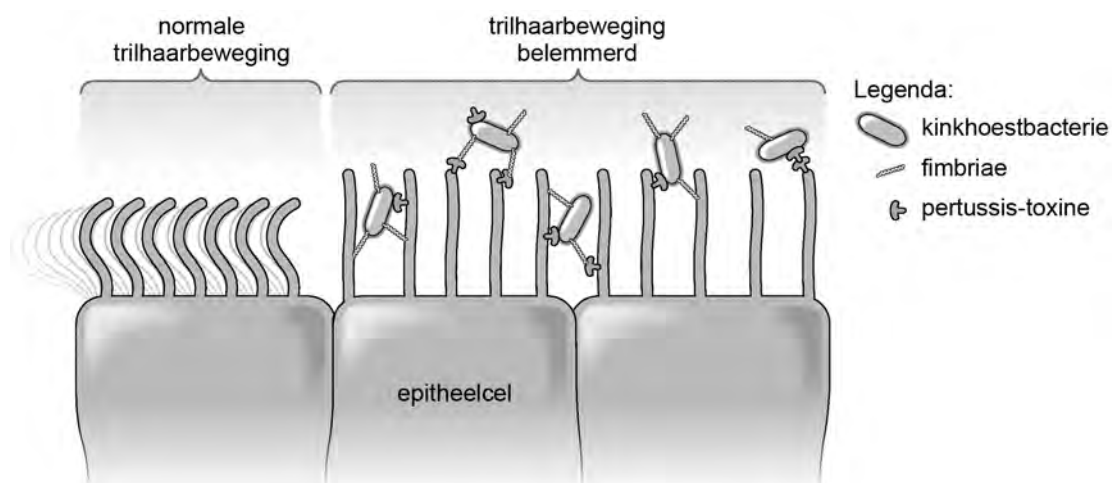


Kinkhoest

Kinderziektes zijn in Nederland gelukkig zeldzaam geworden. Dat komt doordat bijna elke baby tegen die ziektes wordt gevaccineerd. Een vroeger beruchte kinderziekte is kinkhoest, waar vooral pasgeborenen aan kunnen overlijden. Helaas blijkt het vaccin tegen kinkhoest niet meer zo goed te werken.

Kinkhoest wordt veroorzaakt door infectie met de bacterie *Bordetella pertussis*. Besmetting gaat via ingeademde druppeltjes die door een patiënt zijn uitgehoest. De bacterie nestelt zich in de slijmvliezen van de luchtwegen en longen. Daar hecht hij zich met *fimbriae*, kleine haartjes, aan de trilharen van epiteelcellen (zie afbeelding 1).

afbeelding 1



Na kolonisatie scheidt de bacterie pertussis-toxine uit. Dat is een giftig product, dat de epiteelcellen in de luchtwegen beschadigt. De bacterie verspreidt zich niet verder in het lichaam. Symptomen van kinkhoest zijn heftige, aanhoudende hoestbuien van vijf tot vijftien hoestkrampen, gevolgd door een diepe, piepende inademing.

Spiere die een rol spelen bij de ademhaling zijn:

- buikspieren
- middenrifspieren
- tussenribspieren

2p 19 Welke spieren trekken samen tijdens een hoestkramp?

- A alleen buikspieren
- B alleen middenrifspieren
- C alleen bepaalde tussenribspieren
- D buikspieren en middenrifspieren
- E buikspieren en bepaalde tussenribspieren
- F middenrifspieren en bepaalde tussenribspieren

Door de hechting van de bacterie aan trilharen van epitheelcellen in de luchtwegen, kunnen die minder goed bewegen.

2p 20 Leg uit dat door het minder goed bewegen van de trilharen

- de symptomen van de ziekte verergeren
- en de infectie langer duurt.

Pasgeborenen met een ernstige kinkhoestinfectie kunnen hersenschade oplopen ten gevolge van zuurstofgebrek.

2p 21 Leg uit hoe dit zuurstofgebrek ontstaat.

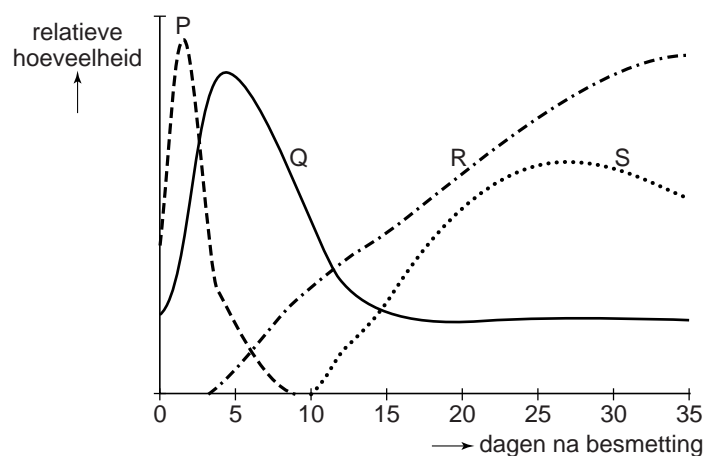
In de dagen na een eerste kinkhoestbesmetting treden er veel veranderingen op in het trilhaarepitheel van de luchtwegen.

Bij de afweerreactie zijn onder andere betrokken:

- antistoffen (IgA);
- fagocyten;
- ontstekingsmediatoren (signaalstoffen);
- T-helpercellen.

In afbeelding 2 zijn met de lijnen P, Q, R en S de relatieve hoeveelheden van deze stoffen en cellen gedurende de eerste 35 dagen na de kinkhoestbesmetting weergegeven.

afbeelding 2



In de eerste dagen na besmetting is een sterke toename van de hoeveelheid ontstekingsmediatoren (lijn P) te zien.

2p 22 Vanaf ongeveer welke dag na besmetting neemt de relatieve hoeveelheid fagocyten meetbaar toe? En die van de T-helpercellen?

	fagocyten	T-helpercellen
A	dag 1	dag 4
B	dag 1	dag 11
C	dag 4	dag 1
D	dag 4	dag 11
E	dag 11	dag 1
F	dag 11	dag 4

Via het Rijksvaccinatieprogramma wordt vrijwel elk kind vijfmaal gevaccineerd tegen kinkhoest. Het effect van die vaccinaties vermindert echter al na een paar jaar. Menigeen loopt later alsnog kinkhoest op, maar merkt het niet of nauwelijks omdat de ziekte dan mild verloopt en meer op een verkoudheid lijkt. Toch is zo iemand een besmettingsbron voor anderen.

- 2p 23 Welk type afweercellen zorgt na vaccinatie tegen kinkhoest enkele jaren voor immuniteit?
- A B-geheugencellen
 - B cytotoxische T-cellen
 - C macrofagen
 - D plasmacellen

Bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu doen Frits Mooi en zijn medewerkers onderzoek naar de effectiviteit van de vaccinatie tegen kinkhoest. Het verbaasde hen dat de immuniteit betrekkelijk snel verdwijnt: soms krijgen mensen vier jaar na inenting toch kinkhoest. Bij de start van de vaccinatiecampagnes in 1953 gebruikte men cellulaire vaccins met gedode bacteriën. Sinds 2005 wordt in Nederland uitsluitend a-cellulair vaccin gebruikt. Daarin zitten bacteriële eiwitten die een rol spelen bij de aanhechting van de bacterie aan het trilhaarepitheel, zoals fimbriae-eiwitten (Fim) en pertactine (Prn), en daarnaast geïnactiveerd pertussis-toxine (PtxA). Mooi ontdekte dat deze antigenen van de kinkhoestbacterie in de loop van de jaren zijn veranderd. Om de oorzaak te vinden voor de verminderde werking van a-cellulaire vaccinaties, onderzocht Mooi *B. pertussis*-populaties die in de loop der jaren zijn verzameld bij patiënten. Hij analyseerde het DNA van de genen *fim*, *prn* en *ptxA*, en keek bovendien naar mutaties in de promotor (*ptxP*) van *ptxA*. De promotor is de plaats op het gen waar het RNA-polymerase bindt voor de transcriptie.

Het fimbriae-gen *fim2* blijkt in twee varianten voor te komen. Zij verschillen in het 174^{ste} codon, dat bij *fim2-1* codeert voor R (arginine) en bij *fim2-2* voor K (lysine).

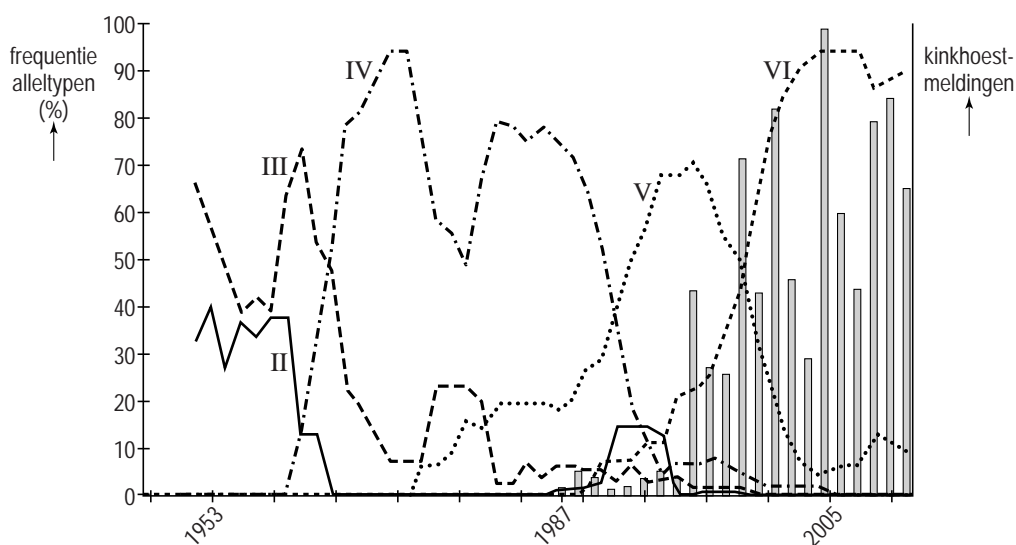
- 2p 24 Op welke positie in dit codon is dan een verschillend nucleotide aanwezig?
- A positie 1
 - B positie 2
 - C positie 3

Voor het ontwikkelen van een a-celulair vaccin kunnen Fim, Prn en Ptx als antigeen worden gebruikt, maar *ptxP* niet.

1p 25 Waardoor is *ptxP* hiervoor niet geschikt?

Vanaf 1953 blijken er telkens nieuwe combinaties van allelen van de genen *fim*, *prn*, *ptx* en de promotor *ptxP* te zijn verschenen in het DNA van de populaties *B. pertussis*.
 Mooi bracht de frequentie in kaart van de verschillende combinaties van allelen (alleltypen) en combineerde die gegevens met het aantal geregistreerde kinkhoestmeldingen vanaf 1987.
 In het diagram van afbeelding 3 is het resultaat weergegeven voor de alleltypen II tot en met VI.
 Alleltype II is bijvoorbeeld *ptxP2-ptxA4-prn7-fim31*.

afbeelding 3



Gegevens over de alleltypen van de bacterie zijn er vanaf 1949. In 1953 begonnen de eerste vaccinaties met cellulaire vaccins; in 2005 werden die vervangen door a-celulaire vaccins. Het aantal gemelde kinkhoestdiagnoses vanaf 1987 is als staafdiagram weergegeven.

2p 26 Geef een verklaring voor de opeenvolging van verschillende alleltypen van de kinkhoestbacteriën in de loop van de jaren.

In afbeelding 3 is te zien dat het aantal kinkhoestmeldingen fors steeg vanaf eind jaren negentig. De virulentie (het ziekmakend vermogen) van *B. pertussis* is in die periode ook toegenomen.

Een mutatie van *ptxP*, die de overgang markeert tussen alleltype V en VI, is volgens Mooi de oorzaak van die toegenomen virulentie.

2p 27 Leg uit hoe een mutatie in *ptxP* de toename van de virulentie kan veroorzaken.

Doordat de vaccinaties betrekkelijk kort werkzaam zijn, circuleert *B. pertussis* op grote schaal in de bevolking. Zo blijft voor pasgeborenen het risico op kinkhoest hoog. Het RIVM stelt daarom andere vaccinatiescenario's voor.

Een van de onderzochte mogelijkheden is het vaccineren van de moeder tijdens de zwangerschap, waardoor de baby via de placenta (en via de moedermelk) antistoffen tegen *B. pertussis* binnenkrijgt.

Verworven immuniteit wordt onderverdeeld in vier categorieën:

- 1 kunstmatig actief;
- 2 kunstmatig passief;
- 3 natuurlijk actief;
- 4 natuurlijk passief.

- 2p **28** – Noteer de categorie die past bij de immuniteit van de moeder, na vaccinatie tijdens de zwangerschap.
- Noteer welke categorie past bij de immuniteit van haar dan nog geboren kind.