

## Ziekte van Kennedy

Johan heeft sinds een tijd last van spierkrampen en oncontroleerbare spiersamentrekkingen van het gezicht en de tong. Hierdoor heeft hij ook slikproblemen. Zijn huisarts denkt aan een spierziekte en verwijst Johan door naar een neuroloog.

De neuroloog stelt na DNA-onderzoek de diagnose: ziekte van Kennedy. Dit is een zeldzame ziekte die vrijwel alleen bij mannen voorkomt. De eerste verschijnselen kunnen zich rond het vijftiende levensjaar voordoen, maar openbaren zich vooral tussen de dertig en vijftig jaar. In eerste instantie is niet de werking van spiercellen verstoord, maar die van zenuwcellen.

De neuroloog vertelt Johan dat de ziekte van Kennedy de levensverwachting niet beïnvloedt doordat vitale functies, zoals de ademhaling en de werking van het hart, niet worden aangetast.

- 2p 35 Zijn bij Johan de zenuwcellen van het autonome zenuwstelsel of van het animale zenuwstelsel verstoord? Zijn dit bewegings- of gevoelszenuwcellen?

deel van het zenuwstelsel	type zenuwcellen
A animaal	bewegingszenuwcellen
B animaal	gevoelszenuwcellen
C autonoom	bewegingszenuwcellen
D autonoom	gevoelszenuwcellen

De erfelijke oorzaak van de ziekte van Kennedy is bekend. Het gen dat de code bevat voor de testosteron-receptor (het AR-gen) is gemuteerd. De testosteron-receptor is een eiwit dat een belangrijke rol speelt in processen die door testosteron geregeld worden.

Het AR-gen bevat een repeat: een stuk DNA waar de nucleotidenvolgorde CAG een aantal maal herhaald wordt. Bij patiënten zoals Johan worden deze drie nucleotiden tussen 38 tot 60 keer herhaald. Bij gezonde personen is dit nooit meer dan 36 keer.

- 2p 36 De repeat in het AR-gen leidt tot een mRNA-molecuul met een herhaling van CAG-codons. Hierdoor bevat de testosteron-receptor een reeks van een bepaald aminozuur die bij Johan langer is dan bij gezonde personen. Welk aminozuur komt in die lange reeks voor?
- A asparagine  
 B asparaginezuur  
 C glutamine  
 D glutaminezuur

Om het effect van de afwijkende vorm van de testosteron-receptor te onderzoeken, werden muizen met het afwijkende AR-gen onderzocht. Uit verschillende weefsels werd RNA geïsoleerd en geanalyseerd. Hieruit bleek van welke genen veel RNA aanwezig is in de cellen van de verschillende weefsels.

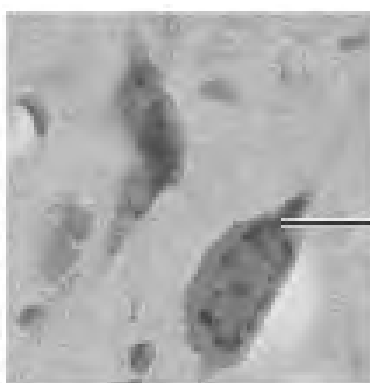
- 2p 37 Welk proces dat in cellen plaatsvindt, werd met dit onderzoek onderzocht?
- A accumulatie
  - B genexpressie
  - C mutatie
  - D recombinatie

Door binding van testosteron aan de afwijkende testosteron-receptor hoopt het eiwit CGRP1 zich op in de cellichamen van de motorische zenuwcellen die bij de ziekte van Kennedy zijn aangetast. Deze ophoping kan met antistoffen in microscopische preparaten van zenuwweefsel van de muizen worden aangetoond (afbeelding 1).

**afbeelding 1**



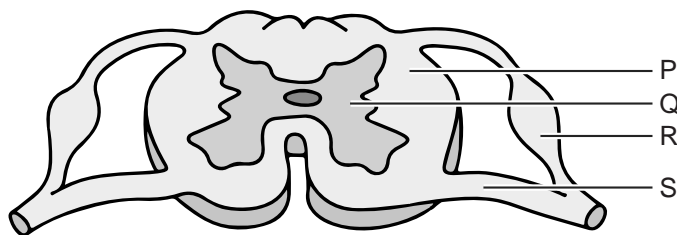
cellen met het normale AR-gen



cellen met het afwijkende AR-gen

ophoping CGRP1-eiwit

afbeelding 2



In afbeelding 2 is een schematische doorsnede van het ruggenmerg weergegeven.

- 2p **38** – Noteer de letter waarmee het gedeelte is aangegeven waaruit het weefsel in de preparaten afkomstig is.  
– Verklaar je antwoord.

Om te onderzoeken of ophoping van het CGRP1-eiwit door de afwijkende testosteron-receptor wordt veroorzaakt, is een tweede experiment uitgevoerd. In dit experiment werden muizen met het afwijkende AR-gen gebruikt waarbij de teelballen waren verwijderd. In de zenuwcellen van deze muizen werd geen ophoping van het CGRP1-eiwit geconstateerd.

- 2p **39** Leg uit dat dit resultaat de hypothese ondersteunt dat de afwijkende testosteron-receptor leidt tot de ophoping van het CGRP1-eiwit.

De ziekte van Kennedy is een erfelijke ziekte die wordt veroorzaakt door een X-chromosomaal recessief allel. De ziekte is nu niet te genezen. In de toekomst is behandeling misschien mogelijk met behulp van gentherapie.

- 2p **40** Welke aanpassing in het DNA zou de effecten van de aandoening kunnen verminderen met daarbij de minste bijwerkingen?
- A een AR-gen met 34 repeats inbrengen
  - B een extra CGRP1-gen inbrengen
  - C het afwijkende AR-gen uitschakelen
  - D het CGRP1-gen uitschakelen