

Disgenoten en ongenode gasten

Disgenoten en ongenode gasten

Rede
uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van bijzonder hoogleraar in de
biochemie van parasieten
aan de Universiteit Utrecht
op donderdag 20 september 2001

door

A.G.M. Tielens

Mijnheer de Rector Magnificus,
leden van het bestuur van het Utrechts Universiteitsfonds,
leden van het college van bestuur,
zeer gewaardeerde toehoorders,

Ze liggen op de loer, ruiken wanneer je er aan komt, komen naar je toe, boren zich door je huid heen en richten daar een feestmaal aan. Daarna zoeken ze zich een weg via hart en longen en nestelen zich uiteindelijk voor jaren in je aderen om zich daar in bijna volstreekte ledigheid te goed te doen aan al het lekkers dat langsstroomt, ondertussen alleen denkend aan sex en voortplanting met als enige zorg voortijdig door de gastheer uit dit luilekkerland verwijderd te worden.

U begrijpt, we hebben het hier niet over disgenoten maar over ongenode gasten. Dit was een beschrijving van de voornaamste bezigheden van schistosomen, parasieten die een vrolijke, piraatachtige kijk op het leven hebben, maar daarbij veel ellende veroorzaken bij zowel mens als dier. In de komende drie kwartier zal ik proberen aan te geven waarom de biochemie van parasieten een interessant vak is dat nadere bestudering verdient. Om dat uit te kunnen leggen, moeten we eerst even stilstaan bij wat parasieten eigenlijk zijn.¹

In onze contreien zegt de term parasieten de meeste mensen niet zo heel veel. Als ik zeg dat ik parasieten bestudeer, reageren

¹ Wat biochemie is zal ik niet verder toelichten. "De mens is een chemisch proces als geen ander" [*in*: Het sadistische uni versum, W.F. Hermans] en "Ik weet dat ik niets anders ben dan een bepaalde chemische evenwichtstoestand, strikt beperkt tot nauw omschr even wetten, onomstot elijke limieten" [*in*: Nooit meer slapen, W.F. Hermans].

sommige mensen met "Oh, je bedoelt lintwormen", terwijl anderen dan denken dat ik socioloog ben die onderzoek doet naar randgroepjongeren of witte-boorden-criminaliteit. Het woord "parasiet" is niet ondubbelzinnig, zelfs in wetenschappelijke kringen.

In het algemeen wordt onder parasieten verstaan: alles wat leeft op of in een ander organisme ten koste van dat andere organisme. Om historische redenen gebruiken wetenschappers de term echter voor alles wat parasitair leeft, behalve voor bacteriën en virussen. Er blijft dan overigens nog voldoende over om laboratoria vol wetenschappers levenslang aan het werk te houden, want slechts weinigen realiseren zich dat er veel meer soorten parasieten dan niet-parasieten op aarde zijn.

De term parasiet wordt ook vaak gebruikt in intermenselijke verhoudingen. Joden werden door de nazi's aangeduid als parasieten, en voor Marx en Lenin was de bourgeoisie de parasiet waar de samenleving van af moest zien te komen. Vandaag de dag worden vluchtelingen, werkelozen, vermeend arbeidsongeschikten, speculanten en effectenhandelaren-met-voorkennis vaak als zodanig beschouwd.² Over dit soort gebruik van het woord parasiet zal ik het nu verder niet hebben.

Wat zijn parasieten en komen ze veel voor?

Organismen zijn geen losse eilanden; levende wezens op aarde zijn afhankelijk van elkaar. Roofdieren jagen, eten daarna hun prooi op en worden vaak even later zelf weer opgegeten door een nog groter roofdier. Aas-eters zoeken een dood organisme en

² Zelfs taal kan worden opgevat als een parasiet, die zich in de linkerhelft van de hersenen heeft genesteld [F. Kortlandt: A parasitological view of non-constructible sets, 1985].

eten dan de restanten op. Er zijn relatievormen die onschuldiger lijken, dat zijn vormen van *samen-leven*, of wel symbiose. Binnen dit samenleven of symbiose bestaan verschillende varianten. De meest onschuldige is waarschijnlijk het *mutualisme*.³ Dat zijn samenlevings-vormen waarbij beide partijen voordeel hebben bij de relatie, maar niet altijd evenveel. Dat varieert dus van de ware liefde tot de verstandshuwelijken.

Een stapje verder op de glijdende schaal bevindt zich het *commensalisme*, of te wel het samen aan tafel zitten, samen *eten*, disgenoten dus. Daarbij heeft geen van beide partners direct nadeel van het feit dat de ander mee-eet. Een LAT-relatie zo gezegd.

En aan het eind van die schaal bevindt zich het *parasitisme*. Dat is een vorm van samenleving waarbij de een, de parasiet, leeft ten koste van de ander, de gastheer. De parasiet is fysiologisch afhankelijk van de gastheer voor zijn onderkomen en voeding en is tegelijkertijd schadelijk voor deze gastheer. Binnen de symbiose-variant is er dus een heel scala aan samenlevingsvormen: van disgenoten tot ongenode gasten.⁴

Symbiose, het samenleven in al zijn schakeringen, is heel belangrijk in de evolutie. Allereerst bij het ontstaan - uit bacteriën - van alle dieren en planten zoals we die nu kennen.⁵ Maar,

³ Een bekend voorbeeld van mutualisme is de samenleving van micro-organismen in de pens van herkauwers. De herkauwer zorgt voor onderdak en voeding van de protozoën en bacteriën, terwijl die op hun beurt zorgen voor de vertering van het voedsel dat de gastheer niet zelf kan verteren (cellulose uit gras). De eindprodukten die daarbij gevormd worden, kan de gastheer wel gebruiken als voedsel.

⁴ Tussen die diverse vormen zijn geen strikte scheidingen, het zijn geleidelijke overgangen.

⁵ In feite: alle eukaryoten.

symbiose was ook in latere stadia van de evolutie een sturende kracht. Nieuwe soorten ontstaan als gevolg van symbiotische interacties tussen verschillende organismen. Dat brengt ons automatisch bij een belangrijk punt: Co-evolutie.

Co-evolutie is de evolutionaire verandering in twee of meer species die het gevolg is van wederzijdse selectiedruk. Zo zal de gastheer genen selecteren die de parasiet doden, terwijl de parasiet juist genen selecteert die dat tegengaan.⁶ Op deze wijze ontstaat natuurlijk een evolutionaire wapenwedloop.⁷ En zo ont-

⁶ Eigenlijk zijn er twee soorten wapenwedlopen tegelijkertijd aan de gang, de compatibiliteitswedloop zoals geschetst: hoe heb ik zo weinig mogelijk last van die ander, en verder de ontmoetingswedloop: de parasiet moet zorgen dat hij zoveel mogelijk nieuwe gastheren besmet en de gastheer wil dat voorkomen. Bij de evolutie van parasieten zullen genen geselecteerd worden die de kans vergroten dat de parasiet in contact komt met de gastheer terwijl bij de gastheer juist genen geselecteerd worden die hem zo min mogelijk in contact brengt met de besmettelijke stadia van parasieten.

De platworm *Leucochloridium macrostomum*, bijvoorbeeld, zorgt op een wel heel geraffineerde manier dat hij een grotere kans heeft om terecht te komen in het spijsverteringskanaal van zijn gastheer, vogels zoals nachtegalen. De eieren van deze worm worden opgegeten door een slak - de tussengastheer - en binnenin de slak ontwikkelt zich dan een stadium dat migreert naar de voelspriet van de slak, en de parasieten worden daar groter en fraai gekleurd - groen, bruin en oranje - in duidelijke banden. Doordat dat stadium dan ook nog eens een pulserende beweging gaat maken, lijkt die voelspriet van de slak sprekend op een bewegende rups!, en rupsen zijn het lievelingseten van nachtegalen, dus die happen met graagte in die voelspriet en zijn dan besmet.

⁷ Zodra de parasiet van zijn kant iets gevonden heeft om de gastheer beter uit te buiten, zal de gastheer iets moeten verzinnen om dat tegen te gaan. Op die manier blijf je dus allebei bezig met het ontwikkelen van nieuwe dingen en de onderlinge verhouding blijft toch onveranderd. Dit heet dan ook de "Red Queen hypothesis" naar analogie van Alice en de koningin die allebei renderen om op dezelfde plaats te kunnen blijven.

stond er een afweersysteem om ongenode gasten buiten te houden. Dat evolueerde uiteindelijk tot het immuunsysteem zoals we dat nu kennen.

Vanuit evolutionair oogpunt kunnen parasiet-gastheer relaties als strijd beginnen, maar ze evolueren vaak in de richting van een betere wederzijdse tolerantie. De parasiet is ook niet gebaat bij de dood van de gastheer, althans niet voordat de volgende gastheren besmet zijn. Uit een parasitaire relatie kan dus langzaam een meer mutualistische ontstaan: de brute ongenode gast wordt langzaam disgenoot, en gaat zich dan ook als zodanig gedragen (namelijk: iets netter).

Parasieten zijn niet alleen kleine eencellige organismen die grotere dieren parasiteren, ook hogere dieren zoals wormen en insecten zijn vaak parasieten. Ook planten kunnen parasiteren op andere planten: mistletoe is hierbij een bekend voorbeeld. Als je dat zo hoort, lijkt parasitisme eigenlijk zeer wijdverbreid. En dat klopt, meer dan de helft van de verschillende levensvormen op aarde is op de een of andere manier parasiet, en aan de andere kant is er eigenlijk géén organisme dat niet door minstens één ander organisme geparasiteerd kan worden. En zelfs parasieten kunnen weer geparasiteerd worden door andere, kleinere parasieten, en die op hun beurt weer door nog kleinere. Een soort serie van Russische poppetjes. **Parasitisme is dus eerder regel dan uitzondering.**

Parasieten zijn overal, maar de verspreiding van parasieten onder de mogelijke gastheren is echter niet eerlijk verdeeld over de wereld: tropische en sub-tropische gebieden dragen een veel

groter gedeelte van de parasietenlast dan de Westerse wereld.⁸ Maar zelfs in Nederland, zoals u hier zit, durf ik rustig te stellen dat u allemaal ooit een parasitaire besmetting hebt gehad, en dat minstens 1/3 van alle aanwezigen op dit moment besmet is. Dat betekent dus dat of uw rechter of uw linker buur minstens één parasiet heeft (want zelf hebt u er natuurlijk geen). Zoals gezegd bestaan er allerlei soorten parasieten en voor een goed begrip is het nodig dat ik u een paar verschillende varianten schets en uitleg wat ze aanrichten.

Als we het dierenrijk eerst grofweg onderverdelen in ééncellige organismen en méércelligen, dan komen we bij de ééncellige protozoa in de meeste groepen veel parasieten tegen. Tot de belangrijkste soorten horen onder andere plasmodium (de veroorzakers van malaria) en trypanosomen (de veroorzakers van slaapziekte). Binnen de méércellige dieren zijn er eigenlijk maar een paar groepen waar zeer veel parasitaire species in voorkomen. Dat is op zich zelf logisch, niet elke lichaamsvorm leent zich goed voor het binnendringen in een ander organisme. Zelfs met veel fantasie is een eekhoorn of een vogel niet makkelijk als parasiet voor te stellen, levend in of op een ander dier.⁹ Die

⁸ Met name in de tropen en subtropen omdat daar door de hogere temperatuur de biologische verscheidenheid sowieso groter is en er ook meer tussen-gastheren van parasieten leven. Verder zijn in die streken ook vaak de economische en hygiënische omstandigheden slecht, wat ook weer leidt tot een grotere verspreiding van parasitaire ziektes.

⁹ Overigens zijn sommige vogels wel degelijk parasitair levend, maar dan in de betekenis van broed-parasitisme, waarbij de eieren gelegd worden in een nest van een ander soort vogel met de bedoeling dat ze door die andere vogelsoort uitgebreed worden. De koekoek is een bekend voorbeeld van een broed-parasiet.

dieren hebben in de loop van de evolutie andere eigenschappen ontwikkeld om aan voedsel te komen.

Voor een worm daarentegen lijkt het zoeken naar een andere plek met meer voedsel dan in de grond zit een logische stap. En als u een worm was, en dus niet zo fijnbesnaard zou zijn als u nu bent, zou de keuze voor het darmstelsel van een ander dier, inderdaad een heel logische keuze zijn. Er is altijd genoeg voedsel en uw eieren kunnen makkelijk via de achteruitgang weer buiten komen om nieuwe gastheren te besmetten, want als worm wilt u natuurlijk wel voor voldoende nageslacht kunnen zorgen.

Nu zijn voor parasitologen niet alle wormen zomaar wormen. Wij onderscheiden een aantal totaal verschillende varianten waarvan ik er vandaag twee wil noemen: de rondwormen en de platwormen. Rondwormen, of nematoden, zijn na insecten de meest voorkomende dieren op aarde. Veel ervan zijn vrij-levend in water of in de grond. Ze eten bacteriën en rottend organisch materiaal. Er zijn echter ook een heleboel nematoden die aangepast zijn aan een parasitair leven in planten of dieren. Zo heeft iedere diersoort tenminste één parasitaire rondworm. Afhankelijk van de soort kunnen deze wormen leven in je ogen, je tong, je lever, longen of darm, en hun grootte kan variëren van microscopisch klein tot ongeveer 40 cm lang.

Zoals rondwormen rond zijn, zo zijn platwormen natuurlijk plat, en die platwormen bestaan in twee varianten: de botten, die zo heten omdat ze sprekend lijken op miniatuur platvissen zoals schol en rog. Een bekend voorbeeld is de leverbot, een pracht-beestje waar ik u straks meer over zal vertellen. De tweede variant platwormen zijn de cestoden of lintwormen. Lintwormen zijn de ultieme aanpassing aan leven in een ander lichaam, ze bestaan helemaal niet vrij-levend, alle soorten zijn parasieten en leven in gewervelde dieren of insecten. Het zijn meestal geen

kleine jongens, een beetje lintworm kan 10 tot 20 meter lang worden, maar veel meer dan een lange reeks aan elkaar geregen zakjes met eieren, klaar om samen met het afval van de gastheer naar buiten gegooid te worden, is het eigenlijk niet.¹⁰

Ook de wereld van de geleedpotigen (zoals spinachtigen en insecten) is parasitologisch belangrijk. Om twee redenen, allereerst zitten er nog al wat parasitaire vormen tussen zoals mijten, teken, wantsen, luizen, en vlooiën; parasieten die *op* het lichaam van hun gastheer leven (ectoparasieten). Daarnaast zijn er nogal wat parasitaire ziektes die ik eerder genoemd heb, zoals malaria en slaapziekte, waarbij een insect de tussengastheer of de vector is en zorgt voor de overdracht van de besmetting naar een volgend slachtoffer.

Verder is het nog belangrijk te weten dat parasieten een ingewikkelde levenscyclus hebben; soms gewoon ingewikkeld met allerlei verschillende stadia en één gastheer, maar heel vaak nog veel ingewikkelder: niet met één gastheer maar meerdere, waarbij de parasiet eerst in de ene gastheer een aantal gedaantewisselingen doormaakt waarna het nageslacht daarvan in een heel ander soort gastheer - bijvoorbeeld een slak of een mug - weer totaal verschillende vormen aanneemt vóórdát het nageslacht daarvan weer de oorspronkelijke gastheerssoort kan besmetten.

Een echte cyclus dus.

¹⁰ Elk zakje (proglottid) bevat zowel de vrouwelijke als de mannelijke geslachtsorganen. Na de rijping van de proglottid is daar bijna niets meer van terug te vinden, en zit elk zakje vol met ongeveer 80.000 eieren.

De betekenis van parasieten voor de gezondheid van mens en dier

Ik heb u al verteld dat eigenlijk de meeste mensen en dieren besmet zijn met parasieten en aangezien parasieten gedefinieerd zijn als organismen die in symbiose leven met een ander organisme, maar dat ten koste van dat andere organisme doen, is het duidelijk dat parasieten schade aanrichten bij hun gastheren. Het hebben van parasieten leidt niet altijd tot klinische verschijnselen. Daarom kon u net ook niet zien wie van uw burens besmet was. Je wordt niet altijd zichtbaar ziek van een lichte parasitaire infectie.¹¹

De effecten van parasitaire besmettingen kunnen namelijk variëren van nagenoeg zonder symptomen zijn, van verminderde groei of reproductie tot ernstige ziekte of een voortijdige dood van de gastheer. Parasitaire infecties vormen nog steeds een van de belangrijkste oorzaken van ziektes bij mens en dier. Om u een indruk te geven zal ik een paar getallen noemen.

Minstens 4 miljard mensen hebben last van parasitaire infecties. Dat is meer dan de helft!

Zo'n 450 miljoen mensen - merendeels kinderen - zijn ziek ten gevolge van parasitaire darminfecties, en alleen al 120.000 sterfgevallen per jaar worden veroorzaakt door mijnworm en *Ascaris* infecties.¹² Verder is in Afrika bijvoorbeeld, naar schatting een half miljoen mensen en een kwart van het vee besmet met trypa-

¹¹ Maar het omgekeerde komt ook voor: wel ziek, maar geen parasiet te vinden. De vermeende aanwezigheid van parasieten kan namelijk op zichzelf al aanleiding geven tot psychotische aandoeningen. [Delusional parasitosis: Folie à Deux and attempted murder of a family doctor, M.L. Bourgeois *et al.*, British J. Psychiatry 161 (1992) 709-711.]

¹² World Health Organization, Intestinal Parasites (www.who.int)

nosomen.¹³ Malaria is wereldwijd verantwoordelijk voor zo'n 300 tot 500 miljoen ziektegevallen, waarbij meer dan 1 miljoen doden per jaar vallen, met name onder kinderen in Afrika. Dat is 3000 per dag.¹⁴

2½ miljoen mensen zijn besmet met leverbot, en - afhankelijk van de locatie - 5 tot 80% van de schapen en runderen; 200 miljoen mensen en een ontelbare hoeveelheid schapen, geiten en runderen zijn besmet met schistosomen en zo kan ik nog wel een tijdje doorgaan.

Over gederfd leefgenot en de economische schade hebben we het dan nog niet eens gehad.

Parasitaire ziekten zijn ook veterinair gezien heel belangrijk, zowel in de gezondheidszorg van landbouwhuisdieren als in die van gezelschapsdieren. Over de hele wereld vormen parasieten een belangrijke factor die dierlijke productie en welzijn beperkt, en de beheersing van parasitaire ziektes is dan ook een heel belangrijke taak van de veterinair. Van de totale verkoop van veterinaire farmaceutica is 45 % voor geneesmiddelen tegen parasieten.¹⁵

Waarom zijn parasieten anders dan andere organismen?

en waarom is de *biochemie* van parasieten anders?

Dat hangt nauw samen met de aanpassingen van parasieten aan hun parasitaire levenswandel, en eigenlijk zijn er minstens drie

¹³ World Health Organization, Fact sheet No 94, October 1998

¹⁴ World Health Organization, Fact sheet No 299, March 2001

¹⁵ A.M. Zajac *et al.*, Why veterinarians should care more about parasitology, *Parasitology Today* 16 (2000) 504-506.

soorten aanpassingen.

Ten eerste: Parasieten hebben biochemische aanpassingen nodig om te overleven in het milieu waar ze in terecht zijn gekomen. Heel veel parasieten leven in een omgeving met weinig zuurstof, en dat heeft geleid tot speciale aanpassingen in hun metabolisme.

De leverbot bijvoorbeeld, die ik net al even noemde, leeft in de galgangen van de gastheer (vooral rund en schaap), en dat is een omgeving waar nagenoeg geen zuurstof is. Het metabolisme in de mitochondriën van de meeste parasieten blijkt sterk aangepast zijn. Deze cel-onderdelen - die normaliter bekend staan om hun vermogen energie te produceren met behulp van zuurstof - blijken bij parasieten volledig aangepast te zijn aan de productie van energie zonder zuurstof. De processen die dat mogelijk maken, worden intensief bestudeerd, waarbij wij op ons lab nog steeds de leverbot gebruiken als perfect modelsysteem hiervoor.

Aangezien deze adaptaties altijd processen zijn waar parasieten sterk verschillen van hun gastheren, zijn het uitgelezen doelwitten voor chemotherapeutica. Recentere studies in ons lab van met name Jaap van Hellemond waren gericht op een aantal specifieke componenten van deze anaeroob functionerende mitochondriën van parasieten en daarbij werden niet alleen een aantal enzymen en chinonen gekarakteriseerd, maar ontdekten we ook dat deze anaeroob functionerende mitochondriën onverwachte bijdragen konden leveren aan de analyse van de evolutie van energie-producerende organellen; ik kom daar dadelijk op terug.

Parasieten hebben ook een tweede, heel ander soort aanpassingen. Ze lopen namelijk voortdurend het risico om als ongenode gast het lichaam uitgezet te worden. Als parasiet moet je dus zorgen dat je niet opvalt voor het immuunsysteem, de vreemdelingenpolitie van het lichaam. Je moet niet rond gaan lopen in

opvallende kleding. Als je in Frankrijk op straat niet meteen wilt opvallen als vreemdeling, dan moet je niet je cowboyhoed ophouden, maar moet je het alpinopetje van een langslpende Fransoos pikken en zelf opzetten; dan kun je een aardig eind komen. Dat is nu precies wat schistosomen ook doen. Die pikken eiwitten van de gastheer en versieren daar hun eigen buitenkant mee, zodat ze niet waargenomen worden door het immuunsysteem.

Iets anders wat je zou kunnen doen, is steeds van kleding veranderen. Als je eerst een mooie gele jas aan hebt, dan zal de vreemdelingenpolitie je signalement verspreiden zodra ze je ontdekt hebben, maar als je die jas nu regelmatig verwisselt voor een met een heel andere kleur, dan blijven al die politieagenten alleen maar naar die gele jas zoeken en kunnen jij en je vriendjes betrekkelijk ongehinderd rondlopen, totdat ze door hebben dat jullie nu bijvoorbeeld allemaal een blauwe jas aan hebben en dat signalement weer verspreiden, maar u begrijpt het al, tegen die tijd hebben jullie allang weer een rode jas aan. En dat gaat zo steeds maar door. Dat is de manier waarop bijvoorbeeld trypanosomen zorgen dat ze kunnen overleven in het bloed van hun gastheer.

Je kunt je natuurlijk ook gewoon verstoppen op een plek waar ze je niet kunnen vinden, en dat is bijvoorbeeld binnenin cellen van de gastheer. Zo zitten malariaparasieten in de rode bloedlichaampjes van de gastheer, buiten bereik van het immuunsysteem. Nog veel brutaler is het om je te verstoppen in het apparaat dat naar je op zoek is. Leishmania kruipt in de witte bloedcellen. Dat is zoiets als je verstoppen in het politiebusje, heel aardig, want die agenten zoeken alleen buiten en niet binnenin. Ook vaak toegepast door parasieten is het produceren van stoffen die de werking van het immuunsysteem van de gastheer saboteren, zoiets als rookbommen of zo.

Dit lijkt u wellicht een wat simplistische weergave van de aanpassingen die parasieten gebruiken om ongestoord in het lichaam van de gastheer te kunnen blijven, maar in essentie gebeurt het zo; de gastheer wordt inderdaad voortdurend op deze manieren om de tuin geleid. Dit is natuurlijk reuze vernuftig, maar je moet als parasiet wel op een speciale manier aangepast zijn aan zo'n soort leven.

Dat is een van de redenen waarom wij de lipiden, glycolipiden en de biosynthese van membranen bij parasieten bestuderen. En dat brengt ons bij het derde soort biochemische aanpassingen. Die derde soort aanpassingen is heel anders. Doordat parasieten niet zelf voor voedsel hoeven te zorgen maar dat van de gastheer pikken, hoeven ze een heleboel dingen niet meer te kunnen die andere organismen wel zelf moeten doen. Ze kunnen bijvoorbeeld zelf geen vetzuren of cholesterol meer maken. En zo zijn er talloze voorbeelden van biochemische verbindingen die parasieten van hun gastheer pikken en niet meer zelf kunnen maken. We zouden dit de biochemische aanpassingen-uitgemakzucht kunnen noemen. Met name Jos Brouwers heeft bij ons in de groep onderzoek gedaan naar het lipidemetabolisme van schistosomen, waarbij wij uiteindelijk proberen uit te vinden waarom sommige processen nog wel essentieel zijn voor de parasiet en dus behouden zijn gebleven, en wat de rol daarvan is bij de biosynthese van buitenmembranen. Dat is een proces dat cruciaal is voor schistosomen om het afweersysteem van de gastheer jarenlang te kunnen weerstaan, en ik verwacht dat we met de moderne technieken die hij nu in huis heeft in dat onderzoek voor een doorbraak kunnen zorgen.

Met name dit soort aanpassingen maakt parasieten in zekere zin ook kwetsbaar. Door al die adaptaties aan hun levensstijl, kunnen ze niet meer terug; een parasitaire worm kan niet meer zonder gastheer overleven, ze zijn er metabool afhankelijk van

geworden en ze kunnen niet meer een vrijlevende worm worden, zoals hun voorouders dat waren. Evolutie is een aaneenschakeling van eenrichtingstraten, daar is zelfs de binnenstad van Utrecht niets bij vergeleken.

Het belang van het bestuderen van de biochemie van parasieten

De biochemie van parasieten is om twee redenen zeer de moeite van het bestuderen waard: puur wetenschappelijk, èn omdat dit soort studies zal leiden tot een betere bestrijding van parasitaire ziektes bij mens en dier. Ik zal beide aspecten nader toelichten.

Vanaf het begin van de menselijke beschaving waren we ons bewust van de aanwezigheid van parasieten. Bij dieren die sociale contacten ontwikkelen via het ontluizen van de vacht van een ander, ontdekten we al snel het bestaan van ectoparasieten als luizen, vlooiën, teken en dergelijke. Verder kenden we natuurlijk ook die wormen die via de feces het lichaam verlaten en groot genoeg zijn om met het blote oog gezien te kunnen worden.¹⁶ De artsen van de Egyptenaren, de Grieken en de Romeinen kenden met name *Ascaris* en lintwormen. Erg veel mogelijkheden voor de bestrijding waren er echter tot aan het begin van de 20ste eeuw niet, afgezien van speciale kammen om je haren van luizen te ontdoen, het baden in water of heet zand, het innemen van zware metalen als kwik en zink, of het eten van speciale planten (zoals de bast van de kinaboorn tegen malaria, of boerenwormkruid tegen wormen) en sterk gekruid voedsel

¹⁶ Het duurde tot 1675 en Antonie van Leeuwenhoek een keer diarree had opgelopen voordat microscopisch kleine parasieten als *Giardia* ontdekt werden.

waarvan men dacht dat het darmwormen verwijderde zoals bijvoorbeeld peper doet, en natuurlijk het gebruik van bloedzuigers, want die werkten bij elke ziekte dus ook bij het bestrijden van parasieten.¹⁷

De bestrijding van parasitaire ziektes was oorspronkelijk vooral empirisch omdat betrekkelijk weinig bekend was van deze organismen. De laatste jaren heeft er echter een explosieve kennistoename plaatsgevonden die nu begint te leiden tot een veranderde aanpak bij het zoeken naar nieuwe chemotherapeutica en vaccins. De biologische gecompliceerdheid van parasieten zorgt echter voor bijna onoverkomelijke moeilijkheden bij het ontwikkelen van effectieve vaccins. Daarom, en ook voor de bestrijding van individuele besmettingen, zullen chemotherapeutica tegen parasitaire infecties altijd nodig blijven. Daarbij komt dat de huidige chemotherapeutica slechts een paar klassen van stoffen omhelzen en resistentie daartegen steeds verder verspreid raakt. Dit is een groot probleem waar de hele parasitologische wereld steeds meer mee worstelt. De ontwikkeling van nieuwe klassen chemotherapeutica is dan ook dringend nodig.

Bestudering van parasieten op moleculair niveau heeft geleid tot een verhoogd inzicht in met name die processen die uniek zijn voor parasieten of die sterk afwijken van de overeenkomstige processen in hun gastheren. Ons onderzoek is steeds gericht op die biochemische verschillen tussen parasiet en gastheer, en de exploitatie van die verschillen bij de ontwikkeling van nieuwe chemotherapeutica is veelbelovend en komt ook steeds verder tot

¹⁷ Het eerste middel ter voorkoming van parasitaire infecties dat de mens - overigens onbedoeld - gebruikte was "het bereiden van groenten en vlees" in plaats van het voedsel rauw te verorberen zoals je het in de natuur aantreft en zoals andere dieren doen. Door koken en braden worden een heleboel parasitaire besmettingen voorkomen.

ontwikkeling. Dit soort studies heeft al geleid tot sterk verbeterde diagnostische methoden en tot de identificatie van een aantal potentiële doelwitten voor chemotherapeutica.

Vanwege hun unieke eigenschappen zijn parasitaire organismen echter ook uitstekende modelsystemen voor de bestudering van algemene biochemische en moleculair biologische processen, en uit de afgelopen 10-20 jaar zijn er talloze voorbeelden van parasitologisch onderzoek die een grote invloed hadden op ander natuurwetenschappelijk onderzoek.¹⁸ Ik noem slechts: de ontdekking van de Variabele Oppervlakte Glycoproteïnen van trypanosomen¹⁹, en de regulering van de expressie daarvan, die model staat voor het reguleren van één enkel gen uit een groot aanbod van vergelijkbare genen in dezelfde cel, zoals bijvoorbeeld bij ons reukorgaan, verder de opheldering van de manier waarop deze eiwitten - en naar later bleek ook vele andere - vastzitten aan de membraan via een fosfatidylinositol-molecuul

¹⁸ Een aantal oude ontdekkingen gedaan tijdens parasitologisch onderzoek spreekt ook nog steeds tot de verbeelding. Zo ontdekte Edouard van Benden in 1883 het verschijnsel meiose tijdens zijn onderzoek aan *Ascaris* wormen, werd in 1899 de rol van de kern van eicel en sperma bij de bevruchting ontdekt tijdens onderzoek van Theodor Boveri aan dezelfde worm, en ontdekte Keilin in 1925 cytochromen en de elektronen-transportketen waarbij hij parasitaire insecten en wormen als modelsysteem gebruikte. De Duitse chemicus Paul Ehrlich gebruikte rond 1900 chemische kleurstoffen als middel tegen malaria en slaapziekte en werd zo de vader van de chemotherapie. Hij ontdekte ook voor het eerst dat in pathogenen resistentie tegen die middelen kon ontstaan.

¹⁹ Dat systeem zorgt voor de snelle afwisseling van de productie van gele, blauwe, rode etc jasjes waar ik het daarnet over had bij de manieren die parasieten gebruiken om het immuunsysteem van de gastheer te misleiden.

(of GPI-anker).²⁰ Ook trans-splicing en RNA-editing zijn vermeldenswaardige voorbeelden van in eerste instantie bijna bizar lijkende verschijnselen, ontdekt bij parasieten, die later ook een rol bleken te spelen in gen-expressie bij hogere eukaryoten.²¹

Zoals ik u al uitlegde is er ook veel onderzoek verricht - onder andere op ons laboratorium - aan het energiemetabolisme van parasitaire wormen, waarbij later duidelijk werd dat er veel meer diersoorten zijn die er dergelijke anaerobe aanpassingen op na houden. Dit onderzoek heeft een heel nieuw fascinerend onderzoeksveld van algemeen biologisch belang geopend. Verder kan ik noemen het onderzoek aan diverse glycolyse enzymen plus de regulering en evolutionaire geschiedenis ervan. In dat verband hebben wij met name hexokinase en lactaatdehydrogenase van parasitaire wormen bestudeerd.

Onderzoek aan parasieten heeft ook voor een doorbraak gezorgd in de ideeën over de vroeg-eukaryotische evolutie en het ontstaan van organellen. Probeer u eens even voor te stellen: zo'n 1½ miljard jaar geleden bestonden er op aarde alleen nog maar vrij simpele organismen die leken op de bacteriën zoals we die nu nog kennen; verder was er nog niets. En toen gebeurde het: de eerste symbiose die ooit plaatsvond! Twee heel verschillende organismen gingen eerst een LAT-relatie aan - ze leefden

²⁰ Glycosylfosfatidylinositol-anker: een structuur bestaande uit fosfatidylinositol, een mannose-bevattend tetrasacharide en fosfo-ethanolamine waar het C-terminale einde van het eiwit aan vast zit. De alkyl- of acyl-ketens van het fosfolipid zorgen voor koppeling van het eiwit-glycan-complex aan de membraan.

²¹ Beide varianten zijn overigens interessante schenders van het centrale dogma van de moleculaire biologie zoals meer dan 40 jaar geleden geformuleerd door Francis Crick, omdat kennis van de DNA-code blijkbaar toch niet altijd direct leidt tot kennis van de primaire eiwitstructuur.

apart, maar toch samen - en later trok de een bij de ander in, en werd daarmee een cel-organel van die ander, de gastheer.²² In de ene tak van de evolutionaire boom ontstond hier het mitochondrion uit, zoals dat voorkomt bij ons en andere dieren. In een andere tak van de evolutie ontstond hier een ander soort organel uit, namelijk een hydrogenuitloosend organel, dat anaeroob energie produceert.²³ Dat zijn overigens weer andere organellen dan de anaeroob functionerende mitochondriën van parasitaire wormen waar ik het daarstraks over had. De precieze gebeurtenissen van zo'n miljard jaar geleden zijn nog niet ontrafeld, en ook het ontstaan van al die diverse soorten energie-producerende organellen is nog duister, maar we zijn daar heel druk mee bezig. Verder onderzoek aan parasitaire en vrij-levende organismen zal hopelijk in de nabije toekomst meer duidelijkheid verschaffen. Maar voorlopig zou je mitochondriën kunnen beschouwen als de eerste parasieten.²⁴

Ontwikkelingen in de toekomst

Wat zijn de perspectieven?

Aan de ene kant zijn er talloze nieuwe mogelijkheden voor parasitologisch onderzoek: door de toegenomen technologische ontwikkelingen, door het steeds meer beschikbaar komen van gegevens uit genoom-sequentie-projecten, door de vooruitgang

²² Die symbiose resulteerde dus in het verschijnen van organismen met organellen. Later ontstonden daaruit de meercellige organismen (metazoa).

²³ W. Martin and M. Müller, The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. Nature 392 (1998) 37-41.

²⁴ Zie ook "Parasite Eve", versie 1 en 2 van een computerspel gebaseerd op de science fiction roman van Hideaki Sema (www.squaresoft.com/web/games/PE2)

in analyse en interpretatie van deze gegevens, en door de vooruitgang in kennis van de moleculaire genetica van gastheer en parasiet. Dit gaat hard nu. Alle genoom-, proteoom-, metaboloom- en andere -omics- en -omics-projecten zorgen voor unieke doorbraken in onze kennis.

En anderzijds, kun je een aantal uitdagingen al zien aankomen, zoals de stijging in parasitaire infecties, bijvoorbeeld door de verdere urbanisatie in Zuid Amerika, en door de sterke toename van wereldwijd reizen, maar ook door de toename in bijvoorbeeld de biodynamische veehouderij, de verspreiding van zoonosen over grotere geografische gebieden, de noodzaak voor betere en goedkope diagnostische tests, het voortschrijdende optreden van drugresistentie en daardoor de noodzaak voor het ontwikkelen van nieuwe generaties geneesmiddelen tegen parasieten.

Investeringsonderzoek en de ontwikkeling van doeltreffende en betaalbare geneesmiddelen zijn dan ook dringend nodig.

Wat gaan wij doen?

We gaan in ieder geval verder met het karakteriseren van die specifieke biochemische adaptaties van parasieten in het algemeen, en van wormen en trypanosomen in het bijzonder. Wij willen weten wat er nou essentieel en specifiek is voor een parasitaire levenswijze. Je zou je bijvoorbeeld afkunnen vragen: Wat is er nou voor nodig om van *C. elegans* een ordentelijke parasitaire worm te maken? Dat genoom is nu bekend en kan gemodificeerd worden. Maar het gaat om het functioneren en om dat te begrijpen is meer nodig dan alleen de inhoud van het genoom kennen. Er is nog werk genoeg te doen, daar zijn goede onderzoekers voor nodig, en dat brengt mij automatisch op het laatste onderwerp:

Onderwijs, of “Wat maakt de universiteit verder zo’n aantrekkelijke plek om te werken?”

Parasitologie is een interessant en dynamisch onderwerp om onderwijs in te geven. Gezien de moderne ontwikkelingen is ook bij veterinaire studenten een beter begrip van aangrijpingsmechanismen van chemotherapeutica, het optreden van resistentie, en epidemiologische patronen van parasitaire infecties noodzakelijk om adequate behandeling te waarborgen en verdere verspreiding van resistentie te voorkomen. Voor een beter gebruik van chemotherapeutica en voor verder onderzoek is een inbreng van dit vakgebied vereist. Dit zou in het nieuwe curriculum naast in de klinische richtingen met name ook in de studiepaden ‘veterinair wetenschappelijk onderzoek’ en ‘veterinaire volksgezondheid’ gewaarborgd kunnen worden. Ook in de voorziene nieuwe opleidingen binnen de Waaier Natuur en Gezondheid, en binnen de Biomedische Wetenschappen, zoals “Bioveterinaire wetenschappen” en “Drug Discovery and Development”, liggen duidelijke mogelijkheden voor dit vakgebied.

Daarnaast is het zaak om in Nederland nieuwe onderzoekers in de richting van de moleculaire parasitologie op te leiden, zodat ook in de toekomst deze veelbelovende richting van voldoende nieuw bloed wordt voorzien en de achterstand op de ons omringende landen ingehaald wordt. Dus waarde studenten diergeneeskunde en medische biologie, join the forces en kom een wetenschappelijke stage bij ons lopen.

Hoewel de biochemie van parasieten af en toe ter sprake komt in ons reguliere biochemie-onderwijs, is dat duidelijk niet een hoofdonderwerp. Aan de andere kant kan ik er toch altijd een groot gedeelte van de bij onze wetenschappelijke studies opgedane expertise in kwijt, want eigenlijk draait het toch meestal

om dezelfde principes: zoals bijvoorbeeld metabolisme en de regulering er van, of de regulering van gen-expressie.

Daarbij is het voor mij altijd een uitdaging om studenten ook een moleculair wereldbeeld bij te brengen. Na de mechanisering van het wereldbeeld in de afgelopen eeuwen, is het nu tijd voor een verdere invulling hiervan.²⁵ Het is nu de beurt aan de moleculaire wereld. Niet turbines, locomotieven of de mechanica vervullen ons nu met verwondering, maar de manier waarop in de cel op vergelijkbare wijze, maar dan met onderdelen van moleculaire grootte, door eiwitten energie geproduceerd wordt, en hoe allerlei processen in de cel heel specifiek op moleculair niveau gestuurd worden.

We begrijpen steeds meer van het normale en door ziekte verstoorde functioneren van mens en dier. Om die ontwikkelingen als dierenarts of medisch bioloog adequaat te kunnen volgen, is een goed inzicht in en kennis van de miniatuurwereld in onze cellen op moleculair niveau, een absolute voorwaarde. Het is de tijd van de moleculaire revolutie, en we zien onze studenten niet graag het koele hoofd verliezen onder de guillotine van de onwetendheid.

Ook het opzetten van nieuw onderwijs is een hobby van mij. Gelukkig waren er wat dat betreft de afgelopen jaren voortdurend en volop kansen. Curriculumherzieningen waarbij het onderwijs inhoudelijk dan wel qua onderwijsvorm volledig op de schop ging, volgden elkaar in rap tempo op, zowel bij Diergeneeskunde als Medische Biologie, nu Biomedische Wetenschappen. De ene variant was nog niet volledig doorgevoerd of de volgende vernieuwing moest alweer versneld ingevoerd worden.

²⁵ E.J. Dijksterhuis, De mechanisering van het wereldbeeld, 1950.

Het is duidelijk, ook onderwijs adapteert, en past zich aan, aan de snel wisselende eisen die de omgeving stelt. Ik doe daar altijd graag aan mee, want het bed regelmatig opschudden, houdt de zaak fris en levendig, en niets is zo lekker als een bed met verse lakens.

Net zoals in de natuur ontstaan hierbij soms ook hele mooie onverwachte symbiotische varianten, want iets anders kan ik de cursussen “Entrepreneur” en “Fundamentals of Business and Economics” toch moeilijk noemen. Cursussen, die werden opgezet samen met disgenoot van het eerste uur en collega Arie Buijs, en die duidelijk een symbiose zijn van een wetenschappelijke bèta-studie en de meer aardse behoeften van de huidige calculerende student.

Zo zijn we nu geëindigd met vier **stellingen**:

Stelling 1. Parasitisme is eerder regel dan uitzondering, of anders gezegd: Parasieten zijn overal. Ze willen je vlees wegknagen, of je bloed opslurpen, ze willen zich nestelen in je spieren of je hersenen, of gaan ergens in je lichaam een gezin beginnen, maar hoe ze ook leven, parasieten tasten je gezondheid aan en kunnen dodelijk zijn.

En, de wereld hangt van adaptaties aan elkaar.

Dat leverde stelling 2: Adaptaties zijn een sterke drijvende kracht achter de evolutie van parasiet en gastheer.

Die adaptaties leiden vaak tot fascinerende verschijnselen en allerlei aanpassingen aan een parasitaire manier van leven.

Stelling 3 luidt: Vanwege het wetenschappelijke belang, maar ook gezien de maatschappelijke relevantie, dient de bestudering van de biochemie van parasieten met kracht ter hand genomen te worden.

Dit is hopelijk ook duidelijk geworden. Bestrijding van deze beestjes is niet makkelijk, maar gelukkig zijn het heel interessante onderzoeksobjecten voor wetenschappers en hoop ik dus nog jaren door te kunnen gaan met deze passie. Want wetenschappelijk onderzoek doen is al een fantastische bezigheid, en aan parasieten, dat maakt het helemaal compleet.

Stelling 4 luidt: Biochemie-onderwijs voor veterinair en medisch biologen is leuk, zelfs als het niet de biochemie van parasieten is.

Althans dat is mijn mening, maar ik hoop in ieder geval duidelijk gemaakt te hebben dat als het al niet interessant of leuk van zichzelf is, het in ieder geval resulteert in een voor veterinair en medisch biologen gewenst moleculair wereldbeeld.

Dames en heren, aan het einde gekomen van mijn betoog, zijn

Woorden van dank op zijn plaats.

Mijn grote dank gaat allereerst uit naar het Utrechts Universiteitsfonds, dat deze bijzondere leerstoel heeft ingesteld, en naar het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht dat deze instelling heeft bekrachtigd. Het belang van onderzoek op het gebied van de biochemie van parasieten wordt hiermee onderschreven en ik ben hen tevens zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

De basis voor een wetenschappelijke studie wordt ongetwijfeld al vroeg gelegd, en ik wil dan ook beginnen met het bedanken van mijn ouders voor de opvoeding die ze ons gaven, en omdat ze mijn passie voor scheikunde en biochemie altijd gesteund hebben en die studie mogelijk maakten.

Hoewel in huidige onderwijsmodellen sterk de nadruk ligt op zelfstudie, wil ik op deze plaats benadrukken - wat iedereen eigenlijk wel weet - dat inspirerende docenten onmisbaar en onvervangbaar zijn. In mijn geval wil ik dan ook mijn middelbare school docenten wis- en natuurkunde, en vooral biologie (Dr. Th. Postmes) en scheikunde (Dr. G. de Poot) bedanken voor hun enthousiasmerende wijze van lesgeven. Ik denk daar nog vaak met plezier aan terug. Daarna waren er op de universiteit met name de hoogleraren klinische chemie Soons en Wadman en de hoogleraren biochemie Boldingh en Vliegenthart die er elk op hun eigen wijze voor zorgden dat mijn liefde voor biochemisch onderzoek zich definitief nestelde.

De hoogleraren Van den Bergh en Van Golde ben ik zeer veel dank verschuldigd, omdat zij mijn keuze voor de onderzoeksrichting "biochemie van parasieten" - ook na mijn promotieonderzoek - mogelijk gemaakt hebben en ook altijd gesteund hebben. Ik ben beiden erg dankbaar voor alle hulp bij het

bereiken van deze positie en voor het vertrouwen dat ik alle jaren steeds kreeg.

Zonder goede ondersteuning is dit soort wetenschappelijk onderzoek niet mogelijk. Ik dank dan ook heel bijzonder Pieter van der Meer, Jos van den Heuvel en Marion Schmitz, die al die jaren zo enthousiast aan dit onderzoek hebben meegewerkt. Ik ben blij dat jullie alle drie, direct of indirect, nog steeds bij dit onderzoek betrokken zijn.

Ook voor alle andere symbiotische samenwerkingen op ons lab ben ik heel dankbaar. Het moge namelijk duidelijk zijn dat wat ik vanmiddag gebruikt heb als voorbeelden van ons onderzoek, het werk is geweest van een hele reeks studenten, stagiaires en promovendi.

Jaap van Hellemond wil ik heel hartelijk bedanken voor zijn tomeloze inzet en enthousiasme, en voor de hele plezierige wijze waarop wij al jaren samenwerken. Jaap, ik ben dan ook heel blij dat we je hebben kunnen behouden voor het onderzoek aan de biochemie van parasieten, en ik hoop van harte dat we samen nog jaren succesvol onderzoek kunnen verrichten.

Wat de toekomst betreft heb ik ook het volste vertrouwen in de huidige promovendi en ik wens Desiree van der Kleij, Anita van der Klei en Susanne van Weelden nog veel succes bij hun veelbelovende onderzoekingen.

Jaap Landman, Frans Kruisbeek en Ate van der Molen wil ik graag bedanken voor hun uitstekende hulp bij onze slakken- en parasietenkweek.

Het spreekt vanzelf dat ook in de toekomst de zeer gewaardeerde goede contacten en samenwerkingen met alle andere collega's binnen onze hoofdafdeling essentieel zullen zijn voor de voortgang en ik ben blij met zoveel plezierige collega's.

Ook de samenwerkingen met andere onderzoeksgroepen zijn zeer vruchtbaar geweest en ik hoop dan ook dat die contacten

nog verder verstevigd zullen worden in de toekomst.

Ik wil daarbij vandaag in het bijzonder de nabijgelegen samenwerkingsverbanden bedanken: het Instituut voor Biomembranen, het ABC onderzoek in onze samenwerking met de groepen van Hans Kamerling en Albert Heck, de groep van Albert Cornelissen van onze faculteit, de medewerkers van het ID uit Lelystad, de groepen van André Deelder en Maria Yazdanbakhsh uit Leiden, de groep van Johannes Hackstein uit Nijmegen, de groep van Barbara Bakker en Hans Westerhoff van de VU in Amsterdam, de groep van Johan Lugtenburg uit Leiden, en de groep van Fred Opperdoes en Paul Michels uit Brussel.

Dames en heren toehoorders, u wil ik bedanken voor uw aanwezigheid en uw aandacht.

Uit al het voorgaande zal duidelijk zijn: voor u staat iemand die zelfs in de baas zijn tijd zijn passies mag uitleven. Hier staat dus een gelukkig man. Maar de belangrijkste oorzaak daarvan zit toch hier op de eerste rij, het thuisfront:

Maarten, Anneke en Jasmin.

En natuurlijk Janny. Lieve Janny, ik zal jou en het publiek alle cliché's over onze symbiose besparen.

Dank voor alles. ♡♡

Ik heb gezegd.

Verdere informatie is onder andere te vinden in:

- Foundations of Parasitology. L.S. Roberts & J. Janovy, Jr., Fifth edition, 1996, Wm. C. Brown Publishers.

- Encyclopedic Reference of Parasitology. H. Mehlhorn (Ed.), Second edition, 2001, Springer-Verlag.

- Symbiosis. S. Paracer & V. Ahmadjian, Second edition, 2000, Oxford University Press.

- Veterinary Parasitology. G.M. Urquhart, J. Armour, J.L. Duncan, A.M. Dunn & F.W. Jennings, Second edition, 1996, Blackwell Science.

Copyright: A.G.M. Tielens, 2001

ISBN: 90-393-2899-4