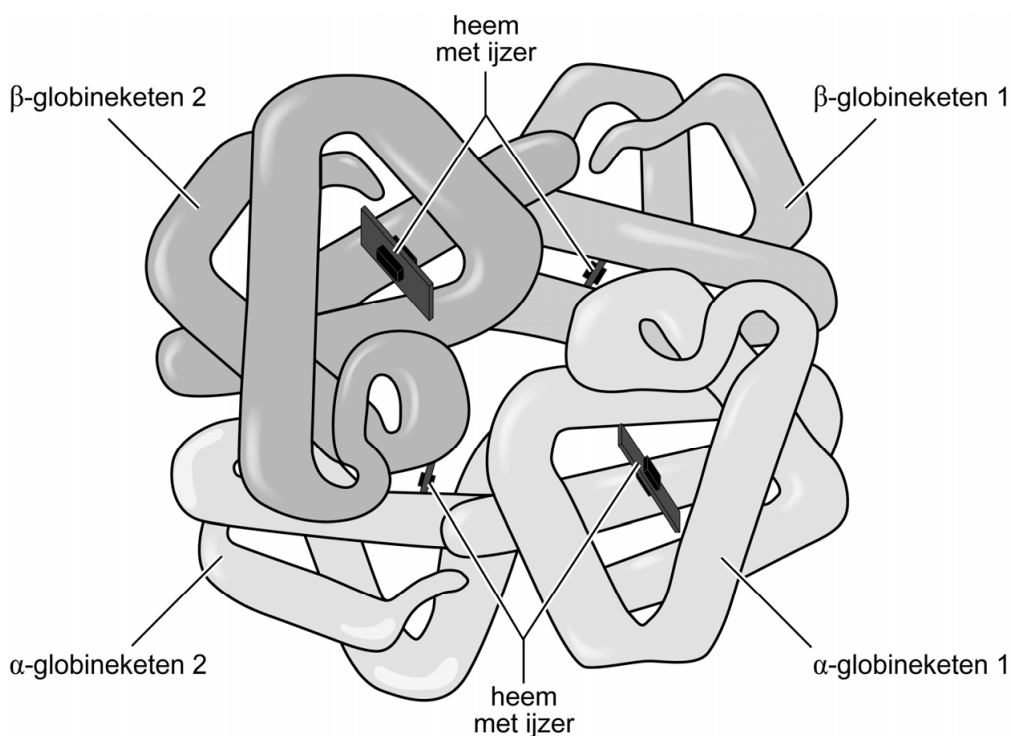


Nieuwe behandelmethoden voor sikkelcelanemie

Sikkelcelanemie is een erfelijke bloedziekte, waarbij afwijkend hemoglobine wordt aangemaakt. De normale vorm van rode bloedcellen kan daardoor veranderen in een sikkelvorm. Wereldwijd wordt onderzoek gedaan naar nieuwe behandelingen voor deze ziekte.

Hemoglobine bestaat uit twee α - en twee β -globineketens. Sikkelcelanemie wordt veroorzaakt door een puntmutatie in het gen dat codeert voor de β -globineketen. In een van de tripletten is een A vervangen door een T, en als gevolg hiervan is in de β -globine-keten glutaminezuur vervangen door valine. De ziekte ontstaat alleen als deze mutatie in beide allelen voor β -globine aanwezig is. In afbeelding 1 is normaal hemoglobine weergegeven.

afbeelding 1



Over de mutatie in het β -globine-gen en gevolgen ervan worden de volgende uitspraken gedaan:

- 1 De mutatie kan in een intron hebben plaatsgevonden.
- 2 De mutatie veroorzaakt een verschuiving van het leesraam.
- 3 Van de β -globineketen is de primaire structuur veranderd.

2p 25 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende uitspraak **juist** of **onjuist** is.

Bij sikkelcelanemie vormen de afwijkende β -globineketens – na afgifte van zuurstof – lange vezels die zich hechten aan de celmembraan van de rode bloedcel. Dit veroorzaakt de typische sikkelvorm. Door deze vormverandering gaat de rode bloedcel sneller kapot (hemolyse). Bij mensen met sikkelcelanemie is de gemiddelde levensduur van een rode bloedcel daardoor slechts 20 dagen in plaats van 120 dagen. Ook is er een verhoogde activiteit van witte bloedcellen en worden er bloedplaatjes geactiveerd. Daardoor ontstaat een ontstekingsreactie in het endotheel van de bloedvaten. De verstoppingen die hierdoor kunnen ontstaan, veroorzaken zuurstofgebrek in botten en organen. Dit leidt tot pijn en beschadiging van organen.

In de bloedvaten van de longen kan ook door een lage zuurstofspanning vaatverstopping optreden, waardoor de bloeddruk in die vaten stijgt. Dit kan leiden tot verwijding van één van de hartkamers.

- 2p **26** In welk type vaten in de longen vindt deze blokkade plaats? En welke hartkamer wordt verwijd door de hoge bloeddruk in de longen?

<u>type vaten</u>	<u>verwijde hartkamer</u>
A adertjes	linker
B adertjes	rechter
C slagadertjes	linker
D slagadertjes	rechter

Bij mensen met sikkelcelanemie komen vaak galstenen voor. Galstenen ontstaan in de galblaas door een verhoogde concentratie van de stof bilirubine, die vrijkomt bij de afbraak van rode bloedcellen. Galstenen leiden tot problemen als ze de galblaas verlaten en de galbuis blokkeren. Deze blokkade kan leiden tot een ontsteking van de lever en tot problemen met de spijsvertering.

- 2p **27** Leg uit welk gevolg een verstopping van de galbuis heeft voor de spijsvertering.

De behandeling van sikkelcelanemie bestaat voornamelijk uit pijnbestrijding en herhaaldelijke bloedtransfusies.

Over het effect van bloedtransfusies worden de volgende uitspraken gedaan:

- 1 De bloedtransfusie gaat tijdelijk een tekort aan rode bloedcellen tegen.
- 2 Het aandeel sikkelcellen neemt in de weken na een bloedtransfusie geleidelijk af.

2p 28 Welke uitspraak is juist?

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

Een van de medicijnen tegen sikkelcelanemie is hydroxycarbamide. Dit medicijn remt de productie van de witte bloedcellen en bloedplaatjes, en verhoogt de productie van foetaal hemoglobine. Foetaal hemoglobine heeft een grotere affiniteit voor zuurstof dan adult hemoglobine en heeft twee γ -globineketens in plaats van twee β -globineketens. Normaal neemt de expressie van het gen voor γ -globine na de geboorte af.

Over hydroxycarbamide worden de volgende uitspraken gedaan:

- 1 Het is werkzaam in het rode beenmerg.
- 2 Door gebruik ervan treedt minder sikkelcelvorming op.
- 3 Door gebruik ervan wordt het ontstaan van ontstekingen in het endotheel van bloedvaten onderdrukt.

2p 29 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende uitspraak **juist** of **onjuist** is.

Recent is een nieuw medicijn (voxelotor) goedgekeurd dat specifiek bindt aan de α -globineketen van hemoglobine waardoor de affiniteit van hemoglobine voor zuurstof groter wordt.

2p 30 Is de zuurstofverzadigingscurve van hemoglobine dan naar links of naar rechts verschoven? En wordt er in actieve weefsels bij een gelijke zuurstofspanning dan meer of minder zuurstof afgegeven?

curve verschoven naar	zuurstofafgifte
-----------------------	-----------------

- | | |
|----------|--------|
| A links | meer |
| B links | minder |
| C rechts | meer |
| D rechts | minder |

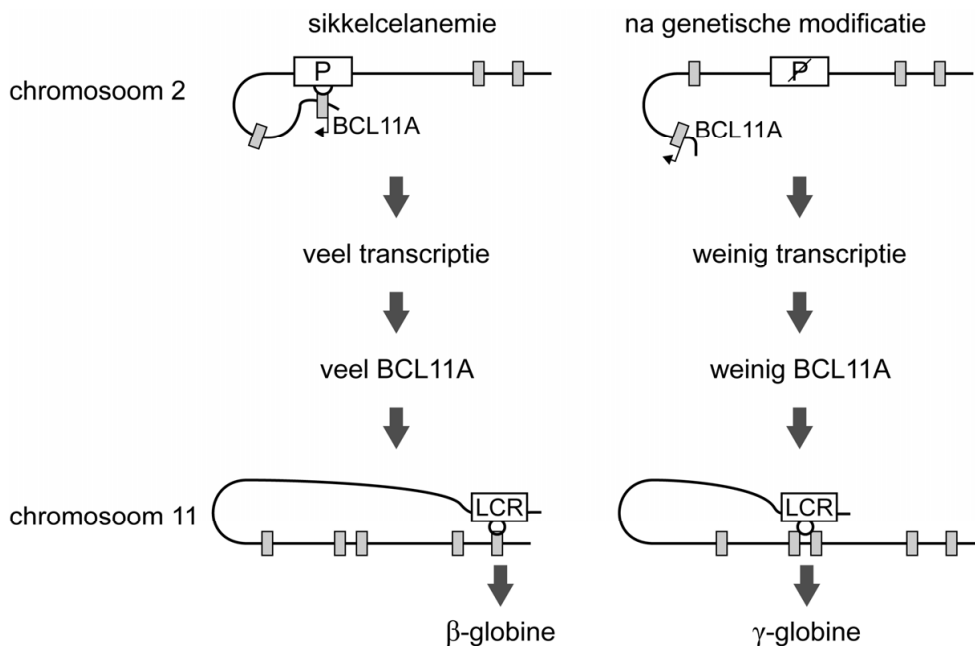
Om sikkelcelanemie blijvend te genezen ontwikkelden onderzoekers van Harvard University een gentherapie. Ze isoleerden beenmergcellen van een patiënt en modificeerden die met de CRISPR-Cas-techniek, zodat de expressie van het BCL11A-gen in deze cellen werd verminderd. Het BCL11A-eiwit reguleert de expressie van de globinegenen. Nadat de achtergebleven beenmergcellen van de patiënt waren gedood, werden de gemodificeerde beenmergcellen terug in het lichaam gebracht.

Het terugplaatsen van de eigen gemodificeerde beenmergcellen heeft als voordeel dat de kans op het ontstaan van een specifieke afweerreactie veel kleiner is dan bij het injecteren van beenmergcellen van een donor. Bij een specifieke afweerreactie tegen beenmergcellen van een donor zijn een bepaald type T-cellen betrokken.

- 3p 31
- Noteer om welk type T-cel het hier gaat.
 - Beschrijf op molecuulniveau hoe de herkenning van de beenmergcel door de T-cel plaatsvindt.
 - Beschrijf op celniveau welk effect dit heeft voor de beenmergcel.

In afbeelding 2 is het BCL11A-gen op chromosoom 2 weergegeven: de grijze blokjes zijn de exons; deel P is een regulerende sequentie van dit gen. Ook is weergegeven hoe het BCL11A-eiwit de expressie van de globinegenen op chromosoom 11 reguleert. LCR is de regulerende sequentie van de globinegenen. De linkerkant van de afbeelding toont de situatie in de beenmergcellen van een patiënt met sikkelcelanemie. De rechterkant toont de situatie in beenmergcellen waarbij met de CRISPR-Cas-techniek de regulerende sequentie van het BCL11A-gen is bewerkt.

afbeelding 2



- 2p **32** Is deel P een activatoreiwit of een enhancer (versterker)? En is BCL11A een RNA-polymerase of een transcriptiefactor?

deel P	BCL11A
A activatoreiwit	RNA-polymerase
B activatoreiwit	transcriptiefactor
C enhancer (versterker)	RNA-polymerase
D enhancer (versterker)	transcriptiefactor

Met de CRISPR-Cas-techniek werd de expressie van het BCL11A-gen vermindert. In het beschreven onderzoek gebruikten de wetenschappers ter vergelijking ook cellen waarvan het BCL11A-gen volledig was uitgeschakeld.

- 1p **33** Wat is biologische term voor het uitschakelen van een gen met behulp van genetische technieken?
- A apoptose
 - B knock-out
 - C methylering
 - D recombinant DNA