kostbaar goudlaken die Jezus bij de benen vat is waarschijnlijk de rijke Josef. De jongeman op blote voeten links in een rood gewaad is waarschijnlijk Johannes de evangelist, hij buigt zich voorover om Maria op te vangen. Rechts staat met gebalde gestiek de zondige Maria Magdalena te treuren.

Het opvallend grote paneel heeft de vorm van een omgekeerde T, net zoals vele retabels, houtgesneden en geschilderde altaarstukken die destijds zeer populair waren in de zuidelijke Nederlanden. De bijna levensgrote figuren zitten als het ware gevangen in het kader, als opeengepakt in een kast. Alle aandacht is geconcentreerd op het menselijk drama en verdriet, er is geen landschap dat de aandacht afleidt. Alleen een schedel en een bot op de voorgrond bevestigen dat het zich afspeelt op de heuvel Golgotha, wat ‘schedelplaats’ betekent. De voorstelling is in een perfecte balans gecomponeerd. De houding van Christus lichaam wordt weliswaar rechts herhaald in die van zijn moeder, maar Maria valt naar links, terwijl Jezus naar rechts wordt gedragen. De houding van Josef van Arimathea rechts en van de vrouw in het groen, die Maria ondersteunt, vormen een rijm en Johannes

Proefschrift Marvin van Luijn

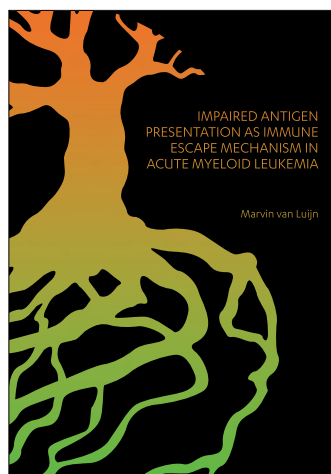


links en Maria Magdalena rechts staan als accolades rond de centrale groep. Ook in het kleurgebruik is van der Weyden weloverwogen te werk gegaan: centraal de rode mantel van Jozef, die Christus als het ware omkranst, de gedempte kleuren van de figuren aan weerszijde en weer het rood in beide 'accolades'. De mensen hebben niet bepaald kleren aan die bij het gebeuren passen. Zo is het lichtblauwe damasten gewaad en de witte broek van de jongen op de ladder nu niet het handigste kostuum om een bebloed lijk van en kruis te halen. Toch is er geen spatje bloed of vuiligheid op te zien.

Rogier van der Weyden behoorde met Jan van Eyck tot de pioniers in de toepassing van olieverf. Dit medium stelde hem in staat met uiterste precisie huid en haar, stof en pels weer te geven en een fraaie schittering van kleuren te bereiken. Het is Rogiers vondst de transparantie van de verf ook te gebruiken om tranen als kristallijne druppels over de wangen te laten rollen: behalve Nicodemus en de knecht plengen alle figuren tranen. Net als het bloed van Christus nodigen zij de gelovige uit om mee te lijden.

¹ Helaas staat de afbeelding niet in verhouding met de werkelijkheid van dit immense paneel. Hierdoor zijn vele waardevolle details slecht zichtbaar. Op de website www.slidingtime.be is het schilderij tot in het kleinste detail uiterst scherp te bewonderen.

² Johannes 19, 38-42.



Marvin van Luijn

15 februari 2012

Impaired Antigen Presentation as Immune Escape Mechanism in Acute Myeloid Leukemia

Promotor:

Prof. dr. G.J. Ossenkoppele

Copromotoren:

Dr. A.A. van de Loosdrecht en

prof. dr. S.M. van Ham

Vrije Universiteit Amsterdam

Normaal gesproken beschermt het immuunsysteem het menselijk lichaam tegen kankercellen. Acute myeloïde leukemie (AML) is een type bloedkanker waarbij myeloïde celdifferentiatie is verstoord en leidt tot een opeenhoping van onrijpe, abnormale bloedcellen (leukemiecellen) in het beenmerg en bloed. Een interessant feit is dat deze kankercellen vrij in het bloed kunnen circuleren zonder herkend en opgeruimd te worden door immuuncellen die daarin gespecialiseerd zijn, zogenaamde T cellen. Het proefschrift beschrijft het onderzoek naar het vermogen van leukemiecellen om te ontsnappen aan herkenning door T cellen. Hierbij is gekeken naar een mechanisme

dat primair betrokken is bij T cel herkenning van geïnfecteerde of beschadigde cellen, zoals kankercellen. Hierbij worden kleine lichaamsvreemde stukjes eiwit (antigenen) gepresenteerd op het celoppervlak door zogenaamde HLA moleculen. Deze HLA-antigeen complexen worden vervolgens herkend door T cellen die daardoor geactiveerd raken. Aangezien leukemiecellen ook antigenen kunnen presenteren, is onderzocht wat de expressie van een lichaams-eigen stukje eiwit genaamd 'CLIP' op deze tumorcellen teweeg brengt in AML patiënten. Het bleek dat CLIP expressie op leukemiecellen geassocieerd is met een ziektevrije overleving en ook voorspellend was voor terugkomst van AML na chemotherapiebehandeling. Daarnaast had CLIP expressie op leukemiecellen een negatief effect op de activatie en functie van T cellen. Tenslotte werden er potentieel nieuwe antigeenpresentatie pathways gevonden die de aanwezigheid van CLIP op leukemiecellen zouden kunnen verklaren. Deze bevindingen duiden er op dat CLIP een belangrijke rol speelt in het ontsnappen van leukemiecellen aan immunherkenning. Dit geeft nieuw inzicht in de ontwikkeling van immunotherapie in AML.

www.proefschriften.sanquin.nl

Rick Hoekzema: “De mooiste tijd van mijn leven”



Rick Hoekzema

Huidige functie
Hoogleraar Dermatologie VUmc
en hoofd afdeling Dermatologie VUmc en AMC
Promotiejaar
1988
Titel proefschrift
Studies on normal- and low-molecular-weight C1q
Promotor
Prof. dr. T.E.W. Feltkamp
Co-promotor
Dr. C.E. Hack

Bij Sanquin worden jaarlijks vele promoties afgerond. Waar zijn die onderzoekers terecht gekomen? In deze rubriek laten wij steeds één van onze oud-promovendi aan het woord. Lang niet iedereen is in het onderzoek gebleven, sommige van deze alumni hebben hun plek gevonden in de politiek, het beleid, farmaceutische industrie of werken als zelfstandige. Wat heeft Sanquin/CLB bijgedragen aan hun carrière?

Rick Hoekzema (Nieuwer-Amstel, 1956) studeerde geneeskunde aan de UvA. Na zijn coschap interne geneeskunde in het Wilhelmina Gasthuis kreeg hij daar een opleidingsplaats aangeboden, maar hij moest in militaire dienst. Omdat hij geïnteresseerd was in immunologie informeerde hij bij Vincent Eijssvoogel van het CLB of hij voor zijn militaire diensplicht bij de Militaire Bloedbank kon worden gedetacheerd. “Na een half jaar als doctoraal assistent en acht weken militaire basistraining startte ik mijn onderzoek bij de afdeling Auto-immuunziekten van professor Bert Feltkamp.”

Wat heeft Sanquin betekend voor je carrière? “De jaren bij het CLB waren de mooiste tijd van mijn leven. Arts ben ik geworden door rijtjes uit mijn hoofd te leren, maar op het CLB heb ik leren nadenken. Dat kwam door inspirerende wetenschappers als Lucien Aarden, Erik Hack en Rob Aalberse. Zij waren in staat je te sturen in je onderzoek, terwijl je het gevoel had dat je totale vrijheid had bij het bedenken van je experimenten. Dat was uniek.”

Hoe is je loopbaan na Sanquin verlopen? Na zijn promotie werd Hoekzema post-doc bij het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut van de KNAW, waar hij onderzoek deed naar retina auto-immuniteit en uveïtis. “Na drie jaar werd mij een vaste aanstelling aangeboden. Dat benauwde me omdat ik inmiddels terugverlangde naar de geneeskunde. Menno de Rie (ook oud CLB'er), die de opleiding Dermatologie deed, wees mij op een opleidingsplaats in het AMC. Zo kwam ik in opleiding tot dermatoloog bij professor Jan Bos. Daarna ging ik vanwege mijn wetenschappelijke interesse op zoek naar een academische aanstelling. Die was er alleen in Maastricht. Na drie jaar

zijn we wegens familie-omstandigheden teruggegaan naar Amsterdam en in 1999 werd ik dermatoloog bij het OLVG met een onderwijsaanstelling voor één dag bij het AMC.”

Wat doe je nu?

“In 2010 ontstond een vacature hoogleraar/afdelingshoofd Dermatologie bij het VUmc. Dat zag ik als een uitdaging, want in het OLVG was ik gegroeid als clinicus, manager en opleider en die kennis wilde ik graag in een academisch ziekenhuis gebruiken. Nadat ik was voorgedragen kwam Marcel Levi (voorzitter Raad van Bestuur AMC) in mei 2011 met het idee om een duo-hoogleraarschap te introduceren, met twee algemeen hoogleraren VUmc/AMC, die samen leiding geven aan beide academische afdelingen Dermatologie. Zo ben ik nu afdelingshoofd VUmc/AMC en hoogleraar VU en is Menno de Rie plv. hoofd VUmc/AMC en hoogleraar UvA, tevens verantwoordelijk voor de research. Dit nieuwe model zal waarschijnlijk ook bij andere specialismen worden ingevoerd. We zijn pas zes weken bezig, maar we hebben al veel op de rails gezet. AIO's van het AMC zullen binnenkort een stage bij de VU gaan volgen en andersom. Er zijn ook plannen om over-en-weer stafleden met bijzondere expertise te detacheren.”

Heb je in je werk nog te maken met Sanquin?

“Ik heb nog contact met een aantal collega's uit die tijd. Met René van Lier (lid Raad van Bestuur van Sanquin) heb ik afgesproken dat wij op het gebied van research van elkaars netwerken gebruik kunnen maken. Menno en ik willen kijken naar mogelijkheden om Sanquin te betrekken bij researchprojecten. Zo zijn er veel raakvlakken tussen reumatologische en dermatologische auto-immuunziekten, zowel pathogenetisch als therapeutisch. Daarnaast werken in beide universitaire medische centra veel ex-CLB'ers met wie gezamenlijke research mogelijk is. Menno en ik merken dat de contacten met hen binnen een mum van tijd net zo vertrouwd zijn als toen we samen op het lab werkten.”

Peter Hordijk benoemd tot bijzonder hoogleraar

Dr. Peter Hordijk is per december 2011 door de Universiteit van Amsterdam (UvA) benoemd tot bijzonder hoogleraar met als leerstoel 'Moleculaire celbiologie van Celmigratie'. Deze nieuwe leerstoel is ingesteld vanuit Stichting Sanquin Bloedvoorziening en ondergebracht bij het Swammerdam Institute voor Life Sciences van de Faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica (FNWI).

Peter Hordijk is sinds 1997 werkzaam bij Sanquin. Hij begon als stafmedewerker bij de afdeling Experimentele Immunohematologie. In 2005 werd hij hoofd van de afdeling Moleculaire Celbiologie. Moleculaire celbiologie vertaalt cellulaire processen, aangestuurd door regulerende eiwitten, naar specifieke functies zoals celhechting en -beweging. Deze zijn van belang voor het functioneren van bloedcellen en bloedvaten maar ook voor weefsels en organen onder normale omstandigheden en bij ziekte. Het zogeheten 'Centre for Advanced Microscopy' is onderdeel van het Swammerdam Institute. Deze onderzoeksgroep is zeer vooruitstrevend op het gebied van hoge resolutie microscopie. Hordijk: 'We zijn blij dat we de mogelijkheid hebben om van hun expertise te leren en zo met nieuwe microscopische technieken het gedrag van eiwitmoleculen in het bloed, (stam)cellen en bloedvaten in detail in beeld te brengen. Aangezien Sanquin veel cellulaire kennis heeft, zal dit hopelijk mooie resultaten opleveren.'

www.sanquin.nl/nieuws

Werving O-negatieve donors

Sanquin Bloedvoorziening zoekt extra donors met de bloedgroep O-negatief. Eind januari hebben huidige donors met deze bloedgroep een mailing ontvangen om te helpen bij werving. Sanquin hoopt nieuwe donors te vinden onder familieleden van de huidige donors. Het is lastig om gericht naar nieuwe donors met een bepaalde bloedgroep te zoeken. Als mensen geen donor zijn, weten ze vaak niet welke bloedgroep ze hebben. Door donors met bloedgroep O-negatief te betrekken bij de werving hoopt Sanquin de kans te vergroten dat er onder de nieuwe donors relatief veel mensen zijn met de gezochte bloedgroep. Familieleden hebben immers een grotere kans dezelfde bloedgroep te hebben. De bloedgroep O-negatief is schaars, slechts 7 procent van de Nederlandse bevolking heeft deze bloedgroep. Onder donors ligt dat percentage iets hoger, dankzij eerdere gerichte wervingsacties. Deze circa 40.000 donors worden vaker dan gemiddeld opgeroepen om te doneren. Door extra donors te werven, wil Sanquin de druk op deze groep iets verminderen. O-negatief is de enige bloedgroep die bij spoedoperaties of rampen met veel slachtoffers aan iedere patiënt kan worden gegeven, ongeacht zijn of haar eigen bloedgroep. Dus ook als er geen tijd is om de bloedgroep te bepalen, kan O-negatief bloed veilig worden gegeven. Patiënten hebben namelijk geen antistoffen tegen O-negatief bloed.

NVB TRIP jaarsymposium

Op woensdag 23 en donderdag 24 mei 2012 vindt weer het jaarlijkse NVB (Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusie) symposium plaats bij De Reehorst in Ede. Dit jaar wordt het een gezamenlijk symposium van NVB en TRIP (TRansfusiereactie In Patiënten). Als deze samenwerking een succes wordt zetten wij deze wellicht de komende jaren voort.

Rode draad door het symposium is – naast uiteraard veel aandacht voor hemovigilantie – de wetenschappelijke onderbouwing van de nieuwe CBO-richtlijn bloedtransfusie.

Key Note speaker is dr. William Savage (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA) die een presentatie zal geven over allergische transfusiële reacties en nieuwe resultaten betreffende factoren bij donor, product en patiënt.

In de meeste overige sessies is de voertaal van het symposium Nederlands, waarbij zowel state-of-the-art wetenschap als praktijk betreffende verschillende thema's uit de CBO-richtlijn zullen worden toegelicht. Onderzoekers en professionals worden uitgenodigd een abstract in te dienen op het gebied van immunologie, transfusiegeneskunde en hemovigilantie- en bloedbankgerelateerde onderwerpen die zullen worden gepresenteerd als poster en/of korte mondelinge voordracht. Nadere informatie over het programma: www.nvb-trip-symposium.nl

In 2013 zal geen jaarsymposium plaatsvinden omdat dan van 1-5 juni de ISBT in Amsterdam plaatsvindt. Sanquin en de NVB treden hier gezamenlijk op als gastheer. Het NVB (TRIP) symposium 2014 zal plaatsvinden op 21 en 22 mei 2014.

Exposities Galerie Joghem

Sanquin bezit een van de oudste bedrijfscollecties van Nederland. In 1959 startte Joghem van Loghem (wetenschappelijk directeur (CLB) van 1950 tot 1978) met het verzamelen van kunst voor het CLB. De in 1985 opgerichte Kunstcommissie organiseert maandelijks een expositie in de naar Van Loghem genoemde galerie: 'Galerie Joghem'. De maandelijks exposities zijn op werkdagen te bezoeken van 08.30 tot 16.30 uur.

April
Hans Dagelet
Mei
Jian Kotalikova
Juni
Sina Fischer

www.exposities.sanquin.nl

Mariëtte Driessens

Onderzoek naar gentherapie ondersteunen



Mariëtte Driessens
Piets Althuis
Ontmoeting, 1999
Brons, 70 cm hoog

“Ik ben van jongs af aan bekend met de ziekte hemofilie, want mijn broer heeft hemofilie B. Hij heeft remmers ontwikkeld tegen Factor IX, is lang niet behandelbaar geweest en heeft daardoor ernstige gewrichtsschade. Zelf ben ik draagster, maar mijn zoon heeft gelukkig geen hemofilie. Bij mijn zwangerschap heb ik van tevoren het geslacht van mijn kinderen laten bepalen met een vlokkentest. Bij jongens vindt er dan verder onderzoek plaats. Als mijn zoon hemofilie had gehad, had ik de zwangerschap laten afbreken. Mijn keus is duidelijk bepaald door wat ik van nabij heb meegemaakt.” Mariëtte Driessens is sinds een jaar secretaris van het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten (NVHP), een belangenvereniging voor mensen met hemofilie en aanverwante erfelijke afwijkingen. Hemofilie is een afwijking in de bloedstolling die voornamelijk bij mannen voorkomt. Mariëtte Driessens is medisch bioloog en heeft lange tijd fundamenteel onderzoek gedaan. Ze is gepromoveerd bij het NKI en deed daarna, op het Hubrecht laboratorium, onderzoek naar een erfelijke vaatafwijking. “Omdat ik contact had met patiënten werd ik gevraagd om stukken te schrijven over onderzoek. Toen heb ik in 2005 contact gezocht met de NVHP of ik voor het kwartaalblad *Faktor* kon schrijven. Ik probeer voor leken en medici een slag te maken naar de stand van de wetenschap.” Sinds 2006 werkt ze als medewerker Europese registraties bij Nordic Pharma. De NVHP heeft in september 2011 haar 40-jarig jubileum gevierd. Namens de hemofiliegemeenschap heeft Stichting Haemophilia, die de NVHP financieel ondersteunt en wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken en behandeling van hemofilie bevordert, de NVHP daarvoor een beeld aangeboden. Dit kunstwerk zal op 14 april 2012 onthuld worden in de beeldentuin van het UMC Utrecht. De Van Creveldkliniek, het grootste Hemofilie Behandel Centrum, grenst aan deze tuin. De NVHP organiseert verschillende bijeenkomsten voor haar leden, waarvoor vaak behandelaren en onderzoekers worden uitgenodigd. Voor jongeren worden er survival- en zeiltochten georganiseerd. “Ook organiseren we bijeenkomsten voor oudere hemofiliepatiënten die allemaal beschadigde gewrichten hebben,

omdat er indertijd geen goede behandeling beschikbaar was. Op het gebied van research is gentherapie voor de behandeling van Hemofilie B een belangrijk onderwerp. In september ben ik naar de bijeenkomst van de World Federation of Haemophilia geweest, waar Amit Nathwani een voordracht hield over de behandeling van patiënten met Hemofilie B met gentherapie (artikel in *New England Journal of Medicine* van 10 Dec. 2011). Ik wil gaan onderzoeken hoe wij het onderzoek naar gentherapie kunnen ondersteunen. De verwachting is dat het ook voor Hemofilie A zou kunnen werken, hoewel dit veel ingewikkelder is omdat dit een groot gen is. Andere speerpunten zijn de ontwikkeling van een nieuwe generatie langwerkende stollingsfactoren en het aanpakken van de remmerproblematiek.”

Ook de NVHP ontkomt niet aan de financiële crisis. “Wij kunnen straks alleen nog subsidie krijgen voor lotgenotencontacten en voorlichting en we moeten minstens 100 betalende leden hebben. Wij hebben nu nog twee betaalde medewerkers, maar kunnen die waarschijnlijk niet houden. De overheid wil ook dat patiëntenverenigingen gaan samenwerken, op het gebied van belangenbehartiging. Dan kun je samen met zes andere verenigingen een speciaal project kiezen om subsidie te krijgen. Het is niet verkeerd om naar buiten te kijken hoe je extra inkomsten kunt genereren. Als wij willen blijven doen wat we nu doen, moeten wij andere inkomsten genereren.” Met Sanquin heeft de NVHP al lang heel intensief contact. “Wij hebben twee keer per jaar overleg, waar veel zaken worden besproken, die voor de NVHP van belang zijn. Er is ook een algemene dag voor patiëntenverenigingen waarbij algemene zaken als de thuisbehandeling aan bod komen, waar wij veel ervaring mee hebben. Daar kunnen andere patiëntenverenigingen ook van leren. Een derde van de patiënten gebruikt nog steeds een plasma Factor VIII of IX. Een belangrijk punt daarbij is de ontwikkeling van remmers, dat voor research bij Sanquin ook een belangrijk speerpunt is. Wij zijn zeer blij met de steun van Sanquin. Sanquin heeft ons jubileumboek betaald, dat met de onthulling van het beeld klaar is en aan alle relaties wordt gestuurd.

www.nvhp.nl