

312

2

Actueel

3

Bloedbeeld

4

Erytrocytenonderzoek Sanquinbreed

Sanquin doet veel onderzoek om bloedproducten in optimale conditie te leveren

8

Wij kunnen doen wat men van ons vraagt

Interview met Theo Buunen, die in september aftreedt als voorzitter van de Raad van Bestuur van Sanquin

9

Benoeming Marian van Kraaij

10

Nieuwe test voor longziekte alveolaire proteïnose

Sanquin biedt test die antistoffen aantoonst tegen de groeifactor GM-CSF

11

Sanquin stopt met allergeen-specifieke IgE testen

12

Recente publicaties

Fotografie Judith van IJken

21

Broedplaats: Ron Fouchier

22

Wereldwijde vraag naar biologicaltesten van Sanquin

Sanquin biedt diagnostische testen en toolsets voor resp. meten antistofvorming tegen biologicals en spiegelbepaling

26

Sleutelen aan factor VIII

Factor VIII moleculen die het immuunsysteem minder prikkelen

27

Professionalisering Bodedienst

28

Kunstbloed: Johannes in disco

29

Nieuwe microscoop kijkt in levende bloedvaten

Hoe cellen door de bloedbaan bewegen en hoe ze reageren op indringers is nu live te zien

30

Proefschriften

31

Nieuws en agenda

32

Profiel

Roelien Buurma, voorzitter Stichting StiKa

Bloed is leven

# Bloedbeeld

## Aart van Os nieuwe voorzitter Raad van Bestuur Sanquin

Per 1 september 2012 heeft de Raad van Toezicht van Sanquin Bloedvoorziening Aart van Os benoemd tot voorzitter Raad van Bestuur van Sanquin. Hij volgt in deze functie Theo Buunen op die vertrekt wegens pensioering. De bloedvoorziening is onder zijn voorzitterschap solide en steeds veiliger geworden. Aart van Os was hiervoor werkzaam als Vice President bij Becton Dickinson Pharmaceutical Systems. Hij was daar onder andere verantwoordelijk voor productontwikkeling en innovatie. Daarvoor heeft hij diverse management- en directiefuncties bekleed bij de Organon Business Unit van AKZO NOBEL, in Europa en Amerika. Jacques Schraven, voorzitter van de Raad van Toezicht, motiveert de keus voor van Os als volgt: "Wij zien in Aart van Os een goede opvolger van Theo Buunen omdat hij ervaring heeft met organisaties van vergelijkbare omvang en complexiteit en kennis heeft van de (internationale) markt van geneesmiddelen. Dat is een belangrijke bijdrage aan het totaal van competenties in de Raad van Bestuur. Wij verwachten ook dat hij goed om zal weten te gaan met het specifieke karakter van een organisatie met zowel publieke als marktconforme taken. Wij menen dat hij oog zal hebben voor 'de menselijke factor' en een goede communicator zal zijn, zowel binnen de organisatie als met de vele externe relaties van Sanquin."

## Europees handboek Hemovigilantie

Recent is het handboek *Hemovigilance: An Effective Tool for Improving Transfusion Safety* onder redactie van René de Vries en Jean-Claude Faber verschenen. Onder andere Jo Wiersum, Wim de Kort, Tanneke Marijt, Jeroen de Wit en Paul Strengers van Sanquin hebben hieraan bijgedragen. Dit is het eerste internationale standaardwerk over hemovigilantie, dat alle belangrijke kwesties samenbrengt. Hemovigilantie heeft tot doel de kwaliteit en de veiligheid van bloedtransfusie te verhogen door alle activiteiten van de bloedtransfusieketen te beschrijven en te volgen. Hemovigilantieprogramma's bestaan al meer dan vijftien jaar, maar veel bevinden zich nog in de ontwikkelingsfase. Dit handboek brengt de belangrijkste elementen van deze programma's samen en toont de verschillende modellen. De inleiding bevat hoofdstukken over hemovigilantie als kwaliteitsinstrument en concepten en modellen. De kern van het boek beschrijft hoe hemovigilantiesystemen zijn opgezet en hoe deze werken in ziekenhuizen, bloedvoorzieningsorganisaties, en op nationaal niveau. Deze hoofdstukken zijn gestructureerd in een format waarin naast een beschrijving, monitoring, implementatie en evaluatie van de maatregelen voor verbetering benadrukt worden. Het handboek is verplichte kost voor alle medewerkers die betrokken zijn bij het transfusieproces. Het is vooral een praktische gids voor het opzetten en verbeteren van hemovigilantiesystemen, en het kweken van bewustwording voor het melden van ongewenste voorvallen en bijwerkingen.

## Sanquin gaat plasma bewerken voor Baxter

Sanquin Bloedvoorziening gaat buitenlands bloedplasma bewerken voor het Amerikaanse farmaceutische bedrijf Baxter. Met deze stap versterkt Sanquin haar solide basis en daarmee die van de Nederlandse bloedvoorziening. Sanquin gaat het plasma van Baxter bewerken voor de bereiding van stollingsfactoren, albumine en immunoglobulinen. Het gaat om 1,6 miljoen liter per jaar. Het contract loopt van 2012 tot 2024. Bij het bewerken van plasma streeft Sanquin naar schaalvergroting. Door deze schaalvergroting kan Sanquin haar eigen productie van plasmageneesmiddelen voor Nederland efficiënt en betaalbaar houden. Er zal gebruik gemaakt worden van de bestaande apparatuur en voorzieningen, die waar nodig worden uitgebreid met nieuwe investeringen om de specifieke Baxterprocessen te kunnen uitvoeren. Baxter International Inc. ontwikkelt, produceert en verkoopt via zijn dochtermaatschappijen producten voor patiënten met hemofilie, immuunstoornissen, infectieziekten, nierziekten, trauma's en andere chronische en acute medische aandoeningen. Als wereldspeler is Baxter een gediversifieerd bedrijf in de gezondheidszorg en biedt het een unieke combinatie van expertise in farmaceutische producten, biotechnologie en medische hulpmiddelen om wereldwijd producten te creëren ten behoeve van de patiëntenzorg.

Bloedbeeld is een uitgave van 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 onderzoeksinstituten 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,  
Marijke von Lindern, Dirk Roos,  
Jan Willem Smeenk, Ruud Smeenk,  
Hans Zaaier en Jaap Jan Zwaginga  
Medewerkers  
John Ekkelboom, Maarten Evenblij,  
Peter Hordijk, Frank van Kolschooten,  
Noor van Leeuwen, Angela Rijnen  
en Nico Vreeswijk  
Fotografie  
Ineke Oostveen en Judith van Ilken  
(fotokatern)  
Ontwerp  
Robbert Zweegman i.s.m. Reynoud Homan  
Druk  
SSP & Cliteur, Amsterdam

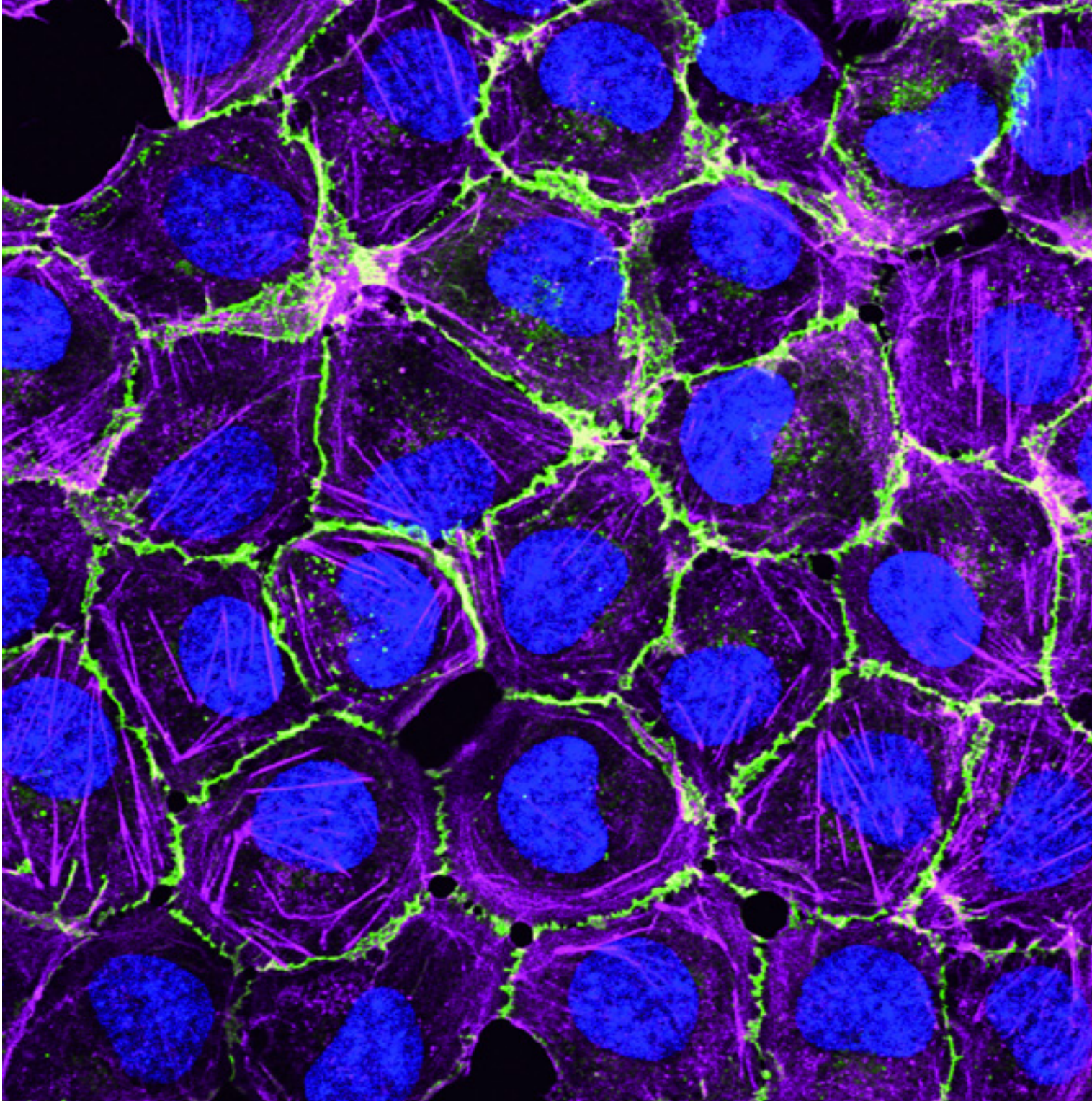
Redactie-adres  
Sanquin, Postbus 9892  
1006 AN Amsterdam  
bloedbeeld@sanquin.nl

Abonnementen  
Zie redactie-adres  
Jaarabonnement is gratis  
Deze mailing is o.a. verzorgd op basis  
van het Pharbase adressenbestand van  
Cegedim.  
Wijzigingen voor dit bestand kunt u door-  
geven via [nl.onekey@cegedim.com](mailto:nl.onekey@cegedim.com)

©Bloedbeeld

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

ISSN 1572-803X



#### Het beeld

Epitheelcellen vormen een aaneengesloten barrière die 'binnen' beschermt tegen 'buiten', bijvoorbeeld in de darm en in klierweefsel. Fluorescerende markers laten de celkernen zien als blauwe cirkels, actinebundels die bijdragen aan het cytoskelet als paarse strengen die de cel doorkruisen, en het eiwit  $\beta$ -catenine als de groene afscheiding op het contactvlak van de cellen.

#### De boodschap

Van drie eiwitten, Rac1, Nedd4 en Dvl1, is onderzocht hoe ze bijdragen aan de epitheelbarrière. Actief Rac1 dirigeert het eiwit Nedd4 naar cel-cel contacten waar het een 'markering' aanbrengt op Dvl1 dat vervolgens afgebroken wordt. Dit verstevigt de epitheelbarrière.

#### Het onderzoek

Wij onderzoeken de signaalpaden die de barrièrefunctie van epitheel en endotheel reguleren om te begrijpen hoe bloedcellen van het immuunsysteem deze barrière kunnen passeren.

---

Nethe M\*, De Kreuk BJ\*, Tauriello DVF, Anthony EC, Snoek B, Stumpel T, Salinas PC, Maurice MM, Geerts D, Deelder AM, Hensbergen PJ, Hordijk PL. *Rac1 acts in conjunction with Nedd4-1 and Dishevelled-1 to promote maturation of cell-cell contacts.* J Cell Sci 2012 March 30. [Epub ahead of print].  
\* Both authors contributed equally.

De Kreuk werkt vanaf 1 oktober als postdoc aan de University of California in San Diego, waar hij onderzoek zal doen naar de rol van CCM eiwitten in de regulatie van cel-cel contacten in het endotheel en hun bijdrage aan de ontwikkeling van het cardiovasculaire systeem.



# Rode bloedcellen: van donor tot ontvanger, en alles wat daar tussen zit

Rode-bloedceltransfusies behoren tot de core business van Sanquin: donorkeuring, bloedafname, zuivering van de rode bloedcellen, testen op bloedgroepen en pathogenen, bewaren onder optimale condities, testen op functionaliteit, levering aan de ziekenhuizen, maar ook diagnostiek van transfusiële reacties en intrinsieke erythrocytendefecten, en wellicht in de toekomst de levering van in het laboratorium gekweekte rode bloedcellen. Dit artikel geeft een overzicht van het onderzoek dat op dit gebied binnen Sanquin wordt verricht.

V.l.n.r. bovenste rij: Emile van den Akker, Marieke von Lindern, Dirk de Korte en Masja de Haas.  
Onderste rij: Robin van Bruggen, Rob van Zwieten en Ellen van der Schoot

Wim de Kort, manager afdeling Donorstudies, houdt zich samen met Marian van Kraaij bezig met donorkeuring, vooral met het probleem van de frequente afkeuring vanwege een te laag hemoglobine (Hb) gehalte. Hij vertelt: "Sanquin wil voorkomen dat mensen onverrichter zake weer naar huis moeten omdat hun Hb gehalte te laag is. We proberen per donor te voorspellen wanneer hun Hb-gehalte weer op peil zal zijn, op basis van laatst gemeten Hb en andere persoonsgebonden kenmerken (zie blz. 12, Recente publicaties). Een belangrijke parameter is de ijzerstatus van de donor. Als er te weinig ijzer beschikbaar is wordt er onvoldoende Hb aangemaakt. Dat is te meten aan de inbouw van zink in plaats van ijzer in een voorlopermolecuul van het heem dat in Hb zit, het protoporfyrine IX. Er wordt ook onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van het hepcidine- en het ferritinegehalte. Hepcidine regelt de opname van ijzer in de darm, en ferritine is een maat voor de totale ijzervoorraad. In de toekomst kunnen wellicht kleine markeringsgenen in het DNA van een donor aanwijzingen geven hoe snel het Hb weer op peil zal zijn."

## Bewaarcondities

Dirk de Korte, manager Proces- en Productontwikkeling Bloed-

transfusietechnologie van Sanquin Bloedbank, ontwikkelt optimale bewaarcondities voor rode bloedcellen. "Vroeger werd gestreefd naar het steeds langer kunnen bewaren van erythrocyteneenheden, tot wel 8-9 weken. Met de huidige logistiek van uitgifte is dit niet meer nodig. Nu geldt: korter en beter bewaren. Hiervoor is het bewaarmedium van cruciaal belang. We weten dat onder basische condities in de erythrocyten het metabolisme van deze cellen optimaal verloopt. Dat is te bereiken met een basisch bewaarmedium met lage chlorideconcentratie. Het probleem van karamelisatie van glucose bij hoge temperatuur tijdens sterilisatie in basisch milieu wordt opgelost door glucose apart onder zure condities te steriliseren, en later beide componenten te mengen. Dan hebben we toch een steriel en basisch medium, waarin de cellen hun ATP en 2,3-DPG gehalte goed op peil kunnen houden. Het zogenaamde PAG3M medium voldoet aan al deze voorwaarden."

Een ander punt is het materiaal van de plastic zakken waarin de erythrocyten worden bewaard. Als weekmaker wordt nu veelal DEHP [di-(ethylhexyl)-ftalaat] gebruikt. Dat is een stof die ook in de membranen van de rode bloedcellen terecht komt, en daarmee deze cellen enigszins stabiliseert. Daardoor treedt weinig hemolyse op in zakken met DEHP. Maar DEHP is enigszins toxisch, wat problemen zou kunnen veroorzaken bij zwangere ontvangers of polytransfusees. Tijdens onderzoek naar alternatieve weekmakers bleek dat PAG3M in zakken met een andere weekmaker niet leidt tot verhoogde hemolyse. PAG3M is echter nog niet geregistreerd, en De Korte onderzoekt daarom samen met de firma Fresenius of het geregistreerde medium PAGGSM ook voldoet in dit opzicht. Zonder DEHP is een nieuwe lastechniek van de zakken nodig, en onderzocht wordt of de zakken daarna breuk gaan vertonen en of de cellen niet in te hoge mate aan deze zakken plakken. Begin volgend jaar volgt een grote praktijkproef.

## Bloedcellen na transfusie

Robin van Bruggen, onderzoeker van de afdeling Bloedcel Research, bestudeert het overleven en het functioneren van rode bloedcellen na transfusie. Hij vertelt: "Rode bloedcellen overleven gemiddeld 120 dagen in de circulatie, maar ze maken geen nieuwe eiwitten. Beschadigde eiwitten worden verwijderd door ze in te pakken in een stukje buitenmembraan en af te scheiden. Dit proces wordt vesiculatie genoemd. Vreemd genoeg treedt dit nauwelijks op tijdens bewaren van erythrocyten, maar wel direct na transfusie, in de circulatie. Het is gebleken dat kaliumlekkage uit de cellen dit proces in gang zet." Van Bruggen onderzoekt nu welke biochemische processen in de rode bloedcel deze vesiculatie veroorzaken.

## Vertragen van de klaring van getransfundeerde erythrocyten

Wim de Kort



Het is bekend dat in de eerste 24 uur na transfusie een flink deel (tot 25%) van de erythrocyten uit de circulatie van de ontvanger verdwijnt; de rest wordt daarna geleidelijk geklaard. Van Bruggen heeft aanwijzingen gevonden dat het CD47 molecuul op erythrocyten bij veroudering verandert waardoor het een ander eiwit, trombospondine, uit de circulatie kan binden, dat vervolgens leidt tot afbraak van de erythrocyten in de milt. De onderzoekers gaan dit nu ook *in vivo* testen, waarbij de getransfundeerde cellen worden onderscheiden van de eigen cellen van de ontvanger aan de hand van 'minor antigenen'. "We verwachten dat de getransfundeerde, verouderde cellen nog wel enige uren blijven circuleren, en we willen weten of die cellen meer auto-antistoffen hebben gebonden, meer fosfatidyl-serine op hun membraan tot expressie brengen, en meer klaringseiwitten zoals trombospondine hebben gebonden. We gaan ook getransfundeerde cellen isoleren met antistoffen tegen minor antigenen en dan de gebonden eiwitten onderzoeken met massaspectrometrie. Hopelijk kunnen we in de toekomst de klaring van erythrocyten vertragen." Daarnaast gaat Van Bruggen onderzoeken waarom getransfundeerde erythrocyten versneld geklaard worden in sepsispatiënten en in patiënten met myelodysplasie. Dit gebeurt in samenwerking met Nicole Juffermans van het AMC en Marian van Kraaij, hoofd Klinisch Consultatieve Dienst van Sanquin.

Samen met Peter Hordijk, manager van de researchafdeling Moleculaire Celbiologie van Sanquin, gaat Van Bruggen met microscopische technieken onderzoeken hoe verouderde rode bloedcellen zich gedragen in een stukje menselijke ader. Bekend is dat lang bewaarde erythrocyten veranderingen in hun adhesie-eiwitten ondergaan, waardoor ze in verhoogde mate aan endotheelcellen binden. In ontstoken aderen worden deze cellen vervolgens door de endotheelcellen opgenomen. Wellicht is dit proces relevant voor de situatie bij sepsis.

Maar overleven van cellen is slechts een deel van het verhaal: ze moeten ook goed functioneren in de patiënt na transfusie. De zuurstofafgifte aan de nieren wordt door De Korte getest in samenwerking met onderzoekers van het AMC in een rattenmodel. Daaruit is nu al gebleken dat vooral het ATP gehalte belangrijk is.

### Bloedarmoede

Rob van Zwieten, labhoofd Erythrocytendiagnostiek, houdt zich bezig met de diagnostiek van onbegrepen bloedarmoede, met name met de intrinsieke oorzaken daarvan, dus ten gevolge van hemoglobine-, enzym- of membraanafwijkingen. Speerpunt van zijn onderzoek is de oorzaak van membraanafwijkingen. Hij heeft methoden ontwikkeld om de morfologie, de grootte en de vervormbaarheid van de erythrocyten te meten, alsmede de osmotische resistentie. Verder kan hij de hoeveelheid van een aantal cytoskeleteiwitten meten die relevant zijn voor de vorm van de cellen, zoals spectrine en band 3, en een aantal daaraan verwante eiwitten. Dat heeft geleid tot een uitbreiding en verfijning van de diagnostiek van erfelijke sferocytose, elliptocytose, ovalocytose en pyropoikilocytose. Samen met Richard van Wijk uit het UMC Utrecht wordt nu ook de genetische oorzaak van deze ziektebeelden in kaart gebracht. Van Zwieten's ambitie op de middellange termijn is om een hemolysechip op DNA-niveau te ontwikkelen, waarmee alle genetische oorzaken van hemoglobine-, enzym- en membraanafwijkingen zijn op te sporen.

### Bloedgroepantigenen

Masja de Haas is manager van de afdeling Immunohematologische Diagnostiek. Zij is verantwoordelijk voor het typeren van bloedgroepantigenen en het aantonen en karakteriseren van antistoffen daartegen. Ze werkt nauw samen met Ellen van der Schoot, manager van de researchafdeling Immunohematologie. "Sanquin heeft veel onderzoek gedaan aan de moleculaire karakterisering van klinisch relevante, hoogfrequente bloedgroepantigenen. Daar waren een paar hele harde noten bij, zoals het Vel, het Lan en het JRA antigeen. Lan en JRA zijn door anderen gekarakteriseerd, en aan Vel werken wij. Reagentia tegen Vel zijn recent beschikbaar gekomen, en we hebben goede hoop ook deze noot te kraken." Van der Schoot vult aan: "We hebben samen een bloedgroepchip ontwikkeld voor de genetische karakterisering van bloedgroepen. Die is nu commercieel verkrijgbaar, maar nog niet in Nederland. Het ABO systeem zit daar niet op, omdat daar toch altijd een kruisproef voor moet worden uitgevoerd. Probleem voor de andere bloedgroepen is dat het nooit zal lukken alle nul-allelen te karakteriseren. We zullen dus met de chip altijd wat vals-positieve uitslagen hebben. Voor donorbloed is dat een aanvaardbaar risico, maar we willen met de bloedbank wel de discrepanties nader karakteriseren.

Uiteindelijk willen we het hele donorbestand genetisch getypeerd hebben.”

Verder houdt De Haas zich bezig met autoimmuun hemolytische anemie (AIHA). De autoantistoffen gericht tegen de eigen rode bloedcellen verschillen sterk van elkaar: sommige binden in de kou en andere alleen bij 37°C, sommige veroorzaken erythrocytenlysis door complementactivatie en andere door binding aan Fc receptoren op leukocyten. Het serologisch beeld van deze antistoffen bepaalt de behandeling van de patiënt. Samen met Sacha Zeerleder gaat De Haas onderzoeken wat de correlatie is tussen het serologisch beeld, de ernst van de hemolyse en de respons van de patiënten op therapie. Van der Schoot ontwikkelt ook de prenatale diagnostiek van rhesus-antagonisme, veroorzaakt door antistofvorming in zwangeren tegen het RhD antigeen op de rode bloedcellen van de foetus. Foetaal DNA is aanwezig in de moederlijke circulatie en kan dienen om na te gaan of de foetus RhD-negatief of -positief is. Probleem is dat RhD-negatief niet eenduidig is, en kan berusten op vele bekende of zelfs onbekende genetische varianten.

Uiteindelijk is het fenotype toch belangrijker dan het genotype: welk eiwit zit er op de buitenmembraan van de rode bloedcel? Antistoffen om dat vast te stellen zijn niet altijd beschikbaar. Van der Schoot en Gestur Vidarsson willen hierin voorzien door B cellen te nemen van patiënten die antistoffen maken tegen verschillende bloedgroepantigenen en deze antistoffen op grote schaal te produceren. De B cellen worden gesorteerd op binding aan het bewuste antigeen, en het RNA van de immunoglobulineketens wordt dan vermenigvuldigd en in vectoren gezet waarmee de antistoffen worden geproduceerd. Hiermee wordt een array gebouwd waar rode bloedcellen overheen kunnen worden geleid. Binding van de cellen aan de antistoffen kan worden uitgelezen. Aan het omgekeerde wordt ook gewerkt: een array met bloedgroepantigenen waarover antistoffen in patiëntenbloed of in B-cel-supernatanten kunnen worden geleid.

#### Rhesus D

Een heel groot project betreft de Rhesus-immunoprofylaxe. RhD-negatieve vrouwen die een RhD-positief kind hebben gehad worden behandeld met menselijke antistoffen tegen RhD (uit plasma van gehyperimmuniseerde donors). Het werkingsmechanisme van deze immunoprofylaxe is niet volledig opgehelderd en mede daardoor is het niet gelukt om monoklonale antistoffen te ontwikkelen die dezelfde effectiviteit hebben. Daarom wordt een muizenmodel ontwikkeld met transgeen menselijk RhD, samen met Emile van den Akker. Ook wordt DNA ingevroren van alle zwangere vrouwen die anti-RhD ontwikkeld hebben. Op het Sanger Instituut in Cambridge zal een genomanalyse uitgevoerd

worden van 2000 monsters om na te gaan welke DNA-sequenties geassocieerd zijn met de anti-RhD vorming. Ook dit zal in het muizenmodel worden getest. Tenslotte wordt nagegaan waar het geheugen van B cellen voor anti-RhD zit bij gehyperimmuniseerde donors. Het lijkt erop dat dit vooral in de IgM-positieve B cellen zit.

#### Bloedvormende cellen

Binnen de researchafdeling Hematopoïese wordt onderzocht hoe voorlopercellen in het beenmerg ontstaan en uitrijpen tot functionele bloedcellen. Marieke von Lindern vertelt: “Wij hebben gevonden dat de beschikbaarheid van ijzerhoudend heem niet alleen belangrijk is voor de hemoglobinesynthese, maar ook voor de expansie van erythrocytenvoorlopercellen. Dat komt omdat deze cellen RNA's bezitten waarvan de vertaling naar eiwit afhangt van ijzer- en heem-bindende factoren. Hiermee grijpt dit onderzoek direct terug op het werk van De Kort en medewerkers naar het herstel van erythrocytaantallen na een donatie.” Binnen dezelfde afdeling onderzoekt Emile van den Akker de uitrijping van de voorlopercellen via reticulocyten tot erythrocyten. Daarbij wordt de celkern afgestoten en vinden er grote veranderingen plaats in de celmembraan, een proces waarbij het cytoskelet betrokken is. In de voorlopercellen houdt het cytoskelet de kern in het midden van de cel, maar in de volwassen erythrocyt ligt het als een netwerk onder het celmembraan. Band 3, een transmembraaneiwit dat aan het cytoskelet vastzit heeft een belangrijke rol in het rijpingsproces. Hier raakt dit onderzoek aan het sferocytose-onderzoek van Van Zwieten. Band 3 verandering zou verklaren waarom het tot nu toe wel lukt om in het lab reticulocyten te kweken maar niet om die te laten uitrijpen tot erythrocyten.

Toekomstperspectief is het kweken van rode bloedcellen voor transfusie, een duur en ingewikkeld proces dat voor speciale doeleinden heel nuttig kan zijn, bijvoorbeeld voor patiënten met speciale bloedgroepen, voor wie geen donors beschikbaar zijn. Von Lindern en Van den Akker willen stamcellen genereren die eindeloos kunnen worden doorgekweekt. Hier toe hebben ze erytroblasten gereprogrammeerd tot geïnduceerde pluripotente stamcellen, die vervolgens kunnen expanderen en dan weer uitrijpen tot volwassen erythrocyten. Nog een lange weg te gaan, maar wel heel spannend.

---

#### Contact geïnterviewden

Emile van den Akker: [e.vandenakker@sanquin.nl](mailto:e.vandenakker@sanquin.nl)

Robin van Bruggen: [r.vanbruggen@sanquin.nl](mailto:r.vanbruggen@sanquin.nl)

Masja de Haas: [m.dehaas@sanquin.nl](mailto:m.dehaas@sanquin.nl)

Dirk de Korte: [d.dekorte@sanquin.nl](mailto:d.dekorte@sanquin.nl)

Marieke von Lindern: [m.vonlindern@sanquin.nl](mailto:m.vonlindern@sanquin.nl)

Ellen van der Schoot: [e.vanderschoot@sanquin.nl](mailto:e.vanderschoot@sanquin.nl)

Rob van Zwieten: [r.vanzwieten@sanquin.nl](mailto:r.vanzwieten@sanquin.nl)

## “Wij kunnen doen wat men van ons vraagt”



Theo Buunen (Utrecht, 1949) studeerde Technische Natuurkunde in Delft en promoveerde er in 1976 op een akoestisch onderwerp. Hij werkte tot 1979 als onderzoeker aan de Universiteit Delft en een tijdje in de VS. Daarna werd hij klinisch fysiicus in het Canisius Ziekenhuis in Nijmegen. In 1981 deed hij bedrijfskunde in Twente en ging in het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis leiding geven aan een groep medewerkers die medische apparatuur, software en beeldvormende technieken ontwikkelden. In 1983 werd hij beheerder van de afdeling Research van het CLB. In 1989 werd Buunen financieel directeur van het CLB en in 1998 trad hij toe tot de Raad van Bestuur van Sanquin, die hij vanaf 2001 voorzat.

In september draagt Theo Buunen de voorzittershamer van de Raad van Bestuur van Sanquin over aan Aart van Os. Een terugblik op zijn jaren als bestuurder.

Geleidelijk is hij veranderd van specialist in generalist, zegt hij. Van een natuurkundig ingenieur die promoveerde op akoestiek naar de man die bij Sanquin de bedrijfsvoering en de divisie Plasmaproducten in zijn portefeuille had. In 1983 kwam hij als beheerder naar het CLB. Dat fuseerde in 1998 met de Nederlandse bloedbanken tot de Stichting Sanquin Bloedvoorziening. In 1998 trad Theo Buunen toe tot de Raad van Bestuur van Sanquin. Met collega-bestuurder Jeroen de Wit, eerder directeur van de Bloedbank Noord-Nederland, heeft hij al die jaren gewerkt aan fusie- en reorganisatieprocessen, die aanvankelijk ingezet werden toen de Wet op de Bloedvoorziening in 1998 in werking trad.

Wat moest er gebeuren?

“Toen we begonnen in 1998 waren negen van de 22 bloedbankgebouwen afgekeurd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Ze voldeden niet aan het kwaliteitsborgings-systeem Good Manufacturing Practices en moesten dicht of worden verbeterd. In die periode was ook implementatie van nieuwe testen noodzakelijk. Dat kon niet op 22 plekken, want dat is veel te duur. Verder bleek dat als je de balansen van alle bloedbankstichtingen optelde, er een negatief eigen vermogen was. Jeroen de Wit en ik moesten dus gaan concentreren, harmoniseren en functies ontdebelen, de logistiek verbeteren en investeren.”

Hoe snel is dat gegaan?

“Als ik er nu op terugkijk, vind ik dat we er lang over hebben gedaan. Maar bij onze eerste bijeenkomst zaten we met 45 directeuren aan tafel. Er waren 22 bloedbanken in Nederland, allemaal afzonderlijke stichtingen die zowel een financieel als een medisch directeur hadden. En in elk van die 22 regio's bestond het idee dat ze het dáár het beste deden. Ons voorstel was: we gaan in de nieuwe organisatie de *best practice* invoeren, iets waar iedereen het mee eens was. Vervolgens vond iedereen

dat zijn eigen manier de *best practice* zou moeten worden. We hebben een aantal reorganisaties doorgevoerd, waarbij we eerst naar negen bloedbanken teruggingen, later naar vier regio's en ten slotte in 2010 één landelijke Bloedbank werden. Daar hebben we meer dan tien jaar over gedaan.”

Welke ontwikkelingen zijn cruciaal geweest voor Sanquin?

“Aan de bloedbankkant is geconcentreerd, ontdebeld en geharmoniseerd en dat betekende reorganisatie op reorganisatie. De efficiency moest omhoog en de kosten moesten omlaag. In dit type bloedvoorziening ontstaan geen nieuwe markten of totaal nieuwe producten, maar wel nieuwe tests en extra veiligheidsmaatregelen. Het ging bij de veranderingen dus vooral om verbetering van interne processen, waar natuurlijk de klanten niet de dupe van mochten worden. Het andere stuk betrof de divisie Plasmaproducten. Deze divisie wordt niet beschermd door wet- en regelgeving, maar moet marktconform concurreren met grote internationaal werkende firma's. Nederland is een heel klein land en het is zaak voldoende schaalgrootte te creëren in de productie om de kosten te kunnen spreiden. We moesten groei opzoeken en producten en diensten buiten Nederland aanbieden om de voorziening voor Nederland betaalbaar te houden. We hebben onze Belgische collega's overgenomen in 1997, de Finnen in 2003 en een jaar of drie, vier geleden zijn we uit Amerikaans plasma een product voor de Amerikaanse markt gaan produceren. In juli hebben we een samenwerkingsovereenkomst getekend met Baxter voor de bereiding van stollingsfactoren, albumine en immunoglobulinen.”

In 2011 zijn voor het eerst meer inkomsten gegenereerd uit productie voor internationale markten dan uit plasmaproductie voor de thuismarkt. Levert dat geen spanning op, aangezien donors onbezoldigd bloed geven? “Donors moeten wennen aan het idee dat je, om te kunnen voldoen aan de Nederlandse vraag naar plasmaproducten van eigen bodem, daarnaast buiten Nederland moet werken. Wij proberen dat steeds uit te leggen



## Marjan van Kraaij benoemd tot unit directeur KCD/MZ

en vertellen er dan bij dat we in Nederland alleen plasma inzamelen voor het gebruik door Nederlandse ziekenhuizen en patiënten. We waren er bij het CLB in de jaren 1985-1988 voorstander van dat ook plasmaproducten een overheidsvoorziening zouden blijven, juist vanwege die vrijwillige, onbetaalde donatie die we in Nederland kennen. We hebben voor onze visie echter onvoldoende steun gevonden. Vanaf 1989 geldt de Europese wetgeving: geneesmiddelen uit plasma bereid zijn marktconforme producten, waarvoor de open markt geldt. Kort houdbare bloedproducten zijn een voorziening waarvoor geen open Europese markt bestaat.”

Heeft Sanquin er last van?

“Nee. In Nederland denken we dat we juist vanwege de hybride organisatie nooit tevergeefs een beroep doen op donors, noch voor bloed, noch voor plasma. De donor weet dat we alleen inzamelen om aan de vraag van patiënten in Nederland te voldoen en niet om er winst mee te maken. In vergelijking tot de ons omringende landen prijzen we ons gelukkig met een uiterst loyale groep donors.”

Hoe aannemelijk is het dat de grenzen in Europa voor kort houdbare bloedproducten open gaan?

“Dat verwacht ik niet op korte termijn. Ik denk wel dat verschillende landen naar elkaar kijken: wat kosten die producten elders, welk assortiment is er? Uiteindelijk zal dat wel resulteren in open grenzen voor kort houdbare bloedproducten. Maar voorlopig zijn er nog kwaliteitsverschillen tussen landen. Voordat je peinst over open grenzen moet er een uniform kwaliteitsbeleid zijn.”

Wat waren voor u de belangrijkste momenten en beslissingen in de periode dat u lid en voorzitter van de Raad van Bestuur was?

“Alle reorganisaties bij de bloedbanken waren belangrijke momenten. Er waren medewerkers die al tien, twintig jaar hun hart verpand hadden aan hun locatie, hun ziekenhuis, hun bloedbank en die in hun rol of functie niet op dezelfde manier konden doorgaan. Gelukkig was er altijd een keurig sociaal plan en konden we het doen zonder grootschalige ontslagen.

Maar het waren elke keer lastige beslissingen. En dat gaat nog steeds door. We moeten efficiënter werken, roept de overheid voortdurend, doe maar mee met de kortingen van de ziekenhuizen! Nu moeten we tot 2015 zes procent kosten besparen, reden waarom we opnieuw een reorganisatie in gang hebben gezet: Blauwdruk 2015.”

Waarop bent u trots?

“Dat de organisatie stáát. Dat de kwaliteit van de producten onomstreden goed is en dat er nooit tekorten van bloedproducten zijn geweest. Dat het één organisatie onder één dak is. Dat ze ook zo wordt gezien. Dat we er in geslaagd zijn het marktconforme deel overeind te houden, terwijl die in Denemarken, België, Ierland, Schotland evenals de kleinere Franse en Duitse plasmaproducerende voorzieningen gesloten zijn. Wat het voordeel daarvan is? Dat wij kunnen leveren wat de gezondheidszorg van ons vraagt! Niet alleen kort houdbare bloedproducten maar ook geneesmiddelen uit Nederlands plasma. Als je moet afwachten wat je op de internationale markt kunt krijgen, moet je soms de maximale prijs betalen.”

Hoe heeft u de kritiek op de bezoldiging van de Raad van Bestuur van Sanquin ervaren?

“Het is een maatschappelijke ontwikkeling waar wij mee moeten leven. We zijn niet de enigen. Het is zoiets als het weer: het is er, je ondergaat 't en je kleedt je er op.”

Wat zijn uw plannen voor de toekomst?

“In september trek ik een paar weken op met mijn opvolger en zal mijn werk overdragen. Daarna ga ik op kleinere schaal dingen doen. Geen hobby's, die heb ik niet. Ik wil wel meer reizen met mijn vrouw, maar ik vind werken heel erg leuk – bouwen aan iets wat in de toekomst ligt. Zo heb ik zitting in een aantal Raden van Toezicht, los van mijn huidige positie. Dat werk wil ik voortzetten. Verder denk ik aan consultancy, iets met internationaal management. Ik ga dat nog eens rustig bekijken. Ik wil wel af van de tijdsdruk die ik sinds jaren ervaar: dat je méér doet dan je agenda toelaat. En ik wil niet meer elke ochtend vanuit Almere in de file staan.”



Met ingang van 1 september 2012 is internist-hematoloog Marian van Kraaij benoemd tot unitdirecteur Klinisch Consultatieve Dienst/Medische Zaken (KCD/MZ) van Sanquin Bloedbank.

Zij volgt in haar nieuwe functie prof. dr. Dick van Rhenen op die per oktober 2013 met pensioen zal gaan. De heer Van Rhenen heeft zijn managementtaken per 1 september 2012 overgedragen aan mevrouw Van Kraaij. Tot zijn pensionering zal hij de wetenschappelijke taken blijven vervullen.

Marian van Kraaij was sinds juli 2009 manager KCD in bij Sanquin Bloedbank in Nijmegen. Zij studeerde geneeskunde in Utrecht, waar ze ook de opleidingen tot internist en hematoloog deed. In 2001 werd ze stafid Hematologie in het UMC St. Radboud. Na een verblijf in Australië in 2007-2008 trad ze toe tot de Unit Medische Zaken van de Bloedbank in regio Zuidoost.

## Nieuwe test voor longziekte alveolaire proteïnose



Jaring van der Zee (Joure, 1952) studeerde in 1978 af als arts aan de Universiteit van Amsterdam. Hij werkte daarna als research fellow op de afdeling Allergie van het CLB waar hij in 1987 promoveerde. Hij voltooide zijn opleiding tot longarts in 1992 in het AMC en was in dat ziekenhuis als specialist werkzaam tot 2009. Vanaf 2009 is hij longarts en opleider voor dit specialisme in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam.  
[j.s.vanderzee@olvg.nl](mailto:j.s.vanderzee@olvg.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/jaring-s-van-der-zee/b/954/4b6>

Steven Stapel (Amsterdam, 1949) studeerde in 1979 af als bioloog aan de Universiteit van Amsterdam, en werkte als research fellow bij de afdeling Biochemie van de Universiteit van Nijmegen, waar hij in 1986 promoveerde. Hij kwam in 1984 bij het CLB (nu Sanquin) als hoofd van de afdeling Allergiediagnostiek.

Sanquin biedt sinds kort een test aan die antistoffen aantoonde tegen de groeifactor GM-CSF. Deze test kunnen ziekenhuizen gebruiken voor de diagnose van de zeldzame longziekte pulmonaire alveolaire proteïnose (PAP).

De longziekte pulmonaire alveolaire proteïnose (PAP) is een zeldzame longaandoening die klachten van hoesten en benauwdheid veroorzaakt. In de longblaasjes (alveolen), die normaal gesproken met lucht zijn gevuld, hoopt zich vocht op met een hoge concentratie van surfactanteiwit. Dit eiwit verlaagt in normale hoeveelheden de oppervlaktespanning van de alveoli waardoor deze niet dicht klappen. Door het vullen van de longblaasjes met vocht wordt de uitwisseling van zuurstof en koolzuur tussen het bloed en de lucht in de longen via het membraan van de longblaasjes verstoord. Dat kan zulke ernstige vormen aannemen dat de ziekte soms levensbedreigend kan zijn. Het gaat in Nederland om 6 à 8 nieuwe patiënten per jaar, meestal tussen de 20 en 50 jaar oud. De ziekte komt bijna drie keer zo veel voor bij mannen als bij vrouwen; dezelfde verhouding als tussen rokers en niet-rokers.

“Het vermoeden van alveolaire proteïnose kan ontstaan op basis van de afwijkingen die zichtbaar zijn op een röntgenfoto of CT-scan van de borst”, zegt dr. Jaring van der Zee, longarts in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam. “Omdat zulke foto’s vaak onvoldoende zekerheid geven voor de diagnose moeten we meestal longweefsel verkrijgen via een bronchoscopie of longoperatie. Dat is ingrijpend voor de patiënt. Zelfs na een longbiopsie is er vaak nog geen absolute zekerheid over de diagnose.”

Wanneer behandeling van PAP noodzakelijk is gebeurt dit door de aangedane long onder narcose met grote hoeveelheden vocht schoon te spoelen. Dit kan plaatsvinden in een aantal centra in Nederland, waaronder het AMC. Daarbij worden de longen één voor één met circa tien tot vijftien liter verwarmde zoutoplossing gespoeld om de neergeslagen eiwitten te verwijderen. Daarna verdwijnen de klachten voor langere tijd en komen soms ook niet meer terug. “Maar je wilt de diagnose liever

met zekerheid gesteld hebben voordat je aan dergelijke belastende longlavages begint”, zegt Van der Zee.

### Misvatting

In 2010 kreeg Van der Zee een patiënte op zijn spreekuur die al jaren klachten had die mogelijk wezen op PAP. Omdat zij zelf werkzaam was in een laboratoriumsetting gaf hij haar wetenschappelijke literatuur mee over mogelijke oorzaken van de ziekte. Toen Van der Zee zijn opleiding volgde waren er nog zeer uiteenlopende meningen over de oorzaak van PAP. Sommigen dachten dat er een associatie was met alcoholmisbruik, maar dat bleek een misvatting. De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat het bij de meeste vormen van PAP gaat om een auto-immuunziekte waarbij specifieke IgG-antistoffen ontstaan die gericht zijn tegen het cytokine GM-CSF (granulocyt macrofaag kolonie-stimulerende factor). Door deze neutralisering van GM-CSF wordt de normale balans van aanmaak en afbraak van het surfactanteiwit verstoord en lopen de longblaasjes langzaam vol.

Van der Zee raakte met zijn patiënte in gesprek over de mogelijkheid om te testen op aanwezigheid van antistoffen tegen GM-CSF, die alleen in het bloed lijken te zitten bij patiënten met deze aandoening. Daarvoor bestaan op een paar plekken in de wereld experimentele tests, maar die zijn in Nederland niet beschikbaar. De patiënte wist Van der Zee te vertellen dat Sanquin verwante tests gebruikt voor andere diagnostiek. Dat was aanleiding om contact op te nemen met dr. Steven Stapel, hoofd Allergiediagnostiek bij Sanquin. Hij kende Stapel uit de tijd dat hij zelf promotie-onderzoek deed bij Sanquin, toen nog CLB. Stapel zag inderdaad mogelijkheden voor een bepaling gebaseerd op de zogenaamde antigeenbindingstest, een testconcept van emeritus hoogleraar immunologie Rob Aalberse van Sanquin, dat bij Sanquin in de diagnostiek al voor meer IgG-diagnostische bepalingen wordt gehanteerd. “Een vergelijkbare test gebruikt Sanquin voor het meten van antistoffen tegen monoklonale therapeutica zoals anti-reumageneesmiddelen”, zegt Stapel. “Als patiënten die antistoffen aanmaken weet je dat toedienen van zulke peperdure medicijnen waarschijn-

## Diagnostiek

## Sanquin stopt met allergeen-specifieke IgE testen

lijk geen zin heeft omdat de antistoffen ze weer heel snel wegwerken uit het lichaam.”

De nieuw ontwikkelde GM-CSF-antistoffentest kon vervolgens met succes worden ingezet bij de patiënte, die inderdaad bleek te lijden aan alveolaire proteïnose. “Wij hebben ook oude bloedmonsters van de patiënte kunnen testen, waaruit bleek dat deze antistoffen nog niet in haar bloed zaten toen er nog geen longklachten waren. Vanaf het moment dat ze klachten kreeg sprongen de waarden omhoog.”

Van der Zee heeft daarna een artikel over deze casus geschreven, met Stapel als co-auteur, dat dit najaar zal verschijnen in het *Nederlands Tijdschrift voor Allergie en Astma*.

### Vooruitgang

Na de goede ervaringen in deze casus biedt Sanquin deze test aan via de website, maar de meeste artsen en ziekenhuizen zijn er nog onbekend mee. Stapel: “Onlangs kreeg ik hier een arts op bezoek die blij verrast was dat wij deze test nu hebben. Hij wilde hem meteen gebruiken voor een patiënt. Ook daar was de diagnose in één klap duidelijk toen we torenhoge waarden voor GM-CSF-antistoffen vonden. We hopen dat meer artsen sera zullen insturen naar Sanquin zodat we de test kunnen valideren. Dan kunnen we hem voortaan inzetten voor routinediagnostiek. Voor de prijs van € 41,46 hoeft niemand het te laten. De test kan tot hoge kostenbesparingen leiden bij de diagnostiek. Voor de patiënt is dit al helemaal een grote vooruitgang, want die wordt een belastend onderzoek bespaard, en weet daarnaast veel eerder wat er mis is.”

Van der Zee verwacht dat de test in de toekomst ook kan worden gebruikt om de ontwikkeling van het ziektebeeld te monitoren aan de hand van de hoeveelheid antistoffen. “Patiënten blijken pas klachten te ontwikkelen als de antistoffen tegen GM-CSF boven een bepaalde drempel komen.”

Monitoring kan bijvoorbeeld van pas komen bij nieuwe behandelingen waarbij patiënten recombinant GM-CSF (sargramostim) krijgen. De gedachte is om met dit middel de auto-antistoffen tegen GM-CSF te binden en te neutraliseren, zodat GM-CSF weer kan binden aan de receptoren van GM-CSF op de alveolaire macrofagen en het opruimingsproces van

verouderd surfactans weer op gang kan komen. Deze behandeling is in Nederland de afgelopen jaren gebruikt als aanvulling op of alternatief voor lavages en wordt intussen ook vergoed door het College voor zorgverzekeringen.

Een andere nieuwe behandeling bestaat uit het geven van medicijnen die de vorming van GM-CSF-antistoffen remmen. Van der Zee hoopt dat de behandeling met lavages snel tot het verleden zal behoren, want die behandeling is volgens hem behoorlijk ‘middeleeuws’.

Voor Stapel was de introductie van de GM-CSF-antistoffentest het laatste kunststukje bij Sanquin, waar hij als hoofd van de afdeling Allergiediagnostiek tientallen tests mee heeft helpen ontwikkelen. Hij is op 1 september 2012 met pensioen gegaan na een dienstverband van 27 jaar. Hij was betrokken bij talloze innovaties van diagnostische diensten op het gebied van allergie. De afdeling beschikt nu over testen voor meer dan 250 allergenen. “Het was gedurende al die jaren heel bijzonder om als diagnosticus te leren van het werk van briljante wetenschappers en om hun bevindingen te vertalen naar diagnostische toepassingen. Toen ik bij het oude CLB kwam werken had niemand een idee hoe allergieën ontstonden en inmiddels zijn daar interessante immunologische verklaringen voor. Ik ben blij dat ik die ontwikkelingen van nabij heb mogen meemaken. Dat klinkt nederig, maar zo heb ik dat ervaren.”

Stapel is opgevolgd door immunologe dr. Desiree van der Kleij.

### Diagnostische test

Deze test kan worden aangevraagd door op formulier 10 rechts onderaan bij ‘Andere bepalingen’ anti-GM-CSF te vermelden.

[www.sanquin.nl/diagnostischetesten](http://www.sanquin.nl/diagnostischetesten)

In de jaren zeventig hebben professor Rob Aalberse en later dr. Steven Stapel aan de wieg gestaan bij de ontwikkeling van diagnostisch onderzoek ten behoeve van allergieën.

Sanquin Diagnostiek levert al sinds 1974 allergeen-specifieke IgE bepalingen met behulp van de Radio Allergo Sorbent Test (RAST) voor allergologisch onderzoek. In de jaren daarna stuurden vele laboratoria hun allergie onderzoek naar het diagnostisch laboratorium in Amsterdam en ontwikkelde het lab Allergie zich tot een groot lab, waar men terecht kon om een groot aantal verschillende allergenen te laten onderzoeken. Met de introductie van geautomatiseerde analyseapparatuur in de lokale laboratoria is het aantal inzendingen voor allergeen-specifieke IgE bepalingen bij Sanquin Diagnostiek sterk teruggelopen. Het aantal is inmiddels dermate klein geworden dat Sanquin heeft besloten om de dienstverlening voor de allergeen-specifieke IgE test met ingang van 1 oktober 2012 stop te zetten. “Als wij deze service op een hoog kwaliteitsniveau willen blijven leveren, zullen de kosten, gelet op de kleinere seriegroottes, sterk toenemen met daarbij de kans dat ook de doorlooptijd te lang wordt. Dit achten wij niet langer verantwoord. Wij hebben daarom helaas het besluit moeten nemen om met deze dienstverlening te stoppen”, aldus de opvolger van Steven Stapel, dr. Desiree van der Kleij, hoofd van het laboratorium Allergie. “De dienstverlening voor de allergeen-specifieke IgG bepalingen ten behoeve van monitoring van hyposensibilisatie en het aantonen van precipitines blijven in ons assortiment. Wij zullen onze klanten graag helpen met het zoeken naar een alternatieve instelling om de allergeen-specifieke IgE testen uit te laten voeren.”

### Meer informatie

Voor vragen hierover kunt u contact opnemen met dr. Dörte Hamann (clustermanager Immunopathologie en Bloedstolling) of dr. Desiree van der Kleij (hoofd laboratorium Allergie), beschikbaar onder telefoonnummer 020-512 3175 of 020-512 3449 of per e-mail [d.hamann@sanquin.nl](mailto:d.hamann@sanquin.nl) resp. [d.vanderkleij@sanquin.nl](mailto:d.vanderkleij@sanquin.nl).

## Recente publicaties

In het derde kwartaal zijn weer veel interessante publicaties van onderzoekers van Sanquin verschenen. Een kleine selectie wordt hier toegelicht.

### IJzerarme donor komt niet voor niets

Baart AM, de Kort WL, Atsma F, Moons KG, Vergouwe Y. *Development and validation of a prediction model for low hemoglobin deferral in a large cohort of whole blood donors*. *Transfusion*. 2012 Apr. [Epub].

Mireille Baart en collega's van de afdeling Donorstudies van Sanquin Research in Nijmegen hebben samen met onderzoekers van het Julius Centrum in Utrecht een voorspellend model opgesteld voor afkeuring van bloeddonors vanwege een laag hemoglobine (Hb)-gehalte. Ieder jaar wordt ca 5% van donors die op de bloedbank komen om bloed te geven afgekeurd vanwege een te laag Hb-gehalte. Van een prospectief cohort van ruim 200.000 donors is een groot aantal parameters onderzocht, waaronder lichaamsgewicht/ lengteverhouding (BMI), bloedvolume, donatiehistorie en (af)keuringhistorie. De sterkste voorspellers voor afkeuring op basis van te laag Hb-gehalte waren het Hb-gehalte bij de vorige keuring, leeftijd, seizoen, verschil in Hb-gehalte tussen de vorige twee bezoeken en het totale aantal gegeven donaties in de laatste twee jaar. Op basis van deze eenvoudige te bepalen kenmerken kan worden besloten om donors niet op korte termijn voor een donatie uit te nodigen, maar dit uit te stellen tot een volgend moment. Daarmee kan (voor een deel) voorkomen worden dat donors voor niets naar de bloedbank komen.

### Verminderde werking biologicals tegen reuma ontrafeld

Van Schouwenburg PA, van de Stadt LA, de Jong RN, van Buren EE, Kruithof S, de Groot E, Hart M, van Ham SM, Rispens T, Aarden L, Wolbink GJ, Wouters D. *Adalimumab elicits a restricted anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation*. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul. [Epub].  
Wereldwijd worden miljoenen reumapatiënten behandeld met therapeutische monoklonale antistoffen. Deze biologische therapeutica (biologicals) kunnen aanleiding geven tot

vorming van antidrug antistoffen met als gevolg een verminderde werking. De volledig humane anti-TNF $\alpha$  antistof adalimumab is zwak immunogeen, maar anti-adalimumab antistoffen (AAA) worden binnen 28 weken gevonden in meer dan de helft van behandelde reuma-patiënten. Pauline van Schouwenburg van de afdeling Immunopathologie van Sanquin Research heeft samen met collega's van het Jan van Bremen Instituut (Reade) en Genmab onderzoek gedaan naar het mechanisme hierachter. De meeste patiënten ontwikkelden AAA na herhaalde therapie. Het bleek dat de antistoffen van het IgG1 en IgG4 isotype zijn. De respons was gericht tegen het idiotype domein van adalimumab. Alle antistoffen neutraliseerden de werking van adalimumab en vormden kleine immuuncomplexen, die in de circulatie aantoonbaar waren. Afhankelijk van de hevigheid van de immuunrespons was het klinisch effect beperkt of leidde het – bij hoge AAA niveau's – tot volledige neutralisatie van adalimumab en dus tot een klinische non-respons.

### Dockingstation voor leukocyten

Van Rijssel J, Kroon J, Hoogenboezem M, van Alphen FP, de Jong RJ, Kostadinova E, Geerts D, Hordijk PL, van Buul JD. *The Rho-GEF Trio controls leukocyte transendothelial migration by promoting docking structure formation*. *Mol Biol Cell* 2012; 23(15):2831-44.

Migratie van leukocyten door het endotheel is mogelijk via speciale 'docking structures' die actief door het endotheel worden gevormd. Met gebruikmaking van live-cell-imaging heeft Jos van Rijssel van de afdeling Moleculaire Celbiologie van Sanquin Research in samenwerking met het Erasmus MC aangetoond dat de door endotheeladhesie molecuul ICAM-1 geïnduceerde 'docking structures' nodig zijn voor de migratie. De vorming van deze structuren wordt gecontroleerd door de GTPases Rac1 en RhoG door middel van Rho-GEF Trio, waarbij ook het cross-linking eiwit filamine betrokken is. Hiermee is opnieuw een stukje van de regulatie en functie van de 'docking structures' bij leukocytenmigratie in kaart gebracht.

[www.sanquin.nl/publicaties](http://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 derde serie foto's toont een subjectieve, persoonlijke kijk op de productie van plasmaproducten van Sanquin. De plaats waar uit plasma geneesmiddelen worden gemaakt. Ik heb hierbij de eigenschappen van fotografie in gezet om het intieme, persoonlijke van bloed en het werken met bloed en bloedproducten naar voren te laten komen.

[www.judithvanijken.nl](http://www.judithvanijken.nl)



















## Ron Fouchier: “Een uitstekende start voor een wetenschappelijke carrière”



Ron Fouchier

Huidige functie  
Bijzonder hoogleraar Moleculaire Virologie aan het  
Erasmus MC in Rotterdam.  
Promotiejaar  
1995  
Titel proefschrift  
*Molecular determinants of HIV-1 phenotype*  
Promotor  
Prof. dr. A.J.M. Berns  
Co-promotor  
Dr. J. Schuitemaker  
Dr. H. Huisman

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. Wat heeft Sanquin/CLB bijgedragen aan hun carrière?

Ron Fouchier (Tilburg, 1966) studeerde aan de Hogere Agrarische Laboratorium Opleiding in Wageningen. Hij wilde eerst de landbouw in maar raakte geïnteresseerd in de microbiologie. Omdat hij met zijn vooropleiding geen promotieonderzoek kon doen overwoog hij een universitaire opleiding. “Maar rond 1987 werd bekend dat aids veroorzaakt werd door een virus en het aidsonderzoek trok me enorm.” Hij werd analist op de afdeling Klinische Viro-Immunologie van het CLB, waar hij in 1990 de kans kreeg zijn eigen promotieonderzoek te starten. Bij die afdeling werd baanbrekend onderzoek gedaan aan de diverse fenotypen van het aidsvirus, de agressieve en minder agressieve varianten. In 1995 promoveerde hij.

Wat heeft Sanquin betekend voor je carrière?

“Ik kwam terecht in de groep van Hanneke Schuitemaker in de ongelooflijk creatieve en dynamische afdeling van Frank Miedema, waar keihard werd gewerkt aan de top van het wetenschappelijke aidsonderzoek. Dat was een uitstekende start voor een wetenschappelijke carrière. Je werd direct als volwaardige discussiepartner gezien. Bij het CLB zat je goed, alles wat je kon verzinnen, kon eigenlijk wel. Wij hadden een fantastisch cohort tot onze beschikking, dat de basis van alle Amsterdamse cohortstudies is geweest en waar je je vingers bij af kon likken. Ik heb daar geleerd open en laagdrempelig te zijn, zonder een hiërarchie.”

Hoe is je loopbaan na Sanquin verlopen?

Na zijn promotie werd Fouchier post-doctoraal onderzoeker aan de University of Pennsylvania in Philadelphia, waar hij zich verder ging verdiepen in de moleculaire werking van het virus. “Ik wilde graag in de VS blijven, maar in 1999 zijn we toch teruggeslagen naar Nederland, omdat wij onze kinderen in Nederland wilden laten opgroeien. Ik wilde graag in de virologie blijven en inmiddels was Ab

Osterhaus wereldberoemd geworden toen in 1997 werd vastgesteld dat mensen dood konden gaan aan vogelgriep. Er was nauwelijks iets over vogelgriep bekend en wetenschappelijk lag er dus veel braak. Mijn expertise was belangrijk voor het onderzoek en Osterhaus en ik konden elkaar prachtig aanvullen.”

Wat doe je nu?

Bij het Erasmus MC heeft Fouchier zijn eigen onderzoeksgroep in de Moleculaire Virologie en in 2007 werd hij hoogleraar. “Ik heb een onderzoek naar het griepvirus opgezet. Daarnaast hebben we aantal nieuwe virussen in kaart gebracht, zoals het menselijke metapneumovirus (hMPV) dat bij jonge kinderen luchtweginfecties veroorzaakt. In 2003 zijn we betrokken geweest bij het stoppen van de SARS uitbraak en in 2004 deden we onderzoek naar het humane coronavirus (HCOV-NL), een belangrijke veroorzaker van verkoudheid.” Het laatste jaar is voor Fouchier erg spannend geweest. Zijn onderzoek rond het airborne maken van het vogelgriepvirus H5N1 deed veel stof opwaaien. De Amerikaanse overheid heeft erg moeilijk gedaan over publicatie van de resultaten, omdat men bang is voor bioterror. Fouchier vindt de argumenten van de Amerikanen dubieus. “Om zo’n virus te modificeren heb je veel expertise nodig, anders kun je er helemaal niets mee. In de natuur zitten bovendien veel gevaarlijkere virussen waar je veel meer kwaad mee kan, dus heb je mijn publicatie niet nodig.” Uiteindelijk is het artikel afgelopen juni toch gepubliceerd. “We gaan nu kijken hoe we verder gaan met het onderzoek. Wij hebben onszelf een vrijwillig moratorium opgelegd, dat we nu weer zo snel mogelijk op willen heffen, zodat we verder kunnen met het onderzoek. De kans dat het vogelgriepvirus vanzelf een airborne virus wordt is nog steeds aanwezig.”

Heb je in je werk nog te maken met Sanquin?

“Ik kom mijn oud-collega’s overal tegen, omdat een aantal ook hier in Rotterdam werkt. Ik ben lid van de Scientific Advisory Council van de Landsteiner Stichting voor Bloedtransfusie Research (LSBR). Binnenkort hebben we weer een bijeenkomst om de projectvoorstellen te beoordelen.”



# Wereldwijde vraag naar biologicaltesten van Sanquin

Biologicals worden de laatste jaren steeds vaker ingezet om bijvoorbeeld auto-immuunziekten onder controle te houden. Echter, niet bij alle patiënten werken deze therapeutische eiwitten. Sanquin heeft testen ontwikkeld die aantonen of er voldoende biological in het bloed zit en of het lichaam er antistoffen tegen aanmaakt. De uitslagen kunnen leiden tot aanpassing van de behandeling, overstappen op een andere biological of het definitief staken van deze dure therapie. De testen worden wereldwijd aangevraagd.

Yvette van Hensbergen  
Desiree van der Kleij

Hoewel de eerste biologicals al decennia geleden werden geïntroduceerd, zijn deze therapeutische eiwitten pas de afgelopen jaren aan een flinke opmars begonnen. Inmiddels zijn er tientallen op de markt en een veelvoud daarvan is in ontwikkeling. Moderne technologieën maken het mogelijk dit soort moleculen vrij gemakkelijk op grote schaal te produceren. Biologicals worden ingezet bij een breed scala aan aandoeningen, waaronder reumatische ziekten, darmziekten, huidziekten en kanker. Vaak zijn ze niet in staat deze aandoeningen definitief te genezen, maar wel de symptomen ervan te onderdrukken. De biologicals die op dit moment het meest worden toegepast voor de behandeling van chronische ontstekingen, richten hun pijlen op TNF (Tumor Necrose Factor). Dit is een signaalmolecuul dat ontstekingen op gang helpt en in stand houdt. Door TNF met een biological te blokkeren, zal het ontstekingsproces tot rust komen en daarmee de ziekte.

## Trombose

Biologicals blijken een grote aanwinst. Patiënten met bijvoorbeeld ernstige reumatoïde artritis die geen enkele baat hebben bij traditionele anti-reumamiddelen, kunnen dankzij biologicals ineens beter functioneren met bovendien veel minder pijn. Maar dergelijke succesverhalen gelden niet voor

iedereen. Er zijn ook patiënten bij wie een biological helemaal geen effect heeft. In dat geval is het belangrijk de behandeling in een vroeg stadium aan te passen. Biologicals zijn immers evenals andere biotech-medicijnen erg duur. Eén enkele toediening ervan kan oplopen tot 2000 euro, terwijl vaak een tot twee behandelingen per maand nodig zijn en meestal levenslang. De veiligheid van de patiënt is nog een reden om vroegtijdig te stoppen wanneer een biological niet het beoogde resultaat oplevert. De oorzaak van dit falen is vaak dat het afweersysteem van het lichaam de biological als een vreemde indringer ziet en daartegen afweerstoffen gaat aanmaken. Deze afweerstoffen maken de toegediende biological onwerkzaam. Bovendien kunnen stollingsproblemen ontstaan, zoals trombose. Hoe humaner een biological van structuur is en dierlijke componenten ervan tot een minimum zijn beperkt, hoe kleiner het risico van een afweerreactie.

## Radio Immuno Assay

Het is dus belangrijk om in een vroeg stadium te ontdekken of een biological wel of geen antistoffen opwekt. Sanquin doet al jaren onderzoek naar dit fenomeen en de afdeling Immunopathologie van Sanquin Research heeft testen ontwikkeld om de immunogeniciteit van verschillende biologicals te meten. Deze testen zijn vooral gericht op TNF-remmers. Desiree van der Kleij, die zich als laboratoriumhoofd van de diagnostiekafdeling Allergie en Monoklonale Therapeutica intensief bezighoudt met biologicals en de bepalingen van de antistoffen daartegen, vertelt dat die testen zijn afgeleid van de IgE-metingen bij allergieën. “De allergiediagnostiek bij Sanquin was jaren geleden zeer omvangrijk. Er werden hier honderden testen per dag aangevraagd. Nu doen ziekenhuizen die testen zelf en hoeven ze, wat dat betreft, nauwelijks meer een beroep op ons te doen. Nu gebruiken wij dezelfde techniek om antistoffen tegen biologicals te kunnen aantonen.” De techniek waarop Van der Kleij doelt heet RIA, dat staat voor Radio Immuno Assay. Hierbij worden minuscule bolletjes, waaraan een eiwit is gekoppeld dat antistoffen kan vangen, vermengd met serum van de patiënt. Door vervolgens de biological toe te voegen die radioactief is gelabeld, is het mogelijk in dit mengsel de hoeveelheid antistoffen te bepalen die deze biological herkennen. Voor elk type biological is een aparte test nodig. Sanquin heeft er tot nu toe twaalf ontwikkeld, evenals voor de bepalingen van de concentratie van de biological in het bloedmonster. Voor deze spiegelmetingen wordt de standaardtechniek ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) ingezet.

## Personalized medicine

Het aantal verzoeken aan Sanquin Diagnostiek om het effect

## Naast diagnostische testen nu ook toolsets voor spiegelbepalingen

Liesbeth Brouwer



van biologicals te meten, neemt flink toe. In vergelijking met vorig jaar is dat ruim verdubbeld naar 400 testen per maand, met name voor de TNF-remmers infliximab en adalimumab. Daarnaast voert de divisie ongeveer eenzelfde aantal testen uit voor laboratoria wereldwijd. Het labhoofd legt uit dat een spiegelmeting in eerste instantie voor een patiënt het belangrijkste is, hoewel veel ziekenhuizen uit praktische overwegingen meteen ook de antistofbepaling aanvragen. Zij spreekt van personalized medicine. “Het gaat er immers om of iemand voldoende van de biological in zijn of haar bloed heeft. Vlak voor de volgende injectie is doorgaans het beste moment om dat te meten, omdat de concentratie dan het laagst is. Je wilt niet dat die onder een werkzame waarde zakt. Als dat wel zo is, ga je naar de antistoffen kijken. Zijn die aanwezig, dan is het verstandig om over te stappen op een andere biological.” Een tekort wordt overigens niet altijd veroorzaakt door antistoffen. Het kan ook zijn dat de frequentie van toediening of de dosering niet voldoende is doordat de patiënt het geneesmiddel te snel kwijtraakt. In dat geval is een extra hoeveelheid nodig. Van der Kleij: “Een spiegelmeting kan eveneens zinvol zijn om te kijken of iemand teveel krijgt toegediend. Dan zou je de dosering kunnen beperken, waarmee je een hoop geld bespaart. Mede om die reden is het aantal aanvragen voor testen toegenomen. Sinds 1 januari dit jaar moeten ziekenhuizen de biologicals namelijk uit hun eigen budget betalen.”

### Gecombineerde aanvraag

Een van de ziekenhuizen die regelmatig testen aanvraagt bij Sanquin, is het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Volgens internist-reumatoloog Liesbeth Brouwer schrijft haar afdeling bij 10 tot 20 procent van de reuma- en Bechterew-patiënten biologicals voor. Het gaat dan vooral om TNF-remmers maar ook om B-celremmers en T-cel costimulatiere-mmers. Bij 20 tot 30 procent van de patiënten

werkt zo'n biological niet. Brouwer vraagt dan standaard een combinatie van testen aan voor antistof- en spiegelbepalingen. “Ik vind het juist belangrijk om de titer van die antistoffen te weten. Als die heel hoog is, dan heeft het geen zin om de biological te blijven geven. Blijkt er een beperkte hoeveelheid antistoffen in het bloed te zitten, dan kun je de dosering opvoeren, waarna je vaak de titer ziet dalen. In beide gevallen kan de spiegel laag zijn. Daarom vind ik die combi het prettigste.” Om de spiegel in de tijd te volgen, ook als er geen klinische verschijnselen optreden, vindt Brouwer op dit moment te voorbarig. “Ik vraag me af of dat nut heeft. Dat wil ik eerst door wetenschappelijk onderzoek bewezen zien.”

### Tests voor laboratoria

Vrijwel alle samples die Sanquin Diagnostiek voor nader onderzoek ontvangt, worden ingestuurd door klinisch chemici en ziekenhuisapothekers. Tot voor kort konden de aanvragers de tests alleen door de divisie Diagnostiek laten uitvoeren. Sinds begin dit jaar brengt de Sanquin Reagents ook toolsets op de markt waarmee ziekenhuizen zelf hun spiegelbepalingen kunnen doen. Yvette van Hensbergen, productmanager bij de divisie Reagents, vertelt dat er op dit moment toolsets voor drie biologicals beschikbaar zijn, namelijk voor infliximab, adalimumab en etanercept. “Er kwamen vragen vanuit de markt om de tests zelf te kunnen uitvoeren. Vooral grotere ziekenhuizen hebben die behoefte. Onze huidige drie tests zijn geschikt voor onderzoek en klinische studies. Wanneer een ziekenhuis de tests wil gebruiken voor diagnostiek en het controleren van de behandeling van een patiënt, zal het lab de tests zelf hiervoor moeten valideren. Op dit moment hebben de toolsets geen CE/IVD-markering. Wellicht dat dit in de toekomst zal gebeuren. Overigens heeft een laboratorium in Finland onze toolsets onlangs vergeleken met andere kits in de markt en onze resultaten waren erg goed. Dat laboratorium overweegt nu onze toolsets te gaan gebruiken.” Desiree van der Kleij verwacht dat er in de toekomst ook tests komen voor antistofbepaling. “Deze tests zullen niet gebaseerd zijn op RIA maar gebruik maken van een andere techniek waarbij geen radioactiviteit gebruikt wordt. Sanquin Diagnostiek blijft actief met het ontwikkelen van testen voor nieuwe biologicals. Voor het valideren daarvan hebben we moleculair bioloog Roeland Wieringa als extra wetenschapper aangetrokken.”

### Farmaceutische industrie

Niet alleen ziekenhuizen dienen aanvragen in voor spiegel- en antistofbepalingen, ook vraagt de farmaceutische industrie steeds vaker aan Sanquin om deze testen uit te voeren voor studies naar het effect van nieuwe biologicals. Een grote opdrachtgever sinds kort is de Engelse vestiging



van UCB Pharma. Dit biofarmaceutische bedrijf wil zijn biological Cimzia (certolizumab pegol) in een onderzoek vergelijken met de biological Humira (adalimumab) van een concurrent. Beide TNF-remmers zijn verschillend samengesteld. Humira is een humane IgG1 antistof en Cimzia een gePEGyleerd fragment van een antistof. De onderzoeksvraag is wat de effectiviteit van beide middelen is bij matige tot ernstige reumatoïde artritis. Ook wordt gekeken naar antistofvorming. De hoop is dat Cimzia minder immunogeen is. In totaal zullen wereldwijd 800 reuma-patiënten aan het onderzoek meedoen, van wie Sanquin in totaal 4000 bloedmonsters onder GCLP-condities gaat onderzoeken. Hishani Kirby, hoofd van het Bioanalytical Sciences team van UCB Pharma in Londen, zegt dat de keuze op Sanquin is gevallen vanwege de expertise op het gebied van het ontwikkelen van biologisch testen. Immers Sanquin moet voor Cimzia twee

nieuwe testen opzetten. Kirby: "Verschillende recente publicaties van het team van Sanquin in samenwerking met reumatoloog Gertjan Wolbrink, die eveneens onderzoeker is bij Sanquin Diagnostiek, hebben ons ervan overtuigd dat deze Nederlandse organisatie de beste testen kan leveren om beide biologicals in een head-to-head klinische trial met elkaar te vergelijken. Wij hebben er alle vertrouwen in."

[www.biologicals.sanquin.nl](http://www.biologicals.sanquin.nl)  
[www.sanquin.nl/en/products-services/reagents/product-categories/biologicals/](http://www.sanquin.nl/en/products-services/reagents/product-categories/biologicals/)

Desiree van der Kleij (Emmeloord, 1975) studeerde medische biologie aan de Universiteit van Amsterdam. In 2003 promoveerde ze aan het Leids Universitair Medisch Centrum op een onderzoek naar het remmende effect van vetten van de parasiet schistosoma op het menselijke immuunsysteem. Daarna werd ze projectleider op het gebied van infectieziekten bij TNO Defensie en Veiligheid. Sinds augustus 2011 is zij laboratoriumhoofd van Immunochemie, Allergie en Monoklonale Therapeutica bij Sanquin.  
[d.vanderkleij@sanquin.nl](mailto:d.vanderkleij@sanquin.nl)

Yvette van Hensbergen (Zaanstad, 1975) studeerde medische biologie aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Haar promotieonderzoek over angiogenese in tumoren op de afdeling Medische Oncologie van het VU medisch centrum rondde ze af in 2003. Direct daarna ging ze bij Sanquin werken. Eerst als onderzoeker stamcelonderzoek op de afdeling Transfusiegeneskunde in Leiden en daarna als senioronderzoeker. Sinds juli 2011 is ze productmanager bij de divisie Reagents.  
[y.vanhensbergen@sanquin.nl](mailto:y.vanhensbergen@sanquin.nl)  
<http://nl.linkedin.com/pub/yvette-van-hensbergen/1/2b0/407>

Liesbeth Brouwer (Sint Annaparochie, 1962) studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 1994 promoveerde zij op een onderzoek naar ANCA-geassocieerde vasculitis. In 2001 werd zij internist en in 2005 reumatoloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen, waar ze nu stafid is van de afdeling Reumatologie en Klinische Immunologie. Ze doet op dit moment onderzoek naar de rol van veroudering van het immuunsysteem op het ontstaan van auto-immunziekten. Bovendien zit ze in de Landelijke Werkgroep Systeemziekten.  
[e.brouwer@umcg.nl](mailto:e.brouwer@umcg.nl)

Hishani Kirby (Sri Lanka) studeerde biochemie aan de Universiteit van Londen. Hier promoveerde ze in 1982 op een onderzoek naar enzymvervangings-therapie voor de ziekte van Gaucher, een lysosomale stapelingsziekte. Kirby heeft tot nu toe vooral gewerkt in de biofarmaceutische industrie in Engeland. Ze begon haar carrière bij Celltech Ltd en momenteel is ze hoofd van het Bioanalytical Sciences-team van UCB Pharma in Londen.  
[hishani.kirby@ucb.com](mailto:hishani.kirby@ucb.com)

Overzicht bepalingen Biologicals (status januari 2012)

	Antistofmeting (aanvraagcode)	Spiegelmeting (aanvraagcode)	Combinatie spiegel-/anti- stofmeting
Abatacept (Orencia®)	Bepaling in ontwikkeling (J300)	Bepaling in validatiefase (J301)	
Abciximab (Reopro®)	Bepaling in validatiefase (J302)		
Adalimumab (Humira®)	Routinebepaling (J290)	Routinebepaling (J291)	J283
Certolizumab (Cimzia®)	Bepaling in validatiefase (J303)	Bepaling in validatiefase (J304)	
Etanercept (Enbrel®)	Routinebepaling (J294)	Routinebepaling (J295)	J284
Golimumab (Simponi®)	Bepaling in ontwikkeling (J305)	Bepaling in ontwikkeling (J306)	
Infliximab (Remicade®)	Routinebepaling (J288)	Routinebepaling (J289)	J285
Natalizumab (Tysabri®)	Bepaling in validatiefase (J307)	Bepaling in validatiefase (J299)	
Omalizumab (Xolair®)	Bepaling in ontwikkeling (J308)	Bepaling in validatiefase (J309)	
Rituximab (Mabthera®)	Routinebepaling (J292)	Routinebepaling (J293)	J286
Tocilizumab (Actemra®)	Bepaling in validatiefase (J310)	Bepaling in ontwikkeling (J311)	
Trastuzumab (Herceptin®)	Bepaling in validatiefase (J312)	Routinebepaling (J298)	

## Sleutelen aan factor VIII Promovenda krijgt prijs voor presentatie



Recombinant factor VIII of Factor VIII uit donorplasma is een geweldig product. Het grootste deel van de patiënten met hemofilie A kan ermee worden geholpen. Het immuunsysteem van sommige patiënten produceert echter remmers. Sanquin-promovenda Aleksandra Wróblewska maakt factor VIII moleculen die het immuunsysteem minder prikkelen.

Elk jaar worden er in Nederland ongeveer twintig kinderen geboren met hemofilie A, waarvan acht met een ernstige vorm. Ze hebben een afwijking op hun X-chromosoom, waardoor ze te weinig of geen stollingsfactor VIII maken en ze problemen hebben met de stolling van hun bloed. Sinds de jaren '60 van de vorige eeuw kunnen hemofiliepatiënten worden behandeld met bloedplasma en de technieken voor de zuivering van factor VIII (FVIII) en ook factor IX (voor patiënten met hemofilie B) zijn steeds beter geworden, zodat patiënten ook thuis kunnen worden behandeld. Besmetting van bloed met hiv heeft echter in de jaren '80 en '90 veel hemofiliepatiënten doen sterven aan Aids voordat een voldoende krachtige zuivering van bloedproducten op hiv en andere virussen algemeen werd toegepast. De speurtocht naar een recombinant FVIII in de jaren '80 heeft ertoe geleid dat begin jaren '90 diverse fabrikanten een recombinantfactor VIII ontwikkelden die niet afhankelijk is van bloeddonaties. Sindsdien is er een aantal veilige en beter werkende stollingsfactoren op de markt, dat zowel is gemaakt uit het plasma van donors als via recombinant-DNA technieken.

### Succesverhaal

De geschiedenis van factor VIII is een succesverhaal voor de hematologie en de moleculaire biologie. Helaas geldt dat niet voor elke patiënt. Want ongeveer een kwart van de patiënten met ernstige hemofilie A ontwikkelt 'remmers' tegen het toegediende factor VIII-eiwit. Nadat 10 tot 20 keer een dosis factor VIII is toegediend, ontstaat in het lichaam van de patiënt een afweerreactie. Het immuunsysteem produceert antistoffen waardoor het toegediende FVIII veel sneller wordt afgebroken dan wenselijk is. "Wat hemofilie betreft, zijn we nu af van HIV, hepatitis en prionen, maar de remmers van

factor VIII zijn echt een probleem", zegt dr. Kathelijn Fischer, in hemofilie gespecialiseerde kinderarts bij de Van Creveldkliniek van het UMC Utrecht. "Bij zeker 25 tot 30 procent van de kinderen met ernstige hemofilie ontstaan remmers tegen factor VIII. Gelukkig niet altijd in even ernstige mate, maar er is een enorm klinisch belang om de remmers onder controle te krijgen en zo mogelijk te voorkomen dat ze ontstaan." Er lijkt overigens geen verschil te zijn in de mate van het ontstaan van remmers bij plasma factor VIII en recombinant factor VIII.

### C1-domein

Bij Sanquin onderzoekt biochemicus en promovenda Aleksandra Wróblewska methoden om te voorkomen dat er remmers tegen factor VIII ontstaan. Factor VIII is een groot eiwit met diverse domeinen. De afweerreactie van het lichaam tegen ingespoten FVIII wordt bewerkstelligd door CD4+ T-cellen en leidt uiteindelijk tot de productie van afweerstoffen door B-cellen, waardoor het FVIII wordt geneutraliseerd.

De immunoreactie start met de opname van factor VIII in antigeen presenterende cellen als macrofagen en dendritische cellen. Bij die opname en antigeen-presentatie lijkt het C1-domein van het FVIII-eiwit een cruciale rol te spelen.

### Verandering van aminozuren

Wróblewska en haar collega's hebben een regio op het C1-domein gevonden die cruciaal is voor de opname van het eiwit in antigeen presenterende cellen", zegt Wróblewska. "Als we een recombinant-FVIII zouden kunnen maken dat op die cruciale plek een beetje is veranderd, kunnen we misschien bewerkstelligen dat dit factor VIII minder goed of misschien zelfs helemaal niet wordt opgenomen in antigeen presenterende cellen." Diverse aminozuren in de cruciale regio werden onderzocht en uiteindelijk deed een FVIII waarin drie positief geladen aminozuren werden vervangen door het minder positief geladen aminozuur alanine de truc. Wróblewska: "Daardoor wordt het C1-domein minder aantrekkelijk voor dendritische cellen. Dit FVIII blijkt inderdaad een stuk minder goed wordt opgenomen door dendritische cellen van muizen en mensen.



Aleksandra Wróblewska  
Kathelijn Fischer  
Karin Fijn van Draat

## Professionalisering Bodedienst

In een test in muizen die vijf keer zijn geïnjecteerd met een grote hoeveelheid FVIII zien we, vergeleken met het traditionele of wildtype FVIII, nog wel enige immuunreactie, maar aanzienlijk minder. Er zijn bijvoorbeeld minder specifieke antistofproducerende B-cellen en er is minder T-cel activiteit. We denken dat ook de macrofagen het veranderde factor VIII minder efficiënt opnemen." Omdat het C1-domein van factor VIII ook belangrijk kan zijn voor de werking van het eiwit hebben de onderzoekers ook dat onderzocht. Eerste experimenten geven geen aanwijzing voor een minder goede werking van het veranderde factor VIII.

### Klinische relevantie

De jonge promovenda is enthousiast over haar onderzoek. Voor haar presentatie op het congres van de *American Society of Hematology* eind 2011 kreeg ze een prijs en de uitnodiging tot een publicatie in het tijdschrift *Blood*, die in april 2012 verscheen. "Ik hoop dat onze bevindingen uiteindelijk in de kliniek kunnen worden toegepast en dat we een beter factor VIII kunnen maken, dat wel functioneel is, maar minder immunogeen." Als wat Wróblewska nu heeft ontdekt zou werken, duurt het nog enkele jaren voor het als medicijn op de markt is, waarschuwt dr. Karin Fijn van Draat, kinderhematoloog bij het AMC Amsterdam en ook werkzaam bij Sanquin. "Het onderzoek van Aleksandra is uniek en uitermate belangrijk, want we kunnen de immuunreactie tegen factor VIII niet bij iedereen remmen of omzeilen. Bij 70 procent van de patiënten met remmende antistoffen is het gelukkig mogelijk deze remmers te laten verdwijnen door het bewerkstelligen van immuuntolerantie. Zij worden gedurende één tot drie jaar lang behandeld met hoge doses factor VIII, zodat de afweerreactie tegen FVIII wordt onderdrukt." De vraag is natuurlijk of een gewijzigde recombinantfactor VIII inderdaad leidt tot het uitblijven van een immunologische remming van de FVIII of slechts tot een uitstel van de afweerreactie. Het FVIII-molecuul van Wróblewska wordt immers toch ook opgenomen in antigeen presenterende cellen, al is dat een stuk minder. De betekenis daarvan moet nog worden onderzocht. De huidige behandeling met factor VIII is in

feite een ideale behandeling voor patiënten met hemofilie A. Als geen remming zou optreden, kan elke patiënt worden geholpen, benadrukt Fischer. "Het zou dus fantastisch zijn als we anti-remmers zouden hebben. Het probleem is dat de alternatieve middelen die we gebruiken om bloedingen te behandelen bij patiënten met remmers niet zo goed werken als FVIII in een patiënt zonder remmers. Het is moeilijker om een bloeding tot staan te brengen en ook het voorkomen van bloedingen door een aantal keer per week te behandelen (profylaxe) is nauwelijks effectief. De patiënten met remmers lopen dus voortdurend risico op bloedingen. Bloedingen treden vooral op in de gewrichten en veroorzaken daar veel schade en pijn. Behalve dat hemofiliepatiënten die onvoldoende behandeld kunnen worden korter leven, kunnen ze ernstig worden geïnvaleideerd."

Aleksandra Wróblewska, MSc (Plock, Polen, 1984) studeerde biochemie en biotechnologie aan de Jagiellonian University in Krakau, Polen. In 2007 bezocht Wróblewska de Universiteit van Lund in Zweden met een Socrates/Erasmus scholarship. In 2009 kwam ze naar Sanquin voor een promotieonderzoek bij de afdeling Plasma Eiwitten van Sanquin Research. Het onderzoek naar het moduleren van de immuunrespons tegen bloedstollingsfactor VIII in een muizenmodel voor hemofilie A zal in 2013 zijn afgerond.  
a.wroblewska@sanquin.nl  
<http://nl.linkedin.com/pub/aleksandra-wroblewska/1/a18/40>

Kathelijne Fischer (Delft, 1961) deed de opleiding kindergeneeskunde, hematologie en klinische epidemiologie in Groningen, Curaçao en Utrecht. Fischer promoveerde in 2001 op onderzoek van de optimale behandeling van ernstige hemofilie. Sinds 1997 is ze verbonden aan de Van Creveld-kliniek van het UMC Utrecht als onderzoeker en behandelaar. Fischer is betrokken bij internationale studies van profylaxe bij hemofilie en het opstellen van Europese behandelrichtlijnen. Haar onderzoek richt zich op remmers en de effectiviteit van therapie voor (kinderen met) hemofilie.  
k.fischer@umcutrecht.nl

Karin Fijn van Draat (Amsterdam, 1964). Na haar artsexamen promoveerde Fijn van Draat 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 verrichtte ze klinische studies bij de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC. Daarna volgde zij de opleiding tot kinderarts en specialiseerde zij zich in de kinderhematologie. Haar belangrijkste onderzoeksthema's zijn: antistofvorming bij patiënten met hemofilie en de etiologie van cerebrale infarcten bij sikkelcelziekte.  
c.j.fijnvandraat@amc.uva.nl  
<http://nl.linkedin.com/pub/karin-fijnvandraat/22/b44/a8b>

In 2013 zullen speciaal opgeleide chauffeurs van Sanquin de patiëntenmonsters, bestemd voor diagnostisch onderzoek, bij de ziekenhuizen ophalen. Een wijziging van de praktijk, waarbij Sanquin Diagnostiek sinds 1985 gebruik maakte van vrijwilligers, de zogenaamde diagnostiekbodes.

De Raad van Bestuur van Sanquin heeft hier toe besloten omdat auto's van Sanquin toch al dagelijks onderweg zijn om bij de ziekenhuizen bloedproducten af te leveren. Om de kwaliteit te borgen krijgen de chauffeurs een opleiding, waarmee ze gecertificeerd zijn als diagnostiekbode. Rob Holdorp, teamleider van het Uitpak- en Distributiecentrum (UDC): "We geven hen informatie over de patiëntenmonsters die ze in de ziekenhuizen en artsenlabs op gaan halen, met daarbij patiëntenverhalen, zodat ze de urgentie van het juiste vervoer inzien. Ze moeten heel accuraat te werk gaan, altijd scherp zijn en ervoor zorgen dat de monsters op de juiste temperatuur (-20°, +4°, kamertemperatuur) worden aangeleverd en vervoerd, dat de juiste aanvraagformulieren aanwezig zijn etc." De monsters worden 's middags in de ziekenhuizen opgehaald en vervoerd naar de hoofdlocaties van Sanquin. Vandaar worden ze mét de testbuizen van de bloeddonaties van die dag naar Amsterdam vervoerd, waar ze tussen 24.00 en 01.30 uur arriveren. Holdorp: "Als ziekenhuizen buiten die tijden nog spoedbepalingen willen laten doen, moeten ze zelf voor vervoer naar Amsterdam zorgen". Bij het UDC, dat de monsters in ontvangst neemt en over de afdelingen verdeelt, zal in 2013 in nachtdienst gewerkt gaan worden. Wat gaat de klant ervan merken? "De ziekenhuizen worden, in verband met het tijdstip van het bezorgen van bloedproducten, soms vroeger of later op de dag bezocht dan tot nu toe het geval is voor het ophalen van de patiëntenmonsters", zegt Ruud Smeenk, manager Informatiecentrum Diagnostiek. "De uitslagbrieven zullen niet meer per bode maar per post worden verzonden, waardoor het ziekenhuis deze een dag later ontvangt. Dat is geen probleem omdat bijna alle ziekenhuizen CLAUS gebruiken, waardoor de digitale uitslagbrief kort na autorisatie van het onderzoek al beschikbaar is."

## Johannes in disco



Carolein Smit  
*Johannes de Doper*, 2007  
 Museum Catharijneconvent, Utrecht

Het is alsof de jongeman zijn hoofd gelukkig te rusten heeft gelegd op een schaal vol goud en schone schijn. Het kleurrijke keramische beeldhouwwerk is met al zijn sappige glans en glitter, op het kitscherige af, een aantrekkelijke blikvanger. Maar bij nader inzien, als tot je doordringt wat je werkelijk ziet, is het confronterend, afstotend in zijn gruwelijkheid. Wat je ziet is een afgehouden hoofd in een plas bloed op een schaal, het hoofd van Johannes de Doper, een 'Johannes in disco'.

Bijbelse onderwerpen zijn weer zeer actueel in de hedendaagse kunst. Kunstenaars grijpen terug naar beeldmotieven uit de kerkelijke kunst, niet uit religieuze overwegingen maar omdat zij in de beelden en verhalen veel herkennen van wat ook nu in de wereld actueel is. Door de christelijke beeldtraditie in een nieuw jasje te gieten geven zij een extra

lading aan hun kunstwerk en het verhaal dat het vertelt aan de aanschouwer.

Het uitbeelden van het hoofd van Johannes de Doper op een schaal als een 3D-object is een eeuwenoude traditie. Vanaf de Middeleeuwen kende men Johannes de Doper bijzondere genezende krachten toe bij de bestrijding van hoofd- en keelaandoeningen. Speciaal de Johannesschotels en losse hoofden werden vereerd en aanbeden ter bestrijding van bijvoorbeeld hoofdpijn, schorheid, epilepsie en duizeligheid. Het verhaal achter deze kwaliteit en in het bijzonder het beeldmotief is de Bijbelse vertelling over de bloedige dood van Johannes de Doper (ca 7 v. Chr. tot circa 30 na Chr.). Johannes verkondigde de mensheid dat zij verlost zullen worden van alle zonden als zij zich laten dopen. Velen volgden hem, ook Jezus liet zich door hem in de Jordaan dopen. Gezien de aanzwellende aanhang van

## Nieuwe microscoop kijkt in levende bloedvaten

Johannes voelde de vorst van Galilea, Herodes zich bedreigd. Toen Johannes Herodes bovendien berispte om zijn huwelijk met zijn schoonzuster liet Herodes Johannes gevangen nemen. Tijdens een feestmaal kort daarna was de koning zo onder de indruk van zijn dansende stiefdochter Salomé dat zij alles mocht wensen. Zij vroeg – ingefluisterd door haar moeder – om het hoofd van Johannes op een schaal. Op Herodes bevel werd Johannes in de gevangenis onthoofd en gaven Herodes' lijfwachten zijn hoofd op een schotel aan Salomé. Heden ten dage worden we om ons heen en via de media overstelpt door beelden van rijkdom en schoonheid, maar ook worden we via kranten, televisie en internet dagelijks geconfronteerd met terrorisme, dood en verderf. Godsdienst vormt nogal eens een belangrijke drijfveer voor de gewelddadigheden en in de uitingen van macht, wraak en haat worden onthoofdingen niet geschuwd. Kijkend naar het nieuws worden we ongevraagd deelgenoot gemaakt van deze gruwelijkheden, die hoewel ver weg toch zo nabij komen. Maar ook bij Theo van Gogh hebben zijn uitspraken zijn kop gekost. Carolein Smit geeft in haar kunstwerk, dat nu behoort tot de collectie van Museum Catharijneconvent in Utrecht, uitdrukking aan deze uitersten in wereld van nu, aan schoonheid en vertederend en tegelijkertijd aan dood en geweld. In het beeld is de vertederende onschuld van Johannes letterlijk haarfijn in klei verbeeld in het hoofd van een schone jongeling. Met uiterste precisie heeft de kunstenaar als het ware ontelbare poriën in de huid aangebracht waardoor vooral als je je rond het object beweegt de huid wat levendigs krijgt. De gruwelijke slacht van Johannes wordt subtiel verbeeld door de nauwgezette weergave van het snijvlak waarop tot in detail de anatomie van de hals is uitgebeeld, als bij een anatomisch preparaat. Pas als je dat ziet begrijp je dat het sappig rood op de schaal het bloed is dat uit de wond is gevloeid. De materiële rijkdom van Herodes spat van zijn servies af, zo overvloedig het is versierd met edelstenen. De gouden rand schittert als een aureool om het hoofd van de heilige Johannes. Deze 'Johannes in disco' toont de tegenstelling in de mens: zijn kwetsbaarheid en de gruwelijkheden waartoe deze mens in staat blijkt.

Granulocyten die in de bloedbaan schimmels aanvallen en endotheelcellen die zich oriënteren in de stroomrichting van het medium. Dat is onder andere te zien met de nieuwe Zeiss Axio Observer Z1 microscoop, die Sanquin Research sinds januari 2012 inzet bij research. De Zeiss Observer is een microscoop voor live wide field imaging, voorzien van een snelle camera. Met de microscoop kunnen 4D beelden (=3D-tijd opnames) worden gemaakt. Met de Zeiss Observer kun je 'live' in de bloedbaan kijken, in bloedvaten die worden geïsoleerd uit muizen. Daar is onder andere te zien hoe cellen door de bloedbaan bewegen en reageren op indringers, hoe ze zich hechten aan het endotheel en vervolgens naar de weefsels toe bewegen.

Onderzoeker in opleiding Roel Gazendam is een van de onderzoekers die met de Zeiss Observer werkt voor zijn onderzoek 'Moleculaire mechanismen van aangeboren afweermechanismen, de granulocyten, tegen infectie met schimmels zoals *Candida albicans* en *Aspergillus fumigatus*'. Over hoe een granulocyt deze schimmels herkent en vervolgens te lijf gaat is nog niet veel bekend. De granulocyten (witte bloedcellen) zijn de 'soldaten' in ons bloed die ervoor zorgen dat indringers worden herkend en opgeruimd. Met deze nieuwe microscoop kan live worden gevolgd of granulocyten doen wat ze moeten doen en, als ze dat niet doen, wat daarvan de oorzaak kan zijn. Schimmelinfecties komen veel voor bij patiënten met de afweerstoornis chronisch granulomateuze ziekte (CGD). Bij deze aandoening zijn de witte bloedcellen (de granulocyten en monocyten) onvoldoende in staat om bacteriën dood te maken. "Sommige patiënten lopen al tien jaar in het medische circuit, zonder dat men weet wat er met hen aan de hand is. Bij Sanquin Research gaan we proberen uit te vinden waarom bij bepaalde patiënten de granulocyten de indringers, zoals schimmels, niet aanvallen en opruimen", zegt Erik Mul, beheerder van de centrale faciliteit van Sanquin, waar de microscoop staat.

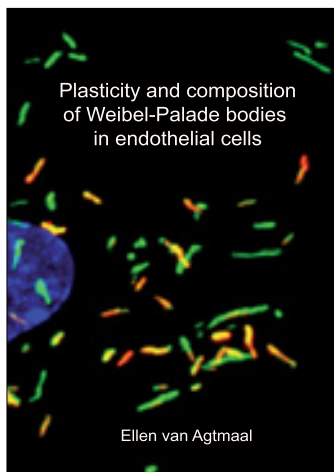
Jeffrey Kroon en Mark Hoogenboezem gebruiken de nieuwe microscoop om het

gedrag van witte bloedcellen, zoals granulocyten, in de bloedvaten in beeld te brengen. Ook worden de endotheelcellen, gespecialiseerde cellen die de bloedvatwand bekleden, in meer detail zichtbaar gemaakt. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van geïsoleerde menselijke endotheelcellen, maar ook van intacte bloedvaten, nu nog uit muizen. Een belangrijke techniek is die waarbij fluorescent-gekleurde eiwitten in de endotheelcellen worden gebracht, waarmee het gedrag van die moleculen in de cellen zichtbaar wordt. Hiermee kan in beeld worden gebracht hoe getransfundeerde bloedcellen zich gedragen als ze in contact komen met bloedvaten of hoe een ontstekingsreactie op moleculair niveau verloopt.

De nieuwe microscoop wordt dus gebruikt zowel voor fundamenteel als meer translationeel onderzoek binnen Sanquin. Deze investering in moderne apparatuur is dan ook van groot belang voor zowel Research als Diagnostiek.

Proefschrift Ellen van Agtmaal

Proefschrift Jelle de Wit



Ellen van Agtmaal

4 juli 2012

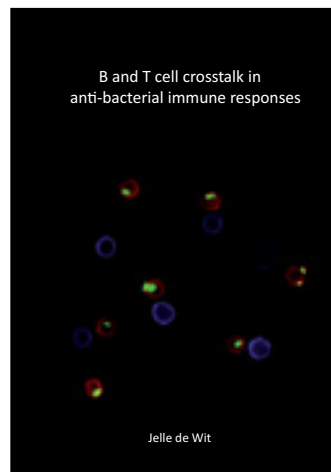
*'Plasticity and composition of Weibel-Palade bodies in endothelial cells'*

Promotores: Prof. dr. K. Mertens  
Co-promotores: dr. J.J. Voorberg  
en dr. M. Fernandez-Borja  
Universiteit Utrecht

Vaatwand-endothelcellen bekleden de binnenkant van de bloedvaten en vormen een barrière tussen het circulerende bloed en de onderliggende weefsels. Om snel te kunnen reageren op signalen vanuit het bloed, bijvoorbeeld verwondingen of ontstekingen, beschikken endothelcellen over gespecialiseerde opslagorganellen, genaamd Weibel-Palade bodies (WPBs). De inhoud van de WPBs bestaat voornamelijk uit von Willebrand factor (VWF), dat betrokken is bij bloedstolling. Na prikkeling van deze endothelcellen (bijvoorbeeld door verwondingen) wordt de inhoud van de WPBs uitgescheiden en komt in het bloed terecht. Naast VWF bevatten deze opslagorganellen nog een aantal andere eiwitten die

betrokken zijn bij verschillende fysiologische reacties. Tijdens het promotietraject is er onderzoek gedaan naar de precieze samenstelling en plasticiteit van de WPBs. Door middel van massaspectrometrie en immunocytochemie zijn twee nieuwe eiwitten ontdekt in de WPBs (IGFBP7 en Angptl), die betrokken zijn bij de vorming van nieuwe bloedvaten. Een parallelle aanpak gebaseerd op massaspectrometrie en chemische eiwitlabelling werd gebruikt om eiwitten die na stimulatie van endothelcellen uitgescheiden worden te detecteren.

Ook is een afname gevonden van drie onstekingsbevorderende eiwitten (angiopoietin-2, interleukin-8 en interleukin-6) in de WPBs van vaatwand-endothelcellen na expressie van de transcriptiefactor KLF2. Door afname van deze eiwitten worden ontstekingsreacties die betrokken zijn bij de ontwikkeling van aderverkalking voorkomen. Verder hebben we in dit onderzoek gevonden dat KLF2 een groot effect heeft op de hoeveelheid, de vorm en de bewegingen van WPBs in de vaatwand-endothelcellen. Deze bevindingen geven nieuwe inzichten in the pathofysiologische rol van WPBs in vasculaire homeostase.



Jelle de Wit

4 juli 2012

*'B and T cell crosstalk in anti-bacterial immune responses'*

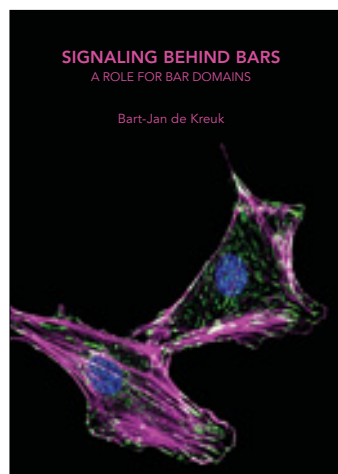
Promotores:  
Prof. dr. S.M. van Ham  
en prof. dr. J.J. Neefjes  
Universiteit van Amsterdam

Om ons lichaam te beschermen tegen vele schadelijke micro-organismen, zoals bacteriën, beschikt het over een afweersysteem, of immuunsysteem, om bacteriën en virussen uit te schakelen. Het immuunsysteem bestaat uit vele verschillende soorten immuuncellen, met elk hun eigen specialiteiten. Dit proefschrift richt zich op twee typen immuuncellen: B-cellen en T-cellen.

Van B-cellen is vooral bekend dat zij antistoffen kunnen produceren, die gericht zijn tegen het micro-organisme, bijvoorbeeld een *Salmonella*. In dit proefschrift wordt voor het eerst beschreven dat B-cellen niet alleen antistoffen produceren om *Salmonella*'s onschadelijk te maken, maar B-cellen kunnen *Salmonella*'s in zijn geheel op-

nemen. Vervolgens brengen deze B-cellen een verdere immuunreactie op gang. B-cellen zetten T-cellen aan tot het maken van precies de juiste signaalstoffen, die de B-cel zelf weer helpen om nog meer antistoffen te produceren. Een nadeel van het in zijn geheel opnemen van een *Salmonella* door een B-cel, is dat *Salmonella* in de cel overleeft en vervolgens via de B-cel verspreid wordt door het hele lichaam. Hier heeft de B-cel ook wat op gevonden, door een ander type T-cel aan te zetten (zogenaamde killer-T-cellen), die specifiek *Salmonella*-geïnfecteerde cellen kunnen opruimen. Dus B-cellen hebben een multifunctionele rol in de bestrijding van bacteriële infecties.

Proefschrift Bart-Jan de Kreuk



Bart-Jan de Kreuk

7 september 2012

*Signaling behind bars. A role for bar domains*Promotor: Prof. dr. P.L. Hordijk  
Universiteit van Amsterdam

Signaaltransductie wordt gedefinieerd als het omzetten van signalen van buiten de cel naar intracellulaire reacties. Gecontroleerde signaaltransductie is van essentieel belang voor het functioneren van cellen en daarmee voor het functioneren van weefsels en organen. Verstoorte signaaltransductie kan leiden tot het ontwikkelen van ziekten zoals chronische ontsteking en kanker. Hierbij zijn vaak celdeling en -ontwikkeling en celbeweging en -adhesie ontregeld. Deze processen worden onder andere gereguleerd door het actine skelet van cellen. De resultaten in dit proefschrift laten zien dat eiwitten met een zogenaamd BAR-domein zeer belangrijke regulatoren zijn van het actine skelet van de cel, en daarmee celbeweging en -hechting, evenals van de signalering die door groeifactoren wordt

geïnduceerd. Wij hebben het F-BAR eiwit PACSIN2 geïdentificeerd als belangrijke negatieve regulator van de activiteit en functie van het GTPase Rac1. Rac1 is een sleutelenzym dat vooral een belangrijke functie heeft in het aansturen van het actine skelet. Daarnaast laten wij zien hoe PACSIN2 signaaltransductie door groeifactoren controleert, wat belangrijk is voor celgroei en -beweging. Hierbij is de functie van PACSIN2 in membraantransport van belang. Dit transport bepaalt namelijk hoeveel groeifactorreceptoren op de buitenkant van de cel beschikbaar zijn en dus hoe goed of slecht een cel op een groeifactor reageert. Verder hebben wij aangetoond dat het BAR eiwit HMHA1 (een histocompatibiliteits antigeen) RhoGTPases inactieveert en de dynamiek van het actine skelet reguleert. Tenslotte beschrijven wij een nieuw mechanisme waardoor het Rac1 GTPase de hechting tussen verschillende cellen beïnvloedt.

De resultaten in dit proefschrift verschaffen nieuwe inzichten in de regulatie van het actine skelet en groeifactor-signalering. Dit is zeer belangrijk aangezien abnormale regulatie hiervan kan leiden tot het ontwikkelen van kanker of chronische ontsteking. Het is dus belangrijk de onderliggende mechanismen hiervan goed te begrijpen om zo mogelijke therapieën te ontwerpen en te toetsen.

[www.proefschriften.sanquin.nl](http://www.proefschriften.sanquin.nl)Sanquinavonden  
seizoen 2012/2013

Het programma voor de Sanquinavonden is voorlopig vastgesteld. De data staan vast. Zie de website voor het definitieve programma.

12 december 2012

Introductie en gebruik van  
Omniplasma

23 januari 2013

Klinische bloedtransfusiestudies  
6 maart 2013

Kinderhematologie en immunologie

10 april 2013

Zwangerschapsimmunisatie

[www.sanquin.nl/sanquinavonden](http://www.sanquin.nl/sanquinavonden)

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 08.30-16.30 uur.

Oktober

RaQuel van Haver

November

Koen Marks

December

Tamar Clasquin

[www.exposities.sanquin.nl](http://www.exposities.sanquin.nl)

Agenda

Exposities

## Roelien Buurma

# Elk geval moet worden herkend en behandeld



Roelien Buurma  
Anniek van Vetten  
*I have changed my name*, 2012  
Krijt op muur  
Watertoren Zwolle

“Het wordt nu meer werk en minder missie. Niet dat ik minder betrokken bent, maar ik kan meer afstand nemen. Ik begon vanuit een passie, ik kon het niet niet doen”, zegt Roelien Buurma, oprichtster en voorzitter van de Stichting Stika, die zich inzet voor patiënten die de ziekte van Kawasaki hebben (gehad) en hun omgeving. Buurma werkt als welzijnswerker bij Travers Welzijn.

De ziekte van Kawasaki komt voor bij jonge kinderen; circa 75% van hen is jonger dan 5 jaar. De ziekte is vernoemd naar Tomisaku Kawasaki, die in 1967 de ziekte diagnosticeerde bij vijftig patiëntjes. In Japan komt de ziekte veel voor, bij 1 op 1000 kinderen. De oorzaak is onbekend. Bij deze ziekte kunnen de bloedvaten van het hart ontstoken raken, dat uiteindelijk kan resulteren in verwijdingen van het bloedvat en een aneurysma kan veroorzaken. Kawasaki is een belangrijke oorzaak van niet-aangeboren hartafwijkingen bij kinderen. Patiënten worden behandeld met een infuus met immunoglobuline en met aspirine. Per jaar zijn er zo'n 50-100 nieuwe patiënten. “De symptomen van Kawasaki zijn bijna hetzelfde als van vele andere kinderziekten, dus moeilijk te diagnosticeren. Het wordt voor-namelijk ontdekt door dingen uit te sluiten. Via een echo kun je zien dat de kransslagader verwijdt is”, zegt Buurma.

In 2005 werd haar toen zesjarige zoon Justin erg ziek na een bezoek aan Disneyland. “Hij had koorts, lag te ijlen, wilde niet eten en kon niet meer lopen. De huisarts heeft niet herkend wat hij had, maar in het ziekenhuis dacht men al gauw aan de ziekte van Kawasaki.” Justin kreeg immunoglobuline. Toen bleek dat hij een lekkende hartklep had en dat zijn kransslagader verwijdt was, is hij naar de IC in Groningen gebracht. Hij kon niet meer praten en bijna niets meer zien.

In Groningen kreeg hij nog een tweede infuus. Na tien dagen kon hij weer naar huis. “Na zes weken was zijn herstel binnen de norm. Via internet kwam ik er achter dat het Emma Kinderziekenhuis/AMC het grootste behandel- en kenniscentrum is voor de ziekte van Kawasaki in Nederland. Hier werkt specialist Taco Kuijpers. Het AMC ziet veel patiënten en weet waar het over gaat.” Justin is uiteindelijk genezen en heeft geen schade opgelopen.

“Er was heel weinig informatie over de ziekte en ik had tijd, dus ik vond dat ik iets moest doen. Taco Kuijpers was meteen enthousiast. Zo ben ik maar begonnen, zonder kennis en zonder geld. Via een kunstveiling hebben we ons eerste geld opgehaald en in 2007 is de stichting opgericht, waarvan Taco Kuijpers als adviseur lid van het bestuur is. We hebben al snel een lotgenotendag georganiseerd, waar tien gezinnen kwamen. Bij onze laatste lotgenotendag in Nemo in Amsterdam waren dat er al 200. We willen het zo laagdrempelig mogelijk houden en we hebben geen mensen in dienst, maar krijgen een bijdrage in onze kosten. We hebben vaste donateurs en krijgen subsidie van Stinafo. Gelukkig kunnen we het nog steeds op deze manier doen. Op de lotgenotendag maken we zoveel mogelijk pret met de kinderen, geven voorlichting aan de ouders en er zijn altijd medisch specialisten uit het AMC bij.”

Het werk voor de stichting zit hem vooral in de persoonlijke contacten, zegt Buurma. “Ik weet van bijna iedereen wie hij is en hoe het verhaal zit. Ik breng ouders met elkaar in contact. Wij willen graag de artsen benaderen. Een huisarts moet de diagnose snel stellen. Als kinderen binnen tien dagen immunoglobuline krijgen, vermindert dat de kans op hartproblemen. Wetenschappelijk onderzoek is heel belangrijk. Het AMC is internationaal actief in onderzoeksverbanden en aanwezig op congressen.” Stika is samen met patiëntenverenigingen ook aanwezig op de rondetafelbijeenkomsten bij Sanquin. “De lijntjes met Sanquin zijn kort en prettig. Ik bedank nog elke dag de donors, zonder hun plasma en zonder Sanquin was er geen medicatie.”

“Het zou geweldig zijn als we een symposium zouden kunnen organiseren voor artsen. Ik vraag me af of de ziekte niet vaker voorkomt en hoeveel gevallen je mist. Elk geval moet worden erkend en behandeld. Jonge mensen die plotseling overlijden aan een hartstilstand zouden in hun jeugd Kawasaki gehad kunnen hebben. Daarom zou ik graag willen dat er bij de Hartstichting hier meer aandacht voor komt.”

[www.stichtingstika.nl](http://www.stichtingstika.nl)