

Meer donorlongen

Kim heeft cystische fibrose (CF), een aandoening waarbij de longinhoud langzaam minder wordt. Kim stond jarenlang op een wachtlijst voor donorlongen. In het najaar van 2010 was het eindelijk zover en kreeg ze een longtransplantatie. Kim zet zich in voor een beter donorregistratie-systeem in Nederland, zodat er meer donoren komen en de wachtlijsten voor transplantatie slinken.

CF wordt ook wel taaislijmziekte genoemd, omdat het slijm dat onder andere in de luchtwegen wordt afgescheiden abnormaal taai is. Daardoor wordt het moeilijker afgevoerd uit de longen en blijft er meer slijm achter in de longblaasjes en vermindert de uitwisseling van gassen. Dat leidt tot een voortdurend gevoel van benauwdheid.

Factoren die van invloed zijn op de snelheid van de gaswisseling zijn de diffusieconstante (D), het diffusie-oppervlak (O), het drukverschil ($p_1 - p_2$) en de afstand of diffusieweg (A), zoals beschreven in de Wet van Fick:

$$\text{diffusiesnelheid} = D \cdot O \cdot (p_1 - p_2) / A$$

- 2p **29** Geef een verklaring voor de benauwdheid van een CF-patiënt aan de hand van de verandering van één van deze factoren die invloed hebben op de gaswisseling.

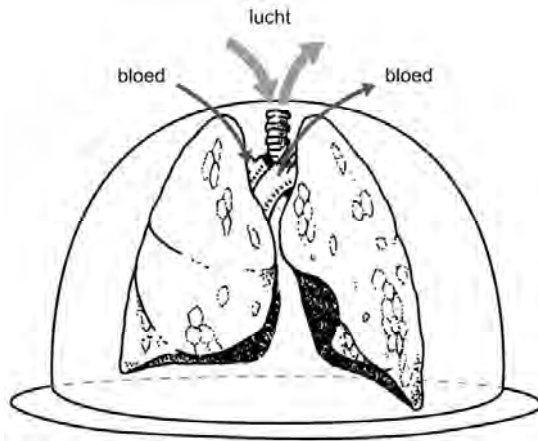
Taai slijm veroorzaakt niet alleen een probleem in de luchtwegen maar ook in het verteringsstelsel van mensen met CF. Doordat afvoergangen naar de twaalfvingerige darm verstopt raken, lopen jonge kinderen vaak een groeiachterstand op.

- 3p **30** Leg uit hoe een groeiachterstand kan ontstaan bij een kind met CF aan de hand van processen die in de twaalfvingerige darm anders verlopen dan bij een gezond kind.

Er is een tekort aan donorlongen, en van de potentiële donorlongen is een groot deel onbruikbaar doordat ze na uitname onherstelbare schade oplopen. Canadese wetenschappers denken een oplossing voor dit probleem te hebben gevonden. Dr Cypel en zijn collega's ontwikkelden een systeem om donorlongen 12 uur lang bij 37 graden Celsius te bewaren. Daartoe plaatsten zij de longen onder een glazen stolp waarbij met behulp van een ventilator gezuiverde lucht in en uit de longen werd gepompt. Door de longbloedvaten wordt kunstbloed (een speciale vloeistof met voedingsstoffen en rode bloedcellen) gepompt. In de longcapillairen vindt dan gaswisseling plaats.

Afbeelding 1 toont een schematische weergave van het systeem.

afbeelding 1



De onderzoekers proberen met dit systeem de omstandigheden die de longen normaal in het lichaam ondervinden, na te bootsen. In tabel 1 zijn gegevens over de normale omstandigheden te vinden.

tabel 1

	pO_2	vol %	pCO_2	vol %	pN_2	vol%	pH_2O	p_{totaal}
inademingslucht	19,9	20,9	0	0,03	75,1	79,0	6,3	101,3
uitademingslucht	15,4	16,2	3,7	3,9	75,9	79,8	6,3	101,3
lucht in longblaasjes	13,3	14,0	5,3	5,6	76,4	80,4	6,3	101,3
bloed dat de longhaarvaten binnenkomt	5,3		6,1		77,1		6,3	94,8
bloed dat de longhaarvaten verlaat	12,6		5,3		77,1		6,3	101,3
weefsels	<5,3	-	>6,1	-	-	-	-	-
buitenlucht (droog)	21,1	20,9	0	0,03	80,1	79,0		101,3

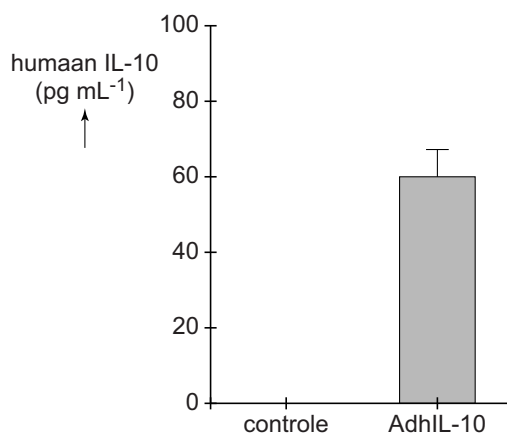
In een afgesloten ruimte wordt buiten de stolp een gasmengsel langs het kunstbloed geleid, zodat er gassen kunnen worden uitgewisseld. De bedoeling is om zo kunstbloed met een normale pO_2 en pCO_2 in de longslagader te krijgen.

2p 31 Welke samenstelling heeft het gasmengsel om dit te bereiken?

	CO_2	O_2
A	0,03%	20,9%
B	4%	16%
C	5,3%	13,5%
D	8%	6%

In beschadigde donorlongen kunnen ontstekingen ontstaan die de longen onbruikbaar maken. Daarom worden leukocyten uit het kunstbloed gefilterd. Het eiwit Interleukine-10 (IL-10), dat van nature voorkomt in dierlijke cellen, remt ontstekingsreacties. Dr Cypel verhoogde de IL-10 genexpressie in de longcellen door gentherapie: hij bracht met behulp van een bronchoscoop een genetisch gemodificeerd verkoudheidsvirus met het humaan IL-10 gen (AdhIL-10) in de luchtpijp van de donorlongen. Eerst werd met behulp van varkenslongen onderzocht of na deze vorm van gentherapie humaan IL-10 in het kunstbloed kon worden aangetoond. De resultaten van dit onderzoek en van een controle experiment zijn weergegeven in afbeelding 2.

afbeelding 2



Over de resultaten van de gentherapie met varkenslongen worden twee beweringen gedaan:

- 1 Het verkoudheidsvirus is in staat om vanuit de luchtwegen longcellen van het varken binnen te dringen;
- 2 In varkenslongcellen kan na de behandeling transcriptie plaatsvinden van het humaan IL-10 gen.

- 2p **32** Welke van deze beweringen over de gentherapie is of welke zijn juist?
- A** geen van beide
B alleen 1
C alleen 2
D beide

Om te bewijzen dat de aanwezigheid van IL-10 in het kunstbloed een resultaat is van deze gentherapie werd tegelijkertijd een controle-experiment met varkenslongen uitgevoerd.

- 3p **33** Beschrijf hoe het controle-experiment uitgevoerd zal zijn.

- Na transplantatie in varkens bleek de longfunctie van de met gentherapie behandelde varkensdonorlongen veel beter dan die van onbehandelde varkensdonorlongen. Ook wanneer donorlongen van mensen werden behandeld met IL-10 gentherapie bleek de longfunctie te verbeteren.
- 2p **34** Welke bepaling geeft onderzoekers het beste inzicht in het functioneren van donorlongen na transplantatie in een mens?
- A de maximale uitblaassnelheid
 - B de vitale capaciteit
 - C het CO₂-gehalte van bloed in de longslagader
 - D het O₂-gehalte van bloed in de aorta

- De longepitheelcellen zitten gewoonlijk strak aan elkaar vast gehecht door 'tight-junctions'. Bij ontstekingsreacties zijn de alveolaire cellen minder strak aan elkaar gehecht en kan longoedeem optreden.
- 1p **35** Hoe kan daardoor longoedeem ontstaan?

- Het IL-10 genproduct stimuleert longcellen om meer IL-10 te maken.
- 1p **36** Leg uit dat CF-patiënten die een door IL-10 gentherapie verbeterde donorlong ontvangen hiermee gebaat zijn.

- Door de gentherapie wordt ook de kans op afstoting van de donorlongen verminderd: er vindt minder activatie van T-helpercellen plaats.
- 2p **37** Leg uit hoe na activatie van T-helpercellen afstoting plaats kan vinden:
- benoem de twee bij afstoting betrokken celtypen
 - en geef bij elk aan wat de reactie op donorlongcellen zal zijn.