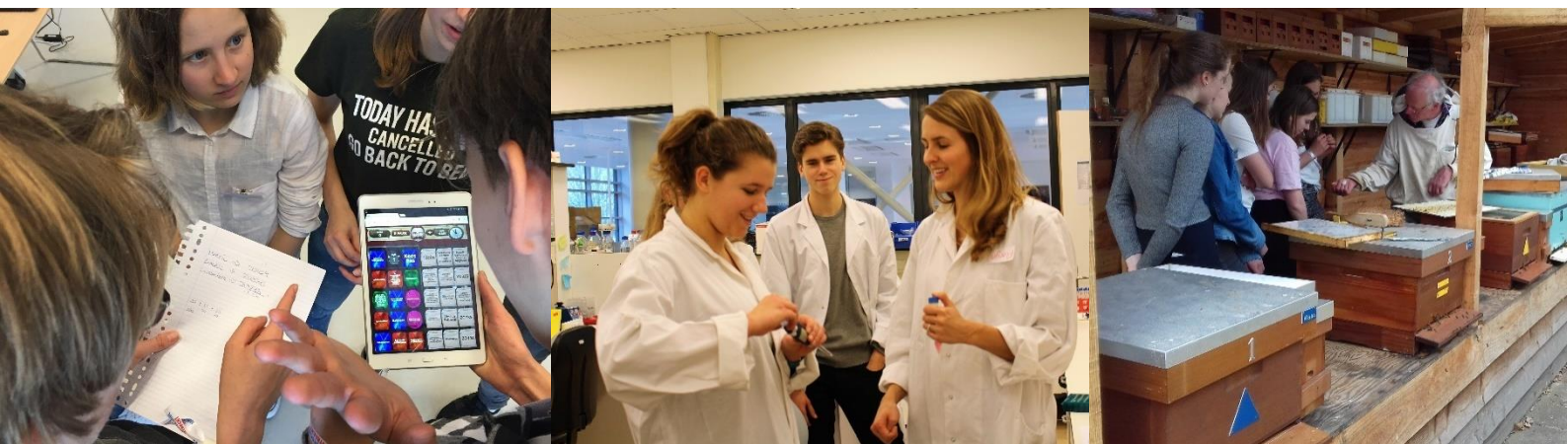


Stamceldonatie

Bovenbouw havo & vwo Biologie
Bronnenboek 2.0



Dit lesaanbod is ontwikkeld door Teuntje Poortvliet als Individueel Project voor het Honours programma Biomedische Wetenschappen aan *Universiteit Utrecht*.
Het lesaanbod is ontwikkeld bij *U-Talent* in samenwerking met *Stichting Matchis*.
Begeleiding door Alice Veldkamp (*U-Talent*) en Kristin Denzer (coördinator Honours programma Biomedische wetenschappen *Universiteit Utrecht*). In samenwerking met Bert Elbertse (*Stichting Matchis*).

Inhoudsopgave

1. Inleiding	4
1.1 Opbouw.....	4
2. Oriëntatie.....	6
2.1 Stamceldonatie in de media	6
2.2 Oriëntatieopdracht Stamcelwijzer	7
3. Informatie	9
3.1 Stamceltransplantatie: wat en waarom?	9
3.2 Verschillen tussen stamcel-, bloed- en orgaandonatie	10
3.3 HLA-moleculen: wat, waarvoor en variatie	11
3.4 Matching en afweer	12
3.5 Stamceltransplantatie vanuit de patiënt	15
3.6 Stamceldonatie vanuit de donor	15
4. Verwerking en toepassing	18
4.1 Matching spel	18
4.2 Ideeën en bronnen profielwerkstuk.....	20
4.3 Format essay-opdracht.....	22
4.4 Klassikale dialoog stamceldonatie.....	24
4.5 Oefenen met een examenvraag	25
5. Reflectie.....	32
5.1 Socrative kennisquiz	32

Lesfase (OIVTR-model)	Onderwerpen	Aanbod voor leerlingen
Oriëntatie		Stamceldonatie in de media Oriëntatieopdracht Stamcelwijzer
Informatie	Stamceltransplantatie; wat en waarom?	Stamceltransplantatie: wat en waarom?
	Verschillen tussen stamcel-, bloed- en orgaandonatie	Verschillen tussen stamcel-, bloed- en orgaandonatie
	HLA-moleculen: wat, waarvoor en variatie	HLA-moleculen: wat, waarvoor en variatie
	Matching en afweer	Matching en afweer
	Stamceltransplantatie vanuit de patiënt	Stamceltransplantatie vanuit de patiënt
	Stamceldonatie vanuit de donor	Stamceldonatie vanuit de donor
Verwerken & toepassen		Matching spel Ideeën en bronnen profielwerkstuk Format essay-opdracht Klassikale dialoog stamceldonatie Oefenen met een examenvraag
Reflectie op inhoud		Socrative kennisquiz

1. Inleiding

De meeste mensen in Nederland hebben weleens gehoord van orgaandonatie. Er wordt verwacht dat elke Nederlandse burger nadenkt over het wel of niet worden van orgaandonor. Jaarlijks ontvangen alle jongeren die dat jaar 18 zijn geworden een brief van de overheid met de vraag om een keuze te maken over orgaandonatie en deze keuze vast te leggen in het Donorregister. Vanaf 2020 geldt voor orgaandonatie dat het niet vastleggen van een keuze betekent dat men met de aantekening 'geen bezwaar' in het donorregister komt te staan. Het bovenstaande geldt echter niet voor stamceldonatie.

Wel is er net als bij orgaandonatie een tekort aan stamceldonoren. Stamceldonatie is voor veel mensen een minder bekende term. Kennismaking met het onderwerp en informatie over stamceldonatie kan jongeren stimuleren om actief na te denken over het wel of niet worden van een stamceldonor.

Dit document biedt een aanbod van informatiebronnen en lesactiviteiten die gebruikt kunnen worden om je eigen les mee samen te stellen. Hierbij zijn kennisopbouw en meningsvorming wat betreft stamceldonatie de hoofddoelen. Het aanbod is gemaakt voor jongeren in het voortgezet onderwijs en geschikt voor havo en vwo. De informatiebronnen voor havo en vwo zijn grotendeels overlappend. De informatiebronnen die in het bijzonder geschikt lijken voor havo zijn groen van tekstkleur.

In dit 'bronnenboek' vind je opdrachten en bronnen voor leerlingen, beschrijvingen van de opdrachten en achtergrondinformatie op docentniveau. De informatie is geordend volgens de lesfasen van het OIVTR-model.

1.1 Opbouw

De hoofddoelen van het aanbod 'Stamceldonatie' zijn kennisopbouw en meningsontwikkeling. Leerlingen leren bijvoorbeeld hoe een stamceltransplantatie verloopt, welke patiënten baat kunnen hebben bij een stamceltransplantatie en welke rol HLA-moleculen spelen bij een stamceltransplantatie. Ook wordt er aandacht besteed aan de eigen mening van leerlingen ten aanzien van stamceldonatie door een docententool en stellingen voor een klassikale dialoog aan te bieden. Het lesaanbod is opgebouwd volgens het OIVTR-model.

Oriëntatie

Het doel van het blok 'Oriëntatie' is om leerlingen kennis te laten maken met de termen stamceltransplantatie en -donatie. Tevens kan aan de hand van de oriëntatieopdrachten gepeild worden wat de leerlingen al weten over stamceldonatie en wordt de kennis van alle leerlingen op hetzelfde niveau gebracht. Hierdoor hebben alle leerlingen een goede basis om de rest van de les. De oriëntatieopdrachten bestaan uit een PowerPoint slide met voorbeelden van berichtgeving over stamceldonatie in de media en een oriëntatieopdracht die gebruik maakt van de 'Stamcelwijzer' om leerlingen meer te weten te laten komen over stamceltransplantatie en -donatie.

Informatie

Het doel van het blok 'Informatie' om leerlingen kennis op te laten bouwen betreffende stamceldonatie. Het blok 'Informatie' is onderverdeeld in de volgende onderwerpen:

1. Algemene informatie stamceltransplantatie; wat en waarom.
2. Verschillen tussen stamcel-, bloed- en orgaandonatie
3. HLA-moleculen; wat, functie en variatie.
4. Matching en afweer; hoe en wat.
5. Stamceltransplantatie vanuit de patiënt; hoe en wanneer.
6. Stamceldonatie vanuit de donor; hoe en argumenten voor en tegen.

Bij elk van deze onderwerpen worden bronnen aangeleverd die gebruikt kunnen worden om leerlingen kennis op te laten doen over de onderwerpen. Er worden bronnen op havo- en vwo-niveau aangeboden. Tevens worden er bronnen aangeboden op docentniveau die gebruikt kunnen worden als achtergrondinformatie.

Verwerking en Toepassing

Het doel van het blok 'Verwerking en Toepassing' is om de leerlingen aan de slag te laten gaan met de kennis die ze bij het blok 'Informatie' vergaard hebben. Het blok 'Verwerking en Toepassing' bestaat uit:

1. Het matching spel
2. Ideeën en bronnen profielwerkstuk
3. Format essay-opdracht
4. Klassikale dialoog stamceldonatie
5. Een examenvraag

Het matching spel heeft als doel om de variatie aan HLA-moleculen binnen de populatie en de complexiteit van HLA-matching tastbaar te maken voor leerlingen. Onder 'Ideeën en bronnen profielwerkstuk' worden ideeën en bronnen aangeboden die leerlingen kunnen gebruiken bij het maken van een profielwerkstuk over stamceltransplantatie en -donatie. Er wordt onder 'Format essay-opdracht' een format voor een essay-opdracht over ethische dilemma's in de medische biologie en biotechnologie aangeboden. Onder 'Klassikale dialoog stamceldonatie' worden een werkvorm en stellingen aangeboden die gebruikt kunnen worden om leerlingen na te laten denken over hun eigen houding ten aanzien van stamceldonatie en samen het gesprek aan te laten gaan over dit onderwerp. Als laatste wordt er een geadapteerde examenvraag aangeboden die gebruikt kan worden als toepassingsvraag om de kennis en het begrip van leerlingen te testen.

Reflectie

Het blok 'Reflectie' heeft als doel om inhoudelijk te reflecteren op de les over stamceldonatie en de leerlingen kort te testen op opgedane kennis. De reflectieopdracht bestaat uit een Socratische test die leerlingen individueel of in groepen kunnen maken.

2. Oriëntatie

2.1 Stamceldonatie in de media

In de media wordt regelmatig aandacht besteedt aan het onderwerp stamceldonatie. Vaak wordt aan de hand van patiëntverhalen of verhalen van nabestaanden verteld welke impact een stamceltransplantatie kan hebben op het leven van een patiënt en wordt er aandacht gevraagd voor het tekort aan donoren. De kans is groot dat leerlingen via nieuwsberichten of actualiteitenprogramma's weleens gehoord hebben van de term stamceldonatie. De doelen van deze oriëntatieopdracht zijn om de termen stamceltransplantatie en -donatie te introduceren, voorkennis te peilen en te inventariseren wat de houding van leerlingen is ten aanzien van stamceldonatie. Dit wordt gedaan aan de hand van een PowerPoint slide met voorbeelden van mediaberichten over stamceldonatie.

Doelen

Doelen van de oriëntatieopdracht:

- Introduceren van de termen stamceltransplantatie en -donatie.
- Inventariseren in hoeverre leerlingen bekend zijn met stamceldonatie.
- Inventariseren hoe leerlingen denken over stamceldonatie.

Na deze oriëntatieopdracht kunnen leerlingen:

- stamceldonatie in algemene termen beschrijven.

Bespreken

Introduceer aan de hand van de PowerPoint slide de termen stamceltransplantatie en -donatie. Bespreek of leerlingen bekend zijn met stamceltransplantatie en -donatie en hoe zij hier tegenover staan.

Links uit de PowerPoint slide

De powerpoint is als aparte bijlage aan het lesaanbod toegevoegd.

Hieronder zijn de links toegevoegd die gekoppeld zijn aan de afbeeldingen uit de PowerPoint slide:

1. <https://www.rtlnieuws.nl/lifestyle/gezondheid/artikel/549166/aanmelden-als-stamceldonor-het-hard-nodig-zo-werkt-het>
2. <https://www.rtlnieuws.nl/buitenland/artikel/549136/speld-hooiberg-vinden-kan-wel-britse-vindt-stamceldonor-na-wereldwijde>
3. <https://www.bnnvara.nl/pauw/videos/523657>
4. <https://www.gelderlander.nl/mill-en-st-hubert/niet-een-stamceldonor-was-geschikt-voor-dennis-zijn-weduwe-roept-op-iedereen-zich-te-melden-als-donor~a8356c22/?referrer=https://www.google.nl/>
5. <https://nos.nl/artikel/2292708-meer-matches-door-verjonging-stamceldonoren-het-verhaal-sprak-me-aan.html>
6. <https://www.rtlnieuws.nl/nieuws/nederland/artikel/3908986/leukemiepatient-oscar-23-overleden-na-lange-zoektocht-naar>

2.2 Oriëntatieopdracht Stamcelwijzer

Het doel van deze oriëntatieopdracht is om leerlingen bekend te maken met de term stamceldonatie en basiskennis op te laten doen over dit onderwerp. De oriëntatieopdracht maakt hiervoor gebruik van de 'Stamcelwijzer': <https://www.stamcelwijzer.nl/>. De 'Stamcelwijzer' is een online test ontwikkeld door *Stichting Matchis* die bedoeld is om het grote publiek te informeren en na te laten denken over stamceldonatie. Aan de hand van kennisvragen en een korte uitleg bij de antwoorden komen de leerlingen in korte tijd veel te weten over wat stamceldonatie inhoudt. Tevens worden in de 'Stamcelwijzer' vragen gesteld over de procedure van stamceldonatie en worden de leerlingen aangezet tot het nadenken over of zij stamcel donor kunnen en willen worden. Bij elke vraag is er een optie om verdiepende informatie te krijgen. De 'Stamcelwijzer' bestaat uit 20 vragen, maar voor de oriëntatieopdracht zijn alleen vragen 1 t/m 8 van belang. Het maken van deze 8 vragen duurt ca. 12 minuten. Deze vragen gaan in op wat stamceldonatie is, behandelen enkele biologische aspecten van stamceldonatie en benoemen manieren waarop stamcellen gedoneerd kunnen worden.

Doelen

Doelen van de oriëntatieopdracht:

- Leerlingen bekend maken met de termen stamceltransplantatie en -donatie.
- Leerlingen basiskennis op te laten doen over stamceltransplantatie en -donatie.

Na deze oriëntatieopdracht kunnen leerlingen:

- beschrijven wat stamceldonatie is en noemen welke patiënten baat hebben bij een stamceltransplantatie.
- minimaal drie punten noemen waarop stamceldonatie verschilt van orgaandonatie en bloeddonatie.
- de functie van HLA-moleculen benoemen.
- in algemene termen het belang van HLA-matching bij stamceltransplantatie aan elkaar uitleggen en hierbij beschrijven waarom het lastig is om een HLA-match te vinden.
- de twee manieren noemen waarop stamcellen gedoneerd kunnen worden.

Bespreken

Besprek met de leerlingen aan de hand van de leerdoelen na wat ze geleerd hebben van de oriëntatieopdracht.

Aanwijzingen bij vragen Stamcelwijzer

De Stamcelwijzer is te gebruiken via <https://www.stamcelwijzer.nl/>.

Vragen 1, 2, 3 en 4 van de stamcelwijzer zijn belangrijk om een algemeen beeld te krijgen van wat een stamceltransplantatie en stamceldonatie inhouden. Deze vragen gaan respectievelijk over het begrip stamceldonatie, het begrip bloedstamcellen, bij welk type ziekten stamceltransplantaties toegepast worden en waarom patiënten baat kunnen hebben bij een stamceltransplantatie. Naast de uitleg bij de antwoorden op vragen 1 t/m 4 is de verdiepende informatie van belang voor het krijgen van een goed begrip.

De korte uitleg bij de antwoorden en verdiepende informatie horende bij vragen 1, 6 en 8 zijn een goed aangrijpingspunt voor leerlingen om na te denken over op welke punten stamcelddonatie verschilt van orgaandonatie en bloeeddonatie.

Vragen 5, 6 en 7 gaan respectievelijk over de kans om een match te vinden binnen de familie, het belang van het geregistreerd staan van veel stamceldonoren en welke factoren een rol spelen bij het vinden van een donor. De verdiepende informatie bij deze vragen geeft een introductie over HLA, het belang van (HLA-) matching, complexiteit van HLA-matching en welke factoren een rol spelen bij het vinden van een donor.

Vraag 8 gaat kort in op de 2 manieren waarop stamcellen gedoneerd kunnen worden. De verdiepende informatie gaat in op het proces van donatie en bevat animaties ter ondersteuning.

3. Informatie

Het doel van het blok 'Informatie' is om leerlingen kennis op te laten doen over stamceltransplantatie en -donatie. Er worden in dit blok informatiebronnen aangeboden op havo-, vwo- en docentniveau die gebruikt kunnen worden om het informatieve deel van de les mee op te zetten. Het blok 'Informatie' is onderverdeeld in de volgende onderwerpen:

1. Stamceltransplantatie; wat en waarom?
2. Verschillen tussen stamcel-, bloed- en orgaandonatie
3. HLA-moleculen: wat, waarvoor en variatie
4. Matching en afweer
5. Stamceltransplantatie vanuit de patiënt
6. Stamceldonatie vanuit de donor

3.1 Stamceltransplantatie: wat en waarom?

Havo en vwo

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/stamceltransplantaties/>

(Autologe en allogene stamceltransplantatie)

<https://www.hematon.nl/stamceltransplantatie/allogene-stamceltransplantatie?tab=tab1>

(Uitgebreide site die verschillende aspecten van stamceltransplantatie belicht. De tabs 'Allogene stamceltransplantatie' t/m 'Voor- en nadelen' zijn hier van belang)

<https://www.kanker.nl/soorten-behandelingen/stamceltransplantatie/wat-is/stamceltransplantatie-bij-kanker>

(Allogene stamceltransplantaties heel simpel en kort uitgelegd)

<https://www.youtube.com/watch?v=-TPFEp8Un7o>

(Wat is stamceldonatie en hoe vindt dit plaats? van *Stichting Matchis*)

<https://www.youtube.com/watch?v=rs2E3q7PPpc&feature=youtu.be>

(Beknopte uitleg bij wat een stamceltransplantatie is en hoe dit is zijn werk gaat)

Docent

<https://hematologienederland.nl/patientinfo/diagnose-en-behandeling/stamceltransplantaties/>

(Site van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie met uitgebreide uitleg over verschillende aspecten van stamceltransplantatie)

Review over hematopoietische stamceltransplantaties.

Copelan, E. A. (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 354(17), 1813-1826.)

3.2 Verschillen tussen stamcel-, bloed- en orgaandonatie

Havo, vwo en docent

	Stamceldonatie	Bloed donatie	Orgaandonatie
Bij dood of leven	Bij leven	Bij leven	Na overlijden, soms ook bij leven
Hoe in te schrijven?	Via de stamcel donorbank van <i>Stichting Matchis</i>	Via de bloedbank, <i>Sanquin</i>	Via het <i>Nationaal Donorregister</i>
Inschrijven of uitschrijven	Je moet altijd jezelf actief inschrijven als stamcel donor.	Je moet jezelf actief opgeven als bloed donor.	Vanaf 2020 geldt in Nederland dat je als je niets doet vanzelf als donor in het Donorregister komt te staan.
Hoeveel keer kan je doneren?	In Nederland wordt aangehouden dat je als donor voor een onbekende patiënt niet meer dan drie keer stamcellen mag doneren, waarvan maximaal twee keer via het bloed (en dan alleen als het voor dezelfde patiënt is).	Je kunt 4 of 5 keer per jaar bloed geven. Mannen mogen maximaal vijf keer per jaar bloed geven, vrouwen drie keer per jaar.	Bij leven 1x een nier of een deel van de lever. Na overlijden mogelijk meerdere organen.
Eisen aan donerschap	Er zijn eisen om je in te kunnen schrijven als donor. De belangrijkste eisen zijn: - Leeftijd 18-55 jaar - BMI onder de 30 - Minimaal 50 kilo zwaar - Gezond	Er zijn eisen: - Leeftijd 18-65 - Veilig seksueel gedrag - Minimaal 50 kilo - Gezond - Geen bloedtransfusie ondergaan na 1980	Iedereen kan zich inschrijven.
Na inschrijving gelijk doneren?	Nee, ook als je aan alle eisen voldoet is de kans dat je ooit als stamcel donor wordt opgeroepen is heel klein.	Als je aan de eisen voldoet kun je beginnen met het geven van bloed.	Nee. Na overlijden wordt gekeken of iemand aan de eisen voldoet om organen te doneren. De kans daarop is erg klein.
Lange wachtlijsten?	Meestal niet. Stamceldonatie wordt bij patiënten met bijv. leukemie toegepast als andere behandelingmethoden niet werken. Patiënten komen daardoor niet op wachtlijsten. Er moet voor hen dan ook z.s.m. een donor worden gevonden.	Nee, meestal niet. Bloed en bloedproducten zijn continu nodig. Alleen bij grote rampen kan een wachtlijst ontstaan als er te weinig voorraad is.	Ja, wachtlijsten van patiënten voor allerlei organen en weefsels. Een deel van de patiënten kan nog worden behandeld als ze op de wachtlijst staan (denk aan nierdialyses). Als er lange tijd geen donor beschikbaar is worden ze vaak wel te zwak om nog een transplantatie te ondergaan en gaan ze van de wachtlijst af.

	Tijd om op een wachtlijst te staan is er meestal niet.		
Wereldwijde donorbank?	Ja. Er vindt uitwisseling plaats van stamcellen over de hele wereld.	Nee. De overheid heeft vastgesteld dat ons land wat betreft de bloedvoorziening zelfvoorzienend wil zijn. Dit is vastgelegd in de Wet inzake bloedvoorziening.	Nee. Organen kunnen buiten het lichaam maar kort worden bewaard en dus niet over de hele wereld worden vervoerd. Er is wel binnen Europa samenwerking en orgaantransport mogelijk.
Vervoer mogelijk/producten te bewaren?	Binnen 72 uur na afname moeten de stamcellen bij de patiënt worden toegediend. Eerst vindt er nog ex vitro expansie plaats.	Ja, de hoeveelheid bloed die gemiddeld in zeven dagen door de ziekenhuizen in Nederland gebruikt wordt voor patiënten, heeft <i>Sanquin</i> op voorraad.	Nee. Organen kunnen maar enkele uren worden bewaard en moeten dan ook snel worden vervoerd.
Zijn er veel donoren?	In Nederland ruim 310.000 geregistreerden.	In Nederland ruim 350.000 bloeddonoren.	Vanaf zomer 2020 zal iedere Nederlander van 18+ in het donorregister staan met 1 van de vijf mogelijkheden: - Ja - Ja, maar sluit enkele weefsels/organen uit - Nee - Laat mijn nabestaanden beslissen - Laat iemand die van te voren is opgegeven beslissen.

3.3 HLA-moleculen: wat, waarvoor en variatie

Havo en vwo

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/het-dwarsliggende-afweersysteem/>

(Rol van het afweersysteem en HLA bij transplantaties. Hoewel er wordt geschreven over orgaantransplantatie is de tekst grotendeels toepasbaar bij stamceltransplantatie.)

Tekstvak 1: HLA-eiwitten

(Korte uitleg HLA en het belang van matching bij stamceltransplantatie)

Docent

Review over het HLA-systeem.

(Klein, J. A. N., & Sato, A. (2000). The HLA system. *New England Journal of Medicine*, 343(10), 702-709.)

Koppeling: HLA-variantie (polymorfisme) kan worden gekoppeld aan (populatie)evolutie. Onder het kopje 'Enorme diversiteit' van het artikel 'Het dwarsliggende afweersysteem' van Nemo wordt hier al kort op gezinspeeld. Ook kan de overerving van HLA gekoppeld worden aan het thema genetica.

Tekstvak 1: HLA-eiwitten

HLA

Het HLA (Humaan Leukocyten Antigeen) op witte bloedcellen speelt een belangrijke rol in de acceptatie of afstoting van transplantaten. Een antigeen is een molecuul dat een reactie van het afweersysteem kan opwekken. Gespecialiseerde witte bloedcellen, zogeheten lymfocyten vormen in het immuunsysteem van de mens de eerste verdediging tegen vreemde indringers zoals tumoren, bacteriën en virussen. T-lymfocyten zoeken naar HLA-eiwitten die zich op het oppervlakte van cellen bevinden. Als de T-lymfocyt de HLA-eiwitten als lichaamseigen herkent worden de cellen genegeerd. Als de T-lymfocyten de HLA-eiwitten echter als lichaamsvreemd beschouwen, zullen zij de vreemde cellen aanvallen door giftige stoffen uit te scheiden (cytokines). Er zijn minstens honderd HLA antigenen en welke daarvan bij verschillende mensen op de cellen voorkomen is erfelijk bepaald. Als een aantal belangrijke HLA eiwitmoleculen in het donorbeenmerg niet overeenkomen met het HLA op cellen in het eigen lichaam, zal het nieuwe immuunsysteem (dat uit het donorbeenmerg is gevormd) de weefsels van de ontvanger niet als 'eigen' herkennen en aanvallen.

Bron: Nederlandse Vereniging voor Hematologie. (2016, 12 oktober). Stamceltransplantaties. Geraadpleegd op 17 januari 2020, van <https://www.hematologienederland.nl/stamceltransplantaties#traject>

Koppeling: *Graft-versus-host disease* kan gekoppeld worden aan het thema 'Afweer'.

3.4 Matching en afweer

Havo en vwo

<https://www.hematon.nl/stamceltransplantatie/allogene-stamceltransplantatie?tab=tab9>

(Uitgebreide site die verschillende aspecten van stamceltransplantatie belicht. De tab 'Graft-versus-host' is hier van belang.)

<https://www.youtube.com/watch?v=YVer3IUv6HQ>

(Video waarin HLA-matching duidelijk en kort en bondig wordt uitgelegd)

<https://www.youtube.com/watch?v=Rmx11JpKLGA>

(Uitgebreide video over graft-versus-host disease. De video gaat dieper in op *graft-versus-host disease* en kan complex zijn. Kijken van 0:24–3:51, 5:21–6:22, 8:45 tot eind om complexere immuunreactie over te slaan.)

https://www.youtube.com/watch?v=uQIalDGZo_o

(Video waarin HLA-matching kort en bondig wordt uitgelegd)

<https://www.youtube.com/watch?v=G002YPNWt1I&feature=youtu.be>

(Video over criteria bij matching)

Tekstvak 2: Matchingsfactoren

(Uitgebreidere tekst over de criteria bij matching)

Docent

Review over graft-versus-host disease.

Ferrara, J. L., Levine, J. E., Reddy, P., & Holler, E. (2009). Graft-versus-host disease. *The Lancet*, 373(9674), 1550-1561.

<https://www.youtube.com/watch?v=Rmx11JpKLGA>

(Uitgebreide video over graf-versus-host disease)

<https://ashpublications.org/blood/article/127/2/260/34808>

(Artikel over non HLA-factoren bij stamceltransplantaties.

Kollman, C., Spellman, S. R., Zhang, M. J., Hassebroek, A., Anasetti, C., Antin, J. H., ... & Hartzman, R. J. (2016). The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(2), 260-267.)

<https://ashpublications.org/blood/article/134/12/924/374909>

(Artikel met richtlijnen voor de selectie van niet-verwante donoren en navelstrengbloed bij stamceltransplantatie.

Dehn, J., Spellman, S., Hurley, C. K., Shaw, B. E., Barker, J. N., Burns, L. J., ... & Maiers, M. (2019). Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *blood*, 134(12), 924-934.)

<https://ashpublications.org/blood/article/122/18/3220/31825>

(Retrospectieve analyse die kijkt naar hoge resolutie HLA-matching.

Fürst, D., Müller, C., Vucinic, V., Bunjes, D., Herr, W., Gramatzki, M., ... & Pfreundschuh, M. (2013). High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(18), 3220-3229.)

<https://academic.oup.com/cid/article/59/4/473/2895692>

(Artikel over het effect van CMV-status op de uitkomst van stamceltransplantaties.

Ljungman, P., Brand, R., Hoek, J., de la Camara, R., Cordonnier, C., Einsele, H., ... & Cesaro, S. (2014). Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 59(4), 473-481.)

<http://www.haematologica.org/content/93/11/1686>

(Artikel over bloedgroep matching bij stamceltransplantaties.

Kimura, F., Sato, K., Kobayashi, S., Ikeda, T., Sao, H., Okamoto, S., ... & Ohto, H. (2008). Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica*, 93(11), 1686-1693.)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2008.02374.x>

(Artikel over het belang van het geslacht van de donor bij stamceltransplantatie.

Stern, M., Brand, R., De Witte, T., Sureda, A., Rocha, V., Passweg, J., ... & Gratwohl, A. (2008). Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of transplantation*, 8(10), 2149-2157.)

Tekstvak 2: Matchingsfactoren bij stamceltransplantatie

Matching

Het vinden van een donor met passend weefseltypering noemt men 'matching'.

De belangrijkste factoren om een match te maken zijn:

- **HLA-typering** (= Human Leukocyte Antigen). HLA-typering, ook wel weefseltypering, is de eerste factor die van belang is bij matching. Het HLA-profiel van de patiënt en donor moet zoveel mogelijk overeenkomen of gelijk zijn. De voorkeur gaat meestal uit naar een 10 uit 10 match (HLA-A, -B, -C, -DR en -DQ). HLA-DP wordt niet meegenomen bij matching.
- **Leeftijd** is ook een belangrijke factor bij matching. De voorkeur bij matching gaat uit naar een jonge donor, omdat de kwaliteit van de stamcellen hoger is en de transplantatie bij de patiënt vaker succesvol verloopt. Daarnaast stijgt de kans op risico's ook voor de donor naarmate de donor ouder wordt.
- **Geslacht** is ook een belangrijke factor. Er is een voorkeur voor mannelijke donoren, omdat die meer stamcellen hebben. Ook kunnen vrouwen al een zwangerschap doorgemaakt hebben, waardoor de stamcellen ook minder geschikt zijn. De kans op afstotingsverschijnselen bij de patiënt is dan hoger.
- **CMV-status** (CMV = cytomegalievirus). Het is van belang of een donor een infectie met CMV heeft doorgemaakt of niet. Als de donor een infectie met CMV heeft doorgemaakt is de donor positief voor CMV. CMV blijft na infectie altijd inactief aanwezig. CMV is een virus dat veel mensen ooit ongemerkt gehad hebben. Een patiënt die een CMV-infectie gehad heeft en getransplanteerd wordt met cellen van een donor die CMV-negatief is, kan hier erg veel problemen van ondervinden. Hetzelfde geldt in mindere mate ook als een patiënt de infectie niet heeft doorgemaakt en de donor wel.
- **Urgentie** bij de patiënt, is ook een belangrijke factor bij de keuze voor matching.
- Er wordt ook gekeken naar factoren zoals gewicht, **risicogedrag**, **reishistorie van de afgelopen maanden en beschikbaarheid**.

Bloedgroep

Voor de ontvanger van de stamcellen is het veel belangrijker dat er een goede HLA-match wordt gevonden dan dat donor en ontvanger dezelfde bloedgroep hebben. Voorafgaand aan de stamceldonatie wordt de productie van alle bloedcellen in het beenmerg van de ontvanger "stilgelegd". De stamcellen van de donor gaan na de transplantatie deze productie overnemen. Het gevolg hiervan is dat de ontvanger na verloop van tijd dezelfde bloedgroep zal aannemen als de stamceldonor. Iemand met bloedgroep O kan dus na een stamceltransplantatie bloedgroep A krijgen (als dat de bloedgroep van de donor was). Iemands bloedgroep wordt bepaald door de antigenen die zich op de rode bloedcellen bevinden.

Bron: Informatie aangeleverd door Stichting Matchis

3.5 Stamceltransplantatie vanuit de patiënt

Havo en vwo

<https://www.hematon.nl/stamceltransplantatie/allogene-stamceltransplantatie#video>

(Video waarin een patiënt zijn verhaal vertelt en arts uitleg geeft over stamceltransplantatie en -donatie)

<https://www.hematon.nl/stamceltransplantatie/allogene-stamceltransplantatie?tab=tab6>

(Uitgebreide site die verschillende aspecten van stamceltransplantatie belicht. De tabs 'Vorbereiding' t/m 'Transplantatiecentra' m.u.v. 'Host-versus-graft' zijn van belang.)

<https://www.matchis.nl/over-stamceldonatie/patient-en-donorverhalen/>

(Verhalen van patiënten en donoren op de site van *Stichting Matchis*)

<https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/behandeling/allogene-stamceltransplantatie>

(Informatie over stamceltransplantatie (o.a. over de behandelingsprocedure en een ervaring van patiënt Ernst Jan) voor patiënten)

Docent

<https://hematologienederland.nl/patientinfo/diagnose-en-behandeling/stamceltransplantaties/#rist>

(Site van de *Nederlandse Vereniging voor Hematologie* met uitgebreide uitleg over verschillende aspecten van stamceltransplantatie, waaronder de behandelingsprocedure)

3.6 Stamceldonatie vanuit de donor

Havo en vwo

<https://www.youtube.com/watch?v=pp3KVcEQ1B4>

(Video over wat er gebeurt als je als donor een match bent voor een patiënt)

<https://www.matchis.nl/over-stamceldonatie/patient-en-donorverhalen/>

(Verhalen van patiënten en donoren op de site van *Stichting Matchis*)

<https://www.youtube.com/watch?v=sZH4vKFI8ro&feature=youtu.be>

(Video over voorbereiding van donor op donatie)

<https://www.umcutrecht.nl/nl/Ziekenhuis/Afdelingen/Hematologie/Stamceltransplantatie/Informatie-voor-stamceldonoren>

(Informatie over stamceldonatie (o.a. over proces van afname van stamcellen via bloed) voor donoren)

Tekstvak 3: Twee manieren van donatie

(Tekst over de twee manieren van stamceldonatie, namelijk via het bloed of het beenmerg)

Tekstvak 3: Twee manieren van donatie

Donatie via het bloed	Donatie via het beenmerg
In ongeveer 70% van de gevallen worden stamcellen via het bloed (genaamd PBSC-donatie) afgenomen. De behandelend arts van de patiënt maakt de keuze voor de behandelmethode. Als voorbereiding op de afname spuit je gedurende vijf dagen een medicijn (G-CSF). Hierdoor maak je meer stamcellen aan en komen deze in de bloedbaan terecht. G-CSF is een lichaamseigen stof en wordt normaal door het lichaam aangemaakt wanneer je griep hebt. Op de dag van donatie worden de stamcellen, met een aferese apparaat uit het bloed gehaald. Dit apparaat filtert de stamcellen uit het bloed en geeft het bloed weer terug aan de donor via een infuus. In de loop van enkele uren worden zo voldoende stamcellen verzameld. Aan het einde van de middag mag je weer naar huis. Jouw stamcellen worden binnen 72 uur naar de patiënt (ergens op de wereld) gebracht en toegediend. Het toedienen van de G-CSF kan als bijwerking een grieperig gevoel geven. Sommige donoren ervaren een zeurend pijnlijk gevoel onderin de rug en in de bovenbenen, dat komt door de aanmaak van extra stamcellen. Deze bijwerkingen zijn verder onschadelijk en zijn meestal een dag na de stamcelafname alweer verdwenen. Wel kun je nog enkele dagen vermoeid zijn.	Soms is het voor een patiënt beter om stamcellen direct uit het merg te krijgen. De behandelend arts van de patiënt maakt die keuze voor de behandelmethode. Stamcellen doneren uit het beenmerg doet geen pijn, de donatie is namelijk altijd onder algehele narcose. Ingewikkeld is de afname niet. In de ochtend word je verwacht op de afdeling en word je onder narcose gebracht. Met een dikke naald worden de stamcellen uit de achterste rand van het bekken gehaald. Dat is het bot dat men kan voelen aan de bovenzijde van de billen. Het bekken is rijk aan beenmerg. Het is een groot en stevig bot, waaruit zonder problemen wat beenmerg kan worden weggenomen. Bij een beenmergdonatie wordt ongeveer 4% van de totale hoeveelheid beenmerg afgenomen. Daarna ga je naar de uitslaapkamer en in de middag komt de arts bij je langs om te kijken of alles goed gaat en je weer naar huis mag. Je kan van de donatie nog wel een beurs gevoel hebben of pijn aan de spieren onder in de rug. Deze klachten verdwijnen meestal binnen 14 dagen. Ook kun je tijdelijk wat sneller moe zijn na inspanning. Omdat het beenmerg in het bekken sterk doorbloed is, wordt met de afname van beenmerg ook relatief veel bloed opgezogen, tot wel een liter. Daardoor kan lichte bloedarmoede ontstaan. Het lichaam herstelt het tekort snel en na enkele weken is de bloedarmoede verdwenen.
Bron: Informatie aangeleverd door Stichting Matchis	

Stamcelwijzer

De 'Stamcelwijzer' is een online test ontwikkeld door *Stichting Matchis* die bedoeld is om het grote publiek te informeren en na te laten denken over stamceldonatie. Aan de hand van vragen en bijbehorende antwoorden komt de gebruiker meer te weten over stamceldonatie. Bij elke vraag is er de mogelijkheid om verdiepende informatie te krijgen. Bij oriëntatieopdracht 'Oriëntatieopdracht Stamcelwijzer' wordt de leerlingen gevraagd om vraag 1 t/m 8 van de 'Stamcelwijzer' te maken. Deze vragen gaan in op wat stamceltransplantatie en -donatie zijn, enkele biologische aspecten van stamceltransplantatie en manieren waarop stamcellen gedoneerd kunnen worden. Nu zijn vragen 9 t/m 20 van belang. Het duurt ca. 14 minuten om deze vragen te maken. Vragen 9 t/m 20 van de 'Stamcelwijzer' gaan over de procedure van registratie, procedure van stamceldonatie, factoren die belangrijk zijn bij het vinden van een geschikte donor en praktische aspecten die bij stamceldonatie komen kijken.

Doelen

Doelen van de Stamcelwijzeropdracht:

- Leerlingen kennis op laten doen wat betreft de procedure van stamceldonatie.
- Leerlingen kennis op laten doen wat betreft factoren die een rol spelen bij het selecteren van donoren.
- Leerlingen bekend maken met het proces dat in gang gezet wordt na oproep van een donor.

Na het maken van de opdracht bij de Stamcelwijzer kunnen leerlingen:

- de twee manieren noemen waarop stamcellen gedoneerd kunnen worden.
- de procedures voor stamceldonatie via het bloed en beenmerg in eigen woorden beschrijven.
- de drie meest voorkomende bijwerkingen die donoren na donatie kunnen ondervinden noemen (Bij donatie via het bloed: lichte spier- en botpijn na behandeling met G-CSF, vermoeidheid en hoofdpijn. Bij donatie via het beenmerg: misselijkheid direct na de operatie, een beurs en pijnlijk gevoel op de plek van aanprikken van de bekken en vermoeidheid door bloedarmoede).
- in hoofdlijnen beschrijven hoe het proces van registratie verloopt en wat er gebeurt als iemand een geschikte donor blijkt.

Aanwijzingen bij vragen Stamcelwijzer

De Stamcelwijzer is te bereiken via: <https://www.stamcelwijzer.nl/>.

Vragen 10 t/m 12 gaan over de verschillende manieren waarop stamcellen gedoneerd kunnen worden. Hierbij wordt in de verdiepende informatie ingegaan op hoe procedure verloopt en wanneer welke manier van donatie ingezet wordt. Ook bevat de verdiepende informatie filmpjes waarin donoren hun ervaring delen.

Vraag 14 en 16 gaan over wat er gebeurt nadat iemand zich geregistreerd heeft als donor en wat er gebeurt als vervolgens iemand opgeroepen wordt. In de verdiepende informatie wordt aandacht besteedt aan de zelfvernieuwendende eigenschappen van stamcellen en wordt het proces van oproep tot donatie in 7 stappen beschreven. Ook bevat de verdiepende informatie een animatie die het proces van oproep tot donatie uitlegt.

De verdiepende informatie bij vraag 20 gaat in op waarom BMI en leeftijd een rol spelen bij het wel of niet geschikt zijn als donor.

4. Verwerking en toepassing

4.1 Matching spel

Bij stamceltransplantatie is HLA-matching van groot belang. Zonder HLA-matching treden er ernstige afweerreacties op met mogelijk dodelijke gevolgen voor de patiënt. Bij HLA-matching wordt er gematcht op de moleculen HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQ en HLA-DR. Elk individu krijgt van zowel zijn vader als moeder genen voor deze moleculen mee, waardoor elk individu dus twee allelen heeft voor de moleculen. In de populatie is er sprake van polymorfisme en zijn de meeste individuen heterozygoot wat betreft hun HLA-allelen. In de populatie is er een grote variatie aan HLA-allelen. Zo zijn er al meer dan 18.000 HLA klasse 1 allelen (HLA-A, HLA-B en HLA-C) bekend en zijn er al meer dan 7000 HLA klasse 2 allelen ontdekt. De grote variatie wat betreft HLA-allelen in de populatie maakt het vinden van een matchende donor voor een patiënt erg lastig. Er is een grote groep donoren nodig om voor een patiënt één match te vinden. De kans dat er een matchende donor wordt gevonden buiten de familie van de patiënt is slechts 1 op 50.000. In de meeste gevallen wordt er bij stamceltransplantatie gezocht naar een 10/10 of 9/10 match.

Het doel van het matching spel is om het aan de hand van het spel voor leerlingen visueel en concreet te maken waarom de grote variatie aan HLA-allelen in de populatie het vinden van een matchende donor lastig maakt. Het spel is een simulatiespel, waarbij het matchingsproces wordt nagebootst. Een matchingskans van 1:50.000 is in het spel omgezet naar een matchingskans van 1:50. Het matching spel bestaat uit 50 kaartjes met hierop afgebeeld 2 chromosomen met per chromosoom 5 (gekleurde) HLA-allelen. Verschillende kaartjes hebben verschillende HLA-profielen. Het speldoel is om zo snel mogelijk de match (dit is één match) in het spel te vinden.

Doelen

Doel van het matching spel:

- Concretiseren en visueel maken van de complexiteit van het vinden een matchende donor door grote HLA-variatie.

Na het spelen van het matching spel kunnen leerlingen:

- aan iemand zonder (bio)medische achtergrond adequaat uitleggen waarom het lastig is om een matchende donor te vinden voor een patiënt en waarom het daarom belangrijk is dat er een grote groep donoren geregistreerd staat in de donorbank.

Nabespreking

Houd bij hoe lang het duurt voordat de match gevonden is en bespreek met de leerlingen wat het lastig maakte om de match te vinden. Koppel de ervaringen van de leerlingen aan de theorie over HLA-variatie en -matching.

Matching spel materialen en uitleg

Speldoel, spelersaantal en tijdsindicatie

Speldoel

Het speldoel is om als groep (zo snel mogelijk) de match te vinden binnen de 50 speelkaarten.

Spelersaantal

15-50 spelers; idealiter rond de 25 spelers

Tijdsindicatie

15-25 minuten

Materiaal

- 5 vellen met in totaal 60 kaartjes waarop 2 chromosomen met per chromosoom 5 (gekleurde) HLA-allelen zijn afgebeeld. 1 van de 5 vellen bevat 6 matchende paren.

De vellen zijn als aparte bijlage aan het lesaanbod toegevoegd. Print de vellen en knip 50 kaartjes uit. Aan de zijkanten van de vellen zijn snijlijnen weergegeven. Zorg dat er minstens één matchend paar bij de 50 kaartjes zit voor een matchingskans van 1:50. Om het spel meerdere keren te kunnen gebruiken is het handig om de kaartjes te plastificeren. Knip daarvoor eerst de individuele kaartjes uit en plastificeer deze vervolgens. De kaartjes kunnen in plaats hiervan ook op 250 gram kartonpapier geprint worden.

Uitleg

Het matching spel wordt gespeeld met 50 kaartjes met hierop afgebeeld 2 chromosomen met per chromosoom 5 (gekleurde) HLA-allelen. Er is 1 (HLA-)matchend paar in het spel.

Geef alle leerlingen 1 kaartje en geef de opdracht om het de matchende kaartjes te vinden. Houd de tijd bij. Als er geen match gevonden kan worden, is de eerste ronde afgelopen. Het zoeken van een donor is onsuccesvol gebleken en de patiënt heeft niet op tijd een stamceltransplantatie ondergaan. Er waren te weinig geschikte donoren. Deel voor ronde 2 de nog niet uitgedeelde kaartjes uit. De leerlingen hebben nu 2 kaartjes. Laat de leerlingen opnieuw een match zoeken.

Om het spel sneller te laten verlopen kan ervoor gekozen worden om leerlingen in de eerste ronde niet 1 maar 2 kaartjes te geven. In een klas met 25 leerlingen moet dan in 1 ronde de match gevonden kunnen worden. Ook kan ervoor gekozen worden om leerlingen na te laten denken over wat de slimste manier is om zo snel mogelijk de match te vinden: als de leerlingen zich in een rij opstellen en 1 leerling kiezen die langs de rij loopt om zijn match te vinden, kan dit ervoor zorgen dat de match sneller gevonden wordt en het spel dus sneller afgelopen is. Tevens kan er voor gekozen worden om meer matchende paren in het spel te brengen. In het laatste geval geldt er geen matchingskans van 1:50 (simulatie van de echte kans van 1: 50.000) meer.

4.2 Ideeën en bronnen profielwerkstuk

De onderwerpen stamceltransplantatie en -donatie zijn interessante en complexe onderwerpen die vanuit verschillende perspectieven (patiënt, donor, arts, enz.) belicht kunnen worden en aan verschillende vakken (biologie, geschiedenis, levensbeschouwing, enz.) gekoppeld kunnen worden. Het zijn daarom geschikte onderwerpen om een profielwerkstuk over te schrijven. Hier worden een paar onderwerpen horende bij stamceltransplantatie en -donatie geopperd en worden enkele voorbeelden van hoofdvragen genoemd die geschikt kunnen zijn voor een profielwerkstuk. Tevens worden er enkele bronnen gegeven die leerlingen op weg kunnen helpen bij het maken van een profielwerkstuk over stamceltransplantatie en/of -donatie.

Onderwerpen en hoofdvragen

Een paar voorbeelden van onderwerpen en hoofdvragen voor een profielwerkstuk over stamceltransplantatie en/of -donatie zijn:

- Het vergelijken van stamceldonatie met orgaandonatie (en/of bloeddonatie).
Onderzoeksvraag. In Nederland is men vaak bekender met orgaandonatie dan met stamceldonatie. Orgaandonatie en stamceldonatie zijn twee typen donatie die op meerdere punten sterk van elkaar verschillen. Er kan gekeken worden naar verschillen wat betreft biologisch aspecten van de twee typen donatie, maar er kan ook gekeken worden naar verschillen wat betreft wetgeving en het donorregistratiesysteem of hoe mensen tegen de twee typen donatie aankijken. Eventueel kan bloeddonatie in plaats van orgaandonatie vergeleken worden met stamceldonatie of als derde type donatie ook worden behandeld.
 - Voorbeelden van hoofdvragen:
 - Hoe verschilt het registratiesysteem voor stamceldonatie van het registratiesysteem voor orgaandonatie?
 - Welke verschillen zijn er in houding die mensen hebben ten opzichte van stamceldonatie en orgaandonatie?
- Methode. Met behulp van interviews of enquêtes kan er onderzocht worden wat mensen in de omgeving van de leerling weten van de onderwerpen.
- De geschiedenis van stamceltransplantatie (in Nederland).
Onderzoeksvraag. Medisch gezien is er steeds meer mogelijk doordat men steeds meer te weten komt over hoe het lichaam werkt, maar ook doordat er technologisch gezien steeds meer mogelijk is. Ook op het gebied van stamceltransplantatie is er de afgelopen decennia veel veranderd en wordt er nog steeds vooruitgang geboekt. De ontwikkeling en geschiedenis van stamceltransplantatie (in Nederland) kan een interessant onderwerp zijn voor het profielwerkstuk.
 - Voorbeeld van een hoofdvraag:
 - Hoe heeft stamceltransplantatie zich in Nederland sinds de eerste transplantatie ontwikkeld?
- Methode. Er kan een interview gehouden worden met (ervarings)deskundigen.
- Stamceltransplantatie als behandeling van een ziekte.
Onderzoeksvraag. Stamceltransplantatie, zowel autoloog als allogeen, kan ingezet worden als behandeling bij verschillende ziekten waaraan een afwijking in hematopoietische cellen ten grondslag ligt. Een allogene stamceltransplantatie wordt veel ingezet bij patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) of acute myeloïde

leukemie (AML), maar kan ook ingezet worden bij immuundeficiënties zoals *severe combined immunodeficiency* (SCID, ook wel *boy in the bubble* syndroom) of auto-immuunziekten. Stamceltransplantatie bij een specifieke ziekte kan een interessant onderwerp zijn voor het profielwerkstuk.

- Voorbeeld van een hoofdvraag:
 - Hoe kan een stamceltransplantatie een patiënt met *ziekte X* helpen?
 - Hoe gaat een stamceltransplantatie in werk (gezien vanuit een *patiënt/ donor/ arts*)?

Methode. Er kunnen interviews gehouden worden met (ervarings)deskundigen.

- Vergelijking standpunt ten aanzien van stamceldonatie van verschillende religies. Onderzoeksvraag. Verschillende religies kijken verschillend tegen stamceldonatie aan. Hoe een religie tegenover stamceldonatie staat heeft invloed op de afweging die mensen die deze religie aanhangen maken wat betreft het wel of niet worden van stamcel donor. Zodoende heeft het standpunt van religies ten aanzien van stamceldonatie invloed op de samenstelling van een donorbank en dus op de kans van mensen uit sommige bevolkingsgroepen om een donor te vinden. Het vergelijken van standpunten van verschillende religies ten aanzien van stamceldonatie kan een interessant onderwerp zijn voor een profielwerkstuk.

- Voorbeeld van een hoofdvraag:
 - Hoe kijken *religies naar keuze* aan tegen stamceldonatie?

Methode. Er kunnen interviews gehouden worden met aanhangers van verschillende religies.

Bronnen

Hieronder worden een aantal bronnen gegeven die leerlingen op weg kunnen helpen bij hun profielwerkstuk over stamceltransplantatie en/of -donatie.

Biologie van stamceltransplantatie en immuunreacties bij stamceltransplantatie

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/stamceltransplantaties/>

<https://www.nemokennislink.nl/publicaties/het-dwarsliggende-afweersysteem/>

<https://www.hematon.nl/stamceltransplantatie/allogene-stamceltransplantatie>

<https://hematologienederland.nl/patientinfo/diagnose-en-behandeling/stamceltransplantaties/>

Review over hematopoietische stamceltransplantaties

Copelan, E. A. (2006). Hematopoietic stem-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 354(17), 1813-1826.

Stamcel donor worden

<https://www.matchis.nl/over-stamceldonatie/>

Religie en donatie

<https://www.donorwise.nl/modules/kan-jij-al-een-keuze-maken/geloof-en-orgaandonatie>

Geschiedenis stamceltransplantatie

<https://www.lumc.nl/over-het-lumc/hoo/oraties-redes/2017/Oratie-Lankester/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222417/>

(Artikel over de geschiedenis van hematopoietische stamceltransplantaties. Henig, I., & Zuckerman, T. (2014). Hematopoietic stem cell transplantation—50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides medical journal*, 5(4).)

[https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588\(10\)00156-5/fulltext](https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588(10)00156-5/fulltext)

(Artikel over de geschiedenis van beenmergtransplantaties. De la Morena, M. T., & Gatti, R. A. (2011). A history of bone marrow transplantation. *Hematology/Oncology Clinics*, 25(1), 1-15.)

Verschillen tussen soorten donatie

<https://www.matchis.nl/actueel/wat-is-het-verschil-tussen-bloed-en-stamceldonatie/>

4.3 Format essay-opdracht

Niet iedereen staat hetzelfde tegenover stamceldonatie. De beslissing om stamceldonor te worden is een beslissing waar mensen goed en lang over nadenken. Uiteindelijk komt niet iedereen tot hetzelfde besluit. Iedereen heeft zijn eigen argumenten om wel of geen stamceldonor te worden. In combinatie met het feit dat stamceltransplantatie en -donatie interessante en complexe onderwerpen zijn die vanuit verschillende kanten aangesneden (biologie, levensbeschouwing, geschiedenis, enz.) kunnen worden, maakt dit stamceldonatie een geschikt onderwerp voor een essay. Hier wordt een algemeen format aangeboden voor een essay-opdracht over ethische dilemma's in de medische biologie en biotechnologie. Dit format is geschikt om aan te passen voor essay-opdrachten over verschillende onderwerpen binnen dit gebied.

Doelen

Doelen van de essay-opdracht:

- Leerlingen laten nadenken over hun eigen mening ten aanzien van stamceltransplantatie en -donatie.
- Leerlingen het onderwerp stamceldonatie stamceldonatie zowel vanuit een biologisch als maatschappelijk standpunt laten beschouwen.

Na deze essay-opdracht kunnen leerlingen:

- hun eigen mening ten aanzien van stamceldonatie verwoorden en beargumenteren met persoonlijke en biologische argumenten.
- hun eigen mening ten aanzien van stamceldonatie in een maatschappelijke context plaatsen.

Format essay-opdracht

Het format voor de essay-opdracht is op de onderstaande pagina te vinden.

Format essay-opdracht 'Ethische dilemma's in de medische biologie en biotechnologie'

Uitleg van de opdracht

Je gaat een eigen opstel schrijven waarin je jouw mening verwoord over een stelling rondom een zelfgekozen onderwerp. Het gaat echt om jouw standpunt! Als jij over een paar jaar stemrecht hebt, bij welke keuzes zou jij voor of tegen zijn. Hoe wil jij dat Nederland, Europa en de Wereld verder gaan vanaf hier en hoe moet het er volgens jou uit zien over 10 en over 100 jaar?

Als basis voor jouw mening geef je informatie over de theorie/ achtergrond van het onderwerp, en schets je kort de maatschappelijke context waarin jouw mening een plek heeft. Je kunt heel persoonlijke en/of emotionele afwegingen omschrijven, maar daarnaast geef je ook argumenten op basis van theorie/ biologie. Geef concrete voorbeelden en blijf niet teveel in algemene/ vage beschrijvingen schrijven.

Ook omschrijf je tot slot hoe jouw meningsvorming zich heeft ontwikkeld. Wat waren de veranderingen binnen jouw standpunten, wat heeft je nieuwe inzichten en ook nieuwe standpunten opgeleverd? Je omschrijft hier dus het proces van je eigen meningsvorming.

Praktische zaken

Naam, datum en titel

Bovenaan de 1e pagina van je opstel schrijf je:

Voornaam

Achternaam

Datum van inleveren

Titel van je opstel (deze bevat info over je onderwerp en moet pakkend zijn!)

Aantal woorden

Het opstel moet 600-1000 woorden beslaan. De voornaam, achternaam en datum op de eerste pagina tellen hierbij niet mee.

Bronvermelding

Bij je opstel geef je ook een bronnenlijst. Volg hierbij de APA-richtlijnen.

Let daarbij op:

- Zet in je uitleg/ opstel je bronnen in context:
 - o Gaat het om een professionele informatieverstrekker, of kan een leek de informatie op internet/ Wikipedia geslingerd hebben?
 - o Van welke partij komt de informatie, in welke richting wil die partij mensen wellicht krijgen voor zijn eigen belang?
 - o Uit welke tijd komt de informatie, hoe verhoudt zich dat tot de tijdsgeest en inzichten toen en nu?
- Geef duidelijk aan welke informatie van welke bron komt.
 - o Dat betekent soms dat je per zin of citaat je bron moet melden.
 - o Het kan ook zijn dat je informatie uit verschillende bronnen in een alinea samenbrengt, en je na de alinea die verschillende bronnen noemt.

4.4 Klassikale dialoog stamcelddonatie

Het doel van de klassikale dialoog over stamcelddonatie is om leerlingen na te laten denken over hun mening aangaande dit onderwerp. De dialoog biedt de gelegenheid om leerlingen individueel na te laten denken over hun eigen mening en te leren van de perspectieven van medeleerlingen. Hier worden een docententool voor het voeren van een klassikale dialoog en stellingen aangeboden die gebruikt kunnen worden om de klassikale dialoog in de les te verwerken.

Doelen

Doelen van de klassikale dialoog:

- Leerlingen na laten denken over hun mening ten aanzien van stamceltransplantatie en –donatie.
- Leerlingen hun mening laten verwoorden en samen een dialoog laten houden.

Na de klassikale dialoog kunnen leerlingen:

- hun eigen mening over stamceltransplantatie en –donatie verwoorden en beargumenteren.
- voor- en tegenargumenten voor het worden van stamceldonor bedenken.

Achtergrond voor docenten

1. Overbeek, M., Knippels, M., & Waarlo, A. J. (2014). Docententool voor het voeren van een klassikale dialoog. Geraadpleegd op 19 december 2019, van <http://www.fisme.science.uu.nl/toepassingen/28422/documents/Docententool%20voor%20het%20voeren%20van%20een%20klassikale%20dialoog%20DEF.pdf>
2. Olofsen, F., Legierse, A., & Boshuizen, R. (2012). *Ruim en evenwichtig; oordeelsvorming in de biologieles*. Utrecht, Nederland: NVON.

Stellingen

Dit zijn enkele voorbeeldstellingen die gebruikt kunnen worden voor de klassikale dialoog:

1. Er moet op middelbare scholen voorlichting gegeven worden over stamcelddonatie.
2. Een stamceldonor zou naast een onkosten vergoeding een extra vergoeding moeten krijgen om stamcelddonatie aantrekkelijker te maken.
3. Iedereen boven de 18 jaar moet in Nederland automatisch geregistreerd worden als stamceldonor, tenzij iemand hier bezwaar tegen maakt.
4. Ik wil *wel/geen* stamceldonor worden, omdat ...
5. Ik wil alleen stamceldonor zijn voor iemand die ik ken.
6. Het moet mogelijk zijn voor de stamceldonor en de patiënt om elkaar te ontmoeten indien hier van beide kanten behoefte aan is.
7. Ik zou alleen stamcellen doneren via bloed.

4.5 Oefenen met een examenvraag

Het doel van deze verwerkingsopdracht is om leerlingen actief aan de slag te laten gaan met de opgedane kennis over stamceltransplantatie – en donatie. Er zijn twee vwo-examenvragen aangepast, zodat ze aansluiten op het onderwerp van dit lesaanbod. Hoewel de examenvragen origineel afkomstig zijn uit vwo-examens, zijn de examenvragen ook geschikt voor havo-leerlingen. Bij de geadapteerde examenvragen wordt ook een antwoordmodel geleverd.

Doelen

Doelen van de verwerkingsopdracht:

- Leerlingen actief aan de slag laten gaan met de kennis die zij over stamceltransplantatie en –donatie hebben opgedaan.

Na het maken van de examenopgaven kunnen leerlingen:

- de immunologische kennis die zij uit het lesaanbod hebben opgedaan toepassen in een andere context.

Geadapteerde examenvraag en antwoordmodel

Zie de onderstaande 6 pagina's voor de geadapteerde examenvraag met het bijbehorende antwoordmodel.

Examenvraag stamceltransplantatie – en donatie

Bloedziekte verhelpen met huidcellen (geadapteerd van vwo 2012-I)

Een internationaal team van stamcelonderzoekers rapporteert een doorbraak in de behandeling van Fanconi anemie, een erfelijke bloedziekte. De onderzoekers verwachten dat met behulp van omgeprogrammeerde huidcellen de ziekte kan worden verholpen.

Fanconi anemie (bloedarmoede) wordt veroorzaakt door een sterke daling van het aantal bloedstamcellen. Patiënten hebben onder andere minder rode bloedcellen in het bloed. Bij de meeste Fanconi patiënten wordt de ziekte veroorzaakt door een mutant FANCA-gen. Als gevolg van dit gendefect verloopt herstel van DNA-schade minder goed, onder andere in bloedstamcellen.

Onderzoekers proberen al jaren het genetisch defect dat de oorzaak is van Fanconi anemie te repareren. Slechts een deel van de Fanconi patiënten kan geholpen worden door een stamceltransplantatie. Bij een stamceltransplantatie worden bloedstamcellen uit een donor geïsoleerd en geïnjecteerd in het bloed van de patiënt.

Het mislukken van gentherapie is grotendeels te wijten aan het geringe aantal bloedstamcellen dat uit de patiënt is te isoleren. De stamcelonderzoekers omzeilen nu dit probleem door eerst het genetisch defect in huidcellen van de patiënt te repareren. De gerepareerde huidcellen worden vervolgens omgeprogrammeerd tot pluripotente stamcellen, die ze in schaaltsjes laten differentiëren tot bloedstamcellen.

1. Leg uit hoe een FANCA-gendefect kan leiden tot anemie. (2p)

2. Een meisje van 10 jaar heeft de ziekte van Fanconi. Zij heeft niet alleen last van anemie, ook andere functies van het bloed zijn bij haar verminderd. Enkele functies van bloed zijn:

- 1 bloedstolling;
- 2 cellulaire afweer;
- 3 humorale afweer;
- 4 vervoer van zuurstof.

Welke van deze functies is of zijn ook verminderd bij dit Fanconi patiëntje? (2p)

- A** alleen 1
- B** alleen 4
- C** alleen 2 en 3
- D** alleen 1, 2 en 4
- E** alleen 1, 3 en 4
- F** alle vier functies

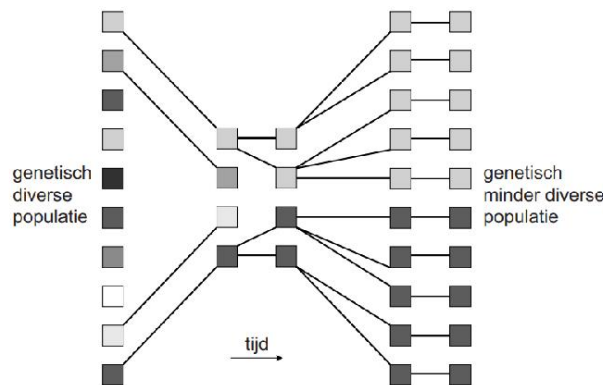
3. Het meisje behoort tot de joodse Ashkenazi bevolkingsgroep. De grootste populatie Ashkenazim is tegenwoordig te vinden in de Verenigde Staten. De frequentie van Fanconi anemiepatiënten is in de Ashkenazi bevolkingsgroep groter dan die in andere bevolkingsgroepen. Als mogelijke verklaring hiervoor worden twee theorieën genoemd.

- 1 Na een catastrofe groeit een populatie weer aan; na verloop van tijd blijkt dat bepaalde allelfrequenties verschillen van die van de oorspronkelijke populatie (bottleneck of flessenhals effect).
- 2 Een subpopulatie vestigt zich in een nieuw gebied; na verloop van tijd blijkt dat bepaalde allelfrequenties verschillen van die van de oorspronkelijke populatie (founder of stichter effect).

Beide mogelijkheden zijn schematisch in afbeelding 1 weergegeven.

Beredeneer aan de hand van één van deze twee theorieën hoe de verhoogde frequentie van Fanconi anemie bij de Ashkenazi bevolkingsgroep te verklaren is. (2p)

Afbeelding 1



4. Het Fanconi patiëntje komt in aanmerking voor stamceltransplantatie.

Onderzocht kunnen onder andere worden:

- 1 de bloedgroepen van het meisje en haar familieleden;
- 2 de HLA-moleculen van het meisje en haar familieleden.

Welk van deze onderzoeken moet of welke moeten worden uitgevoerd om onder haar familieleden de meest geschikte donor uit te kiezen? (2p)

- A** alleen 1
- B** alleen 2
- C** beide onderzoeken

5. Een maand na de stamceltransplantatie wordt bekeken waar de getransplanteerde stamcellen in haar lichaam terecht zijn gekomen.

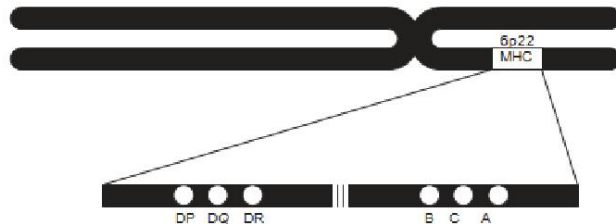
Waar zullen de getransplanteerde bloedstamcellen zich in haar lichaam hebben gevestigd als de transplantatie geslaagd is? (2p)

- A** in haar beenderen
- B** in haar lymfeklieren
- C** in haar milt
- D** in haar thymus
- E** in al haar organen

MHC (geadapteerd van vwo 2002-I)

MHC-moleculen (*major histocompatibility complex*), in mensen ook wel HLA-moleculen (*human leukocyte antigen*) genoemd, zijn van belang bij afweerreacties. Voor dit complex heeft elk chromosoom van het zesde chromosomenpaar zes loci (locus = plaats op het chromosoom) en op ieder locus is een groot aantal allelen bekend. De zes loci bevinden zich op de korte arm van chromosoomnummer 6 (zie afbeelding 2). Tabel 1 geeft de namen (in afkortingen) van een aantal van deze allelen van het MHC.

Afbeelding 2



bewerkt naar: Biochemie 3, De cel in interactie met zijn omgeving 4, OU Heerlen, 1989, 216

Tabel 1

DP-locus	DQ-locus	DR-locus	B-locus		C-locus	A-locus
DP1	DQ1	DR1	B5	B35	C1	A1
DP2	DQ2	DR2	B7	B37	C2	A2
DP3	DQ3	DR3	B8	B40	C3	A3
DP4		DR4	B12	B41	C4	A9
DP5		DR5	B13	B42	C5	A10
DP6		DR6	B14	B47	C6	A19
		DR7	B15	B48	C7	A28
		DR8	B16	B53	C8	A29
		DR9	B17	B59		A30
		DR10	B18			A36
		DR11	B21			A43
		DR12	B22			A68
		DR13	B27			A69
		DR14				

bewerkt naar: Biochemie 3, De cel in interactie met zijn omgeving 4, OU Heerlen, 1989, 215

6. Op grond van de gegevens in tabel 1 kun je berekenen welk aantal verschillende combinaties van de allelen van de zes MHC-loci op één chromosoom nummer 6 theoretisch mogelijk is.

Welke berekening is juist? (2p)

- A** $(6 + 3 + 14 + 22 + 8 + 13)^2 = 4,5 \times 10^3$
B $2^{(6 + 3 + 14 + 22 + 8 + 13)} = 7,4 \times 10^{19}$
C $6 \times 3 \times 14 \times 22 \times 8 \times 13 = 5,8 \times 10^5$
D $(6 \times 3 \times 14 \times 22 \times 8 \times 13)^2 = 3,3 \times 10^{11}$

7. Leg uit wat het voordeel is voor de soort indien er een groot aantal allelen is per locus van het MHC. (3p)

8. Een familie bestaande uit een vader, een moeder en vijf kinderen is getypeerd voor een deel van de MHC-genen (zie tabel 2). De allelen zijn in willekeurige volgorde weergegeven.

Tabel 2

	A-locus	B-locus	C-locus	DR-locus	DQ-locus
vader	A1, A3	B7, B8	C3, C5	DR2, DR3	DQ1, DQ3
moeder	A2, A9	B12, B27	C6, C7	DR1, DR5	DQ1, DQ2
kind 1	A1, A9	B8, B27	C5, C7	DR3, DR5	DQ1, DQ3
kind 2	A1, A2	B8, B12	C3, C7	DR1, DR3	DQ2, DQ3
kind 3	A3, A9	B7, B12	C3, C6	DR1, DR3	DQ2, DQ3
kind 4	A1, A2	B8, B27	C3, C7	DR1, DR3	DQ2, DQ3
kind 5	A3, A9	B7, B27	C5, C7	DR2, DR5	DQ1, DQ3

Kind 2 uit tabel 2 heeft een stamceltransplantatie nodig. Er wordt eerst binnen de familie gezocht naar een stamceldonor.

Welk familielid komt voor hem in aanmerking om als stamceldonor te dienen? (2p)

- A** vader
- B** moeder
- C** kind 1
- D** kind 3
- E** kind 4
- F** kind 5

Antwoordmodel examenvraag stamceltransplantatie – en donatie

In totaal zijn bij deze vraag (*Bloedziekte verhelpen met huidcellen* en *MHC* samengenomen) 17 punten te verdienen. Alle meerkeuzevragen zijn 2 punten waard. Het maximale aantal te halen punten bij de openvragen staat per vraag vermeld.

Bloedziekte verhelpen met huidcellen (geadapteerd van vwo 2012-I)

1 maximumscore 2

voorbeelden van een juiste beschrijving van de oorzaak:

- Bloedstamcellen met (niet gerepareerde) DNA-afwijkingen sterven.
- Na differentiatie zonder DNA-reparatie ontstaan afwijkende (rijpe) bloedcellen.
- Bloedstamcellen met het FANCA-gendefect kunnen niet meer delen.

een juiste beschrijving van het gevolg:

- Het gevolg is (bloedarmoede door) een gebrek aan (goed functionerende) rode bloedcellen.

- een juiste oorzaak 1
- een juist gevolg 1

2 F

Opmerking: Voor een goede bloedstolling zijn bloedplaatjes en stollingsfactoren nodig. Stollingsfactoren worden gemaakt door de lever. Bloedstamcellen maken geen stollingfactoren, maar zijn wel belangrijk voor de productie van bloedplaatjes.

3 maximumscore 2

voorbeelden van een juist antwoord:

- Bottleneck effect: In de overgebleven kleine populatie kwam het Fanconi allel toevallig in een relatief hoog percentage voor. Door seksuele isolatie bleef de frequentie hiervan onder de Ashkenazi hoog.
- Founder effect: In de kleine afgescheiden populatie is het mutante FANCA-gen ontstaan. Doordat de Ashkenazi steeds onderling trouwden en kinderen kregen is de frequentie ervan groter dan bij andere volkeren.

- een kleine bevolkingsgroep waarin het mutantgen ontstond/voorkwam 1
- (seksuele) isolatie waardoor de frequentie hoog geworden/gebleven is 1

4 C

5 A

MHC (geadapteerd van vwo 2002-I)

6 C

7 Maximumscore 3

Een voorbeeld van een juiste uitleg is:

Bij het voorkomen van een groot aantal verschillende allelen is de kans groot dat er individuen zijn die bij een bepaalde infectie een functioneel MHC hebben dat leidt tot een passende afweerreactie. Daardoor zijn er bij elke epidemie overlevenden (en blijft de soort in stand).

- voor het noemen van de kans op een allelencombinatie (die leidt tot een functioneel MHC) 1
- leidend tot een passende afweerreactie 1
- waardoor er meer overlevenden zijn bij infectie/epidemie 1

8 E

5. Reflectie

5.1 Socrative kennisquiz

Het doel van deze reflectieopdracht is om de leerlingen te testen op opgedane kennis. De kennisquiz is een Socrative quiz. Er is gekozen voor een Socrative quiz omdat deze de mogelijkheid biedt om feedback te geven, naast meerkeuzevragen ook essayvragen aanbiedt en zowel individueel als in groepsverband gemaakt kan worden. De quiz bestaat uit 10 vragen en is opgebouwd uit 4 meerkeuze vragen, 3 waar/niet waar stellingen en 3 korte openvragen. Bij elke vraag hoort een uitleg. De vragen gaan over de verschillende onderwerpen die aanbod zijn gekomen in het informatiedeel van het lesaanbod. De onderwerpen waar in de quiz vragen bij gesteld worden zijn:

1. Stamceltransplantatie in het algemeen.
 - a. Wat is stamceltransplantatie?
 - b. Patiënten met welke ziekten kunnen baat hebben bij een allogene stamceltransplantatie?
2. Verschil stamceldonatie van stamceldonatie met orgaandonatie en bloeddonatie
3. HLA-moleculen
 - a. Functie van HLA-moleculen
 - b. Variatie aan HLA-moleculen in de populatie
4. Het matchingsproces en afweerreacties
5. Stamceltransplantatie vanuit de patiënt
6. Stamceldonatie vanuit de donor

Doelen

Doelen van de Socrative kennisquiz:

- Leerlingen testen op de tijdens de les opgedane kennis.

Na het maken van de opdrachten van het lesaanbod kunnen leerlingen:

- in eigen woorden uitleggen wat stamceltransplantatie en -donatie inhouden.
- beredeneren welke patiënten baat kunnen hebben bij een stamceltransplantatie.
- enkele punten noemen waarop stamceldonatie verschilt van orgaandonatie en bloeddonatie.
- de functie van HLA-moleculen zo beschrijven dat iemand zonder (bio)medische kennis het begrijpt .
- aangeven waarom HLA-matching van belang is bij stamceldonatie, het belang van variatie aan HLA-moleculen in de populatie uitleggen aan medeleerlingen en beredeneren wat deze variatie betekent voor het vinden van een HLA-match.
- noemen welke factoren naast HLA-matching een rol spelen bij het selecteren van een donor.
- Voors- en tegens voor henzelf en anderen betrekking tot stamceldonatie formuleren en een gemotiveerde afweging maken.

Aan elke vraag is een uitleg gekoppeld. Bespreek eventueel de antwoorden van de vragen na met de leerlingen.

Socrative kennisquiz

Ga naar <https://b.socrative.com/login/teacher/> en log in met de volgende gegevens:

E-mailadres: u-talent@uu.nl

Wachtwoord: SCT@U-Talent&Matchis

Voor het starten van de toets ga naar *Toets* en selecteer de toets *Stamceldonatie vwo* of *Stamceldonatie havo*. Selecteer de gewenste instellingen en start de toets. Om de toets te kunnen maken moet studenten zich via de studenten login

<https://b.socrative.com/login/student/> aanmelden bij het juiste lokaal. Het lokaal voor de leerlingen is: *Stamceldonatie*. De toets kan ook gemaakt worden in teams. Selecteer hiervoor niet de optie *Toets*, maar kies voor de optie *Ruimtewedloop*. Selecteer de gewenste instellingen en start de toets. Ook hiervoor moeten leerlingen zich aanmelden bij het lokaal *Stamceldonatie*. Als docent kan je live meekijken naar de antwoorden die leerlingen geven. Log uit door te klikken op *Log uit* rechtsboven en kies voor *afmelden*.