

Videobeelden onthullen strategie van dodelijke parasiet

Slaapziekte te lijf met zebravisjes

Hogesnelheidscamera's onthullen voor het eerst hoe parasieten die slaapziekte veroorzaken hun gastheer binnendringen. Die kennis kan helpen in de strijd tegen deze dodelijke ziekte. De onderzoekers gebruikten jonge zebravisjes. 'Je kunt zien wat er in hun bloedsomloop gebeurt.'

tekst Nienke Beintema foto Aldo Alessi

Nieuwe videobeelden van Wageningse onderzoekers tonen een betoverend tafereel. Langgerekte kikkervisjes buitelen rond door een netwerk van snelstromende beekjes, zo lijkt het. Alleen zijn de 'kikkervisjes' eigenlijk trypanosomen en de 'beekjes' aderen van een zebravisje.

Trypanosomen zijn parasieten die in Afrika slaapziekte veroorzaken en in Zuid-Amerika

de ziekte van Chagas (zie kader). Op de video zien ze er doelloos uit, bijna lui. Hun flagel – een soort staart – gebruiken ze niet voor voortstuwing; ze gaan waar het bloed gaat. Wat ze wel doen: ze hechten zich met hun achterkant aan de vaatwand en dringen dan het weefsel binnen. Dit is belangrijke nieuwe informatie, die een startpunt biedt in de strijd tegen deze dodelijke ziekten. De resultaten verschenen in het septembernummer

van het wetenschappelijke tijdschrift *eLife*.

VERWAARLOOSDE ZIEKTEN

'Slaapziekte en de ziekte van Chagas zijn zogeheten verwaarloosde ziekten', zegt Maria Forlenza, universitair hoofddocent bij de leerstoelgroep Celbiologie en Immunologie. 'Wereldwijd kosten ze elk jaar duizenden levens, maar toch krijgen ze weinig aandacht. Waarom? Omdat ze minder dodelijk zijn dan

◀ Maria Forlenza bij de jonge zebra visjes. 'Ons onderzoek laat zien dat je soms echt levende gastheren nodig hebt.'



bijvoorbeeld malaria. En omdat het heel moeilijk is om financiering te vinden voor het soort fundamenteel onderzoek dat nodig is om te begrijpen hoe deze ziekten werken.'

Forlenza en haar collega's toonden als eersten aan hoe de parasiet zich verplaatst en gedraagt in een gastheer. 'We konden daarbij geen standaard proefdieren gebruiken zoals muizen, omdat je niet door een microscoop in hun stromende bloed kunt kijken. Daarom hebben we levende zebra visjes gebruikt. Heel jonge zebra visjes zijn doorzichtig. Je kunt zien wat er in hun bloedsomloop gebeurt.'

De onderzoekers toonden met hun *in vivo*-experimenten aan dat eerdere aannames over trypanosomen, gedaan op basis van *in vitro*-onderzoek en computermodellen, niet kloppen. Forlenza: 'Voor mij is dat een van de belangrijkste boodschappen uit ons onderzoek: in sommige gevallen heb je levende gastheren nodig. Tegenwoordig is er een sterke beweging richting minder proefdiergebruik, en daar sta ik ook volledig achter, maar wij hebben laten zien dat er soms echt meerwaarde is.'

VASTKLAMPEN

Tot nu toe dachten wetenschappers dat trypanosomen hun flagel gebruiken om te zwemmen in de bloedstroom. Daarom waren strategieën om de parasiet te remmen altijd gericht op de motoreiwitten die hun staart laten bewegen. De video's van Forlenza en haar collega's, gemaakt met vijfhonderd beelden per seconde, laten zien dat er geen actieve voortstuwing is.

De beelden laten ook zien hoe de parasiet zich vastklampt aan de bloedvatwand. 'Deze aanhechting lijkt erg op die van onze eigen immuuncellen', legt Forlenza uit. 'Net als witte bloedcellen kunnen de parasieten zich wel hechten aan de wanden van aders, maar niet aan die van slagaders. Blijkbaar is er iets in de bouw van de aders wat ze doordringbaar maakt, en heeft de parasiet een manier gevonden

om net als onze eigen immuuncellen de bloedstroom te kunnen verlaten.'

PLAKEIWIT

De beelden lieten zien dat de parasiet eerst de vaatwand aanraakt met zijn achterkant. Dat is de kant tegenover de flagel. Forlenza: 'Terwijl de parasiet aan de wand vastzit, is de staart nog vrij om te bewegen. Misschien duwt de parasiet zichzelf daarmee door de wand heen, het weefsel in.' De onderzoekers vermoeden dat trypanosomen, net als immuuncellen, op hun oppervlak een soort plakmoleculen hebben waarmee ze zichzelf vasthechten aan de vaatwand. 'We onderzoeken momenteel welke eiwitten dat zijn' zegt Forlenza. 'We hebben al een paar veelbelovende kandidaten gevonden.'


'Deze ziekten kosten elk jaar duizenden levens, maar krijgen toch weinig aandacht'

Wat als je dat plakeiwit zou kunnen blokkeren? Forlenza en haar collega's zochten dat uit door mutante trypanosomen te produceren waarbij de verschillende oppervlakte-eiwitten elk een andere kleurlabel droegen, dat zichtbaar was onder de microscoop. 'Een van onze mutante eiwitten lijkt precies op de plek te zitten waar de parasiet zich aan de gastheer vasthecht', zegt de onderzoeker. 'Nu hebben we een mooi startpunt voor ons vervolgonderzoek: kijken wat er gebeurt als je het plakeiwit verandert of uitschakelt, of als je antilichamen ontwerpt die specifiek daarop aangrijpen. Ik ben er vrij zeker van dat een van deze routes een succesvolle aanpak van deze ziekten kan opleveren.'

ZIEN IS GELOVEN

Forlenza probeert financiering te vinden voor dit vervolgonderzoek, samen met de Universi-

teit van Cambridge. 'In Groot-Brittannië is er meer geld voor fundamenteel onderzoek naar verwaarloosde ziekten.' Het onderzoek vraagt ook om samenwerking binnen de Wageningse Animal Sciences Group. 'Mijn eigen groep, Celbiologie en Immunologie, draagt bij op het gebied van gastheer-pathogeeninteracties. De expertise op het gebied van biomechanica komt van de groep Experimentele Zoölogie.'

Het kan nog tien tot vijftien jaar duren voor het onderzoek resulteert in een klinische toepassing, zoals een vaccin. Maar shortcuts zijn er niet, zegt Forlenza. 'Deze fundamentele kennis is echt nodig. Jarenlang werkten we alleen maar met aannames over trypanosomen, maar wat je nodig hebt is bewijs *in vivo*. "Zien is geloven", is ons motto.' 

BIJNA ALTIJD DODELIJK

Trypanosomen zijn eencellige parasieten. Er bestaan verschillende varianten die onder meer slaapziekte veroorzaken in Afrika en de ziekte van Chagas in Latijns-Amerika. Slaapziekte wordt overgebracht door de tseetseevlieg, de ziekte van Chagas door wantsen. De eerste symptomen zijn koorts, hoofdpijn, jeuk en gewrichtspijn. Later ontstaan neurologische symptomen, zoals verstoorde slaap, verwarren en geheugenverlies. Uiteindelijk volgt bijna altijd de dood. Slaapziekte kost in Afrika jaarlijks aan zeker 10.000 mensen het leven, maar sommige bronnen spreken van 50.000 tot 500.000. In Zuid-Amerika zou het gaan om zo'n 8.000 doden per jaar.