

# Snoep verstandig, eet een worm

## Stofjes uit wormen maken muizen minder kwetsbaar voor suikerziekte

Wormen waar je normaal gesproken ziek van wordt, kunnen misschien helpen bij het bestrijden van obesitas, of de gevolgen ervan. Leidse onderzoekers maken met worm-moleculen dikke muizen gezonder.

**DOOR BART BRAUN** Straks komt er een verhaal waardoor u nieuwsgierig wordt of u misschien baat zou hebben bij een infectie met ziekmakende wormen. Maar eerst even iets over vetkwabben.

Je bent al snel geneigd om over vetweefsel te denken als benzine in een tank. Je eet meer dan je lichaam verstoekt. De rest bewaar je voor later, in de vorm van witte cellen in je buik, borsten, of billen. De misvatting is dat het daar niets doet. In werkelijkheid scheidt vetweefsel allerlei hormonen af; als ware het benzine die zich op allerlei manieren met je auto bemoeit.

Soms, vooral bij mensen die teveel vet hebben, doet het weefsel nog iets anders: het gaat zich gedragen alsof het ontstoken is. De immuunstoffen die het dan uitscheidt, lijken een grote rol te spelen bij het ontstaan van suikerziekte, of hart- en vaatproblemen.

Vet beïnvloedt dus het immuunsysteem. Het omgekeerde gebeurt ook: de cellen van het immuunsysteem bepalen mede hoe het vetweefsel zich gedraagt. 'Amerikaanse onderzoekers lieten dat in 2011 zien', vertelt onderzoeker Bruno Guigas van het Leids Universitair Medisch Centrum. 'In het vetweefsel zitten bepaalde immuuncellen, de macrofagen. Als die cellen weinig actief zijn, scheiden ze ontstekingsremmende stofjes uit, en blijft het weefsel waar ze tussen zitten gevoelig voor het hormoon insuline, dat een rol speelt in de suikerhuishouding.' Diabetesonderzoekers zien ongevoeligheid voor insuline vaak als voorloper van suikerziekte.

'Toen de Amerikanen de muizen vetmestten, verdwenen de cellen, de zogeheten eosinofiele granulocyten, die de macrofagen in hun ontstekingsremmende toestand hielden. Daardoor werden de macrofagen actiever, en vervolgens raakten de muizen ongevoelig voor insuline.'

Vervolgens wilden de onderzoekers laten zien dat het proces ook omkeerbaar was: als je nu zorgt dat er veel van die eosinofiele granulocyten komen, verdwijnt dan ook de insulineresistentie? Guigas: 'De best bekende aanstuurder van eosinofiele granulocyten is een infectie met wormen.' De Amerikaanse groep besmette haar muizen met een worm die in knaagdieren voorkomt, en inderdaad: hun insulinegevoeligheid nam weer toe.

Dus: vet en het immuunsysteem beïnvloeden elkaar, wormen en het immuunsysteem beïnvloeden elkaar, waardoor - bij muizen althans - wormen ook het gedrag van vet beïnvloeden. Wormen kunnen dikke muizen gezonder maken. Guigas was in die tijd net begon-



nen bij de afdeling parasitologie van het LUMC, en al bezig aan zijn eigen onderzoek naar wormen en stofwisseling. Werkte die truc ook met *Schistosoma*, een wormenfamilie die wereldwijd honderden miljoenen mensen besmet?

Het LUMC werkt al decennialang aan schistosoma-wormen. Niet alleen omdat je er ziek van kunt worden, maar ook omdat je er misschien wel beter van wordt. De diertjes zijn meesters in het manipuleren en onderdrukken van het immuunsysteem, waardoor de parasieten niet meteen het menselijk lichaam uitgeknikkerd worden. Dat is niet per se slecht voor hun gastheer: overal waar de

LUMC'ers kijken, vinden ze een omgekeerd verband tussen de aanwezigheid van wormen en gevoeligheid voor het ontwikkelen van astma en allergie, ziektes waarbij het immuunsysteem te hard van stapel loopt. Een behandeling met wormen lijkt tegen zulke ziektes te helpen.

Helpt het ook tegen overgewicht, of de nadelige gevolgen ervan? Guigas en zijn collega's deden een proef met vetgemeste muizen. Een muis dik maken is moeilijker dan je denkt: als je ze muizenvoer geeft, eten ze genoeg om hun gewicht constant te houden.

Als je een muis dik wil maken, moet je hem eten geven dat lijkt op

westers mensovoer: met te veel vet erin. 'Een McDonald's-dieet', noemt Guigas het. Daarvan kwamen ze gemiddeld 12 gram aan; een derde van hun lichaamsgewicht. Vervolgens infecteerden ze een gedeelte van die muizen met schistosoma's.

Guigas: 'We volgden de muizen twaalf weken. De geïnfecteerde muizen verloren gewicht, maar alleen vetweefsel. Ze bleven evenveel eten, maar hun insulineresistentie nam af. Een prachtig resultaat.' Met de niet-vetgemeste muizen uit de controlegroep gebeurde niet zoveel na een wormenbehandeling.

Leuk voor dikke muizen, dat ze zoveel baat hebben bij zo'n worminfectie. Toch moet *Mare* u met klem ontraden om zelf een schistosoma-besmetting op te lopen.

De meeste geïnfecteerde mensen krijgen niks van hun schistosoma's. Een gedeelte ontwikkelt echter uitslag, diarree, koorts en in extreme gevallen darmbloedingen en onherstelbare orgaanschade. Een beetje een domper, als bijwerking van een behandeling.

'De volgende stap was dus om stofjes uit de wormen te nemen, in plaats van een levende worm', vervolgt Guigas. Hij herhaalde de proef nog eens, maar nu met een extract van gepureerde wormeneitjes, in plaats van met levende wormen.

'Dan blijven de muizen dik, maar de insulineresistentie daalt. Net als bij de Amerikaanse muizen zie je meer eosinofiele granulocyten, minder actieve macrofagen, en gezonder vetweefsel. Ik zal niet zeggen dat het prima is om obese te zijn, maar als je de gezondheidsrisico's van extreem overgewicht kan verkleinen, is dat een goede zaak.'

Als je als wetenschapper mooie resultaten hebt, lacht het leven je toe. In januari kreeg Guigas samen met zijn begeleiders Ron Hokke en Maria Yazdanbakhsh een grote beurs van subsidieverstrekker ZonMW, om verder op te bouwen op deze bevindingen.

In een binnenkort verschijnend overzichtsartikel in *Trends in Parasitology* legt hij uit wat de vervolgvragen zijn. De interessantste vraag - voor niet-parasitologen - is: werkt het ook bij mensen?

'Onze uiteindelijke ambitie is de patiënt', verzekert Guigas.

'Maar daar zijn we nog ver vandaan. We verwachten niet binnen nu en vier jaar al een kandidaat-geneesmiddel te hebben, we willen vooral meer inzicht in het werkingsmechanisme van de wormenstofjes krijgen, en losse moleculen testen in plaats van een eitjesextract. Die stoffen maken we samen met collega's in Wageningen, in transgene planten. Er is nu niet één medicijn op de markt dat probeert om stofwisselingsproblemen aan te pakken via het immuunsysteem. We willen toe naar patiënten, maar dan moet er eerst beter bewijs komen dat onze aanpak voor hen werkt en veilig is.'

## Biogloei

De deels Leidse fysicus Maarten de Jong werkt mee aan een reuzenproject om neutrino's uit de ruimte mee op te sporen. Die zijn berucht lastig te vinden; dus bouwen De Jong en zijn collega's mee aan een netwerk van onderzeese bollen met meetapparatuur erin: KM3Net. De aarde wordt dagelijks bekogeld met miljarden neutrino's per vierkante centimeter, maar die krenge zijn zo klein dat ze vrijwel overal doorheen vliegen. Maar soms, heel soms, botsen ze met een atoomkern, en dan komt er een klein lichtflitsje vrij. De bollen van KM3Net moeten die flitsjes meten.

Sinds 2009 hangen er al wat testbollen in de Middellandse Zee, ten oosten van het Italiaanse Capo Passero, en ten westen van het Griekse stadje Pylos. Ze hangen op zo'n drie kilometer diepte.

Het zou daar pikdonker moeten zijn, maar dat is het niet: die detectoren vangen licht op. Blijkbaar zendt het onderwaterleven op die diepte licht uit, net zoals de zeevonk die je op zomerdagen in Nederlands zeewater kan zien vanaf het strand. Hinderlijk voor astrofysici, maar biologen vinden dat juist leuk. Nioz-bioloog Hans van Haren publiceert binnenkort samen met De Jong in *Astroparticle Physics*, over de bioluminescentie die de bollen hebben gemeten. Die blijkt vooral bij Pylos af te hangen van stromingen en het getij.

## Misbruik

Seksueel misbruikte kinderen zijn vaker depressief, ongezonder en hebben een lagere dunk van zichzelf. In een overzichtsartikel in *Aggression and Violent Behavior* bespreekt pedagoge prof.dr. Lenneke Alink samen met een aantal collega's van de Vrije Universiteit de gevolgen van seksueel kindermisbruik op de overgang naar volwassenheid bij de slachtoffers.

'Volwassenheid' laat zich natuurlijk moeilijk definiëren. De onderzoekers keken daarom naar een aantal graadmeters: opleiding, werk, relaties, dat soort zaken. Misbruikslachtoffers hebben ietsje minder vaak een baan, en ze verdienen gemiddeld wat minder dan leeftijd- en geslachtsgenoten die niet misbruikt waren. Ze hebben minder vaak een hogere opleiding, en misbruikte meisjes worden vaker al als tiener zwanger. Als kind misbruikte vrouwen krijgen vaker relaties waarin geweld wordt gebruikt. Of dat voor misbruikte mannen ook geldt, is onduidelijk - dat wordt veel minder vaak onderzocht.

De auteurs geven verschillende verklaringen voor de gevolgen van misbruik: misschien verstoort het misbruik de schoolprestaties, misschien vluchten de slachtoffers te vroeg de volwassenheid in, misschien worden kinderen uit kansarmere omgevingen vaker misbruikt.

Opvallend is dat maar weinig onderzoeken onderscheid maken tussen chronisch of eenmalig misbruik, stellen Alink en co.

## Glutenverteerder

Als je coeliakie hebt, moet je eten met gluten - een eiwit uit tarwe, rogge en gerst - vermijden als de pest. Da's best lastig, want de rest van de mensheid gooit het overal in.

In het vakblad *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* beschrijven Nederlandse wetenschappers, waaronder LUMC'ers Veronica Monserrat en Frits Koning, een test met een schimmel-eiwit dat gluten kan verteren. Je eet het samen met de gluten op, en dan breekt het in de maag al gluten af, zodat het niet meer aankomt in de dunne darm, waar het bij coeliakie-patiënten zoveel kwaad kan.

Voordat je zo iets aan mensen met glutenvergevoeligheid geeft, wil je eerst weten of het wel echt werkt. Dus gaven de onderzoekers hun eiwit aan mensen zonder coeliakie. Met buisjes die via de neus naar de maag en dikke darm van de proefpersonen gingen, namen de onderzoekers monsterjes.

Goed nieuws: het eiwit werkt zoals gepland - bij deze kleine groep van twaalf mensen zonder coeliakie, tenminste. Het vervolgonderzoek, met echte patiënten, komt eraan.