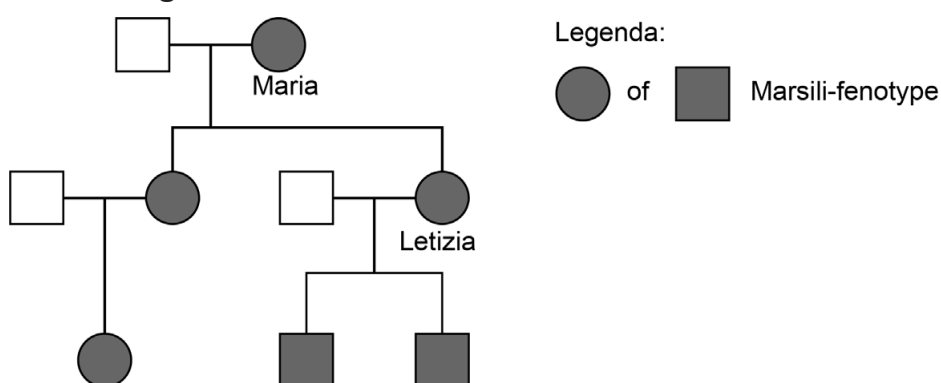


Onderzoek naar pijnbeleving

Het team van neurobioloog John Wood onderzoekt families waarin een afwijkende pijnbeleving veel voorkomt. In 2018 beschreef Wood een erfelijke aandoening in de familie Marsili die ongevoelig maakt voor pijn. De aandoening kreeg de naam Marsili-syndroom. Het onderzoek van Wood kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen voor het behandelen van chronische pijn.

Letizia Marsili dacht dat ze gewoon stoer en sterk was: pijn, ijskou en bloedhete oppervlakken deden haar niets. Ook haar moeder Maria en vier andere leden van hun familie zijn nauwelijks gevoelig voor pijn, hitte en extreme kou. Wood en zijn team onderzochten Letizia en haar familie. Ze analyseerden het genoom van alle familieleden en vonden de oorzaak: een zeer zeldzame mutatie in het ZFHX2-gen, gelegen op chromosoom 14. Ze noemden deze mutatie de Marsili-mutatie. In afbeelding 1 is de stamboom van de familie van Letizia weergegeven.

afbeelding 1



- 2p **24** Beredeneer dat uit de informatie in de tekst en de stamboom blijkt dat de Marsili-mutatie
- autosomaal overerft;
 - en zeer waarschijnlijk dominant overerft.

Maria's ouders voelden wel gewoon pijn. Ergens voor of tijdens het leven van Maria is er een moment geweest dat de Marsili-mutatie in een cel is ontstaan.

Hieronder staan drie perioden.

- 1 de periode waarin de geslachtscellen zijn gevormd waaruit Maria is ontstaan
- 2 de periode van de klievingsdelingen van de zygote waaruit Maria zich heeft ontwikkeld
- 3 de periode na Maria's geboorte

- 2p **25** Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar. Noteer erachter of de Marsili-mutatie **wel** of **niet** in de bijbehorende periode kan zijn ontstaan.

Na bijvoorbeeld een botbreuk ervaren mensen met een normale pijnbeleving eerst een stekende pijn en daarna een zeurende pijn. De pijnsignalen bij stekende pijn worden doorgegeven door A δ -sensorische neuronen; bij zeurende pijn door C-sensorische neuronen. In tabel 1 zijn enkele eigenschappen gegeven van deze twee typen neuronen.

tabel 1

	Aδ-sensorische neuronen	C-sensorische neuronen
type pijn	stekende pijn	zeurende pijn
diameter uitlopers (μ m)	1-5	0,2-2
geleidingssnelheid (m/s)	6-30	0,5-2
onderdeel P	aanwezig	afwezig

Behalve de kleine diameter van de uitlopers is ook de afwezigheid van onderdeel P bepalend voor de trage geleidingssnelheid van de C-sensorische neuronen bij zeurende pijn.

1p **26** Noteer de naam van onderdeel P.

Maria brak eens haar enkel bij een val. Ze voelde wel een steek, maar ze had er verder geen last van. Alleen vanwege de zwelling bezocht ze haar huisarts.

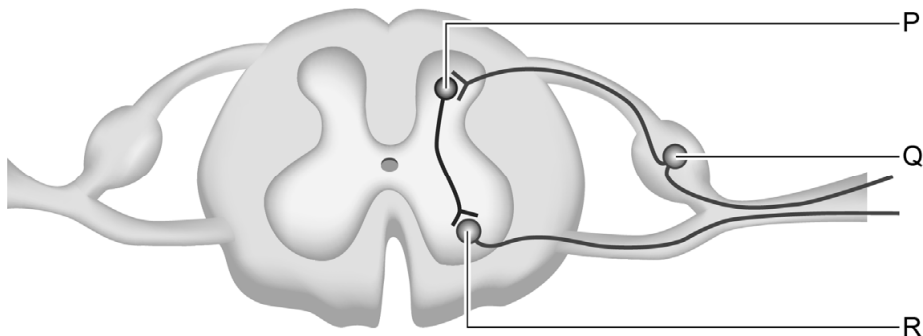
2p **27** Hoeveel tijd zit er bij mensen met een normale pijnbeleving **minimaal** tussen het begin van de stekende pijn van een enkelbreuk, en het begin van de zeurende pijn erna? Ga uit van een lengte van de sensorische uitlopers van 1,0 meter.

A ongeveer 0,3 seconden
B ongeveer 0,5 seconden
C ongeveer 1,8 seconden
D ongeveer 2,0 seconden

De leden van de familie Marsili zijn ongevoelig voor zeurende pijn doordat hun C-sensorische neuronen anders werken als gevolg van een puntmutatie in het ZFHX2-gen. Het ZFHX2-eiwit is een transcriptiefactor. Door de puntmutatie komen in de C-sensorische neuronen bepaalde genen die betrokken zijn bij de verwerking van pijnsignalen minder tot expressie.

In afbeelding 2 is een doorsnede van het ruggenmerg weergegeven. De drie letters (P, Q en R) geven plaatsen aan waar zich cellichamen van neuronen bevinden.

afbeelding 2



- 2p **28** – Op welke plaats of plaatsen is het ZFHX2-gen aanwezig?
 – Op welke plaats of plaatsen leidt een afwijkende genexpressie van het ZFHX2-gen tot het Marsili-fenotype?

Noteer je antwoord als volgt:

gen aanwezig in: ...

afwijkende genexpressie in: ...

In tabel 2 is de aminozuurvolgorde van het ZFHX2-eiwit rondom de Marsili-mutatie bij de mens en bij verschillende diersoorten weergegeven.

tabel 2

mens met Marsili-mutatie	QVWFQNTRARE <u>K</u> KGQFRSTP
mens zonder de mutatie	QVWFQNTRARE R KGQFRSTP
chimpansee	QVWFQNTRARE R KGQFRSTP
hond	QVWFQNTRARE R KGQFRSTP
huismuis	QVWFQNTRARE R KGQFRSTP

De Marsili-mutatie bevindt zich in een deel van het gen waarin normaal geen genetische variatie aanwezig is.

- 2p **29** Beredeneer waardoor dit deel van het ZFHX2-gen in de loop van de evolutie hetzelfde is gebleven.

Het onderzoeksteam concludeerde na onderzoek aan huismuizen waarbij de Marsili-mutatie was aangebracht, dat de puntmutatie inderdaad het afwijkende fenotype veroorzaakt.

- 2p **30** Welke puntmutatie is bij de huismuizen aangebracht in de coderende streng van het ZFHX2-gen?

- A** C → A
B C → T
C G → A
D G → T

John Wood heeft meer families opgespoord waarin een afwijkende pijnbeleving voorkomt. Hij vond families met leden die bij de geringste warmte extreme pijn ervaren; deze aandoening heet IEM (inherited erythromelalgia). Ook vond hij families met leden die juist helemaal geen pijn ervaren; deze aandoening wordt CIP genoemd (congenital insensitivity to pain).

Beide aandoeningen worden veroorzaakt door een puntmutatie in het SCN9A-gen dat codeert voor een bepaald type Na⁺-kanaaltje dat aanwezig is in C-sensorische neuronen. Toen bekend was hoe een mutatie de pijn bij IEM veroorzaakt, kon naar een stof gezocht worden die het Na⁺-kanaaltje zo beïnvloedt dat het CIP-fenotype wordt nagebootst.

Bij leden van één van de hierboven beschreven families openen de Na⁺-kanaaltjes in de C-sensorische neuronen zich bij een kleinere stijging van de membraanpotentiaal dan normaal.

- 2p 31 Is de drempelpotentiaal van deze Na⁺-kanaaltjes hoger of lager dan normaal? En hebben deze personen de aandoening CIP of IEM?

	<u>drempelpotentiaal</u>	<u>aandoening</u>
A	hoger	CIP
B	hoger	IEM
C	lager	CIP
D	lager	IEM

Als een mutatie tot gevolg heeft dat een eiwit niet meer goed functioneert, heet dit functieverlies, zoals bij CIP. Er is sprake van functiewinst als door een mutatie een eiwit zodanig verandert dat het een nieuwe of versterkte werking heeft, zoals bij IEM. Bij heterozygote genotypen wordt het type overerving van deze mutaties duidelijk.

- 2p 32 Erft een functieverlies-mutatie gewoonlijk dominant of recessief over? En een functiewinst-mutatie?

	<u>functieverlies-mutatie</u>	<u>functiewinst-mutatie</u>
A	dominant	dominant
B	dominant	recessief
C	recessief	dominant
D	recessief	recessief

Een stof die Na⁺-kanaaltjes in C-sensorische neuronen blokkeert, zou een pijnstillend medicijn zijn voor mensen met IEM en voor mensen met andere vormen van chronische pijn. Het is relatief eenvoudig om een stof te ontwerpen die de porie van het Na⁺-kanaaltje blokkeert. Het probleem is echter dat deze porie gelijk is aan de poriën van andere typen Na⁺-kanaaltjes, zoals de Na⁺-kanaaltjes in het hart.

- 1p 33 Welke aandoening zou dan door deze stof veroorzaakt kunnen worden?
- A een hartinfarct
 - B een hartritmestoornis
 - C een lekkende hartklep