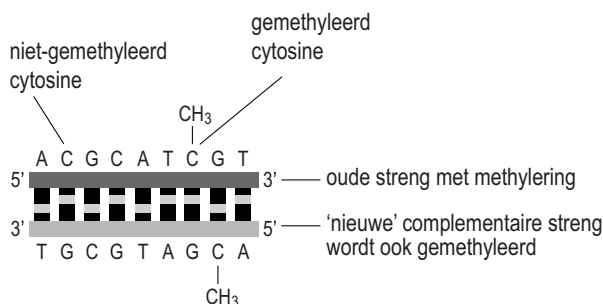


Hongerwinterkinderen

Gedurende de laatste winter van de Tweede Wereldoorlog stierven veel Nederlanders door barre omstandigheden: koude en voedselgebrek. Tijdens deze 'hongerwinter' werden ook kinderen verwekt. Deze zogenaemde hongerwinterkinderen hebben door de ontberingen van hun moeder epigenetische veranderingen in hun DNA gekregen waarvan de gevolgen nu nog, op hoge leeftijd, merkbaar zijn. Zo komt bij hen relatief vaak overgewicht en diabetes voor.

Een onderzoeksteam van het Leids Universitair Medisch Centrum heeft aangetoond dat hongerwinterkinderen een epigenetisch veranderd IGF2-gen hebben. Epigenetisch houdt in dat het fenotype van een persoon verandert zonder dat er iets verandert in de nucleotidenvolgorde van het DNA: er wordt alleen bepaald of genen 'aan' of 'uit' staan. Eén manier om een gen niet tot expressie te laten komen is methylering, het verbinden van een methylgroep aan bepaalde nucleotiden. Hongerwinterkinderen hebben minder methylgroepen (CH₃-groepen) in het IGF2-gen dan andere kinderen. Mogelijk is er een relatie tussen de methylering van het IGF2-gen en de gezondheid van de, inmiddels op leeftijd gekomen, hongerwinterkinderen.

Alleen cytosine, op plaatsen waar in het DNA een 5'-CG-3' nucleotidenvolgorde voorkomt, kan gemethyleerd worden. Tijdens de S-fase van de celcyclus worden de nieuwe, complementaire DNA-strengen alleen op die plaatsen gemethyleerd waar de oude strengen gemethyleerd zijn, zoals in de afbeelding is weergegeven.



Het enzym dat verantwoordelijk is voor het vastleggen van de imprint na de DNA-replicatie is een DNA-methyltransferase.

Deze tekening maakt deel uit van een schema waarin de DNA-replicatie en de daaropvolgende methylering van het DNA zijn weergegeven. Het volledige schema is opgenomen in de uitwerkbijlage. Daarin zijn alle methylgroepen vanaf de DNA-replicatie weggelaten.

- 2p 13 Teken in het schema in de uitwerkbijlage alle ontbrekende methylgroepen:
- na replicatie van het DNA
 - en na de daaropvolgende methylering.

IGF2 (insulin-like growth factor II) is belangrijk voor de groei van de baby in de baarmoeder: het stimuleert celdelingen van de foetus. Direct na de geboorte is het IGF2-gen veel minder actief. Bij het IGF2-gen is onder normale omstandigheden sprake van maternale imprinting: het allel dat van de moeder is geërfd, komt als gevolg van methylering niet tot expressie. Alleen het minder gemethyleerde allel afkomstig van de vader wordt actief, waardoor er een normale hoeveelheid van het hormoon IGF2 wordt geproduceerd. Wanneer een baby ook van de moeder een actieve kopie van het IGF2-gen zou erven, en er dus twee IGF2-genen tot expressie komen, zou de baby bij de geboorte veel zwaarder zijn.

- 2p 14 Voorafgaand aan welke deling of welke delingen vindt normaliter methylering van het IGF2-gen plaats?
- A alleen voor elke mitose, bij mannen en vrouwen
 - B voor elke mitose bij mannen en vrouwen, voor meiose alleen bij mannen
 - C voor elke mitose bij mannen en vrouwen, voor meiose alleen bij vrouwen
 - D voor elke mitose en meiose, bij mannen en vrouwen

Door de imprinting van het IGF2-allel afkomstig van de moeder, komt normaliter alleen het allel afkomstig van de vader tot expressie. Bij een verkeerde imprinting van het IGF2-allel loopt het kind een groter risico op overgewicht en andere ziektes.

- 2p 15
- Waarom is het belangrijk dat ten minste één van de IGF2-allelen in de foetus tot expressie komt?
 - Waarom is het beter voor de moeder dat het andere IGF2-allel dan wordt stilgelegd?

Hongerwinterkinderen, inmiddels op leeftijd, zijn op methylering onderzocht. Aan de hand van deze gegevens en die van een bepaalde groep mensen van dezelfde generatie (een controlegroep) is vastgesteld op welk moment in de ontwikkeling van het ongeboren kind de hongerwinter effect had op de methylering. Dat blijkt vlak na de verwekking van het kind te zijn en niet later in de zwangerschap.

- 2p 16 Welke mannen en vrouwen, gelet op de tijd van hun verwekking en de daaropvolgende zwangerschap, zijn gebruikt als controlegroep om deze conclusie te kunnen trekken?

<u>verwekking controlegroep</u>	<u>daaropvolgende zwangerschap</u>
A voor de hongerwinter	voor de hongerwinter
B vlak voor de hongerwinter	deels tijdens de hongerwinter
C tijdens de hongerwinter	deels na de hongerwinter
D vlak na de hongerwinter	na de hongerwinter

Studies als deze leiden tot meer inzicht in de oorzaken van bepaalde ziektes. Als er daadwerkelijk een verband is tussen de aanleg voor overgewicht en de methylering van het IGF2-gen zouden vrouwen met een kinderwens hiervan moeten weten.

De huisarts kan, door voorlichting hierover te geven, het risico op kinderen met een epigenetische aanleg voor overgewicht verminderen.

- 2p 17
- Noem een bepaalde groep vrouwen met een kinderwens waarvoor een concreet advies van de huisarts van belang is.
 - Wat zal de essentie zijn van het advies van de huisarts of diëtist, als het gaat om het voorkomen van een verkeerde methylering?

Bronvermelding

Een opsomming van de in dit examen gebruikte bronnen, zoals teksten en afbeeldingen, is te vinden in het bij dit examen behorende correctievoorschrift, dat na afloop van het examen wordt gepubliceerd.

