

Tenzij anders vermeld, is er sprake van normale situaties en gezonde organismen.

Gevaarlijk afslankmiddel

In tegenstelling tot wat veel mensen denken, zijn natuurgeneesmiddelen niet altijd veilig. Zo kunnen sommige Chinese kruidenpreparaten met *Aristolochia* ernstige nierschade veroorzaken.

Ruim honderd Belgische vrouwen die in de jaren 90 een bepaald afslankmiddel op basis van kruiden hadden gebruikt, ontwikkelden ernstig nierfalen. De oorzaak was aristolochiazuur, afkomstig van de *Aristolochia*-plant die in het middel verwerkt was. Bij sommige vrouwen was de nierschade zo groot dat een niertransplantatie nodig was. Bij anderen werden jaren later tumoren in de urinewegen aangetroffen.

De toepassing van *Aristolochia* in afslankmiddelen berust op de diuretische (vochtafdrijvende) werking van aristolochiazuur.

- 2p 1 Beredeneer in hoeverre je van een diuretisch afslankmiddel echt zal afslanken.

Het werkingsmechanisme van aristolochiazuur is nog niet helemaal bekend. Aanvankelijk werd aangenomen dat het vochtafdrijvend werkt door de afgifte van een bepaald hypofysehormoon te beïnvloeden.

- 2p 2 Welk hormoon kan dit zijn? En zou de afgifte van dit hormoon dan worden gestimuleerd of geremd door aristolochiazuur?

	hormoon	de afgifte wordt
A	TSH (SSH)	gestimuleerd
B	TSH (SSH)	geremd
C	renine	gestimuleerd
D	renine	geremd
E	ADH	gestimuleerd
F	ADH	geremd

Inmiddels neemt men aan dat aristolochiazuur diuretisch werkt doordat deze stof de permeabiliteit van de verzamelbuisjes voor ureum verlaagt.

- 2p 3 Beredeneer hoe een verlaagde permeabiliteit voor ureum leidt tot meer waterverlies via de urine.

De nierschade bij de Belgische vrouwen werd meestal toevallig ontdekt na een routine-bloedonderzoek. Het bloedonderzoek toonde bij deze vrouwen vaak ernstige bloedarmoede aan. Bij nader onderzoek bleken de nieren gekrompen en vervormd te zijn.

- 1p 4 Verklaar het optreden van het tekort aan rode bloedcellen.

Van aristolochiazuur is bekend dat het mutaties kan veroorzaken. Daarom was het aannemelijk dat de tumoren in de nieren van de Belgische vrouwen te wijten waren aan het gebruik van het afslankmiddel met *Aristolochia*.

Aristolochiazuur wordt door cellen van de nier, maar ook door levercellen, omgezet in de stof aristolactam, dat bindt aan bepaalde basen van het DNA. Zo'n stof die gebonden is aan het DNA wordt een DNA-adduct genoemd. Op de plaats van zo'n adduct kan bij replicatie een verkeerde base worden ingebouwd in de nieuwe DNA-streng.

In de uitwerkbijlage is een DNA-nucleotide afgebeeld met daaraan gebonden een DNA-adduct dat ontstaat door gebruik van *Aristolochia*.

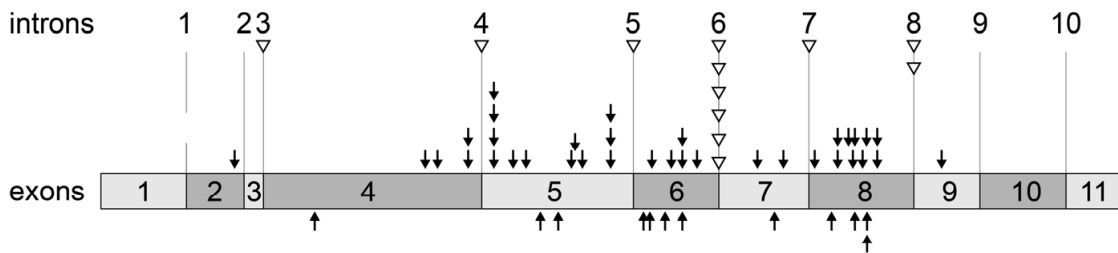
- 2p 5
- Omcirkel het adduct in de afbeelding in de uitwerkbijlage.
 - Noteer onder de afbeelding de naam van de stikstofbase waaraan dit adduct gebonden is.

Wanneer DNA-adducten aan basen van proto-oncogenen of tumorsuppressor-genen binden, kan kanker ontstaan. Een van de genen die werd onderzocht bij de Belgische vrouwen is het *TP53*-gen, dat codeert voor tumorsuppressor p53. Dit eiwit is betrokken bij de controle van het DNA tijdens de celcyclus. Indien er grote schade aan het DNA ontstaat, zet p53 aan tot apoptose.

- 2p 6
- Leg uit dat het risico op kanker sterk toeneemt in een cellijn waarin het *TP53*-gen defect is.

Het *TP53*-gen omvat 11 exons en 10 introns. Afbeelding 1 geeft de locaties weer van alle mutaties die gevonden zijn in het *TP53*-gen in niertumoren van 42 patiënten die kruidenpreparaten met *Aristolochia* gebruikt hebben. Er werden 47 mutaties gevonden in de exons, vooral in basenkoppel A-T, maar ook in het koppel G-C. Deze mutaties zijn weergegeven met gesloten pijlen. De plaats van de introns is in de afbeelding alleen met een nummer aangegeven, met daarbij als driehoekjes de 12 mutaties die werden gevonden in de splice-plaatsen van introns. Splice-plaatsen markeren het begin en eind van een intron. Mutaties binnen de introns zelf zijn niet onderzocht.

afbeelding 1



Legenda:

▽ mutatie in splice-plaats

↑ mutatie in basenkoppel G-C

↓ mutatie in basenkoppel A-T

- 2p 7 – Verklaar waarom mutaties binnen de introns zelf **niet** zijn onderzocht.
 – Verklaar waarom mutaties op de splice-plaatsen van de introns **wel** zijn onderzocht.

Over de resultaten in afbeelding 1 worden drie beweringen gedaan:

- 1 De mutaties in de exons zijn allemaal puntmutaties.
- 2 De mutaties in de exons zijn allemaal het gevolg van aristolochiazuur.
- 3 De introns zijn korter dan de exons.

- 2p 8 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende bewering **wel** of **niet** kan worden afgeleid uit afbeelding 1.

Vrouwen die kruidenpreparaten met *Aristolochia* hebben gebruikt, weten niet precies hoeveel aristolochiazuur ze hebben binnengekregen.

Om te bepalen in hoeverre zij risico lopen op het ontwikkelen van kanker aan de urinewegen, kunnen twee methoden worden toegepast:

- 1 in het DNA van cellen van de urinewegen het aantal aristolactam-adducten bepalen
- 2 in het DNA van cellen van de urinewegen het aantal 'A-T naar T-A'-mutaties bepalen

Ga ervan uit dat beide methoden even betrouwbaar zijn; ze zijn echter niet even valide.

- 1p 9 Licht toe dat methode 1 minder geschikt is om het risico te bepalen dan methode 2.