

Stille wateren, geniepige

De worm *Schistosoma mansoni* veroorzaakt de gevreesde ziekte schistosomiasis, ook wel bilharzia genoemd. Wereldwijd zijn ruim 200 miljoen mensen met schistosomen geïnfecteerd. Een internationaal consortium bracht het erfelijk materiaal van deze parasiet in kaart en publiceert hierover in *Nature*. Andere LUMC'ers ontraadselden hoe een langdurige infectie met deze worm klachten veroorzaakt. Mogelijk leiden deze onderzoeken tot nieuwe medicijnen tegen de onwelkome gast.

door **Raymon Heemskerk** foto **Arno Masee**

Wie last heeft van koorts, hoesten en spierpijn denkt niet als eerste aan een worminfectie. Toch kan dat wel de oorzaak zijn wanneer je in (sub)tropische gebieden bent geweest waar de parasitaire worm *Schistosoma mansoni* leeft. In grote delen van Afrika, Zuid-Amerika en het Midden-Oosten is zwemmen of pootjebaden in langzaam stromend of stilstaand, ondiep water om die reden niet aan te raden (zie kader).

Economische verliezen

De ziekte die de worm veroorzaakt wordt schistosomiasis genoemd. Schistosomiasis prijkt bovenaan de WHO-lijst met *neglected tropical diseases*, omdat het met ruim 200 miljoen geïnfecteerde mensen (3 procent van de wereldbevolking) de meest voorkomende tropische wormziekte is. Er zijn vijf soorten *Schistosoma* bekend die mensen infecteren; *S. mansoni* is een van de meest voorkomende. "Mensen raken door de worm verzwakt en kunnen daardoor niet goed functioneren in hun werk of op school", vertelt dr. Mohammed Sajid (Parasitologie). "Besmettingen zorgen op die manier voor grote economische verliezen in de vaak toch al arme landen waar deze worm voorkomt."

Sajid werkte mee aan het ontrafelen en interpreteren van al het erfelijke materiaal (het genoom) van de worm, dat uit meer dan 11.800 genen blijkt te bestaan. Het is de eerste platworm waarvan het DNA nu bekend is, samen met een in Azië voorkomend familielid, *Schistosoma japonicum*, waarvan het genoom is gepubliceerd in hetzelfde nummer van *Nature* (16 juli). "Het is een prestatie van een groot aantal onderzoeksgroepen", aldus de onderzoeker. "Iedereen werkte binnen zijn eigen expertise." Zelf doorzocht hij met twee Amerikaanse collega's het wormen-DNA op proteases, enzymen die eiwitten kunnen afbreken. Die gebruikt de parasiet om zich door het weefsel van zijn gastheer heen te manoeuvreren. Ook keken ze naar rem-

mers van proteases, die eiwitafbraak juist tegengaan. Andere onderzoekers van het consortium bekeken bijvoorbeeld eiwitten die betrokken zijn bij het vetmetabolisme of het zenuwstelsel.

Nieuwe medicijnen

Vroeger werd naar anti-wormmedicijnen gezocht door stoffen rechtstreeks met de parasiet in contact te brengen en te kijken of die het loodje legde. Het genoomproject maakt het mogelijk op een rationele manier medicijnen te ontwerpen.

Sajid: "Het streven is om eiwitten te vin-



Besmettingen zorgen voor grote economische verliezen in de vaak toch al arme landen

wormen

den die wel bij de worm voorkomen, maar niet bij de mens. Je kunt dan medicijnen ontwikkelen die daarop aangrijpen en wel schade toebrengen aan de worm, maar niet aan de patiënt.” Nu is er slechts één medicijn dat wereldwijd veel gebruikt wordt, het middel praziquantel. “Dat is natuurlijk heel gevaarlijk omdat de parasiet daar ongevoelig voor kan worden. In sommige gebieden komt dat al voor. Daarom is het zo belangrijk om aangrijpingspunten voor nieuwe medicijnen te vinden.” Sajid en collega’s identificeerden meer dan driehonderd proteases en ruim dertig pro-

teaseremmers bij de worm. “Een van de proteases bleek uniek voor *S. mansoni*. Die kan dus mogelijk als doelwit gebruikt worden om een nieuw medicijn mee te ontwerpen”, aldus Sajid.

Ernstige complicaties

Een tweede publicatie over *Schistosoma mansoni* komt van de groep van prof. dr. Maria Yazdanbakhsh (*The Journal of Experimental Medicine*, augustusnummer). Samen met Duitse en Amerikaanse onderzoekers werd gekeken naar de reactie die de worm opwekt. “Kenmerkend voor

Bij allergieën zie je hetzelfde soort afweerreactie als bij worminfecties

worminfecties is dat ze chronisch zijn”, vertelt promovendus Bart Everts (Parasitologie). “Het lichaam reageert wel met een afweerreactie, maar het lukt daarmee niet om de worminfectie op te ruimen.” Dat komt doordat de worm het immuunsysteem manipuleert, vult dr. Hermelijn Smits (Parasitologie) aan. “Er ontstaat daardoor een afweerreactie die niet erg schadelijk is voor de worm. De parasiet kan op die manier jarenlang in je lichaam overleven. Het lichaam kapselt de eitjes in, maar dat zorgt juist voor schade die op den duur kan leiden tot ernstige complicaties, zoals leverfibrose.”

Bekend was al dat het niet de worm zelf is die voor schade zorgt, maar de reactie van het lichaam op de eitjes van de worm. Het lichaam reageert met een sterke, zogenoemde type 2-afweerreactie tegen de eitjes. De onderzoekers ontdekten dat één enkel stofje dat door de eitjes wordt uitgescheiden, omega-1, een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van deze reactie. In experimenten met muizen en met menselijke cellen stelden ze vast dat omega-1 alleen al voldoende is om de afweerreactie op te wekken die normaal optreedt bij een infectie met *Schistosoma mansoni*. “We hebben ook andere stoffen afkomstig van de wormeneitjes getest, maar alleen omega-1 was in staat om dendritische cellen (de ‘regelneven’ van het immuunsysteem, red.) te

activeren en zo een type 2 afweerreactie in gang te zetten”, aldus Everts. “Het bestaan van omega-1 was bekend, maar niet dat het zo belangrijk was bij het opstarten van een afweerreactie tegen de eitjes van de worm.”

Allergieën

Deze ontdekking kan helpen om beter te begrijpen hoe de ernstige levercomplicaties kunnen ontstaan. Mogelijk leidt dit onderzoek zo ook tot nieuwe behandelingen tegen de worminfectie. Maar de afdeling Parasitologie van het LUMC is daarnaast geïnteresseerd in overeenkomsten tussen worminfecties en allergische aandoeningen als astma en hooikoorts. “Bij allergieën zie je hetzelfde soort type 2 afweerreactie als bij worminfecties”, zegt Smits. “Met behulp van omega-1 kunnen we nu de mechanismen bestuderen die aan het ontstaan van type 2-afweerreacties ten grondslag liggen. Die kennis kan dan gebruikt worden in de strijd tegen allergieën.” ■

Naar aanleiding van dit nieuws heeft dr. Ron Hokke (Parasitologie) interviews gegeven in het NOS-Radio 1 programma ‘Met het Oog op Morgen’ (16 juli 2009) en het populair-wetenschappelijke Radio 5 programma ‘Hoe?Zo!’ van Teleac (17 juli 2009). Deze zijn op internet te vinden via www.lumc.nl, zoek op ‘schistosoma’.

Larven doorboren je huid

Wateren in de tropen kunnen geïnfecteerd zijn met *S. mansoni* dankzij slakken. Deze andere slachtoffers van de worm scheiden larven van de parasiet uit in het water. Als mensen in dit besmette water baden kan de parasiet in onvolwassen vorm ongemerkt door de huid het lichaam binnendringen. Eenmaal in de bloedbaan reist de piepkleine larve af naar de lever en groeit uit tot een worm van ongeveer een centimeter. Mannetjes en vrouwtjes gaan vervolgens als stelletjes naar de bloedvaten rond de darmen om eitjes te leggen. Ongeveer twee maanden na een besmetting zijn de microscopisch kleine eitjes aantoonbaar in de ontlasting.

De griepachtige klachten waarmee de besmetting gepaard kan gaan, treden lang niet altijd op. Vaak merk je in eerste instantie niets. Maar zonder behandeling kan de worm jarenlang in het lichaam blijven leven en schade toebrengen aan organen als lever, milt, darmen, en – heel soms – de hersenen. Kinderen met schistosomiasis kampen vaak met groei- en leerproblemen. De ziekte staat ook bekend onder de naam bilharzia(sis), naar de Duitse wormontdekker Theodor Bilharz. ■

