

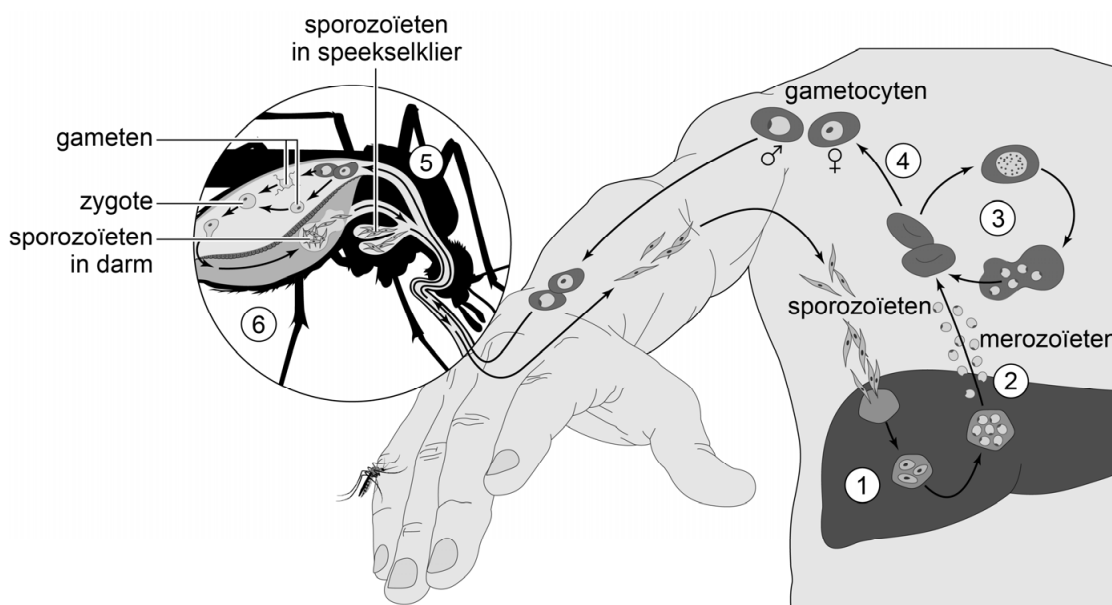
## Gene drive voor malariabestrijding

Jaarlijks krijgen meer dan 200 miljoen mensen malaria en sterven er bijna een miljoen mensen aan. Onderzoekers proberen vanuit verschillende invalshoeken methoden te ontwikkelen om deze ziekte uit te bannen. Een nieuwe techniek is het genetisch veranderen van de malariamug.

Malaria bij de mens wordt veroorzaakt door vijf verschillende soorten van het geslacht *Plasmodium*. Dit zijn eencellige eukaryoten die worden overgedragen door geïnfecteerde vrouwelijke muggen, vooral van het geslacht *Anopheles*. De muggen hebben geen voordeel of nadeel van een infectie met *Plasmodium*.

De levenscyclus van *Plasmodium* vindt gedeeltelijk plaats in de malariamug en gedeeltelijk in de mens (afbeelding 1).

afbeelding 1



- 1 Sporozoïeten vermenigvuldigen zich in levercellen van de mens en ontwikkelen zich tot merozoïeten.
- 2 Merozoïeten komen vrij en infecteren rode bloedcellen.
- 3 Merozoïeten vermenigvuldigen zich in de rode bloedcellen en komen vrij. Bij het vrijkomen ontstaan ziektesymptomen en worden nieuwe rode bloedcellen geïnfecteerd.
- 4 Een klein deel van de merozoïeten ontwikkelt zich tot gametocyten.
- 5 Gametocyten komen terecht in een muggendarm.
- 6 In de geïnfecteerde mug versmelten de gameten tot zygoten. Deze zygoten ontwikkelen zich tot sporozoïeten die naar de speekselklier van de mug migreren.

In de afgelopen miljoenen jaren heeft zowel de mug als *Plasmodium* veranderingen ondergaan.

- 1p 27 Noteer de naam van het proces waarin de mug en *Plasmodium* steeds beter aan elkaar aangepast raken.

Tussen de organismen die bij malaria zijn betrokken, zijn symbiotische relaties te onderscheiden.

- 2p 28 – Van welke vorm van symbiose is er sprake tussen mug en *Plasmodium*?  
– Van welke vorm van symbiose is er sprake tussen *Plasmodium* en mens?

In zeldzame gevallen kan *Plasmodium* ook van mens tot mens overgedragen worden.

- 1p 29 Noteer een situatie waarin dit kan gebeuren.

Een persoon is in zijn rechterhand geprikt door een malariamug en is daardoor besmet geraakt met *Plasmodium*. Binnen een paar minuten zijn er sporozoïeten aanwezig in de lever.

- 2p 30 Kunnen er dan sporozoïeten aanwezig zijn in de darmslagader van deze persoon? En hoeveel keer zijn de sporozoïeten minimaal door het hart gegaan voordat ze in de lever terechtkwamen?

	in darmslagader?	aantal keer door het hart
A	ja	0 keer
B	ja	1 keer
C	ja	2 keer
D	nee	0 keer
E	nee	1 keer
F	nee	2 keer

*Plasmodium* heeft verschillende strategieën ontwikkeld om de effectiviteit van de menselijke immuunrespons te verminderen. Twee voorbeelden hiervan zijn:

- 1 Bij infectie met *Plasmodium* zijn de rijping en activiteit van macrofagen verminderd.
- 2 Doordat de eiwitten aan de buitenkant van *Plasmodium* steeds veranderen, wordt *Plasmodium* niet herkend door bepaalde afweercellen.

- 2p 31 Welk van deze voorbeelden beïnvloedt de werking van het specifieke (verworven) immuunsysteem?
- A geen van beide  
B alleen 1  
C alleen 2  
D zowel 1 als 2

De afweer tegen *Plasmodium* wordt verder bemoeilijkt doordat geïnficeerde levercellen meestal niet worden herkend door cytotoxische T-cellen. Sporozoïeten in levercellen onderdrukken namelijk de aanmaak van MHC-I-moleculen.

- 1p 32 Beschrijf hoe MHC-I-moleculen mogelijk maken dat geïnficeerde cellen herkend worden door cytotoxische T-cellen.

De belangrijkste symptomen na een *Plasmodium*-infectie zijn griepachtige verschijnselen en koorts, soms gevolgd door ernstige complicaties. De koorts heeft vaak een periodiek optredend verloop. Afhankelijk van de soort *Plasmodium* kan koorts eens in de twee dagen, eens in de drie dagen of eens in de vier dagen optreden. In de periode tussen twee koortsaanvallen vermenigvuldigt *Plasmodium* zich.

- 1p 33 Welke fase in de levenscyclus van *Plasmodium* bepaalt de lengte van de koortsvrije periode?
- A vermenigvuldiging van sporozoïeten in levercellen
  - B vermenigvuldiging van merozoïeten in rode bloedcellen
  - C ontwikkeling van merozoïeten tot gametocyten
  - D vermenigvuldiging van sporozoïeten in de darm van de mug

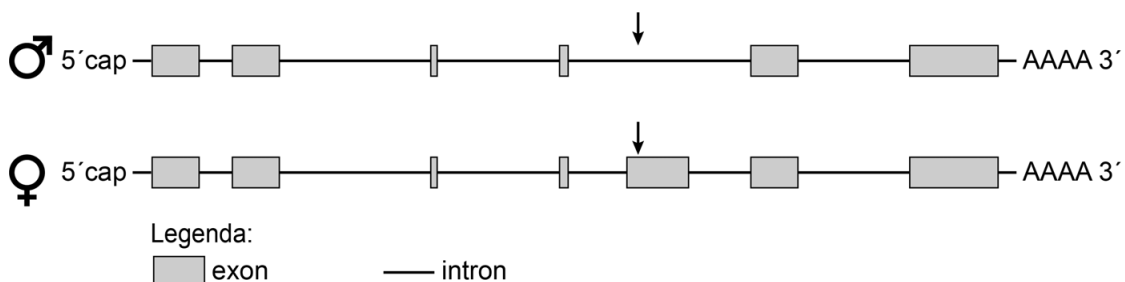
Een verhoogde afbraak van rode bloedcellen kan leiden tot een gele gelaatskleur (geelzucht). Bij malariapatiënten speelt er een andere factor die, in combinatie met de verhoogde afbraak van rode bloedcellen, het optreden van geelzucht verergert.

- 2p 34 – Verklaar hoe een verhoogde afbraak van rode bloedcellen leidt tot geelzucht.  
– Noteer wat de andere factor is die de geelzucht verergert.

Wetenschappers van het Imperial College in Londen wilden met behulp van genetische modificatie vrouwtjesmuggen (*Anopheles gambiae*) onvruchtbaar maken door het DSX-gen uit te schakelen. Het autosomale DSX-gen bepaalt samen met de geslachtschromosomen het geslacht bij malariamuggen.

De wetenschappers construeerden een genconstruct en brachten dit in bij muggenembryo's in het DSX-gen. In afbeelding 2 is het pre-mRNA van het DSX-gen bij mannetjes en bij vrouwtjes weergegeven. Met een pijl is de plaats aangegeven waar het genconstruct is ingebracht.

### afbeelding 2



Het DSX-gen bepaalt de geslachtelijke ontwikkeling van de mug tot mannetje of tot vrouwtje. Het DSX-eiwit bij mannetjes is anders dan het DSX-eiwit bij vrouwtjes.

- 1p 35 Waardoor ontstaat het verschil tussen het DSX-eiwit bij mannetjes en vrouwtjes?
- A door een verschil in promotor
  - B door een verschil in splicing
  - C door een verschil in transcriptiefactoren

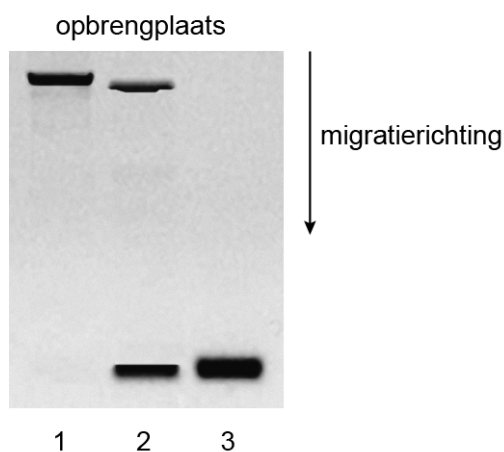
Het ingebouwde genconstruct bevat onder andere het GFP-gen. Dit codeert voor een eiwit (green fluorescent protein) dat in uv-licht groen oplicht.

- 1p 36 Verklaar waarom de onderzoekers een GFP-gen in het construct hebben ingebouwd.

Toen de gemodificeerde muggen volwassen waren, werden ze onderling gekruist om homozygote en heterozygote nakomelingen te verkrijgen. De vrouwtjes die homozygoot waren voor het gemodificeerde DSX-gen hadden veranderde monddelen en geslachtsdelen zodat zij niet meer konden steken en geen eitjes meer konden leggen. De heterozygote vrouwtjes waren nog wel vruchtbaar.

Van de nakomelingen werd het genotype voor dit gen vastgesteld met behulp van gel-elektroforese. Hiervoor werd een stuk DNA van het DSX-gen gebruikt waarbinnen de insertie-plaats van het genconstruct ligt. Voorafgaand aan de gel-elektroforese werd dit stuk DNA vermeerderd. Bij gel-elektroforese migreren kleine fragmenten sneller door een gel dan grote. In afbeelding 3 is het resultaat van de gel-elektroforese weergegeven.

### afbeelding 3

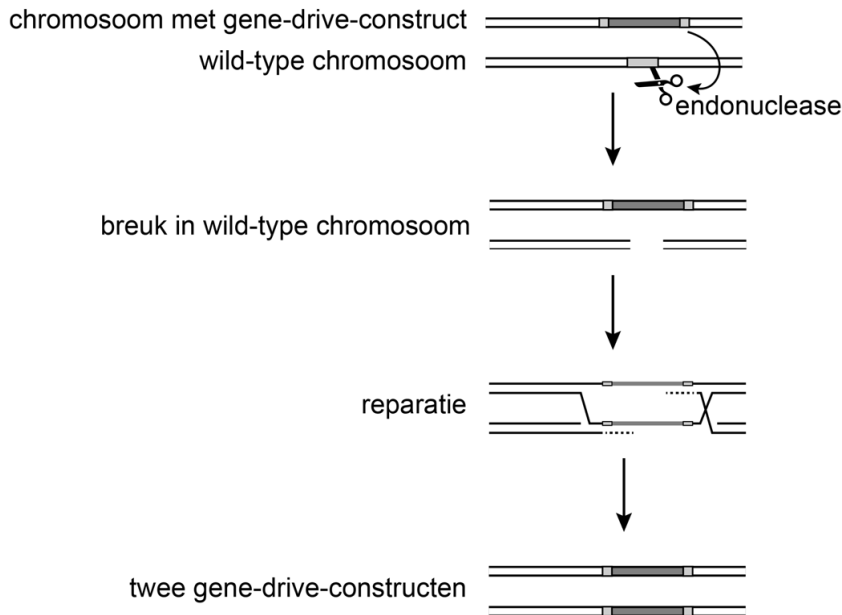


In afbeelding 3 zijn DNA-monsters van drie vrouwtjes aangegeven met de nummers 1, 2 en 3.

- 1p 37 Noteer het nummer van het monster dat DNA van een onvruchtbaar vrouwtje bevat.

Om ervoor te zorgen dat onvruchtbaarheid zich snel kan verspreiden in de muggenpopulatie, werd in een vervolgetperiment het genconstruct in het DSX-gen uitgebreid met een 'gene drive'. De gene drive zorgt ervoor dat het construct (gene-drive-construct) zichzelf kan kopiëren naar het homologe chromosoom (afbeelding 4).

#### afbeelding 4



Bij de modificatie van de muggenembryo's kwam het gene-drive-construct meestal alleen terecht op een van de twee homologe chromosomen. Toen de muggen volwassen werden, kopieerde het gene-drive-construct zich – in de cellen waaruit de geslachtscellen ontstaan – naar het homologe chromosoom.

Over de embryo's waarbij het gene-drive-construct succesvol was ingebracht, worden de volgende uitspraken gedaan:

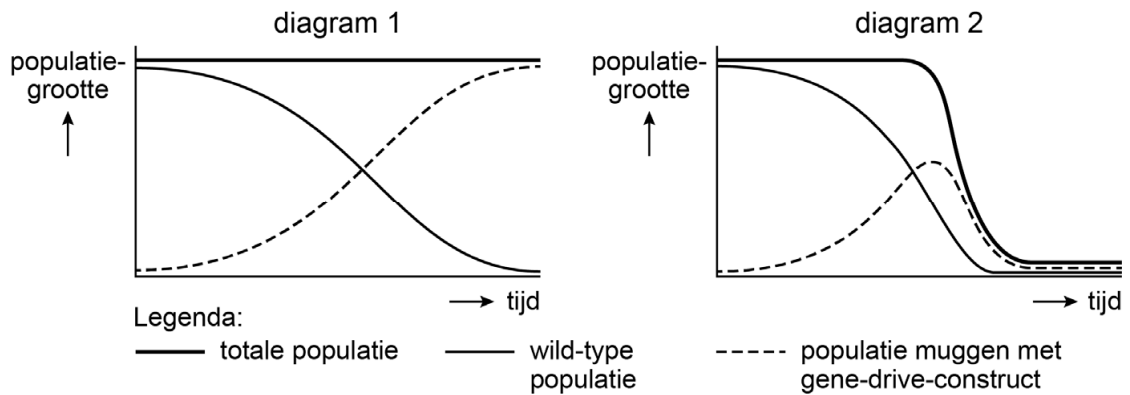
- 1 Deze embryo's zijn meestal heterozygoot voor het gene-drive-construct.
- 2 Alleen vrouwtjes zullen het gene-drive-construct door kunnen geven aan hun nakomelingen.

2p 38 Welke uitspraak is juist?

- A geen van beide
- B alleen 1
- C alleen 2
- D zowel 1 als 2

Als de genetisch veranderde muggen in het milieu losgelaten worden, hebben zij invloed op de wildtype-populatie. In afbeelding 5 zijn de diagrammen 1 en 2 weergegeven, die de mogelijke ontwikkeling van de muggenpopulatie na toepassen van een gene drive laten zien.

### afbeelding 5



- 1p 39 Noteer welk diagram van toepassing zal zijn nadat muggen met dit gene-drive-construct in het milieu zijn losgelaten. Verklaar het verloop van dit diagram.