

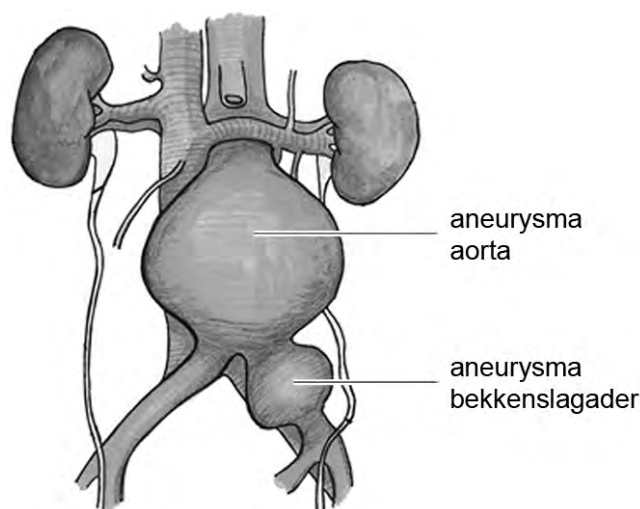
Onderzoek naar aneurysma's

Genetici van vijf Nederlandse universiteiten hebben samen een erfelijke oorzaak gevonden voor het ontstaan van verwijdingen in de aorta. Door mensen uit risicofamilies voortaan te testen, kan mogelijk voorkomen worden dat zij plotseling sterven ten gevolge van het scheuren van deze verwijdingen.

Wanneer een slagader meer dan anderhalf keer de normale diameter heeft, spreken we van een aneurysma. Een aneurysma van de aorta wordt meestal gevonden in het eindgedeelte van de aorta, maar ook op andere plaatsen kan een aneurysma ontstaan (zie afbeelding 1).

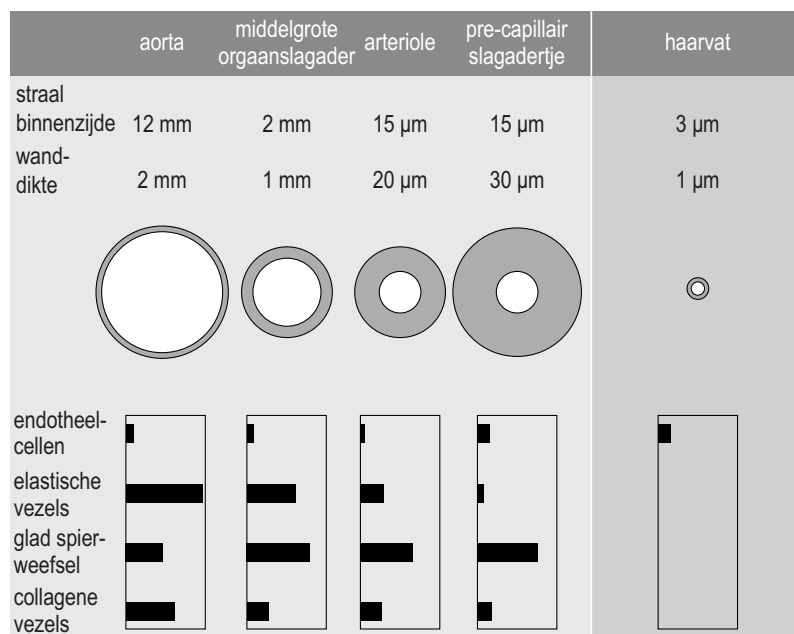
Aneurysma's ontstaan door chronische ontstekingen in de wand van de slagaders, waardoor de vaatwand steeds dunner en zwakker wordt. Een gezonde slagaderwand bestaat onder andere uit endotheelcellen, elastische vezels, glad spierweefsel en collageen vezels.

afbeelding 1



In afbeelding 2 is in staafdiagrammen de relatieve hoeveelheid van de genoemde componenten in de wand van verschillende typen bloedvaten weergegeven.

afbeelding 2

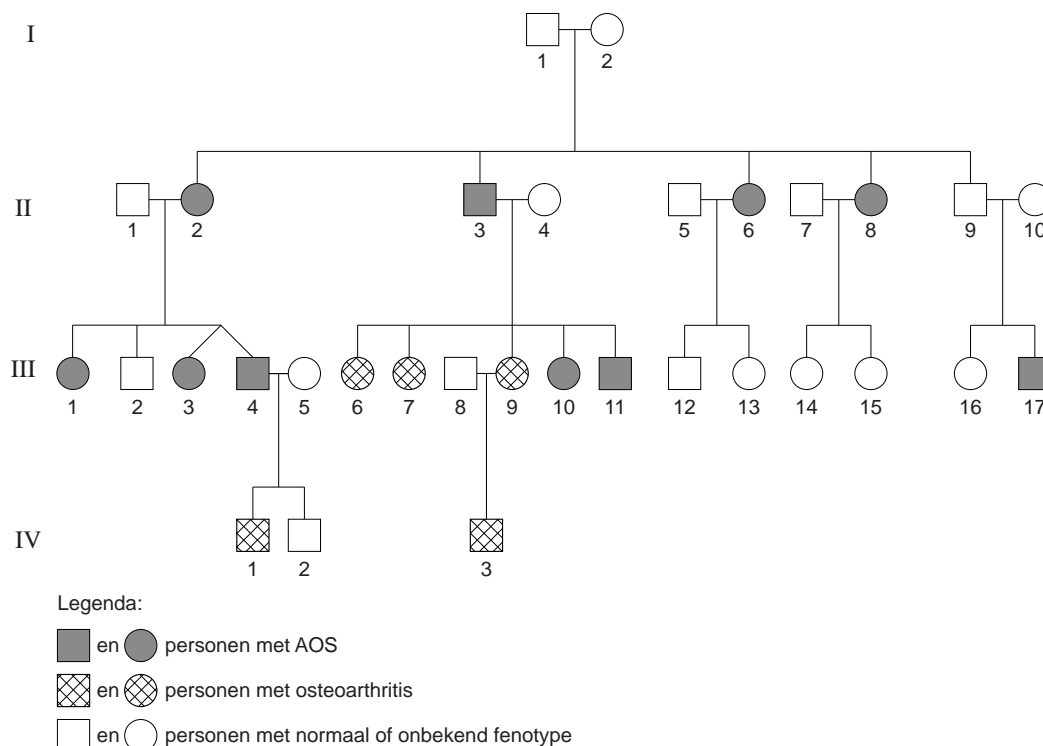


- 2p 15 – Waarom is het van belang voor de functie van de aorta dat de wand relatief veel elastische vezels heeft?
- Waarom is het van belang voor de functie van pre-capillaire slagadertjes dat de wand relatief veel glad spierweefsel bevat?

Het viel de onderzoekers op dat in risicofamilies waar veel aneurysma's voorkomen, ook vaak osteoarthritis te vinden is. Osteoarthritispatiënten lijden door verhoogde afbraak van kraakbeencellen al op jonge leeftijd aan beschadigingen aan hun knieën of wervelkolom, door een tekort aan gewrichtskraakbeen.

De combinatie van aandoeningen wordt het aneurysma-osteoarthritis syndroom (AOS) genoemd. De stamboom van een familie waarin AOS voorkomt is weergegeven in afbeelding 3.

afbeelding 3

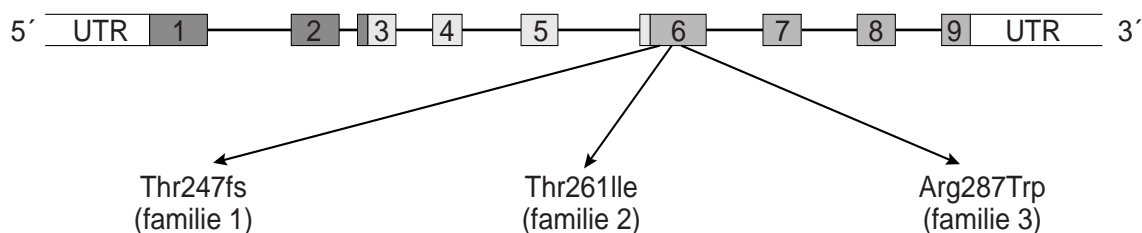


- Indien alle open symbolen in afbeelding 3 als individuen met een normaal fenotype worden beschouwd, kan op grond van deze stamboom uitgesloten worden dat het gen voor AOS X-chromosomaal recessief is.
- 2p 16 Uit welke combinatie van ouders en kind blijkt dat bij AOS **geen** sprake is van recessief X-chromosomale overerving?
- A ouders II-1 x II-2 en kind III-4
 - B ouders II-3 x II-4 en kind III-10
 - C ouders II-5 x II-6 en kind III-12
 - D ouders II-7 x II-8 en kind III-15

De onderzoekers vonden in chromosoom 15 mutaties van het Smad3-gen bij alle families waarin AOS voorkomt. Er zijn veel aanwijzingen dat deze mutaties inderdaad AOS veroorzaken. Een van de ondersteunende gegevens is dat bij een onderzoek van 544 gezonde Nederlanders de Smad3-mutaties niet zijn gevonden.

Het Smad3-gen heeft negen exons. De mutaties in de onderzochte families met AOS bevonden zich in exon 6 (zie afbeelding 4).

afbeelding 4



Bij familie 1 veroorzaakt een deletie in exon 6 een leesraamverschuiving (frameshift) in het 247ste codon (voor threonine). Bij familie 2 is door een puntmutatie het codon voor threonine (op plaats 261) veranderd in een codon voor isoleucine. Bij familie 3 is door een puntmutatie het codon voor arginine (op plaats 287) veranderd in het codon voor tryptofaan.

Drie mogelijke gevolgen van een mutatie in het Smad3-gen zijn:

- 1 Het Smad3-eiwit krijgt deels een andere aminozuurvolgorde;
- 2 De secundaire en tertiaire structuur van het Smad3-eiwit verandert;
- 3 De massa van het Smad3-eiwit wordt kleiner.

2p 17 Welke van deze veranderingen kan of kunnen het gevolg zijn van de mutatie in het Smad3-gen die bij familie 1 voorkomt?

- A alleen 1
- B alleen 3
- C alleen 1 en 2
- D alleen 1 en 3
- E alleen 2 en 3
- F 1, 2 en 3

- Door de verandering van één enkele base in een van de codons van exon 6 zijn de Smad3-eiwitten in de families 2 en 3 veranderd.
- 2p 18 Welke base van het betreffende codon is in het m-RNA, gelezen van de 5' zijde naar de 3' zijde, veranderd in familie 2? En welke in familie 3?

	codon familie 2	codon familie 3
A	base 2	base 1
B	base 2	base 2
C	base 2	base 3
D	base 3	base 1
E	base 3	base 2
F	base 3	base 3

De onderzoekers vergeleken de aminozuurvolgorde in het Smad3-eiwit bij verschillende soorten organismen.

In afbeelding 5 is de aminozuurvolgorde van het Smad3-eiwit rond de aminozuren Thr261 en Arg287 (in exon 6) bij de onderzochte organismen weergegeven.

afbeelding 5

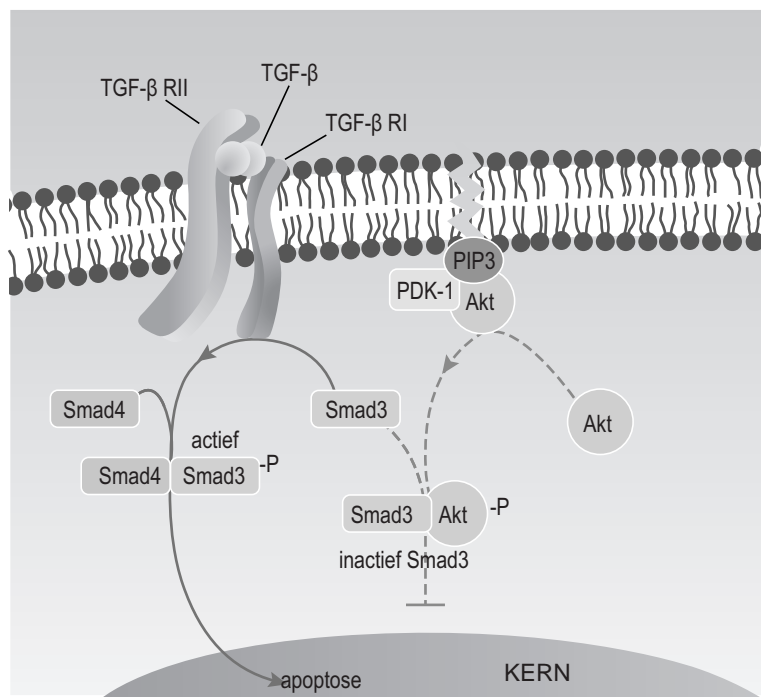
Thr261 (T)	soort	Arg287 (R)
DGFTDPS	chimpansee	ELTRRHI
DGFTDPS	fruitvlieg	EQTRRHI
DGFTDPS	kat	ELTRRHI
DGFTDPS	kip	ELTRRHI
DGFTDPS	koffervis	ELTRRHI
DGFTDPS	mens	ELTRRHI
DGFTDPS	paard	ELTRRHI
DGFTDPS	rat	ELTRRHI
DGFTDPS	rhesusaap	ELTRRHI
DGFTDPS	vogelbekdier	ELTRRHI
DGFTDPS	zebravis	ELTRRHI

↑
↑

- De vergelijking van de aminozuurvolgorde in Smad3 bij verschillende organismen geeft aanwijzingen over de evolutie van dit eiwit.
- 2p 19 Geef een verklaring voor de grote overeenkomst van dit deel van het Smad3-eiwit bij verschillende organismen. Gebruik daarbij de term 'selectiedruk'.

Smad3 is betrokken bij de reactie van cellen op het signaalmolecuul TGF- β . Bij binding van TGF- β aan zijn receptor wordt het Smad3-eiwit geactiveerd. Actief Smad3 koppelt aan het Smad4-eiwit en deze dimeer schakelt het apoptoseprogramma aan dat tot celdood leidt. Dit werkingsmechanisme is schematisch weergegeven in afbeelding 6.

afbeelding 6



- 2p 20 Kan het Smad3-eiwit op grond van de bij afbeelding 6 beschreven functie beschouwd worden als een hormoon, een receptor of een second messenger?
- A als een hormoon
 - B als een receptor
 - C als een second messenger

Bij AOS-patiënten wordt een verhoogde expressie van het Smad3-gen gemeten.

De verhoogde expressie van het Smad3-gen kan de verschijnselen van osteoarthritis verklaren.

- 1p 21 Geef hiervoor een verklaring.

Bij de families die meewerkten aan het onderzoek heeft een nieuwe test op mutaties in het Smad3-gen zijn vruchten afgeworpen. Een jongen van 20 jaar werd dankzij de test op tijd behandeld. De vaatchirurg koos bij de behandeling van het aorta-aneurysma voor het plaatsen van een stent (zie afbeelding 7) op de plek van het aneurysma. Een stent is een metalen of kunststof buisje met een vochtdichte voering, dat in opgevouwen toestand in een bloedvat wordt gebracht om daarna tot de juiste grootte te worden opgerekt.

afbeelding 7



De stent wordt met behulp van een geleidekatheter via een bloedvat in de lies in het aorta-aneurysma gebracht.

- 2p 22 Via welk bloedvat in de lies kan de chirurg de geleidekatheter inbrengen om bij dit aneurysma te komen?
- A alleen via de linker bekkenader
 - B alleen via de rechter bekkenader
 - C alleen via de linker bekkenslagader
 - D alleen via de rechter bekkenslagader
 - E via de linker of rechter bekkenader
 - F via de linker of rechter bekkenslagader