

AnalYse

Vakblad voor
biomedisch laboratoriummedewerkers

De grieprik

Bescherm jezelf en anderen

Historische verspreiding van
virussen: Een verhelderende kijk
in het duistere verleden

Interview:
Hiv diagnostiek bij PrEP gebruik

Karakterisatie van SETD1A
haploinsufficiëntie in mens en
Drosophila definieert een nieuwe
neurobiologische ontwikkelings-
stoornis

Tevreden deelnemers bij
eerste Hybride Symposium
van de NVML



Kom in actie voor kankeronderzoek

Kankerpatiënten zijn extra kwetsbaar en hebben zeker nu jouw steun nodig. Samen willen wij het gevoel van onmacht omzetten in kracht. Doe daarom mee aan de KWF Thuismarathon. Wat je ook doet, alles is goed.

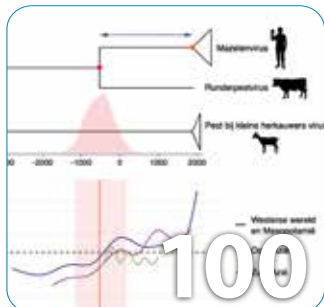
Geef jouw KWF Thuismarathon extra betekenis en haal geld op voor kankeronderzoek. Het is een klein gebaar met een geweldige impact voor iemand die jouw steun op dit moment meer dan ooit kan gebruiken.

Schrijf jezelf in, daag jezelf uit en kom in actie. Juist nu.

Vakblad Analyse

voor biomedisch
laboratoriummedewerkers

IN DIT NUMMER
Nr. 5 | Oktober 2020



100 Een verhelderende kijk in het duistere verleden

B. Vrancken en S. Lequime

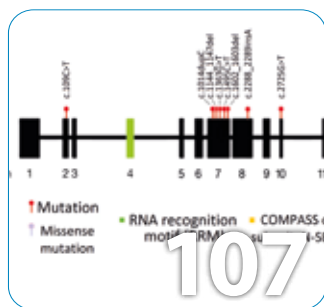
Doorheen de geschiedenis hebben verschillende virussen de sprong van dier naar mens gemaakt. Alleen al in deze eeuw hebben we al we te maken gehad met uitbraken van ernstig acuut respiratoir syndroom (SARS-CoV-1), influenza (H1N1pdm), chikungunya, Zika, Ebola en dit jaar worden we opnieuw geconfronteerd met een pandemie (SARS-CoV-2). Langer geleden maakten het mazelenvirus, de Spaanse griep uit 1918 en HIV deze sprong. Telkens doet dit vragen rijzen over de opkomst en verspreiding van deze pathogenen. Echter, als hun oorsprong niet recent is kan hun origine moeilijk te achterhalen zijn op basis van alleen hedendaagse stalen.



106 'Bescherm jezelf en anderen'

Dr. ir. M. Jonges

Ruim een eeuw geleden, raasde de dodelijke tweede golf van de Spaanse griep over onze planeet, welke in afwezigheid van antibiotica en vaccins meer slachtoffers maakte dan de Eerste Wereldoorlog. De naam van deze griepvaccinatie ontstond omdat oorlogvoerende landen geen griepnieuws in hun kranten wilden, terwijl de pers in neutraal Spanje openlijk over de desastreuze effecten van deze pandemie berichtte. Het zou nog twee decennia duren voordat het eerste griepvaccin beschikbaar was.



107 Karakterisatie van SETD1A haploinsufficiëntie in mens en Drosophila definieert een nieuwe neurobiologische ontwikkelingsstoornis

M. Schepens, M. Ruiterkamp-Versteeg, J. Kummeling, R. Pfundt, T. Kleefstra

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen omvatten een heterogene groep stoornissen waaronder o.a. verstandelijke beperking en autisme spectrum stoornissen vallen. Ca. 1 op de 200 tot 450 kinderen wordt geboren met een genetische afwijking welke een ontwikkelingsstoornis veroorzaakt. Recent exoom sequentie studies hebben aangetoond dat defecten in histon methyltransferases in grote mate bijdragen aan ASS en ID. HMTs zijn enzymen die de transfer van één of meerdere methylgroepen aan lysine en arginine residuen van histon eiwitten catalyseren, voornamelijk het histon H3 en H4 eiwit. Eén van de genen betrokken bij deze histon methylatie is SETD1A.

103 Hiv diagnostiek bij PrEP gebruik

114 Cellen tellen, van microscoop tot straatje

117 Casus klinische chemie-hematologie

119 Van het bestuur

121 Tarieven lidmaatschap 2021

121 Petitie

122 Vaste prik

124 Wist je dat

124 Algemene Leden Vergadering

125 NVML congressen en cursussen

125 Cursus Hoofdpijndossiers in de beenmergdiagnostiek

126 CIC

126 Cao nieuws

126 Opleidingen

127 Agenda

Uitgave

Nederlandse Vereniging van
bioMedisch laboratoriummedewerkers
NVML-leden ontvangen Analyse gratis.

Voor vragen over contributie, adreswijzigingen
of andere administratieve zaken rond Analyse
kunt u contact opnemen met het bureau van
de NVML.

Redactiecoördinatie en eindredactie

Simone Priester-Vink

E-mail: nvml.redactie@nvml.nl

Redactie

mw. R. Blom, bureaumedewerker NVML

mw. L. Lauppe, Nova College, Beverwijk

dhr. I.C. Schut, Sanquin Plasmaproducts,
Amsterdam

mw. P. Glasius, Laboratorium voor Medische
Microbiologie, Noordwest Ziekenhuisgroep,
Alkmaar

mw. B. Nikolov, afdeling Laboratoriumtechniek,
Nova College, Beverwijk

mw. A.P.C. Barends-Kraak, Laboratorium Klinische
Chemie, Maastricht Ziekenhuis, Rotterdam

Opzegging

Informatie op de website:

www.nvml.nl/lid-woorden.

Vormgeving en opmaak

Interface Communicatie, Ede

www.ifcommunicatie.nl

Coverfoto

www.shutterstock.com

Druk

Vellendrukkerij BDU Barneveld

Advertentie-exploitatie

Business Service Centre

Mw. M. de Vogel

Tel.: 0572 - 820995

e-mail: info@mi-communicatie.nl

Oplage

2500 exemplaren

Advertenties & kopij

Geldend advertentietarief: Tarievenlijst 2020

Sluitingsdatum advertenties

Voor nummer 6: 27 november

Inleverdata kopij

De redactie ziet korte berichten (bijvoorbeeld
over opleidingen) voor Analyse 6 graag uiterlijk
6 november tegemoet. Analyse 6 is het gezamen-
lijk blad en verschijnt op 8 december.

Copyright

Het overnemen van artikelen is alleen toegestaan
na toestemming van de redactiecoördinator.

De NVML aanvaardt geen enkele
aansprakelijkheid voor de gepubliceerde
advertenties; evenmin houdt het opnemen
van advertenties en industriële informatie een
aanbeveling van de NVML in.

ISSN 0166-7688

Een verhelderende kijk in het duistere verleden

Bram Vrancken¹ en Sebastian Lequime²

¹Postdoctoraal onderzoeker, Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Rega Institute, Laboratory for Computational and Evolutionary Virology, KU Leuven, Leuven, Belgium

²Universitair docent, Cluster of Microbial Ecology, Groningen Institute for Evolutionary Life Sciences, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, the Netherlands

Doorheen de geschiedenis hebben verschillende virussen de sprong van dier naar mens gemaakt. Alleen al in deze eeuw hebben we al we te maken gehad met uitbraken van ernstig acuut respiratoir syndroom (SARS-CoV-1), influenza (H1N1pdm), chikungunya, Zika, Ebola en dit jaar worden we opnieuw geconfronteerd met een pandemie (SARS-CoV-2). Langer geleden maakten het mazelenvirus, de Spaanse griep uit 1918 en HIV deze sprong. Telkens doet dit vragen rijzen over de opkomst en verspreiding van deze pathogenen. Echter, als hun oorsprong niet recent is kan hun origine moeilijk te achterhalen zijn op basis van alleen hedendaagse stalen. Dankzij technologische vooruitgang is het vandaag mogelijk om bruikbare data uit oude stalen te bekomen. Deze kunnen gebruikt worden als ijkpunten bij het reconstrueren van hun historische verspreiding, en hebben al bewezen van grote waarde te zijn.

Ziekteverwekkers stapelen genetische verschillen op terwijl ze zich verspreiden. Dit spoor van mutaties kan geanalyseerd worden met wat men 'moleculaire klok' methoden noemt, hetgeen toelaat om de tijdschaal waarop virussen en andere pathogenen zich verspreiden te reconstrueren. Algemeen genomen kan men stellen dat de bruikbaarheid van genomische sequentiedata voor zulke reconstructies wordt bepaald door het al dan niet inbouwen van voldoende genetische veranderingen over de staalnameperiode. Van datasets waarbij dit het geval is zegt men dat ze voldoende 'temporeel signaal' hebben. Of dit al of niet het geval is wordt bepaald door een samenspel van drie factoren: de snelheid waarmee de pathogeen evolueert, de diepte van de staalnameperiode en de lengte van de genomische merker. Aan deze voorwaarden is dikwijls voldaan bij snel evoluerende RNA virussen, maar het is evenzeer mogelijks aanwezig bij traag evoluerende bacteriën zoals *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella enterica*. Recent rapporteerden Dux en collega's (1) over een onderzoek naar de oorsprong van het mazelenvirus. Mazelen is een zeer besmettelijke

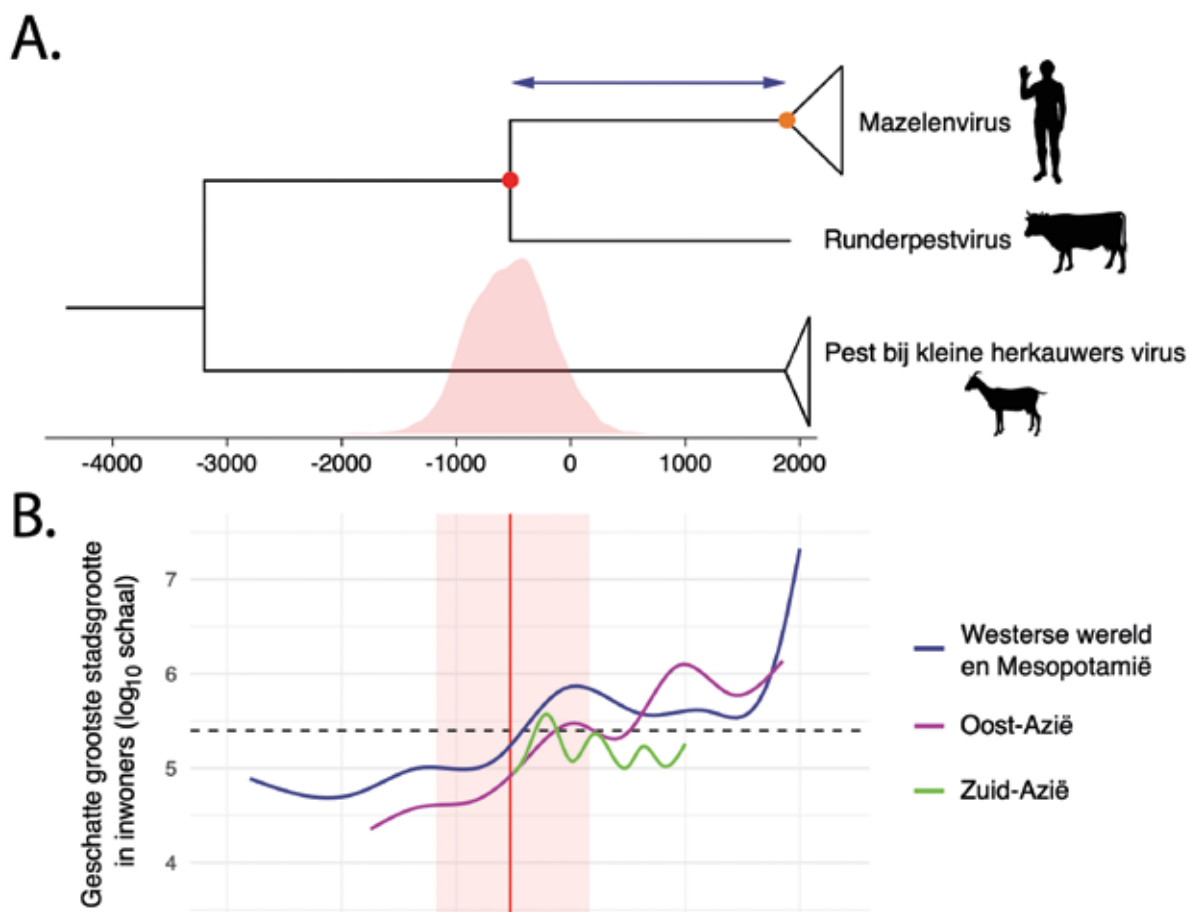
virale ziekte die gepaard gaat met huiduitslag, koorts en ademhalings-symptomen. Voordat in de jaren zestig een levend verzwakt vaccin werd ontwikkeld, trof de ziekte de overgrote meerderheid van de kinderen. Wereldwijde vaccinatie-campagnes resulteerden in een duidelijke vermindering van de overdracht van mazelen en dodelijke gevallen, en de Wereldgezondheidsorganisatie heeft een eliminatiedoelstelling afgekondigd. De ziekte veroorzaakte echter nog steeds naar schatting 110.000 doden in 2017, en de incidentie is recentelijk gestegen. Het virus dat mazelen veroorzaakt (mazelenvirus virus, MaV) besmet uitsluitend mensen, en het meest nauw verwante virus was het nu uitgeroeide runderpest morbillivirus (RPV). Algemeen wordt aangenomen dat het mazelenvirus afstamt van een virus dat succesvol van vee naar de mens is overgesprongen. Wanneer dit voor het eerst kon gebeuren wordt bepaald door het tijdstip waarop het voorouderlijke virus diversifieerde in het MaV en RPV (Figuur 1). Voor het onderzoek van Dux en collega's (1) plaatste de meest betrouwbare schatting dit

rond het einde van de 9^e eeuw n.Chr. Echter, sindsdien is men tot het inzicht gekomen dat de evolutiesnelheid die geschat wordt met moleculaire klok methoden op basis van recente staalnames niet zomaar geëxtrapoleerd kan worden over langere evolutionaire tijdsschalen. Dit kan deels verholpen worden door de diepte van de staalnameperiode te vergroten door ankerpunten in de moleculaire klok analyses in te bouwen: de snelle opbouw van genetische verschillen bij het MaV zorgt er namelijk voor dat oude stalen informatie over het virus bevatten die equivalent is aan een fossiele genetische afdruk. Zulk een fossiele genomische sequentie van het volledige MaV genoom werd door Dux en collega's (1) bekomen uit een met formaline gefixeerde long uit 1912, bekomen uit de collectie van het Berlijns Museum voor Medische Geschiedenis (Figuur 2). De combinatie van dit fossiele genoom met methodes die de evolutionaire dynamica over langere tijdsschalen meer realistisch modelleren, duwden het vroegste moment waarop mazelen voor het eerst endemisch kon worden onder mensen terug tot rond 528 v.Chr., met een

ruime onzekerheid gaande van 1174 v.Chr. tot 165 n.Chr. (Figuur 1). Deze datering betekent dat een opkomst meer dan 2500 jaar geleden tot de mogelijkheden behoort. Het lijkt plausibel dat de diversificatie van het voorouderlijke virus in een mensenvirus (MaV) en dierenvirus (RPV) snel volgde op de sprong naar de mens. Echter, de meest waarschijnlijke periode waarin dit kon plaatsvinden loopt rond 1880 n.Chr. Dit is het tijdstip waarop de meest recente gemeenschappelijke voorouder van alle MaV waarvan bekend is dat deze mensen infecteerden bestond (Figuur 1). Omdat mazelen slechts kunnen blijven circuleren in populaties die voldoende groot zijn, werd gekeken naar demografische veranderingen om binnen deze ruime tijdsspanne

een plausibele periode te vinden waarop mazelen voor het eerst endemisch bij mensen kon worden. Vanaf 300 v.Chr. waren op verschillende plaatsen in Noord-Afrika, India, Azië, Europa en het Nabije oosten consistent voldoende grote populaties aanwezig (Figuur 1). Dit, en de datering van de MaV-RPV diversificatie, suggereren dat het mazelenvirus endemisch werd van zodra het mogelijk was. In een breder perspectief gezien ligt deze verklaring in lijn met de origine van andere menselijke pathogenen zoals het pokkenvirus, tuberculose en *Helicobacter pylori*, die hun oorsprong hebben in wilde dieren die werden gedomesticeerd (2). Toegenomen contacten met dieren die een reservoir zijn van voorheen onge-

kende ziekteverwekkers geeft voor deze laatste meer opportuniteiten om de sprong naar de mens te kunnen maken. Eens deze sprong over de soortenbarrière plaatsvindt is er ook een grotere kans op succesvolle verspreiding dan voorheen. Dit is een gevolg van de toegenomen populatiedichtheid en verstedelijking, wat betekent dat meer mensen, vaak in armoedige en onhygiënische omstandigheden, dicht bij elkaar leven. Dit ligt aan de basis van de opmerkelijke stijging van het aantal opkomende infectieziekten van de voorbije eeuw. Afhankelijk van de gehanteerde selectiecriteria wordt geschat dat een kwart tot de helft van de opkomende infectieziekten veroorzaakt wordt door virussen. Hiervan zijn de Simian Immunodefi-



Figuur 1: Schatting van de divergentietijd tussen MaV en RPV (A) en de geschatte grootte (log₁₀ schaal) van de grootste stad in de Westerse wereld en Mesopotamië (donkerblauw), Oost-Azië (magenta) en Zuid-Azië (groen) doorheen de tijd (B). (A) De rode cirkel duidt de voorouder aan van MaV en RPV; dit is het moment waarop het MaV en RPV divergeerden. De tijdschaal onder de fylogenie geeft aan wanneer dit plaatsvond en de onzekerheid op deze schatting wordt weergegeven door het rode gebied boven de tijdsschaal. De oranje cirkel geeft de meest recente gemeenschappelijke voorouder van alle MaV waarvan bekend is dat deze mensen infecteerden aan. De dubbelzijdige pijl geeft de meest waarschijnlijke tijdsspanne weer waarin de sprong van dier naar mens plaatsvond. (B) De rode verticale lijn geeft het moment aan waarop MaV en RPV divergeerden, en de rechthoek errond komt overeen met de tijdsspanne waarin 95% van de schattingen van deze gebeurtenis vallen. De gestippelde horizontale lijn vertegenwoordigt de drempel voor ononderbroken MaV-circulatie in een populatie (250.000 individuen).



Figuur2: Het long-specimen uit 1912 waaruit een volledig mazelengenoem gekomen werd. ©Navena Widulin, Charité Museum, Berlijn circulerend in een populatie (250.000 individuen).

ciency Virussen (SIV) zeker het vermelden waard. Zij maakten bij verschillende gelegenheden succesvol de sprong van Afrikaanse primaten naar de mens, en legden daarmee de basis voor de hedendaagse HIV pandemie. Ook bij het onderzoek naar de oorsprong van HIV zijn 'fossiele' genomen van grote waarde gebleken. Immers, voor HIV staat een enorme rijkdom aan meer hedendaagse stalen in schril contrast met het beperkte aantal stalen die van voor 1976 dateren. Hierdoor was het net zoals voor het mazelenvirus hulpvol om ankerpunten in de evolutionaire reconstructies in te bouwen om hun historische verspreiding beter in kaart te brengen. Het belang hiervan werd geïllustreerd bij het identificeren van de factoren die bijgedragen hebben aan de verspreiding van de pandemische HIV-variant (HIV-1 group Main, of HIV-M). Het maatschappelijke en wetenschappelijke belang hiervan kan moeilijk onderschat worden. Zo werd bijvoorbeeld in 1999 het boek "The River" gepubliceerd waarin de controversiële stelling gelanceerd

werd dat de oorsprong van HIV-M terug te leiden valt tot een kandidaat poliomyelitisvaccin waarbij het poliovirus gecultiveerd werd op niercellen van chimpansees die besmet waren met SIV_{cpz}, de dierlijke tegenhanger van HIV-M. Door gebrekkige afdoening van het SIV_{cpz} in de vaccins zouden tussen 1958 en 1960 bijna een miljoen mensen in het oosten van wat nu de Democratische Republiek Congo (DRC) heet met SIV_{cpz} geïnfecteerd zijn, waardoor het virus de kans gekregen zou hebben zich in de menselijke populatie te vestigen. Aangezien het goed gedocumenteerd is dat tussen 1955 en 1963 miljoenen Amerikanen via poliovaccins die ook op apenniercellen geproduceerd werden besmet raakten met een ander apenvirus (SV40), leek dit niet eens zo gezocht. In zekere zin was dit een mooie hypothese omdat ze een aantal voorspellingen impliceert die geverifieerd kunnen worden door de geschiedenis van HIV-M in kaart te brengen. Dit markeerde dan ook het begin van een zoektocht naar oude stalen waarin de eerste vertegenwoordigers van het virus opgespoord

kunnen worden. Dit leidde tot de ontdekking van 2 stalen (een plasma-staal van 1959 en een in Bouine gefixeerde en geparaffineerde lymfeknoop biopsie uit 1960) afkomstig van het toenmalige Leopoldville (nu Kinshasa, de hoofdstad van de DRC). Beide varianten verschilden sterk van elkaar, hetgeen aantoonde dat er in 1960 reeds een zeer grote HIV-M diversiteit bestond in het toenmalige Leopoldville. Aangezien dit een oorsprong van HIV in de late jaren '50 in de buurt van Stanleyville (nu Kisangani, DRC) uitsluit zorgde deze analyse voor de definitieve ontkrachting van deze ophefmakende hypothese (3). Meer aannemelijk is dat SIV_{cpz} de sprong naar de mens gemaakt heeft door rechtstreeks bloedcontact bij het slachten van in het wild gevangen apen (4). Een van beide oude stalen heeft ook bijgedragen aan onderzoek dat aantoonde dat epidemiologische factoren, meer bepaald het gebruik van niet-steriele naalden bij intraveneuze toediening van medicatie en de toename van risicovolle prostitutie de beste verklaring bieden waarom slechts één van de vele HIV varianten een

pandemische verspreiding kende (5). Bovenstaande illustreert de enorme potentiële waarde van fossiele genomische informatie, en van medische collecties, dewelke duidelijk niet alleen historische maar ook moleculaire archieven vormen. RNA degradeert veel sneller dan DNA, en tot nu toe werd enkel genetische informatie van virussen met een dubbel- of enkelstrengig DNA genoom teruggevonden in specimens van ver voor de 20^e eeuw. Recente bevindingen tonen echter aan dat RNA geëxtraheerd kon worden uit de overblijfselen van een 14.300 jaar oude hondachtige puppy (6). Dit laat hopen dat er nog sporen van RNA virussen zoals het MaV gevonden kunnen worden in oude overblijfselen, vooral als ze onder gunstige omstandigheden worden bewaard zoals bij natuurlijke mummificatie of bewaring in koude omgevingen.

Over de auteurs

Bram Vrancken is postdoctoraal onderzoeker verbonden aan het labo Computationale en Evolutionaire Virologie aan de KU Leuven in België. Zijn onderzoeksinteresse ligt in het

gebruik van evolutionaire benaderingen om beter te begrijpen hoe virussen (en pathogenen in het algemeen) kunnen blijven circuleren. Deze nieuwsgierigheid wordt fundamenteel gedreven door de idee dat empirische kennis over de mechanismen die ten grondslag liggen aan hun volgehouden verspreiding een fundamentele bouwsteen van de besluitvorming op het gebied van de volksgezondheid zou moeten zijn. Dit omvat het continuüm van replicatie binnen de gastheer over hoe epidemieën ontstaan tot het identificeren van de migratieroutes (geografisch, tussen risicogroepen, ...) waarmee pathogenen er in slagen gemiddeld meer dan één persoon te besmetten.

Sebastian Lequime doet onderzoek naar evolutionaire beperkingen en dynamieken over verschillende schalen, gaande van kleinschalige uitbraken tot pandemieën, van processen binnen en tussen gastheren en van recente processen tot degene die ver in de tijd teruggaan. Hij heeft een bijzondere interesse voor arbovirussen, die worden doorgegeven door geleedpotigen zoals

muggen, maar werkt ook op een breed gamma van RNA virussen. De methoden die hij hiervoor gebruikt gaan van gecontroleerde experimenten tot computersimulaties.

Literatuur

1. Dux A, Lequime S, Patrono LV, Vrancken B, Boral S, Gogarten JF, et al. The history of measles: from a 1912 genome to an antique origin. *bioRxiv*. 2019.
2. Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion. *mBio*. 2020;11(3).
3. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*. 2008;455(7213):661-4.
4. Peeters M, D'Arc M, Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses. *AIDS Rev*. 2014;16(1):23-34.
5. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014;346(6205):56-61.
6. Smith O, Dunshea C, Sinding MS, Fedorov S, Germonpre M, Bocherens H, et al. Ancient RNA from Late Pleistocene permafrost and historical canids shows tissue-specific transcriptome survival. *PLoS Biol*. 2019;17(7):e3000166.

Hiv diagnostiek bij PrEP gebruik

Interview met arts-microbioloog Jean-Luc Murk

Kunt u kort iets over uzelf vertellen?

Ik ben Jean-Luc Murk, ik ben arts-microbioloog in het Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis. Ik heb aandachtsgebied virologie. Ik heb dat aandachtsgebied ontwikkeld door in de academie te werken, bij het ErasmusMC afdeling Virologie, bij het UMC Utrecht afdeling virologie en bij het RIVM bij een van de virologie afdelingen. Vervolgens ben ik het Elisabeth-Tweestedenziekenhuis gaan werken, een groot STZ ziekenhuis. Virale infecties zijn mijn grootste hobby samen met de serologische

diagnostiek. Dat is natuurlijk een groot onderdeel van het vak van een arts-microbioloog, weten hoe je laboratoriumdiagnostiek moet doen. Serologische diagnostiek is iets dat vanaf het begin van mijn opleiding mijn interesse had. Ik organiseer samen met een collega elke 3 jaar een serologie cursus voor arts-microbiologen in opleiding en andere geïnteresseerden. De hiv diagnostiek valt natuurlijk ook helemaal in dit plaatje. Verder heb ik een hele grote interesse in het centraal zenuwstelsel en infecties bij mensen die geneesmiddelen gebruiken die het immuunsysteem

onderdrukken. Een heel breed panel aan interessegebieden, maar allemaal met focus op virologie.

Al die achtergrondkennis komt goed van pas in de Corona pandemie. In zo'n pandemie grijpen we weer terug op algemene virologische principes.

Kunt u kort iets vertellen over wat hiv in het lichaam doet?

Hiv is naar mijn mening een nogal ingewikkeld virus. Waarom vind ik het ingewikkeld? Het virus is afwijkend van heel veel andere virussen. Het is in principe een RNA virus, wat zichzelf vertaalt naar DNA en zichzelf inbouwt

in de gastheer. En van DNA weer terug gaat naar RNA. Er zijn nog andere virussen die ook zoiets doen, hiv hoort in de groep van retrovirussen. Maar een van de belangrijkste eigenschappen van hiv is dat het dus echt deel wordt van het lichaam zelf, door het zich in DNA in te bouwen. Het doet dat in verschillende celtypen, voor een belangrijk deel in de cellen van het afweersysteem, in lymfocyten. Dat de afweerreactie tegen het virus er dan ook toe leidt dat het afweersysteem kapot gaat. De infectie in totaliteit leidt tot achteruitgang van het afweersysteem en dan met name de cellulaire component. Hoewel de infectie zelf heel weinig klachten veroorzaakt, gaan mensen uiteindelijk ten onder ten gevolge van een afwezig of zeer slecht functionerend afweersysteem.

Wat is PrEP?

We hebben nog geen vaccin tegen hiv. We hadden tot voor kort maar 1 manier om hiv infectie te voorkomen en dat is dat je geen risicogedrag zou hebben. PrEP is een hele belangrijke tool om infecties te voorkomen, namelijk door medicijnen te slikken die voorkomen dat het virus zich kan gaan vermenigvuldigen. Dat betekent dat als mensen in aanraking komen met het virus, het virus geen kans krijgt om zich te nestelen in de mens. Dat levert een heel groot deel aanvullende bescherming op en het is over het algemeen ook enorm effectief. Het is niet 100 procent effectief, maar het komt er wel dichtbij in de buurt als mensen de pillen goed slikken. Als mensen geïnfecteerd raken met hiv dan zitten ze aan een levenslange behandeling vast, maar als je de infectie niet krijgt door PrEP dan heb je veel minder medicijnen nodig. Het heeft voor de persoon zelf een heel groot voordeel, maar het heeft ook voor de omgeving een voordeel. Omdat mensen vaak niet door hebben dat ze geïnfecteerd zijn met hiv in het beginstadium en daarmee ook een bron kunnen zijn van infecties voor anderen. Door infectie bij de persoon te voorkomen voorkom je ook de hele keten van infecties daarna. Het is een hele mooie nieuwe ontwikkeling en het mooie is dat het gedaan kan worden met de bestaande middelen. Ik vind het een mooie nieuwe ontwikkeling, maar er zullen mensen dat niet met

me eens zijn. Is het ethisch om mensen pillen te laten slikken, terwijl die mensen ook door hun gedrag infecties zouden kunnen voorkomen? Dat is een discussie waar ik uit blijf, want er zitten zoveel kanten aan. Medisch inhoudelijk gezien vind ik het een mooie extra tool. Hoe meer tools je hebt, hoe meer je voor verschillende mensen een passende oplossing hebt.

Welke invloed heeft PrEP op hiv diagnostiek?

Dat vind ik een onderbelicht aspect. Ik denk dat veel mensen zich niet realiseren dat deze diagnostiek beïnvloed wordt door PrEP. Hiv infecties ondanks PrEP komen soms voor. Regelmatig komt dit doordat de gebruiker niet juist of regelmatig inneemt. In theorie kan een infectie ook ontstaan als iemand in contact komt met een persoon die een virus heeft dat resistent is voor de middelen in PrEP. Het komt ook voor dat iemand net voor het starten met PrEP geïnfecteerd is geraakt, maar dat dat nog niet duidelijk was. Als je het virus eenmaal in je lichaam hebt, dan gaat de PrEP je niet meer beschermen, het voorkomt

alleen infecties als ze er nog niet zijn. Als de infectie eenmaal in het lichaam zit onderdrukt PrEP het virus wel, maar het zal het niet genezen. Het onderdrukken van het virus in een heel vroeg stadium, dat leidt ertoe dat het lichaam het virus niet goed waarneemt. Het virus moet gezien worden door het lichaam om een goede afweerreactie te vormen. Nou is het zo dat een deel van de hiv testen die we doen erop gericht zijn om de afweerreactie van het lichaam te detecteren. Een belangrijke test is de antistoftest. Als er geen afweerreactie is, dan zijn er geen antistoffen en zo kan je antistoftest fout negatief worden. Dat is een van de problemen. Uiteindelijk zie je dat ondanks de onderdrukking van het virus langzaam maar zeker wel wat antistoffen gaan vormen. Dat kan veel langer duren dan in de normale situatie.

De tweede poot van het testen op hiv is gebaseerd op het aantonen van het virus zelf of het aantonen van viruscomponenten. Dan gaat dat bijvoorbeeld over p24 antigeen, dat is een viruscomponent, of het gaat om het aantonen van het virale RNA of zelfs het virale DNA. Het punt is, als



mensen PrEP gebruiken en het virus wordt onderdrukt dan is de kans dat je de viruscomponenten aantoot weer een stuk kleiner.

Waar dan de uitdaging in zit is dat als er diagnostiek ingestuurd wordt van mensen die PrEP gebruiken en het laboratorium of de arts weet niet dat diegene PrEP gebruikt. De testen die we gebruiken voor hiv zijn extreem gevoelig en hebben af en toe hele zwak positieve signalen of signalen die net onder de grenswaarde vallen. Dat komt ook bij de gezonde bevolking voor, bij mensen die helemaal geen hiv hebben. Zwak positieve testwaarden probeer je verder te onderzoeken, maar na 1 keer verder testen of vervolgstesten ben je vaak wel klaar. Maar als iemand PrEP gebruikt kan deze zwak positieve waarden een teken zijn dat iemand tóch geïnfecteerd is met hiv. Daarom moeten mensen in het laboratorium echt weten of iemand wel of geen PrEP gebruikt, om extra kritisch te kijken naar testuitslagen en om alert te zijn. PrEP bestaat maar uit 2 middelen tegen hiv en we weten dat een actieve hiv infectie het beste onderdrukt wordt door 3 van deze middelen. Als iemand toch geïnfecteerd is ben je dus onvoldoende affectief aan het behandelen en dat betekent dat het virus resistentie kan ontwikkelen. Dat wil je natuurlijk absoluut niet hebben. Ook wordt de patiënt op een gegeven moment weer besmettelijk voor anderen, terwijl hij denkt dat hij beschermd is.

Dus het PrEP tijdperk compliceert de hiv diagnostiek die eigenlijk al heel goed uitgekristalliseerd was met hele mooie algoritmes, met een combinatie van antistof en antigeentest. En als een van die testen dan heel zwak positief is doe je je confirmatietesten apart met vaak nog een RNA bepaling erbij. Als dat allemaal negatief is concludeer je dat het een foute zwak positieve eerste screeningstest was. Dat algoritme gebruikt iedereen sinds jaar en dag maar dat is minder betrouwbaar bij mensen die PrEP gebruiken, dus daar moeten echt de alarmbellen gaan rinkelen. Er moet veel uitvoeriger onderzoek worden gedaan en dat ga je niet doen als je niet weet dat iemand PrEP gebruikt. Dat is ook mijn oproep aan alle artsen, om door te geven aan het lab



of iemand PrEP gebruikt of gebruikt heeft. En mijn oproep aan het laboratoriumpersoneel om heel erg alert te zijn bij zwak positieve uitslagen of er PrEP gebruikt wordt.

Hoe ziet u de toekomst?

Ik zie dat dit nog wel een probleem zal blijven, want ik heb het idee dat onze testen de limiet hebben bereikt van wat haalbaar is. Dus ik verwacht niet dat binnen afzienbare tijd de testen nog gevoeliger of beter zullen zijn. Er is in ons land eigenlijk nog niet zo heel lang ervaring met PrEP. Het aantal mensen dat PrEP gebruikt is ook nog vrij beperkt, het zal om een paar duizend mensen gaan. Dus de kans dat iemand dat tegenkomt in zijn praktijk is ook nog betrekkelijk klein. Ik denk dat PrEP voorlopig niet weg te denken valt en dat er nog meer gebruikers bij gaan komen. Dus we zullen alert moeten blijven.

Wilt u verder nog iets kwijt?

Het kan nuttig zijn om verschillende testen te hebben van verschillende fabrikanten, omdat soms de ene test iets wel oppikt en de andere test niet. Het kan meerwaarde hebben om bij de twijfelgevallen te kijken wat verschillende testen doen. Dus daar kan je van profiteren. Het hiv virus bestaat uit een heel aantal componenten en tegen vrijwel iedere component wordt een antistof gevormd. Welke antistoffen worden gedetecteerd door de test is van fabrikant tot fabrikant verschillend. Er zit natuurlijk overlap in, maar er zitten ook

verschillen in. Soms kan de ene test een infectie wel oppikken en een andere test niet.

De andere toevoeging is: als zo'n RNA bepaling aangeeft dat er een hele lage hoeveelheid virus aanwezig is, onder de afkapwaarde om er een getal aan te geven, dan ben je misschien geneigd te denken dat de testuitslag niet correct is. Als je op een vervolgmuster een negatieve RNA bepaling vindt kun je bevestigd worden in je conclusie. En inderdaad, het kan natuurlijk zijn dat de test het fout had, maar als je niet navraagt of iemand PrEP neemt dan is dat echt een kunstfout. De PrEP kan het virus zo onderdrukken dat je het de ene keer wel ziet en de andere keer niet en dat hele kleine signaal kan het eerste bewijs zijn dat iemand de HIV infectie heeft opgelopen. Het zou goed zijn als bij ieder monster dat wordt ingestuurd je zou kunnen aankruisen, gebruikt wel of geen PrEP.

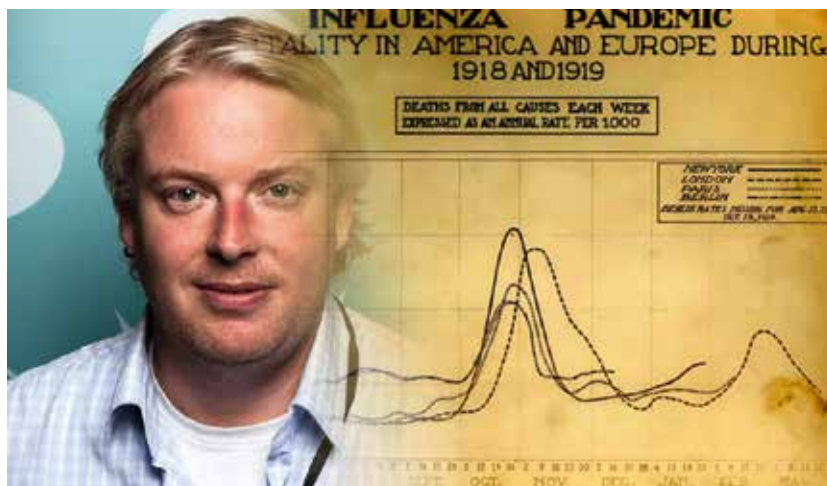
‘Bescherm jezelf en anderen’

Dr. ir. Marcel Jonges, Medisch Moleculair Microbioloog, Afdeling Medische Microbiologie en Infectiepreventie

Ruim een eeuw geleden, raasde de dodelijke tweede golf van de Spaanse griep over onze planeet, welke in afwezigheid van antibiotica en vaccins meer slachtoffers maakte dan de Eerste Wereldoorlog. De naam van deze griep пандеміе ontstond omdat oorlogvoerende landen geen griepnieuws in hun kranten wilden, terwijl de pers in neutraal Spanje openlijk over de desastreuze effecten van deze пандеміе berichtte. Het zou nog twee decennia duren voordat het eerste griepvaccin beschikbaar was.

Kinderen en volwassenen die extra risico lopen om ernstig ziek te worden door griep, kunnen zich jaarlijks, vrijwillig en gratis laten vaccineren. Helaas is de vaccinatiegraad van risicogroepen afgelopen jaren gedaald tot onder de 50% waardoor, mede door de vergrijzing, de vatbare en kwetsbare populatie rap toeneemt. Door de toestroom van grieppatiënten tijdens een griep epidemie, loopt zorgpersoneel het grootste risico om het griepvirus op te lopen van alle werkende volwassenen. Zodoende dat de Gezondheidsraad en de WHO geadviseerd hebben om de doelgroep voor de jaarlijkse griep prik uit te breiden met gezondheidszorgpersoneel.

Van alle bacteriën en virussen waar tegen vaccins beschikbaar zijn, verandert het griepvirus het allersnelste. Hierdoor moeten de componenten van het vaccin jaarlijks geëvalueerd en eventueel geüpdatet worden. Door het trage productieproces van het huidige geïnactiveerde griepvaccin, dat bijna identiek is aan het vaccin uit 1939, moeten de componenten van het vaccin bijna een jaar vóór aanvang van de griep epidemie al vastgelegd worden. Door het veranderende griepvirus kan het zo gebeuren dat het vaccin uiteindelijk niet goed overeenkomt met virussen van de griep epidemie. Bescherming door de griep prik



is dus niet absoluut. Afgelopen griep epidemie bleek ongeveer de helft van de gevaccineerden beschermd. Dit percentage moet omhoog en hier wordt internationaal onderzoek naar gedaan. Maar tot een nieuwe generatie griepvaccins beschikbaar komt, biedt het huidige vaccin naast onze eigen afweer de beste bescherming tegen griep. Want naast de helft die beschermd is na vaccinatie, zijn gevaccineerden korter ziek met minder symptomen en minder virus uitscheiding dan niet-gevaccineerden.

Tijdens de aanstaande griep epidemie zullen ziekenhuizen wederom te maken krijgen met een toestroom van

grieppatiënten. Zorgpersoneel loopt door blootstelling aan grieppatiënten een verhoogd risico op griep. Eén dag voor je ziek wordt, ben je al besmettelijk voor patiënten, collega's, maar ook voor partner en kinderen thuis. Bij gezonde volwassenen kan griep een week duren, gevolgd door een week van langzaam herstel. Bespaar je dit leed door de griep prik te gaan halen en draag daarmee bij aan de continuïteit van zorg tijdens de griep epidemie. Vanaf deze maand wordt de vrijwillige griep prik aangeboden, waarmee je jezelf en anderen kan beschermen tegen griep. Haal hem voor jezelf, of voor iemand anders.

Dragers van resistente bacteriën ondervinden veel gevolgen hiervan in hun dagelijks leven

Quarantaine en isolatie zijn termen waar sinds de uitbraak van het coronavirus veel mensen mee te maken hebben. Mensen die een resistente bacterie bij zich dragen, een bacterie die niet meer met antibiotica is te behandelen, hebben hier ook mee te maken. Hoewel veel mensen zelf geen last hebben van de bacterie, moeten ze toch vaak afstand bewaren en worden ze in ziekenhuizen geïsoleerd. Wat dit betekent voor deze mensen onderzocht Babette Rump. Donderdag 10 september promoveerde zij aan het Radboudumc/Radboud Universiteit.

Uit het onderzoek van Babette Rump, arts Maatschappij + Gezondheid, infectieziekten en ethica, blijkt dat de gevolgen voor dragers van een resistente bacterie groot zijn, vanwege het risico anderen te besmetten. Voor kwetsbare mensen kan het levensgevaarlijk zijn. Zo worden in verpleeghuizen dragers apart gehouden van de andere bewoners en geweerd van sociale activiteiten zoals gezamenlijke maaltijden. Ook kwam Babette in haar onderzoek andere voorbeelden tegen: "Een vader die zijn kind niet meer durft te knuffelen uit angst de resistentie over te dragen, een zus die niet op kraamvisite gaat, een moeder die haar net bevallen dochter niet de fysieke nabijheid kan geven die beiden zouden willen, en een kindje dat niet naar een medisch kinderdagverblijf kan vanwege dragerschap."

Ook isolerende maatregelen in ziekenhuizen

Resistente bacteriën vormen vooral een bedreiging voor ernstig zieke patiënten in ziekenhuizen en andere kwetsbare mensen. Om deze reden is het zorginstellingen er alles aan gelegen om resistente bacteriën buiten de deur te houden. Mensen die in het ziekenhuis drager blijken van een resistente bacterie worden daarom in isolatie geplaatst en apart van de andere patiënten verpleegd. Bij de verzorging draagt het zorgpersoneel persoonlijke beschermende middelen zoals mondkap, schort en handschoenen. Draggers van een resistente bacterie worden aan het einde van het spreekuur of operatieprogramma gepland, waarna de ruimte en de apparatuur intensief wordt gereinigd. Planbare zorg wordt bij voorkeur uitgesteld tot iemand de resistente bacterie weer kwijt is geraakt.

Naast gezondheid ook geluk en vrijheid

In de meeste onderzoeken is tot nu toe gekeken naar de gevolgen voor dragers op het gebied van stress en andere gezondheidsaspecten. Babette kijkt in haar proefschrift naar de waarde die mensen aan andere zaken geven, zoals geluk en vrijheid. Dit deed zij op basis van het Capability Approach model, van filosofen Martha Nussbaum en Amartya Sen. Vanuit dit perspectief gaat het erom wat dragers zelf belangrijk vinden in het leven en hoe dit onder druk komt te staan door de maatregelen. Zo wordt duidelijk dat de impact van dergelijke maatregelen op het leven van dragers enorm is.

Solidariteit: gezamenlijke verantwoordelijkheid voor antibioticaresistentie

Babette Rump concludeert in haar proefschrift dat er een betere balans gevonden moet worden tussen isolerende maatregelen en de gevolgen hiervan voor dragers. Ze legt uit: "We dragen een gezamenlijke verantwoordelijkheid voor het probleem van antibioticaresistentie, maar het probleem ligt nu alleen bij de dragers. Terwijl we het probleem met elkaar veroorzaken. Het niet opvolgen van de algemene hygiënemaatregelen of verkeerd gebruik van antibiotica in de zorg zijn bijvoorbeeld belangrijke factoren die bijdragen aan resistentievorming. Ook het gebruik van antibiotica in de veehouderij draagt er bijvoorbeeld aan bij, want dit kan worden overgedragen op mensen." Omdat antibiotica een essentieel onderdeel van de gezondheidszorg is – het wordt gebruikt bij onder meer chirurgie, transplantatie en chemotherapie – zouden de lasten van antibioticaresistentie niet alleen bij de dragers moeten liggen.

Antibioticaresistentie steeds groter probleem

Isolerende maatregelen worden al jaren toegepast bij mensen die drager zijn van een resistente bacterie, een bacterie die niet meer gevoelig is voor antibiotica. Sinds de ontdekking van antibiotica in 1928 door Alexander Fleming, is antibiotica een steeds grotere rol gaan spelen in de medische wereld. Zonder goede antibiotica zouden bacteriële infecties die tegenwoordig mild en ongevaarlijk zijn, weer levensbedreigend kunnen worden. Inmiddels reageren steeds meer bacteriën niet goed op antibiotica, doordat er veel gebruik van gemaakt wordt. Dat bacteriën resistent worden is overigens een natuurlijk gegeven maar vormde lange tijd geen probleem doordat er steeds weer nieuwe soorten werden ontdekt. Inmiddels gebeurt dat niet meer. Dit is een zorgwekkend probleem, want zo wordt het in de toekomst steeds moeilijker om 'simpele' infecties te bestrijden.

Bron: Radboudumc

Karakterisatie van SETD1A haploinsufficiëntie in mens en *Drosophila* definieert een nieuwe neurobiologische ontwikkelingsstoornis

Uit: Kummeling e.a. *Molecular Psychiatry* 2020; 566:5

Marga Schepens, Martina Ruiterkamp-Versteeg, Joost Kummeling, Rolph Pfundt, Tjitske Kleefstra, Afdeling Genetica, Radboudumc, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Samenvatting

Defecten in histon methyltransferases (HMTs) zijn een belangrijke oorzaak voor het ontstaan van neurobiologische ontwikkelingsstoornissen (NDDs). Heterozygote varianten van SETD1A die betrokken zijn bij histon H3 lysine 4 (H3K4) methylatie zijn eerder geïdentificeerd in individuen met schizofrenie. In deze studie worden de klinische kenmerken bepaald van het syndroom geassocieerd met haploinsufficiëntie van SETD1A, door het onderzoeken van 15 patiënten die allen de novo SETD1A varianten hebben. Deze individuen vertonen gemeenschappelijke symptomen, bestaande uit globale ontwikkelingsachterstand en/of verstandelijke beperking, milde faciale dysmorphieën en gedrags- en psychiatrische problemen. Cellulaire fenotypen van drie patiënt-afgeleide lymfoblastoïde cellijnen met de drie varianten: p.Gly535Alafs*12, c.4582-2_4582delAG, en p.Tyr1499Asp werden onderzocht. Deze cellijnen vertoonden DNA schade repair defecten die vergelijkbaar zijn met eerder waargenomen verlies van SETD1A. Dit suggereert dat deze varianten zich als loss-of-function (LoF) allelen gedragen. Voorgaande studies tonen een rol voor SETD1A aan in de celcyclus controle en cel differentiatie. Echter, individuen met SETD1A varianten vertonen geen sterke structurele hersenafwijkingen of ernstige microcefalie, hetgeen doet vermoeden

dat defecte proliferatie en differentiatie van neurale cellen niet de enige onderliggende oorzaak van de aandoening is. In deze studie wordt aangetoond dat de *Drosophila melanogaster* SETD1A ortholoog nodig is in postmitotische neuronen van het vliegenbrein voor het normale geheugen, hetgeen een rol aangeeft in de neuronale ontwikkeling. Samenvattend toont deze studie een neurobiologische ontwikkelingsstoornis veroorzaakt door dominante de novo LoF varianten in SETD1A en verdere aanwijzingen voor een rol van H3K4 methyltransferases in de regulatie van neuronale processen.

Inleiding

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen (NDDs) omvatten een heterogene groep stoornissen waaronder o.a. verstandelijke beperking (ID) en autisme spectrum stoornissen (ASS) vallen (1). Ca. 1 op de 200 tot 450 kinderen wordt geboren met een genetische afwijking welke een ontwikkelingsstoornis veroorzaakt (2). Recente exoom sequentie studies hebben aangetoond dat defecten in histon methyltransferases (HMTs) in grote mate bijdragen aan ASS en ID (3, 4). HMTs zijn enzymen die de transfer van één of meerdere methylgroepen aan lysine en arginine residuen van histon eiwitten catalyseren, voornamelijk het histon H3 en H4 eiwit (5). Eén van de genen

betrokken bij deze histon methylatie is SETD1A (ook bekend als KMT2F). SETD1A medieert de methylatie van histon H3 op lysine 4 (H3K4) in de promotor regio van actieve genen (6). Deze methylatie is afhankelijk van interacties met andere eiwitten in het zogeheten 'complex of proteins associated with Set1' (COMPASS) complex (7). SETD1A is belangrijk bij de regulatie van meerdere aspecten van de celcyclus, zoals proliferatie van neuronale cellen (8), overgang van G1 naar S fase tijdens de celcyclus (9) en genoom stabiliteit tijdens DNA-replicatie (10). In studies van grote groepen patiënten met schizofrenie zijn heterozygote loss-of-function (LoF) varianten van het SETD1A gen gevonden en deze zijn geassocieerd met een achterstand in de spraakontwikkeling en epilepsie (11, 12, 13). LoF varianten zijn eerder al aangetoond bij een aantal kinderen met ontwikkelingsachterstand, "developmental delay" (DD) (12), hetgeen de suggestie ondersteunt dat SETD1A varianten de eerder genoemde fenotypen kunnen veroorzaken. Om verder inzicht te verkrijgen in de neurobiologische ontwikkeling is in deze studie gekeken naar de ontwikkelingsstoornis geassocieerd met SETD1A heterozygote LoF varianten. Hiervoor is een cohort van 15 individuen gebruikt, die allemaal de novo SETD1A varianten hebben. Deze individuen hebben gemeenschappelijke

klinische kenmerken, bestaande uit globale ontwikkelingsachterstand en/of verstandelijke beperking, faciale dysmorphieën en gedrags- en psychiatrische problemen. Om het effect op onderliggende biologische processen te bekijken is ook gekeken naar de genoomstabiliteit van cellijnen van patiënten en de rol van *Drosophila melanogaster* ortholoog, *Set1*, in geheugen neuronen van het vliegenbrein.

Patienten: klinisch fenotype

Moleculaire en klinische kenmerken van 15 niet-gepubliceerde individuen met de novo SETD1A varianten

werden verzameld door een samenwerking gefaciliteerd door GeneMatcher (14), waarin verschillende klinische groepen onafhankelijk van elkaar individuen met DD/ID en gerelateerde fenotypen identificeerden, die zeldzame varianten in SETD1A hadden. Het cohort van 15 individuen met heterozygote SETD1A varianten bestond uit 8 vrouwen en 7 mannen, variërend in leeftijd van 34 maanden tot 23 jaar. Klinische analyse van deze patiënten werd uitgevoerd door regelmatige consulten, die vooral gericht waren op medische geschiedenis, fysiek onderzoek en observatie van gedragskenmerken. In alle pati-

ënten werd exoom sequencing uitgevoerd. De verzameling van klinische gegevens (zie tabel 1) van deze individuen kan gebruikt worden om het fenotype geassocieerd met SETD1A haploinsufficiëntie te bepalen. Deze data zijn vergeleken met de beschikbare informatie van eerder gepubliceerde cases met pathogene SETD1A varianten geassocieerd met schizofrenie en NDDs (12, 15, 16).

Ontwikkeling

Globale DD werd gerapporteerd in 14/15 individuen, waaronder vertraagde spraak en taal ontwikkeling en motorische ontwikkeling. In 6 patiënten werd een officiële IQ test uitgevoerd, welke de ID bevestigde (TIQ < 70) in 5/6 patiënten. Bij de andere individuen werden leermoeilijkheden of DD in 6/9 individuen vastgesteld. De ontwikkelingsachterstand was over het algemeen mild.

Gedrags- en psychiatrische stoornissen

Vanwege de eerder gerapporteerde associatie tussen schizofrenie en varianten in het SETD1A gen (12), werd speciaal gekeken naar gedrags- en psychiatrische stoornissen in het gebruikte patiënten cohort. Gedragsstoornissen werden gezien in 14/15 individuen. Deze bestonden m.n. uit agressie, angst en spanning, korte aandacht boog, autistische kenmerken en slaapstoornissen. Twee personen vertoonden tekenen van een psychotische aandoening (schizofrenie en hallucinaties), maar hierbij is geen officiële diagnose gesteld.

Neurologische afwijkingen

3/15 individuen hadden last van epilepsie (soms in een zeer ernstige mate), hypotonie kwam voor bij 9/15 individuen (welke vaak tot uiting kwam in de kindertijd en relatief mild aanwezig bleef), in 4/12 patiënten waarbij een MRI uitgevoerd werd, werden morfologische afwijkingen in de hersenen aangetroffen (afwijkingen van het corpus callosum en de cerebrale witte stof en Chiari I malformatie).

Skelet en spier afwijkingen

Skelet afwijkingen betroffen voornamelijk de extremiteiten (12/15) en omvatten voornamelijk pes planus en

	Frequentie	Percentage
Groei		
Kleine lengte	3/15	20
Overgewicht	3/15	20
Macrocefalie	3/13	23
Ontwikkeling		
ID/DD	14/15	93
Spraak/taal achterstand	14/14	100
Motorische achterstand	13/14	93
Gedrags/psychiatrische afwijkingen	14/15	93
Slaapstoornis	7/12	58
Agressief gedrag	5/14	36
Korte aandacht boog	5/14	36
Onrust	4/14	29
Autistisch gedrag	3/14	21
Neurologische afwijkingen		
Hypotonie	9/15	60
Epilepsie	3/15	20
Structurele hersenafwijkingen (MRI)	4/12	33
Spier/skelet afwijkingen		
Gewrichtshypermobiliteit	7/13	54
Craniosynostose	2/15	13
Maag-darmkanaal afwijkingen	8/12	67
Voedingsproblemen	3/8	38
Constipatie	3/8	38
Craniofaciale dysmorphieën	15/15	100
Overig		
Terugkerende infecties	7/15	47
Huidafwijkingen	4/15	27
Visusstoornis	6/15	40
Gehoorstoornis	2/15	13

Tabel 1. Samenvatting van de gevonden klinische kenmerken in het cohort of 15 individuen met SETD1A varianten

verschillende afwijkingen aan de vingers (brede/wijde fingers, lange vingers en tapered vingers). Hypermobilititeit werd genoemd in 7/13 individuen.

Patienten: moleculair fenotype

Alle varianten in het SETD1A gen zijn de novo opgetreden, op één na, hiervan was het paternale genotype niet beschikbaar. De 15 gevonden SETD1A varianten bestaan uit 5 nonsense, 6 frameshifts, 1 missense en 2 splicesite varianten, waarvan 1 splicesite variant teruggevonden werd in 2 niet-gerelateerde individuen. Om te bepalen of de splicesite variant (c.4582-2_4582delAG), welke in 2 patiënten werd aangetoond, effect had op het SETD1A transcript, werd een RT-PCR uitgevoerd. Hierbij werd op lymfocyt RNA van deze patiënten een regio tussen exon 14 en 18 geamplificeerd, waarbij naast het wildtype (WT) transcript een extra transcript gevonden werd. Sequencing van dit extra transcript toonde aan dat de variant een insertie van 81 baseparen tussen exon 15 en 16 veroorzaakt, waardoor intron 15 niet gesliced wordt. Deze insertie is in frame, maar het N-SET domain, welke belangrijk is voor de methyltransferase activiteit, wordt onderbroken. Behandeling van de cellen met cyclohexamide voorkomt de afbraak van nonsense mediated RNA. Het RNA uit cellen behandeld met cycloheximide resulteerde in een 50:50 ratio van WT en mutant transcript. Zonder cyclohexamide was het

WT product hoger dan het mutante, hetgeen aangeeft dat het mutante mRNA gedeeltelijk afgebroken wordt in de cel. Deze resultaten suggereren dat deze splice acceptor variant LoF veroorzaakt door het onderbreken van het N-SET domein van SETD1A.

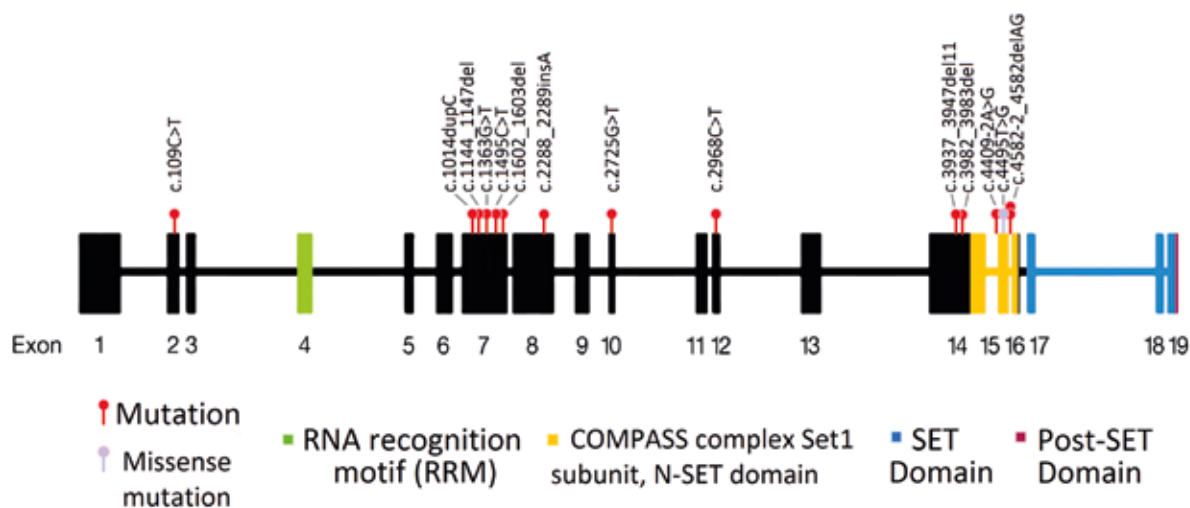
Cellulaire impact van SETD1A varianten

Immunoblot analyses laten zien dat cellen van twee patiënten (met de p.Gly535fs* en c.4582-2_4582delAG varianten) verlaagde SETD1A eiwit niveaus vertonen. De aanwezigheid van de p.Tyr1499Asp variant had geen effect op het SETD1A eiwit niveau (Fig. 2). Wanneer deze cellen werden blootgesteld aan DNA schade in de vorm van een hoge dosis hydroxyurea, vertoonden ze bovendien een licht verhoogde activatie van de DNA schade respons vergeleken met WT cellen, zichtbaar gemaakt door een verhoging van de fosforylatie van CHK1 en RPA (Fig. 2b). Opzienbarend is dat SETD1A varianten ook geassocieerd werden met een groeiende afbraak van DNA na DNA-schade, tot niveaus vergelijkbaar met een totale afwezigheid van SETD1A (10). Dit was niet zichtbaar in controle cellen, maar duidelijk zichtbaar in alle 3 onderzochte patiënten-afgeleide cellijnen (Fig. 2c). Deze data suggereren dat deze varianten, waaronder de p.Tyr1499Asp variant in het catalytische SET domein, allen leiden tot een verlies van SETD1A functie.

Drosophila: geheugen fenotype

Om inzicht te krijgen in de functie van SETD1A in neuronen, werd *Drosophila* Set1, onderzocht, welke een ortholoog van het humane SETD1A en SETD1B is. De Set1 eiwitten zijn bekende regulatoren van cel proliferatie en differentiatie (8, 9, 10, 17, 18). Echter, fenotypen normaal geassocieerd met veranderde cel proliferatie, zoals overgroei en kanker, worden niet vaak gezien in SETD1A or SETD1B patiënt cohorten. Om inzicht te krijgen in de rol van *Drosophila* Set1 bij andere aspecten van de neurobiologie, werden terminaal gedifferentieerde postmitotische neuronen van *Drosophila* MB, het primaire leer en geheugen centrum van het vliegenbrein, onderzocht.

Voor de *Drosophila* experimenten werd het Gal4/UAS systeem gebruikt (19) waarmee drie verschillende Set1 UAS-RNAi transgenen ontwikkeld werden, die verschillende delen van Set1 mRNA als target hadden. Als controle werd een mCherry RNAi stam gebruikt, die dezelfde genetische achtergrond had als de Set1 RNAi stammen. Het effect van de Set1 knockdown lijnen op het geheugen werd getest m.b.v. het zogeheten 'courtship conditioning paradigm', een klassieke geheugen test die is gebaseerd op natuurlijk voorkomend paringsgedrag (20). Mannelijke vliegen maken vrouwtjes het hof door gebruik te maken van een duidelijk herkenbaar gedragspatroon. Bevruchte vrouwtjes zijn niet



Figuur 1. De genomische positie van de 14 verschillende SETD1A varianten

ontvankelijk voor paren en zullen de mannetjes afwijzen. In antwoord hierop vermindert het seksuele gedrag van mannetjes. Aangeleerde afname van paringsgedrag dient als een indicatie voor het leren en het geheugen van de vlieg en wordt gemeten in de tijd. Het resultaat van deze test wordt uitgedrukt in de 'courtship index' (CI), welke wordt aangeduid als de tijd dat een mannetje spendeert aan het hofmaken tijdens een 10 min interval. De leer index (LI) is de relatieve afname van de CI in mannetjes die blootgesteld zijn geweest aan een bevrucht vrouwtje vergeleken met vrouwtjes die nog niet in aanraking zijn geweest met het seksuele gedrag van een mannetje. In fig. 3 zijn de resultaten te zien van de testen met de verschillende transgene *Drosophila* lijnen.

Na 1 uur training was de CI significant afgenomen in the mCherry^{RNAi} controle en de minder potente Set1^{RNAi3}, vergeleken met normale controle vliegen (Fig. 4a, links). Er was echter geen significante daling van de CI na training met de Set1^{RNAi1} and Set1^{RNAi2} vliegen. Dezelfde resultaten werden waargenomen bij het langere termijn geheugen (LTM) (Fig. 4a, rechts). Deze testen suggereren dat door de Set1 knockdown in postmitotische MB neuronen het geheugen van de vliegen defect is. Dit resultaat is consistent met studies die een rol voor verschillende histon modificaties in de epigenetische regulatie van het geheugen laten zien (21).

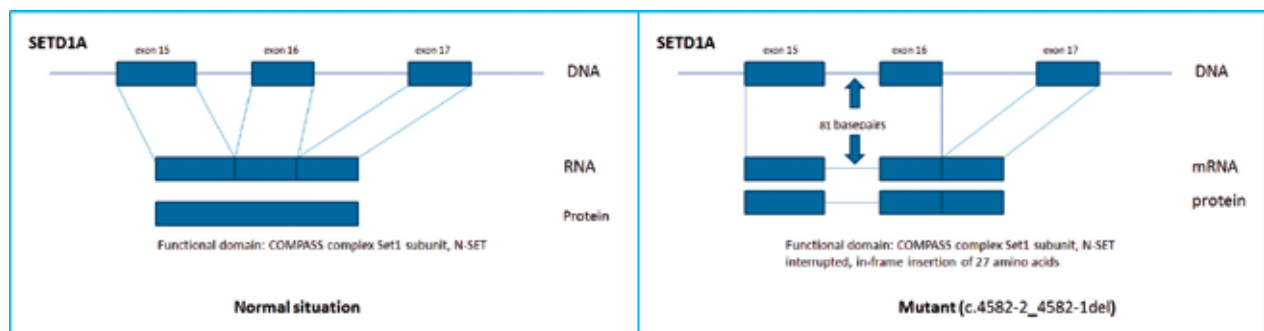
Conclusie

De data in deze studie ondersteunen in sterke mate de conclusie dat heterozygote LoF van het humane SETD1A een ontwikkelingsstoornis veroorzaken, met als overeenkomstige kenmerken globale DD of ID, milde faciale dysmorphieën en psychiatrische problemen. In voorgaande studies werden heterozygote LoF varianten in SETD1A al waargenomen in individuen met schizofrenie (12). Daarom is in deze studie gekeken naar de gedrags- en psychiatrische afwijkingen in het onderzochte cohort. Geen van de patiënten was gediagnostiseerd met schizofrenie, maar dit is ook niet te verwachten gezien de relatief jonge leeftijd van de patiënten. Met uitzondering van zeer zeldzame vormen die zich al op jonge leeftijd uiten (22), manifesteert schizofrenie zich zelden zo vroeg (23). Opvallend is dat twee individuen (leeftijd 16 en 23 jaar) uit het cohort kenmerken vertoonden die geassocieerd zouden kunnen worden met schizofrenie of een bipolaire stoornis, ofschoon ze geen officiële diagnose hadden. Gecombineerd met voorgaande publicaties is dit een indicatie dat patiënten met SETD1A varianten vatbaarder zijn voor ernstige neuropsychiatrische stoornissen op latere leeftijd. Daarom zou deze groep patiënten zorgvuldig gemonitord moeten worden op mogelijke psychiatrische symptomen.

LITERATUUR

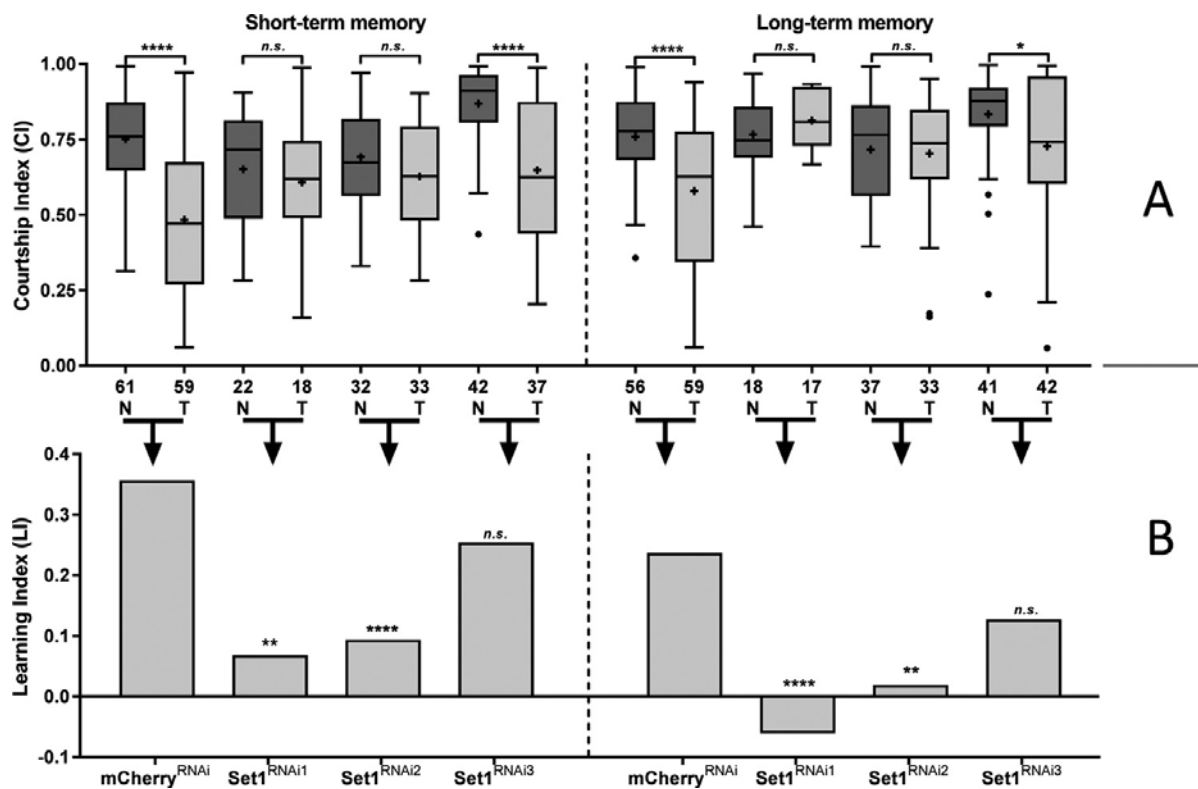
1. Association AP diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

2. Beckwith EJ, Geissmann Q, French AS, Cilestro GF. Regulation of sleep homeostasis by sexual arousal. *eLife*. 2017;6:e27445. pii.
3. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014;515:209–15.
4. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014;515:216–21.
5. Wood A (2004). "Posttranslational Modifications of Histones by Methylation". In Conaway JW, Conaway RC (eds.). *Proteins in eukaryotic transcription*. *Advances in Protein Chemistry*. 67. Amsterdam: Elsevier Academic Press. pp. 201–222.
6. Lee JH, Skalnik DG. Wdr82 is a C-terminal domain-binding protein that recruits the Setd1A Histone H3-Lys4 methyltransferase complex to transcription start sites of transcribed human genes. *Mol Cell Biol*. 2008;28:609–18.
7. Miller T, Krogan NJ, Dover J, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Johnston M, et al. COMPASS: a complex of proteins associated with a trithorax-related SET domain protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12902–7.
8. Li Y, Jiao J. Histone chaperone HIRA regulates neural progenitor cell proliferation and neurogenesis via beta-catenin. *J Cell Biol*. 2017;216:1975–92.
9. Tajima K, Yae T, Javala S, Tam O, Comaills V, Morris R, et al. SETD1A modulates cell cycle progression through a miRNA network that regulates p53 target genes. *Nat Commun*. 2015;6:8257.
10. Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, et al. Histone methylation by SETD1A protects nascent DNA through the nucleosome chaperone activity of FANCD2. *Mol Cell*. 2018;71:25–41.e26.
11. Eising E, Carrion-Castillo A, Vito A, Strand EA, Jakieliski KJ, Scerri TS, et al. A set of regulatory genes co-expressed in embryonic human brain is implicated in disrupted speech development. *Mol Psychiatry*. 2018;24:1065–78.
12. Singh T, Kurki MI, Curtis D, Purcell



Figuur 2. DNA fiber analyse om de invloed van de SETD1A varianten te bepalen

a Totale celextracten (WCE) van de patiënt-afgeleide lymphoblastoïde cellijnen (LCL) werden geanalyseerd mbv immunoblot. Gegevens zijn bepaald aan de hand van de onbehandelde monsters in (b). b Patiënt-afgeleide LCL werden blootgesteld aan 2 mM HU gedurende 24 h, WCE werd geanalyseerd mbv immunoblot. Testen zijn in duplo uitgevoerd. *geeft niet-specifiek product aan c Patiënt-afgeleide LCL werden elk 20 min gepulseerd met CldU en IdU, en 5 uur blootgesteld aan 4 mM HU. DNA werd zichtbaar gemaakt met antilichamen tegen CldU en IdU, en de lengte werd berekend. Stippen geven de gemiddelde ratio IdU:CldU van drie onafhankelijke experimenten. De rode lijn is de algemene ratio.



Figuur 3. Uitschakeling van Set1 veroorzaakt defecten in korte- en lange termijn geheugen
a Sexuele geheugen werd bepaald in controle vliegen en in vliegen met expressie van Set1 RNAi constructen. Drie Set1 RNAi lijnen werden vergeleken met de mCherryRNAi controle, welke dezelfde genetische achtergrond heeft als de Set1 RNAi lijnen. Boxplots laten de verdeling van Courtship Indices (CIs) van ongetrainde (N) en getrainde (T) controle en Set1 RNAi vliegen zien. * en **** tonen een significante verlaging van de CI van getrainde vliegen vergeleken met ongetrainde (Mann-Whitney Test; $p < 0.05$ en $p < 0.0001$, resp.). + is het gemiddelde. N is aangegeven op de x-as. **b** Staafdiagram toont de Learning indices (LI), welke worden afgeleid van de CIs volgende de formule: $LI = (\text{gem CI}_{\text{naïve}} - \text{gem CI}_{\text{trained}}) / \text{gem CI}_{\text{naïve}}$. LI was significant verlaagd bij Set1^{RNAi1} en Set1^{RNAi2}, but not Set1^{RNAi3}. ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$. Genotypen staan aangegeven onder de x-as.

SM, Crooks L, McRae J, et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci.* 2016;19:571–7.
 13. Yu X, Yang L, Li J, Li W, Li D, Wang R, et al. De novo and inherited SETD1A variants in early-onset Epilepsy. *Neurosci Bull.* 2019;35:1045–57.
 14. Sobreira N, Schiettecatte F, Valle D, Hamosh A. GeneMatcher: a matching tool for connecting investigators with an interest in the same gene. *Hum Mutat.* 2015;36:928–30.
 15. Takata A, Xu B, Ionita-Laza I, Roos JL, Gogos JA, Karayiorgou M. Loss-of-function variants in schizophrenia risk and SETD1A as a candidate susceptibility gene. *Neuron.* 2014;82:773–80.

16. Guipponi MS, Santoni FA, Setola V, Gehrig C, Rotharmel M. Exome sequencing in 53 sporadic cases of schizophrenia identifies 18 putative candidate genes. *PLoS ONE.* 2014;9:e112745.
 17. Blobel GA, Kadauke S, Wang E, Lau AW, Zuber J, Chou MM, et al. A reconfigured pattern of MLL occupancy within mitotic chromatin promotes rapid transcriptional reactivation following mitotic exit. *Mol Cell.* 2009;36:970–83.
 18. Petruk S, Sedkov Y, Johnston DM, Hodgson JW, Black KL, Kovermann SK, et al. TrxG and PcG proteins but not methylated histones remain associated with DNA through replication. *Cell.* 2012;150:922–33.
 19. Brand AH, Manoukian AS, Perrimon N. Ectopic expression in *Drosophila*. *Methods*

Cell Biol. 1994;44:635–54.
 20. Siegel RW, Hall JC. Conditioned responses in courtship behavior of normal and mutant *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979;76:3430–4.
 21. Kim S, Kaang BK. Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Exp Mol Med.* 2017;49:e281.
 22. Driver DL, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013;22:539–55.
 23. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:286–93.

Hoe belangrijk zijn bacterie-eters in de darmen?

Bacteriofagen zijn bacterie-etende virussen die naast bacteriën, schimmels en parasieten in onze darmen voorkomen. Promovendus Koen Wortelboer onderzoekt of deze virussen de darmflora – en daarmee de gezondheid – kunnen verbeteren van mensen met het metabool syndroom (cholesterol, bloeddruk en bloedsuikerspiegel zijn verhoogd).

Fagen, zoals bacteriofagen kortweg genoemd worden – infecteren alleen bacteriën. Je zou ze kunnen vergelijken met een geleide raket: ze vallen heel specifiek één type bacterie aan en laten de rest met rust. Dat maakt ze interessant voor de wetenschap, bijvoorbeeld om van ziekmakende bacteriën af te komen. Hiervoor gebruiken we tot nu toe antibiotica, maar die hebben als nadeel dat ze ook onschuldige bacteriën doden die belangrijk zijn voor onze gezondheid. Bovendien kan een bacterie na verloop van tijd resistent worden tegen antibiotica. Fagen kunnen met resistente ziekmakers afrekenen, zonder onschuldige soortgenoten te schaden.

In het Oostblok worden ze volop gebruikt als alternatief voor antibiotica. "Als je bijvoorbeeld een hardnekkige urineweginfectie hebt, kun je in Oost-Europa bij de apotheek een bacteriofagen-combinatie halen om ervan af te komen", vertelt Koen Wortelboer. In Nederland is dat niet mogelijk. Sterker nog: "Onderzoek met bacteriofagen is vanwege de strenge eisen van het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) praktisch niet uitvoerbaar in ons land."

Verstoorde balans

Het onderzoek van Wortelboer ondervindt geen hinder van deze strikte EMA-regels. Hij gebruikt fagen niet als geneesmiddel, maar is op een heel andere manier geïnteresseerd in de virussen: "Welke rol spelen ze in onze darmflora?" Onze darmen bevatten enorme hoeveelheden bacteriën, gisten, schimmels en fagen. Dat alles bij elkaar noemen we het microbiom. Het microbiom is ontzettend belangrijk voor de vertering van voedsel en bescherming tegen ziekteverwekkers. Er zijn aanwijzingen dat een verstoorde balans in onze darmflora een rol speelt bij bepaalde aandoeningen, zoals darmziekten en overgewicht. Herstel van die balans zou kunnen helpen bij het bestrijden van die aandoeningen.

Daarom wordt veel onderzoek gedaan naar de samenstelling van het microbiom. Wortelboer: "Wetenschappers keken tot nu toe vooral naar de bacteriën, die het overgrote deel uitmaken van onze darmflora. Voor de fagen is weinig aandacht geweest, terwijl ze de samenstelling van de darmflora kunnen beïnvloeden. Ze spelen ook een belangrijke rol bij de bescherming tegen ziekteverwekkers."

Poeprtransplantatie

Dat die fagen wel eens heel belangrijk kunnen zijn in onze darmen, bleek enkele jaren geleden. Er liepen toen studies naar poeprtransplantaties voor patiënten met een terugkerende *Clostridium difficile* infectie, wat gepaard gaat met diarree en darmontstekingen. Antibiotica zijn maar in 30

procent van de gevallen effectief tegen de *C. difficile* bacterie. Als je deze patiënten via een slangetje in de neus ontlasting geeft van gezonde mensen – een zogenaamde poeprtransplantatie – help je 90 procent van de klachten af, zo bleek uit onderzoek.

"De darmflora van de gezonde donor drukt de slechte bacteriën weg en herstelt de balans", vertelt Wortelboer. "Maar welk deel van het microbiom zorgt voor dat gunstige effect?" Het onderzoek werd herhaald, ditmaal met donorpoep waar alle bacteriën uit gefilterd waren. Wat overblijft, bestaat voor een groot deel uit fagen. Vijf mensen met een *C. difficile* infectie kregen dit fagenmengsel – ze genazen allemaal. "De bacteriën waren in dit geval dus niet nodig", zegt de promovendus. "Maar hoe zit het met de fagen?"

Stofwisseling

Wortelboer onderzoekt de rol van fagen bij mensen met het metabool syndroom. Dit is een verzamelnaam voor klachten die met de stofwisseling te maken hebben. Het gaat om een combinatie van een verhoogd cholesterolgehalte, verhoogde bloeddruk, overgewicht en een verhoogde bloedsuikerspiegel. Deze mensen hebben een groter risico op diabetes en hart- en vaatziekten.

Uit eerdere studies bleek dat een poeprtransplantatie het microbiom van personen met het metabool syndroom gunstig beïnvloedt. "De diversiteit ervan neemt toe, en dat is hét kenmerk van een gezonde darmflora. Ook zag je insulineresistentie – een kenmerk van diabetes – afnemen. Er is dus een relatie tussen het microbiom in de darmen en de stofwisseling."

Fagencocktail

De promovendus zoekt uit of de bacteriofagen uit de ontlasting van een gezonde donor hetzelfde effect hebben. "Zo probeer ik te achterhalen welk bestanddeel van de ontlasting verantwoordelijk is voor het succes van de transplantatie. Zijn het de bacteriën of zijn het de fagen? Of een ander bestanddeel? Ook wil ik onderzoeken wat voor effect de fagen hebben op de darmflora."

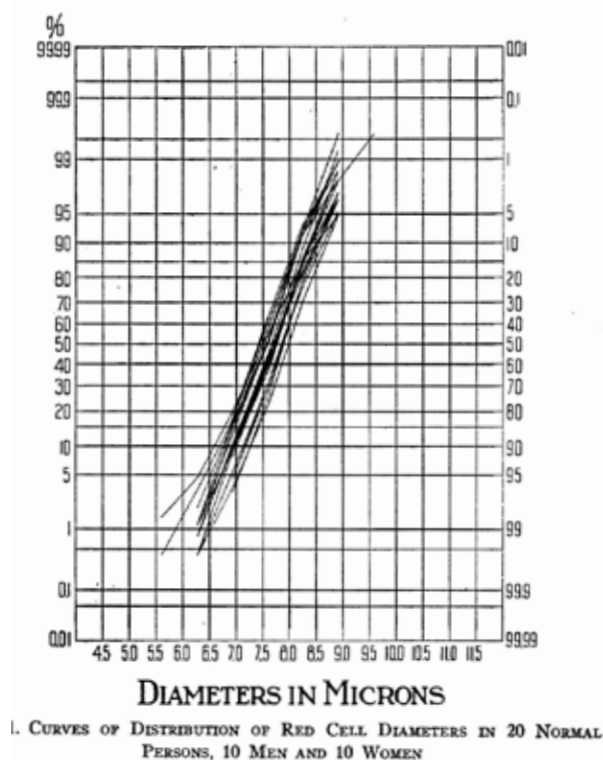
"Als we weten wat het actieve bestanddeel is, kunnen we aan een gerichte therapie gaan denken. Een poeprtransplantatie brengt namelijk risico's met zich mee doordat ook ziekmakende bacteriën en virussen overgedragen kunnen worden. Het zou mooi zijn als je een probioticum (voedingsmiddel met micro-organismen) kunt toedienen of een op maat gemaakte fagencocktail."

Bron: AmsterdamUMC

Cellen tellen, van microscoop tot straatje

Anneke Barends-Kraak, Laboratorium Klinische Chemie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam en lid redactiecommissie, Jos Wielders, klinisch chemicus en voorzitter Historische Cie NVKC

Oorspronkelijk werden cel-aantallen geschat onder de microscoop, rond 1920 ontstond de mogelijkheid om zogenaamde Price-Jones curves voor de verdeling van de erythrocytendiameter te meten met een erythrocytometer. Dit was van belang bij de diagnose van pernicioze anemie, gepaard gaande met macrocytose. Pernicioze anemie betekent dodelijke anemie en die ontstaat bij chronisch vitamine B12 gebrek door onvoldoende intrinsic factor productie.



Figuur 1. Price Jones curves (Bell 1926)

Daarnaast bestond apparatuur voor het meten van de gemiddelde erythrocytendiameter, dergelijke instrumenten zijn tot in de jaren 60 in Nederlandse laboratoria gebruikt. Voorbeelden bevinden zich in de historische collectie van de NVKC <https://nvkc.nl/algemeen/historische-collectie>



Figuur 2. Apparaat voor bepalen van de gemiddelde erythrocyten diameter (circa 1960)

Het tellen van cellen gebeurde in telkamers zoals beschreven in deze serie. Maxwell Wintrobe ontwikkelde in 1932 het concept van de hematocrietmeting door centrifugatie van capillairen en hij berekende ook de zogenaamde Wintrobe indices die we nu kennen als MCV, MCH en MCHC. Wintrobe was ook hoofd redacteur van Clinical Hematology, dat vele decennia de hematologie 'bijbel' vormde.

De ontwikkeling van cellen tellen en meten maakte een grote sprong met de uitvinding van de automatische deeltjes teller in 1947, door Wallace Coulter. Een met een buffer verdund bloedmonster wordt door een zeer kleine opening (apertuur) gezogen waarover een elektrische spanning staat. Elke keer wanneer een deeltje door de opening gaat verandert puls-gewijze de weerstand, de hoogte van de puls is een maat voor het deeltjes volume.



Deze Coulter Counter telde dan 6000 cellen per seconde waardoor de analysetijd per monster van 30 minuten tot 15 seconden en de fout-marge met een factor 10 gereduceerd konden worden. De eerste Coulter Counter (model A, zie figuur 3) telde alleen erythrocyten en mat hun volume. Latere cellcounters, (zoals in 1965

de SMA 4A-7A van Technicon die 30 monsters per uur bepaalde) telden de erythrocyten en, na lyseren van de ery's, de leukocyten. Het Hb werd in een apart kanaal gemeten. Uit ery aantal en volume konden Ht en MVC, MCH, MCHC berekend worden. Technicon ontwikkelde in 1970 de Hemalog 8 die ook trombocyten telde. Later werd ook de parameters RDW, MPV en PDW toegevoegd aan het volledige bloedbeeld. Multiparameter cell analysers werden in de jaren '80 op de markt gebracht. Deze combineren volledig bloedbeeld met een automatische differentiatie, veelgebruikt werd de Technicon H6000 en vanaf circa 1987 de H*1 welke bij oudere analisten nog wel bekend is. Als abnormale erythrocyten en leukocyten in een monster werden gesignaleerd met een 'flag' dan moesten deze 'diffen' door de analist verder (microscopisch) bekeken worden.

De laatste parameters die het huidige gebruikte bloedbeeld volledig maakte, de reticulocyten en NRBC's, werden in 1989 toegevoegd in de TOA analyser.

De huidige cel tellers staan in een 'straat' van verschillende achter elkaar geplaatste automaten inclusief een BSE, HbA1c, bloeditstrijk en

-kleuringsmodule en differentiatie module ("image analyser") met separaat een gekoelde opslag module.

De vraag naar snelle, complete bloedcel analysers lijkt te zijn vervuld, maar nieuwe eisen zijn voor een nog vollediger bloedbeeld met meer cellen differentiatie (CD4/CD8) en een draagbare cel analyser. Zo kan de arts in zijn spreekkamer een analyse uitvoeren, maar ook in rampgebieden of onderontwikkelde landen of zelfs thuis door de patiënt zelf. In de toekomst zouden ook point-of-care of zelfs in-vivo cel analysers gebruikt kunnen worden.

LITERATUUR

History of Haematology, Shaun McCann
<https://digital.sciencehistory.org/works/f1881m41k>

Ik ben op zoek naar oude foto's van apparatuur op laboratoria in de jaren '90 en (ver) daarvoor. Voor eventuele publicatie in Analyse, dus graag met beschrijving erbij. Hoe ouder hoe beter!
 Anneke Barends
 (Anneke.barends@upcmail.nl)



Figuur 4. Sysmex XN-9100 system (www.sysmex.nl)

Hersenen beschadigd door op hol geslagen afweersysteem bij ernstige covid-19-infectie

Het ontregelde afweersysteem van ernstig zieke covid-19-patiënten veroorzaakt schade aan alle organen, én meest opvallend, ook in de hersenen. Dit ontdekten onderzoekers van Amsterdam UMC. De studie is in *The Lancet Microbe* gepubliceerd.

De onderzoekers zagen dat het ontregelde immuunsysteem de grootste schade veroorzaakt en niet zozeer het covid-19-virus. Onderzoeker Marianna Bugiani: "Opmerkelijk was dat nauwelijks nog virus in de hersenen aanwezig was bij patiënten die tot zes weken ziek waren vanwege covid-19. We zien dat vooral afweercellen van het aangeboren niet-specifieke afweersysteem ernstig ontregeld raken. Die afweercellen, die normaal gesproken na enkele dagen hun werk gedaan hebben, blijven sterk actief bij patiënten en veroorzaken schade aan de hersenen." Patholoog Paul van der Valk voegt toe: "De activiteit in de hersenen is misschien de oorzaak van het verlies van reukvermogen en het lang aanhoudende concentratieverlies dat veel mensen melden. Maar dat weten we nog niet."

Stolsels door bloedplaatjes

Het onderzoek laat ook zien dat de afweercellen een soort

spinnenwebben vormen waar normaal gesproken virussen en bacteriën in worden gevangen. Bij de patiënten die overlijden is te zien dat in deze spinnenwebben ook bloedplaatjes worden gevangen. Daardoor ontstaan kleine en grotere stolsels overal in het lichaam. "Mogelijk verklaart dit voor een deel waarom covid-patiënten zo vaak stolingsproblemen hebben", zegt Van der Valk. "Dat het afweersysteem zo sterk reageert, laat zien dat het zinvol is om middelen te geven die de immuunreactie onderdrukken", concludeert Bugiani.

In een filmpje op de website van AmsterdamUMC vertelt Marianna Bugiani meer over het onderzoek, dat mede is gefinancierd door het Corona Research Fonds Amsterdam UMC.

Bron: AmsterdamUMC

Glutenscreen: Vroegtijdig opsporen van coeliakie

JGZ Kennemerland verricht in samenwerking met het Leids Universitair Medisch Centrum een onderzoek naar coeliakie bij jonge kinderen. Het onderzoek Glutenscreen is bedoeld om coeliakie vroegtijdig op te sporen bij kinderen tussen de twaalf maanden en vier jaar. Dit gebeurt op de consultatiebureaus in regio Zuid-Kennemerland. Door middel van enkele vragen aan ouders naar lichamelijke klachten aan ouders, wordt bepaald of extra onderzoek nodig is. Op deze manier spoort JGZ Kennemerland kinderen met coeliakie op jongere leeftijd op, zodat de gevolgen van deze ziekte, bijvoorbeeld een groeiachterstand, voorkomen kunnen worden.

Secundaire preventie

Coeliakie komt veel voor. In Nederland bij ongeveer één op de honderd kinderen die het consultatiebureau bezoeken. Doordat de ziekte onduidelijke klachten kan geven wordt deze lang niet altijd herkend. Uit onderzoek blijkt dat coeliakie bij slechts één op de acht kinderen wordt vastgesteld. Vroegtijdig opsporen, secundaire preventie, is mogelijk en wordt in dit onderzoek gedaan. In Nederland is niet eerder onderzocht of vroege opsporing mogelijk en betaalbaar is.

Werkwijze

Prof. Dr. M. Luisa Mearin, kinderarts Maag-Darm en Leverziekten van het LUMC, legt in een video precies uit hoe het onderzoek in zijn werk gaat. "Glutenscreen gaat niet alleen over het opsporen van Coeliakie. Het gaat ook over wat de ouders en medewerkers van het consultatiebureau van

Glutenscreen vinden. En of dit kosteneffectief is voor eventuele implementatie in de preventieve gezondheidszorg van jonge kinderen in Nederland."

Voortgang

Het project loopt boven verwachting goed. Zorgverleners en ouders zijn erg enthousiast. Uit de voorlopige resultaten is gebleken dat bij meer dan 2% van de kinderen die getest zijn op de consultatiebureaus, coeliakie is aangetoond. Dit is twee keer zo veel als verwacht en tenminste zeven keer zo veel in vergelijking met kinderen gediagnosticeerd via de huisarts en kinderarts. In verband met het Coronavirus was de inclusie van proefpersonen tijdelijk gestopt. Vanaf half augustus 2020 is de inclusie op de consultatiebureaus in regio Zuid-Kennemerland, weer van start gegaan.

Bron: AmsterdamUMC

Casus klinische chemie-hematologie

A.C.M Lauppe v. Meurs

Bij de kinderarts meldt zich een moeder met haar peuter van 2 jaar. De familie komt oorspronkelijk uit Ghana. Het kind kreeg als baby flessenvoeding, maar eet nu met de familie mee. De kinderarts onderzoekt het kind en constateert een tamelijk ernstige vorm van genua vara. Hij vraagt röntgenonderzoek aan van de beentjes van het kind en daarnaast laboratoriumonderzoek. De röntgenfoto's laten duidelijke botafwijkingen zien in de kniegewrichten.

Laboratoriumonderzoek geeft de volgende waarden:

	Uitslag:
Calcium totaal	1,90 mmol/l
Ca ²⁺	1,10 mmol/l
albumine	39 g/l
Fosfaat	0,75 mmol/l
Vit D, 25-OH	15 nmol/l
AF	750 U/l
parathormoon	10,5 pmol/l

Vraag 1:

Welke bepalingen geven een uitslag die buiten de referentiewaarden valt?

Vraag 2:

Wat is genua vara?

Vraag 3:

Hoe komt ons lichaam aan Vit D?

Vraag 4:

Wat is de voornaamste bouwsteen voor Vit D (zie ook figuur 2)?

Vraag 5:

Welke rol spelen de lever en nieren in de

productie van werkzaam Vitamine D (vitamine D3)?

Vraag 6:

Verklaar de verhoogde waarde van alkalische fosfatase in deze casus.

Vraag 7:

Welke behandeloptie lijkt het snelst te leiden tot herstel van dit ziektebeeld?

Vraag 8:

Waar wordt het parathormoon (PTH) gemaakt?

Vraag 9:

Wat doet het PTH normaal gesproken met laboratoriumwaarden van calcium en anorganisch fosfaat in bloed?

Vraag 10:

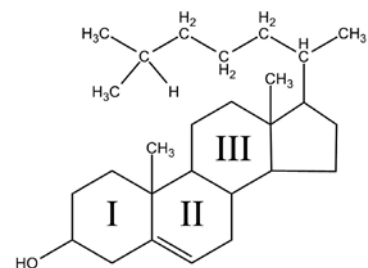
Welke relatie bestaat er tussen calcium en albumine?

Het peutertje krijgt medicijnen en met de moeder wordt besproken dat zonlicht belangrijk is. Na behandeling herstelde het kind zich heel langzaam.

De antwoorden bij deze casus vindt u op pagina 114.



Figuur 1: peuter met genua vara



Figuur 2: bouwsteen van vitamine D

FEEL CONFIDENT IN YOUR RESULTS

bio-rad.bz/more

Check your instrument's capability to detect pre-analytical HIL interferences with Liquicheck Serum Indices

Gain greater confidence in reporting patient test results by monitoring for HIL interferences.

Monitoring your samples' integrity before analyzing them is an important step in achieving reliable results. Liquichek Serum Indices is a quality indicator intended for use as part of laboratory interference testing to monitor an instrument's ability to detect haemolysed, icteric and/or lipemic samples.

How will Liquicheck Serum Indices help you to be confident? Visit bio-rad.bz/more

BIO-RAD

Antwoorden casus

Vraag 1: welke bepalingen geven een uitslag die buiten de referentiewaarden valt?

Calcium totaal, Ca^{2+} , Fosfaat en Vit D, 25-OH verlaagd
AF en parathormoon (PTH) verhoogd

Vraag 2: Wat is genua vara?

O-benen

Vraag 3: Hoe komt ons lichaam aan Vit D?

Uit voedsel en onder invloed van zonlicht, waardoor in de huid provitamine D wordt gemaakt.

Vraag 4: Wat is de voornaamste bouwsteen voor Vit D?

Cholesterol

Vraag 5: Welke rol spelen de lever en nieren in de productie van werkzaam Vitamine D (vitamine D3)?

Zowel in de lever als de nieren wordt d.m.v. pro-vitamine D omgezet in actief vitamine D3

Vraag 6: Verklaar de verhoogde waarde van alkalische fosfatase in deze casus.

Dit is een poging tot herstel van botvorming door het lichaam.

Vraag 7: Welke behandeloptie lijkt het snelst te leiden tot herstel van dit ziektebeeld?

Suppletie van vitamine-D en calcium.

Vraag 8: Waar wordt het parathormoon (PTH) gemaakt?

In de bij schildklieren.

Vraag 9: Wat doet het PTH normaal gesproken met laboratoriumwaarden van calcium en anorganisch fosfaat in bloed?

PTH verhoogt het Calcium en verlaagt het fosfaat in bloed.

Vraag 10: Welke relatie bestaat er tussen calcium en albumine?

Ca^{2+} + albumine $\leftrightarrow$ aan albumine gebonden calcium + Ca^{2+}
Dit is een evenwichtsreactie.

De 'r' zit weer in de maand

De 'r' zit weer in de maand. Dat betekent normaliter dat de verkoudheid- en griepvirussen hun intrede weer doen. In dit bijzondere jaar maakt de zorg zich klaar voor een nieuwe corona golf. Ook de laboratoria maken zich klaar en dit terwijl er al zoveel gedaan wordt! Hoe gaat het allemaal lopen? het blijft spannend.

Zelf ben ik werkzaam op een microbiologisch laboratorium. Sinds maart, toen corona haar intrede deed, wordt er eigenlijk continu opgeschaald. Er worden nieuwe collega's aangetrokken, voorraden aangelegd, werktijden worden aangepast, het machinepark wordt uitgebreid en ruimten worden omgebouwd tot laboratoriumruimte. Dit alles om de komende corona piek zo goed mogelijk aan te kunnen en zo ons steentje bij te kunnen dragen.

De werkdruk, die de steeds toenemende stroom van materialen met zich meebrengt, wordt ervaren door de analist, de administratief medewerker, de bloedafname medewerker, de logistiek medewerker en alle andere medewerkers die er (zijdelings) bij betrokken zijn. De laboratoriumafdelingen die niet direct betrokken zijn bij het uitvoeren van de coronatesten schikken in, staan ruimten af en helpen hun collega's waar mogelijk. Maar ondanks dat we goed voor elkaar proberen te zorgen en elkaar zoveel mogelijk helpen, is het veel en duurt het lang.

In de media worden de analisten, pre-analyse medewerkers en andere laboratorium medewerkers niet of nauwelijks genoemd. Ik vind dat bijzonder en zeker niet terecht want er wordt zó hard gewerkt en de inzet en flexibiliteit is zó hoog. Hier zou zeker meer aandacht aan geschonken moeten worden.

Zoals ik al schreef staat nu het najaar voor de deur en maken de laboratoria zich op om aan de grote vraag te kunnen voldoen. Waarschijnlijk hebben de meeste laboratoria nog nooit zoveel testen uitgevoerd en het gebeurt 'gewoon'. Waarschijnlijk gaan de pre-analyse medewerkers (bijv. bloedafname) ook weer een ongekend zwaar najaar tegenmoeten.

Tot nu toe is er al zoveel werk gedaan. We kunnen niet anders dan ontzettend trots zijn!

Dus: wees trots op jezelf, wees trots op je collega's en zorg bovenal goed voor jezelf en voor elkaar!

Van mij en van mijn collega bestuursleden, krijgt iedereen in ieder geval een dikke pluim!

Marleen van Straten

Wilhelminapark 52, 3581 NM Utrecht. Telefoon: 030-2523792.
Telefonisch bereikbaar: maandag tot en met donderdag van 9:00 tot 14:00. E-mail: nvml@nvml.nl. Website: www.nvml.nl

Bereikbaarheid bureaumedewerkers

- Ria Blom (organisatie nascholing): maandag, dinsdag en donderdag.
- Marja Pospiech (beroepsinhoudelijke belangenbehartiging en algemene zaken): maandag tot en met donderdag.
- Alice Gosselt-Imming (organisatie nascholing): maandag, dinsdag en donderdag.
- Jenny Schoemaker (voorlichting en sociale belangenbehartiging): dinsdag t/m donderdag.

Lidmaatschap

Voor informatie en ledenadministratie kunt u contact opnemen met het bureau van de NVML.

Contributie

Lees het aanmeldingsformulier op de website: www.nvml.nl.

Opzegging

Schriftelijk vóór 1 november van het lopende jaar per post of e-mail. Actuele informatie vindt u op de website: www.nvml.nl/lid-woorden.

Bestuur

Voorzitter

Mw. E.M. Wester, opleidingsadviseur, afdeling Personeel & Organisatie Atalmédical Amsterdam

Penningmeester

dhr. H.P.C. Schippers, afdeling Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, LUMC Leiden.

Secretaris/vicevoorzitter

Mw. M. van Straten, afdeling bacteriologie, Streeklab voor de Volksgezondheid, Haarlem (kandidaats).

Leden

dhr. B. klein Brink, Manager Histopathologie, Gelre Ziekenhuizen, locatie Apeldoorn
dhr. M. Wouters, afdelingshoofd pré-analyse Result Laboratorium Dordrecht

Adviseurs

Prof. dr. R. de Jonge, Amsterdam, klinisch chemicus.
Eric C.J. Claas, Associate Professor, Molecular Medical Microbiologist, Leiden

NVML-Commissies en werkgroepen

Commissie Internationale Contacten

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Kwaliteit / Landelijk kwaliteitennetwerk (LKN)

Contactpersoon: Tjeerd Stevens

Commissie Nascholing

Contactpersoon: Alice Gosselt-Imming en Ria Blom, bureau NVML.

Commissie/Platform Onderwijs

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML.

Commissie Preanalyse

Contactpersoon: Marco Wouters

Commissie Sociale Belangen

Contactpersonen: Marja Pospiech en Jenny Schoemaker, bureau NVML.

Landelijk fertiliteitsnetwerk (LFN)

Contactpersoon: Wendy Hogervorst

POCT netwerkgroep

Contactpersoon: Gerdie Weijers

Redactiecommissie

Contactpersoon: Simone Priester-Vink

Werkgroep e-learning

Contactpersoon: Nelly IJzerman

Werkgroep Hoofdanalisten Klinische Chemie (WHAKC)

Contactpersoon: Eline Liesting

Werkgroep Hoofdanalisten Medische Microbiologie (WHAMM)

Contactpersoon: Marianne Egbers

Werkgroep Hoofdanalisten Pathologie (WHAPA)

Contactpersoon: Paul Rombout

Werkgroep Registratie

Contactpersoon: Marja Pospiech, bureau NVML

Redactieleden gezocht

Voor onze redactie zijn we op zoek naar enthousiaste vrijwilligers die graag meedenken over de onderwerpen en auteurs voor artikelen en rubrieken en die feedback op artikelen willen geven voordat ze gedrukt worden. Zelf schrijven mag, maar is zeker niet verplicht. We zijn voornamelijk op zoek naar mensen met een achtergrond in medische microbiologie, pathologie (cytologie of moleculair) of fertiliteit. We vergaderen met de nieuwe samengestelde redactie in het begin ongeveer 6 keer per jaar, deels digitaal en deels fysiek. Dit zal op termijn minder frequent worden.

Heb je interesse of vragen, stuur dan een email naar nvml.redactie@nvml.nl.



Tevreden deelnemers bij eerste Hybride Symposium van de NVML

Het hybride Symposium Fertiliteit op 24 september in congrescentrum 'de Eenhoorn' was een groot succes dankzij sprekers, dagvoorzitter, sponsors en natuurlijk alle deelnemers.



Wendy Hogervorst Dagvoorzitter en voorzitter Landelijk FertiliteitsNetwerk LFN van de NVML



Magister Constanze Mager



Diego Diaz de Pool



Drs. Masliukaite



Tarieven lidmaatschap 2021

De tarieven voor het lidmaatschap van de NVML voor 2021 zijn vastgesteld:

- Gediplomeerden € 82,00
- Leden met reductie € 42,00

Dit bedrag wordt rond half december (datum in volgende nummer van Analyse) geïncasseerd met gebruik van de SEPA-incasso. Voor deze incasso is het volgende van belang:

- Het rekeningnummer van de NVML voor het lidmaatschap is: NL79RABO0127415602 (BIC: RABONL2U)
- Incassant ID: NL38ZZZ404772920000
- Kenmerk machtiging: uw lidmaatschapsnummer (dit staat op het adreslabel van Analyse)

Digitaal vergaderen voor commissies en werkgroepen

De NVML heeft een ZOOM account voor digitaal vergaderen afgesloten. ZOOM heeft in een slecht daglicht gestaan maar dat is al in februari/maart verholpen. Het bestuur en enkele commissies hebben hier al mee gewerkt. De ervaring is prettig, beter beeld dan Skype levert. Voor de bestuursvergaderingen in 2021 is de frequentie van 1 op 1

afgesproken, afwisselend ZOOM en fysiek aanwezig. Het digitaal vergaderen zal blijven omdat dit veel reistijd scheelt. Hiermee is de drempel om deel uit te maken van een commissie voor aankomend vrijwilligers lager. In Analyse staan advertenties van commissies en werkgroepen die aanvulling zoeken.

Teken nu petitie zorgbonus voor Laboratoriummedewerkers!

De NVML is een petitie gestart voor bioMedisch laboratoriummedewerkers (analisten, bloedafname- en preanalyse medewerkers), die aangeboden zal worden aan de minister van VWS.

Kort geleden zijn de lijsten bekend geworden van de zorgmedewerkers die wel en geen recht hebben op een zorgbonus.

Onze beroepsgroep staat op de lijst die geen recht heeft op die bonus!

Dat terwijl velen van jullie extra gewerkt hebben, met infectieus patiëntmateriaal, met onvoldoende persoonlijke beschermingsmiddelen.

Daarom hebben de besturen van NVML en VAP besloten om een petitie te starten, die aangeboden zal worden aan de minister van VWS.

Teken nu die petitie, en vraag zo veel mogelijk collega's

om dat ook te doen! Ook familie en vrienden mogen deze petitie ondertekenen: hoe meer mensen de petitie ondertekenen, hoe sterker we staan!

Houd ook in je eigen organisatie een vinger aan de pols: vanaf 1 oktober worden de lijsten met degenen die in aanmerking komen voor de bonus verstuurd naar het ministerie.

Vraag hoe jouw werkgever omgaat met deze lijsten: steeds meer werkgevers geven aan dat ze de bonus zullen aanvragen voor ALLE zorgmedewerkers (onder andere: Jeroen Bosch ziekenhuis; Gelre ziekenhuizen... wie volgt?)

Ook de vakbonden gaan voor een bonus voor alle zorgmedewerkers.

Ga naar de petitie via website www.nvml.nl/nieuws

Een belangrijk onderdeel van de pre-analyse is het verzamelen van materialen en de bloedafname. Dit gebeurt op alle bloedafnamelocaties maar ook bij patiënten thuis. Veel medewerkers gaan dagelijks op pad, bemannen een locatie en maken in het contact de meest uiteenlopende zaken mee. Vanuit de werkgroep pre-analyse leek het ons leuk om in 2020 hier in drie stukjes aandacht aan te geven.

De stukjes komen het boekje "de Prikpost", de schrijfster is Marijn van Teylingen, uitgeverij Boekscout.nl, Soest, ISBN 978-94-022-3376-6

Veel plezier met deel 3: Foerage!
Namens de werkgroep NVML pre-analyse,
Marco Wouters

Foerage

Ze zitten rond de formicatafel aan de koffie met een koekje. Mevrouw X zit kwijlend voorover in haar rolstoel die besmeurd is met vetvlekken en stukjes beboterd brood. Mevrouw Z rijdt zenuwachtig met haar rolstoel heen en weer en maakt blaffende geluiden. De man aan tafel schuift zijn koffiekopje van voor naar achter, van voor naar achter van voor naar...

Op de achtergrond hoor ik die vreselijke cd weer die eigenlijk altijd opstaat wanneer ik op de afdeling kom. Een cd die wat mij betreft allang de prullenbak in had gemogen. Liedjes van vroeger in een uitvoering die niet lulliger kan klinken dan deze. De vrouw die ik moet prikken zit er nog redelijk bij, alleen, ze wil niet geprikt worden: "Niks hoor, ga je weg! Waar is dat toch allemaal voor nodig?" Snuivend klemt ze haar armen strak over elkaar zodat ik haar hand niet eens meer kan pakken, haar koppige gezicht op onweer. Ik ken het spel, het spel dat ik al jaren met haar speel en dus stap ik op met de woorden: "Prima hoor, geniet van je bakkie koffie, het komt nog wel een keer."

Na een rondje over de afdeling kom ik opnieuw binnen. "Goedemorgen allemaal", probeer ik enthousiast om vervolgens voor een tweede maal een stoel bij te schuiven. De vrouw kijkt me nu stralend aan... "Daar is mijn vriendin", roept ze nu vrolijk uit. "Ha lieverd", zeg ik tegen haar terwijl ik haar hand pak en die naar me toe trek. "Ik kom u even prikken, is dat goed?" "Ja hoor, je gaat je gang maar", zegt ze nu vol overgave. "Ze zijn allemaal gek hier", zegt ze ineens terwijl ik het laatste buisje aanleg. "Hoe bedoelt u dat?" "Nou, dat is toch niet zo moeilijk, kijk dan om je heen, die daar zit te kwijlen, die zit met zijn koffiekopje te spelen, en die zit de hele dag te blaffen als een hond, dat kun je toch niet echt normaal noemen, maar goed, mijn tijd zal het wel duren dus ik maak er maar het beste van."

"U hebt gelijk ook", fluister ik op samenzweerderige toon, mijn lach onderdrukkend en pak mijn spulletjes weer in. Als ik op wil stappen grijpt ze mijn hand en trekt me naar zich toe. "Kom je snel weer langs lief kind, ik vind het altijd zo gezellig."

Als ik haar loslaat en haar belofte terug te komen vallen er drie koekjes en een theelepeltje uit haar veel te ruime beha. Ze kijkt me aan alsof het de meest vanzelfsprekende zaak is en zegt: "Ja, hoor eens, je moet goed voor jezelf

zorgen hier hoor, want ze stelen alles onder je poten vandaan." Ik probeer mijn gezicht in een serieuze plooi te houden totdat de deur achter me weer in het slot valt.



De winnende selectie voor standaard koeling op het laboratorium

Bestel online op labselect.nl
Direct uit voorraad leverbaar!

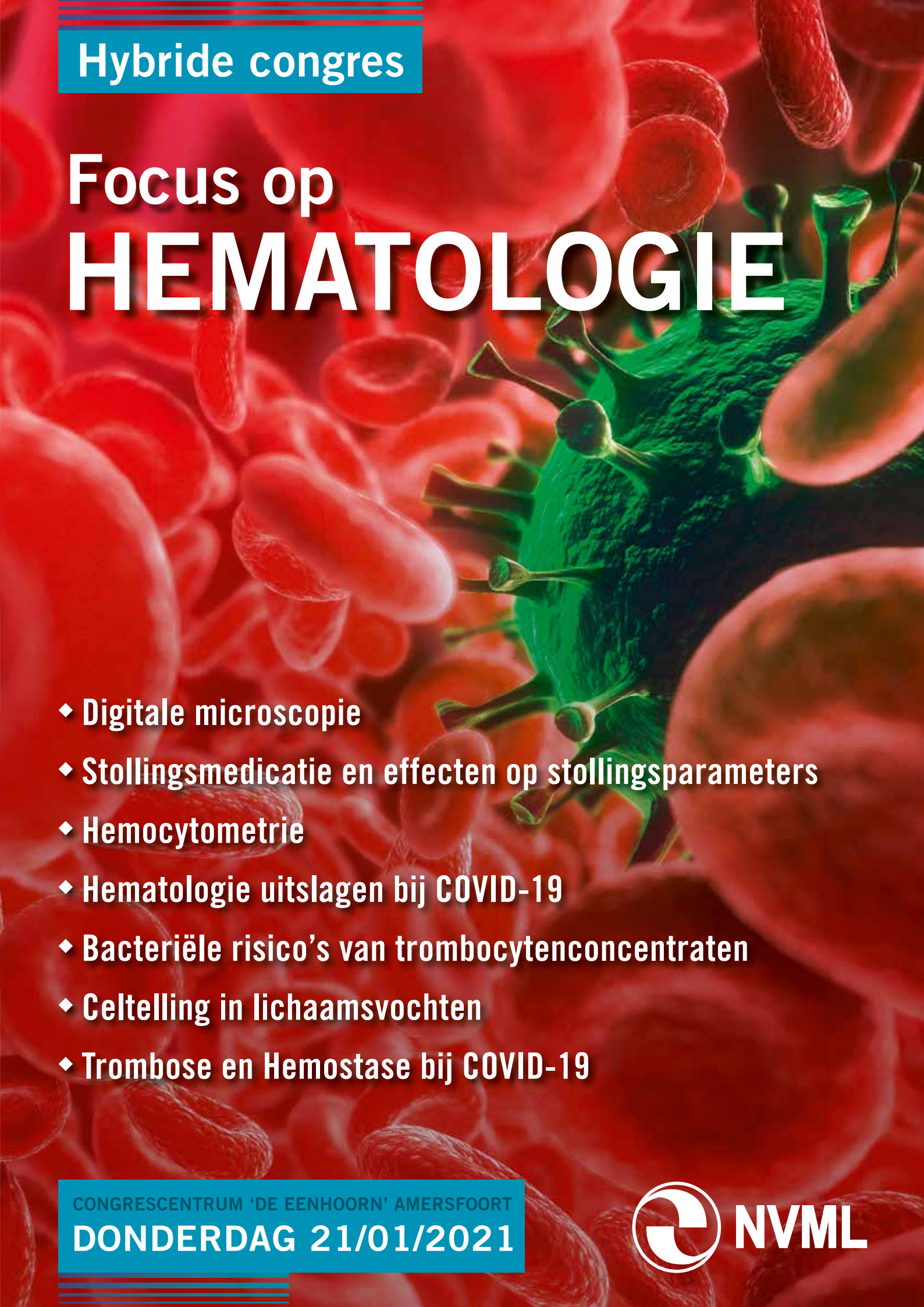


Exclusief bij Poly Temp Scientific

- Uitstekende temperatuurstabiliteit
- Digitale controller
- Kasthoogte onder 2 meter
- LED verlichting
- Standaard back-up batterij
- Verwisselbaar Monoblock Koelsysteem

**Basic 700 -20°C vriezer****Basic 700 +4°C koelkast**

Labselect is een merk van Poly Temp Scientific. Zorgvuldig samengesteld en geselecteerd op basis van ervaring van labmanagers, technici en analisten.



Hybride congres

Focus op **HEMATOLOGIE**

- ♦ Digitale microscopie
- ♦ Stollingsmedicatie en effecten op stollingsparameters
- ♦ Hemocytometrie
- ♦ Hematologie uitslagen bij COVID-19
- ♦ Bacteriële risico's van trombocytenconcentraten
- ♦ Celtelling in lichaamsvocht
- ♦ Trombose en Hemostase bij COVID-19

CONGRESCENTRUM 'DE EENHOORN' AMERSFOORT
DONDERDAG 21/01/2021



NVML

Wist je dat... er ziektes zijn die naar sprookjes zijn vernoemd? (Deel 1)

Wie een nieuwe ziekte ontdekt mag hier een naam voor verzinnen, vroeger was dit veelal de achternaam van de betreffende arts of wetenschapper, soms de naam van de eerste patiënt. Tegenwoordig zijn daar meer richtlijnen aan verbonden en moet de naam aan allerlei regels voldoen om te zorgen dat er geen onverwachte "bijwerkingen" ontstonden door de naam. Bijvoorbeeld bij de varkensgriep, die helemaal niet door varkens werd overgedragen of de veterarenziekte die echt niet werd veroorzaakt doordat iemand te dicht in de buurt van een veteraan was gekomen.

Naast de achternamen en symptoombeschrijvingen, of tegenwoordig de letters en nummers, om ziektes een naam te geven, zijn er ook ziektes die vernoemd zijn naar sprookjes.

De meest bekende is waarschijnlijk het **Doornroosje syndroom** (sleeping beauty syndrome), ook wel het Kleine-Levin syndroom genoemd. Deze zeldzame ziekte veroorzaakt steeds terugkerende aanvallen van hypersomnia (slaapzucht) en gedragsveranderingen. Het bizarre is dat de patiënten tijdens de periode van een aanval wel 21 uur per dag slapen. Dit kan tot wel twee maanden aanhouden. Zodra een periode voorbij is voelen de patiënten zich weer als vanouds en herinneren zich bijna niets. Ze pakken hun leven weer op en voelen zich prima totdat zich weer een aanval voordoet. Deze 'cyclus van leven en slapen' zoals patiënten het benoemen kan tot wel 10 jaar aanhouden. Gezien dat het veelal voorkomt bij jonge mannen denken de artsen dat de patiënten over de ziekte heen groeien naarmate hun hersenen volwassen worden.

Een tweede sprookjes-ziekte is de ziekte Sirenomelia, ook wel **Het kleine zeemeermin syndroom** genoemd. Deze ziekte veroorzaakt een abnormale ontwikkeling van ledematen waardoor benen niet goed gevormd worden. Het gevolg is dat de samengegroeide benen sterk op een zee-

meerminnen staart lijken. De meeste baby's met dit syndroom sterven al in de baarmoeder, naast de opvallende "staart" lijden ze namelijk vaak ook aan orgaan falen.

Mocht een baby wel levensvatbaar zijn en functionerende organen hebben dan kunnen de benen alleen gescheiden worden als alle botten aanwezig zijn en de bloedvaten zijn gevormd. De bekendste patiënte waarbij dit is gelukt is de Amerikaanse Tiffany Yorks (1988), jarenlang hielp zij anderen met de ziekte en probeerde ze de ziekte onder de aandacht te brengen, via haar twitter @TiffanyYorks kon men haar volgen. 24 februari 2016 is ze overleden aan de gevolgen van haar ziekte.



13 oktober Algemene Leden Vergadering

Fysiek of digitaal, heeft u al doorgegeven hoe u aan de ALV wilt deelnemen?

Stuur een mail aan nvml@nvml.nl waarin u aangeeft of u aanwezig wilt zijn of digitaal de ALV wilt bijwonen met daarbij het e-mail adres waaraan de uitnodigingslink naar toe moet worden gestuurd.

NVML cursussen

In verband met COVID-19 worden alle cursussen van de NVML aangepast volgens de richtlijnen van de overheid (RIVM). De maatregelen hiervoor zijn uitgewerkt en worden regelmatig bijgewerkt. Een gevolg hiervan is dat het aantal deelnemers kleiner is. U ontvangt van te voren het bijgewerkte protocol.

Ondanks het kleinere aantal deelnemers is het nog mogelijk aan te melden bij:

	Sluiting inschrijving	Cursusdata
Omgaan met uiteenlopende persoonlijkheden	6 oktober	donderdag 12, 19 en 26 november
cursus Hoofdpijndossiers in de beenmergdiagnostiek NIEUW	27 oktober	dinsdag 1 december
Morfologie voor kinderen en neonaten	27 oktober	donderdag 17 december
Theorie en kliniek van immuno-assays blok 1	1 december 2020	dinsdag 12, 19, 26 januari en 9 februari 2021
Theorie en kliniek van immuno-assays blok 2	26 januari 2021	dinsdag 9, 16, 23 maart en 6 april 2021

Verdere informatie kunt u vinden op de website van de NVML

NIEUW! NIEUW! NIEUW! NIEUW! NIEUW! NIEUW! NIEUW! NIEUW! NIEUW! NIEUW!

Cursus Hoofdpijndossiers in de beenmergdiagnostiek

Algemeen

Deze (vervolg) cursus is bestemd voor analisten die ervaring hebben met de cytomorfologie van beenmergen (duur: 1 dag)

Leerdoelen en opzet

Iedereen die beenmergpreparaten beoordeelt kent het gevoel: Je tuurt eindeloos door je mic, draaiend aan alle mogelijke knoppen van dat prachtinstrument maar een 'Eureka gevoel' zit er blijkbaar niet in bij de betreffende patiënt.

In deze cursus willen wij ingaan op hematologische ziektebeelden waarvan de morfologische beoordeling erg moeizaam kan verlopen. Soms door de complexiteit van het morfologische beeld of de ingewikkelde diagnose criteria en soms door de zeldzaamheid van de betreffende aandoening. Aan de hand van een aantal praktijkvoorbeelden, waarbij de cursisten zelf aan de bak moeten, worden ziektebeelden zoals atypische CML, MPN/MDS-RS-T, CMML, onbegrepen eosinofilie (waaronder AML met inversie 16) en MPN-ET systematisch beoordeeld en uitgediept. Naast praktische microscopie wordt er uitgebreid stil gestaan bij de rol van andere disciplines in de diagnostiek van de betreffende maligniteiten. Tevens wordt aan de hand van interactieve casusbesprekingen het verdere ziekteverloop en de therapie nader toegelicht.

De cursus is bedoeld voor ervaren analisten.

Docenten

Mevr. Greet Bikker, Ziekenhuis St Jansdal, Harderwijk
Dhr. dr.ir. A.A.M. Ermens, Laboratorium specialist klinische chemie & hematologie, Amphia ziekenhuis, Breda

Datum, tijdstip en locatie

Datum: dinsdag 1 december 2020

Tijd: 10.00 uur tot 16.30 uur

Locatie: NVML, Wilhelminapark 52 te Utrecht

Niveau

Post HBO

UEC

Voor deze cursus ontvangt u 9 UEC.

Kosten

voor leden € 265,- en voor niet-leden € 345,-

Hierbij is inbegrepen het cursusmateriaal, koffie/thee en lunch.

NVML-leden kunnen persoonlijk via de geld-terug-bon achteraf korting op de contributie krijgen.

Aantal deelnemers

8 deelnemers (dit i.v.m. richtlijnen van de overheid voor de coronacrisis)

Aanmelding

Inschrijven via de website www.nvml.nl, **uiterlijke inschrijfdatum is 27 oktober 2020.**

Na de sluitingsdatum voor aanmelden ontvangt u een bevestiging met nota.

Bij overboeking gaan leden voor op niet-leden, daarna op volgorde van datum van de aanmelding

Meer (financiële) waardering voor zorgmedewerkers?

Nu een extra loonsverhoging voor zorgmedewerkers is afgestemd in de Tweede Kamer, blijft er nog de mogelijkheid van een zorgbonus over. Begin augustus heeft minister de Jonge hierover een conceptvoorstel rondgestuurd. Omdat medisch analisten hier niet in voorkwamen, heeft de NVML een brief naar de minister gestuurd met het verzoek om ons toe te voegen, zodat ook de medisch analisten in aanmerking kunnen komen voor de bonus.

Meer informatie daarover vind je op de NVML-website op de Nieuwspagina, de brief staat achter het ledenscherm, zichtbaar na inloggen.

In de eerste week van september is er door onder andere de vakbonden aandacht gevraagd voor een betere beloning van zorgmedewerkers.

CIC

Op 29 september vond er een digitale vergadering plaats van de European Association for Professions in Biomedical Science (EPBS). Afgevaardigden (leden) van 22 verschillende Europese landen vergaderden over twee belangrijke

zaken, namelijk verkiezingen voor het hoofdbestuur en de goedkeuring over het financiële jaar 2019. Dit is in plaats van de vergadering die in November in Spanje (Santiago de Compostella) gehouden zou worden.

Opleidingen

Hogeschool Leiden

Centrum Bioscience en Diagnostiek

Titel: Parasitologie (14 deelnemers)
Datum: 2,3,4,11,12 en 13 november (09.00-17.00 uur)
Inschrijven: Vóór 21 oktober 2020

Titel: Urineonderzoek
Datum: 7 november 2020 (09.30-15.00 uur)
Inschrijven: Vóór 16 oktober 2020

Titel: Diagnostiek van veel voorkomende schimmelinfecties
Datum: 16,18,23,25,30 november en 2 december 2020 (16.30-20.45 uur)
Inschrijven: Vóór 30 oktober 2020

Titel: Professionele communicatie in het lab
Datum: 4, 11 december 2020 (09.30-16.30 uur) en 29 januari 2021 (09.30-12.30 uur)
Inschrijven: Vóór 20 november 2020

Titel: Veilige microbiologische technieken (VMT)
Datum: 9 en 10 december 2020 (09.30-16.00 uur)
Inschrijven: Vóór 28 oktober 2020

Titel: Hematologie
Datum: 12, 26 januari, 9 februari, 2, 16 en 30 maart 2021 (09.30-15.00 uur)
Inschrijven: Vóór 1 december 2020

Titel: Virologie (basis)
Datum: 12, 19 en 26 januari 2021 (16.00-19.00 uur)
Inschrijven: Vóór 1 december 2020

Titel: Malaria
Datum: 21 en 22 januari 2021 (09.00-17.00 uur)
Inschrijven: Vóór 10 december 2020

Titel: Antibiotica resistentie
Datum: 21 januari 2021 (09.00-17.00 uur)
Inschrijven: Vóór 10 december 2020

Titel: Validatie van assays en hun diagnostische toepassing
Datum: 10,24 maart, 7 en 21 april 2021 (13.00-16.15 uur)
Inschrijven: Vóór 27 januari 2021

Titel: Immunohistochemie
Datum: 12, 26 maart, 9, 23 april, 21 mei en 4 juni 2021 (09.30-15.00 uur)
Inschrijven: Vóór 29 januari 2021

Raadpleeg onze website voor meer informatie en inschrijfformulieren. U kunt hier tevens informatie over onze maatwerktrajecten vinden. Website: cbd.hsleiden.nl, tel: 071-518 87 53, fax: 071-518 84 15, e-mail: cbd@hsleiden.nl.

Hogeschool van Arnhem en Nijmegen

Cursussen, post-hbo en maatwerkopleidingen
Life Sciences en Chemie

Titel: Basiskennis Chemie
Datum: e-learning (vrije keus startdatum)
Omvang: 2,5 maand
Kosten: € 770,-

Titel: Kwaliteitszorg in het laboratorium
Start: 3 november 2020 (4 dagen 14.00-17.00 uur)
Kosten: € 1.040,-
Locatie: Nijmegen

Titel: Morfologie van het Urinesediment
Cursusdag: 5 november 2020 (9.30-17.00 uur)
Kosten: € 475
Locatie: Nijmegen

Titel: Immunologie
Datum: 12 en 19 januari 2021 (18.00-21.00 uur)
Kosten: € 282,-
Locatie: Amsterdam

Titel: Immunohematologie
Start: 12 januari 2021 (16 dagen 18.00-21.00 uur)
Kosten: € 1.797,-
Locatie: Amsterdam

Titel: Klinische Cytologie
Start: 26 januari 2021 (10 dagen 9.30 – 16.00 uur)
Kosten: € 2.058,-
Locatie: Nijmegen

Voor aanmelding en aanvullende informatie over onze opleidingen kunt u terecht op onze website www.hanlifesciences.nl of stuur een mail naar info.lifesciences@han.nl.

Avans Hogeschool University of Applied Sciences

Titel: MOHS Micrografische Chirurgie
Datum: 9 + 16 maart 2021
Locatie: Avans Hogeschool, Lovensdijkstraat 61-63, 4818AJ Breda

Prijs: 750,-

Titel: CRISPR/Cas 9 A theoretical and practical approach
Datum: 13 + 20 april 2021
Locatie: Avans Hogeschool, Lovensdijkstraat 61-63, 4818AJ Breda
Prijs: 200,- for Highschool employee or 300 euro for other participants

Voor meer informatie of inschrijven: zie de website www.alsavans.nl

Agenda

Oktober	13	NVML-congres Kwaliteit 2020	Amersfoort
	13	ALV (alleen voor leden)	Amersfoort
	29	congres MM: Wijzer over Ouderen	Amersfoort
	29	VAP-congres (2 daags) Veldhuizencursus 2020	Noordwijkerhout
November	3	Start NVML-cursus Moleculair-biologische technieken	Utrecht
	5	Start NVML-cursus Malariadiagnostiek basis	Rotterdam
	11	NVML-cursus SAFER in het laboratorium	Utrecht
	12	Start NVML-cursus Omgaan met uiteenlopende persoonlijkheden	Utrecht
	13	Regiobijeenkomst preanalyse	Utrecht
	17	NVML WHAMM-bijeenkomst 2020	Amersfoort
December	24	NVML-cursus Hemoglobinoopathieën	Utrecht
	1	NVML-cursus cursus Hoofdpijndossiers in de beenmergdiagnostiek NIEUW	Utrecht
	3	Start NVML-cursus Praktische bloedcelmorfologie, van difje tot diagnose	Utrecht
	8	NVLM-WHAPA leidinggevendenden-bijeenkomst	Amersfoort
	17	NVML-cursus Morfologie voor kinderen en neonaten	Utrecht



* De lettertoefoeging geeft aan dat de cursus meerdere keren wordt gegeven; de inhoud is echter identiek.
Voor meer informatie over de NVML-nascholingen kunt u terecht bij het bureau van de NVML, tel: 030-252 37 92;
e-mail: nvml@nvml.nl. Ga via uw mobiel naar de agendapagina op de website middels de QR-code hiernaast.

In verband met COVID-19 worden alle cursussen, congressen, bijeenkomsten en nascholingen van de NVML aangepast volgens de richtlijnen van de overheid (RIVM). De maatregelen hiervoor worden uitgewerkt. Een gevolg kan zijn dat het aantal deelnemers wordt beperkt of de locatie wijzigt. Raadpleeg altijd de website voor de actuele situatie.

Word lid!



Een persoonlijk lidmaatschap van de NVML betekent:

- Verdieping en verbreding van kennis
- Verbinden via netwerken
- Aantrekkelijk en informatief vakblad
- Korting op de contributie bij deelname aan nascholing, cursus of congres
- Voorrang op cursussen
- Belangenbehartiging en advies

“Het grote voordeel van het NVML-lidmaatschap is: korting op de contributie als je nascholing volgt!”



“Naast het inhoudelijke deel van een nascholing vind ik de onderlinge contacten in de wandelgang- en altijd erg leuk: je kunt eens uitwisselen hoe het op andere laboratoria georganiseerd is.”

Interesse gewekt?

Ga naar www.nvml.nl pagina ‘lid worden?’