

Er is goede hoop op een doorbraak waardoor Ruth genezen kan worden. Onderzoekers van de universiteiten van Leiden, Maastricht, Utrecht en Eindhoven werken samen aan een onder de huid implanteerbare capsule, een soort theezakje van een gelatineachtige stof, waarin zich insuline producerende β -cellen bevinden. De cellen komen niet van een donor, maar zijn gevormd uit lichaamseigen stamcellen van de patiënt. De capsule voorkomt het optreden van een auto-immuunrespons tegen deze β -cellen.

Voor het succes van deze behandeling is het noodzakelijk dat de capsule die de β -cellen omhult, aan bepaalde eisen voldoet. Zo mogen de poriën erin niet te groot, maar ook niet te klein zijn, zodat bepaalde stoffen wél naar buiten en bepaalde andere stoffen niét naar binnen kunnen.

- 2p 14 – Welke stof is bepalend voor de minimale grootte van de poriën in de gelcapsule?
– En welk type stoffen bepaalt de maximale grootte van de poriën?

Ook mag de gellaag die de β -cellen omhult niet te dik zijn. De diffusieafstand mag het goed functioneren van de β -cellen niet hinderen.

- 2p 15 Leg uit dat voor het goed functioneren van de β -cellen de diffusiesnelheid door de gellaag voor glucose zo hoog mogelijk moet zijn.

Een bijzondere band tussen grootvader en kleinkind

Duizenden grootvaders liepen rond met onbegrepen neurologische klachten totdat de Amerikaanse kinderarts Randi Hagerman een verband legde tussen de klachten van de grootvaders en de verstandelijke beperking van hun kleinkinderen.

De grootvaders waren tot middelbare leeftijd gezond, maar vanaf hun 50ste levensjaar kregen zij geleidelijk meer last van bevingen, motorische problemen en achteruitgang van verstandelijke vermogens. Deze aandoening heet nu het fragiele X-gerelateerde ataxie syndroom (FXTAS). De aandoening van hun zwakbegaafde kleinkinderen wordt het fragiele X-syndroom (FXS) genoemd.

De namen verwijzen naar de 'fragiele' plaats op het X-chromosoom die ontstaat door een mutatie in het FMR1-gen, namelijk de toename van het aantal CGG-herhalingen (repeats) aan het begin van het gen. Deze plaats is tijdens een mitose onder een gewone microscoop als een dun stukje van het chromosoom zichtbaar.

Mutaties waarbij ergens in een gen een aantal extra repeats ontstaat, komen regelmatig voor. Mutaties waardoor het aantal trinucleotide-repeats (herhalingen van drie nucleotiden) verandert, zijn vaak minder ingrijpend dan die van het aantal dinucleotide-repeats (herhalingen van twee nucleotiden).

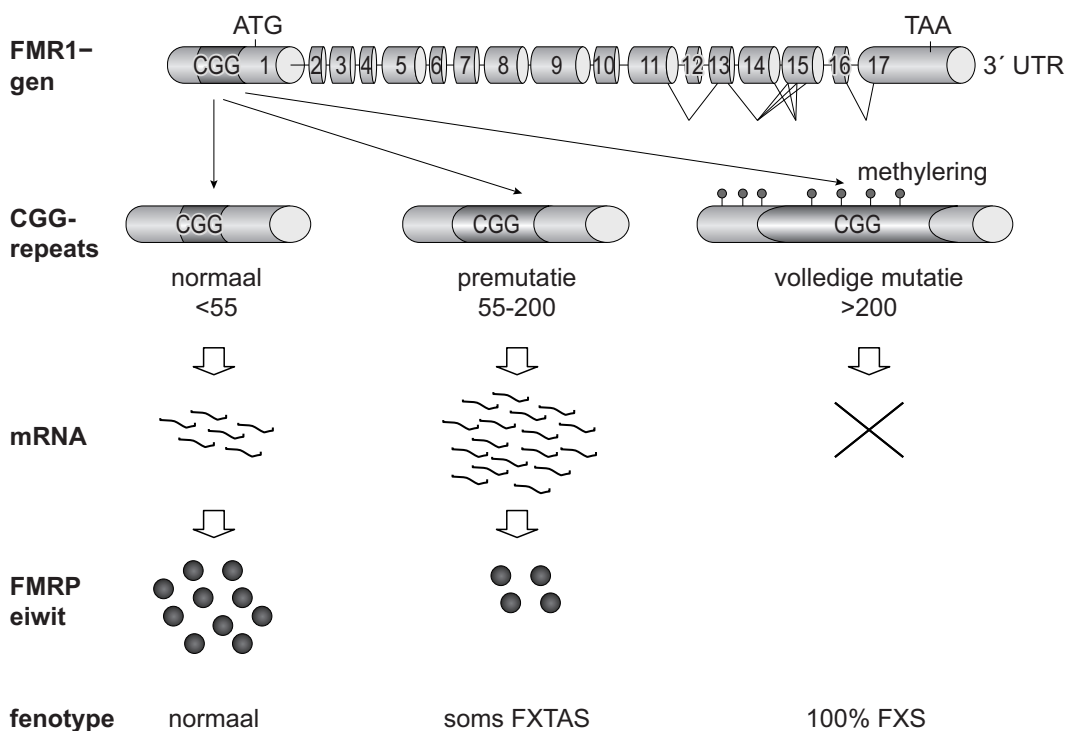
2p 16 Leg uit waardoor een verandering van het aantal dinucleotide-repeats op moleculair niveau grote gevolgen kan hebben.

Direct achter de promotor van het FMR1-gen liggen bij gezonde personen 6 tot 54 CGG-repeats. De volledige mutatie, met meer dan 200 CGG-repeats, leidt tot methylering en heeft FXS tot gevolg. Bij de premutatie, die kan leiden tot symptomen van FXTAS, ligt het aantal repeats tussen de 55 en 200.

Opvallend is dat als gevolg van de premutatie ongewoon veel mRNA gevormd wordt, wat soms leidt tot ophoping van RNA-eiwitcomplexen, waardoor dit RNA nauwelijks getransleerd wordt.

In afbeelding 1 is een indeling van deze mutaties in het FMR1-gen en hun gevolgen in zenuwcellen weergegeven.

afbeelding 1



1p 17 Waardoor wordt bij een volledige mutatie het eiwit FMRP niet gevormd?

De ophoping van RNA-eiwitcomplexen in zenuwcellen van iemand met de premutatie heeft een toxisch effect op deze cellen.

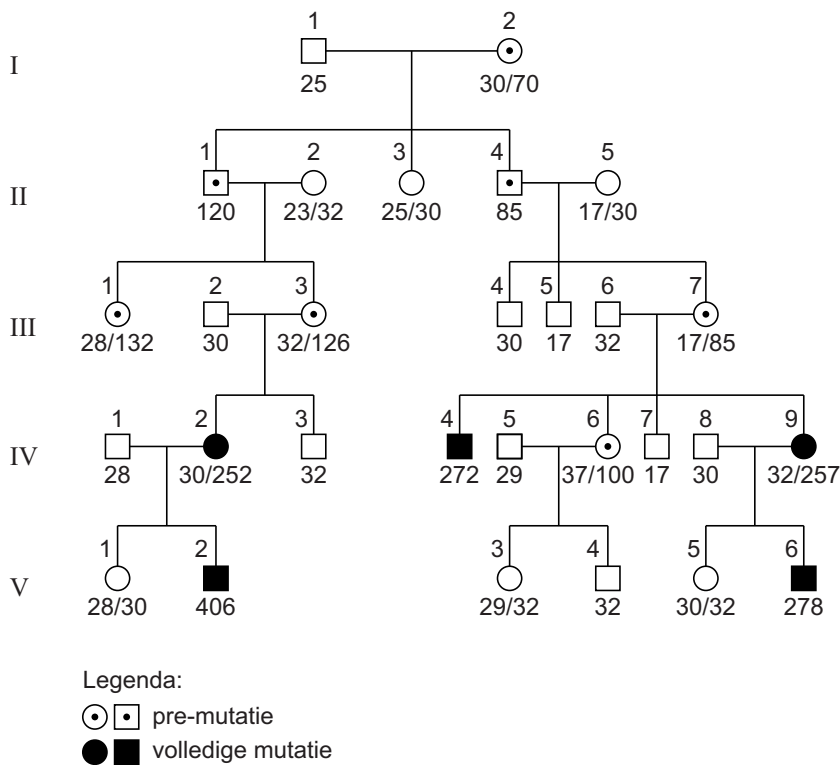
- 1p 18 Verklaar dat de uitval van zenuwcellen in de kleine hersenen kan leiden tot een deel van de symptomen van FXTAS.

Hoewel de premutatie recessief is, kunnen vrouwen met een heterozygoot genotype toch symptomen van FXTAS krijgen. Dit hangt samen met het feit dat bij hen in elke cel willekeurig één van de twee X-chromosomen geïnactiveerd is.

- 2p 19 Leg uit dat hierdoor de ernst van FXTAS bij vrouwen met één gemuteerd X-chromosoom onderling kan variëren.

In afbeelding 2 is een stamboom weergegeven van een familie waarin de aandoeningen FXS en FXTAS voorkomen. De getallen onder de symbolen van de familieleden geven het aantal CGG-repeats in het FMR1-gen op de X-chromosomen aan.

afbeelding 2



Als het aantal CGG-repeats groter is dan 55, is het aantal dat aan de volgende generatie wordt doorgegeven vaak niet stabiel. Er kan dan zowel afname als toename van het aantal repeats plaatsvinden.

Uit de stamboom (afbeelding 2) is af te leiden dat de premutatie in één generatie kan leiden tot een volledige mutatie in de daaropvolgende generatie.

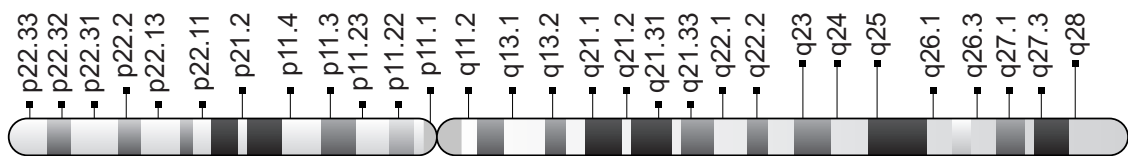
- 2p 20 Tijdens welk proces of welke processen heeft deze verandering van premutatie naar mutatie in deze familie plaatsgevonden?
- A alleen tijdens de vorming van eicellen
 - B alleen tijdens de vorming van zaadcellen
 - C tijdens de vorming van eicellen en tijdens de vorming van zaadcellen

De diagnose FXTAS bij grootvaders is aan het licht gekomen door de verstandelijke beperking van hun kleinkinderen met FXS.

- 3p 21 Beschrijf aan de hand van gegevens in de stamboom (afbeelding 2) hoe de premutatie van een bepaalde grootvader stapsgewijs heeft geleid tot een volledige mutatie bij een bepaald kleinkind.

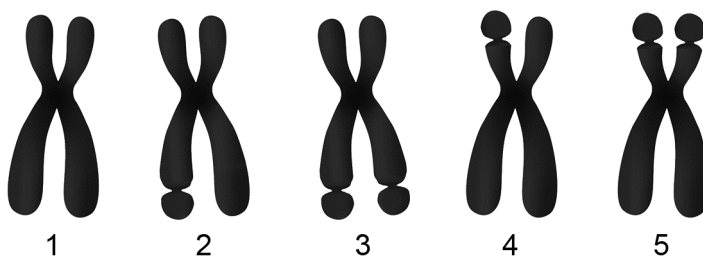
De locus van het FMR1-gen is Xq27.3 (q-arm van het X-chromosoom, positie 27.3). In afbeelding 3 is het X-chromosoom met verschillende loci afgebeeld.

afbeelding 3



In afbeelding 4 zijn X-chromosomen getekend die onder een gewone lichtmicroscop te zien kunnen zijn. De fragiele plek is in een chromosoom met een volledige FMR1-mutatie als een insnoering zichtbaar.

afbeelding 4



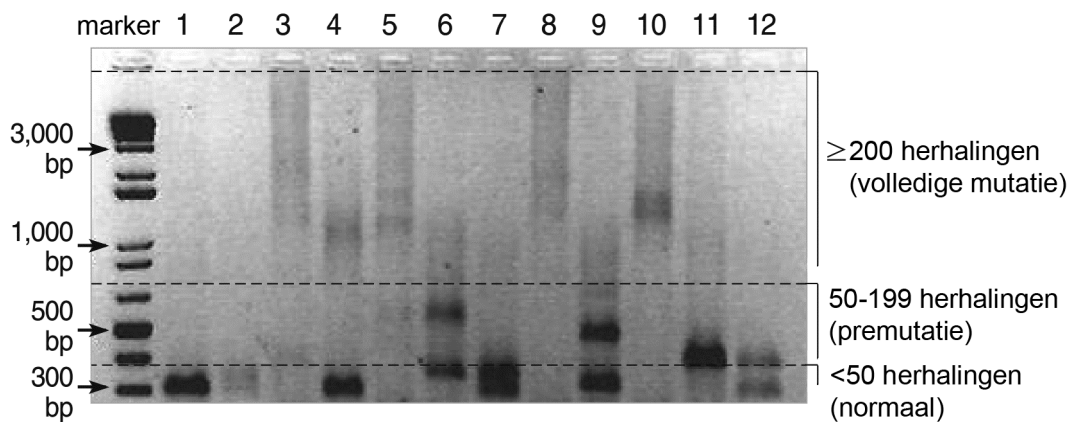
- 2p 22 Noteer de nummers van de X-chromosomen die te zien zijn in een karyogram van persoon IV-9 uit de familiestamboom in afbeelding 2.

Ongeveer 30% van de mannen is drager van FXTAS. Om dit aan te tonen is het aantal CGG-repeats in het FMR1-gen bepaald. Onderdeel van deze FXTAS-test is de PCR-techniek.

- 2p 23 Waarpop berust het principe van de PCR-techniek?
- A bepalen van de genexpressie
 - B hybridiseren van RNA
 - C op grootte scheiden van DNA-fragmenten
 - D repliceren van DNA-fragmenten

In afbeelding 5 is het resultaat van een FXTAS-test van twaalf mannen en vrouwen afgebeeld. Van elke persoon zijn stukjes DNA met het FMR1-gen gesorteerd op lengte. Bij een volledige methylering zijn geen bandjes zichtbaar, maar verschijnt er een diffuse streep.

afbeelding 5



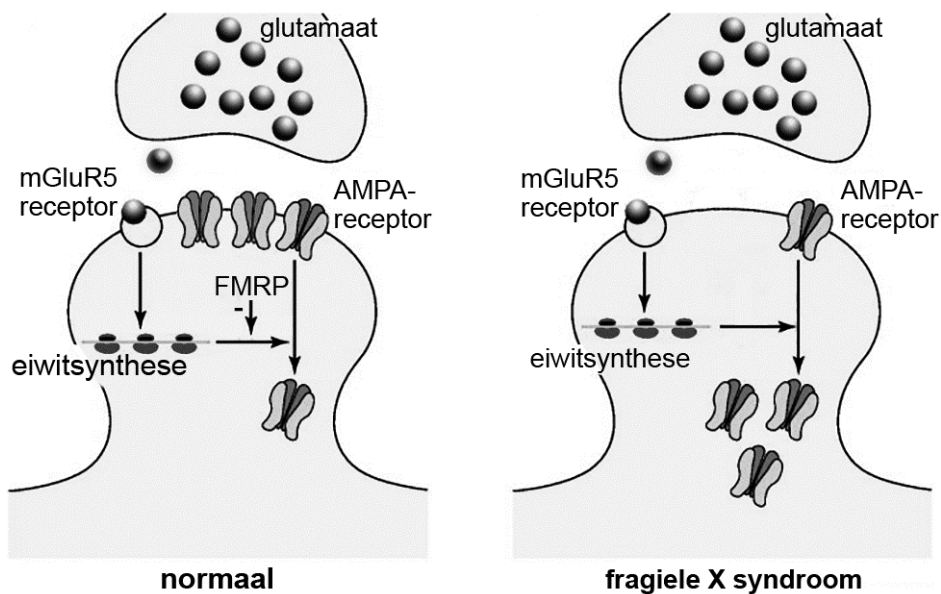
- 2p 24 Wie van deze personen is een man die FXTAS zou kunnen krijgen ?
- A persoon 6
 - B persoon 7
 - C persoon 9
 - D persoon 11

Uit onderzoek bleek dat bij knock-out-muizen die het eiwit FMRP niet maken, de ontwikkeling van de hersenschors in de embryonale fase wordt vertraagd. Na de geboorte leidt het ontbreken van FMRP tot veranderingen in synapsen in de hersenen waardoor leer- en geheugenproblemen ontstaan.

Normaliter worden tijdens het leren de contacten tussen zenuwcellen in de hersenen sterker door de vermeerdering van receptoren voor neurotransmitters in het celmembraan. Zo leidt stimulering van bepaalde glutamaatreceptoren (mGluR5) tot de synthese van eiwitten die de hoeveelheid van andere glutamaatreceptoren (AMPA) van zenuwcellen in het celmembraan beïnvloeden.

In afbeelding 6 is links een normaal functionerende synaps in de hersenen weergegeven, rechts een synaps van iemand met FXS.

afbeelding 6



- 2p **25** Leg uit aan de hand van de gegevens in afbeelding 6 waardoor bij personen met FXS de synaps verzwakt raakt.

Onderzoekers hopen een medicijn te vinden dat de symptomen van FXS kan verminderen.

- 2p **26** Leg uit hoe gebruik van muizen met een knock-out-gen voor dit onderzoek nuttig kan zijn.