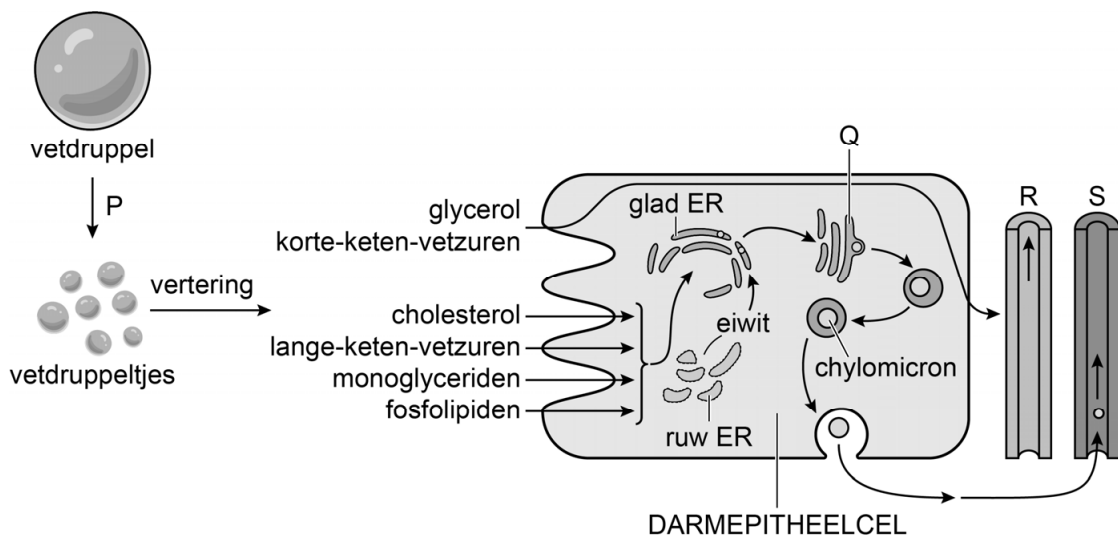


## Gentherapie nagemaakt

De gentherapie Glybera was effectief bij mensen met lipoproteïne lipase-deficiëntie, een zeldzame stofwisselingsziekte waarbij de stofwisseling van vetten is verstoord. Maar vanwege de hoge kosten is Glybera van de markt gehaald. Een groep onafhankelijke biologen maakt nu een alternatief voor deze gentherapie.

Het vervoer van vetten in de bloedbaan vindt onder andere plaats door chylomicronen. Chylomicronen zijn lipoproteïnen die worden gemaakt door de darmepitheelcellen. Voor de productie van chylomicronen worden de verteringsproducten van vetten gebruikt. In afbeelding 1 is de vorming van chylomicronen door een darmepitheelcel weergegeven. Daarin zijn proces P en de onderdelen Q, R en S aangegeven.

**afbeelding 1**



Voor proces P zijn stoffen nodig die worden geproduceerd door een bepaald orgaan.

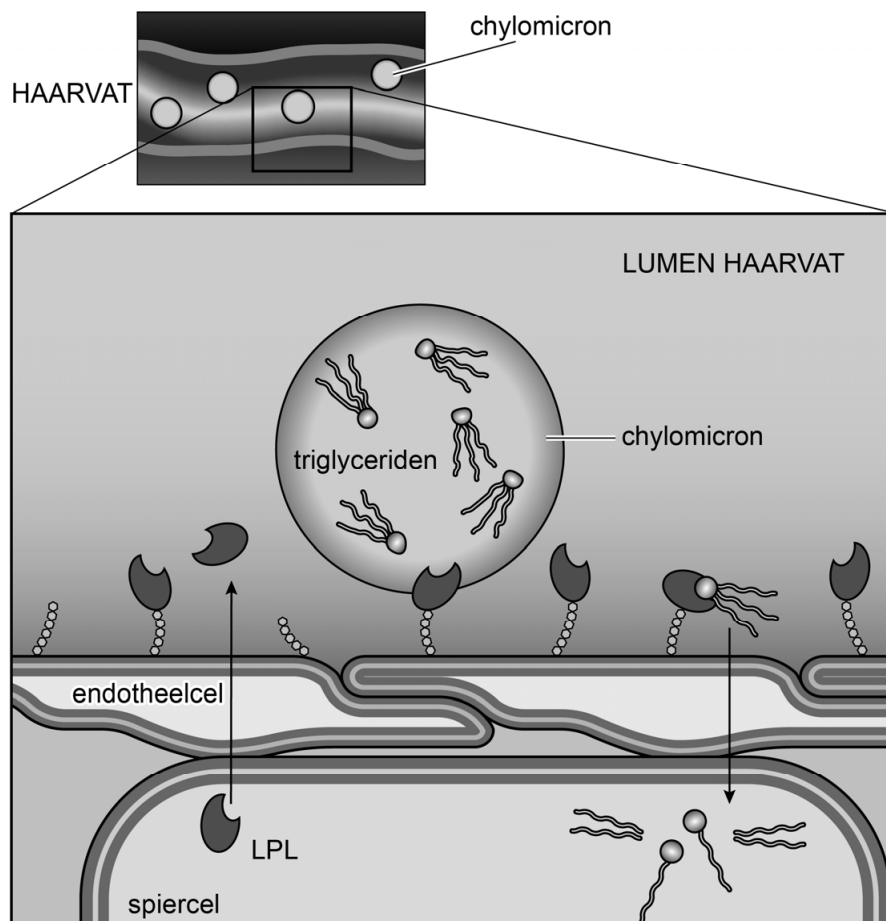
- 2p 19
- Noteer de naam van proces P.
  - Noteer de naam van het orgaan waar de stoffen worden geproduceerd die betrokken zijn bij dit proces.

Darmepitheelcellen nemen de producten van de vetvertering op. In afbeelding 1 is te zien dat een deel van deze producten onbewerkt wordt afgevoerd en dat een ander deel wordt bewerkt tot chylomicronen.

- 2p 20
- Noteer de letters Q, R en S onder elkaar en noteer de naam van het bijbehorende onderdeel erachter.

In de haarvaten van actieve weefsels worden de vetten in de chylomicronen afgebroken door het enzym lipoproteïne lipase (LPL). LPL wordt gemaakt door cellen van verschillende weefsels (zoals vetweefsel en spierweefsel), waarna het wordt afgegeven in de bloedbaan. Daar hecht LPL zich aan het celmembraan van de endotheelcellen. Het enzym breekt vanuit die positie de triglyceriden in de chylomicronen af, waarna de producten (monoglyceriden en vetzuren) door het weefsel kunnen worden opgenomen (afbeelding 2).

**afbeelding 2**



De vetzuren en monoglyceriden die na LPL-activiteit opgenomen kunnen worden, kunnen onder andere gebruikt worden voor de synthese van triglyceriden (vet). De vetzuren kunnen ook op een andere manier gebruikt worden.

Hierover worden de volgende uitspraken gedaan:

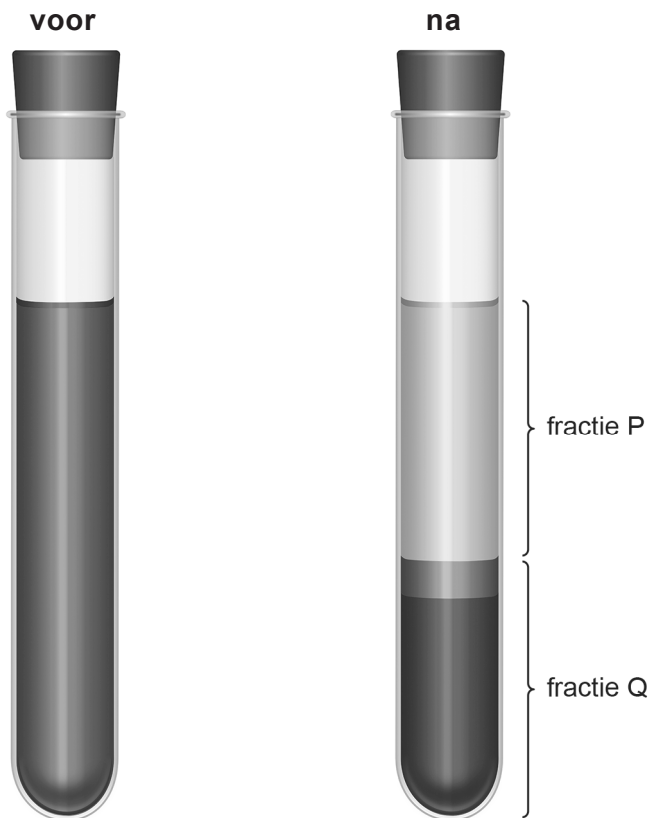
Vetzuren kunnen worden gebruikt voor ...

- 1 de vorming van acetyl-CoA in de mitochondria.
- 2 de synthese van eiwitten aan de ribosomen.
- 3 de opbouw van membranen voor organellen.

2p 21 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende uitspraak **juist** of **onjuist** is.

Bij mensen met LPL-deficiëntie veroorzaakt een normaal dieet een veel te hoog triglyceridegehalte in het bloed. Een hoog triglyceridegehalte van het bloed is zichtbaar na centrifugeren. De fractie waarin de chylomicronen zich bevinden, is dan anders van kleur dan normaal. In afbeelding 3 is een buisje normaal bloed voor en na centrifugeren weergegeven. De fracties na centrifugeren zijn aangegeven met P en Q.

### afbeelding 3



Bloed bevat onder andere plasma, rode bloedcellen en witte bloedcellen.

- 2p 22 – Schrijf de letters P en Q onder elkaar en noteer erachter welk of welke van de bovenstaande bloedbestanddelen in de betreffende fractie aanwezig is of zijn.
- Noteer ook in welke fractie de chylomicronen zich zullen bevinden.

Een ander symptoom van LPL-deficiëntie is chronische alvleesklierontsteking. De alvleesklier produceert dan minder ...(1)... waardoor de ontlasting dun en vetzig is. Ook produceert de alvleesklier dan minder ...(2)... waardoor de glucoseconcentratie van het bloed vaak te hoog is. Bij 1 en 2 moeten de namen van twee stoffen worden ingevuld.

- 2p 23 Schrijf de nummers 1 en 2 onder elkaar en noteer de naam van de betreffende stof erachter.

Bij de behandeling met Glybera wordt een functioneel LPL-gen ingebracht. Hierbij is een virus de vector. Dit virus maakt niet ziek en vermenigvuldigt zich niet, maar brengt enkel het functionele LPL-gen in de kern van spiercellen. Daar blijft het gen los in de kern aanwezig. Na injecties met Glybera op zo'n zestig verschillende plaatsen in de beenspieren kan LPL-deficiëntie worden genezen.

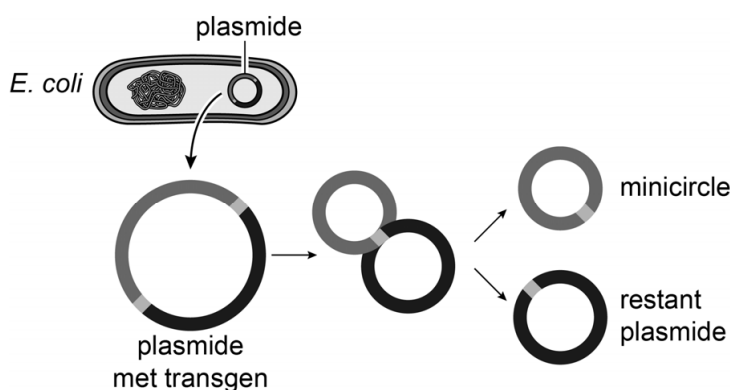
- 2p 24 Beredeneer waarom de injecties met Glybera in het beenspierweefsel volstaan om in het hele lichaam voldoende LPL-activiteit te bereiken.

Bij een Glybera-behandeling krijgt de patiënt medicijnen die de activiteit van B- en T-cellen remmen tijdens en vlak na de behandeling.

- 1p 25 Beredeneer waarom het nodig is om de activiteit van B- en T-cellen te remmen bij een behandeling met Glybera.

De onafhankelijke biologen beweren dat ze op basis van de literatuur over Glybera een alternatief voor de therapie hebben gemaakt: Slybera. Ze plaatsten het LPL-gen in een plasmide en brachten die in bij *E. coli*. Vervolgens lieten de biologen de *E. coli* zich vermeerderen. Daarna werden de plasmiden uit de bacteriën gehaald en werd een bepaalde stof toegevoegd om de plasmide in twee delen te splitsen (afbeelding 4). Daarmee werden de overbodige delen uit de plasmide verwijderd en bleef een zo klein mogelijk relevant deel over: de minicircle. Na zuivering konden de minicircles worden geogst en ingebracht in cellen. De minicircles werden niet in het DNA opgenomen. De biologen hebben aangetoond dat cellen van een zoogdier waarin de minicircles zijn ingebracht, het transgen tot expressie brengen.

#### afbeelding 4



De plasmide met transgen bevat onder andere de volgende delen:

- 1 het LPL-gen
- 2 een gen voor antibioticum-resistentie
- 3 een promotor voor het LPL-gen
- 4 de bindingsplaats voor prokaryoot DNA-polymerase

- 2p 26 Schrijf de nummers 1 tot en met 4 onder elkaar en noteer erachter of het betreffende deel **wel** of **niet** in de minicircle aanwezig zal zijn.

De biologen zijn van plan om Slybera uiteindelijk te verstrekken aan patiënten met LPL-deficiëntie, maar dan moeten de kwaliteit en veiligheid gegarandeerd zijn. Ze zoeken daarom de hulp van andere onderzoekers voor de volgende stappen die moeten worden gedaan, zoals het uitvoeren van dierproeven.

Onderzoekers ontwerpen een experiment om de effectiviteit van Slybera op muizen te testen. Ze gebruiken 40 LPL-deficiënte muizen.

- 2p **27** Beschrijf het experiment.
- Geef aan welke behandeling de muizen krijgen.
  - Noteer welke metingen moeten worden gedaan bij de muizen.

LPL-deficiëntie erft recessief over. De frequentie van het allel dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van LPL-deficiëntie is 0,001.

- 2p **28** Bereken hoeveel mensen in Nederland geholpen zouden kunnen worden met Slybera. Ga ervan uit dat de regel van Hardy-Weinberg van toepassing is en dat het bevolkingsaantal van Nederland 18 miljoen is.