



FOLIA PHARMACEUTICA

Immuunsysteem

siRNA in kanker
immunotherapie

Farmacie
studeren in
Portugal

Pathogenese van
SLE



Kom werken bij
Mediq Apotheek!

Mediq Apotheek, de landelijke apotheekformule van Mediq NV, stelt de kwaliteit van de zorg centraal. Nu, en in de toekomst. Dat dit succes heeft, bewijst onze snelle groei. Zoek jij een professionele én persoonlijke uitdaging? Groei dan met ons mee!

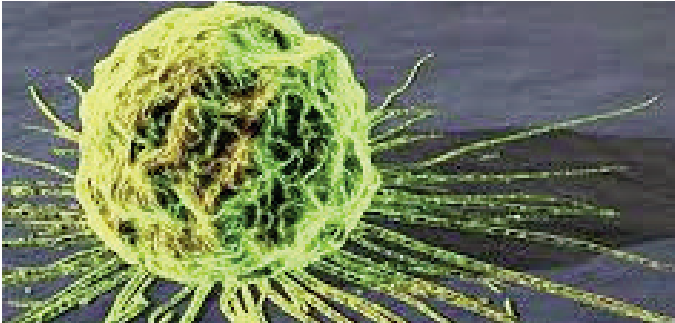
Interesse? Neem contact op met de vacaturebank (030 - 282 14 90) of stuur een mail naar vacaturebank@mediq.nl



www.mediq-apotheek.nl

Inhoud

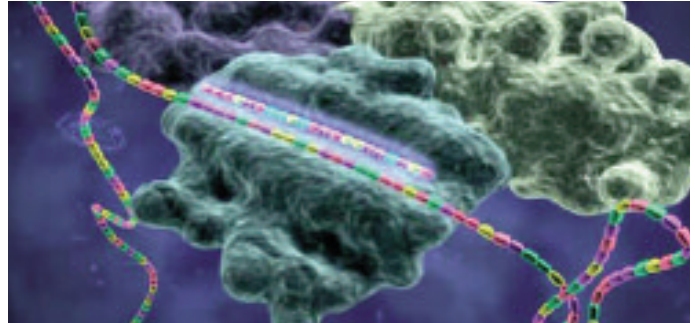
Immuunsysteem



Chemo-immuuntherapie van kanker

Kanker kan op meer en meer manieren bestreden worden. Een combinatie van chemo- en immuuntherapie is in sommige gevallen veelbelovend. In welke gevallen is dit effectief? Afsluitend wordt een praktijkvoorbeeld beschreven: Monobenzone.

11



siRNA in cancer immunotherapy

Tumoren hebben ontsnapingsstrategieën om een immuunreactie te ontlopen/onderdrukken. Het gebruik van siRNA is mogelijk een manier om deze immuunsuppressie in tumorcellen te verlagen en de infiltratie van T cellen in de tumor te vergroten.

14



Pathogenese van lupusnephritis

Systematische lupus erythematosus (SLE) is een auto-immuunziekte waarbij vooral antistoffen gevormd worden tegen nucleaire antigenen. Bij het ontstaan van deze ziekte spelen antistoffen, dsDNA en nucleosomen een belangrijke rol.

16



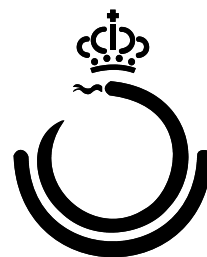
Pharmacy Education Portugal

Studeren in Portugal is meer dan alleen genieten van het weer en het strand. Hoe is het curriculum van een Portugese farmaciestudent, en wat zijn de tradities op de universiteit?

20

Overige rubrieken

- 5 Redactioneel
- 6 Voorwoorden
- 8 Agenda's
- 9 TOP-commissie
- 9 Mediq hockeytoernooi
- 10 IC-commissie
- 10 EersteJaars Activiteit
- 19 Student in Buitenland
- 21 IPSF congres
- 23 Colofon



Onderzoek doen in het buitenland?

Het Stipendiafonds KNMP geeft je mede de mogelijkheid

Het Stipendiafonds van de KNMP verleent drie keer per jaar een bijdrage aan studenten Farmacie en Biofarmacie. Jaarlijks is daarvoor 20.000,- Euro beschikbaar.

De stipendia zijn bedoeld als bijdrage in de kosten voor het maken van een studiereis met het doel onderzoek te verrichten in het buitenland. De studiereis moet bijdragen aan de wetenschappelijke vorming van de student en verder ten voordele zijn van de Nederlandse samenleving en wetenschap.

Heb je interesse?

Zie je een studiereis wel zitten én heb je een goed onderzoeksvoorstel? Dien dan een aanvraag in. Het Curatorium beoordeelt de aanvragen drie keer per jaar, in januari, juni en oktober. De aanvragen dienen bij ons binnen te zijn in de periode voorafgaand aan het trimester waarin het onderzoek zal starten.

De aanvragen worden beoordeeld door het Curatorium dat bestaat uit:

- Prof.Dr. H.W. Frijlink, (voorzitter) hoogleraar Farmacie, Universiteit van Groningen,
- Prof.Dr. P.A.G.M. de Smet, (secretaris)
- Drs. J.D. van Dalen, lid en secretaris Hoofdbestuur KNMP,
- B. Tyndall, studenten vertegenwoordiger Farmacie.

Aan de toekenning van een stipendium is de voorwaarde verbonden dat na de studiereis over het bijvak een kort verslag aan het Curatorium wordt gezonden.



Het aanvraagformulier kun je opvragen bij het secretariaat van het Curatorium via
Postbus 30460
2500 GL Den Haag
Telefoon 070-37 37 240
E-mail stipendiafonds@knmp.nl

Redactioneel

Beste (Bio-)Farmaceut, beste lezer,

Met trots presenteer ik u het eerste nummer van de 98ste jaargang van de Folia Pharmaceutica. De afgelopen maanden ben ik samen met mijn commissie bezig geweest met het samenstellen van dit nummer. Als nieuwe commissie vergt dat even wat extra tijd en aandacht. Daarom wil ik de vorige commissie onder leiding van Metta Pratt ook bedanken voor hun hulp bij de overdracht. Wij hopen net zo'n mooi blad te kunnen maken, en gaan daar onze uiterste best voor doen.

Om af te trappen hebben we gekozen voor het thema Immuunsysteem. U staat er misschien niet eens zo bij stil, maar dit beschermingsmechanisme van het lichaam is een ontzettend ingenieus systeem dat u een groot gedeelte van de tijd gezond houdt. Het is verbazingwekkend hoe specifiek het reageert op ziektekiemen en andere indringers, en het eigen weefsel met rust laat. Toch is dit niet zo vanzelfsprekend. Er is een groot aantal auto-immuunziekten waarbij het immuunsysteem het eigen lichaam aanvalt. Om u hiervan bewust te

maken beschrijven prof. Dr. J.H.M. Berden en Dr. J. van der Vlag het ontstaan van een zeer ernstige auto-immuunziekte, namelijk systemische lupus erythematoses (SLE) en de gevolgen hiervan.

Een andere "tekortkoming" van het immuunsysteem is het feit dat het bepaalde ziektes niet kan herkennen of bestrijden. Zo is kanker een ziekte die onder biologische omstandigheden het immuunsysteem weet te ontduiken. Toch worden er momenteel technieken ontwikkeld waarbij immuunsysteem kan worden aangezet tumorcellen specifiek te bestrijden. Dr. R.M. Luiten beschrijft deze technieken in een artikel over chemo-immuuntherapie van kanker. Om deze immuunrespons te versterken en de "escape strategies" van de tumor te blokkeren heeft Dr. L. Borkner bij het NKI onderzoek gedaan naar het gebruik van siRNA in kanker immuuntherapie. Met deze twee technieken gecombineerd kunnen we wellicht toewerken naar een behandeling van kanker door het immuunsysteem te "trainen".

Zo hoop ik u in deze Folia Pharmaceutica attent te maken op het feit dat het immuunsysteem een ontzettend knap mechanisme is dat helaas in sommige gevallen ernstige schade kan aanrichten, maar in de toekomst met de hulp van de mens ook ziektes als kanker kan bestrijden die met huidige therapieën niet (goed) behandelbaar zijn.

Daarnaast vindt u ook in deze jaargang weer een katern buitenland terug, waarin u in dit nummer onder andere leest over een Portugese student en zijn studie Farmacie. Ook vertelt een Nederlandse studente over haar stage in Wenen.

Ik wens u namens de hele redactie veel leesplezier,

Jules Heuberger
h.t. Voorzitter van de Commissie ter Redactie van de Folia Pharmaceutica '10-'11



K.N.P.S.V.

Waarde leden der K.N.P.S.V.,

De zomer is nu dan toch echt voorbij. De colleges zijn inmiddels weer in volle gang en de eerste tentamens komen weer in zicht. Het K.N.P.S.V.-bestuur is ook weer volop bezig en onze eerste Algemene Vergadering is ten tijde van het verschijnen van deze editie van de Folia al achter de rug. De afgelopen weken zijn wij aanwezig geweest bij de introkampen en introweekenden van de afdelingen. Dit was een mooie gelegenheid voor ons om kennis te kunnen maken met de eerstejaarsstudenten. Drie kampen achter elkaar staan niet alleen garant voor een geweldig feest, maar ook voor een aanslag op je afweer.

In drukke tijden met weinig slaap, word je immuunsysteem flink aan de slag gezet. Meestal met succes. Op een loopneus of kuchje na is het K.N.P.S.V.-bestuur nog helemaal gezond. Maar wat als je immuunsysteem niet voor honderd procent

werkt? Daar besteedt deze Folia aandacht aan. Door een auto-immuunziekte kan je eigen lichaam je ziek maken. Als je immuunsysteem niet goed genoeg werkt, is je lichaam niet in staat zich voldoende tegen ziekten te weren. Welke middelen zijn er mogelijk als therapie tegen deze ziekten? Hopelijk weten we na het lezen van deze Folia daar wat meer over.

Komende periode heeft de K.N.P.S.V. nog tal van activiteiten op de agenda staan. Zo zullen er internationale avonden gehouden worden, waarbij je meer te weten kan komen over de internationale

activiteiten die de K.N.P.S.V. organiseert. Daarnaast zullen Chiara en Thomas naar Helsinki vertrekken om daar het EPSA congres bij te wonen. Het K.N.P.S.V.-bestuur zal verder weer te vinden zijn op zoveel mogelijk activiteiten van de afdelingen. Ons immuunsysteem krijgt dus voorlopig nog even geen rust.

We hopen je op één van onze activiteiten te kunnen ontmoeten,

Met vriendelijke groet,

Annemarie Trapman
h.t. voorzitter



PHARMACIAE SACRUM

Geachte lezer,

Nog nat van de regenbui waar ik net doorheen gefietst ben schrijf ik dit stukje voor de Folia Pharmaceutica van oktober. Deze editie staat in het teken van het immuunsysteem. De commissie heeft hiermee een toepasselijk thema gekozen voor deze tijd van het jaar, want de herfst heeft de zomer al een tijdje geleden verdreven en ons immuunsysteem heeft het zwaar te verduren. Ook mijn eigen immuunsysteem heeft eronder te lijden. Een aanhoudende verkoudheid wil maar niet verdwijnen en ik word een beetje treurig als ik naar de grijze lucht boven Groningen kijk.

Maar gelukkig heeft Pharmaciae Sacrum niet zoveel last gehad van het slechte weer van de afgelopen tijd. We zijn het jaar goed begonnen met het winnen van een zonnig (!) Mediq hockeytoernooi. Na vier jaar voelde het goed om de trofee weer in handen te hebben. Ook hebben we

een interessant Binnenlands Bedrijven Bezoek achter de rug. We hebben drie bedrijven in Nederland bezocht en hebben een tussenstop in Antwerpen gemaakt waar de karaoke bar de hele avond overmeesterd werd door zingende Groningse farmaceuten. Twee weken later was het tijd voor het Eerstejaars Introductie Kamp en ook dat was een groot succes. Veel eerstejaars zijn enthousiast gemaakt voor Pharmaciae Sacrum en voor de K.N.P.S.V.

Ook voor de komende maanden staan er weer allerlei leuke activitei-

ten op het programma. De agenda kunt u verderop in deze editie terugvinden.

Ik hoop u dan ook binnenkort te mogen begroeten in het Hoge Noorden of op een activiteit van de K.N.P.S.V. Voor nu wens ik u veel leesplezier toe met deze editie van de Folia Pharmaceutica!

Met vriendelijke groet,
Namens het 129e bestuur der
G.F.S.V. "Pharmaciae Sacrum",

Gweny Verstappen
h.t. praeses



„AESCULAPIUS”

Waerde leden der K.N.P.S.V.

De collegebanken zijn weer vol in het Leidsche, het academisch jaar is alweer enige tijd begonnen en er komen steeds meer eerstejaars op het Hok. Wij als bestuur zijn ook weer druk bezig. De maand september is voornamelijk druk door al de constitutieborrels van onze zusterverenigingen en enkele activiteiten waaronder ons EersteJaars-Weekend.

Om in de sfeer van de constitutieborrels te blijven: het is mij een eer en een waar genoegen een stukje te schrijven voor jullie eerste Folia Pharmaceutica. Het thema van jullie eerste Folia, het immuunsysteem, is hier in Leiden ruim aan bod gekomen in ons tweede collegejaar. Voorheen had ik nooit gedacht dat bescherming zo ingewikkeld in elkaar zou zitten. Het fascinerendste van alles is het grootste beschermingsorgaan, de huid. Deze specifieke barrière is de eerste horde die

een pathogeen moet nemen om ons binnen te dringen.

Wanneer een indringer door een imperfectie in deze barrière door weet te dringen, zal het lichaam direct actie ondernemen. Door middel van het aangeboren en verworven immuunsysteem zal de indringer snel worden verwijderd en zal het lichaam de volgende keer effectiever te werk kunnen gaan bij eenzelfde indringer.

Helaas is er ook een keerzijde aan dit effectieve beschermingsmechanisme. Veel mensen hebben last van rode ogen en een snotterende neus



wanneer in de lente pollen in de lucht zweven. Dit komt omdat de Immunoglobuline E er voor zorgt dat er onder andere te veel histamine vrij komt.

Kortom, het thema kan van meerdere kanten bekeken worden en ik ben zeer benieuwd welke kanten jullie gekozen hebben deze eerste Folia. Zeker is dat ik hem van voor tot achter met plezier zal lezen!

Vivat, Crescat, Floreat,
„Aesculapius”!

Namens het 125e bestuur der L.P.S.V. „Aesculapius” ‘AdrenogEric’,

Eric Hamers
h.t. praeses aesculapii

UNITAS PHARMACEUTICORUM

Waarde leden der K.N.P.S.V.,

In deze tijd waar het weer omslaat en de nachten kouder worden, steken ook de ziektes weer de kop op. Niet alleen ondergetekende maar half Utrecht staat in de rij bij de apotheek voor de nodige hoestdrank, neusspray en paracetamol. De onderliggende mechanismen van deze ‘herfstkwalen’ worden door de farmaciestudent nog even nagezocht. De Folia komt dan ook als geroepen. Het thema luidt ‘het immuunsysteem’ en is zeer passend bij deze gure tijd van het jaar.

Het immuunsysteem beschermt het lichaam; het bestrijdt indringers en ‘verkeerde’ eigen cellen. Nu is dit informatie die alzijdig bekend is bij u. Vele onderzoekers houden zich bezig met het immuunsysteem en elke dag wordt er nieuwe kennis vergaard. In Utrecht is er onderzoek uitgevoerd naar kleine eiwitten die het immuunsysteem remmen. Door dit mechanisme te ontrafelen, kunnen

er nieuwe anti-inflammatoire middelen ontwikkeld worden. Een andere ontwikkeling is op gebied van tumorcellen. De tumorcellen zijn bekleed met suikers. Door deze suikers te manipuleren kan het immuunsysteem sterker gemaakt worden en valt het immuunsysteem de tumorcellen aan. Alles tezamen is het een actueel en interessant thema. Na het openslaan van dit blad zal menig student afgeleid zijn van zijn eigen studieboeken en verdiept hij zich in de wondere wereld van het immuunsysteem.

In Utrecht schuift men de studieboeken in november aan de



kant voor de Dies Natalis van U.P. De diescommissie heeft een schitterend programma gemaakt om het 116-jarige bestaan van onze vereniging te celebreren. Ten tijde van uitgave van deze Folia, wordt het programma bekend gemaakt. We kunnen u alvast verklappen dat het een fantastische week wordt met louter hoogtepunten. De kaars op de verjaardagstaart zal een prachtig gala zijn.

Hopende u op één van de talrijke U.P.-activiteiten, in het bijzonder de Dies Natalis van onze vereniging, te mogen begroeten,

Met vriendelijke groet,
Namens het 116e bestuur,

Léonie Hendriks
h.t. praeses der U.P.S.V.
“Unitas Pharmaceuticorum”

Agenda's

K.N.P.S.V.



12 Oktober	Internationale Avond Leiden
18 Oktober	Internationale Avond Utrecht
21 Oktober	Internationale Avond Groningen
25-30 Oktober	EPSA Autumn Assembly

Pharmaciae Sacrum



26 Oktober	ALV P.S.
28 Oktober	VVAA Discussieavond
1 November	STOF-vergadering
2 November	P.S.-borrel
4-5 November	Mosadex excursie
8 November	Mediq Eerstejaarsexcursie
18 November	EJC-feest
23 November	Ziekenhuisfarmacieavond
6 December	STOF-vergadering
8-10 December	Dies P.S.
9 December	Almanakonthulling
14 December	P.S.-borrel

„Aesculapius”



25 Oktober	Inaugurele ALV
26-28 Oktober	Panacea feest
8 November	Carrièreavond
16 November	Dies Natalis der L.P.S.V. „Aesculapius”
16 November	DDB – Dies Natalis
17 November	Lustrumactiviteit – bandjes avond
7-8 December	Panacea feest
21 December	Kerst-DDB

Unitas Pharmaceuticorum



20 Oktober	Diesonthullingsfeest
1 November	Studiecommissiebijeenkomst
1 November	U.P.-borrel
16 November	Buitendag
17 November	Symposium + Openingsfeest
18 November	Receptie
19 November	Genodigdendiner + Gala
20 November	Reünistenactiviteit
6 December	Studiecommissiebijeenkomst
6 December	Sinterklaasborrel
8 December	Damesactiviteit
22 December	Herenactiviteit
11 December	Ouderdag
15 December	Buicie Onthullingsborrel

Voorstellen TOP-commissie

Beste mede-(Bio-)Farmaceuten,

In deze eerste Folia van het nieuwe studiejaar willen we ons graag aan jullie voorstellen!

Wie zijn wij?

Wij zijn de Toekomst- en OpleidingsPerspectieven Commissie 2010-2011 :

Metta Pratt - Voorzitter

Annemieke van der Kaaij - Secretaris

Walter Boiten - Penningmeester

Manon Hesselink - Commissaris

Ramon Koers - Commissaris

Linda Henricks - Commissaris

De Toekomst- en Opleidingsperspectieven Commissie, oftewel de TOP-commissie, is een interstedelijke commissie. Dat betekent dat er leden uit alle drie de steden in deze commissie zitten. Metta en Manon komen uit Groningen, Walter en Ramon uit Leiden en uit Utrecht hebben we tenslotte nog Annemieke en Linda.

Wat kun je dit jaar van ons verwachten?

Om jullie tijdens de studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen of Farmacie een beter beeld te geven, over de mogelijkheden die er zijn na de studie, zullen we enkele activiteiten organiseren.

Zo zal door ons dit jaar de Dag van de

Farmaceutische Industrie gehouden worden, welke eenmaal in de twee jaar plaatsvindt. Deze dag wordt in samenwerking met de vereniging voor Nederlandse Industrie Apothekers (NIA) georganiseerd.

Verder zal de TOP-commissie komend jaar helpen bij de organisatie van de Voorjaarsdag. Dit is een nieuwe activiteit van de K.N.P.S.V., die plaats zal vinden op 26 maart 2011. Op deze dag zullen diverse interessante trainingen worden gegeven. Na afloop van deze dag vindt het Voorjaarsdiner plaats.

We hopen jullie dit jaar tegen te komen bij onze activiteiten!

Groetjes,

TOP-commissie 2010/2011



Mediq hockeytoernooi

Na een heerlijke zomervakantie, waar we mooie herinneringen en een lekker kleurtje aan hebben overgehouden, was het tijd voor het Mediq hockeytoernooi. Op 30 augustus werden we om half 10 verwacht op de velden van hockeyclub Kampong in Utrecht. Nadat alle teams uit het hele land waren aangekomen en voorzien van mooie gekleurde shirts, konden de wedstrijden beginnen. De dag begon nogal regenachtig, veld 1 was praktisch onbespeelbaar, maar we lieten ons niet kennen en hebben gewoon doorgespeeld.

In 2 poules werd er gestreden voor de overwinning en een plek in de finale. De wedstrijden verliepen sportief, gezellig en vaak erg fanatiek. Gelukkig was de zon ondertussen ook weer tevoorschijn gekomen. Tussen de wedstrijden door was er natuurlijk genoeg tijd om gezellig met iedereen bij te kletsen en de vakantie(liefdes) te bespreken. Ook konden we genieten van een goed verzorgde lunch. Na de poule-wedstrijden volgden de halve finales en de finale.

De grote winnaar van deze dag was P.S. Zij mochten zowel de 1e prijs als de poedelprijs meenemen naar Groningen. Wie goed sport, moet goed eten en dus was er dit jaar weer een overheerlijke BBQ geregeld. Met een hapje en een drankje kon de dag nog even nabesproken worden. Het was weer een geslaagd hockeytoernooi, Mediq bedankt!

Loes Mehlkopf & Evelyn Ruiter



Voorstellen IC-commissie

Laten wij ons even voorstellen. Wij, Sjoukje Potijk, Renske Bos (allen P.S.), Thomas Kempen, Chiara van Rodijnen, Floris Smit, Faraz Chavousi (allen U.P.), Simone Verhage, Evelien Slot en Ilse Bollen (allen „Aesculapius”) zijn de Internationale Commissie 2010-2011.

Ieder lid van de K.N.P.S.V. studeert (Bio-)Farmacie in Groningen, Leiden of Utrecht. Soms wordt wel eens vergeten dat dit slechts een klein deel is van de plaatsen waar je (Bio-)Farmacie kan studeren in de hele wereld. De Internationale Commissie is er om die drempel naar het buitenland te verlagen en je kennis te laten maken met (Bio-)Farmaciestudenten over de hele wereld. Zo organiseren wij elk jaar drie internationale avonden, een in elke stad, waarbij wij vertellen wat de K.N.P.S.V. allemaal voor je kan betekenen als je contacten of ervaringen op wil doen in het buitenland.

De K.N.P.S.V. is lid van IPSF (International Pharmaceutical

Students' Federation) en EPSA (European Pharmaceutical Students' Association).

Tijdens de Internationale avonden vertellen we wat deze verenigingen precies inhouden en hoe leuk het is om als student actief te zijn op internationaal gebied. Zo zijn er elk jaar internationale studenten congressen waar elk jaar een grote "Dutch Delegation" heen gaat. Ook kun je via de K.N.P.S.V. op SEP, een buitenland-stage in de zomer, waar de commissaris buitenland uitgebreid over zal vertellen tijdens de internationale avonden.

Naast de internationale avonden organiseert de Internationale Commissie ook elk jaar een TWIN. De TWIN is een uitwisseling tussen ongeveer 40 Nederlandse studenten en 40 studenten uit een andere stad in Europa. Afgelopen jaar zijn we een weekend naar Genève geweest en zijn de Zwitserse studenten een weekend bij ons geweest. Tijdens deze weekenden staan gezelligheid en integratie voorop. Zo worden er

spelletjes gedaan, is er een symposium, sight seeing en natuurlijk zijn er 2 hele mooie feesten op de vrijdag- en zaterdagavond. En dit allemaal voor een echt studentenprijsje! Ook dit jaar zal er weer een TWIN plaatsvinden in het voorjaar, maar waar we dit jaar heen gaan houden we nog even geheim.

Ben je al nieuwsgierig geworden? Kom dan naar de internationale avond in jouw stad!

12 oktober - Leiden

18 oktober - Utrecht

21 oktober - Groningen

De toegang is gratis en na afloop is er een borrel. Geen reden om niet te komen dus!

Voor vragen kun je mailen naar ons e-mail adres: ic@knpsv.nl

Namens de Internationale Commissie 2010-2011,

Ilse Bollen

h.t. Secretaris der Internationale Commissie der K.N.P.S.V.

Eerste Jaars Activiteit

Het was onzeker of 12 juni wel een geslaagde dag zou worden, gezien het weer. Aan de eerstejaars die mee gingen zou het in ieder geval niet liggen. Het had de hele week geregend, maar gelukkig was het zaterdag droog met een lekker zonnetje erbij! Op station Hilversum ontmoette ik mijn mede-farmaceutjes, Utrecht was overheersend in het aantal aanwezigen! (Yes!) Er waren er slechts 5 uit Leiden en Groningen, dit zal ook wel door de afstand komen, want Loosdrecht is niet naast de deur voor hen.

Op Hilversum hebben we de bus gepakt naar Ottenhome, de zeilvereniging waar we deze dag met een zeilbootje gingen varen. In de bus was het al erg druk tussen alle studenten, waardoor de stemming er al goed in zat. Eenmaal aangekomen, lunchten we eventjes wat en beladden we de boot met voedsel en drinken. Tijd om de boot in te gaan en het water op te zoeken.

De K.N.P.S.V. had ouderejaars opgetrommeld om als zeiler mee te gaan, wat uiteraard wel noodzakelijk is als je nog aan de kant wilt komen. De puzzeltocht hebben we niet gedaan, omdat zelf een tochtje maken veel leuker was. Er stond een matige wind, waardoor er toch best veel water in de boot kwam. Een mede-student was zeiknat geworden, ik gelukkig niet. Eén van de eerstejaars 'dacht', en nu komt het, dat hij



een ervaren zeiler was. De boot kwam vast te zitten en ad hulp nodig. Toen probeerde een ander zeilbootje ze te helpen, waardoor het zeil scheurde. De zeiler was aan wal gesprongen en de boot voer weg zonder kapitein, slim! Op de foto zie je het resultaat. Ze zijn uiteindelijk door een sloep naar de haven gesleept, dus het is allemaal wel goed gekomen.

Klaar met het zeilen, tijd om te borrelen! Een groot aantal mensen moest op tijd weg om toch een beetje op een normaal tijdstip thuis te zijn. Maar velen bleven ook gezellig nog 2 uur lang borrelen op het terras, heerlijk in de zon, genieten!

Al met al was het dus een geslaagde dag, mooi weer, lekker zeilen en uiteraard borrelen. Helaas mag ik volgend jaar niet meer mee (of ik moet een speedcursus zeilen doen)!

Groetjes Mellisa Köller (Unitas Pharmaceuticum 1e jaar)

Chemo-immuuntherapie van kanker

Door Dr. R.M. Luiten



Dr. R.M. Luiten is Hoofd Laboratorium Experimentele Dermatologie, Afdeling Huidziekten en de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

Immuuntherapie van kanker

Immuuntherapie heeft als doel de specifieke immuniteit tegen de tumor te verhogen om deze te bestrijden. Verschillende soorten tumorvaccins, zoals cellulaire vaccins van bestraalde tumorcellen, tumorcellysaten of genetisch gemodificeerde tumorcellen, tumor-antigene peptiden of proteïnen of vaccins van dendritische cellen beladen met tumorantigenen (1) zijn getest in klinische studies, waarbij antitumor immuniteit en in sommige gevallen ook klinische responsen zijn waargenomen (2). Hoewel goed verdragen door de patiënten in fase I studies, bleken deze vaccins in de meeste patiënten niet erg effectief, omdat de tumorcellen het immuunsysteem niet genoeg stimuleerden (3). Voor effectieve inductie van een antitumor immuunrespons is priming van de T lymfocyten door geactiveerde antigeen-presenterende

cellen, zoals dendritische cellen, noodzakelijk (4). Veel tumorantigenen zijn autoantigenen, waarvoor de aanwezige tolerantie moet worden doorbroken. Het tumorweefsel geeft te weinig costimulatoire signalen af om de dendritische cellen te activeren die tolerantie van patiënten kunnen doorbreken. Pathogenen geven daarentegen costimulatoire signalen af door o.a. de interactie van dendritische cellen met structuren op virussen of bacteriën via de zogenaamde Toll-like receptoren (zie Fig. 1). Nieuwe generaties tumorvaccins zijn daarom voorzien van additionele stoffen om dendritische cellen te activeren, zoals Toll-like receptor liganden of cytokines. De hematopoïetische groeifactor 'granulocyte macrophage colony stimulating factor' (GM-CSF) is één van de cytokines die in een melanoomvaccin de immuniteit tegen het melanoom kan verhogen (5-7). Activatie van CD40 op de dendritische cellen, of de toevoeging van CpG oligonucleotiden zijn voorbeelden van een effectieve adjuvantia om immuunresponsen tegen tumoren op te wekken, en laten zien dat juiste activatie van dendritische cellen essentieel is voor de inductie van antitumor immuniteit (8).

"Chemotherapie kan de werking van immuuntherapie versterken"

Adoptieve transfer van de melanoom-specifieke T lymfocyten is een effectieve manier om de antitumor immuunrespons te versterken in diens effectorfase. Deze therapie blijkt zeer effectief te zijn in muismodellen en in klinische studies met melanoompatiënten (9). *Rosenberg et al.* heeft aangetoond dat adoptieve therapie met tumor-infiltrerende T lymfocyten in combinatie met een

hoge dosis Interleukine-2 (IL-2) tumorregressie kan induceren in 6/13 patiënten met gemetastaseerd melanoom (10). Deze vorm van therapie vereist echter wel dat melanoom-specifieke T lymfocyten uit iedere patiënt geïsoleerd kunnen worden en tot voldoende hoeveelheden kunnen worden gekweekt alvorens ze toe te dienen aan de patiënt. Aangezien veel tumorantigenen eigenlijk auto-antigenen zijn, worden T lymfocyten met hoge affiniteit voor deze antigenen tijdens hun ontwikkeling in de thymus geëlimineerd. Autoreactieve T lymfocyten komen daardoor in zeer beperkte mate in de circulatie terecht, hetgeen isolatie van deze cellen bemoeilijkt. Deze isolatie is niet nodig wanneer alle T lymfocyten voor adoptieve transfer door middel van genetische modificatie worden voorzien van een T cel receptor met een hoge affiniteit voor het tumorantigeen. Deze benadering zorgt voor hoge concentraties van tumor-specifieke T lymfocyten in het bloed die effectief bleken in de inductie van tumorregressie in muismodellen en zal daarom ook worden toegepast in de kliniek.

Chemo-immuuntherapie: de combinatie van immuuntherapie met chemotherapie

Chemotherapie kan de werking van immuuntherapie versterken (11). Zo was een deel van het klinische effect van de bovengenoemde adoptieve T cel-therapie van melanoom door Rosenberg's groep te danken aan het nonmyeloablatieve, lymphodepletie conditioning regimen van 7 dagen cyclofosfamide en fludarabine voorafgaand aan de toediening van T lymfocyten (10). Deze conditioning verlaagt niet alleen het aantal lymfocyten in de patiënt en creëert daarmee ruimte voor de toegediende T lymfocyten, maar elimineert ook de regulatoire T lymfocyten die de functie van de

toegediende cytotoxische T lymfocyten kunnen onderdrukken (12). Regulatorische T lymfocyten hebben een regulerende functie om het lichaam te beschermen tegen overactivatie van het immuunsysteem. Remming van regulatorische T lymfocyten kan dus ook leiden tot autoimmuniteit, zoals dermatitis, enterocolitis of vitiligo. De immunrespons is dan niet alleen gericht tegen de tumorcellen maar ook tegen normale cellen met dezelfde antigenen. Van cyclophosphamide is bekend dat het anti-tumor immuniteit op meerdere manieren kan stimuleren, zoals de hierboven beschreven remmende werking op regulatorische T lymfocyten.

“Niet alle chemotherapeutica hebben een versterkend effect op de inductie anti-tumor immuniteit”

Daarnaast verhoogt cyclophosphamide de interferon- γ productie, wat leidt tot activatie van dendritische cellen en T lymfocyten. Een derde effect is de verhoogde productie van urinezuur door tumorcellen na blootstelling aan cyclophosphamide of andere chemotherapeutica.

Urinezuurkristallen activeren de dendritische cellen en daarvan is aangetoond dat dit tumorregressie bevordert (13).

Niet alle chemotherapeutica hebben een versterkend effect op de inductie van anti-tumor immuniteit. Bij chemotherapie komt door de toxische werking op de tumorcellen een verhoogde hoeveelheid tumorantigenen vrij, die kan worden opgenomen door dendritische cellen, en een immunrespons initiëren. Dit proces alleen is echter niet altijd genoeg om effectieve immuniteit op te wekken. Anthracyclines, oxaliplatin en gemcitabine zijn immunogene vormen van chemotherapie, terwijl alkyliserende chemotherapeutica zoals cisplatin geen immuniteit bevorderen. Het immunogene karakter van chemotherapie berust op de inductie van zogenaamde ‘immunogene celdood’ van de tumorcellen (14). Anthracyclines induceren een

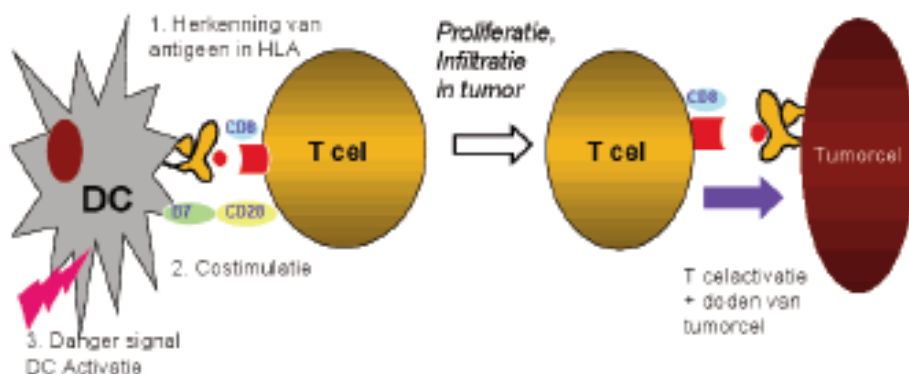


Fig. 1. Activatie van T cellen door dendritische cellen. Voor een goede activatie van T cellen door dendritische cellen (DC) is nodig: 1) herkenning van tumorantigeen in HLA door de T cel, 2) Costimulatie, 3) 'danger' signaal dat de DC activeert. Een geactiveerde T cel kan, na infiltratie in tumorweefsel, dezelfde antigenen op tumorcellen herkennen en de tumorcellen doden.

vervroegde translocatie van het eiwit calreticuline, dat betrokken is bij de processing van antigenen in MHC klasse I, naar het celoppervlak. Dit proces verhoogt niet alleen de opname (fagocytose) van de tumorcellen door dendritische cellen, maar zorgt ook voor een zogenaamd 'danger signal', dat de dendritische cellen activeert en aanzet door een verhoogde cross-presentatie van de opgenomen antigenen. Op deze manier kan chemotherapie dus de inductie van een immunrespons tegen kanker stimuleren.

De chemische stof monobenzone als immunotherapie voor melanoom

Het ontstaan van vitiligo in melanoompatiënten is geassocieerd met een gunstige prognose (15-17). Hoewel vitiligo slechts zelden spontaan optreedt in melanoompatiënten (ongeveer 0.1%), is de prevalentie sterk verhoogd na immunotherapie (10 tot 30%) (6,10,18-21). Ook na chemotherapie (cisplatin/dacarbazine/carmustine) samen met IL-2 en interferon alfa α kan vitiligo optreden en dit correleerde significant met de klinische respons ($p=0.031$) en de 2-jaarsoverleving ($p=0.0012$) van de melanoompatiënten (22). Deze bevindingen geven aan dat immunotherapie van melanoom een autoimmunrespons activeert die naast melanoomcellen ook normale pigmentcellen kan vernietigen.

Als vitiligo een gunstig effect heeft op de prognose voor melanoom, zou

het opwekken van vitiligo dan ook bruikbaar zijn als immunotherapie voor melanoom? Deze vraag heeft mijn onderzoeksgroep van de afdeling Huidziekten van het AMC en de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) de afgelopen jaren onderzocht, met als resultaat de succesvolle ontwikkeling van een nieuwe vorm van immunotherapie voor melanoom met een significant therapeutisch effect in preklinische studies (23).

“Anthracyclines zijn immunogene vormen van chemotherapie, terwijl alkyliserende chemotherapeutica geen immuniteit bevorderen”

De studie ging uit van de huidblekende en vitiligo-inducerende werking van monobenzone als antime-lanoomtherapie.

Monobenzone (de monobenzyl ether van hydrochinon (MBEH) ofwel p-(benzyloxy)phenol), is een fenolverbinding met een blekende werking op de huid (24). Deze stof wordt toegepast in huidblekende crèmes om een lichtere huidskleur te verkrijgen of om hyperpigmentatie te behandelen. Monobenzone werkt als

en schilfering van de huid op de plaats van behandeling had de therapie geen bijwerkingen (23). De therapeutische werking van deze

“Monobenzone is een fenol-verbinding met een blekende werking op de huid”

nieuwe vorm van immuuntherapie betreft dus het opwekken van immuniteit tegen zowel melanocyten als melanoom, die een directe tumor-groeivertraging geeft en een mogelijke bescherming tegen secundaire tumorgroei op langere termijn. Het is toepasbaar in een brede groep patiënten ongeacht HLA haplotype. MI therapie zal binnenkort voor het eerst klinisch worden getest als lokale therapie bij melanoompatiënten met cutane melanoommetastasen op het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL).

Zie voor literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op www.knpsv.nl

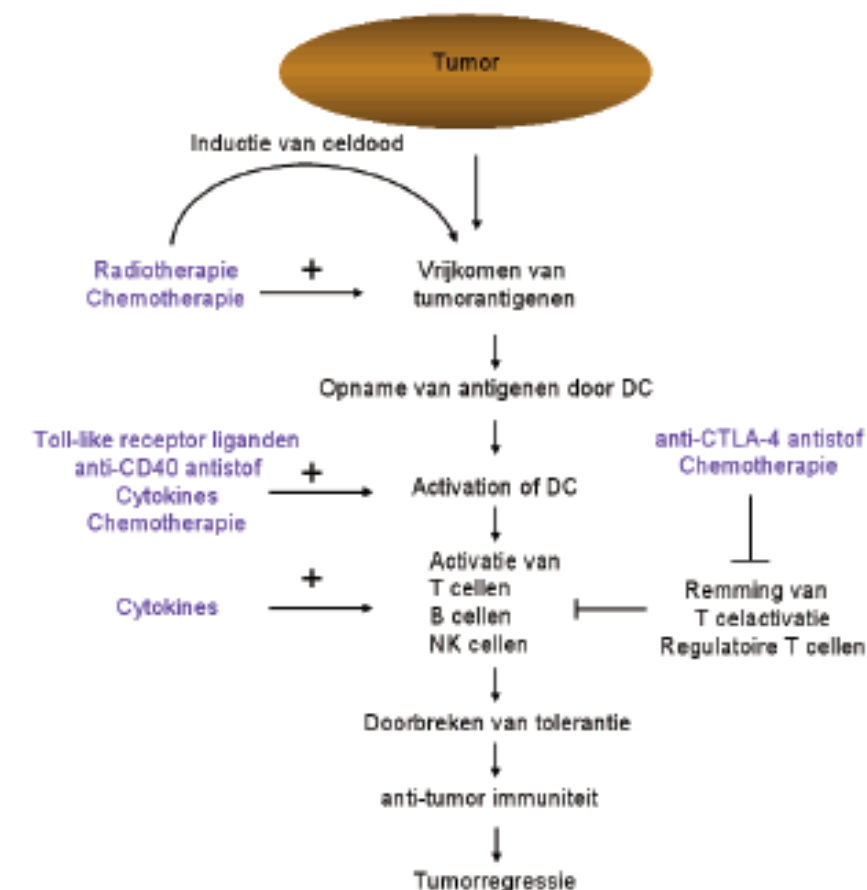


Fig. 2. Aangrijpingspunten van verschillende soorten therapie op de inductie van immuniteit tegen kanker.

een alternatief substraat voor het enzym tyrosinase in pigmentcellen en remt daarmee de pigment-synthese. Monobenzone kan ook depigmentatie op afstand van de blootgestelde huid veroorzaken. Dit geeft aan dat monobenzone niet alleen lokaal toxisch werkt op blootgestelde pigmentcellen, maar ook een systemische reactie tegen pigmentcellen opwekt. Ons onderzoek heeft aangetoond dat monobenzone de immunogeniciteit van pigmentcellen verhoogt en daarmee een immuunrespons opwekt die ook niet-blootgestelde melanocyten aanvalt. Aangezien melanoomcellen uit pigmentcellen ontstaan en ook tyrosinase bevatten, heeft monobenzone dezelfde werking op melanoomcellen. Monobenzone kan dus anti-melanoom immuniteit opwekken. Het immunologisch effect van monobenzone wordt nog verder versterkt door immuunstimulerende adjuvantia zoals imiquimod en CpG oligodeoxynucleotiden. De combinatie van monobenzone crème en imiquimod gaf een significante vertraging in de tumorgroei van subcutane B16 melanomen in de C57BL/6 muizenstam (23). Monobenzone/imiquimod (MI) thera-

pie leidde ook tot een verlengde overleving van de muizen. Het effect van MI therapie om systemische immuniteit tegen melanoom te induceren kan nog verder versterkt worden door toevoeging van CpG. In de behandelde muizen was sprake van activatie van melanoom-reactieve T-lymfocyten, Natural Killer cellen evenals een antilichaamrespons tegen het melanoom. Bovendien induceerde de behandeling ook een immunologische memory respons die beschermend werkte tegen tumoruitgroei na afloop van de

“Het immunogene karakter van chemotherapie berust op de inductie van zogenaamde ‘immunogene celdood’ van de tumorcellen”

behandeling. In ongeveer de helft van de muizen die goed reageerden op de therapie trad depigmentatie van de vacht op (vitiligo) als bijwerking van de therapie. Naast irritatie

siRNA in Cancer Immunotherapy

By Dr. Lisa Borkner



Dr. Lisa Borkner (1979) studied biochemistry and pre- and early history at the University of Regensburg. She did her doctoral research at the University Hospital of Regensburg and at the NKI-AVL in Amsterdam. In 2009 she graduated with the thesis "Suppression of the surface expression of the co-inhibitory receptor PD-1 on tumour-specific T cells via siRNA". Currently she is attached to the department of dermatology at the University of Ulm researching the pathogenesis of psoriasis.

Introduction

Despite ongoing research, conventional cancer therapies (chemotherapy, radiation, surgery) remain lacking when it comes to the treatment of metastatic solid tumours, and the survival rate of late-stage cancer patients has not been significantly improved during the last decades.

Research into alternative cancer therapies is therefore of utmost importance. One promising approach is cancer immunotherapy which employs the immune system to attack cancer cells. Tumour cells express tumour-associated antigens (TAA) which can be either neoantigens, f.e. viral proteins, mutated endogenous proteins, or endogenous proteins which become immunogenic in the context of cancer, f.e. embryonic proteins which are not expressed in adult cells but re-expressed in tumour cells (1). These antigens can be recognised by cytotoxic T cells and in some patients tumour-specific cytotoxic T cells are able to infiltrate the tumour. It has been shown that such tumour infiltrating T lymphocytes can be a

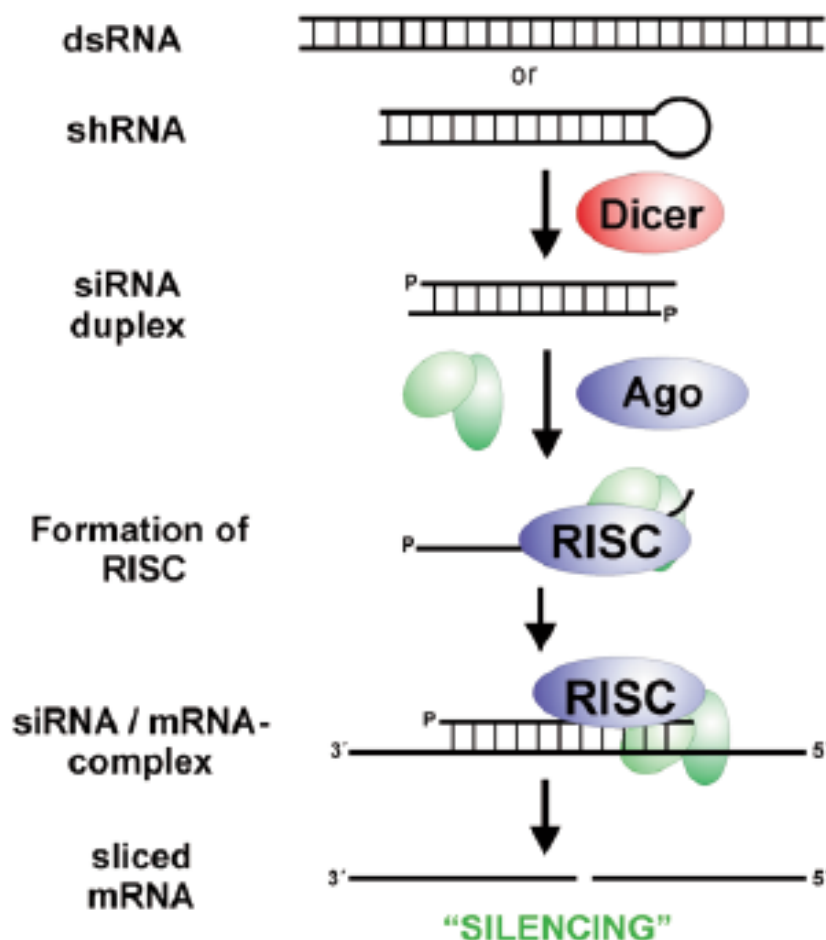
predictive biomarker for survival in ovarian and colorectal cancers (2).

"dendritic cells can either activate or suppress T cell function"

In cancer immunotherapy, cytotoxic T cells, which recognise and destroy the tumour cells specifically, are generated either ex vivo (expansion of tumour-specific infiltrating T lymphocytes from resected tumour; retroviral

transduction of T cells with T cell receptors specific to a tumour associated antigen) (2) or in vivo via cancer vaccines (tumour lysates; tumour peptides; dendritic cells loaded with TAA) (3) or treatment with immune stimulating cytokines (IFN α , IL-2) (4). While it has been shown in multiple studies that tumour-specific T cells do indeed reach and infiltrate the tumour, tumour growth is only seldom controlled. This is due to the fact that the tumour microenvironment promotes tumour immune evasion via many different immuno-

Fig. 1. Mechanism of siRNA-mediated silencing of specific genes. In the nucleus, double stranded RNA or short hairpin RNA is cleaved by the so-called Dicer enzyme to double stranded siRNA. The Argonaute protein, along with the other proteins of the RISC (RNA-induced-silencing-complex) associates with both strands and discards one of them. The single stranded siRNA with the RISC still on it, binds covalently to a specific mRNA strand through base-pairing and breaks it, thereby silencing the gene. When siRNA is used in cancer immunotherapy, specific siRNA's can be introduced in the cells by retroviral transduction. These siRNA's then suppress proteins involved in immunosuppression, so that the immune system is more capable to fight the tumour cells in the tumour microenvironment, red.



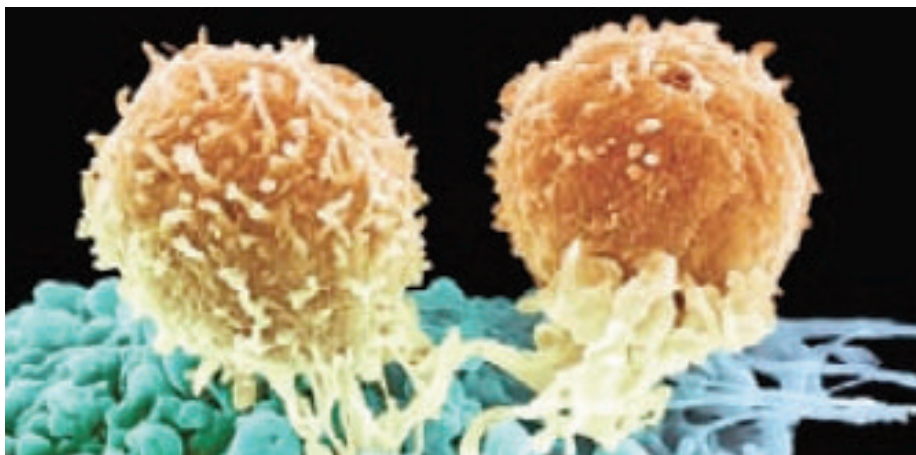


Fig. 2. T lymphocytes and cancer cell. Illustration courtesy of Steve Gschmeissner/Science Photo Library, red.

suppressive mechanisms like immunosuppressive cytokines, inhibitory ligands, or loss of antigen presentation of the tumour (1).

Therefore, cancer immunotherapy not only has to provide a strong immune response but also has to overcome tumour escape strategies.

One method which can be used to enhance the tumour directed immune response is RNAi (RNA interference) via siRNA (small interfering RNA), a mechanism by which gene expression can be inhibited sequence-specifically on mRNA level leading to down-regulated expression of the target protein (5). siRNAs can be stably introduced into cells via retroviral transduction with vectors expressing short hairpin RNA (shRNA) which is processed by the cell's enzymatic apparatus into functional siRNA (6). (Fig. 1)

RNAi allows the suppression of proteins involved in immunosuppression both in dendritic cells or tumour-specific cytotoxic T cells, leading to an improved activation of immune cells and resistance against immunosuppressive effects of the tumour microenvironment.

siRNA in Dendritic Cells (DCs)

Dendritic cells are the main antigen presenting cells of the immune system and play an important role in the activation of T cells. Depending on their activation status, their ligand expression, and their secreted cytokines, dendritic cells can either activate or suppress T cell function.

To improve the induction of T cells, siRNA can be used to suppress negative regulatory signals in dendritic cells. One example is the immuno-

suppressive protein SOCS1 (suppressor of cytokine signalling) which inhibits signalling through cytokines necessary for T cell expansion and suppresses antigen presentation to T cells. It has been shown that down-regulation of SOCS1 in dendritic cells enhances antigen-presentation and leads to increased proliferation of antigen-specific T cells (7,8). Another target is IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), a rate-limiting enzyme in the tryptophan catabolism, which also induces immunosuppression of T cells. Knock-down of IDO in dendritic cells inhibits the immunosuppressive function on T cell proliferation and leads to enhanced T cell stimulation (9).

Another possibility to improve immune activation via DCs is the suppression of apoptotic signals in DCs, thereby prolonging their sur-

“to achieve tumour growth control it is necessary for activated tumour-specific T cells to proliferate”

vival in tumour vaccination, leading to a longer period of antigen presentation. One example for this strategy is the suppression of the pro-apoptotic BAK and BAX proteins which leads to higher tumour immunity in animal experiments (10).

siRNA in T cells

In order to achieve tumour growth control it is necessary for activated tumour-specific T cells to proliferate, to home to the tumour, and to function in the tumour microenvironment.

However, cytotoxic T cells are often inhibited by immunosuppressive pathways which are exploited in tumour immune evasion.

To overcome this inhibition, siRNA strategies are used to suppress inhibitory receptors on the surface of tumour-specific T cells. Two examples for such receptors are the A2A adenosine receptor and the PD-1 (programmed death-1) receptor. Binding of adenosine to the A2A adenosine receptor or of the ligand PD-L1 to the PD-1 receptor results in suppression of T cell function. It has been shown that adenosine-rich tumour microenvironment or the expression of PD-L1 on tumour cells inhibits tumour-specific T cells and that the knock-down of these receptors via siRNA restores the cytotoxic function of the T cells (11,12).

Summary

While cancer immunotherapy is a promising alternative for cancer treatment, current therapies often fail to control tumour growth. On the one hand it is often difficult to raise an adequate immune response against tumour cells; on the other hand the immunosuppressive tumour microenvironment inhibits T cell function and facilitates tumour immune evasion. Different modifications of immune cells via siRNA can improve cancer immunotherapy by enhanced immune response, longer survival for adoptively transferred cells, and the disruption of immunosuppressive mechanisms involved in tumour evasion. So far, most experiments involving siRNA and cancer immunotherapy have been conducted in vitro or in animal experiments and further research into safe and targeted delivery of siRNA is needed. Nevertheless, siRNA offers a unique opportunity to engineer powerful immune cells in the battle against cancer.

Zie voor literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op www.knpsv.nl

Figuren en bijschriften zijn door de redactie toegevoegd.

Pathogenese van Lupusnephritis

Door dr. J. van der Vlag en prof. dr. J.H.M. Berden

Dit overzicht is een gedeelte van een eerdere publicatie, getiteld 'Lupusnephritis: pathogenese, diagnostiek en behandeling' in de serie 'Capita Selecta Nefrologie (jaargang 5 nummer 2, 2009). Voor deze publicatie werd toestemming verleend door de uitgever van deze serie: van Zuiden Communications BV, Alphen aan de Rijn, waarvoor onze dank.

Inleiding

Systemische lupus erythematoses (SLE) is een autoimmuunziekte, die gekenmerkt wordt door de vorming van autoantistoffen, met name tegen nucleaire antigenen. Antistoffen tegen nucleosomen en dsDNA spelen een centrale rol bij het ontstaan van deze ziekte. Het systemische karakter van SLE wordt geïllustreerd door het feit dat alle weefsels en organen betrokken kunnen zijn bij deze ziekte [1]. In dit overzicht worden nieuwe inzichten in het ontstaan van SLE en de nierziekte bij SLE, de zgn. lupusnephritis, besproken.

Pathogenese

De etiologie van SLE is nog steeds niet bekend, hoewel genetische en omgevingsfactoren hierbij een rol spelen. Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat bij bepaalde personen met een verhoogde genetische gevoeligheid en blootstelling aan bepaalde omgevingsfactoren een autoimmuunrespons kan ontstaan met de vorming van meerdere autoantistoffen met nadien ziekteverschijnselen [2]. Ook is duidelijk geworden hoe de sequentie van deze autoimmuunrespons verloopt (zie figuur 1) [3]. Het was altijd een groot raadsel waarom bij deze ziekte juist autoantistoffen werden gevormd tegen nucleaire componenten, die diep verborgen lagen, niet alleen in de cel maar zelfs in de celkern. De ontdekking dat deze autoantigenen aan het oppervlak verschijnen van apoptotische cellen, betekende een doorbraak in het inzicht over het ontstaan van deze ziekte [4]. Tijdens apoptose, een proces van geprogrammeerde celdood, komen nucleaire componenten terecht in apoptotische blebs aan het

oppervlak van de apoptotische cel. Door gebruik te maken van autoantilichamen kon worden aangetoond dat in feite alle autoantigenen die herkend worden bij SLE, zich bevinden in deze apoptotische blebs [5]. Normaliter is de verwijdering van deze apoptotische cellen zeer efficiënt en snel. Bij de fagocytose van apoptotische cellen is een groot aantal moleculen betrokken. Deze moleculen fungeren deels als 'eat-me-signals' op de apoptotische cel, 'bridging molecules' en receptoren op macrofagen [6]. Deze redundantie van opname- en fagocytosesystemen verzekert een snelle en volledige opname van apoptotische cellen. Op deze manier wordt geborgd dat apoptotische cellen op een niet-flogistische manier worden verwijderd. Vooral uit proefdierexperimenten is duidelijk geworden dat een stoornis in de apoptose kan leiden tot SLE. Het duidelijkste voorbeeld hiervoor is het MRL/lpr muizenmodel, waarbij door deficiëntie van het Fas molecuul (CD95) een abnormale apoptose ontstaat. Bij de mens leidt een Fas deficiëntie niet tot SLE maar tot een lymfoproliferatief syndroom met enige autoimmuunkenmerken (het zgn. ALPS syndroom). Belangrijker nog dan stoornissen in de apoptose zijn stoornissen in de klaring van apoptotische cellen [7].

“Het verlies van tolerantie voor het nucleosoom lijkt een zeer belangrijk initiële trigger te zijn voor het ontstaan van SLE”

Ook weer uit muismodellen is duidelijk geworden dat deficiëntie van moleculen, betrokken bij de klaring van apoptotische cellen, leidt tot de vorming van antinucleaire autoantistoffen en het ontstaan van een immuuncomplex glomerulonefritis. Het meest bekende voorbeeld hiervan is de C1q knock-out muis, die een SLE en een SLE nefritis ontwikkelt [8]. Ook bij de mens is



Prof. dr. J.H.M. Berden is werkzaam bij de afdeling nierziekten van het UMC St. Radboud als internist-nefroloog/klinisch immunoloog.



Dr. J. van den Vlag is als moleculair bioloog verbonden aan het UMC St. Radboud te Nijmegen. Hij is werkzaam bij de afdeling nierziekten.

een congenitale C1q deficiëntie in meer dan 80% geassocieerd met SLE. Waarom is deze stoornis in de klaring van apoptotisch materiaal zo cruciaal? Dit komt door het feit dat tijdens apoptose eiwitten en nucleosomen veranderd kunnen worden [9]. Veel, zo niet alle, autoantigenen die bij SLE een rol spelen, worden veranderd tijdens apoptose. Een gestoorde klaring van apoptotische cellen en apoptotische blebs leidt ertoe, dat deze gemodificeerde autoantigenen in contact kunnen komen met het immuunsysteem [7]. We hebben kunnen aantonen dat autoantistoffen van SLE patiënten preferentieel binden aan geacetyleerd H4. H4 is een van de vijf histoneiwitten aanwezig in het

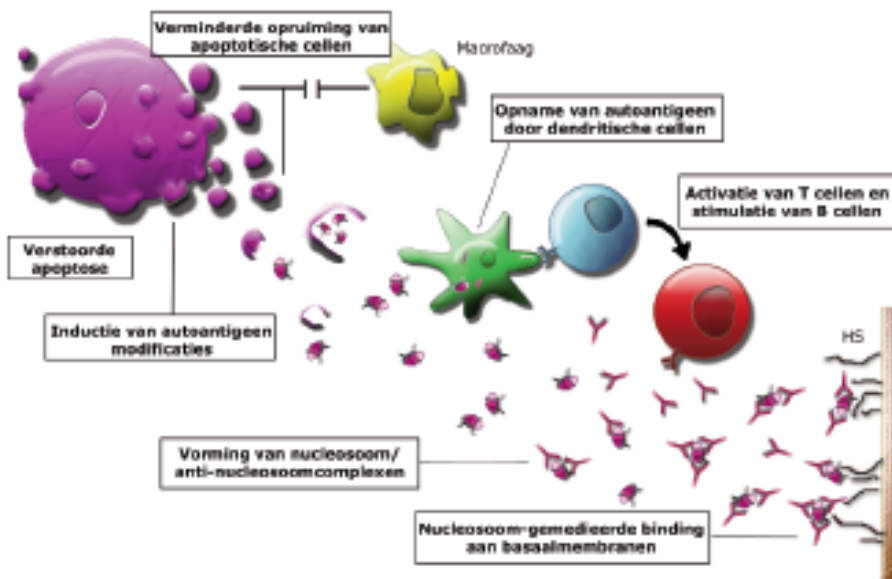


Fig. 1. Hypothese voor de pathogenese van de autoimmunrespons en glomerulonefritis in SLE. Een abnormale apoptose en/of onvoldoende opruiming van apoptotische cellen leidt tot het vrijkomen van blebs en tijdens apoptose gemodificeerde autoantigenen. Deze apoptotische blebs/gemodificeerde autoantigenen leiden tot activatie van dendritische cellen met opregulatie van adhesiemoleculen en productie van pro-inflammatoire cytokines. Dit leidt tot een immunogene presentatie van (gemodificeerde?) autoantigeenpeptiden aan T cellen (m.n. IL-17 producerende T helper cellen). De T-cellen stimuleren autoreactieve B cellen tot de productie van antichromatine (anti-nucleosoom, anti-dsDNA, anti-histon) autoantilichamen. Deze autoantistoffen kunnen binden aan nucleosomen. Deze complexen hebben affiniteit voor basaalmembran in nier en huid via binding aan heparan sulfaat (HS).

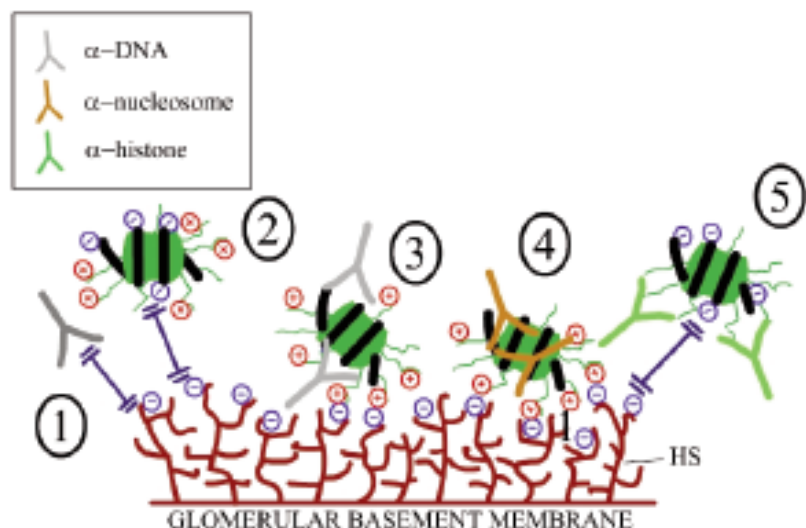
nucleosoom. Deze acetylatie van H4 treedt op tijdens apoptose. Het belang van deze autoantigeenmodificaties wordt nog verder onderbouwd door de observatie dat toediening van geacetyleerd H4 aan SLE muizen de ontwikkeling van proteïnurie en huidafwijkingen versnelde en leidde tot een kortere overlevingsduur [10]. Daarnaast hebben wij kunnen aantonen dat apoptotische blebs, geladen met gemodificeerde autoantigenen, in staat zijn om dendritische cellen te activeren. Deze activatie leidt tot een immunogene presentatie van autoantigenen aan T cellen en T cel activatie [11]. Vervolgens leidt deze T cel activatie tot stimulatie van autoreactieve B cellen, die dan de kenmerkende autoantilichamen produceren o.a. antistoffen tegen dsDNA. Het belang van anti-dsDNA antistoffen voor het ontstaan van de ziekte kan worden afgeleid uit het feit dat bij ernstige vormen van SLE bijna altijd anti-dsDNA antistoffen aanwezig zijn en dat met name ontstaan of exacerbatie van een SLE nefritis wordt voorafgegaan door een stijging van anti-dsDNA antistoffen [12]. Daarnaast konden anti-dsDNA antistoffen worden geëluëerd uit nieren met een SLE glomerulonefritis. Echter pogingen om door immunisaties met DNA antistoffen te induceren mislukten. Toen uit een

aantal observaties bleek dat SLE het gevolg is van een T cel gedreven autoantigeen-afhankelijke autoimmunrespons, werd duidelijk waarom DNA niet immunogeen kon zijn [1]. Immers, voor een T celrespons is presentatie van een peptide in de groeve van een MHC klasse II molecuul noodzakelijk. DNA kan dus nooit op deze manier worden gepresenteerd. Nu komt DNA niet vrij voor in de circulatie maar in de vorm van nucleosomen. De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat niet dsDNA

het belangrijkste autoantigen is bij SLE, maar het nucleosoom [13]. Deze nucleosomen zijn ook in verhoogde concentraties aangetoond in het bloed van patiënten en muizen met SLE [14, 15]. Het nucleosoom is de basisstructuur van chromatine en bestaat uit een kernpartikel, dat gevormd wordt door 2 paren van de dimeer van H2A en H2B en een tetrameer van H3 en H4. Rond dit octameer is dsDNA gewonden als garen om een klosje. Aan de buitenzijde bevindt zich histon H1, dat als een vinger op een strik de hele boel bij elkaar houdt. Het belang van het nucleosoom als autoantigeen is aangetoond door de aanwezigheid van nucleosoomspecifieke T helper cellen bij zowel muizen als patiënten met SLE [16, 17]. Deze T cellen induceren niet alleen de vorming van antinucleosoomantistoffen, maar ook antistoffen tegen dsDNA en histon via het mechanisme van antigeenspreiding. In studies bij SLE muizen is duidelijk geworden dat de vorming van antinucleosoomantistoffen vooraf gaat aan de vorming van de andere antinucleaire autoantistoffen [18]. Kortom, het verlies van tolerantie voor het nucleosoom lijkt een zeer belangrijk initiële trigger te zijn voor het ontstaan van SLE.

Nu zijn nucleosomen niet alleen belangrijk voor de initiatie van de autoimmunrespons, maar ze spelen ook een belangrijke rol bij de binding van autoantistoffen aan basaalmembranen. Het belang van

Fig.2. Schematische weergave van de binding van nucleosoom/anti-nucleosoomcomplexen aan de GBM. Van links naar rechts; vrije antistoffen (1) en niet-gecomplexeerde nucleosomen (2) hebben een lage affiniteit voor de GBM. De affiniteit voor de GBM neemt toe indien anti-DNA (3) en anti-nucleosoom antilichamen (4) de negatieve ladingen in het nucleosoom afdekken. Dit in tegenstelling tot binding van anti-histonantilichamen (5) aan het nucleosoom die vooral positieve ladingen in het nucleosoom zullen afdekken, waardoor de affiniteit voor de negatieve lading in heparan sulfaat (HS) afneemt [31], [32].



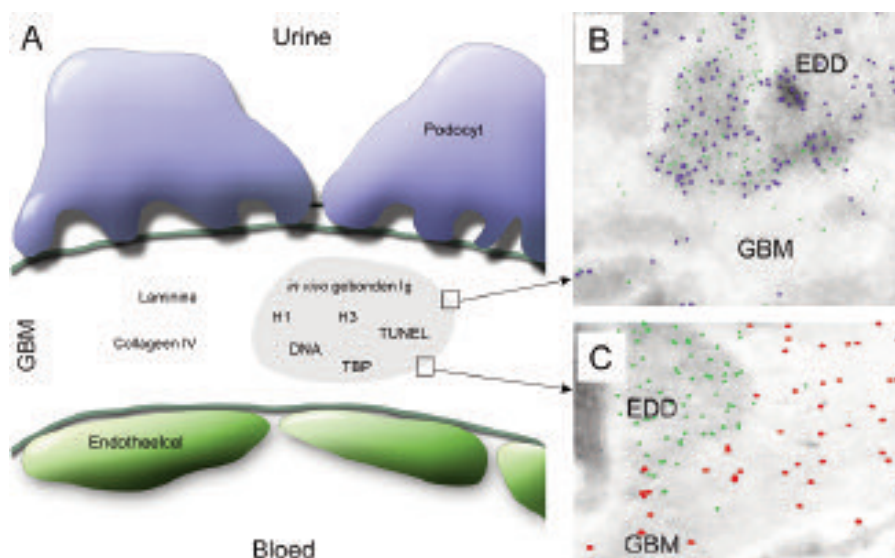


Fig.3. A) Schematische weergave van de glomerulaire structuren waaraan autoantilichamen hebben gebonden in lupusnephritis. Antistoffen tegen laminine en type IV collageen binden in de GBM. Immunglobulinedeposities en TUNEL positieve structuren zijn gelocaliseerd in electron dense deposities (EDD) weergegeven in het grijs gekleurde gebied. Deze EDD gebieden worden ook aangekleurd met specifieke antistoffen tegen histon H1, histon H3, DNA en de aan nucleosomen bindende transcriptiefactor TATA binding protein (TBP). **B)** Colocalisatie immunoelectronenmicroscopie van EDD in lupusnephritis van neergeslagen immuuglobulines (Ig) (groen, 5 nm goudpartikels) en TUNEL positief materiaal (oranje, 10 nm/l goudpartikels). TUNEL positieve aankleuring werd niet gezien buiten de EDD. **C)** Colocalisatie immunoelectronenmicroscopie met antistoffen tegen laminine in lupusnephritis. Er wordt geen colocalisatie gezien van anti-laminine antistoffen (rood, 10 nmol/l goudpartikels) en Ig deposities (groen, 5 nmol/l goudpartikels). Antilaminine aankleuring wordt alleen gezien buiten de EDD. Deze studies [28], [29] tonen aan dat Ig deposities alleen zijn gelocaliseerd in gebieden waar apoptotisch chromatine (TUNEL-positief) is neergeslagen (Reproduced with permission from ref. 33).

nucleosomen voor het ontstaan van lupusnephritis kwamen wij op het spoor, toen we ontdekten dat meerdere monoclonale antinucleaire antistoffen konden binden aan heparansulfaat, een belangrijke component van de glomerulaire basaalmembran [19]. Ook m.b.v. intrarenale perfusiestudies konden we aantonen dat nucleosomen noodzakelijk waren voor de binding van deze autoantistoffen aan de glomerulaire basaalmembran [20]. Indien de nucleosomen totaal werden verwijderd zagen we geen binding aan de GBM. De intrarenale perfusie van nucleosoom/autoantistofcomplexen leidde niet alleen tot binding aan de glomerulaire basaalmembran maar induceerde ook proteïnurie. Op meerdere manieren konden we vervolgens aantonen dat deze binding aan de GBM tot stand kwam door de interactie van de sterk cationische staarten van de histoneiwitten in nucleosomen met het sterk anionische heparansulfaat in de GBM. Zoals uit figuur 2 blijkt zullen vooral anti-DNA en anti-nucleosoomantistoffen, die negatieve lading op het nucleosoom afdekken, leiden tot binding aan de glomerulaire basaalmembran. Dit i.t.t. anti-histonantilichamen, die vooral de posi-

tieve lading afdekken van het nucleosoom en daarmee de binding aan heparansulfaat verhinderen [21]. Dit laatste komt ook overeen met de observatie dat in 'drug-induced' lupus, waarbij vooral anti-histonantilichamen worden gevormd, er

“Nucleosomen spelen een belangrijke rol bij de binding van autoantistoffen aan basaalmembranen.”

zelden of nooit een lupusnephritis ontstaat. Ook analyse van de antigeenspecificiteit van antistoffen geëluëerd uit glomeruli toonden aan, dat het optreden van lupusnephritis vooral geassocieerd is met de depositie van de anti-DNA en anti-nucleosoomantistoffen en niet met anti-histonantilichamen [22]. Speelt deze nucleosoom-gemedieerde binding aan de GBM nu ook een rol bij patiënten met lupusnephritis? [23]. In prospectief verzamelde sera bij patiënten met een SLE konden we aantonen dat nucleosoom/autoantistofcomplexen geassocieerd zijn met het ontstaan of een exacerbatie van lupusnephritis [24]. Daarnaast

konden we met behulp van monoclonale antistoffen tegen histonen en nucleosomen de aanwezigheid van nucleosomen aantonen in glomerulaire deposities bij zowel SLE muizen [25] als patiënten met lupusnephritis [26]. Daarnaast vonden we met monoclonale antilichamen gericht tegen heparansulfaat dat de aankleuring van heparansulfaat in biopsieën van patiënten met SLE nefritis sterk was afgenomen of volledig verdwenen. Dit bleek niet te berusten op een verdwijnen van heparansulfaat uit de GBM, maar door een afdekking met nucleosoom autoantistofcomplexen. Door deze complexen te elueren keerde de aankleuring van heparansulfaat weer terug [27]. Samenvattend kunnen we dus stellen dat nucleosomen aanwezig zijn in de deposities in de glomerulus en dat deze nucleosoom autoantistofcomplexen gebonden zijn aan heparansulfaat. Met behulp van colocalisatie immuno-EM konden Rekvig en medewerkers dit recent bevestigen [28], [29]. Zij kleurden de gebonden IgG autoantistoffen in de glomerulus aan met anti-IgG antistoffen die gelabeld waren met 5 nm goud. De structuren waaraan deze autoantistoffen waren gebonden werden gedetecteerd met een reeks aan probes, die gelabeld waren met 10 nm goud. Bij co-localisatie electronenmicroscopie werden electrondense deposities gevonden en deze deposities bestonden uit chromatine, dat colocaliseerde met de IgG deposities. Het chromatine werd geïdentificeerd met meerdere probes: antistoffen tegen nucleosoom, tegen specifieke transcriptiefactoren, tegen een aantal histoneiwitten en met de TUNELtechniek, die apoptotisch chromatine detecteert. Een andere hypothese voor de binding van autoantistoffen aan de GBM, namelijk kruisreactiviteit met laminine of alfa-actinine [30], kon worden ontzenuwd, omdat er nooit een colocalisatie werd gevonden tussen de IgG deposities en probes tegen laminine. Deze bevindingen zijn grafisch samengevat in figuur 3.

Zie voor literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op www.knpsv.nl

Student in Buitenland

Door Christel Zuidberg, Utrecht

De stad van Sissi... Het is alweer meer dan een half jaar geleden dat ik in het vliegtuig zat op weg naar Wenen! De stewardess had voor de sfeer al een Mozart muziekje opgezet. Drie dagen later ging in de stad van Sissi mijn onderzoeksstage van start.

Ik deed mijn onderzoek bij Gesundheit Österreich (GÖG).

Dit instituut is een business unit van de overheid, daarnaast doen ze veel onderzoek in opdracht van de Europese Raad. Het gezondheids-economie team is gespecialiseerd op het gebied van medicijnprijzing en vergoedingen. Ze onderhouden o.a. een Europees netwerk waarin informatie uitgewisseld wordt over pricing and reimbursement. Elk land heeft een eigen profiel waarin veel kenmerken staan over haar farmaceutisch systeem.

Helaas was het profiel van Nederland erg achterhaald. Dit heb ik allereerst geüpdate. Daarnaast was aan mij de taak om in kaart te brengen hoe de zaken geregeld zijn rondom de prijzing van geneesmiddelen en vergoedingen ervan in de



verschillende EU-landen.

Ik heb het Nederlandse systeem vergeleken met dat van de andere EU-landen. Het was interessant om te zien dat er ondanks de verschillen ook veel overeenkomsten zijn.

Het team waarin ik werkte was erg gezellig. Opvallend was wel dat er geen enkele apotheker werkte, ondanks dat er veel met geneesmiddelen(prijzen) gewerkt werd. Om ze te helpen met knelpunten, heb ik er een workshop over parenterale toedieningen gegeven.

Naast mijn stage was er natuurlijk nog genoeg tijd om te genieten! Ik woonde in een studentenhuus met vier andere studenten. Twee uit Wenen en twee uit India.

Koninginnedag werd uitgebreid gevierd op de ambassade en uiteindelijk heb ik het voetbal ook op de voet gevolgd in een Nederlandse pub! Daarnaast waren er natuurlijk genoeg Weense feestjes. Wenen is een heerlijke en prachtige stad. De gebouwen zijn te mooi en groot, google maar de opera of Hofburg

en je weet genoeg! Er zijn ontzettend veel parken en het is trouwens de enige Europese hoofdstad die wijngaarden in de stad heeft liggen. Iedereen die me op is komen zoeken vroeg zich ook af waarom ze nooit eerder hiernaartoe waren gegaan!

Al met al heb ik een heerlijke tijd gehad in Wenen! Ik kan jou dus ook zeker aanraden naar Wenen te gaan! Natuurlijk is het helemaal een aanrader om dit te combineren met je onderzoeksstage of bachelorwerkstuk!

Mocht je er nog meer over willen weten, dan kun je me altijd contacteren!

Auf Wiedersehen!
Christel



Pharmacy Education Portugal

By João Duarte, Vice president of EPSA

Portugal is a country well known for its amazing weather, friendly people and the astonishing places and monuments to sightsee. However, there's much more about Portugal than only these three eye catchers: in what concerns the Pharmacy teaching, Portugal has a large number of Faculties and Institutes where students can learn all they need to become a competent Pharmacist.

In total, Portugal has 9 institutions that teach the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences (the course which allows an individual to become a Pharmacist that can legally dispense a medicine in a Pharmacy or other healthcare institution): 5 are public Universities and 4 are private institutions. Together, they graduate around 700 students each year, which represents a big number taking into account Portugal's geographical area and employment demands.

The curriculum of all the institutions has been upgraded lately to the Bologna process requirements, which made all the courses have one year of lectures, taking now a length of 5 years, which represents 9 semesters of lectures and 1 semester of mandatory practice, instead of the previous 6 years (with 11 semesters of lectures and 1 semester of mandatory practice). This made some significant changes to the Portuguese Pharmacy curricula: many important subjects were obliterated or shortened, while others were made as optional. The subjects included in the curriculum are frankly heterogeneous: from Physical Chemistry to Pharmaceutical Care, passing through several levels of Pharmaceutics, Pharmacology and Medicinal Chemistry, all the curricula are adapted in order to provide the student with a good general knowledge about all the fields related to Pharmacy. Some Institutions are keener on having a Community Pharmacy-driven curriculum, others are more into an industrial and technical approach (according to their

history, nature and also location) but it's common opinion that all of them have a balanced curricula. At the end of each semester there are exams for each studied subject (that's the unfortunate part) and only if a number of ECTS's are achieved the student is allowed to follow on his course. The research activity included in the curriculum is mainly present in specific classes but sometimes the institutions give the opportunity to involve students in research projects, oriented by tutors, in a curricular frame or as an extra-curricular activity.



The Portuguese mandatory practice has a length of 6 months and it might be spent entirely in a Community Pharmacy or having 2 months in a Hospital Pharmacy and 4 months in a Community Pharmacy. It depends on the Institution and on the will of the student to have it as he believes it will fit better its training. Final year students also need to make a monography/thesis according to a topic chosen by them or attributed by their Institution. After these steps are performed, they are evaluated by a jury according to their performance in the practice and, if they are successful, they are granted the diploma and they can register in the Portuguese Order of the Pharmacists, the body that allows the registration of a Pharmacy student as a Pharmacist. There's no need to do an exam of admission if the course is accredited by the same body, so it represents an oath of trust of the Order in the Institutions.

But the Pharmacy students' life is not all about curriculum, practices or exams: there are also the social events and amazing traditions Portugal can offer to their students. All the University students are allowed to use the so called "Traje académico", which is a black suit, with a long coat and a black cape, which represents the equality of all students, regardless their richness or nature, before all their pairs (See illustration). This uniform can't be worn by freshmen because they also represent another important part of the Portuguese tradition: the "Praxe".

The "Praxe" is the set of ceremonies, pranks and other events that mark the welcoming of the new students to the course. The youngsters are usually pranked in funny ways by their older colleagues as a sign of connection with all the students, as a big family (See illustration). The pranks sometimes might sound a little evil but in the end, all of them are happy to feel integrated in the Institution and to have such good relation with their older colleagues, who can help and

advise them a lot during the course. Another Portuguese tradition that often marks the end of the path of a student is called the "Queima das Fitas", when students from the final year burn a tissue stripe in memory of all the bad things that happened during the course, celebrating their graduation and their future. All of these ceremonies are very popular in Portugal and are always full of students willing to have a great time and relax after exams, tests or just the academic life.

As you can see, Portugal has a lot of interesting attractions related to the students' life, inside and outside the classroom. If you will ever go to Portugal, feel free to visit one of the Institutions, there is always a friendly group of students willing to show you around and let you know more about everything.

So...see you in Portugal?

IPSF-congres 2010, Slovenië

Door Thomas Kempen, commissaris buitenland der K.N.P.S.V.

Het bezoeken van een internationaal studentencongres is een overweldigende beleving die je minimaal één keer in je leven meegemaakt moet hebben. Het was deze zomer inmiddels mijn derde congres van de International Pharmaceutical Students' Federation (IPSF), maar ik kan er nog steeds geen genoeg van krijgen. Hoewel ik er een Bijbel mee vol kan schrijven zal ik proberen een duidelijk overzicht te geven van wat zo'n congres inhoudt. Het gevoel van saamhorigheid, openheid, de leerzame aspecten en de fantastische feesten en activiteiten zijn moeilijk op papier over te brengen. Ik hoop dat dit verslag enigszins in de buurt komt!



Aankomst en openingsceremonie

Het 56e IPSF World Congress vond plaats van 2 tot en met 12 augustus 2010 in Ljubljana, de hoofdstad van Slovenië. Op maandag de 2e arriveerde ik met 17 andere

Nederlandse (Bio-)Farmacie-studenten bij het hostel in Ljubljana, dat gedurende tien dagen onze thuishaven zou zijn. Na de registratie en de installatie in onze kamers gingen we in de namiddag naar het

stadskasteel van Ljubljana, gelegen op een berg midden in het centrum van de stad. Alle ruim 350 deelnemers uit 45 verschillende landen over de hele wereld werden verwelkomd met een glaasje champagne, waarna de officiële openingsceremonie kon beginnen. Na de opening ging er een heerlijk buffet open en was er de eerste gelegenheid om met andere deelnemers kennis te maken. De sfeer was goed, het eten lekker en het uitzicht over de stad was grandioos met de ondergaande zon: een start die kenmerkend was voor een geweldig congres!



Workshops en symposia

Gedurende het congres werden er meerdere workshops en symposia gehouden over uiteenlopende onderwerpen. Zo konden er bij verschillende workshops trainingen worden gevolgd om bepaalde vaardigheden, zoals presenteren, verder te ontwikkelen. Ook waren er workshops om projecten op te zetten of te verbeteren. Verder waren er twee symposiumdagen. Het onderwerp van het 'Educational Symposium' was 'Leadership in Practice'. Er werden interessante lezingen gehouden over hoe belangrijk leiderschap in de farmacie is. De tweede symposiumdag was het 'Scientific Symposium' met verschillende lezingen over nieuwe ontwikkelingen

op het gebied van genterapie en biotechnologie.

Feestjes en sociale activiteiten

Ondanks alle leerzame momenten is het toch altijd het sociale programma dat na zo'n congres het meest blijft. Iedere avond was het weer raak! Zo waren er vier verschillende themafeesten, een traditionele Sloveense avond en natuurlijk de befaamde 'international evening'. Op dit laatstgenoemde feest had ieder land de mogelijkheid om zichzelf te presenteren. Voor ons als Nederlanders betekende dit dat we geheel in het oranje gekleed waren en onze drop en jenever mee hadden genomen. Verder hadden we halverwege het congres nog een heerlijke dagtrip naar een middeleeuws kasteel. Dit was bovenop een berg met uitzicht over een prachtig meer, waar we later nog in gezwommen hebben. De laatste avond was er het traditionele gala met diner. Iedereen zag er weer prachtig uit, maar de Nederlandse mannen vielen toch wel extra op met hun mooie rokkostuums. Het eten



smaakte heerlijk, zeker in combinatie met een lekker glaasje champagne. Daarna was er een live band en er waren heerlijke cocktails te verkrijgen. Het was echt een geweldig feest!

General Assembly

Ilse en ik vormden samen de officiële delegatie vanuit de K.N.P.S.V. Dit betekende dat wij bij de General Assembly (GA), de Algemene Vergadering van IPSF, aanwezig waren. Hier konden wij onze stem uitbrengen namens de Nederlandse (bio-)farmacie studenten. We

hebben lang en veel vergaderd, maar het was zeker heel nuttig. Tijdens de vergadering werden de activiteiten en projecten van het afgelopen jaar besproken en er werd besloten wat IPSF in de toekomst allemaal zou gaan doen.

Samenvattend

Het was dit jaar weer een fantastisch congres! Het blijft geweldig om zo veel verschillende culturen bij elkaar te hebben. De verschillen zijn soms heel groot, maar we zijn wel allemaal (bio-)farmacistudent.

Internationale betrekkingen zijn in de professionele wereld heel belangrijk en het is ontzettend leuk om hiervoor in de studententijd al een basis te leggen. Ik kan iedereen aanraden om aankomende zomer van 3 t/m 13 augustus naar het IPSF-congres in Thailand te gaan! Gegarandeerd succes!

Thomas Kempen



Colofon

Redactie

Jules Heuberger	Voorzitter
Marjolein Soethoudt	Secretaris
Wilbert de Witte	Penningmeester
Willem van den Brink	Redacteur I
Tamara de Koning	Redacteur II
Ingrid Ran	Redacteur III

Aan dit nummer werkten mee

Dr. Rosalie M. Luiten, Hoofd Laboratorium Experimentele Dermatologie, Afdeling Huidziekten en Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

Dr. Lisa Borkner, department of dermatology, University of Ulm, researching the pathogenesis of psoriasis.

Prof. dr. J.H.M. Berden, internist-nefroloog en klinisch immunoloog, Afdeling nierziekten, UMC St. Radboud, Nijmegen.

Dr. J. van der Vlag, moleculair bioloog, Afdeling nierziekten, UMC St. Radboud, Nijmegen.

Drukkerij

Hegadruk B.V. Den Haag

Oplage

2825 stuks

Software

QuarkXPress 7.2

Onze adverteerders

Pagina

Mediq apotheek	2
Stipendiafonds (KNMP)	4
KNMP	24

Kopij

Redactie Folia Pharmaceutica
T.a.v. Marjolein Soethoudt
Flanorpad 6B
2333 AR Leiden
06-49668109
folia@knpsv.nl

Copyright

Copyright 2010/2011 - Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de commissie ter redactie van de Folia Pharmaceutica 2010/2011



Lid worden van de KNMP

De KNMP is de beroeps- en brancheorganisatie voor apothekers. Wij behartigen de belangen van onze leden, de branche en de farmacie in het algemeen. In alles wat wij doen staat de essentiële en onmisbare rol van de apotheker in de zorgverlening centraal. Die levert effectieve en patiëntgerichte farmaceutische zorg, waarbij medicatieveiligheid en kwaliteit voorop staat.

Kwaliteit op de universiteit

De KNMP speelt een belangrijke rol bij bewaken van de kwaliteit van het vak van apotheker, ook op de universiteit. Bijvoorbeeld in het traject naar de erkenning van het specialisme openbare farmacie. Zo draagt de KNMP bij aan de invulling van de opleiding. Zo wordt jouw opleiding afgestemd op de wensen en eisen

vanuit het veld en de toekomst. Ook voor jou is de KNMP dé vereniging die essentieel is bij invulling en uitvoering van het beroep van apotheker.

Wat krijg je ervoor

Als kandidaatlid van de KNMP krijg je wekelijks het PW toegezonden en een inlogcode voor de KNMP website. Ook ontvang je jaarlijks de Leden- en adressenlijst en de Apothekenlijst. In de laatste fase van je studie krijg je ook nog het Informatorium Medicamentorum en het Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA). Dit kost je slechts € 29,- per jaar.

Word lid

E-mail je gegevens naar: leden@knmp.nl, o.v.v. aanvraag kandidaat-lidmaatschap.

