

door Hester Korthals Altes

## Het recht van de sluwste

### De strijd tussen muterende ziekmakers en de lichaamspolitie

*De Academische Boekengids 47, november 2004, pp. 3-4.*

**Virussen doen er alles aan om het afweersysteem van het lichaam te foppen. Zo veranderen ze hun oppervlakte-eiwitten om herkenning door de afweercellen van de mens te voorkomen. Wellicht spelen virussen bij veel ziekten dan ook een grotere rol dan de genen.**

Hebt u zich wel eens erover verwonderd dat u die flinke verkoudheid van uw liefste niet hebt gekregen, ondanks al uw goede zorgen en daarmee hoge kans op besmetting? Wellicht hebt u dan de ideale liefde gevonden; niet alleen omdat u zelden tegelijk ziek zult zijn, maar ook voor de kracht van uw nageslacht. De verdedigingsmechanismen die uw lichaam in de strijd werpt tegen indringers van buiten vullen elkaar dan waarschijnlijk goed aan.

Hoe komt dat? Mens- en diercellen beschikken over een aantal systemen om indringers uit het lichaam te verwijderen. Tegen een ongewenste gast die zich een weg naar de cel heeft gebaand, werkt het volgende afweermechanisme. Een cel is voortdurend bezig met het knippen van de losse eiwitfragmenten die hij herbergt - dus ook die toebehoren aan een aanwezige ziekteverwekker. Moleculen binden vervolgens de losse fragmenten. De 'complexen' die ontstaan uit een dergelijk molecuul en eraan gebonden eiwit, worden naar de oppervlakte van de cel gevoerd. Daar kunnen patrouillerende immuuncellen, zogenoemde T-cellen, ze herkennen. Als dit gebeurt, gaan de T-cellen zich vermenigvuldigen. Er komt dus een afweerreactie op gang om de geïnfecteerde cel op te ruimen.

Je kunt de cel in dit proces vergelijken met een dorp, en het losse eiwit met een zwerver in dat dorp. De zwerver wordt door een agent (de bindende molecuul) meegevoerd naar een patrouille aan de rand van het dorp, de T-cel. Als die het individu gevaarlijk acht, wordt niet alleen dit individu maar het hele dorp vernietigd.

De agenten in onze vergelijking zijn moleculen van het zogeheten major histocompatibility (MHC)-complex. Zij binden de losse eiwitten in de cel. Er bestaat tussen mensen een grote genetische variatie in deze MHC-moleculen. Met andere woorden: twee met precies dezelfde ziekteverwekker besmette personen reageren over het algemeen verschillend. Het kan zijn dat de afweer van de een zo traag op gang komt dat hij last heeft van een langdurige infectie, terwijl de ander er nauwelijks iets van merkt. De afweer is dan zó snel in gang gezet dat de ziekteverwekker in de kiem is gesmoord.

#### DE STRIJD DIE ONS LICHAAM MOET VOEREN TEGEN ZIEKTEKIEMEN BEÏNVLOEDT ZELFS ONZE PARTNERKEUZE.

Claus Wedekind deed in 1997 een opzienbarend experiment: hij liet mannen en vrouwen ruiken aan zes door mannen en vrouwen gedragen T-shirts. Die werden vervolgens per ruiker gerangschikt naar voorkeur. Het resultaat was opvallend. Naargelang de verschillen tussen de MHC-moleculen van ruiker en T-shirtdrager groter werden, was de geur aangenamer voor de ruiker. Met andere woorden: als u alleen op uw reuk afgaat, en u zich niet te veel laat misleiden door parfums en andere reukwaters, zou u een partner kiezen met een MHC-type dat het minst op uw eigen MHC lijkt. De evolutionaire verklaring hiervoor is dat de nakomelingen van twee mensen met verschillende MHC's een grotere diversiteit aan MHC-moleculen hebben. Ze kunnen daarom aan hun celoppervlakten een breder spectrum aan stukjes eiwit van ziekteverwekkers vertonen. Daardoor zijn ze in staat om een bredere afweerreactie op te roepen. Deze nakomelingen doorstaan infecties hierdoor beter. Wat deze T-shirtstudie van Wedekind duidelijk maakt, is het belang van de strijd die ons lichaam moet voeren tegen ziektekiemen. Deze strijd beïnvloedt zelfs onze partnerkeuze.

In zijn boek *Immunology and Evolution of Infectious Disease* wil Steven Frank een verband leggen tussen verschijnselen die zich voordoen op het niveau van populaties, dus tussen individuen (bijvoorbeeld partnerkeuze), en processen op moleculaire schaal in het immuunsysteem en in ziekteverwekkers (bijvoorbeeld eiwitpresentatie op de cel door MHC-moleculen). Na een kraakheldere inleiding in de immunologie beschrijft Frank de dynamiek van infectie binnen een gastheer. Daarbij komen ook de vele manieren aan bod waarop virussen en parasieten herkenning door het immuunsysteem kunnen ontwijken. Vervolgens bekijkt hij de gevolgen van de interactie tussen ziekteverwekker en afweersysteem op populatieniveau.

Dat de wisselwerking tussen pathogeen (de ziekmaker) en immuunsysteem een ziektepatroon kan verklaren, blijkt goed uit het voorbeeld dat Frank geeft over de parasiet *Borrelia hermsii*. Net als bij de Lymeziekte, wordt *Borrelia hermsii* overgedragen door teken, en leidt infectie tot een steeds terugkerende koorts. Ongeveer dertig segmenten uit het genoom van deze ziekteverwekker bevatten de genetische code voor een oppervlakte-eiwit dat herkend wordt door de afweer van de mens. Maar slechts één of een paar segmenten worden tegelijkertijd tot uitdrukking gebracht. Dat wil zeggen dat maar

enkele genomsegmenten in eiwitvorm aanwezig zijn. Het afweersysteem kan de parasiet in eerste instantie dus wel meester zijn, maar vlak voordat de pathogeen helemaal opgeruimd is, verandert het oppervlakte-eiwit dat de afweerreactie heeft veroorzaakt door zijn genetisch materiaal opnieuw te rangschikken. Zo komt een ander van die dertig gensegmenten tot uitdrukking. De parasiet vermomt zich, metaforisch gesproken, door een ander jasje aan te trekken. Zo is hij onherkenbaar voor het immuunsysteem. De nieuwe vorm van de parasiet kan zich ongebreideld vermenigvuldigen, omdat hij in eerste instantie niet in toom wordt gehouden. De specifieke afweer is immers bedacht op een ander eiwit. Dit veroorzaakt een koortsaanval, totdat een nieuwe afweerreactie ook weer deze vorm van de parasiet in bedwang houdt. Zo zorgt de opeenvolging van telkens nieuwe varianten, en de vertraging in de opkomst van de afweerreactie, voor de terugkerende koorts die infectie met de parasiet kenmerkt.

STEVEN FRANK SUGGEREERT DAT DE TIMING VAN DE GENETISCHE  
VERSHUIVINGEN IN DE PARASIEET - DIE LEIDEN TOT TIJDELIJKE ONTWIJKING VAN  
DE AFWEERREACTIE - TUSSEN TWEE EXTREMEN MOET LIGGEN; EN WELLICHT IS  
DEZE TIMING DOOR NATUURLIJKE SELECTIE GEOPTIMALISEERD.

Stel dat de parasiet heel snel zou veranderen, dan zou de immuunrespons direct vrij breed zijn: de immuuncellen tegen de vroege parasietvormen zijn dan nog actief op het moment dat latere vormen, met gewijzigd oppervlakte-eiwit, alweer opkomen. Deze brede immuunrespons kan de parasiet dan helemaal uitroeien. Maar stel dat verschillende vormen elkaar juist te langzaam opvolgen; dan heeft het immuunsysteem de eerste variant al helemaal opgeruimd voordat een nieuwe opkomt, waardoor de parasiet vroegtijdig zijn gastheer vaarwel zou moeten zeggen. Steven Frank suggereert dat de timing van de genetische verschuivingen in de parasiet - die leiden tot tijdelijke ontwijking van de afweerreactie - tussen twee extremen moet liggen; en wellicht is deze timing door natuurlijke selectie geoptimaliseerd.

De wisselwerking tussen afweersysteem en ziekteverwekker verklaart niet alleen ziektepatronen zoals hiervoor beschreven, maar tevens verschijnselen die zich voordoen op populatieniveau. Dit kan het beste inzichtelijk worden gemaakt aan de hand van een voorbeeld. In de biomedische wetenschap houdt de term 'antagonisme' in dat een gewijzigde vorm B van pathogeen-eiwit A de afweerreactie van een T-cel tegen eiwit A verhindert, als A en B samen in een gastheer voorkomen. Dit is waargenomen bij pathogenen als HIV - de veroorzaker van aids - en het hepatitis B-virus. Dit gebeurt ook tussen twee eiwitten van de malariaparasiet *Plasmodium falciparum*: het ene eiwit verhindert met het andere eiwit het opruimen van *plasmodium*-vormen door de specifieke T-cellen, en vice versa. In feite helpen deze twee vormen elkaar: gastheren besmet met een malariaparasiet met beide eiwitten, kunnen de parasiet minder goed doorstaan dan individuen besmet met een andere combinatie van *P. falciparum*.

Moleculaire en celbiologische processen bepalen dus het ziekteverloop, en beïnvloeden de aanwezigheid en verspreiding van verschillende vormen van een ziekteverwekker in een populatie. Paul Ewald laat in zijn boek *Plague Time* zien dat het tegenovergestelde ook geldt: dat juist menselijk gedrag de evolutie van ziekteverwekkers en hun verdeling in een populatie kan beïnvloeden.

Een gangbare theorie hierover is dat een zeer hoge virulentie nadelig is voor een ziekteverwekker. Virulentie veroorzaakt schade aan de gastheer, waardoor deze minder mobiel is, of sneller overlijdt. Daarmee daalt de kans op besmetting van een volgende gastheer, en dus op verspreiding van de ziektekiem. Een wijdverbreide opvatting is dat als een pathogeen heel lang een gastheer besmet, de pathogeen dan geëvolueerd moet zijn naar een mildere vorm, als gevolg van wederzijdse aanpassing tussen gastheer en parasiet. Ewald ontkracht deze uitspraak en laat zien hoe menselijk gedrag de evolutie van een ziektekiem kan beïnvloeden. Hij doet dit aan de hand van een nogal onsmakelijk voorbeeld: de evolutie van het seksueel overdraagbare papillomavirus tijdens de recente oorlog in het voormalige Joegoslavië. De meest virulente vorm van dit virus zet de cellen die het infecteert ongecontroleerd aan het delen, en leidt zo tot baarmoederhalskanker. Als de kans op overdracht maar hoog genoeg is, heeft deze kwaadaardige vorm van papilloma een voordeel tegenover de langzamer groeiende, goedaardige vorm. Een snel groeiend virus levert meer geïnfecteerde cellen binnen een gastheer op en is daarom waarschijnlijk besmettelijker. Bovendien, als iemand met twee typen van een virus besmet raakt, dan schakelt de snelle vorm de concurrentie uit. Vóór de oorlog in Joegoslavië kwam bij seksueel actieve vrouwen de goedaardige vorm vaker voor dan de kwaadaardige. Tijdens de oorlog is verkrachting veelvuldig als wapen gebruikt, en deze verhoging in besmettingskans, stelt Ewald, heeft aan het einde van de oorlog tot een tienvoudige toename van de virulente vorm geleid, terwijl het aantal goedaardige infecties onveranderd bleef. Hiermee wil hij aantonen dat meer virulente ziekteverwekkers een opmars kunnen maken tegenover hun minder agressieve soortgenoten, bijvoorbeeld als de kans op besmetting erg hoog wordt en dit de kortere levensduur van de patiënt compenseert.

Een ander voorbeeld van dit fenomeen vinden we in de patronen van geografische spreiding van de twee vormen van het HIV-virus. HIV-1 is het meest bekend, omdat het meer voorkomt en virulenter is dan HIV-2. Bij HIV-1 is aids de primaire doodsoorzaak, bij HIV-2 niet. In vergelijking met zuidelijker Afrikaanse landen, kwam HIV-2 tot 1993 meer voor in landen van West-Afrika dan HIV-1, wellicht doordat de kans op besmetting daar lager lag - bijvoorbeeld door meer monogame huwelijken. Maar HIV-1 is HIV-2 gaan vervangen in landen als Guinee-Bissau en Ivoorkust in een periode waarin de besmettingskans omhoogging. In Senegal vond geen verandering in seksueel gedrag plaats in die tijd, zodat HIV-1 daar HIV-2 niet heeft overschaduwd. Jaap Goudsmit constateerde een soortgelijk effect in zijn boek *Viral Sex*. Als gevolg van een succesvolle campagne voor veilige seks rond 1989, observeerde

hij een afname in de gemiddelde tijd tot het uitbreken van aids – een maat voor de virulentie van HIV-1 – in een grote groep homoseksuele HIV-patiënten in Amsterdam.

HET IS VOLGENS EWALD NIET ALLEEN BELANGRIJK DAT EEN INDIVIDU OVERLEEFT TOT DE REPRODUCTIEVE LEEFTIJD OM NAKOMELINGEN TE GARANDEREN. LANG LEVEN IS ÓÓK VAN GROOT BELANG: OUDEREN ZIJN NODIG OM INFORMATIE EN ZORG TE VERSTREKKEN AAN JONGERE GENERATIES.

Een laatste voorbeeld: malaria bestaat al lang als parasiet van de mens – al in de Middeleeuwen kwam het in Italië voor. Daar kreeg de ziekte ook haar naam, ‘mal-aria’, omdat men dacht dat slechte lucht de oorzaak ervan was. Hoe kan een parasiet die zijn gastheer toch ernstig ziek kan maken eeuwenlang blijven bestaan? Ewalds antwoord luidt: de malariaparasiet is niet afhankelijk van een goede conditie van zijn gastheer voor overdracht naar een volgende gastheer. De parasiet wordt door muggen overgedragen, en dan is een bedlegerige patiënt wellicht zelfs een beter doelwit dan iemand die snel kan bewegen en de beesten van zich af kan slaan. Zo blijkt de manier waarop de pathogeen wordt overgedragen – en dus ook het gedrag van een besmet individu – van cruciaal belang voor diens evolutie.

Van een heel andere orde is het deel van Ewalds boek over de vermeende infectieuze oorzaak van sommige chronische ziekten. Voor acute, niet-persistente (tijdelijke) infecties was het een relatief makkelijke opgave om de ziekteverwekker op te sporen (pokken, tetanus et cetera). Voor persistente infecties met een acute beginfase was het minder makkelijk, maar wel mogelijk – HIV is daar een voorbeeld van. Maar persistente infecties zonder acute beginfase zijn veel lastiger aan te wijzen, en de ziekteverwekker is moeilijker te identificeren. Ewald stelt dat veel ziektebeelden waarvan geen duidelijke oorzaak bekend is, wellicht infectieus van aard zijn. Van het papillomavirus is inmiddels wel gebleken dat besmetting soms leidt tot baarmoederhalskanker, en van de bacterie *Helicobacter pylori* wordt aangenomen dat zij verantwoordelijk is voor maagzweren en vormen van darmkanker. Maar Ewald gaat nog verder, en verzamelt veel controversiële aanwijzingen voor een infectieuze oorzaak voor borstkanker, ziekte van Alzheimer, atherosclerose, en zelfs voor schizofrenie en manische depressie. Zijn betoog over al deze verschillende aandoeningen volgt veelal dezelfde lijn.

Neem manische depressie en schizofrenie. In een Japanse en in een Duitse studie is bij zestig procent van een groep schizofrene en manisch-depressieve patiënten het Borna-virus aangetoond. In de controlegroep van mensen zonder deze ziekten werd het virus in slechts vijf procent van de gevallen gevonden. Vervolgens draagt Ewald fysiologische argumenten aan – het Borna-virus infecteert de hersenen, het zou daarom heel goed de vermeende psychologische effecten kunnen veroorzaken – en bespreekt hij resultaten van experimentele infectie bij dieren (besmette ratten vertonen een afwijkende reactie op stresssignalen). Manische depressie heeft onmiskenbaar een erfelijke component; daarbij zou mogelijk een afwijking in de receptor voor een stofje in het zenuwstelsel, serotonine, een rol spelen. Maar Ewald veegt een zuiver genetische basis voor dergelijke ziekten van tafel, en daarin is hij niet altijd even genuanceerd: ‘If we see chronic diseases that have commonly been causing damage for a long time, the best bet is that they have infectious causes.’ Waarom? Omdat darwinistische selectie, zo claimt Ewald, deze ziekten al lang had vernietigd als ze uitsluitend een genetische oorzaak hadden gekend. Met andere woorden: mensen met deze aandoeningen zouden minder nakomelingen krijgen, en dus in de loop der generaties verdwijnen. Daar valt tegenin te brengen dat ziekten als borstkanker en Alzheimer vaak pas ná de reproductieve leeftijd opkomen. De genetische achtergrond die met deze ziekten is geassocieerd, kan dus probleemloos naar de volgende generatie meeliften. Dit blijft in het boek onbesproken. In een interview met *Scientific American* doet Ewald een poging tot uitleg. Het is volgens hem niet alleen belangrijk dat een individu overleeft tot de reproductieve leeftijd om nakomelingen te garanderen. Lang leven is óók van groot belang: ouderen zijn nodig om informatie en zorg te verstrekken aan jongere generaties. Genen die ervoor zorgen dat je gezonde ouderen in de familie hebt, zouden daarom voordelig zijn. Dus: selectie zou ervoor zorgen dat ziekten als Alzheimer en borstkanker langzaam maar zeker verdwijnen, omdat de dragers van deze ziekten korter leven. Een eventuele genetische component van bijvoorbeeld manische depressie ziet Ewald slechts in verband met een verhoogde vatbaarheid voor het Borna-virus.

Het is glad ijs waarop Ewald zich begeeft. Randolph Nesse bespreekt in een hoofdstuk van *Evolution in Health & Disease* evolutionaire verklaringen voor het voorkomen van manische depressie. Nesse vraagt zich af hoe genen instandgehouden worden die een keiharde aanslag vormen op het menselijk handelen, in minstens twintig procent van de gevallen met dodelijke afloop. Om het voortbestaan ervan te verklaren, moet er een voordeel aan die genen zijn verbonden. Nesse oppert dat manisch-depressieve mensen vaak artistieke, creatieve individuen zijn, en daarom wellicht seksueel aantrekkelijk.

De basismaterie van beide boeken biedt interessant denkmateriaal: de wapenwedloop tussen ziekteverwekker en afweersysteem, in wisselwerking met factoren als besmettingskansen, is bepalend voor de evolutie van zowel gastheer als ziekteverwekker. Steven Frank biedt het basismateriaal, de feitelijke kennis, op een zeer gedegen manier aan. Hij volstaat niet met beschrijvende verhalen; hij suggereert ook voor de gespecialiseerde lezer (gebundeld aan het eind van ieder hoofdstuk) hoe de hypothesen die hij aandraagt wetenschappelijk kunnen worden getoetst. Daarmee is het boek voor de niet-ingewijde lezer wellicht niet altijd even toegankelijk. In het laatste deel bespreekt Frank een aantal voorbeelden van ‘experimentele evolutie’. Daarin toont hij aan hoe de evoluties van ziekteverwekker en afweersysteem nauw met elkaar samenhangen. De biologie gonst van de buzzwords ‘genomics’ en

'proteomics', maar de methoden blijven vaak tamelijk ondoorzichtig, ook voor specialisten. Het is daarom een lovenswaardige onderneming om inzicht te geven in de manier waarop je deze methoden kunt gebruiken voor een beter begrip van de evolutie van bijvoorbeeld mond- en klauwzeer of het griepvirus influenza.

Paul Ewald wil daarentegen liever overtuigen dan informeren, en daarbij een breed publiek aanspreken. Met als risico dat hij de niet-gespecialiseerde lezer om de tuin leidt. Maar het moet gezegd: Ewald levert aangenaam leesvoer, met omzwervingen in de historische, politieke, en sociale aspecten van de problemen die hij behandelt. Zijn persoonlijke toonzetting zorgt voor een prettige sfeer, een beetje zoals in zijn lab, toen 'a pair of identical twins whose effervescence and all-American charm made stepping into the lab during this period eerily like stepping into a commercial for Doublemint gum'.

**Hester Korthals Altes** is als NWO-VENI onderzoeker verbonden aan het Instituut voor Biodiversiteit en Ecosysteem Dynamica van de Universiteit van Amsterdam.

#### **Besproken boeken:**

*Immunology and Evolution of Infectious Disease*  
door **Steven A. Frank**  
Princeton University Press. Princeton 2002.  
352 pag., € 28,25

*Plague Time. The New Germ Theory of Disease*  
door **Paul W. Ewald**  
Anchor Books. New York 2002.  
282 pag., € 15,50

#### **Literatuur:**

-**Jaap Goudsmit**, *Viral Sex*. Oxford: Oxford University Press, 1997.

-**Steve Stearns** (ed.), *Evolution in Health & Disease*. Oxford: Oxford University Press, 1999.