

Tenzij anders vermeld, is er sprake van normale situaties en gezonde organismen.

Bloedplaatjes belaagd

Toen Rosie werd geboren, viel het de verloskundige op dat ze rode en paarse vlekjes had over haar hele lichaam.

In het ziekenhuis werd de samenstelling van Rosies bloed bekeken. Het bleek dat ze een vorm van trombocytopenie heeft, een tekort aan bloedplaatjes. De paarse vlekjes bij Rosie zijn kleine bloedingen in de huid (bloeduitstortinkjes).



Bloedplaatjes zorgen voor de instandhouding van de cell junctions: de verbindingen tussen de endotheelcellen (dekwefselcellen) van de bloedvaten.

- 2p 1 Leg uit – aan de hand van dit gegeven – hoe de bloeduitstortinkjes in Rosies huid ontstaan.

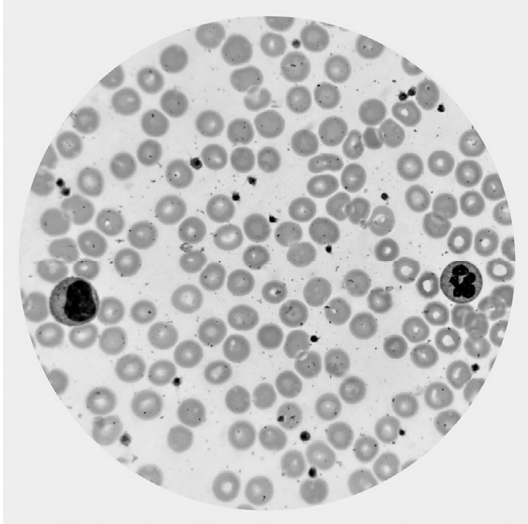
Bloedplaatjes ontstaan in het rode beenmerg. Bij de differentiatie van megakaryoblasten ontstaan grote cellen die uiteindelijk uiteenvallen in kleine blaasjes zonder celkern: de bloedplaatjes. De rijping van de megakaryoblasten wordt gestimuleerd door het signaaleiwit TPO. Een terugkoppelingsmechanisme met het aantal bloedplaatjes zorgt ervoor dat in een gezonde situatie de concentratie bloedplaatjes in het bloed stabiel blijft.

- 2p 2 Neemt door een toename van het aantal bloedplaatjes de TPO-concentratie af of toe? En is deze regulatie van de concentratie bloedplaatjes een voorbeeld van negatieve terugkoppeling of van positieve terugkoppeling?

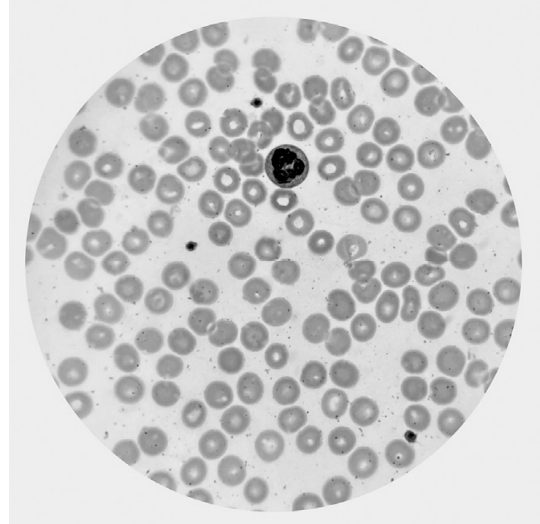
	<u>TPO-concentratie</u>	<u>terugkoppeling</u>
A	neemt af	negatief
B	neemt af	positief
C	neemt toe	negatief
D	neemt toe	positief

Om de trombocytopenie bij Rosie vast te stellen, is het aantal bloedplaatjes in het bloed bepaald. Door toevoeging van een kleurstof aan een microscopisch preparaat van bloed, worden bloedplaatjes zichtbaar als donkere vlekken.

In de afbeelding zijn een microscopisch preparaat van normaal bloed en een microscopisch preparaat van het bloed van Rosie weergegeven.



normaal bloed



bloed Rosie

- 2p 3 Hoeveel bloedplaatjes zijn ongeveer aanwezig in een mm^3 bloed van Rosie? Gebruik je informatieboek.

A 3
B 30
C 300
D 3.000
E 30.000

Door het tekort aan bloedplaatjes treedt bij Rosie tijdens een bloeding verminderde bloedstolling op. Interne bloedingen zouden daardoor ernstige gevolgen hebben voor Rosie.

Hieronder staan enkele stoffen die betrokken zijn bij bloedstolling.

- 1 protrombine
- 2 trombine
- 3 fibrinogeen
- 4 fibrine

Bij Rosie zal de concentratie van een aantal van deze stoffen lager zijn dan bij een gezonde persoon.

- 2p 4 Noteer de nummers van die stoffen.

Nadat andere oorzaken werden uitgesloten, vermoedden de artsen dat bij Rosie sprake was van een afweerreactie tegen de antigenen op haar bloedplaatjes. Deze antigenen worden HPA's (human platelet antigens) genoemd.

Elk bloedplaatje heeft een aantal verschillende HPA's. Van de genen die coderen voor deze HPA's, komen alle aanwezige allelen tot expressie. In tabel 1 zie je gegevens van twee van deze genen.

tabel 1

gen	chromosoom-nummer	allel	antigeen	allelfrequentie in Noordwest-Europa
HPA1-gen	17	1a	HPA-1a	0,84
		1b	HPA-1b	0,16
HPA5-gen	5	5a	HPA-5a	0,92
		5b	HPA-5b	0,08

- 1p 5 Waarvan is sprake bij het HPA1-gen en het HPA5-gen op basis van de informatie?
- A van co-dominante overerving
 - B van gekoppelde overerving
 - C van intermediaire overerving
 - D van multiële allelen

HPA-1a en HPA-1b bestaan beide uit 762 aminozuren. Het verschil tussen HPA-1a en HPA-1b is slechts één aminozuur: op positie 33 is bij HPA-1a leucine ingebouwd; bij HPA-1b proline. Dit is het gevolg van een puntmutatie in het HPA1-gen.

Hieronder staan uitspraken over de mutatie.

- 1 De mutatie kan een insertie zijn.
- 2 De mutatie bevindt zich in een intron.
- 3 De mutatie betreft de derde base in het coderende triplet.

- 2p 6 Schrijf de nummers 1, 2 en 3 onder elkaar. Noteer erachter of de bijbehorende uitspraak **juist** of **onjuist** is.

Als de antigenen op de bloedplaatjes van het kind verschillen van die van de moeder, en er – bijvoorbeeld tijdens de bevalling – bloedplaatjes van het kind in het bloed van de moeder terechtkomen, ontstaat er bij de moeder een afweerreactie waarbij antistoffen worden gevormd. Hierdoor kan trombocytopenie optreden bij een volgend kind.

- 1p 7 Verklaar waardoor bloedplaatjes van de foetus normaal gesproken **niet** terecht kunnen komen in het bloed van de moeder.

HPA-1a komt ook tot expressie in endotheelcellen van het placenta-weefsel van de foetus. Hierdoor komt trombocytopenie soms al tijdens de eerste zwangerschap voor.

Als het immuunsysteem van de moeder geactiveerd wordt, zijn daarbij een antigeen, antigeen-presenterende cellen (APC's) en T-helpercellen betrokken.

- 2p 8 Schrijf antigeen, APC's en T-helpercellen onder elkaar. Noteer erachter of deze dan van de **foetus** of van de **moeder** afkomstig zijn.

Om het tekort aan bloedplaatjes op te vangen, kreeg Rosie een infuus met bloedplaatjes. Omdat nog niet bekend was welke antistoffen bij Rosie aanwezig waren, werd gekozen voor bloedplaatjes zonder HPA-1a. De kans is namelijk het grootst dat de trombocytopenie wordt veroorzaakt door antistoffen tegen HPA-1a.

- 2p 9 Hoeveel procent van de Noordwest-Europese populatie heeft bloedplaatjes zonder HPA-1a? Neem aan dat de wet van Hardy-Weinberg geldt.
- A 2,6%
 - B 4,0%
 - C 16%
 - D 27%
 - E 71%
 - F 84%

Uit het bloedonderzoek bleek dat Rosies bloed antistoffen bevat tegen HPA-1a en tegen HPA-5b. Ook werd haar genotype en dat van haar ouders bepaald. Rosie bleek een ander genotype voor HPA-1 en HPA-5 te hebben dan haar moeder. Daaruit concludeerden de artsen dat de trombocytopenie bij Rosie werd veroorzaakt door antistoffen die ze van haar moeder had gekregen tijdens de zwangerschap.

De afweerreactie die door de antistoffen wordt veroorzaakt in het lichaam van Rosie wordt allo-immuniteit genoemd.

- 2p 10 Is de allo-immuniteit bij Rosie een vorm van actieve immuniteit of van passieve immuniteit? En welk type antistof tegen HPA-1a en HPA-5b wordt bij haar aangetroffen?

	immuniteit	type antistof
A	actief	IgE
B	actief	IgG
C	passief	IgE
D	passief	IgG

Rosies vader heeft genotype 1a1b 5a5b. Met de informatie in het kader boven vraag 10 zijn ook de genotypen van Rosie en van Rosies moeder af te leiden voor de genen die coderen voor HPA-1 en HPA-5.

- 2p 11 Schrijf Rosie en moeder onder elkaar. Noteer het genotype van de betreffende persoon erachter. Gebruik de notatie uit tabel 1.