

Testen op sikkelcelziekte

Sikkelcelziekte is een aandoening aan de rode bloedcellen. Het gen voor de ziekte erft autosomaal recessief over en berust op een puntmutatie in het β -globinegen.

In Nederland komt sikkelcelziekte vooral voor bij mensen afkomstig van de Antillen en uit Suriname.

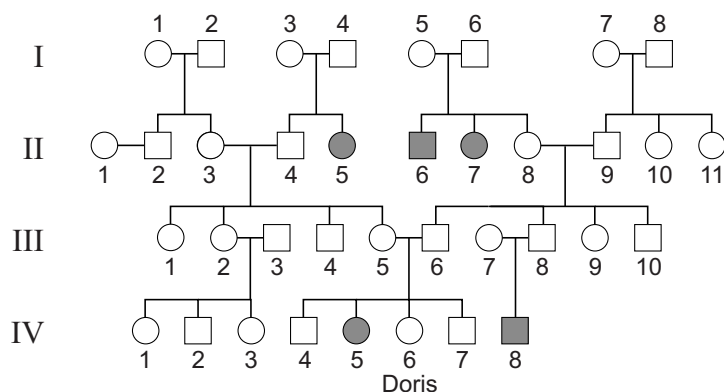
Aanstaande ouders kunnen zich laten testen op dragerschap.



afbeelding 1

In de familie van Doris komt sikkelcelziekte voor. De stamboom van haar familie is weergegeven in afbeelding 2. Doris heeft de ziekte niet, maar het lijkt haar goed mogelijk dat ze drager is.

afbeelding 2



Legenda:

- en □ = heeft geen sikkelcelziekte of is drager
- en ■ = heeft sikkelcelziekte

1p **30** Hoe is uit de stamboom af te leiden dat het gen voor sikkelcelziekte **niet** in het X-chromosoom ligt?

In de stamboom (afbeelding 2) is Doris aangegeven bij IV 6.

2p **31** Wat is op basis van de in de stamboom getoonde gegevens de kans, afgerond op hele procenten, dat Doris drager is van het allel voor sikkelcelziekte?

- A 14%
- B 25%
- C 33%
- D 67%
- E 75%

In afbeelding 3 is een deel van de coderende streng van het normale β -globinegen weergegeven, en daaronder hetzelfde deel van het gemuteerde gen.

afbeelding 3

normaal β -globine DNA	5' GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG 3'
sikkelcel β -globine DNA	5' GTG CAC CTG ACT CCT GTG GAG 3'

Normaal hemoglobine is goed oplosbaar. Het afwijkende hemoglobine vormt in zuurstofarme omstandigheden lange ketens van onoplosbare hemoglobinepolymeren, waardoor de rode bloedcel de karakteristieke sikkelvorm krijgt. Sikkelvormige bloedcellen zijn minder flexibel en kunnen in allerlei organen verstoppingen in de haarvaten veroorzaken. Als dit optreedt spreekt men van een 'crisis' die voor sikkelcelpatiënten zeer pijnlijk kan zijn.

- Door de sikkelcelmutatie is op een bepaalde positie in het β -globine een ander aminozuur ingebouwd dan in het normale β -globine. Doordat de restgroep van dit aminozuur verschilt van die van het oorspronkelijke aminozuur, verandert de ruimtelijke structuur van het hemoglobine.
- 2p **32** Welk kenmerk heeft de restgroep van het veranderde aminozuur in sikkelcel β -globine?
- A de restgroep is apolair
 - B de restgroep is polair
 - C de restgroep is ringvormig
 - D de restgroep is zwavelhoudend

- Door sikkelvormige rode bloedcellen kunnen organen beschadigd raken.
- 2p **33** Beschrijf hoe deze orgaanschade ontstaat.

- Bij de afbraak van het hemoglobine uit de rode bloedcellen ontstaat een stof die vanuit de milt in het bloed terechtkomt en vervolgens uit het lichaam verwijderd wordt.
- 2p **34** Welke stof is dat en via welk orgaan of welke organen wordt deze uit het lichaam verwijderd?

	stof	orgaan/organen
A	albumine	nieren
B	albumine	lever
C	bilirubine	nieren
D	bilirubine	lever

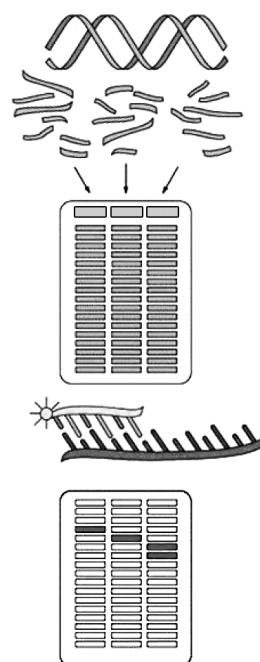
Een test kan uitwijzen of je drager bent van het gen voor sikkelcelziekte. Er zijn verschillende testen mogelijk, bijvoorbeeld onderzoek van het hemoglobine (Hb-fenotypering) of onderzoek aan het DNA. Soms worden DNA-fragmenten voor een test eerst vermeerderd.

- 2p 35
- Waarom wordt het DNA eerst vermeerderd?
 - Wat is de naam van de techniek waarmee dit gebeurt?

Doris heeft een DNA-test laten doen met gebruik van restrictie-enzymen: enzymen die op een bepaalde basenvolgorde in het DNA knippen. Zo'n DNA-test gaat als volgt (zie afbeelding 4).

afbeelding 4

- 1 DNA wordt geïsoleerd uit witte bloedcellen
- 2 Restrictie-enzymen 'knippen' het DNA
- 3 DNA-fragmenten worden op grootte gescheiden
- 4 Een radioactieve probe (een stukje DNA om een specifiek DNA-fragment te herkennen) wordt toegevoegd
- 5 Specifieke fragmenten worden zichtbaar gemaakt



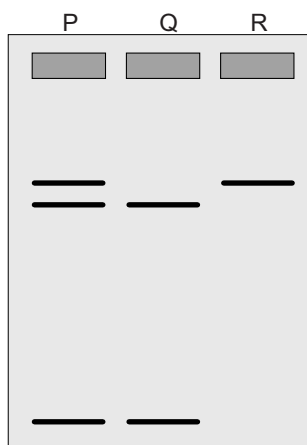
Bij deze DNA-test wordt het restrictie-enzym MstII gebruikt. In het gemuteerde sikkelcel β -globine DNA ontbreekt één van de MstII-knipplaatsen.

Het restrictie-enzym MstII herkent de basenvolgorde 5' -CCTNAGG- 3' (waarbij N elke willekeurige base kan zijn) en knipt tussen de C en de T binnen die volgorde.

- 2p 36
- Laat zien hoe MstII in het hemoglobinegen knipt. Doe dit als volgt:
- Neem de coderende streng van het normaal β -globine DNA uit afbeelding 3 over en vul dit deel aan met de complementaire streng.
 - Geef met een lijn aan hoe MstII dit DNA-fragment in twee delen knipt.

In de test wordt, naast het DNA-fragment afkomstig van Doris, ook DNA van een gezond persoon en van een persoon met sikkelcelziekte geanalyseerd. In afbeelding 5 is het testresultaat van deze drie DNA-monsters weergegeven met P, Q en R.

afbeelding 5



- 2p 37 Uit de DNA-test blijkt dat Doris inderdaad drager is voor sikkelcelziekte. Welk bandenpatroon is dat van het DNA van Doris?
- A patroon P
 - B patroon Q
 - C patroon R