

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20942> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wammes, Linda Judith

Title: Immune regulation during parasitic infections : from bench to field

Issue Date: 2013-06-11



ADDENDUM

Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijden

List of publications

Curriculum vitae

Acknowledgments / Dankwoord

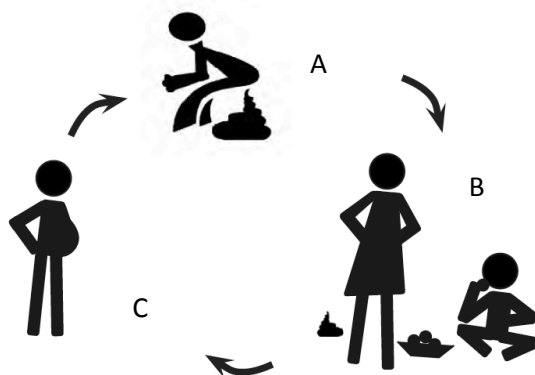
Parasitaire worminfecties

In lage-inkomenslanden komen veel infecties met parasieten voor, bijvoorbeeld worminfecties. Meer dan een miljard mensen zijn besmet met wormen in het maag-darmkanaal, vooral in delen van Afrika, Azië en de Amerika's. Deze wormen kunnen soms tot tien jaar in de darmen aanwezig blijven, waar ze voedingsstoffen en soms bloed en weefsels van hun gastheer consumeren. Behalve tot klachten van het maag-darmkanaal, kan dit – met name bij kinderen – tot een groei- en/of ontwikkelingsachterstand leiden. Infectie met wormen komt het meest voor in gebieden met slechte hygiënische omstandigheden. Wormeieren van de *Ascaris* (spooelworm) en *Trichuris* (zweepworm) kunnen via ontlasting van een geïnfecteerd persoon in de

omgeving komen. Door afwezigheid van sanitaire voorzieningen of matige hand-hygiëne kunnen deze eieren in het voedsel van andere personen geraken. Sommige wormlarven, zoals die van mijnworm, kunnen de intacte huid binnendringen. Als kinderen – of volwassenen – geen schoenen dragen, kunnen zij op deze wijze geïnfecteerd raken (zie figuur 1).

Andere veelvoorkomende wormen zijn van de soort filaria, waarvan de larven (microfilariae) door muggen worden overgebracht. Hieronder vallen de *Loa loa* worm die in bindweefsel achterblijft en de verschillende soorten die in de lymfvaten leven en elefantiasis (olifantsbenen) veroorzaken. Er zijn

aanwijzingen gevonden dat mensen al in het prehistorische tijdperk leden aan worminfecties. We leven dus al heel lang 'samen' met wormen. Hoewel worminfecties in de Westerse wereld vrijwel uitgeroeid zijn, is in landen zoals Indonesië in sommige gebieden bijna 100% van de schoolkinderen geïnfecteerd met wormen in de darmen. Omdat infecties vaak zonder klachten verlopen, wordt niet veel aandacht besteed aan de bestrijding van worminfecties. Ze worden in de medische wereld dan ook aangeduid als één van de 'neglected' ofwel verwaarloosde ziekten.



Figuur 1: Cyclus van spooel-, zweep- en mijnwormen

A. Geïnfecteerd persoon contamineert de bodem met wormeieren. B. Andere personen krijgen wormeieren binnen door besmet voedsel, vieze handen of binnendringen van larven door de huid. C. In de darmen van een geïnfecteerd persoon ontwikkelen eieren en larven zich in volwassen wormen, die eieren produceren.

Bron: www.who.int/intestinal_worms/epidemiology/en/

Infectie met wormen beïnvloedt het afweersysteem

Normaliter zal het afweersysteem infecties proberen tegen te gaan. Op de plaats waar bijvoorbeeld een worm zit worden bepaalde afweercellen aangetrokken en geïnstrueerd om eiwitten en moleculen uit te scheiden, die wormen kunnen doden of helpen verwijderen. Omdat dit soort afweerreacties ontsteking bevorderen en ook schade aan omliggende weefsels kunnen aanrichten, is er een bepaalde mate van regulatie nodig. Dit is beter voor de gastheer, omdat schade wordt voorkomen, maar helaas ook beter voor de worm, omdat deze niet wordt aangevallen door een sterke afweerreactie. De regulatie van het afweersysteem – ook wel *immuunregulatie* genoemd – wordt aangestuurd door verschillende cellen en moleculen, waarvan wij één bepaald type nader hebben onderzocht in dit project: de regulatoire T cel. Deze regulatoire T cellen (of ‘Treg’ cellen) zijn rond het jaar 2000 voor het eerst duidelijk beschreven in onderzoek naar auto-immuunziekten, ofwel ziekten waarbij het afweersysteem onnodig reageert op lichaamseigen stoffen. De Treg cellen in muizen en mensen met deze auto-immuunziekten bleken niet goed te functioneren. Daaruit blijkt dat je Treg cellen nodig hebt voor een goede regulatie van afweerreacties. Immuunregulatie bleek verder belangrijk te zijn voor onnodige reacties tegen stoffen uit de omgeving, zoals bij allergie en astma.

Onderzoek van Treg cellen in patiënten met parasitaire infecties

In dit proefschrift is een aantal experimenten gedaan om Treg cellen aan te tonen bij mensen met diverse parasitaire infecties. In Gabon zijn jong-volwassenen met *Loa loa* infectie bekeken en in Indonesië zijn kinderen met een milde vorm van malaria onderzocht. Personen met *Loa loa* infectie bleken inderdaad meer Treg cellen te hebben in het bloed dan mensen zonder infectie, wat mogelijk leidt tot andere afweerreacties bij deze mensen (**hoofdstuk 2**). Ook kinderen met malaria infectie lieten meer Treg cellen zien en vooral van een bepaald type, met TNFR11 (tumor necrosis factor receptor 2) op het celoppervlak (**hoofdstuk 3**). TNFR11 kan ontstekingsbevorderende eiwitten zoals TNF verminderen en dit speelt een belangrijke rol bij malaria. Na het onderzoeken van het *aantal* Treg cellen, zijn wij verder gaan kijken naar de *functie* van Treg cellen. Bij volwassenen met filaria infectie in Indonesië werd gezien dat bepaalde afweercellen minder celdeling ondergingen en minder signaalstoffen maakten dan de afweercellen bij mensen zonder infectie (**hoofdstuk 4**). Wanneer wij in dit experiment in het lab de Treg cellen weghaalden, werden de afweerreacties weer vergelijkbaar met die van mensen zonder infectie. Dit betekent dat Treg cellen actief betrokken zijn bij de onderdrukking van afweer tegen filaria infectie.

Omdat bekend is dat worminfecties ook de afweerreactie kunnen onderdrukken tegen andere infecties of andere stoffen (zoals vaccinaties of stoffen die allergie veroorzaken), hebben wij in **hoofdstuk 5** de afweerreacties tegen malaria en tegen tuberculose-vaccinatie (BCG) onderzocht bij Indonesische schoolkinderen. Het bleek dat kinderen met darmwormen inderdaad een verminderde afweerreactie hadden tegen malaria en het BCG vaccin, maar dat deze reactie verbeterd was nadat Treg cellen in het lab weggehaald waren. Het lijkt er dus op dat Treg cellen een belangrijke rol spelen bij de verminderde afweerreacties tijdens worminfecties.

Het effect van ontwormen op afweerreacties, malaria en allergie

De beste manier om het pure effect van worminfecties wetenschappelijk te bekijken, is door de ene helft van een onderzoeksgroep te behandelen tegen worminfecties en de andere helft met een placebo. Dit hebben wij gedaan in het 'ImmunoSPIN' project op Flores, in Indonesië. De mensen die behandeld werden tegen wormen hadden sterk verbeterde afweerreacties tegen wormen zelf, maar ook tegen malaria (**hoofdstuk 6**). Dit wijst erop dat wormen de afweer inderdaad onderdrukken. Aan de ene kant zou dit negatief kunnen uitpakken voor patiënten met worminfecties; door verminderde afweer kunnen andere infecties makkelijker binnendringen. Echter, het heeft ook een positieve kant, want onnodige reacties tegen lichaamseigen of normale stoffen, zoals bij auto-immuunziekten en astma of allergie, kunnen ook geremd worden door de aanwezigheid van wormen. Inderdaad, in **hoofdstuk 7** hebben wij laten zien dat behandeling van wormen de kans vergrootte op het krijgen van allergische reacties bij schoolkinderen op Flores, maar dit was niet significant. Dit moet misschien nog langer onderzocht worden. Ook kwam er juist iets vaker malaria voor bij bewoners van Flores, hoewel dit maar een tijdelijk effect was. Dit was tegen onze verwachtingen in en moet nader onderzocht worden.

Behandelen *tegen* of *mèt* wormen?

Gezien het effect dat wormen hebben op het afweersysteem, zijn artsen gaan onderzoeken of deze effecten misschien als behandeling gebruikt kunnen worden bij ziekten waarbij het afweersysteem ontregeld is, zoals auto-immuunziekten, astma en allergieën (figuur 3). In **hoofdstuk 8** staat samengevat waar deze studies toe geleid hebben; bij patiënten met chronische darmontsteking lijkt een infectie met een *Trichuris* worm redelijk goed te werken tegen de symptomen. Hoewel sommige studies veelbelovend zijn, is het nog niet duidelijk of dit in de toekomst een behandeling kan zijn tegen dit soort ziekten. Bovendien brengt dit een dilemma naar voren: moeten we mensen in de tropen wel behandelen tegen worminfecties? Natuurlijk, want alle mensen hebben recht op medische behandeling. Raakt hun afweersysteem dan niet over-geactiveerd, wat weer kans geeft op andere ziekten? Onderzoeken in de komende jaren naar therapie *mèt* wormen in de Westerse wereld en therapie *tégen* wormen in lage inkomenslanden zullen daar meer duidelijkheid over brengen.



Figuur 3 © Marvin Double www.monkeezemarketing.blogspot.com

