



**DE GEMENE
DELER**

VAN STAMCEL
TOT ... TUMOR?

Naam:

Klas:

Datum:

VAN STAMCEL TOT ... TUMOR? – HAVO

Recent heeft de onderzoeksgroep van professor Hans Clevers ontdekt dat stamcellen in de wand van de dunne darm de ontstaansplaats kunnen zijn voor darmtumoren. In deze module ga jij als nieuwe communicatiemedewerker van het Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek een poster maken over enkele ontdekkingen die hiermee te maken hebben.

Jouw poster is bestemd voor de wachtkamer van de ziekenhuispoli, en is bedoeld om mensen met darmkanker, of andere mensen die hiermee te maken hebben, te informeren over de nieuwste wetenschappelijke inzichten.

Om dit goed te kunnen doen moet je de biologische achtergrond van het onderzoek goed kunnen begrijpen. In deze module verdiep je je daarom eerst in stamcellen, celdifferentiatie en mutaties. Daarna ga je aan de slag met het maken van de poster.

FACT SHEET – HANS CLEVERS ONDER HET VERGROOTGLAS



<i>Naam</i>	Hans Clevers
<i>Functie</i>	Hoogleraar Moleculaire Genetica
<i>Waar</i>	Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek in Utrecht

Bio

Prof. Dr. Hans Clevers studeerde biologie en geneeskunde, en behaalde zijn artsdiploma en doctorsgraad aan de Universiteit Utrecht. Hij deed vervolgonderzoek aan Harvard in de Verenigde Staten en werd vervolgens in 1991 hoogleraar in Immunologie in Nederland. Van 2002 tot 2012 was hij directeur van het Hubrecht Instituut in Utrecht. Sinds 2012 is hij president van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW). Daarnaast leidt hij als hoogleraar Moleculaire Genetica een onderzoeksgroep bij het Hubrecht Instituut.

Onderzoeksfocus

De onderzoeksgroep van Hans Clevers houdt zich bezig met de manier waarop volwassen stamcellen een rol spelen in weefsels die voortdurend vernieuwen, zoals de dunne darmwand. De groep is ook benieuwd hoe deze stamcellen een rol spelen in de ontwikkeling van kanker. Specifiek is Hans Clevers geïnteresseerd in de Wnt-signaleringsroute, een specifieke signaleringsroute die signalen van buiten de cel doorgeeft naar de celkern. In de celkern beïnvloedt de signaleringsroute via genexpressie de aanmaak van verschillende eiwitten die belangrijk zijn bij de celdeling.

Belangrijkste bevindingen

- De snelle vernieuwing van de bekleding van de wand van de dunne darm (elke vijf dagen) is te danken aan volwassen stamcellen, die zich in cryptes (kleine instulpingen) van de darmwand bevinden.

- Deze stamcellen delen zeer veel, terwijl eerder werd gedacht dat volwassen stamcellen bijna nooit delen. Dat deze volwassen stamcellen zo veel delen blijkt te komen doordat de zogenaamde Wnt-signaleringsroute in deze cellen actief is.

- Wanneer de Wnt-signaleringsroute ontregeld is, blijken de stamcellen de ontstaansplaats te zijn van tumoren in de dunne darm. Een specifieke soort stamcellen, de zogenaamde Lgr5-stamcellen, gedraagt zich in deze tumoren als tumorstamcellen, die de tumor in stand houden.

OPDRACHT 1: STAMCEL AAN DE BASIS

De onderzoeksgroep van Hans Clevers heeft ontdekt dat er in cryptes (kleine instulpingen) van de darmwand stamcellen liggen die veel delen.

1.1 Lees de factsheet op pagina 2 van deze module, paragraaf 2.1 en 2.2 van het naslagwerk, en bekijk het filmpje van Hans Clevers: <http://fastfacts.nl/content/clevers-gut-feeling-and-science>

1.2 De Cleversgroep is er in geslaagd om met weefselkweektechnieken functionerend darmweefsel te kweken uit enkele stamcellen.

A. Noem minimaal twee voordelen van het gebruik van weefselkweek in de (medische) wetenschap in vergelijking met het gebruik van *niet*-gekweekt weefsel?

.....

.....

.....

B. Welk type stamcellen zijn de stamcellen in de dunne darmwand? Leg je antwoord uit aan de hand van de eigenschappen van de verschillende typen stamcellen.

.....

.....

.....

C. Leg uit waarom juist deze stamcellen het beste gebruikt kunnen worden om darmweefsel mee te kweken.

.....

.....

Bij het in stand houden van de stamcelpopulatie in de cryptes van de dunne darm speelt de Wnt-signaleringsroute een belangrijke rol. Uit de stamcellen ontstaan uiteindelijk veel gedifferentieerde cellen met elk een eigen specifieke vorm en functie.

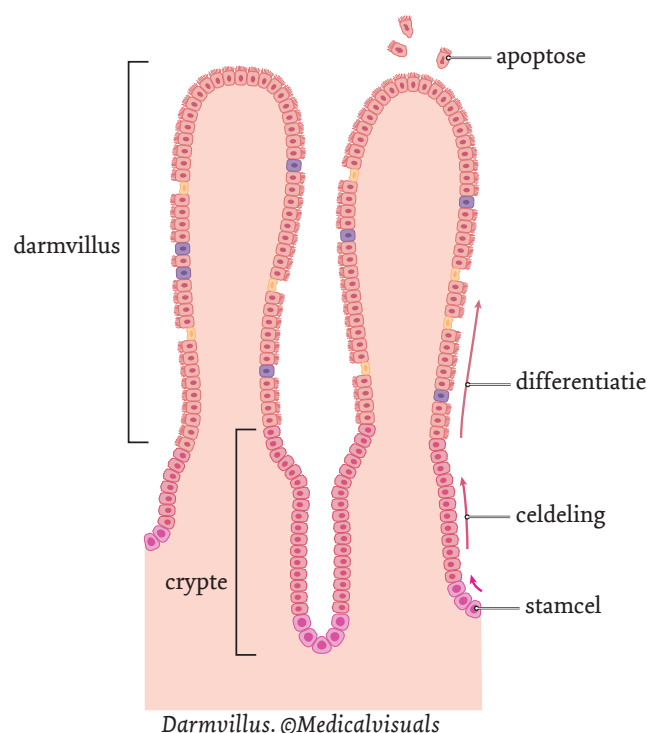
1.3 Maak bij het uitvoeren van de volgende opdrachten gebruik van paragraaf 2.3 het naslagwerk, de factsheet op pagina 2 van deze module, en het filmpje van Hans Clevers. De cijfers 1 t/m 8 hieronder geven omschrijvingen van activiteiten in de dunne darm. In sommige van de omschrijvingen missen woorden.

A. Vul de ontbrekende woorden van de omschrijvingen in. Kies uit de woorden die onder de omschrijvingen staan.

1. De stamcellen in de cryptes van de dunne darm maken Wnt-sig-naaleiwitten aan en reageren op Wnt-sig-naaleiwitten van andere cellen. In de cellen zelf activeren deze eiwitten de Wnt-sig-naaleringsroute, waardoor de stamcellen
2. Wnt-sig-naaleiwitten van stamcellen stimuleren in nabijgelegen omliggende ongedifferentieerde dochtercellen.
3. Dochtercellen worden door celdelingen nabij de stamcellen in de cryptes omhoog geduwd richting de
4. Cellen beginnen met differentiëren.
5. Specifieke eiwitten die alleen worden aangemaakt in cellen die ver genoeg van de stamcellen af liggen, zorgen ervoor dat die cellen specifieke uitvoeren.
6. Afhankelijk van de actieve genensets worden aangemaakt die zorgen dat een gedifferentieerde cel zich gedraagt als gobletcel (cel die slijm uitscheidt) of als opnamecel.
7. Buiten de crypte ontvangen de darmwandcellen geen Wnt-sig-naalmoleculen meer, waardoor ze delen.
8. Oude cellen ondergaan, waardoor de vorm en functie van het weefsel wordt behouden.

apoptose - blijven delen - celdeling - eiwitten- functies- stoppen met --villi

B. Plaats de cijfers van de omschrijvingen op de juiste plek in de afbeelding hieronder.



In de stappen van opdracht 1.3a heb je al een beetje kunnen zien dat cellen die verder van de stamcellen komen te liggen, differentiëren tot verschillende cellen van het darmepitheel. Nu ga je ontdekken hoe het komt dat deze cellen onderling verschillen.

1.4 Gebruik paragraaf 2.3 van het naslagwerk om de volgende vragen te beantwoorden.

A. Leg uit of de volgende stelling juist of onjuist is: *het genotype van de verschillende gedifferentieerde darmcellen is hetzelfde, maar de fenotypes verschillen.*

Juist / onjuist, omdat

.....

B. Leg uit wat genexpressie (het vertalen van een gen naar een eiwit) te maken heeft met de verschillen tussen gedifferentieerde cellen? Gebruik in je antwoord de termen *eiwitproductie* en *fenotype*. Lees eventueel over genexpressie in paragraaf 3.4 van het naslagwerk.

.....

.....

De groep van Hans Clevers ontdekte dat wanneer een stamcel een ontregelde Wnt-signaleringsroute heeft, deze cel de ontstaansplaats kan zijn van tumoren in de dunne darm. In het filmpje van Hans Clevers zag je hier ook een animatie van.

1.5 Lees paragraaf 2.4 en 6.1 van het naslagwerk, en leg uit hoe ontregelde stamcellen in de dunne darm een ontstaansplaats kunnen zijn voor tumoren.

.....

.....

.....

OPDRACHT 2: ALS HET FOUT GAAT

In de vorige opdracht heb je je verdiept in het proces van celdifferentiatie in een gezond weefsel en heb je geleerd dat stamcellen de ontstaansplaats van een tumor kunnen zijn. In deze opdracht ga je specifieker kijken wat er mis kan gaan in een cel waardoor de cel een tumorcel wordt. Hiervoor moeten we kijken op het niveau van het DNA. In het DNA ligt de informatie voor hoe een eiwit er uiteindelijk uit komt te zien (en dus zijn werk kan doen) vastgelegd. In sommige situaties verandert er iets in deze code, waardoor een verandering in het eiwit kan ontstaan. Dat heeft gevolgen voor de werking van dat eiwit, en daardoor voor de werking van de cel.

Als je je voorkennis over de genetische code en eiwitsynthese wilt ophalen kun je paragraaf 3.4 van het naslagwerk lezen. Ook kun je oefenen met de volgende animaties op Bioplek:

http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/gencode.html

http://www.bioplek.org/animaties/moleculaire_genetica/gencodeoefenen.html

2.1 Lees paragraaf 5.1, 5.2 en 5.4 van het naslagwerk, en beantwoord de volgende vragen.

A. Leg uit of de volgende stelling juist of onjuist is: *Een mutatie heeft altijd consequenties voor de cel.*

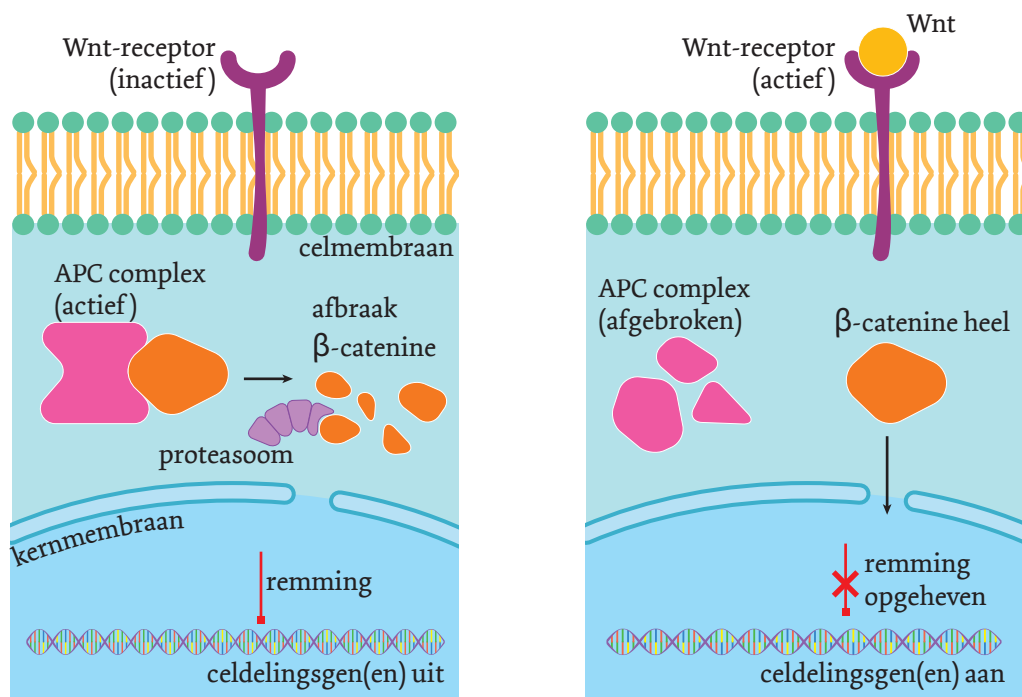
Juist / onjuist, omdat

.....

B. Mirthe zegt dat een genoommutatie altijd ernstigere gevolgen heeft voor een individu dan een puntmutatie. Maikel zegt dat je dit niet zo gemakkelijk kunt stellen, omdat het gevolg van een puntmutatie heel erg afhankelijk is van de plaats in het genoom waar zo'n mutatie plaatsvindt. Met wie ben jij het eens? Leg je antwoord uit.

.....

Bij darmkankerpatiënten komt soms een mutatie voor in het APC-eiwit. APC is een component van een eiwitcomplex dat onderdeel is van de Wnt-signaleringsroute. In de afbeelding op de volgende bladzijde is de Wnt-signaleringsroute weergegeven.



Wnt-signaleringsroute. @Medicalvisuals

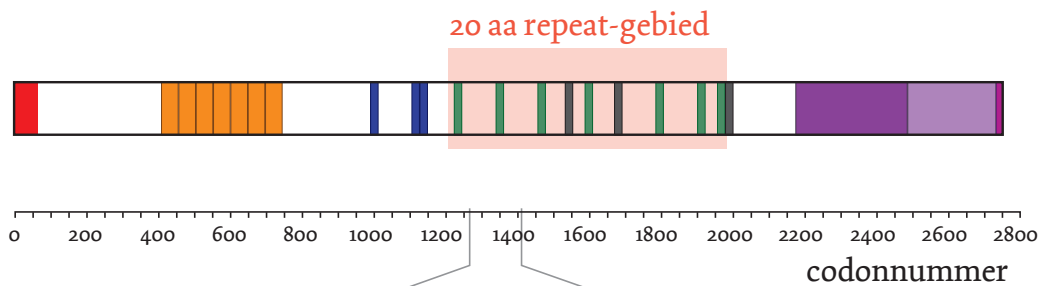
De volgende omschrijving hoort bij de linker afbeelding van de Wnt-signaleringsroute: APC zorgt ervoor dat β -catenine wordt afgebroken β -catenine is een eiwit dat helpt bij het aanzetten van genen waardoor de cel gaat delen. Wanneer β -catenine door APC wordt gemarkeerd, en wordt afgebroken door het proteasoom, voorkomt dit dat de cel het signaal krijgt om te delen.

2.2 De omschrijving van de rechter afbeelding staat hieronder, maar de stappen staan nog niet in de goede volgorde. Zet de stappen A t/m E in de juiste volgorde.

- A. β -catenine beweegt naar de celkern.
- B. β -catenine blijft heel.
- C. Het APC-complex wordt afgebroken.
- D. In de celkern zet β -catenine celdelingsgenen aan, zodat de cel zich gaat delen.
- E. Wnt bindt aan de Wnt-receptor.

Volgorde:

Het APC-eiwit bestaat uit ongeveer 2800 aminozuren. In de afbeelding hieronder zie je over de lengte van deze aminozuren dat het eiwit uit verschillende functionele gebieden bestaat. Een bepaald gebied (het 20 aa repeat-gebied) bestaat uit 20 aminozuren, die meerdere keren worden herhaald. Met dit 20 aa repeat-gebied bindt APC aan het eiwit β -catenine. Om β -catenine te kunnen markeren voor afbraak, moeten er minimaal 3 herhalingen van de 20 aminozuren aanwezig zijn. Op een klein stukje van het 20 aa repeat-gebied is verder ingezoomd. De weergegeven DNA-streng is de coderende streng van het DNA. De geel gemarkeerde aminozuren maken deel uit van een repeat.



basenr.	3781ac ttattgtgta gaagatactc caatatgttt tcaagatgt
codonnr.	1261	TYC V E D T P I C F S R C
basenr.	3841	agttcattat catctttgtc atcagctgaa gatgaaatag gatgtaatca gacgacacag
codonnr.	1275	S S L S S L S S A E D E I G C N Q T T Q
basenr.	3901	gaagcagatt ctgctaatac cctgcaaata gcagaaataa aagaaaagat tggaaactagg
codonnr.	1295	E A D S A N T L Q I A E I K E K I G T R
basenr.	3961	tcagctgaag atcctgtgag cgaagttcca gcagtgctac agcacccctag_aaccaaatcc
codonnr.	1315	S A E D P V S E V P A V S Q H P R T K S
basenr.	4021	agcagactgc agggttctag tttatcttca gaatcagcga ggcacaaagc_tgttgaattt
codonnr.	1335	S R L Q G S S L S S E S A R H K A V E F
basenr.	4081	tcttcaggag cgaaatctcc_ctccaaaagt ggtgctcaga cacccaaaag tccactgaa
codonnr.	1355	S S G A K S P S K S G A Q T P K S P P E
basenr.	4141	cactatgttc aggagacccc actcatgttt agcagatgta cttctgtcag ttcacttgat
codonnr.	1375	H Y V Q E T P L M F S R C T S V S S L D
basenr.	4201	agttttgaga gtcgtttcgat tgccagctcc gttcagagtg aacctgcag tggaaatgta
codonnr.	1395	S F E S R S I A S S V Q S E P C S G M V

Het APC-eiwit. @Medicalvisuals

2.3 Een mutatie in APC die soms gevonden wordt bij darmkankerpatiënten is te vinden in mRNA codon 1315. Hierdoor verandert het aminozuur serine in een stopcodon.

A. Wat voor soort mutatie is hier opgetreden?

.....

B. Zoek in Binas tabel 71G of Biodata tabel 5.7 op wat de mogelijke nieuwe stopcodons zijn na deze mutatie.

.....

.....

C. Wat is het effect van deze mutatie op de aminozuurvolgorde (primaire eiwitstructuur) van APC?

.....

D. Wat is het effect op de functie van APC met betrekking tot β -catenine, en mogelijk de celfunctie?

.....

.....

2.4 Welke mutatie is NIET neutraal? Gebruik wederom tabel 71G in Binas of Biodata tabel 5.7.

- A.** Basenr. 3963 wordt een T
- B.** Basenr. 4035 wordt een G
- C.** Codonnr. 1386 verandert van AGA in CGA
- D.** Codonnr. 1268 verandert van CCA in CTA

Mutaties kunnen worden veroorzaakt door biotische en abiotische omgevingsfactoren.

2.5 Lees paragraaf 5.3 van het naslagwerk, en noem drie factoren die voor mutaties kunnen zorgen.

.....

.....

.....

.....

2.6 Lees paragraaf 5.4 en 5.5 van het naslagwerk, en beschrijf met behulp van deze paragrafen waarom het ontstaan van een mutatie met ernstige gevolgen berust op een kansproces.

.....

.....

In deze opdracht heb je gekeken naar een specifieke mutatie in een component van de Wnt-signaleringsroute, het eiwit APC.

2.7 Welke Hallmark(s) is (zijn) bij een mutatie in de Wnt-signaleringsroute van toepassing? Leg je antwoord uit.

.....

.....

OPDRACHT 3: POSTER - TUMORSTAMCELLEN

Als nieuwe communicatiemedewerker van het Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek, heb je de opdracht gekregen om een poster te maken over een aantal ontdekkingen van de Clevers-groep, namelijk:

Ontdekking 1: Een agressieve vorm van darmkanker ontstaat vanuit darmstamcellen. Een kenmerkende verandering in deze vorm van darmkanker is een mutatie in een gen dat codeert voor een onderdeel van de Wnt-signaleringsroute, waardoor deze signaleringsroute continu actief is.

Ontdekking 2: In deze tumoren zitten zogenaamde Lgr5-stamcellen, die zich gedragen als tumorstamcellen. Deze stamcellen houden de tumor in stand, en maken door hun stamceleigenschappen de behandeling van deze vorm van darmkanker erg moeilijk.

3.1 Maak de poster. Let daarbij op onderstaande eisen en de beoordelingstabel.

- Maak de poster op A2 papier.
- Stem het taalgebruik af op de doelgroep (mensen met darmkanker, of andere mensen die hiermee te maken hebben).
- Zorg dat de informatie volledig en biologisch correct is.
- Het is belangrijk dat de ontdekkingen geplaatst worden in de context van de biologie van kanker en het kankeronderzoek.
- Zorg dat het geheel er overzichtelijk, verzorgd en aantrekkelijk uitziet. Tip! Gebruik niet teveel tekst en gebruik illustraties ter verduidelijking.

	Matig (max een 6)	Voldoende (max een 8)	Goed (max een 10)
Taalgebruik	De poster bevat veel taal- en stijlfouten.	De poster bevat geen taal- en stijlfouten, maar is erg moeilijk (of juist heel eenvoudig).	De poster bevat geen taal- en stijlfouten en heeft een goed niveau.
	<i>Max 15 punten</i>	<i>Max 20 punten</i>	<i>Max 25 punten</i>
Volledigheid en correctheid informatie	De poster bevat meerdere biologische onjuistheden, en/of mist specifieke onderdelen van de ontdekkingen.	Beide ontdekkingen komen (beknopt) aan bod, en de poster bevat nauwelijks biologische onjuistheden.	Beide ontdekkingen komen aan bod, en de poster bevat geen biologische onjuistheden.
	<i>Max 15 punten</i>	<i>Max 20 punten</i>	<i>Max 25 punten</i>
Gebruik van context	De ontdekkingen zijn niet in een context of in een verkeerde context geplaatst.	De ontdekkingen zijn in een passende context (kanker en kankeronderzoek) geplaatst, maar de uitwerking had beter gekund.	De ontdekkingen zijn in een passende context (kanker en kankeronderzoek) geplaatst.
	<i>Max 15 punten</i>	<i>Max 20 punten</i>	<i>Max 25 punten</i>
Verzorging	De poster is niet overzichtelijk en ziet er onaantrekkelijk en onverzorgd uit.	De poster ziet er overzichtelijk uit, maar is niet zo aantrekkelijk en verzorgd.	De poster ziet er overzichtelijk, aantrekkelijk en verzorgd uit.
	<i>Max 15 punten</i>	<i>Max 20 punten</i>	<i>Max 25 punten</i>