

Gemodificeerde zweepwormen tegen de ziekte van Crohn

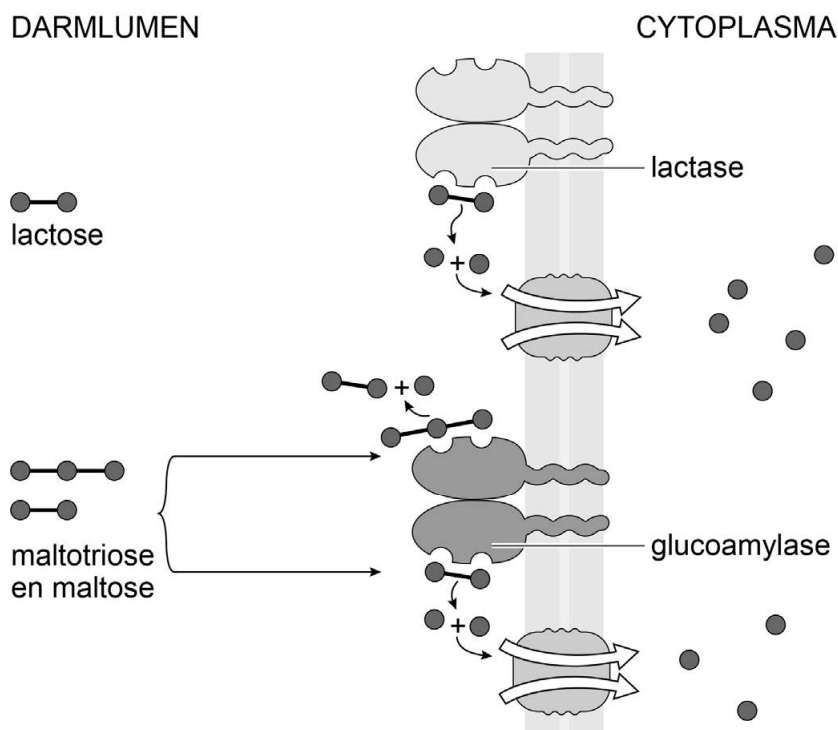
In Nederland zijn er waarschijnlijk meer dan vijftigduizend patiënten met de ziekte van Crohn. De behandeling bestaat voornamelijk uit symptoombestrijding en heeft wisselend resultaat. De Nederlandse hoogleraar Maikel Peppelenbosch onderzoekt het gebruik van zweepwormen voor het toedienen van medicatie.

De ziekte van Crohn is een chronische ontstekingsziekte van de darm. Erfelijkheid en omgevingsfactoren beïnvloeden de kans dat iemand de ziekte krijgt. Ook het darmbioom – het totaal aan micro-organismen in de darm – lijkt een rol te spelen. De ontstekingen ontstaan door sterke afweerreacties in het spijsverteringskanaal. Door de ontstekingen beschadigt het darmepitheel.

Een van de symptomen van de ziekte is vermoeidheid. De oorzaak is mogelijk een vermindering van het aantal darmvlokken in de dunne darm door de ontstekingen.

In afbeelding 1 is de werking van verschillende typen membraaneiwitten van darmepitheelcellen in een darmvlok vereenvoudigd weergegeven.

afbeelding 1

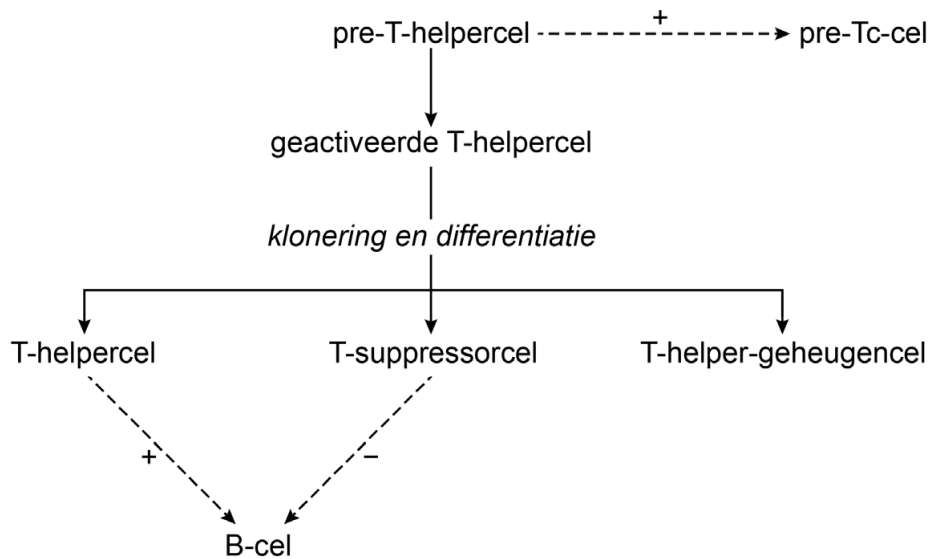


- 3p **30** – Beschrijf aan de hand van afbeelding 1 twee verschillende gevolgen van een kleinere hoeveelheid darmvlokken.
 – Verklaar hoe dit uiteindelijk leidt tot vermoeidheid.

Het afweersysteem in de darmen wijkt af van dat in het interne milieu, omdat niet alle bacteriën er bestreden worden: de mutualisten en commensalen in het microbioom worden getolereerd. Hierbij lijkt de productie van de ontstekingsremmende mediator IL-10 een cruciale rol te spelen.
 IL-10 wordt afgegeven door macrofagen in de darmwand en stuurt de differentiatie van geactiveerde T-helpercellen in een bepaalde richting.

De differentiatie van T-helpercellen is weergegeven in afbeelding 2.

afbeelding 2



1p 31 In welk type T-cel zullen geactiveerde T-helpercellen differentiëren onder invloed van IL-10? Noteer het type.

Patiënten met de ziekte van Crohn maken minder IL-10 aan en hun microbioom heeft een andere samenstelling dan dat van gezonde mensen. De biodiversiteit is lager: er zijn relatief minder goedaardige bacteriesoorten in de darmen.

Deze lage biodiversiteit zou het **gevolg** kunnen zijn van de ziekte van Crohn, maar het zou ook juist de **oorzaak** ervan kunnen zijn.

2p 32 Geef voor beide veronderstellingen een argument.

De ziekte van Crohn is tot nu toe niet te genezen. Medicatie richt zich voornamelijk op het onderdrukken van de symptomen.

Een van de gebruikte medicijnen is afgeleid van een hormoon.

1p 33 Welk hormoon is dit?

- A adrenaline
- B cortisol
- C erytropoëetine
- D thyroxine

In 2007 kwam een Engelse onderzoeksgroep met een experimentele methode om patiënten met de ziekte van Crohn te behandelen. De onderzoekers maakten gebruik van het menselijke TGF β -gen, dat codeert voor een groeifactor die darmcellen tot delen aanzet en de productie van de ontstekingsremmer IL-10 door macrofagen stimuleert.

Door genetische modificatie construeerden zij een darmbacterie die TGF β produceert wanneer het voor mensen onverteerbare koolhydraat xylaan als voedingsbron wordt aangeboden. De behandeling werkt dan als volgt: nadat de bacteriën de darm van een patiënt gekoloniseerd hebben, kan een drankje met xylaan helpen de ontstekingen te onderdrukken.

Deze bacteriële medicatie is in een experimenteel stadium gestrand.

Door mutatie van de regulerende sequenties zou een variant kunnen ontstaan die de kans op het ontstaan van darmkanker vergroot.

- 3p **34** Leg uit hoe zo'n mutatie bij de bacterie kan leiden tot een verhoogde kans op het ontstaan van kanker bij de patiënt.

Maikel Peppelenbosch stelt een alternatieve strategie voor, met gemodificeerde zweepwormen van de soort *Trichuris suis*. Deze soort komt in varkensdarmen voor, maar kan ook enkele maanden in het darmkanaal van de mens overleven. Peppelenbosch wil zweepwormen met DNA-technieken voorzien van het menselijke IL-10-gen en daarna inbrengen in het darmkanaal van patiënten met de ziekte van Crohn. De afgifte van IL-10 door deze zweepwormen zou een gunstig effect moeten hebben op de patiënten met de ziekte van Crohn.

Om het succes van zijn onderzoek te vergroten, sluit Peppelenbosch zoveel mogelijk risico's uit. Hoewel uitwisseling van DNA tussen eukaryoten en bacteriën in principe niet optreedt, bouwt hij toch een extra barrière in zodat het gen wel in zweepwormen tot de productie van werkzaam IL-10 leidt, maar nooit in bacteriën. Hij maakt daarbij gebruik van het feit dat bacteriën geen splicing uitvoeren.

- 2p **35** Welk recombinant DNA bouwt hij in de zweepwormen in?
- A alleen de exonen van het IL-10-gen
 - B alleen de intronen van het IL-10-gen
 - C het copy-DNA van het IL-10-gen
 - D het gehele IL-10-gen

Onderzoeksaanvragen worden beoordeeld door geldverstrekkende organisaties. Zij letten daarbij ook op de impact van de studie op de behandeling van de patiënten. Daarbij is onderscheid te maken tussen:

- 1 fundamentele kennis over oorzaken van de ziekte
- 2 informatie over de aard en het verloop van de ziekte, waardoor de behandeling gepersonaliseerd zou kunnen worden
- 3 behandelingsmethoden die de symptomen van de ziekte bestrijden
- 4 behandelingsmethoden die de ziekte genezen

- 1p **36**
- Bij welke categorie hoort het onderzoek van Peppelenbosch?
 - Verklaar je antwoord.