

Welkom bij Slim Academy!

Leuk dat je dit jaar Geneeskunde gaat studeren! Dit is de voorbeeldsamenvatting voor **Blok 1 Groei en Ontwikkeling I**. Deze samenvatting helpt je de stof sneller te snappen, slim te herhalen én die studiepunten binnen te slepen. Gebruik het dus als aanvulling op de verplichte stof, niet als vervanging!

Met onze samenvattingen:

- ✓ Focus je op de kern van de stof die is geschreven door studiehelden die het vak nu volgen in combinatie met ouderejaars die het vak met een hoog cijfer hebben afgerond.
- ✓ Bespaar je kostbare tijd, zodat jij nog wat voor jezelf kunt doen na een lange dag
- ✓ Heb je altijd toegang via de Slim Academy app waar en wanneer je maar wil
- ✓ Heb je altijd oefenvragen en flashcards om te testen hoe goed jij de stof kent

Meteen van start gaan?

Ga naar app.slimacademy.nl of download de Slim Academy app

Geen gedoe, gewoon gratis proberen. Start vandaag nog met:

- Je eerste samenvatting voor Groei en Ontwikkeling 1
- Flashcards & oefenvragen om jezelf te testen
- Toegang tot de WhatsApp community
- Altijd en overal studeren: op je laptop, tablet of mobiel

→ En het mooiste? Je hoeft nog niks te kopen. Gewoon even checken of het wat voor je is.

 **Tip:** Gebruik de code **MFVR-ABO** op SlimAcademy.nl en ontvang je **eerste maand gratis** bij een abonnement als je lid bent bij de **MFVR**!

Vragen? Feedback? Bij ons werken?

Whatsapp ons via 06 81 60 19 60, mail naar klantenservice@slimacademy.nl of join de Whatsappgroep hieronder om je medestudenten om hulp te vragen!

Blijf verder op de hoogte via TikTok of Instagram **@SlimAcademy.nl** of bezoek onze website.

We wensen je veel succes met studeren en bij het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

JOIN DE WHATSAPP GROEP

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen



Let op: Nadruk en het delen van de samenvatting met derden is uiteraard verboden. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Gebruik het daarom als aanvulling op de stof, niet als vervanging.

Inhoudsopgave

Welkom bij Slim Academy!	1
Inhoudsopgave	2
Informatie over het vak	3
Wat krijg ik als ik de volledige samenvatting bestel?	4
Wekelijkse digitale updates	5
Casus 1: De taaislijmziekte	6
HC 1 Cystische Fibrose	6
Voorkennistoets 1 - De moleculaire celbiologie en genetica	12
E-learning 1 - De genetische advisering en moleculaire diagnostiek van CF	15
E-learning 2 - Van genotype naar fenotype	17
E-clip 1 - Mutatie en replicatie	21
VOW - KLV 1.04 Anamnese: Hoofdklachten en Hulpvragen	23
VOW - Van een mutatie tot een diagnose	25
Overige zelfstudie	27
LME week 1 - De basale histologie	27
LMO week 1 - Sensitiviteit en specificiteit	34
Oefenvragen	37
Antwoorden	39
Nawoord	40

Informatie over het vak

Je staat op het punt de samenvatting te lezen voor de eerste bloktoets van het nieuwe geneeskunde curriculum. Het tentamen voor dit blok is het allereerste tentamen van de bacheloropleiding geneeskunde en daarbij is het erg begrijpelijk dat er ook veel spanning bij komt kijken. Deze samenvatting is er om je op weg te helpen met je nieuwe studie!

Het tentamen

In het nieuwe geneeskundecurriculum wordt een blok afgesloten met een tentamen: de bloktoets. Ook de bloktoets is casusgestuurd, net als de rest van het nieuwe curriculum. Er worden per toets altijd 12-25 casussen opgegeven, met elk 2-5 vragen. De cijfers die behaald zijn bij de bloktoetsen worden in een online platform als 'voortgangspijlen' weergegeven. Er worden niet gelijk EC's uitgegeven na een bloktoets; dit wordt pas in het midden of het eind van het jaar gedaan door de besliscommissie.

Hoe kan je het beste studeren?

Door de oefenbloktoets die er gegeven werd in blok 1 is er een beter beeld van wat zo een bloktoets zou kunnen zijn. Aanwezig zijn bij de hoorcolleges en het vaardigheidsonderwijs wordt aangeraden. Het serieus maken van de zelfstudie is daarnaast een goede manier om te leren voor de bloktoetsen. Zo krijg je alle informatie goed binnen en is het leren voor de bloktoets meer een herhaling van stof. De zelfstudie en hoorcolleges zijn in dit boekje, de juiste Canvas-pagina en de bijbehorende boeken te vinden.

Indeling van het vak

Het blok bestaat uit 6 weken met 11 casussen. In de tabel hieronder is een overzicht van de casussen gegeven en in welke delen van onze samenvatting de bijbehorende stof is samengevat. De bloktoets vindt plaats aan het einde van week 6. De volledige samenvatting kun je bestellen op slimacademy.nl.

Casus	Behandeld in	Samengevat in
1. Taaislijmziekte	Week 1	Deel 1
2. De aanvraag	Week 1	Deel 1
3. Het Begin van het leven	Week 2	Deel 1
4. Hoe communiceren de cellen	Week 2	Deel 1
5. Zit het in de familie of toch niet?	Week 3	Deel 2
6. Normaal vs afwijkend	Week 3	Deel 2
7. Erfelijke darmkanker	Week 4	Deel 2
8. Hoe gaan cellen dood?	Week 4	Deel 2
9. Hielprik	Week 5	Deel 3
10. Maakt het iets uit waar de wieg staat?	Week 5	Deel 3
11. Nature / nurture	Week 6	Deel 3

Bron: Slim Academy (2024-2025).

Indeling van de samenvatting

Onze samenvatting van dit vak is opgebouwd uit de hoorcolleges, het vaardigheidsonderwijs en de zelfstudie per casus. De zelfstudie kan gebonden of niet gebonden aan een casus zijn. Afhankelijk daarvan zijn de uitwerkingen te vinden onder de casus of onder "overige zelfstudie".

Succes met studeren!

Wat krijg ik als ik de volledige samenvatting bestel?

Slim Academy biedt tal van mogelijkheden zodat jij precies kunt bestellen waar jij behoefte aan hebt: Je kunt onze producten enkel digitaal bestellen, maar natuurlijk ook op papier bestellen. Verder kun je kiezen of je de samenvattingen in kleur wilt of niet en wanneer je welke boekjes ontvangt!

→ **Liever meteen je samenvatting in handen, of liever wachten tot alles helemaal up to date is?**

Slim Academy biedt meerdere mogelijkheden voor het bestellen van jouw samenvatting: je kunt zelf op de website aangeven of je de samenvatting van vorig jaar voor aanvang van het blok op papier wilt ontvangen, of dat je liever de versie die helemaal up to date is 1,5 week voor je tentamen ontvangt!

Ik heb de collegesamenvatting van vorig jaar op papier besteld, hoe werkt dat?

Je ontvangt alle stof van vorig jaar voor aanvang van het blok op papier. Omdat er natuurlijk ieder jaar dingen veranderen en we ieder jaar onze samenvattingen verbeteren, bieden we je de updates digitaal aan. In onze app kun je iedere week de samenvatting van het huidige collegejaar inzien. Zo kun je al meteen vanaf het begin van het blok van papier studeren, maar ben je toch up to date!

Ik heb de collegesamenvatting van het huidige collegejaar op papier besteld, hoe werkt dat?

Omdat we zoveel mogelijk actuele stof op papier willen aanbieden, versturen we deze samenvatting ruim 1,5 week voor het tentamen op papier. De colleges vanaf **20 oktober 2025** zijn op moment van printen nog niet geüpdatet in studiejaar 2025-2026. De updates van deze colleges zul je in de app kunnen inzien. Zo heb je altijd de meest recente versie van de stof bij de hand in de app en ontvang je het boekje ruim genoeg voor je tentamen ook nog op papier.

Als abonnee kun je natuurlijk ook gedurende het blok digitaal gebruikmaken van de samenvatting van vorig jaar én komt er iedere week een nieuwe update uit van de samenvatting van dit jaar. Zo heb je altijd toegang tot alle materialen die je nodig hebt voor een optimale voorbereiding!

Wekelijkse digitale updates

Bestel jij de samenvatting van Slim Academy? Dan ontvang je altijd wekelijkse digitale updates van de stof! Zo kun je al beginnen met het leren van de nieuwste stof van dit jaar, voordat het boekje überhaupt op je deurmat belandt. Chill!

Check in onderstaande tabel wanneer welke stof gepubliceerd zal worden.

Digitale updates

Datum	Week	Casus	Boekje
22 september	Week 1	Casus 1 & 2	Deel 1
29 september	Week 2	Casus 3 & 4	Deel 1
6 oktober	Week 3	Casus 5 & 6	Deel 2
13 oktober	Week 4	Casus 7 & 8	Deel 2
20 oktober	Week 5	Casus 9 & 10	Deel 3
29 oktober	Week 6	Casus 11	Deel 3

Bron: Slim Academy (2025-2026).

Hoe kan ik de digitale updates bekijken?

Je logt in de Slim Academy App in met je inloggegevens van *slimacademy.nl*. Als je op je laptop werkt, raden we de webversie van de app in Google Chrome aan (*app.slimacademy.nl*), en voor iPad of telefoon kun je de app downloaden in de app store. Daar zul je in de bibliotheek dit boekje zien.

Samenvattingen van vorig jaar

Ben je benieuwd naar de samenvatting van vorig jaar? Dan kun je deze direct aan het begin van het blok digitaal inzien bij het abonnement. Schaf jouw abonnement aan via onze website!

Veel succes met het behalen van jouw studiepunten!

Casus 1: De taaislijmziekte

HC 1 Cystische Fibrose

Introductie

Dit hoorcollege hoort bij zowel casus 1 als 2 en is het inspiratie college van week 1. Het college ging over Cystische Fibrose (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd. Het hoorcollege werd gegeven door Sanne Kloosterman en Ben Tilly.

Zout- en watertransport

CF is een stoornis waarbij het transport van zout en water gestoord is. Stoornissen van het zout- en watertransport kunnen functies van verschillende organen beïnvloeden. Enkele gevolgen zijn:

- Cholestase;
- Pancreasfibrose;
- Darmobstructie bij zuigelingen (*meconiumileus*);
- Longontsteking en longinfectie;
- Mannelijke infertiliteit;
- Zout zweet.

Cholestase

Cholestase is een slechte doorstroom van gal als gevolg van een afsluiting of vernauwing van de galgangen. Dit leidt tot een ophoping van gal in de lever, wat de lever kan beschadigen.

Pancreasfibrose

Pancreasfibrose betreft een verminderd vermogen van de pancreas door fibrosevorming (littekenweefsel) in de pancreas. Daarnaast komen spijsverteringsenzymen en -sappen door het opgehoopte slijm niet (voldoende) in de darm terecht. Hierdoor is de vertering van eiwitten en vetten verslechterd of worden eiwitten niet goed afgegeven. Vrijwel alle CF patiënten ervaren problemen van de pancreas.

Darmobstructie bij zuigelingen (meconiumileus)

Bij een **darmobstructie** is er sprake van een blokkade die ontstaan is door bijvoorbeeld slijm dat opgehoopt is. Het opgehoopte slijm zorgt ervoor dat vloeistoffen en voedsel minder goed kunnen bewegen door het spijsverteringskanaal. Gevolgen van een darmobstructie zijn dan ernstige buikpijn, verstoppingen en een opgeblazen gevoel. De eerste ontlasting van een zuigeling (of foetus in de laatste fase van de zwangerschap), wordt meconium genoemd. Een meconiumileus kan een van de eerste tekenen zijn van CF.

Overerving

CF is een ziekte die **autosomaal recessief** overerft. Dit wil zeggen dat bij de patiënten met CF beide allelen aangetast zijn. Een persoon met maar één aangetaste allel wordt een drager genoemd en heeft geen symptomen. Het gen dat aangetast is bij patiënten met cystische fibrose ligt op chromosoom 7. De kans op dragerschap in de algemene populatie is 1:20. De kans op het hebben van CF is 1:3600.

Geschiedenis van CF

CF werd voor het eerst ontdekt rond 1940 middels de ontdekking van blaasjes in de pancreas. Dit heeft bijgedragen aan de naamgeving van CF. Een andere belangrijke ontdekking was dat patiënten met CF zout zweet hebben. Dit werd in 1950 ontdekt. Na deze ontdekking werd er gewerkt aan een **zweettest** voor de diagnose van CF bij baby's. Pas rond 1990 werd het CF gen ontdekt.

CFTR

CFTR is de afkorting voor *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*. Het gen van CF bevat informatie en instructies voor het maken van het CFTR-eiwit. Het CFTR eiwit is een chloorkanaal in de celmembranen. Deze helpt met het reguleren van de zout- en waterbalans. Bij dit transport zijn de negatieve ionen de chloride-ionen, en de positieve ionen zijn de natrium-ionen. De chloride-ionen worden vervoerd door het CFTR-eiwit, de natriumionen gaan tussen de cellen door. Dit is mogelijk door osmose. Als het chloridekanaal open is, wordt er zout, water en natrium uitgewisseld.

Epitheelcellen

CFTR bevindt zich op de epitheelcellen. Dit zijn cellen die de huid, lichaamsholtes en holle organen bekleden. Boven op deze cellen zitten trilharen die wuivende bewegingen maken. Door deze bewegingen worden bacteriën en stoffen weggewuifd. De rol van CFTR is het vochtig houden van de trilharen. Als dit niet meer goed gebeurt, kunnen de trilharen de bacteriën en stoffen niet meer goed verplaatsen waardoor deze ophopen en er zo een ontsteking kan ontstaan.

Mutatie

CFTR bestaat uit 1480 aminozuren, dit zijn buisjes die door het transmembraan gaan en zich samen vormen tot een kanaaltje. De meest voorkomende mutatie is een **deletie** op één aminozuur waardoor er nog maar 1479 aminozuren aanwezig zijn.

Er zijn verschillende CFTR mutatie klassen:

1. Geen getrunceerd eiwit;
2. *Processing mutant* (85%) (dF508 gen);
3. Defect in regulatie;
4. Verlaagd CL conductantie;
5. Verlaagde eiwit synthese;
6. Verhoogde *turnover*.

De meest voorkomende mutatie is een *processing mutant* dat zorgt voor een probleem in de vouwing van het CFTR eiwit. Deze vindt plaats in het dF508 gen. Het probleem in de vouwing dat veroorzaakt wordt door het gemuteerde gen zorgt ervoor dat het eiwit niet bij het membraan aankomt. Het eiwit zelf werkt echter wel volledig.

Medicatie

Om ervoor te zorgen dat het eiwit dat wel volledig werkt toch te binden aan het membraan is er nog verder onderzoek gedaan naar dit proces. De huidige medicatie bestaat onder andere uit:

- Kaftrio;
- Kalydeco;
- Orkambi.

Orkambi

Orkambi helpt bij de juiste vouwing van het CFTR-eiwit en verbetert chloridegeleiding bij patiënten met twee kopieën van de $\Delta F508$ -mutatie. Hierbij is Lumacaftor de corrector en vergroot Ivacaftor de effectiviteit (*potentiator*). Lumacaftor zorgt ervoor dat er een deel van het door dF508 aangetaste CFTR eiwit toch gedeeltelijk correct gevouwen wordt en de controle van het endoplasmatische reticulum passeert. Hierdoor kan het eiwit toch naar het plasmamembraan getransporteerd worden. Deze medicatie wordt gebruikt voor een klasse 2 mutatie.

Kaftrio

Kaftrio bestaat uit Elexacaftor, Tezacaftor en Ivacaftor. Kaftrio verbetert de functie van een defect CFTR-eiwit. Tezacaftor en Elexacaftor helpen bij het herstellen van het verkeerd gevouwen eiwit en brengen het naar de celwand.

Kalydeco

Het actieve bestanddeel is ivacaftor. Deze medicatie wordt gebruikt voor een klasse 3 mutatie. Ivacaftor opent defecte chloridekanalen voor betere stroming. Hierdoor wordt de waterbalans verbeterd en kan slijm verdund worden.

Hieprikscreening

Belangrijke ontwikkelingen rondom CF van het laatste decennium zijn onder andere nieuwe medicatie, opsporingen van mildere mutaties van CF en de **hieprikscreening**.

De hieprikscreening leidt tot een vroege diagnose van CF, wat kan leiden tot een betere prognose. De hieprikscreening is beschikbaar sinds 1 mei 2011. De hieprikscreening onderzoekt drie onderdelen:

1. IRT & PAP;
2. DNA onderzoek;
3. Uitgebreide gen-analyse.

IRT en PAP

IRT is de afkorting voor Immuno Reactief Trypsinogeen. Als er schade is aan de pancreas wordt dit eiwit gemaakt. Bij een verhoogde IRT-waarde is er een kans dat een baby taaislijmziekte heeft. **PAP** is de afkorting *Pancreas Associated Protein*. PAP wordt gemaakt onder stress. Bij een verhoogd gehalte IRT, maar geen verhoogd gehalte PAP, kan de PAP-test helpen met het uitsluiten van vals-positieve testresultaten.

DNA en gen-analyse

Een DNA onderzoek wordt gedaan naar de meest voorkomende 35 mutaties. Er wordt ook een uitgebreide gen-analyse uitgevoerd.

Afwijkende uitslag

Een afwijkende uitslag geeft kans van 87,5% op een klassieke vorm van CF en een kans van 12,5% op geen CF of een niet klassieke vorm van CF. Door de hieprikscreening wordt een klein aantal dragers gevonden.

Slim Samengevat!

- **Cystische fibrose (CF):** autosomaal recessieve ziekte met verstoord **zout- en watertransport**; gevolg: o.a. cholestase, pancreasfibrose, meconiumileus, longinfecties, mannelijke infertiliteit, zout zweet;
- **Cholestase:** galophoping door obstructie; beschadigt lever;
- **Pancreasfibrose:** slijm belemmert **enzymafgifte**, vertering van vetten/eiwitten verminderd;
- **Meconiumileus:** slijm blokkeert darm → obstructie, pijn, verstopping;
- **Overerving:** autosomaal recessief, gen op **chromosoom 7**; kans op dragerschap: 1:20, CF: 1:3600;
- **Geschiedenis:** ontdekt via **pancreasafwijkingen** (1940), zout zweet (1950), **CF-gen** in 1990, hielprik 2011;
- **CFTR:** chloridekanaal in **epitheelcellen**; reguleert ionen- en waterbalans via osmose;
- Slecht functionerend CFTR → ophoping van slijm, verminderde **trilhaarwerking**, infecties;
- **Mutatie:** meest voorkomend = **ΔF508**, leidt tot vouwingprobleem (klasse 2); eiwit werkt maar bereikt membraan niet;
- **Mutatieklassen:**
 - Geen eiwit;
 - **Processing mutant** (ΔF508, 85%);
 - Regulatie-defect;
 - Lage conductantie;
 - Verminderde synthese;
 - Versnelde afbraak;
- **Medicatie:**
 - **Orkamby** (Lumacaftor + Ivacaftor): correctie + activatie van CFTR bij **klasse 2**;
 - **Kaftrio** (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor): herstelt vouwing + functie;
 - **Kalydeco** (Ivacaftor): opent kanaal bij **klasse 3**;
- **Hieprikscreening** (sinds 2011):
 - Detecteert CF via **IRT, PAP, DNA-analyse**;
 - IRT: verhoogd bij **pancreasschade**;
 - PAP: verhoogd bij **stress**, helpt vals-positieven uitsluiten;
- **Genetisch onderzoek:** test 35 bekende mutaties + uitgebreide analyse;
- **Afwijkende uitslag:** 87,5% kans op klassieke CF, 12,5% op geen/niet-klassieke vorm; enkele **dragers** opgespoord.

PD 1 Leven met taaislijmziekte

Introductie

Kort na de geboorte werd het kind van mevrouw gediagnosticeerd met CF. Dit was erg onverwachts, mevrouw gaf zelf aan dat gedurende de zwangerschap alles goed verlopen was.

Eerste verschijnselen

Voordat het kind geboren is, kan er af en toe tijdens de zwangerschap aan de darmen gezien worden of het kind mogelijk een aandoening aan de darmen heeft. Dat was in deze casus niet geval. Symptomen die bij pasgeborenen kunnen wijzen op CF zijn:

- Bolle buik;
- Niet goed eten;
- Geen eerste ontlasting.

Bovenstaande symptomen kunnen passend zijn bij CF, omdat dit kan wijzen op een **meconiumileus**. Dit is een vroeg symptoom van CF en ontstaat gedurende de eerste 24-48 uur na de geboorte.

Behandeling

Vanaf de geboorte werd het kindje uit de casus regelmatig gecontroleerd op de poli. Tijdens een bezoek aan de poli worden er een aantal testen gedaan bij een verdenking op CF. Zo wordt er geluisterd met een stethoscoop naar het hart, de longen en de buik, er wordt een blaastest gedaan en er wordt een kweek van het slijm afgenomen. Bij de blaastest wordt er gekeken of de uitademing belemmerd is. Deze onderzoeken worden nu één keer in de drie maanden gedaan, vroeger was dat vaker.

Eén keer per jaar wordt er een groot onderzoek met alle specialisten van de ziekte gedaan. Dit is om te kijken of er veranderingen van de aanpak van behandeling moeten komen. Bij zo'n groot onderzoek wordt er weer een blaastest gedaan bij de patiënt. Daarnaast wordt er ook bloed geprikt en met een camera in de longen gekeken.

Medicatie

Medicatie die gebruikt wordt door het kindje uit de casus zijn onder andere Atril en Kaftrio. Atril is een enzympil die helpt met het verteren van voedsel. Kaftrio verbetert de functie van het CFTR eiwit. Daarnaast worden er ook vitaminepillen en supplementen ingenomen door het kindje uit de casus. Het kind gaf aan dat de grootste verandering qua ziektebeeld voor haar kwam na het innemen van kaftrio. Kaftrio zorgde er namelijk voor dat haar longfunctie verbeterde en dat er minder tot geen opnames in het ziekenhuis meer nodig waren.

Daarnaast maakt zij gebruik van een Pepmasker. Deze geeft een positieve druk in de luchtwegen zodat slijm makkelijk omhoog gaat. Dit gebeurt in combinatie met het vernevelen.

Verneveling

Het kind vernevelt met een apparaat en een mondstuk. Bij jongere kinderen wordt er verneveld met een kapje. Vernevelen wordt ook wel inhalatietherapie genoemd en zorgt ervoor dat medicijnen fijn worden gemaakt om vervolgens makkelijker binnen te komen in de luchtwegen. Ook zorgt het ervoor dat de medicatie op de juiste plek in de longen terechtkomt.

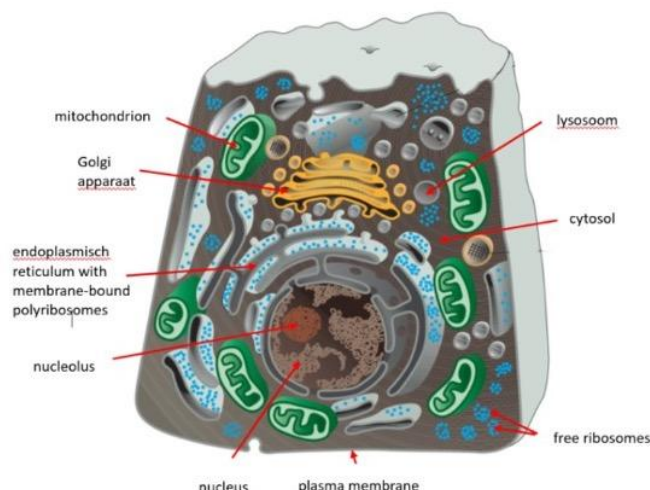
Slim Samengevat!

- **Cystische fibrose (CF)**: autosomaal recessieve ziekte; mutatie in **CFTR-gen** op **chromosoom 7** → verstoord zout- en watertransport;
- Gevolgen: cholestase, pancreasfibrose, meconiumileus, longinfecties, mannelijke infertiliteit, zout zweet;
- **CFTR-eiwit**: chloridekanaal op **epitheelcellen**; reguleert **waterbalans** via chloride- en natriumtransport; essentieel voor **trilhaarwerking**;
- Meest voorkomende mutatie: **ΔF508**, leidt tot foutgevouwen eiwit dat niet het membraan bereikt (**klasse 2**);
- Medicatie:
 - **Orkamby** (Lumacaftor + Ivacaftor): correctie + potentiatie bij klasse 2;
 - **Kaftrio** (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor): herstelt eiwitvouwing;
 - **Kalydeco** (Ivacaftor): opent kanaal bij klasse 3;
- **Hielprikscreening** (sinds 2011): IRT, PAP, DNA-analyse → vroege diagnose, betere prognose;
- Kans op dragerschap: **1:20**; kans op CF: **1:3600**.

Voorkennistoets 1 - De moleculaire celbiologie en genetica

De voorkennistoets staat op Canvas. Deze voorkennistoetsen zijn bedoeld om een globaal beeld te geven van het kennisniveau dat er bij aanvang van dit thema verwacht wordt.

Celbiologie



De celorganellen. Bron: Voorkennistoets 1, Basiskennis Moleculaire en Cellulaire Biologie.

Celkern en DNA

De celkern is de belangrijkste opslagplaats van genetische informatie. Hier bevindt zich het grootste deel van het DNA, dat stabiel en langlevend is, zolang de cel leeft. DNA bestaat uit nucleotiden die zich in paren binden: **adenine** (A) bindt met **thymine** (T) en **guanine** (G) bindt met **cytosine** (C). In tegenstelling tot DNA, is RNA kortlevend en instabiel. DNA blijft meestal in de kern, terwijl RNA de kern verlaat om zijn functies uit te voeren in het cytoplasma.

Transcriptie en Translatie

De **transcriptie** van DNA naar RNA vindt plaats in zowel de kern als de **mitochondriën**. Hierbij fungeert de **promotor** als het startpunt van de transcriptie, gelegen net voor de plek waar het gen begint. RNA wordt gesynthetiseerd in de **5'-naar-3'-richting**. Na transcriptie verlaten de meeste RNA-moleculen (zoals mRNA, tRNA en rRNA) de kern en worden ze in het cytoplasma gebruikt voor eiwitsynthese.

De translatie van RNA naar eiwitten gebeurt in het cytoplasma, specifiek in het **cytosol** en op het **ruw endoplasmatisch reticulum (ER)**. Dit proces vormt de basis van de eiwitproductie in de cel.

Mitochondriën en Energieproductie

Mitochondriën, vaak de 'energiecentrales' van de cel genoemd, zijn verantwoordelijk voor de energieproductie via de productie van ATP. Naast hun rol in energieproductie bevatten mitochondriën ook hun eigen DNA, dat afwijkt van het nucleaire DNA. Het RNA dat in mitochondriën wordt gesynthetiseerd, blijft binnen het organel voor verdere verwerking en translatie.

Endoplasmatisch Reticulum (ER)

Het ER bestaat uit een uitgebreid netwerk van membranen, de zogenaamde **cisternen**. Het ER vervult diverse functies, waaronder het transport van eiwitten die in ribosomen op het ER worden gesynthetiseerd. Het ruw ER is betrokken bij de eiwitsynthese, terwijl het gladde ER functies vervult in lipidenproductie en detoxificatie.

Golgi-apparaat

Na het verlaten van het ER worden eiwitten getransporteerd naar het **Golgi-apparaat**. Hier worden eiwitten verder gemodificeerd, bijvoorbeeld door de toevoeging van suikerketens, en opgeslagen voor later transport. Deze gemodificeerde eiwitten worden vervolgens naar hun uiteindelijke bestemming gestuurd zoals de celmembraan of naar buiten de cel. Cellen in secretieorganen zoals kliercellen, bevatten vaak een groot Golgi-apparaat, omdat deze cellen veel eiwitten uitscheiden.

Lysosomen

Lysosomen zijn verantwoordelijk voor de afbraak van afvalstoffen en overbodige eiwitten in de cel. Dit voorkomt ophoping van schadelijke stoffen en speelt een cruciale rol in het handhaven van de celgezondheid.

Translatie

De translatie is het proces waarbij een mRNA-molecuul wordt omgezet in een eiwit. Dit proces begint met de herkenning van een speciaal signaal: het **startcodon**. Bij zoogdiercellen is dit meestal het eerste **AUG-codon** vanaf het 5'-uiteinde van het mRNA. Dit codon codeert voor het aminozuur **methionine**, waardoor de meeste nieuw gesynthetiseerde eiwitten beginnen met methionine.

Een mRNA-molecuul kan op verschillende manieren worden gelezen, afhankelijk van welk leesraam wordt gekozen. Van een willekeurig dubbelstrengs DNA-fragment kunnen twee verschillende RNA-moleculen worden gemaakt, die op hun beurt zes mogelijke polypeptiden kunnen coderen. Er zijn namelijk drie mogelijke leesramen per RNA-streng en het juiste beginpunt moet worden herkend, vaak aangeduid door het **AUG**-startcodon.

Tijdens de translatie wordt de genetische informatie in mRNA omgezet in een reeks aminozuren, die samen een eiwit vormen. **tRNA** (*transfer*-RNA) speelt hierbij een cruciale rol door de juiste aminozuren naar het ribosoom te brengen. Het tRNA heeft een anticodon dat complementair is aan het codon op het mRNA, waardoor de codon-anticodon interactie de basis vormt voor de juiste volgorde van aminozuren in het eiwit.

De genexpressie verloopt in een volgorde van stappen, waarbij het DNA wordt omgezet in functionele eiwitten:

1. **Binding van RNA-polymerase II aan de promotor:** Het proces begint met de herkenning van de promotor, een specifieke DNA-sequentie die zich voor het gen bevindt. Algemene transcriptiefactoren binden aan de promotor, waarna RNA-polymerase II kan binden om transcriptie te starten;
2. **Synthese van RNA:** RNA-polymerase II gebruikt de DNA-streng als *template* om een pre-mRNA-molecuul te synthetiseren;
3. **Rijping van RNA tot mRNA:** Dit pre-mRNA ondergaat verdere modificaties, waaronder **splicing**, waarbij introns (niet-coderende sequenties) worden verwijderd en exons (coderende sequenties) aan elkaar worden geplakt. Dit rijpe mRNA kan nu worden gebruikt voor translatie;
4. **Transport van mRNA naar het cytosol:** Na de rijping verlaat het mRNA de kern en beweegt het naar het cytosol, waar de translatie plaatsvindt;
5. **Herkenning van het startcodon:** In het cytosol bindt de kleine ribosomale subunit aan het mRNA en scant het vanaf het 5'-uiteinde naar het startcodon (AUG). Zodra het startcodon is herkend, bindt de grote ribosomale subunit;
6. **Codon-anticodon interactie:** De translatie gebeurt door het binden van tRNA-moleculen aan de codons op het mRNA. Deze tRNA-moleculen brengen de juiste aminozuren met zich mee;
7. **Polymerisatie van aminozuren:** De ribosoom katalyseert de binding van aminozuren, die aan het tRNA zijn gebonden, waardoor de polypeptideketen wordt verlengd;
8. **Beëindiging van translatie:** Zodra een **stopcodon** op het mRNA wordt bereikt, stopt de translatie. Het ribosoom valt uiteen in de kleine en grote subunits.

De translatie begint wanneer de kleine ribosomale subunit het startcodon (AUG) op het mRNA herkent. De grote ribosomale subunit bindt hier vervolgens aan, waarna het proces van eiwitsynthese kan beginnen. Het beëindigen van de translatie vindt plaats wanneer een stopcodon wordt bereikt, wat zorgt voor het uiteenvallen van het ribosoom in zijn subunits en de vrijlating van het voltooide eiwit.

Erfelijkheid

Een **autosoom** is een chromosoom dat geen geslachtschromosoom is.

Autosomaal Dominante overerving

In een stamboom kun je autosomaal dominante overerving herkennen aan een aantal duidelijke patronen. Eén van de belangrijkste kenmerken is dat de aandoening in elke generatie voorkomt. Dit komt doordat bij autosomaal dominante overerving één gemuteerd gen van een ouder al voldoende is om de aandoening te veroorzaken. Hierdoor hebben getroffen individuen meestal ten minste één ouder die ook aangedaan is. De aandoening "springt" dus niet over generaties heen zoals je soms ziet bij recessieve overervingspatronen.

Autosomaal Recessieve overerving

Bij een autosomaal recessieve overerving heeft de patiënt altijd twee defecten allelen en zijn beide ouders heterozygoot en gezond. Wanneer beide ouders drager zijn, hebben ze per kind een kans van 25% dat het kind de aandoening erft, een kans van 50% dat het kind zelf drager is en een kans van 25% dat het kind beide normale allelen erft en volledig gezond is zonder drager te zijn.

Slim Samengevat!

- **Celkern:** bevat stabiel **DNA**; RNA is instabiel en verlaat de kern voor functie in het **cytoplasma**;
- **Transcriptie:** in kern en mitochondriën; start bij **promotor**; RNA-synthese 5'→3';
- **Translatie:** in **cytoplasma** op ribosomen; start bij **AUG** (methionine);
- **tRNA:** brengt aminozuren, herkent codons via **anticodon**;
- **Genexpressie:**
 - RNA-polymerase bindt aan promotor;
 - Synthese pre-mRNA → splicing tot mRNA;
 - mRNA naar cytosol → translatie → eiwit;
 - Stopcodon beëindigt translatie;
- **Mitochondriën:** produceren **ATP**; bevatten eigen **DNA** en RNA;
- **Endoplasmatisch reticulum (ER):**
 - **Ruw ER:** eiwitsynthese en transport;
 - **Glad ER:** lipideproductie en detoxificatie;
 - **Golgi-apparaat:** eiwitmodificatie en -sortering; actief in **secretiecellen**;
 - **Lysosomen:** breken afvalstoffen en eiwitten af, cruciaal voor celgezondheid;
- **Erfelijkheid:**
 - **Autosomaal dominant:** 1 gemuteerd allel → aangedaan; in elke generatie zichtbaar;
 - **Autosomaal recessief:** 2 gemuteerde allelen nodig; ouders vaak drager; 25% kans op ziekte bij 2 dragers.

E-learning 1 - De genetische advisering en moleculaire diagnostiek van CF

Elke zwangerschap van gezonde ouders heeft een risico van 3 tot 5% op een kind met een (mogelijk erfelijke) aangeboren afwijking. Eén van de meest voorkomende autosomaal recessief overervende aandoeningen is taaislijmziekte, ook wel bekend als **Cystic Fibrosis (CF)**.

Bij een pasgeboren kind wordt de **hielprikscreening**, ook wel neonatale screening genoemd, uitgevoerd. Hierbij wordt er bloed uit de hiel geprikt. Dit bloed wordt getest op 27 ernstige en zeldzame ziekten, waaronder CF. Vroegtijdige opsporing van deze ziekten zorgt ervoor dat de behandeling tijdig kan worden gestart, waardoor ernstige lichamelijke of verstandelijke schade kan worden voorkomen.

Om te testen op CF worden de volgende biochemische tests uitgevoerd:

- **IRT-test (Immunoreactief Trypsinogeen):** Deze test meet het gehalte van het enzym trypsinogeen in het bloed, wat bij baby's met CF vaak verhoogd is;
- **Genetische test:** Hierbij wordt het DNA onderzocht op de aanwezigheid van de meest voorkomende mutaties in het **CFTR-gen** die CF veroorzaken;
- **PAP-test (Pancreatitis Associated Protein):** Deze test meet het eiwit PAP in het bloed. Verhoogde waarden kunnen wijzen op CF.

Bij de genetische screening wordt alleen getest op de 35 meest voorkomende ziekmakende varianten (veranderingen in het DNA) binnen de Nederlandse populatie waarvan is vastgesteld dat ze CF veroorzaken.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen **pathogene** (ziekmakende) en **benigne** (niet-ziekmakende) varianten. Pathogene varianten kunnen leiden tot een verstoring van de structuur of functie van een eiwit. Wanneer dit eiwit onderdeel is van een belangrijk proces in het lichaam, kan dit leiden tot een ziekte. Benigne varianten veroorzaken geen verstoring van een proces, bijvoorbeeld omdat het eiwit niet of nauwelijks verandert, of omdat andere eiwitten de functie kunnen overnemen.

Varianten krijgen een naam op basis van hun locatie, het betrokken aminozuur en de specifieke verandering. Bijvoorbeeld: Phe508del.

- Phe = Phenylalanine, het veranderde aminozuur;
- 508 = de positie van het aminozuur;
- Del = deletie, wat de verwijdering van het aminozuur aangeeft.

Casus

Een ouderpaar heeft een zoon, Tom, gekregen bij wie via de hielprik CF is vastgesteld. Mevrouw Van Stoel, een familielid, heeft een kinderwens en wil weten of zij ook kans heeft op een kind met CF. De eerste stap is een afspraak bij de afdeling Klinische Genetica. Een klinisch geneticus geeft voorlichting over erfelijke aandoeningen. Dit gebeurt door middel van een **stamboomonderzoek**, zodat kan worden bekeken of er een verhoogd risico is op een ziekte en of er reden is voor **erfelijkheidsonderzoek**. Bij erfelijkheidsonderzoek wordt bloed afgenomen om te zoeken naar afwijkingen in het DNA.

Om na te gaan of DNA-onderzoek naar dragerschap van CF bij mevrouw Van Stoel mogelijk is, moeten de volgende stappen worden ondernomen:

- Bevestigen dat bij Tom taaislijmziekte is vastgesteld;
- Inzien wat de uitslag van de hielprik bij Tom was;
- Nagaan of er alleen dragerschap van CF is vastgesteld;
- Verifiëren of er DNA-onderzoek is verricht bij Tom en zijn ouders.

Tom is doorverwezen naar de kinderlongarts. Er zal een **zweettest** bij hem worden uitgevoerd. Als de hielprik positief is, bestaat er een sterke verdenking van CF. De zweettest is de meest gebruikte methode om vast te stellen of iemand CF heeft, omdat patiënten met CF een veel hoger zoutgehalte in hun zweet hebben dan mensen zonder CF. Een zweettest is negatief bij een zoutgehalte van <30 mmol/l en positief bij >60 mmol/l. De zweettest blijkt positief te zijn, waarmee de klinische diagnose van CF is bevestigd.

Ter ondersteuning van de diagnose wordt er een **genetische analyse** (DNA-onderzoek) gedaan. Dit heeft implicaties voor de verdere behandeling en opvolging.

De diagnostische DNA-test wordt uitgevoerd met behulp van **targeted-NGS** (*Next Generation Sequencing*), waarbij het gehele **CFTR-gen** wordt geanalyseerd. Hoewel bij Tom al een pathogene CF-variant was aangetoond via de hieprikscreening, is het toch nodig om aanvullend bloedonderzoek te laten doen in het klinisch genetisch laboratorium. Dit komt doordat het hele gen wordt getest in plaats van slechts specifieke varianten, waardoor er geen varianten over het hoofd worden gezien.

Wanneer de uitslag van het onderzoek bekend is, volgt een vervolgconsult bij de klinische genetica. Hierbij wordt ook aandacht besteed aan de familiegeschiedenis om te bepalen welke familieleden in aanmerking komen voor dragerschapstests van CF. Hierbij wordt gebruikgemaakt van een stamboom van de familie. Eerstegraads familieleden (directe familie) worden als eerste getest, met uitzondering van kinderen onder de zestien jaar.

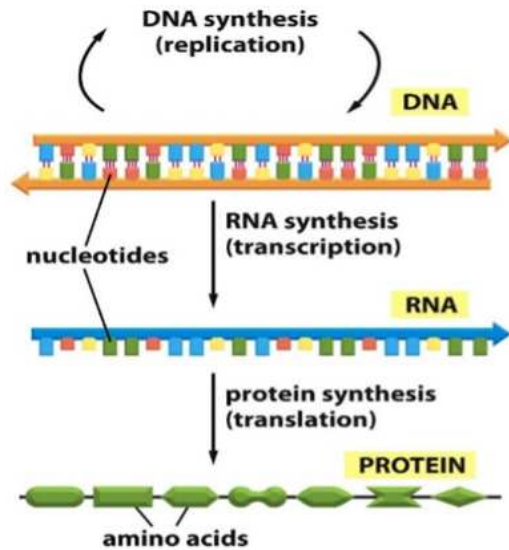
Slim Samengevat!

- **Cystic Fibrosis (CF)** is een van de meest voorkomende **autosomaal recessieve aandoeningen**. Elke zwangerschap heeft een risico van **3 tot 5%** op een kind met een (mogelijk erfelijke) aangeboren afwijking;
- Bij pasgeborenen wordt de **hieprikscreening** uitgevoerd om **27 zeldzame, ernstige ziekten** op te sporen, waaronder CF. Vroege detectie maakt tijdige behandeling mogelijk en voorkomt ernstige schade;
- Voor CF worden drie **biochemische tests** uitgevoerd:
 - **IRT-test** (*Immunoreactief Trypsinogeen*): meet verhoogd trypsinogeen in bloed bij CF;
 - **PAP-test** (*Pancreatitis Associated Protein*): verhoogde waarden wijzen op CF;
- **Genetische test**: spoort **35 bekende ziekmakende CFTR-mutaties** op in de Nederlandse populatie;
- Een **positieve hieprikttest** leidt tot vervolgonderzoek, waaronder de **zweettest**. De zweettest meet het **zoutgehalte** in zweet; een waarde **>60 mmol/l** bevestigt CF, **<30 mmol/l** sluit het meestal uit;
- Bij genetische screening wordt onderscheid gemaakt tussen:
 - **Pathogene varianten**: verstoren **eiwitstructuur** of **-functie** en veroorzaken ziekte;
 - **Benigne varianten**: veroorzaken geen verstoring van processen in het lichaam;
 - **Mutaties** worden benoemd op basis van **aminozuur, positie en type verandering**, zoals **Phe508del** (deletie van phenylalanine op positie 508);
- **DNA-onderzoek (targeted-NGS)** wordt aanvullend uitgevoerd om het volledige **CFTR-gen** te analyseren en geen mutaties te missen; De resultaten van het DNA-onderzoek zijn belangrijk voor **diagnose, behandeling en familieonderzoek**. **Eerstegraads familieleden** worden als eerste getest op dragerschap, met uitzondering van kinderen jonger dan 16 jaar.

E-learning 2 - Van genotype naar fenotype

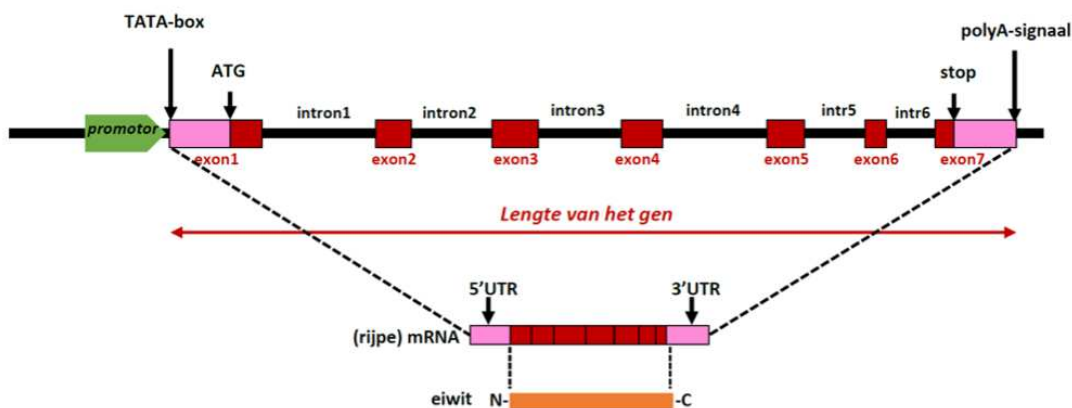
Het centrale dogma van de moleculaire biologie

Het DNA bevat de genetische informatie voor de aanmaak van alle eiwitten in ons lichaam. Deze genetische code wordt via een proces dat **transcriptie** heet, overgeschreven naar **mRNA**, dat fungeert als een tijdelijke kopie van de genetische informatie. Vervolgens wordt tijdens de **translatie** het mRNA omgezet in een specifieke aminozuurvolgorde, waaruit eiwitten ontstaan. In dit proces spelen **transfer-RNA (tRNA)**, dat aminozuren naar de ribosomen brengt, en **ribosomaal RNA (rRNA)**, dat onderdeel is van de ribosomen waar de eiwitsynthese plaatsvindt, een cruciale rol. Dit systeem zorgt ervoor dat genetische informatie omgezet kan worden in functionele eiwitten.



Overzicht van het centrale dogma van de moleculaire biologie. Bron: Alberts et al. (2023). *Essential Cell Biology* (6th ed.).

De transcriptie begint bij de **TATA-box**, een startpunt voor het aflezen van het DNA, en eindigt bij het **PolyA-sigitaal**, het eindpunt van de transcriptie. De TATA-box helpt **RNA-polymerase** te vinden waar het moet beginnen met het maken van mRNA. Het PolyA-sigitaal zorgt ervoor dat het mRNA goed wordt afgerond en er een **poly-A-staart** aan wordt toegevoegd, die helpt om het mRNA stabiel te houden en te vervoeren. De **5'- en 3'-UTR's** zijn stukken van het mRNA die niet in eiwitten worden omgezet, maar wel belangrijk zijn voor het regelen van hoe het mRNA in eiwit wordt omgezet en hoe lang het in de cel blijft.



Van gen naar mRNA. Bron: E-learning Van genotype tot fenotype, van M. Jaegle en D. Van Gent, 2024-2025.

Mutaties

Veranderingen in het DNA, ook wel **mutaties** genoemd, kunnen via mRNA leiden tot veranderingen in het geproduceerde eiwit. Er zijn verschillende soorten mutaties die elk een andere impact op de eiwitsynthese kunnen hebben.

Bij een **synonieme mutatie**, ook wel stille mutatie genoemd, verandert een basenpaar in het DNA, maar blijft het codon voor hetzelfde aminozuur coderen. Dit betekent dat er geen effect is op het resulterende eiwit. Een voorbeeld hiervan is wanneer de codons TCT en TCA beide voor het aminozuur serine coderen, waardoor een mutatie tussen deze twee geen functionele verandering veroorzaakt.

Een **missense mutatie** daarentegen houdt in dat één nucleotide in het DNA wordt vervangen door een ander. Dit zorgt ervoor dat het codon verandert en een ander aminozuur in het eiwit wordt ingebouwd. Hierdoor kan de structuur van het eiwit veranderen, wat kan leiden tot een afwijkende of verminderde functie van het eiwit.

Bij een **nonsense mutatie** wordt een coderend codon omgezet in een stopcodon. Dit leidt tot een vroegtijdige beëindiging van de eiwitsynthese, wat resulteert in een korter eiwit dat vaak niet meer functioneel is.

Daarnaast zijn er **inserties** of **deleties** van nucleotiden, die ook grote gevolgen kunnen hebben voor het eiwit. Wanneer de lengte van de insertie of deletie een veelvoud is van drie basenparen, blijft het **leesraam** intact en worden alleen een paar aminozuren toegevoegd of verwijderd zonder de rest van het eiwit te verstoren. Als het geen veelvoud van drie is, ontstaat een **frameshift**. Dit verschuift het leesraam, waardoor een heel ander eiwit wordt gesynthetiseerd, vaak met een vroegtijdige stop.

Splice mutaties vormen een andere categorie en verstoren het proces van RNA-splitsing. Hierbij worden normaal gesproken **intronen** (niet-coderende sequenties) uit het pre-mRNA verwijderd en **exonen** (coderende sequenties) aan elkaar gelinkt. Een **splice donor-mutatie** beïnvloedt het begin van een intron en kan ervoor zorgen dat een deel van het intron in het rijpe mRNA blijft. Dit maakt het mRNA langer dan normaal, en afhankelijk van de basen die worden toegevoegd, kan het leiden tot een extra stukje eiwit of een **frameshift**, wat resulteert in een voortijdige stop van de eiwitsynthese.

Aan de andere kant beïnvloedt een **splice acceptor-mutatie** het einde van een intron, waardoor een exon kan worden overgeslagen tijdens de **splicing**. Als het overgeslagen exon geen veelvoud van drie basen bevat, veroorzaakt dit een **frameshift** en stopt de eiwitsynthese voortijdig. Als het exon wel een veelvoud van drie basen bevat, wordt het eiwit slechts ingekort met een aantal aminozuren.

Deze verschillende soorten mutaties kunnen aanzienlijke gevolgen hebben voor de structuur en functie van het eiwit en daarmee ook voor de cellulaire processen die van dit eiwit afhankelijk zijn.

Erfelijke ziekten

Erfelijke ziekten zijn aandoeningen die ontstaan door afwijkingen in het DNA. Erfelijke ziekten kunnen op verschillende manieren worden overgeërfd, meestal via autosomaal dominante of recessieve overerving.

Autosomaal dominante overerving

Een patiënt heeft altijd minstens één aangedane ouder. Een patiënt heeft $\frac{1}{2}$ kans op een ziek kind. Gezonde ouders zijn geen drager. Er bestaan immers geen dragers bij dit patroon.

Om te bepalen hoeveel kans nakomelingen hebben op een bepaalde eigenschap wordt er gebruikgemaakt van kruistabellen en stambomen. Hierbij wordt het dominante allel A genoemd en het recessieve allel a. Als twee ouders beiden genotype Aa hebben, ziet de tabel eruit zoals hieronder weergegeven.

Dominante overerving Aa x Aa

Allelen dominante overerving		
	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Bron: Slim Academy, 2024-2025.

Hierbij is te zien dat er 75% kans is dat het kind de dominante eigenschap krijgt en 25% kans dat het de recessieve eigenschap erft. De allelfrequentie in een populatie wordt weergegeven in p (dominant) en q (recessief) en hiervoor geldt: **p+q=1**.

Het genotype in een populatie wordt weergegeven als $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Dit heet ook wel het **Hardy-Weinberg evenwicht**:

- $2pq$ zijn hierbij de personen met Aa;
- p^2 de personen met AA;
- q^2 de personen met aa.

Autosomaal recessieve overerving

Bij autosomaal recessieve overerving ligt het defecte gen op een autosoom en er zijn dus steeds twee allelen beschikbaar. Een patiënt heeft altijd twee defecte allelen. Als de ouders van de patiënt beide gezond zijn dan zijn ze beide heterozygoot (Aa). Doordat een patiënt altijd twee defecte allelen heeft, is de kans dat een kind van zo'n patiënt drager is altijd 1. Dit komt doordat de patiënt alleen defecte allelen door kan geven. De kans dat het kind aangedaan is is echter vrijwel 0. Dit komt doordat zijn partner gewoonlijk geen drager zal zijn, omdat dit een zeldzame ziekte is.

Bloedverwantschap

Ieder van ons is heterozygoot voor een stuk of acht tot tien recessieve mutaties, die een zeldzame ziekte kunnen veroorzaken. De kans dat men een willekeurige partner treft met precies hetzelfde defecte gen is dus behoorlijk klein! Maar als twee partners bloedverwanten van elkaar zijn, wordt de kans op eenzelfde defect gen uiteraard aanzienlijk groter.

Slim Samengevat!

- Het centrale dogma van de moleculaire biologie beschrijft de omzetting van **DNA** naar **mRNA** via **transcriptie**, en vervolgens van mRNA naar **eiwitten** via **translatie**;
- Tijdens transcriptie bindt **RNA-polymerase** bij de **TATA-box** en stopt bij het **PolyA-sigtaal**;
- Het gevormde **mRNA** krijgt een **poly-A-staart** en bevat **5'- en 3'-UTR's**, die reguleren hoe efficiënt het mRNA wordt vertaald en hoe lang het actief blijft;
- Tijdens translatie brengt **tRNA** aminozuren naar het **ribosoom**, waar **rRNA** een structurele en katalytische rol speelt bij de eiwitsynthese;
- **Mutaties** in het DNA kunnen de structuur en functie van eiwitten beïnvloeden;
- Een **synonieme mutatie** verandert een codon zonder het aminozuur te veranderen;
- Een **missense mutatie** leidt tot inbouw van een ander aminozuur, wat eiwitfunctie kan verstoren;
- Een **nonsense mutatie** verandert een codon in een **stopcodon**, waardoor een verkort eiwit ontstaat;
- **Inserties of deleties** kunnen het **leesraam** verschuiven (**frameshift**) tenzij ze een veelvoud van drie basenparen bevatten;
- **Splice donor-mutaties** verstoren het begin van een **intron**, wat kan leiden tot een langer mRNA of een **frameshift**;
- **Splice acceptor-mutaties** kunnen zorgen voor overslaan van een **exon**, wat afhankelijk van de lengte kan leiden tot een ingekort of afwijkend eiwit;
- **Erfelijke ziekten** ontstaan door mutaties en worden overgeërfd via **autosomaal dominante** of **autosomaal recessieve** patronen;
 - Bij **autosomaal dominante overerving** heeft de patiënt altijd één aangedane ouder en is er 50% kans op overdracht per kind;
 - Bij **autosomaal recessieve overerving** heeft de patiënt twee defecte allelen; ouders zijn meestal dragers (**Aa**) en er is per kind 25% kans op ziekte, 50% kans op dragerschap en 25% kans op gezond zonder dragerschap;
- Kansberekening gebeurt via **kruistabellen** en het **Hardy-Weinberg evenwicht**:
 - $p^2 + 2pq + q^2 = 1$
 - - $p^2 = AA$, $2pq = Aa$, $q^2 = aa$;
- **Bloedverwantschap** vergroot de kans dat beide partners dezelfde **recessieve mutatie** dragen;
- Iedereen is gemiddeld drager van **acht tot tien recessieve mutaties** die zeldzame erfelijke ziekten kunnen veroorzaken.

E-clip 1 - Mutatie en replicatie

Introductie

Dit hoofdstuk komt overeen met de e-clip Mutatie en Replicatie gegeven door I. Chaves.

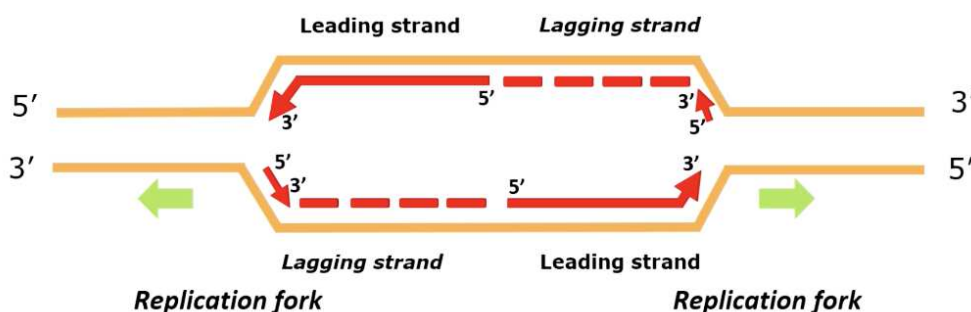
Structuur van DNA

DNA heeft de vorm van een dubbele helix, opgebouwd uit twee antiparallelle strengen van nucleotiden. Elk nucleotide bestaat uit een fosfaatgroep, een suikergroep en een stikstofbase. Er zijn twee hoofdtypen stikstofbasen: **pyrimidines** (cytosine en thymine) en **purines** (adenine en guanine). In de dubbele helix zijn er vaste basenparen: **cytosine** vormt altijd een waterstofbrug met **guanine**, en **thymine** vormt altijd een waterstofbrug met **adenine**.

DNA replicatie

DNA-replicatie is het proces waarbij het genetisch materiaal in DNA wordt verdubbeld. Tijdens de replicatie worden de twee strengen van de DNA-dubbele helix uit elkaar getrokken, zodat elke streng kan dienen als sjabloon voor het maken van een nieuwe complementaire streng. De replicatie verloopt altijd van het **5'-uiteinde** naar het **3'-uiteinde** van de strengen, wat resulteert in twee verschillende replicatie routes:

- **Leading strand:** Deze streng wordt continu gesynthetiseerd in de richting van de replicatievork. Omdat deze streng in de 5' naar 3' richting van de replicatievork loopt, kan DNA-polymerase continu nucleotiden toevoegen zonder onderbrekingen;
- **Lagging strand:** Deze streng loopt in de richting tegenovergesteld aan de replicatievork. Hierdoor kan DNA-polymerase niet continu werken. In plaats daarvan wordt de *lagging strand* gesynthetiseerd in korte stukjes, bekend als **Okazaki-fragmenten**. Deze fragmenten worden gesynthetiseerd van 5' naar 3', maar op een onderbroken manier. De losse Okazaki-fragmenten worden aan elkaar verbonden door het enzym **DNA-ligase**, dat de fosfodiësterverbindingen tussen de fragmenten herstelt en zo een aaneengeschaalde DNA-streng vormt.



Replicatie. Bron: E-clip 1, DNA Replicatie, door I. Chaves, 2024

Replicatie is **bi-directioneel**, wat betekent dat de DNA-replicatie in twee richtingen tegelijkertijd plaatsvindt vanaf de replicatievork. Terwijl de leading strand continu in één richting wordt gesynthetiseerd, worden op de lagging strand Okazaki-fragmenten gevormd en samengevoegd in de tegenovergestelde richting van de replicatievork.

Nauwkeurigheid van DNA replicatie

De nauwkeurigheid van DNA-replicatie is essentieel om genetische stabiliteit te behouden. Drie belangrijke mechanismen zorgen voor de nauwkeurigheid zijn:

- **Base selectie:** DNA-polymerase heeft een specifiek katalytisch centrum dat de identiteit van de base op de sjabloon streng herkent. Dit zorgt ervoor dat de juiste base met een nauwkeurigheid van ongeveer 1 op 1000 basen wordt toegevoegd, wat fouten tijdens de replicatie vermindert;
- **Mismatch-reparatie:** Na de replicatie kan DNA-polymerase soms voorbij een mismatch (onjuiste baseparing) gaan zonder deze op te merken. Het *mismatch*-reparatiesysteem herkent deze fouten door de afwijkende structuur van het DNA te detecteren en corrigeert ze door de foutieve base te vervangen, zelfs nadat de polymerase verder is gegaan;
- **Proofreading:** Tijdens de replicatie kunnen fouten optreden, zoals het verkeerd binden van cytosine aan adenine. DNA-polymerase beschikt over een **exonuclease-activiteit** die verkeerd geplaatste nucleotiden kan verwijderen voordat de replicatie verder gaat. Als een fout niet meteen wordt gecorrigeerd, kan de replicatie stoppen en wordt de juiste base ingebouwd door het enzym.

Translesie DNA-synthese

Wanneer DNA-polymerase tijdens de replicatie een beschadiging tegenkomt die het niet kan overwinnen, wordt een alternatieve methode genaamd **translesie DNA-synthese** ingeschakeld. Hierbij wordt de beschadigde regio overgeslagen en een translesie DNA-polymerase ingezet om de replicatie voort te zetten. Deze polymerase kan vaak fouten maken bij het aanvullen van het beschadigde deel, wat resulteert in fouten die later gecorrigeerd moeten worden.

Slim Samengevat!

- **DNA** bestaat uit een dubbele helix met twee **antiparallelle nucleotidenstrengen**; basenparen via **waterstofbruggen: A-T, C-G**;
- **Nucleotiden** bestaan uit **fosfaatgroep, suiker** en **stikstofbase**; pyrimidines = **C, T**, purines = **A, G**;
- **DNA-replicatie:** semi-conservatief, verloopt **5'→3'**; elke streng dient als sjabloon;
 - **Leading strand:** continu gesynthetiseerd richting **replicatievork**;
 - **Lagging strand:** in **Okazaki-fragmenten**, verbonden door **DNA-ligase**;
 - **Bi-directionele replicatie:** synthese verloopt in beide richtingen vanaf de **replicatievork**;
- **Nauwkeurigheid** gewaarborgd door:
 - **Base selectie** via DNA-polymerase;
 - **Proofreading:** exonuclease verwijdert foute base direct;
 - **Mismatch-reparatie:** herstelt fouten na replicatie;
- **Translesie DNA-synthese:** alternatieve polymerase overbrugt beschadiging; minder nauwkeurig, kans op fouten;
- Fouten tijdens replicatie kunnen leiden tot **mutaties** die eiwitfunctie beïnvloeden.

VOW - KLV 1.04 Anamnese: Hoofdklachten en Hulpvragen

Introductie

Dit hoofdstuk komt overeen met het Klinisch Redeneren onderwijs gekoppeld aan casus 1 taaislijmziekte.

Tijdens dit VO is het eerste deel van hoe een anamnese moet worden afgenomen besproken. Er is vooral geoefend met **ALECOBO** en de **hulpvraag**. ALECOBO wordt gebruikt als een ezelsbruggetje om de hoofdklacht zo goed en volledig mogelijk uit te kunnen vragen.

Begin het consult met jezelf voorstellen. Benoem hierbij je voor- en achternaam, je functie en groet de patiënt. Check vervolgens de geboortedatum van de patiënt. Daarna kan je beginnen met de anamnese. Een goede vraag om het gesprek te openen kan zijn: "Kunt u mij vertellen waarom u een afspraak heeft gemaakt?". Hierna ga je door met het verhelderen van de klacht. Je kan gebruikmaken van het ezelsbruggetje ALECOBO. Hieronder staan alle letters uitgewerkt, met voorbeeldvragen.

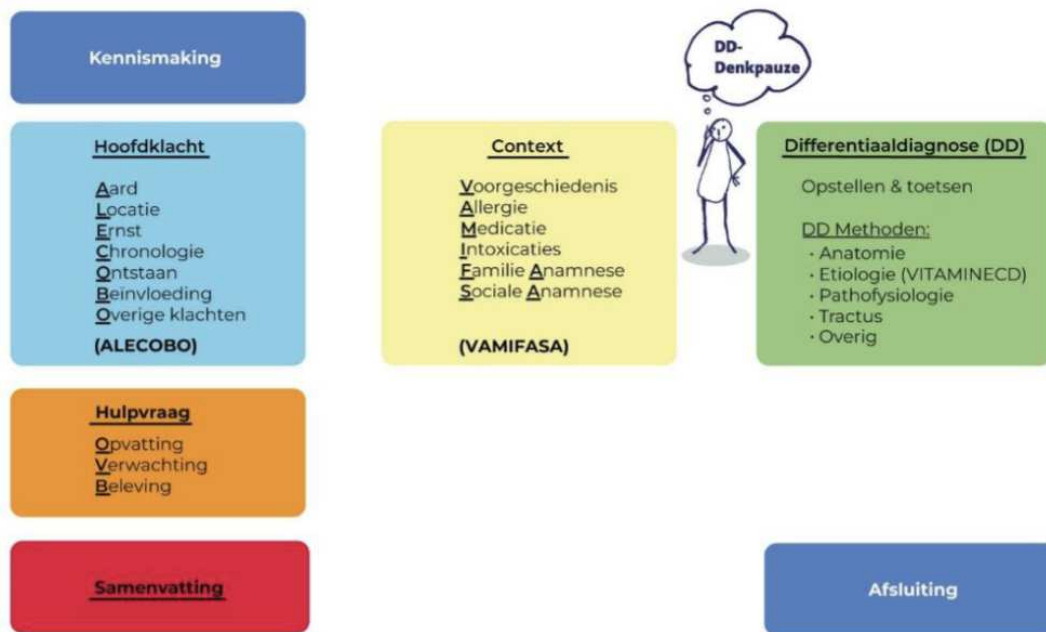
Toepassing ezelsbruggetje ALECOBO

ALECOBO	Voorbeeldvraag
A (aard)	Hierbij is het belangrijk om de soort pijn te verhelderen. In het geval van hoesten zou je kunnen vragen: "Wat voor een soort hoest heeft u last van?" (Denk aan een droge kriebelhoest of juist meer een waarbij slijm wordt opgehoest).
L (locatie)	Bij deze vraag is het belangrijk om de patiënt te laten aanwijzen waar hij/zij de pijn ervaart. In het geval van hoesten is dit een wat moeilijkere vraag, maar je zou kunnen vragen: "Kunt u aanwijzen waar u de meeste druk of pijn ervaart?" (Bovenin bij de neusholtes etc. kan een andere indicatie geven dan wanneer het juist meer op de borst is).
E (ernst)	Deze vraag kan je een goed beeld geven van hoe heftig de patiënt de pijn daadwerkelijk ervaart. Stel bij deze letter bijvoorbeeld de vraag: "Hoe beïnvloedt het uw dag, zijn er dingen die u bijvoorbeeld niet meer kan?"
C (chronologie)	Vraag naar de duur én het beloop van de ziekte. Het is niet alleen belangrijk om te weten hoe lang de klacht al speelt, maar ook of deze pijn altijd even hevig was of dat dit juist heftiger/milder is geworden. Vraag bijvoorbeeld: "Hoe lang heeft u er al last van?" en "Zijn de klachten in de loop der tijd erger geworden?"
O (ontstaan)	Vraag naar de wijze waarop de klachten zijn ontstaan; is dit plotseling of is er misschien een oorzaak aan te wijzen zoals een wespensteek of iets dergelijks in dit geval. Vraag bijvoorbeeld "Heeft u enig idee hoe de klachten zijn ontstaan?"
B (beïnvloeding)	Hierbij vraag je naar specifieke factoren die de klacht erger of minder erg maken. Bijvoorbeeld rechtop zitten, inspannen of koud/warm weer. Vraag bijvoorbeeld: "Zijn er dingen die het hoesten minder erg maken?", "En wat maakt het juist erger?"
O (overige klachten)	Deze spreekt een beetje voor zich, maar bij deze vraag kan je vragen: "Heeft u naast het hoesten nog last van andere klachten?"

Bron: Slim Academy (2024-2025).

Nadat je een goed beeld hebt van de klacht, ga je door met het voor jezelf duidelijk krijgen van de hulpvraag. Ook hiervoor is een ezelsbruggetje: **OVB**:

- **Opvatting**: hierbij is het goed om door te vragen naar de eigen ideeën van de patiënt;
- **Verwachting**: vraag specifiek naar wat de patiënt van jou als (huis)arts verwacht. Wil hij/zij graag een doorverwijzing, bloedonderzoek of juist een briefje voor de baas?
- **Beleving**: is de patiënt angstig, of maakt hij/zij zich zorgen dat het om een erfelijke ziekte gaat? Dit alles is belangrijk om te weten, aangezien je hier rekening mee kan houden in je vervolgstappen en daarmee de patiënt zo goed mogelijk kan helpen.



Overzicht anamnese Bron: KLV-Bijlage 2 Anamnese in vogelvlucht 2024-2025.pdf.

Slim Samengevat!

- **Anamnese**: start consult met **voorstellen**, benoem **functie** en check **geboortedatum** van patiënt; open met hulpvraag zoals "Waarom heeft u een afspraak gemaakt?";
- **ALECOBO**: ezelsbruggetje om klacht systematisch uit te vragen:
 - **Aard**: soort klacht, bijv. droge vs. productieve hoest;
 - **Locatie**: waar wordt pijn/druk ervaren;
 - **Ernst**: impact op dagelijks functioneren;
 - **Chronologie**: duur en beloop van de klacht;
 - **Ontstaan**: plots of geleidelijk, aanleiding;
 - **Beïnvloeding**: factoren die klacht verergeren of verminderen;
 - **Overige klachten**: bijkomende symptomen;
- **OVB**: helpt hulpvraag verduidelijken:
 - **Opvatting**: ideeën van patiënt over oorzaak/diagnose;
 - **Verwachting**: wat patiënt van arts verwacht;
 - **Beleving**: zorgen, angsten, erfelijkheid etc.;
- Doel: inzicht krijgen in zowel medische als persoonlijke context van de klacht.

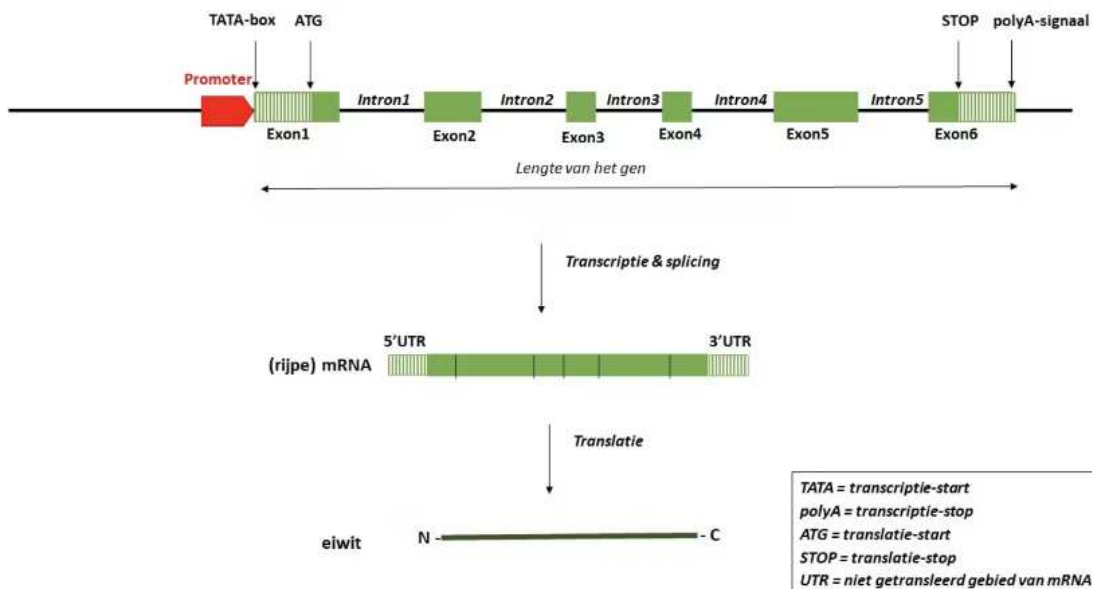
VOW - Van een mutatie tot een diagnose

Inleiding

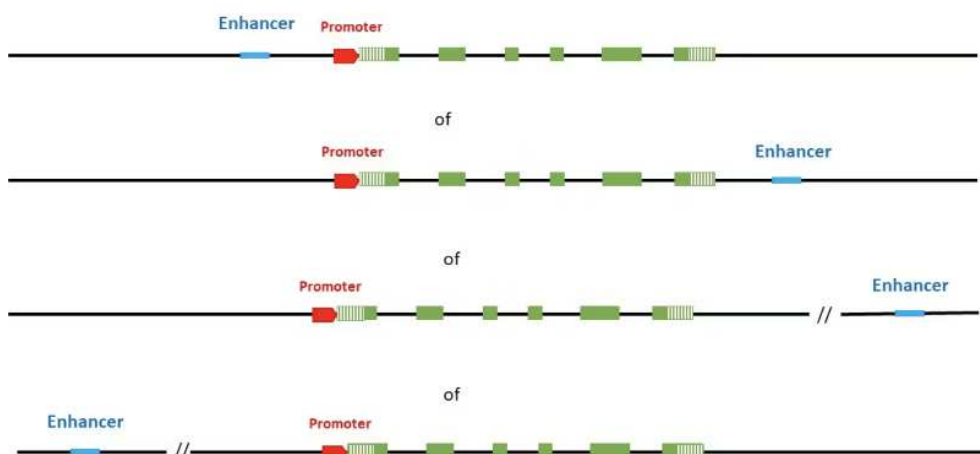
Dit hoofdstuk gaat over het VO "Van mutatie tot een diagnose." Verder is er tijdens dit VO veel herhaald uit de E-learning "Van Genotype naar Fenotype". Deze informatie is onder dat hoofdstuk terug te vinden.

Het **genotype** ligt vast in het **DNA**. Bijvoorbeeld of je blauwe of bruine ogen hebt, krullend haar of steil haar. Het **fenotype** is hoe je eruit ziet, maar dit is ook afhankelijk van omgevingsfactoren.

DNA- én RNA-synthese vindt plaats van **5' naar 3'**. Voorbeeld: zo is 5'-GGGTTACGAA-3' complementair aan 5'-TTCGTAACCC-3'. Een **promotor** speelt een belangrijke rol in het syntheseproces. Zo is de belangrijkste functie van een promotor om aan te geven waar het **transcriptieproces** precies begint. De promotor bevindt zich dan dus ook direct voor het punt waar de transcriptie van het gen begint. Een **enhancer** is een basenvolgorde in het DNA en zorgt voor de bevordering van de transcriptie. Deze zit op een willekeurige plek en geeft de translatie frequentie aan.



Overzicht van een gen en locatie promotor Bron: Ba1 VOW Van mutatie tot diagnose 2024-2025 versie 2.



Overzicht van een gen en locatie enhancer Bron: Ba1 VOW Van mutatie tot diagnose 2024-2025 versie 2.

Slim Samengevat!

- **Genotype:** genetische code in het DNA; bepaalt eigenschappen zoals oogkleur of haartype;
- **Fenotype:** zichtbare kenmerken, beïnvloed door genotype én omgeving;
- **DNA-/RNA-synthese:** verloopt van 5' naar 3'; complementaire streng is tegengesteld;
- **Promotor:** markeert startpunt transcriptie; ligt direct vóór het gen;
- **Enhancer:** versterkt transcriptie, zit op variabele afstand en beïnvloedt frequentie van expressie.

Overige zelfstudie

In dit hoofdstuk wordt alle zelfstudie samengevat die niet aan een casus gekoppeld is. In deze voorbeeldsamenvatting zijn er slechts 1 LME en 1 LMO opgenomen uit week 1 om te illustreren hoe dit uitgewerkt is. Wil je ook de LME over moleculaire diagnostiek en genetische counselling inzien? Deze is nu al zichtbaar in de app na aanschaf van onze samenvatting.

LME week 1 - De basale histologie

Inleiding

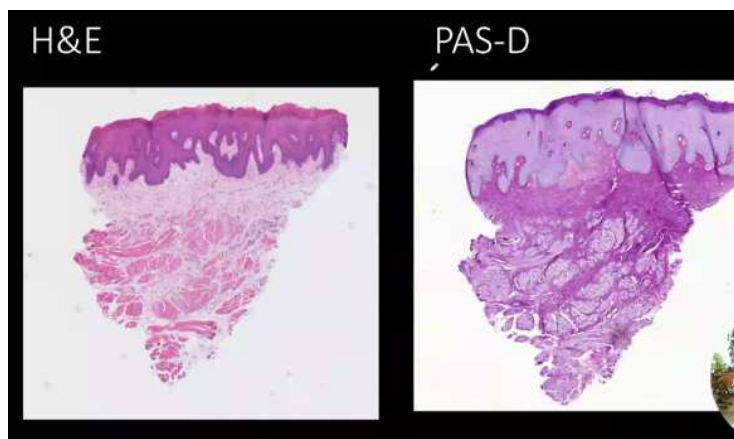
Deze LME komt overeen met de video's over de basale histologie gemaakt door Dr. S. Koppes. Deze video's geven een introductie in de histologie.

Ons lichaam is opgebouwd in verschillende niveaus: cel → weefsel → orgaan → orgaansysteem, de verschillende **tractussen**. Denk hierbij aan bijvoorbeeld de tractus digestivus, oftewel het spijsverteringsstelsel. **Histologie** is de **weefselkunde** en bestudeert dus verschillende weefseltypen.

Verschillende kleuringen

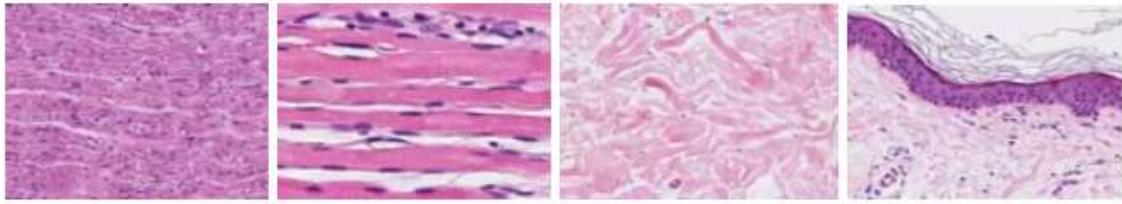
Een veelgebruikte kleuring is de hematoxyline en eosine kleuring, oftewel **H&E**. Bij deze kleuring kleuren de kernen paars aan en extracellulair of cytoplasma kleurt roze aan. De **hematoxyline** geeft de paarse kleur aan het weefsel en kleurt dus de **celkernen** aan. **Eosine** is een rode kleurstof en daarmee worden de eiwitten aangekleurd, oftewel de **eiwitrijke cellen**. Cellen die houden van eosine noemen we ook wel **eosinofiel**. Denk bijvoorbeeld aan eosinofiele granulocyten.

Naast H&E is er ook de **PAS-D kleuring** waarmee juist andere onderdelen van het weefsel goed in kaart gebracht kunnen worden. PAS-D wordt vooral gebruikt voor het aankleuren van **schimmels**.



Twee type kleuringen: H&E en PAS-D. Bron: Video Basale Histologie, door Sjors Koppes. (2024-2025).

Ons lichaam bestaat uit vier typen weefsel, namelijk epitheel, bindweefsel, spierweefsel en zenuwweefsel. Deze vier worden besproken in het volgende deel van de samenvatting.



zenuwweefsel

spierweefsel

bindweefsel

epitheel

Vier typen weefsel. Bron: Video Basale Histologie, door Sjors Koppes. (2024-2025).

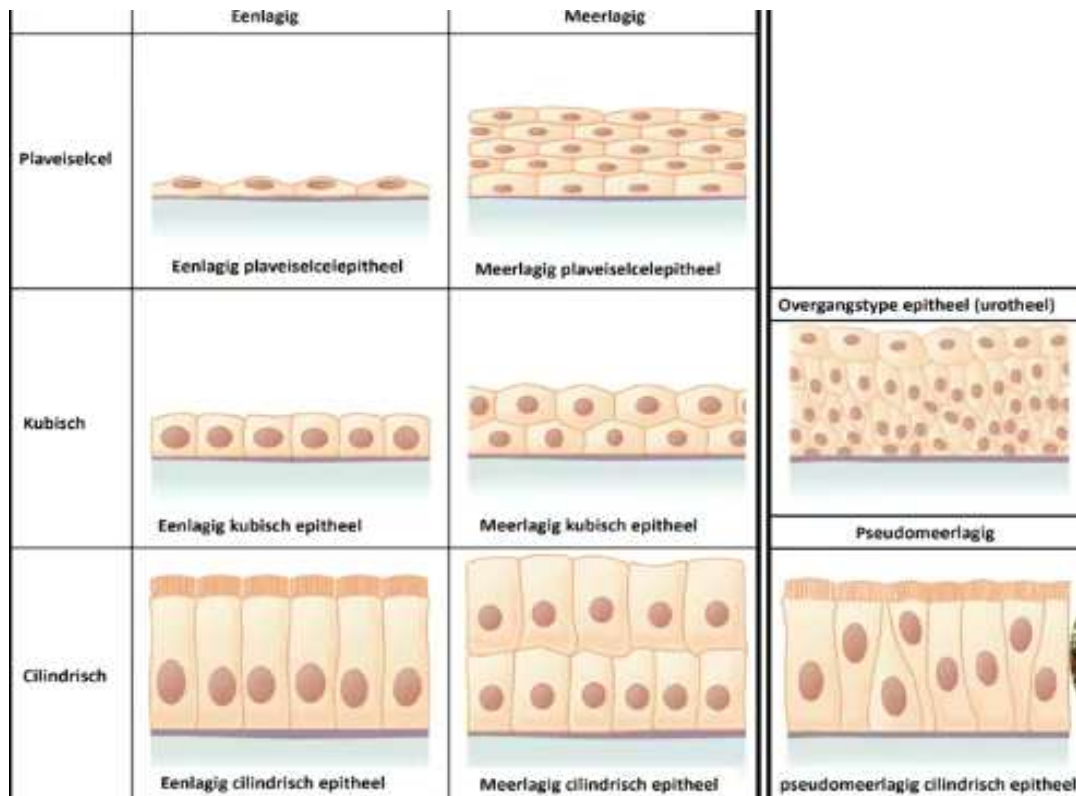
Epitheel

Alle bekleedende structuren worden **epitheel** genoemd. Epitheel heeft verschillende functies: het geeft **bescherming** (bijvoorbeeld het epidermis, het epitheel van de huid), zorgt voor **absorptie** (bijvoorbeeld darmepitheel) en **secretie** (bijvoorbeeld klierepitheel). Uit epitheel kunnen maligniteiten ontstaan. Deze maligniteiten heten **carcinomen**. Hoewel dat vaak gedacht wordt, is carcinoom geen synoniem voor maligniteit, maar een carcinoom is een maligniteit van het epitheel.

Naamgeving van epitheel

Drie aspecten worden meegenomen in de naamgeving van epitheel:

- Het aantal lagen: een- of meerlagig of pseudo-meerlagig;
- De functie: o.a. trilhaardragend, mucine producerend;
- De vorm: plaveiselcel/afgeplat, cilindrisch of kuboid/ kubisch.

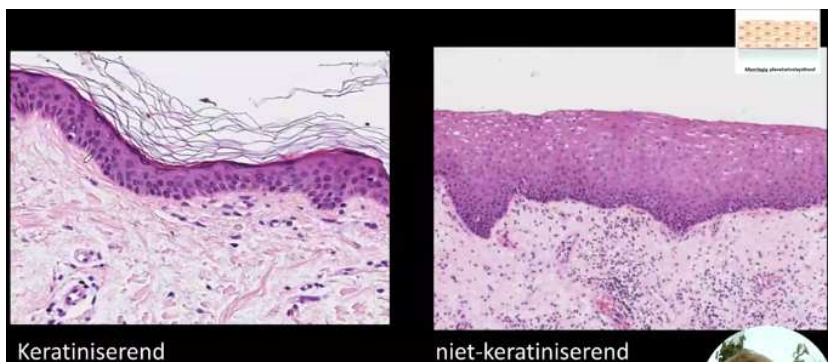


Typen epitheel. Bron: Video Epitheel, door Sjors Koppes. (2024-2025).

De verschillende typen epitheel

Epitheel kan onderveeld worden in:

- **Eenlagig plaveiselcel epitheel:** op plekken waar diffusie, lubricatie en filtratie plaatsvinden. Een voorbeeld van een locatie waar **diffusie** belangrijk is, is het epitheel van een alveoli. Zuurstof moet het bloed in en CO₂ het bloed uit. Als dit epitheel meerlagig zou zijn, dan zou dit proces erg moeizaam gaan. **Filtratie** vindt bijvoorbeeld plaats bij het kapsel van Bowman, waar vocht uit het bloed gefilterd wordt en het kapsel van Bowman in gaat. **Lubricatie** is de locatie waar twee structuren langs elkaar heen moeten glijden, zoals bij het mesothel van de pleura;
- **Meerlagig plaveiselcel epitheel:** wordt gezien op epithelen die beschermend zijn, zowel van buiten naar binnen, als van binnen naar buiten kan het bescherming bieden. Bij meerlagig zitten niet alle cellen op de **basaalmembraan**, maar bij eenlagig epitheel is dat wel het geval. Er zijn twee soorten meerlagig plaveiselcel epitheel:
 - Bij **keratiniserend** (verhoornend) epitheel ontstaan de nieuwe cellen basaal en gaan uiteindelijk naar boven om uit te rijpen tot cellen met veel keratine, een keratinelaag. Dit vind je bijvoorbeeld terug in de huid;
 - **Niet-keratiniserend epitheel** bevat geen keratine weefsel en zie je bijvoorbeeld in de mond;
- **Eenlagig cilindrisch epitheel:** komt voornamelijk voor in de tractus digestivus, oftewel het spijsverteringsstelsel. Bevat vaak **microvilli**, dat zijn de haartjes die aan de bovenkant van de epitheelcellen zitten. Deze microvilli zorgen voor oppervlaktevergroting, wat de absorptie ten goede komt;
- **Pseudomeerlagig cilindrisch epitheel:** pseudo = niet echt, dus dit is niet echt meerlagig epitheel, want alle cellen liggen op het basaalmembraan, ondanks dat het wel meerlagig lijkt. Dit cilindrische epitheel is **trilhaardragend**, wat nuttig is voor het verwijderen van ongewenste stoffen. Dit epitheel zien we vooral in het respiratoire epitheel;
- **Eenlagig en meerlagig kubisch epitheel:** het geval bij epithelen die een rol spelen in **absorptie** en **secretie**. Vaak komen deze voor in klieren en het nefron;
- **Overgangstype epitheel:** dit type epitheel wordt ook wel **urotheel** genoemd en komt voornamelijk voor in de blaas en urinewegen Dit epitheel heeft van alles wat: het is pseudomeerlagig, maar ook echt meerlagig en het is soms plat en soms kubisch. Ditgene hangt af van of de blaas vol is of niet. Als de blaas vol is dan zijn de cellen plat en is die niet vol, dan zijn ze rond en kunnen we **paraplucellen** herkennen.

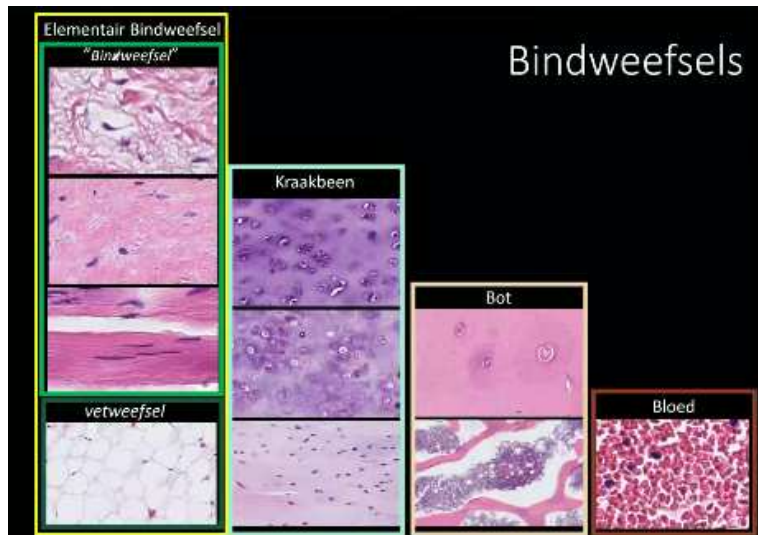


Keratiniserend vs niet-keratiniserend epitheel. Bron: Video Epitheel, door Sjors Koppes. (2024-2025).

Bindweefsel

Bindweefsel bestaat uit vier typen: **elementair bindweefsel, kraakbeen, bot en bloed.**

Bindweefsel bevat weinig cellen, maar juist veel **extracellulaire matrix (ECM)**. Verder bevat het de zogenoemde **ground substance**, wat veel ECM bevat met glucosamonoglycanen, proteoglycanen en multiadhesive glycoproteïnen, die samen zorgen voor de osmotische waarde. Maligniteiten van bindweefsel worden **sarcomen** genoemd, maar die komen relatief weinig voor.



Typen bindweefsel. Bron: Video Bindweefsel, door Sjors Koppes. (2024-2025).

Elementair bindweefsel

Onder **elementair bindweefsel** valt **bindweefsel** en **vetweefsel**. Dit kan verwarrend zijn, want bindweefsel is ook een verzamelterm. De drie bindweefsels van het elementaire bindweefsel zijn van boven naar beneden in de afbeelding:

- **Losmazig ongeorganiseerd:** bevindt zich tussen zenuwen en spierbundels en onder epitheel;
- **Dense ongeorganiseerd:** bevindt zich bij de dermis;
- **Fibrotisch bindweefsel:** georganiseerd dense bindweefsel. Te vinden bij de pezen.

Deze bindweefsels bevatten fibroblasten en ontstekingscellen zoals macrofagen en lymfocyten. Verder heeft het een ECM gevuld met elastine, collageen en extracellulair vocht/ *ground substance*. Het verschil tussen deze bindweefsels en vetweefsel is dat het laatste naast bovengenoemde ook **adipocyten** (= vetcellen) bevat.

Kraakbeen

Onder **kraakbeen** valt van onder naar boven:

- **Hyalien kraakbeen:** vormgevend en stevig. De oppervlakte van dit kraakbeen is glad. Bijvoorbeeld te vinden in ribbenkast;
- **Elastisch kraakbeen:** vormgevend en elastisch (dus minder stevig dan hierboven genoemde). Bijvoorbeeld te vinden in het oor;
- **Fibrotisch kraakbeen:** dempend en geeft stevigheid. Bijvoorbeeld te vinden in tussenwervelschijven.

Bot

Bot geeft stevigheid, is vormgevend en bevat beenmerg waar bloedvorming plaatsvindt (hematopoëse). Bot bestaat uit **cortex**, wat het bot hard maakt, **trabekels**, wat het bot zacht maakt en **merg**. Bot valt te herkennen aan de **haversse kanalen**, de cirkels die je op de histologie afbeelding ziet met daarin een bloedvat. Verder bevat het **osteocyten**, wat het bot repareert en onderhoudt, **osteoblasten**, die rol spelen in opbouw van de extracellulaire matrix en **osteoclasten**, die een rol spelen in de afbraak van de extracellulaire matrix. Deze matrix bestaat uit calciumfosfaat.

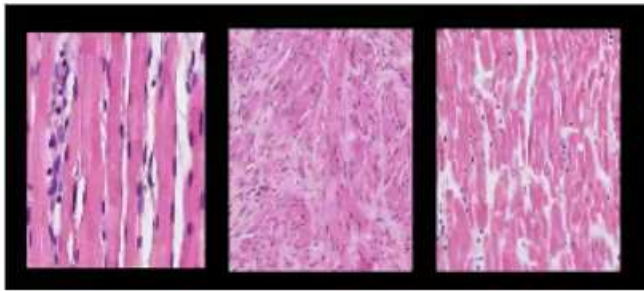
Bloed

De functies van het bindweefsel **bloed** zijn: vervoer van nutriënten en zuurstof, afvoer van metabole restproducten, immuunsysteem vervoerder en belangrijk voor vochthuishouding. Bloed bestaat uit **erythrocyten (ery's)**, die rol spelen in zuurstof en CO₂ vervoer, **bloedplaatjes**, die rol spelen in bloedstolling, **leukocyten**, wat de immuuncellen van het immuunsysteem zijn en **bloedplasma**, wat zorgt voor vervoer van o.a. glucose, hormonen en elektrolyten.

Spierweefsel

Er zijn drie soorten spierweefsel, namelijk

- **Dwarsgestreept spierweefsel:** skeletspierweefsel dat dwarsgestreept is en aangestuurd wordt door het **somatisch zenuwstelsel**, dus je kunt het zelf aansturen. Dwarsgestreept door de **H-banden** en **Z-banden** die het **sarcomeer**, de units van de spiervezels, bevat. Sarcomeer bestaat weer uit **actine** en **myosine filamenten** die in elkaar kunnen schuiven, wat maakt dat de spier groter en kleiner wordt;
- **Glad spierweefsel:** geen dwarsstrepen en wordt aangestuurd door het **autonome zenuwstelsel**. Bijvoorbeeld te vinden in de uterus;
- **Hartspierweefsel:** dwarsgestreept en wordt aangestuurd door het autonome zenuwstelsel.



Dwarsgestreept

Glad

Hart

Typen spierweefsel. Bron: Video *Spierweefsel*, door Sjors Koppes. (2024-2025).

Neoplasieën van het spierweefsel komen niet veel voor, behalve in het gladde spierweefsel waar je bijvoorbeeld een vleesboom kunt ontwikkelen. Neoplasieën van het spierweefsel bevatten "myo-" in de naam.

Zenuwweefsel

Dit weefsel zorgt vooral voor signaaltransductie en bestaat uit twee onderdelen. Het bevat ten eerste **neuronen**. Dit zijn de cellen die de signaaltransductie doen. De signalen worden bij de **dendrieten** ontvangen en doorgegeven door de **synapsen**. Verder bevatten neuronen in het midden het **axon**, wat omgeven is door **myeline**, wat de snelheid van de signaaltransductie bevordert. Neuronen komen zowel centraal als perifeer voor en ze zijn te herkennen aan hun driehoekige vorm. Verder heb je de **glia-cellen**, wat alle tussenliggende cellen zijn. Deze zijn onder te verdelen in:

- **Oligodendrocyten:** bevinden zich centraal en maakt meerdere myelineschede om axonen;
- **Astrocyten:** bevinden zich centraal en zijn ondersteunend in de structuur en het metabolisme van de neuronen. Verder zorgt het voor reparatie en onderhoud;
- **Microglia cellen:** bevinden zich centraal en is de macrofaag van de hersenen die zorgt voor opruiming;
- **Ependym cellen:** bevinden zich centraal en bevatten kleine **cilia**, die o.a. rol hebben in liquor productie en **microvilli**, die samen met de cilia zorgen voor de beweging van vloeistof en de absorptie;
- **Schwann cellen:** bevinden zich perifeer en maken daar myelineschede rond axonen.

Slim Samengevat!

- **Histologie:** studie van **weefsels** binnen het lichaam; indeling: cel → weefsel → orgaan → orgaansysteem;
- **H&E-kleuring:** **hematoxyline** kleurt celkernen paars, **eosine** kleurt eiwitrijk cytoplasma roze;
- **PAS-D-kleuring:** gebruikt voor o.a. schimmels;
- Vier weefseltypen:
 - **Epitheel:**
 - Functies: bescherming, absorptie, secretie; maligniteiten = **carcinomen**;
 - Naamgeving: op basis van lagen, vorm (plaveisel, cilindrisch, kubisch), en functie (bijv. trilhaardragend);
 - Typen:
 - **Eenlagig plaveiselcelepitheel:** diffusie (alveoli), filtratie (kapsel van Bowman), lubricatie (pleura);
 - **Meerlagig plaveiselcelepitheel:** beschermend;
 - **Keratiniserend:** huid;
 - **Niet-keratiniserend:** mond;
 - **Eenlagig cilindrisch:** spijsvertering; bevat **microvilli**;
 - **Pseudomeerlagig cilindrisch:** lijkt meerlagig, is trilhaardragend (respiratoir epitheel);
 - **Kubisch epitheel:** absorptie/secretie (klieren, nefron);
 - **Overgangsepitheel (urotheel):** blaas; celvorm afhankelijk van vulling;
 - **Bindweefsel:**
 - Typen: **elementair bindweefsel**, kraakbeen, bot, bloed; maligniteit = **sarcoom**;
 - Bestaat uit weinig cellen, veel **extracellulaire matrix (ECM)** met o.a. **proteoglycanen, collageen, elastine**;
 - **Elementair bindweefsel:**
 - **Losmazig:** onder epitheel, tussen zenuwen/spieren;
 - **Dense ongeorganiseerd:** dermis;
 - **Fibrotisch:** pezen;
 - **Vetweefsel:** bevat **adipocyten**;
 - **Kraakbeen:**
 - **Hyalien:** glad, stevig (ribbenkast);
 - **Elastisch:** buigzaam (oor);
 - **Fibrotisch:** dempend (tussenwervelschijven);
 - **Bot:**
 - Structuur: **cortex, trabekels, merg**;
 - Cellen: **osteocyten** (onderhoud), **osteoblasten** (opbouw ECM), **osteoclasten** (afbraak ECM);
 - ECM bevat **calciumfosfaat**;
 - **Bloed:**
 - Functies: transport, immuunfunctie, vochthuishouding;
 - Componenten: erytrocyten, leukocyten, trombocyten, plasma;
 - **Spierweefsel:**
 - **Dwarsgestreept spierweefsel:** skeletspieren, **somatisch aangestuurd**, bevat **sarcomeren** (actine + myosine);
 - **Glad spierweefsel:** geen strepen, **autonoom aangestuurd** (bijv. uterus);
 - **Hartspierweefsel:** dwarsgestreept, autonoom aangestuurd;
 - Maligniteiten zeldzaam, behalve in glad spierweefsel (bijv. vleesbomen); namen bevatten vaak "**myo-**";

- **Zenuwweefsel:**
 - Functie: signaaltransductie;
 - Cellen:
 - **Neuronen:** signalen via **dendrieten**, **axon** (met **myeline**), **synaps**; herkenbaar aan driehoekige vorm;
 - **Glia:**
 - **Oligodendrocyten:** myeline in **CZS**;
 - **Schwann-cellen:** myeline in **PZS**;
 - **Astrocyten:** structuur, metabolisme, herstel (CZS);
 - **Microglia:** immuuncel van hersenen;
 - **Ependymcellen:** bekleden hersenventrikels; bevatten **cilia** en **microvilli** (liquorstroming).

LMO week 1 - Sensitiviteit en specificiteit

Introductie

Deze zelfstudie bevat de theorie die behandeld was in het VOW Sensitiviteit en Specificiteit. De theorie voor deze LMO komt uit hoofdstuk 38 van het boek *Medical Statistics at a Glance* van A. Petrie en C. Sabin.

Referentie interval

Het referentie interval geeft een bereik aan dat voorkomt bij gezonde personen. Dit bereik kan berekend worden door naar de gemiddelde waarde van een grote groep mensen te kijken, of door simpelweg de waarden te ordenen zonder aannames over de vorm van de verdeling te maken. Het is belangrijk dat er rekening gehouden wordt met externe factoren die de getallen voor het berekenen van het bereik beïnvloeden.

Diagnostische test

Een diagnostische test helpt artsen om een ziekte op te sporen door te kijken naar bepaalde kenmerken om een besluit te nemen of een patiënt wel of niet een aandoening heeft. Om te zien of een test goed werkt, wordt de test vergeleken met een andere betrouwbare test (de "gouden standaard"). Zo kan men zien hoeveel mensen met en zonder de ziekte de test juist identificeert. Dit wordt gedaan door een 2 x 2 tabel die de frequenties laat zien.

Test result	Gold standard test		
	Disease	No disease	Total
Positive	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Negative	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Total	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>n = a + b + c + d</i>

Frequentietabel. Bron: Petrie A. en Sabin C., *Medical Statistics at a glance*, 8th edition, 2009.

Hierbij is *n* het totaal aantal mensen dat is bestudeerd. Hiervan zijn (*a+c*) de mensen die ziek zijn en (*b+d*) de gezonde personen. Het aantal personen dat met een positief resultaat ook daadwerkelijk ziek is (*true positives*), wordt weergegeven bij *a*. De mensen die ziek zijn, maar een negatieve uitslag kregen worden weergegeven bij *c* (*false negatives*). Personen die een positieve uitslag kregen maar gezond zijn (*false positives*) worden weergegeven met bij *b*. Het aantal personen die gezond zijn met een negatieve uitslag (*true negatives*) wordt weergegeven met een *d*.

Met deze informatie kunnen er bepaalde berekeningen gemaakt worden. Allereerst kan de **prevalentie** berekend worden.

$$prevalentie = \frac{a+c}{n}$$

Daarnaast kan de sensitiviteit en specificiteit berekend worden. **Sensitiviteit** is het percentage dat de test zieke mensen correct kan herkennen. **Specificiteit** is het percentage negatieve uitslagen dat ook werkelijk de aandoening niet heeft.

$$sensitiviteit = \frac{a}{(a+c)}$$

$$specificiteit = \frac{d}{(b+d)}$$

Of een hoge sensitiviteit of specificiteit belangrijker is voor een test ligt aan de aandoening die er gedetecteerd moet worden. Zo is het gewenst dat aandoeningen die makkelijker behandeld kunnen worden een hoge sensitiviteit hebben middels een test en dat serieuze en onbehandelbare ziektes een hogere specificiteit hebben middels een test om geen foute diagnoses te stellen. Belangrijk is dat er toegelicht wordt aan de personen waarvan een test afgenomen wordt dat er dus foute uitslagen kunnen zijn.

Andere berekeningen die gedaan kunnen worden met de frequentietabel zijn de **PPV** (*positive predictive value*) en de **NPV** (*negative predictive value*). PPV geeft aan hoe groot de kans is dat een persoon werkelijk ziek is als deze een positieve uitslag heeft. NPV heeft aan hoe groot de kans is op een gezond persoon als deze een negatieve uitslag heeft.

$$PPV = \frac{a}{(a+b)}$$

$$NPV = \frac{d}{(c+d)}$$

Afkapwaarden

Soms moet er een grens zijn van ziek of niet ziek, dit is bijvoorbeeld handig bij een bloedtest. Deze grens is dan de afkapwaarde. De afkapwaarde bepaalt hoe goed de test werkt en de test kan afhankelijk van de gekozen waarde sensitiever of specifiekere worden.

ROC curve

De **ROC** (*receiver operating characteristics*) **curve** helpt bij het beoordelen of een test nuttig is of niet door twee testen te vergelijken en daarbij een optimale afkapwaarde te selecteren. De ROC curve laat zien hoe goed de test onderscheid kan maken tussen gezonde en zieke mensen, afhankelijk van de afkapwaarde.

Een ROC-curve van een bruikbare test ligt links van de diagonale lijn (45 graden) in de grafiek. Afhankelijk van de gevolgen van *false-positives* en *false-negatives* resultaten en de prevalentie van de ziekte kan uit de grafiek de beste afkapwaarde voor de test worden gekozen. De nauwkeurigheid van twee of meer testen voor dezelfde aandoening kan worden vergeleken door te kijken naar het gebied onder de curve (ook wel AUROC genoemd). Dit gebied kan handmatig worden berekend of door een c-statistiek. De c-waarde is dan de kans dat iemand willekeurig gekozen uit de groep zieke mensen een hogere kans op een uitslag van ziek zijn heeft dan iemand uit de groep zonder de ziekte. De test met het grootste gebied (of hoogste c-waarde) maakt beter onderscheid tussen ziek en niet ziek. Een perfecte test heeft een $c=1$, een niet-onderscheidende test heeft $c=0,5$.

Likelihood ratio

De *Likelihood ratio* (LR) vertelt hoe nuttig de test is bij het voorspellen van een ziekte. Een LR voor een positieve test geeft de ratio aan van hoe groot de kans is op een positief resultaat is voor mensen met of zonder de ziekte. Zo geeft bijvoorbeeld een LR van 3 voor positieve resultaten aan dat een persoon met de ziekte drie keer zo veel kans heeft op een positieve resultaat.

$$LR \text{ voor positief resultaat} = \frac{\text{sensitiviteit}}{1 - \text{specificiteit}}$$

Een LR kan ook voor negatieve resultaten berekend worden. Een LR voor een negatief resultaat dichtbij nul geeft aan dat de diagnose uitgesloten kan worden. Een LR voor een positief resultaat groter dan tien ondersteunt de diagnose.

$$LR \text{ voor negatief resultaat} = \frac{1 - \text{sensitiviteit}}{\text{specificiteit}}$$

Slim Samengevat!

- **Referentie-interval:** bereik van waarden bij gezonde personen, bepaald met of zonder aannames over de verdeling;
- **Diagnostische test:** beoordeelt aanwezigheid van ziekte, vergeleken met een **gouden standaard** via een **2x2 frequentietabel**;
- Indeling frequentietabel:
 - **a:** true positives;
 - **b:** false positives;
 - **c:** false negatives;
 - **d:** true negatives;
- **Berekeningen:**
 - **Prevalentie** = $(a+c)/n$;
 - **Sensitiviteit** = $a/(a+c)$;
 - **Specificiteit** = $d/(b+d)$;
 - **PPV** = $a/(a+b)$;
 - **NPV** = $d/(c+d)$;
- **Afkapwaarde:** grens tussen ziek/niet ziek; beïnvloedt sensitiviteit en specificiteit;
- **ROC-curve:** toont onderscheidend vermogen van een test bij variërende afkapwaarden;
 - **AUROC** (gebied onder curve) en **c-waarde** meten testprestatie;
 - **Perfekte test:** $c=1$; **niet-onderscheidende test:** $c=0,5$;
- **Likelihood ratio (LR):**
 - **LR+** = $\text{sensitiviteit}/(1-\text{specificiteit})$;
 - **LR-** = $(1-\text{sensitiviteit})/\text{specificiteit}$;
 - **LR+ >10** ondersteunt diagnose, **LR- dichtbij 0** sluit diagnose uit.

Oefenvragen

In de Slim Academy App staan altijd veel oefenvragen klaar over het vak waar je nu mee bezig bent, zodat je ieder moment je kennis kunt testen. Omdat deze alleen toegankelijk zijn na aanschaffen van de samenvatting, hebben we hier een paar voorbeeldvragen in de papieren samenvatting toegevoegd. Succes met oefenen!

Oefenvraag 1

Een man met de ziekte van Huntington (een autosomaal dominante aandoening) krijgt een kind met een gezonde vrouw. Wat is de kans dat hun kind de ziekte van Huntington erft?

- a. 0%
- b. 25%
- c. 50%
- d. 100%

Oefenvraag 2

Een gezond paar heeft een kind met Cystische Fibrose (CF). Wat is de kans dat hun volgend kind ook CF zal hebben?

- a. 0%
- b. 25%
- c. 50%
- d. 100%

Oefenvraag 3

Wat is het primaire defect dat wordt veroorzaakt door een klasse 2 CFTR mutatie, zoals de $\Delta F508$ mutatie?

- a. Een volledig afwezig CFTR-eiwit.
- b. Een CFTR-eiwit dat het celmembraan niet bereikt door een probleem in de vouwing.
- c. Een CFTR-eiwit dat wel in het membraan zit maar een defecte regulatie heeft.
- d. Een CFTR-eiwit met een verlaagde chlorideconductantie.

Oefenvraag 4

Een mutatie in het DNA resulteert in de inbouw van een ander aminozuur in het eiwit. Wat voor type mutatie is dit?

- a. Nonsense mutatie
- b. Missense mutatie
- c. Synonieme mutatie
- d. Insertie mutatie

Oefenvraag 5

Welke consequentie heeft een nonsense mutatie in een gen doorgaans voor het resulterende eiwit?

- a. Een verkort eiwit dat vaak niet-functioneel is
- b. Een eiwit met één aminozuurverandering
- c. Een verlengd eiwit met een gewijzigde functie
- d. Een eiwit met een verbeterde stabiliteit

Oefenvraag 6

Hoe beïnvloedt een defect in het CFTR-eiwit de functie van trilharen op epitheelcellen?

Oefenvraag 7

Welke van de volgende stellingen zijn juist? Stelling I: Hematoxyline kleurt vooral celkernen aan.

Stelling II: Eosine kleurt vooral eiwitten aan.

- a. Beide stellingen zijn juist
- b. Stelling I is juist en stelling II is onjuist
- c. Stelling I is onjuist en stelling II is juist
- d. Beide stellingen zijn onjuist

Oefenvraag 8

Welk codon fungeert doorgaans als het startcodon voor de translatie van mRNA naar een eiwit in zoogdiercellen?

- a. UAG
- b. UGA
- c. AUG
- d. UAA

Oefenvraag 9

Een gezond kind heeft twee gezonde ouders, die allebei drager zijn voor een autosomaal recessief overervende ziekte. Hoe groot is de kans dat het kind ook drager is?

Oefenvraag 10

Een gezond kind heeft twee gezonde ouders, die allebei drager zijn voor een autosomaal recessief overervende ziekte. Hoe groot is de kans dat het kind ook drager is?

Oefenvraag 11

Hoe werkt Kalydeco (Ivacaftor) bij de behandeling van Cystische Fibrose (CF)?

- a. Het corrigeert de vouwing van het CFTR-eiwit.
- b. Het verhoogt de synthese van het CFTR-eiwit.
- c. Het opent defecte CFTR-eiwitten
- d. Het verlaagt de afbraak van het CFTR-eiwit.

Oefenvraag 12

Wat zijn Okazaki-fragmenten en op welke DNA-streng worden ze gevormd tijdens de replicatie?

Oefenvraag 13

Wat is het verschil tussen het genotype en het fenotype van een individu?

Antwoorden

1. C. Bij autosomaal dominante overerving is één gemuteerd gen van een ouder al voldoende om de aandoening te veroorzaken. De getroffen man heeft één aangedaan allel en zal dit met 50% kans doorgeven aan zijn kind.
2. B. CF is een autosomaal recessieve ziekte, wat betekent dat beide ouders drager moeten zijn (heterozygoot) om een kind met CF te krijgen (homozygoot recessief). Bij twee heterozygote ouders is de kans op een kind met CF 25% bij elke zwangerschap.
3. B. Een klasse 2 mutatie, waaronder de meest voorkomende $\Delta F508$ mutatie valt, is een processing mutant. Dit betekent dat er een probleem is met de vouwing van het CFTR-eiwit, waardoor het eiwit niet correct naar het celmembraan getransporteerd wordt, hoewel het eiwit zelf wel volledig functioneel kan zijn.
4. B. Een missense mutatie houdt in dat één nucleotide in het DNA wordt vervangen door een ander. Dit zorgt ervoor dat het codon verandert en een ander aminozuur in het eiwit wordt ingebouwd. Hierdoor kan de structuur van het eiwit veranderen, wat kan leiden tot een afwijkende of verminderde functie van het eiwit.
5. A. Een nonsense mutatie leidt tot de vorming van een stopcodon in het mRNA, wat resulteert in een voortijdige beëindiging van de translatie en een verkort, vaak niet-functioneel eiwit.
6. Het CFTR-eiwit is essentieel voor het vochtig houden van de trilharen op epitheelcellen. Als CFTR niet goed functioneert, worden de trilharen minder vochtig, waardoor ze bacteriën en stoffen niet effectief kunnen wegwuiven, wat kan leiden tot ontstekingen.
7. A. Hematoxyline is een basische kleurstof die zuur geladen componenten in de cel paars kleurt, met name de celkernen vanwege hun hoge concentratie aan DNA en RNA. Eosine is een zure kleurstof die basisch geladen componenten roze kleurt, waaronder veel eiwitten in het cytoplasma en de extracellulaire matrix. Cellen of structuren die goed door eosine worden aangekleurd, worden eosinofiel genoemd.
8. C. Het start van de translatie wordt gemarkeerd door het startcodon, dat in de meeste zoogdiercellen AUG is. Dit codon codeert voor het aminozuur methionine, wat betekent dat de meeste nieuw gesynthetiseerde eiwitten beginnen met methionine.
9. Het kind heeft de ziekte niet, dus hij heeft $2/3/67\%$ kans om van een van beide ouders het autosomaal recessieve allel te hebben geërfd, en $1/3$ kans dat hij van beide ouders het normale allel heeft.
10. Het kind heeft de ziekte niet, dus hij heeft $2/3/67\%$ kans om van een van beide ouders het autosomaal recessieve allel te hebben geërfd, en $1/3$ kans dat hij van beide ouders het normale allel heeft.
11. C. Kalydeco, met als actieve bestanddeel Ivacaftor, wordt gebruikt voor de behandeling van een klasse 3 mutatie. Het werkt door defecte chloridekanalen te openen, wat resulteert in een betere chloride-ionenstroom, een verbeterde waterbalans en verdunning van slijm.
12. Okazaki-fragmenten zijn korte DNA-segmenten die discontinu worden gesynthetiseerd op de lagging strand omdat deze in de 3' naar 5' richting loopt, tegengesteld aan de beweging van de replicatievork. Deze fragmenten worden later aan elkaar verbonden.
13. Het genotype is de genetische informatie van een individu, vastgelegd in het DNA. Het fenotype is het uiterlijk en de waarneembare eigenschappen van een individu, dat wordt bepaald door zowel het genotype als omgevingsfactoren.

Nawoord

Benieuwd naar de hele samenvatting? Ontdek het aanbod op onze website!

Nog meer zelfvertrouwen nodig voor je examen? Overweeg een abonnement en krijg één maand gratis! Zo krijg je alles automatisch op de mat geleverd en uiteraard in onze Slim Academy app. Zo bespaar je al snel meer dan 50% ten opzichte van losse samenvattingen. Ga naar slimacademy.nl en selecteer je opleiding en jaar voor meer informatie.

In onze app kan je:

- Zoeken door al je samenvattingen
- Notities maken
- Tekst highlighten/markeren
- Feedback of fouten meteen doorgeven aan de auteur
- Oefenen met open en gesloten vragen en je eigen score berekenen
- Oefenen met flashcards
- Vakken afronden en je behaalde cijfer toevoegen

Ga naar app.slimacademy.nl of download de Slim Academy app om van start te gaan!

 **Tip:** Gebruik de code **MFVR-ABO** op SlimAcademy.nl en ontvang je **eerste maand gratis** bij een abonnement als je lid bent bij de **MFVR**!

Vragen? Feedback? Bij ons werken?

Whatsapp ons via 06 81 60 19 60, mail naar klantenservice@slimacademy.nl of join de Whatsappgroep hieronder om je medestudenten om hulp te vragen!

Blijf verder op de hoogte via TikTok of Instagram **@SlimAcademy.nl** of bezoek onze website.

We wensen je veel succes met studeren en bij het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

JOIN DE WHATSAPP GROEP

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen



Let op: Nadruk en het delen van de samenvatting met derden is uiteraard verboden. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Gebruik het daarom als aanvulling op de stof, niet als vervanging.