

## Strijdende cellen

### Over teringzooi en ander dreigend ongemak

*De Academische Boekengids* 50, mei 2005, pp. 18-19.

**Hoewel de medische wetenschap grote vooruitgang heeft geboekt, wordt de mensheid nog steeds bedreigd door dodelijke infectieziekten. Het goede nieuws is dat door de vorderingen in de moleculaire biologie een nieuwe generatie medicijnen ontwikkeld kan worden. Het slechte nieuws is dat het geld daarvoor ontbreekt.**

Het afgelopen halfjaar was in het Museum Boerhaave te Leiden een fraaie tentoonstelling te zien over infectieziekten, onder de op het eerste gezicht tamelijk banale titel *Teringzooi*. De keuze voor dat woord is ingegeven door de grote maatschappelijke gevolgen van de infectieziekten: ze hebben zelfs hun sporen nagelaten in het volkse taalgebruik. Termen als 'teringlijer' en 'teringzooi' verwijzen naar de beleving van de gevreesde tuberculose; door het volk eertijds de tering genoemd. 'Pokkenlijer' en 'pokkenwerk' verwijzen natuurlijk naar de, inmiddels bedwongen, pokken. 'Klerelijer' en 'klerewerk' komen van de gevreesde cholera. Aan de pest zijn eveneens talrijke uitdrukkingen ontleend en als synoniem voor treiteren kennen we 'griepen': een duidelijke verwijzing naar een andere ziekte die geduchte schade kan aanrichten.

In Amsterdam had men vroeger een originele manier om iemand grondig te verwensen. Men voegde zijn vijand toe: 'krijg de Cetem'. Cetem is geen verschrikkelijke infectieziekte, maar staat voor Centraal Telefonisch Mededelingenbureau. In de jaren twintig gaf dat bureau in Amsterdam een zondagskrant uit met daarin de sportuitslagen van dat weekend. De krant werd luidkeels uitgevent onder de aanprijzing 'De Cetem, alle uitslagen'. Met de verwensing 'krijg de Cetem' wenste men iemand alle infectieziekten met huiduitslagen toe - en dat zijn er nogal wat.

'MET DE VERWENSING "KRIJG DE CETEM" WENSTE MEN IEMAND ALLE  
INFECTIEZIEKTEN MET HUIDUITSLAGEN TOE - EN DAT ZIJN ER NOGAL WAT.'

De tentoonstelling, die vergezeld ging van een mooi verzorgde publicatie getiteld *Teringzooi*, gaf fraaie impressies van de geschiedenis van de infectieziekten. Bijzonder kunstige wasmodellen confronteerden de bezoeker met geteisterde lichaamsdelen. Deze zogeheten moulages waren in de beginjaren van de vorige eeuw belangrijke hulpmiddelen in het medisch onderwijs.

In het Boerhaave hing ook een portretgalerij van beroemde onderzoekers op het gebied van de infectieziekten. Terecht, want deze succesvolle 'Microbe Hunters' - zoals Paul de Kruif ze in zijn boek uit 1926 noemde - hebben niet alleen veel betekend in hun eigen tijd, ze vormden ook een bron van inspiratie voor latere generaties. Het zal niemand verbaasd hebben in die galerij onderzoekers tegen te komen als Jenner, Semmelweis, Pasteur, Koch, Hansen (de ontdekker van de lepraverwekker), Beijerinck en Fleming. Bovendien getuigde de collectie van een goed besef van de hedendaagse realiteit, waarin immers nog steeds infectieziekten opduiken met enorme consequenties voor de mensheid. Daarom hing er ook het portret van de befaamde Nederlandse aids-onderzoeker Roel Coutinho. Ik had het wel aardig gevonden als ook de Nederlandse viroloog Ab Osterhaus een plaatsje had gekregen. Dat had de tentoonstelling tevens het karakter van een vooruitblik gegeven. Osterhaus is niet enkel een onheilsprofeet die voortdurend roept dat we infectieziekten met een wereldomvattend effect - pandemieën genaamd - moeten verwachten. Hij roept vooral op tot alertheid op ontwikkelingen die tot het uitbreken van rampzalige infectieziekten kunnen leiden, in het bijzonder virale aandoeningen. Tevens is Osterhaus pleitbezorger voor het krachtig inzetten van onze kennis om eventuele pandemieën te voorkomen.

Rond 1970 dacht men in de westerse wereld over infectieziekten net zoals onze staatsman Colijn aan het eind van de jaren dertig dacht over een oorlogsdreiging vanuit Hitler-Duitsland. De sussende boodschap van Colijn luidde destijds dat er geen reden tot zorg was. De uitspraak 'U kunt rustig slapen', is sindsdien onverbrekelijk met deze premier verbonden. Colijn kreeg ongelijk. Wetenschappers die dachten dat we in de twintigste eeuw met antibiotica en vaccins de infectieziekten afdoende zouden kunnen bedwingen, sloegen de plank eveneens volledig mis.

De immunoloog John Playfair beschrijft in zijn boek *Living with Germs. In Sickness and in Health* helder en voor een breed publiek de veelomvattende aspecten van infectieziekten. De auteur verbeeldt het karakter van onze interactie met ziekteverwekkende micro-organismen - bacteriën, virussen, schimmels, protozoën, wormen - herhaaldelijk in termen van oorlog en (wankele) vrede. Bioterrorisme als een natuurlijk verschijnsel vormt een voortdurende dreiging; het is een veel groter gevaar dan het bioterrorisme waarmee terroristen dreigen. In de wereld van de micro-organismen is het aantal soorten dat ons terroriseert slechts beperkt, maar de effecten daarvan zijn dat allerminst. Tuberculose, bijvoorbeeld, eist jaarlijks meer dan anderhalf miljoen slachtoffers. De beruchte Spaanse griep eiste in de

jaren 1918-1922 naar schatting minstens twintig miljoen slachtoffers. De Verenigde Naties gaan ervan uit dat in de komende twintig jaar 89 miljoen Afrikanen besmet zullen raken met HIV, de verwekker van aids.

'ALS ER BINNEN DE LEVENSWETENSCHAPPEN EEN TERREIN IS DAT ZICH, NET ALS DE MOLECULAIRE BIOLOGIE, IN DE AFGELOPEN JAREN STORMACHTIG HEEFT ONTWIKKELD, DAN IS DAT HET VAK DAT ZICH BEZIGHOUDT MET DE CELLULAIRE AFWEERSYSTEMEN.'

De veroorzakers van infectieziekten – voor het gemak rangschik ik de virussen ook maar onder deze noemer, hoewel dat strikt genomen discutabel is – zijn variabel, net als levende organismen. Steeds wanneer we denken over een afdoend bestrijdingsmiddel te beschikken, verschijnt vroeg of laat de vijand in een vorm die zich aan ons strijdmiddel onttrekt. Bijna klassiek is het voorbeeld van de antibioticumresistente varianten waarin ziekteverwekkende bacteriën zich momenteel aandienen. Ook goed bekend, en zeer gevreesd, is de variabiliteit van het influenzavirus. Telkens verschijnen er varianten van dit virus gestoken in een nieuw eiwitjasje. Doordat ons afweersysteem de 'verklede' variant niet herkent, slaat het influenzavirus steeds opnieuw toe. Van datzelfde virus is bekend dat het betrekkelijk gemakkelijk met soortgenoten kan recombineren, zodat de variatiemogelijkheden enorm toenemen. De vrees voor steeds nieuwe griepedemieën, ja zelfs voor een nieuwe pandemie, is dus alleszins gerechtvaardigd. Vroeg of laat kan door de ongebreidelde natuurlijke 'verkleedpartijen' en de 'een-tweetjes' van het influenzavirus een agressief virus opduiken waarvan het effect vergelijkbaar zou kunnen zijn met dat van de variant die destijds de Spaanse griep veroorzaakte. De grote vraag is: hebben we, als het zover komt, kansen om een wereldramp te voorkomen? Kunnen we de storm weerstaan met onze vaccinatietechnologie en onze kennis van geneesmiddelen en van ziektekiemverspreiding? Met andere woorden: zijn we voorbereid op nieuwe teringzooi en ander ongemak? Besteden we genoeg aandacht aan het opwerpen van afweerlinies?

Playfair legt de lezer helder en uitgebreid uit hoe ons ingewikkelde afweersysteem in elkaar steekt. De evolutie van dat systeem, waarover we nog betrekkelijk weinig weten, is een van de meest fascinerende biologische fenomenen. Bacteriën en andere micro-organismen waren er al lang voordat mensen en andere dieren op aarde verschenen. Het moet in de geschiedenis van de biologie een interessant moment zijn geweest toen de micro-organismen voor het eerst te maken kregen met macro-organismen. De co-evolutie sindsdien, van micro-organismen enerzijds en dieren en mensen anderzijds, heeft het karakter, ik zei het eerder, van oorlog en vrede. Playfair citeert in dit verband Flavius Vegetius: *Qui desiderat pacem, praeparet bellum* (Als je de vrede wilt, bereid je dan voor op de oorlog).

Niet elke besmetting voert tot een infectie, gelukkig maar. Een micro-organisme dat ons belaagt, ondervindt als eerste verdedigingslinie de wachters aan de poort, vooral de beschermende huid en de vangsystemen in mond, neus en keel. Wanneer het micro-organisme desondanks toch ons lichaam binnendringt, krijgt het te maken met ons cellulaire afweersysteem. Als er binnen de levenswetenschappen een terrein is dat zich, net als de moleculaire biologie, in de afgelopen jaren stormachtig heeft ontwikkeld, dan is dat het vak dat zich bezighoudt met de cellulaire afweersystemen. Dat vakgebied wordt algemeen aangeduid als de immunologie. De groeiende kennis binnen de immunologie is vooral van het allerhoogste belang met het oog op onze strijd tegen infectieziekten.

De grote verdienste van Playfairs boek is dat het de complexe immunologie – een vakgebied dat helaas doorspekt is met een weinig toegankelijk jargon – transparant maakt. Het afweersysteem kun je grofweg herleiden tot twee aparte systemen, die in de praktijk heel vaak samenwerken. Als we ter wereld komen, beschikken we al over cellen die ons in staat stellen met indringers af te rekenen. We noemen dat basissysteem de *innate immunity*. De cellen in dit systeem zijn voortdurend paraat en stellen ons in staat betrekkelijk snel diverse ziekteverwekkende micro-organismen op te ruimen, in het bijzonder bacteriën en schimmels. De belangrijkste opgave van ons cellulaire afweersysteem is: herken de indringers – en niets anders dan de indringers – en schakel ze snel uit. Het *innate* systeem herkent ze aan bijzondere moleculen op hun oppervlak, zeg maar op basis van hun karakteristieke uiterlijk. Na herkenning wordt de indringer opgenomen door bijzondere afweercellen en vervolgens volledig verteerd, onder het motto 'opgeruimd staat netjes'.

Maar het *innate* systeem herkent niet iedere indringer waarmee we te maken krijgen. Veel virussen, evenals de toxische eiwitten die bepaalde bacteriën afscheiden (zoals de toxinen van de difterie- en van de tetanusverwekker) worden niet opgemerkt. Bovendien schermen sommige bacteriën de voor het *innate* systeem herkenbare structuur af met een verhullende kapsellaag. Om ook met die indringers af te rekenen, beschikken we over een ingewikkelder, tweede cellulair systeem, met de suggestieve term *adaptive immunity*. Dit systeem werkt alleen op volle kracht wanneer het wordt uitgedaagd. Niet de bijzondere aard van de moleculaire oppervlaktestructuur vormt de bron van herkenning, maar veeleer de karakteristieke vorm waarin een oppervlaktestructuur zich aandient. Een belangrijk aspect van het *adaptive* systeem is dat het na prikkeling overgaat tot de productie van bijzondere moleculen: de welbekende antilichamen en de zogenoemde cytokinen die een stimulerende rol vervullen in het afweerproces. Onze complexe *adaptive immunity*, waarbij verschillende celtypen samenwerken, is van vitaal belang in onze oorlog tegen indringers.

Met het *adaptive* immuunsysteem zijn we allemaal, wellicht onbewust, vertrouwd door de vaccinatie. Met

het vaccineren, een door Jenner en Pasteur ontwikkelde strategie, wordt doelgericht een appèl gedaan op het *adaptive* systeem. Men brengt namelijk bewust een afgezwakte indringer of een ontgifte toxine in het lichaam van mens of dier. Omdat deze ingebrachte, afgezwakte indringer herkend wordt, gaat het afweersysteem over tot de aanmaak van specifieke afweerstoffen. Wanneer de virulente indringer of de giftige toxine de gevaccineerde persoon belaagt, dan wordt meteen passende afweer geboden. De opgewekte specifieke antilichamen herkennen de belager en kunnen hem onmiddellijk uitschakelen. De kritische fase waarin normaal gesproken na een infectie belager en afweersysteem felle strijd met elkaar voeren – een strijd met ongewisse gevolgen voor gezonde personen, maar vaak met noodlottig resultaat voor kwetsbare groepen als jonge kinderen of hoogbejaarden – blijft dan uit.

Toch is vaccineren niet zonder gevaar. Helaas bestaat altijd het risico dat een individu een heftige overreactie vertoont op de bedoelde milde prikkeling van het immuunsysteem, met soms zeer ernstige gevolgen. Sommige ouders wijzen vaccinatie van hun kinderen geheel of gedeeltelijk af op grond van dat aantoonbare, maar niet te voorspellen risico; hoewel soms ook met verwijzing naar uit de lucht gegrepen risico's, zoals de onbewezen correlatie tussen kindervaccinatie en het verschijnen autisme. Enkele jaren geleden – de protestbeweging tegen de vaccinatie beleefde toen een relatief hoogtepunt – waren er in Nederland een paar lokale, kleine uitbraken van hersenvliesontsteking bij kinderen. De overheid nam het weloverwogen besluit om alleen in de regio's waar dat geboden was kinderen te vaccineren tegen de bacteriële verwekker van de aandoening. Buiten de getroffen gebieden waren er toen ouders die onmiddellijk eisten dat ook hun kinderen zouden worden gevaccineerd. Het (gevoel) kan dus verkeren.

'DE ONTWIKKELINGEN VAN DE LAATSTE JAREN DIE ONS IN STAAT STELLEN OM ZEER SNEL, OP BASIS VAN DNA-TECHNOLOGIE, ZIEKTEVERWEKKERS TE DIAGNOSTICEREN, ZULLEN ONGETWIJFELD HELPEN OM EPIDEMIEËN ONDER CONTROLE TE BRENGEN.'

Het goede nieuws, ook met het oog op onze toekomst, luidt dat bepaalde infectieziekten, waarvan de veroorzakers wat minder variabel zijn dan bijvoorbeeld van het influenzavirus, met vaccins sterk teruggedrongen kunnen worden. Dat geldt voor polio en dat geldt ook voor mazelen. Sinds 1999 is het aantal sterfgevallen als gevolg van mazelen met bijna veertig procent gedaald. Onze groeiende kennis van het afweersysteem en van de structuren en strategieën van ziekteverwekkers biedt bovendien uitzicht op betere en veiligere vaccins. Het slechte nieuws is dat de veiligheidseisen voor vaccins momenteel hoog opgeschroefd worden. Voeg daarbij het gegeven van een zich sterk ontwikkelende claimcultuur, en het is verklaarbaar dat de farmaceutische industrie niet erg gretig is om nieuwe vaccins te produceren.

Een soortgelijke beschouwing kunnen we wijden aan de productie van nieuwe geneesmiddelen. In het bijzonder door de sterke ontwikkeling van de moleculaire biologie, is een groeiend inzicht ontstaan in de structuur van allerlei ziekteverwekkers en in de moleculaire interacties tussen ziekteverwekkers en mens en dier. Op basis van dat fundamentele inzicht liggen nieuwe geneesmiddelen die de 'versleten' antibiotica kunnen vervangen binnen handbereik. Maar opnieuw, de ontwikkelkosten daarvan zijn hoog en veel geneesmiddelen vallen uiteindelijk toch af. Om het bijna bijbels te zeggen: 'vele (nieuwe) geneesmiddelen zijn geroepen, maar weinige uitverkoren'. Marktmechanismen verhinderen derhalve de snelle doorbraak naar nieuwe geneesmiddelen.

De ontwikkelingen van de laatste jaren die ons in staat stellen zeer snel, op basis van DNA-technologie, ziekteverwekkers te diagnosticeren, zullen ongetwijfeld helpen om epidemieën onder controle te brengen. Hoe sneller de detectie, hoe meer mogelijkheden om ongewenste verspreiding te voorkomen. Dat is misschien nog wel het beste nieuws met het oog op de toekomst.

Een boodschap waar we rond infectieziekten niet aan voorbij kunnen: gezonde voeding is belangrijk voor een goed afweersysteem. Veel ellende in de ontwikkelingslanden is het rechtstreekse gevolg van armoede en ondervoeding. Sommige infectieziekten aldaar moeten we helaas benoemen als 'armoede gerelateerd'. Meer dan het zenden van geneesmiddelen en het opzetten van vaccinatieprogramma's is structurele (voedsel)hulp geboden. Zelden slagen we erin de neerwaartse spiraal te doorbreken die bestaat uit: armoede – infectieziekten – blijvende armoede – blijvende infectieziekten.

Een verstandige overheid is op de toekomst voorbereid. Die zinsnede moet in het achterhoofd van mevrouw Borst gespeeld hebben toen zij in 2001 als minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Raad voor Gezondheidsonderzoek vroeg haar te adviseren over de bestaande kennis en de behoeften aan onderzoek op het terrein van nieuw opduikende pathogenen, respectievelijk reeds bekende pathogenen met een nieuwe problematiek. Het in 2003 uitgebrachte advies bevat de conclusie dat Nederland niet echt goed is voorbereid op zijn toekomst: 'Het terrein overziende zou men kunnen zeggen dat hoewel overal ijs ligt, het op sommige plaatsen erg dun is.' Het rapport bevat ook aanbevelingen over de te nemen maatregelen. Maar aan die maatregelen hangt wel nadrukkelijk een prijskaartje: er is geld nodig voor meer fundamenteel onderzoek en voor een betere opleiding van professionals op het brede terrein van de infectieziekten. Ik ben bang dat dit rapport de weg zal volgen van veel adviezen: in de spreekwoordelijke bureaula (na een vriendelijk dankwoord door staatssecretaris Ross). Mogelijk met daarop de sticker 'interessant rapport voor de tijd dat we weer geld hebben'. Met een variant op Colijn: de regering gunt u allen een goede nachtrust, maar voor slaapmiddelen is geen geld.

**Wiel Hoekstra** is emeritus hoogleraar algemene microbiologie aan de Universiteit Utrecht en momenteel directeur Instituteten Levenswetenschappen van de KNAW.

**Besproken boeken:**

*Advies Kennisinfrastructuur Infectieziekten - Raad voor Gezondheidsonderzoek*  
Den Haag 2003.  
Publicatie nr. 40. Te raadplegen via:  
**<http://www.rgo.nl/pdf/advies40a.pdf>**

*Living with Germs. In Sickness and in Health*  
door **John Playfair**  
Oxford University Press. Oxford 2004.  
264 pag., € 23,05

*Teringzooi. Infectieziekten op zicht*  
Museum Boerhaave. Leiden 2004.  
Tentoonstellingscatalogus. Mededeling nr. 306.  
48 pag., € 7,00

**Literatuur:**

- **Paul de Kruif** (1926). *Microbe Hunters*. New York: Harcourt, Brace and Co.