

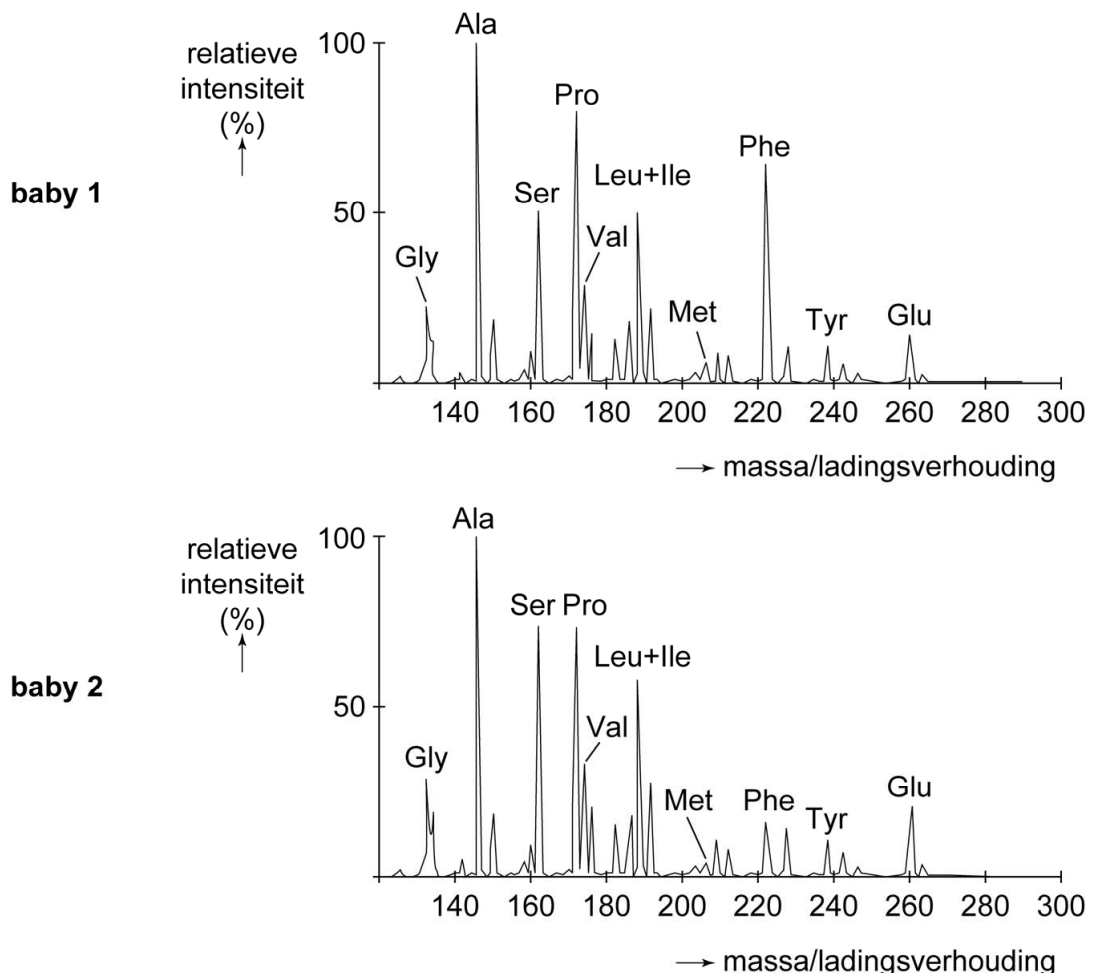
De hielprik en PKU

Bianca heeft fenyلكetonurie (PKU). Al sinds zij een baby is, volgt ze daarom een streng dieet. Ze hoopt dat onderzoek leidt tot een nieuwe behandeling van PKU.

PKU wordt bijna altijd veroorzaakt door een mutatie op chromosoom 12. Ook bij Bianca is dit het geval. Als gevolg van deze mutatie ontbreekt het enzym fenyhydroxylase (PAH), waardoor het aminozuur fenylalanine niet omgezet kan worden in tyrosine. Fenylalanine hoopt daardoor op. Zonder behandeling leidt PKU tot blijvende hersenschade. Met behulp van de hielprik (bij baby's van circa vier dagen oud) wordt in Nederland PKU opgespoord.

Een kleine hoeveelheid – door de hielprik verkregen – bloed van de baby wordt in de massaspectrometer gebracht voor analyse. Dit levert een patroon van pieken op die de hoeveelheden van de verschillende aminozuren in het bloed aangeven. Afbeelding 1 toont de analyseresultaten van de hielprik van twee baby's.

afbeelding 1

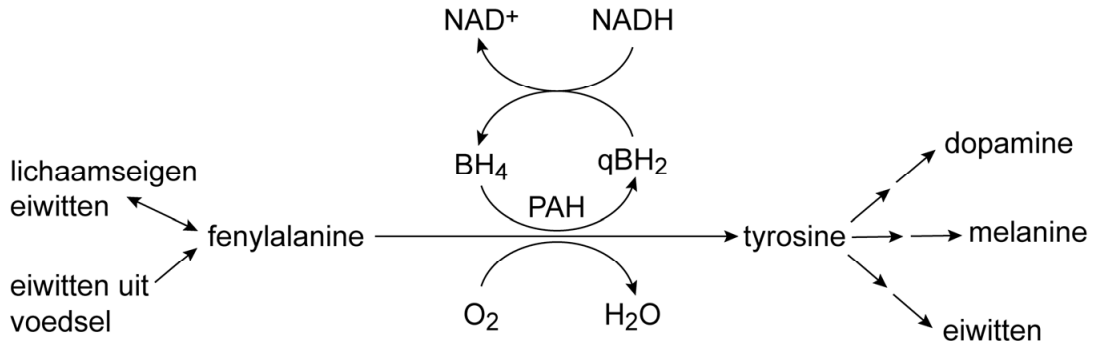


Een van de baby's heeft PKU, maar dat is aan het tyrosinegehalte niet te zien.

- 2p **28**
- Licht toe welke baby PKU heeft.
 - Geef een verklaring voor het normale tyrosinegehalte bij deze baby.

In afbeelding 2 is weergegeven hoe PAH betrokken is bij de omzetting van fenylalanine.

afbeelding 2



- 1p 29 In welke cellen zal bij gezonde mensen het gen voor PAH vooral tot expressie komen?
- A in alvleesklierzellen
 - B in darmwandcellen
 - C in hersencellen
 - D in levercellen

Eiwitten in ons voedsel bevatten essentiële en niet-essentiële aminozuren. Het belang van bepaalde aminozuren is bij PKU-patiënt Bianca anders dan bij mensen zonder PKU.

- 2p 30 Zijn de aminozuren fenylalanine en tyrosine essentieel bij Bianca? En bij mensen zonder PKU?

	bij Bianca (met PKU)	bij mensen zonder PKU
A	alleen tyrosine	alleen tyrosine
B	alleen tyrosine	alleen fenylalanine
C	alleen tyrosine	fenylalanine en tyrosine
D	tyrosine en fenylalanine	alleen fenylalanine
E	tyrosine en fenylalanine	alleen tyrosine
F	tyrosine en fenylalanine	tyrosine en fenylalanine

Bij ongeveer 1% van de PKU-patiënten wordt de ziekte veroorzaakt door een mutatie die ertoe leidt dat de productie van het co-enzym BH_4 wordt geremd. Deze vorm van PKU wordt de BH_4 -vorm genoemd.

BH_4 fungeert als co-enzym bij verschillende omzettingen. BH_4 is betrokken bij de omzetting van fenylalanine in tyrosine (afbeelding 2) en bij de omzetting van tyrosine in dopamine. Dopamine is als inhiberend hormoon betrokken bij de afgifte van prolactine. De concentratie prolactine in het bloed wordt gebruikt om een onderscheid te maken tussen de klassieke vorm van PKU en de BH_4 -vorm.

- 2p 31 Leg uit hoe een afwijkende prolactine-concentratie ontstaat bij de BH_4 -vorm.

Het mechanisme waardoor bij PKU neurologische schade optreedt, is niet helemaal duidelijk. Een hypothese is dat fenylalanine en metabolieten hiervan fungeren als neurotoxinen die schade veroorzaken in de hersenen.

De volgende fysiologische afwijkingen worden bij PKU waargenomen:

- 1 een tekort aan neurotransmitters
- 2 een verlaagde Ca^{2+} -concentratie in de weefsels
- 3 een verminderde vorming van myeline

- 2p **32** Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar en noteer erachter of de betreffende afwijking de informatieverwerking in de hersenen **wel** of **niet** zal verstoren.

Tot kort geleden was de enige behandeling van PKU het volgen van een streng dieet waarin fenylalanine ontbreekt en waaraan bepaalde aminozuren worden toegevoegd. Dit dieet is vooral voor een tiener als Bianca moeilijk vol te houden, omdat ze maar weinig voedingsmiddelen mag eten en de supplementen vies smaken.

Fenylalanine is een van de grote neutrale aminozuren. Men onderzoekt nu of voedingssupplementen met een hoge dosering van andere grote neutrale aminozuren, een minder strikt dieet mogelijk maken. Grote neutrale aminozuren maken namelijk allemaal gebruik van dezelfde membraanewitten om de bloed-hersenbarrière te passeren.

- 1p **33** Verklaar dat toevoeging van andere grote neutrale aminozuren de schadelijke effecten van PKU bij een minder strikt dieet kan helpen voorkomen.

Bianca's oudere broer Tom heeft de ziekte niet. Ook hun ouders zijn niet ziek. Tom heeft een vriendin Sandra. Zij wil weten wat de kans is dat zij samen een kind met PKU krijgen.

- 2p **34** Leg uit hoe groot de kans is dat Tom drager is van PKU.

PKU komt in Nederland bij ongeveer 1 op de 18.000 mensen voor.

- 2p **35** Bereken de kans dat Sandra drager is van het allel voor PKU. Neem aan dat de regel van Hardy-Weinberg geldt. Noteer je berekening en geef je antwoord als een percentage in één decimaal nauwkeurig.