

# Spinozawinnnares hoopt op medicatie tegen auto-immuunziekten

De genetische ontrafeling van coeliakie leverde Cisca Wijmenga, hoogleraar humane genetica in Groningen, de Spinozapremie 2015 op. Met haar 2,5 miljoen euro aan prijzengeld hoopt ze meer zicht te krijgen op het samenspel van genen en omgeving.



SAKE ELZINGA, HOLLANDE HOOGTE

**U**w partner, moleculair geneticus Marten Hofker, zei ooit in een dubbelinterview dat individuele wetenschappers slechts kleine radertjes zijn in een groot geheel, ‘Nobelprijswinnaars uitgezonderd’. Nu wint zijn vrouw de ‘Nederlandse Nobel-prijs’...

Met een lach: ‘Genetisch onderzoek naar complexe, chronische ziekten vereist werken met big data. We bekijken een paar miljoen datapunten bij pak ’m beet tienduizend patiënten. Ik weet niet eens uit mijn hoofd hoeveel nullen dat zijn. Dus nee, dat doe ik niet alleen. Ik heb net nog het wekelijkse overleg gehad met alle promovendi en postdocs die dit mogelijk maken. Zij staan in het lab, ik niet meer.’

***Wat is jullie belangrijkste resultaat tot nu toe?***

‘We hebben de genetica van coeliakie grotendeels ontrafeld. Van alle genen die van invloed zijn op het ontstaan van de ziekte kennen we er nu veertig. Deze genen grijpen in op een aantal cellulaire routes die daardoor niet optimaal functioneren. De volgende stap is om met deze kennis de diepte in te gaan: in welke cellen gaat het precies mis en wat gaat daar dan mis? Dat kan aanknopingspunten geven voor therapie.’

***Is dat het uiteindelijke doel?***

‘Daar is wel discussie over. Sommigen vinden medicatie tegen coeliakie niet nodig, omdat er al een therapie is, namelijk een glutenvrij dieet. Maar – en dan kom ik bij het tweede belangrijke resultaat van ons onderzoek – mensen met coeliakie hebben ook een verhoogd risico op andere auto-immuunziekten zoals reuma, diabetes, MS en de ziekte van Crohn. Deze ziekten hebben namelijk dezelfde genetische basis. En toen ontstond bij mij het idee: wat als je nu die gemeenschappelijke basis kunt aanpakken? Dat is mijn hoop, dat dit onderzoek uiteindelijk leidt tot medicatie tegen auto-immuunziekten. Maar dat is nog heel ver weg hoor! Eerst moeten we nog veel beter snappen hoe deze ziekten ontstaan. Waarom krijgt de ene persoon met de risicogenen voor

auto-immuunziekten reuma, de ander Crohn en een derde helemaal geen ziekte? Dat is de vraag die mij drijft. Als er mensen zijn met risicogenen die nooit ziek worden, dan moet er dus iets te doen zijn om de zaak ondanks de genetische aanleg in balans te houden. Dan kom je terecht bij de invloed van voeding, leefstijl, darmflora, de lucht die je inademt. Wellicht is het mogelijk om die invloed te bepalen door een grote groep mensen langdurig te volgen en heel gedetailleerd al deze factoren vast te leggen. Dat kan zicht bieden op leefstijlvariabelen die een preventieve werking hebben.'

**Verwacht u daar veel van? De preventiepraktijk is nogal weerbarstig.**  
'Ja, maar tot nu toe gaan leefstijladviezen altijd over de groep, niet over jou persoonlijk. Als je zegt: "roken is dodelijk", betrekken mensen dat niet op zichzelf. Als je na onderzoek tegen iemand zegt: "jij hebt een verhoogd genetisch risico op diabetes type 2", dan gaat die persoon gezonder eten en meer bewegen. Daar is wereldwijd onderzoek naar gedaan. Blijkbaar komt dat wel dichtbij genoeg om indruk te maken.'

**Kunt u iets vertellen over de methode die jullie hebben ontwikkeld om mensen te testen op risicogenen voor coeliakie?**  
'Van alle mensen met coeliakie is 95 procent positief voor het humaan-leukocytenantigeen HLA-DQ2. Omdat slechts 5 procent van de HLA-DQ2-dragers coeliakie heeft, is de positief voorspellende waarde klein. De negatief voorspellende waarde is echter groot, want er zijn maar heel weinig mensen zonder HLA-DQ2 die coeliakie hebben. Tot voor kort was het heel ingewikkeld om te bepalen of iemand HLA-DQ2 had of niet. We hebben nu eenvoudige, goedkope test gemaakt waarmee dat heel eenvoudig kan. Dat is van groot belang voor ons onderzoek.'

**Als er eenmaal een test is, kan er ook worden gescreend...**  
'Populatiescreening is voorlopig niet zinnig, omdat er geen consensus bestaat over de vraag of je mensen met een hoog

risico op coeliakie moet gaan behandelen terwijl ze niet ziek zijn. Ik kan me echter wel voorstellen dat je gaat screenen in families met een hoog risico op coeliakie of andere auto-immuunziektes.'

**Dat brengt het risico met zich mee dat we straks ook voorstadia van de ziekte als ziekte gaan definiëren, met de onnodige medicalisering van dien.**  
'Een terechte opmerking. Ik vind dat ook lastig. Voorlopig zie ik bij coeliakie echter nog vooral onderdiagnose. Bij slecht één op de acht patiënten wordt de ziekte daadwerkelijk vastgesteld. Dat komt waarschijnlijk doordat de verschijnselen zo uiteenlopend zijn: ataxie, miskramen, gastro-intestinale klachten, osteoporose. Het traditionele beeld is dat van een mager kindje met een opgeblazen buik. De meeste patiënten worden echter op latere leeftijd gediagnosticeerd en dan presenteert de ziekte zich heel anders. Sommige specialisten, zoals gastro-enterologen, denken nog wel aan coeliakie, maar velen ook niet. Daardoor lopen mensen soms al twintig jaar met ernstige klachten rond voordat iemand op het idee komt een coeliakietest te doen. Dus als ik één ding hoop van deze prijs, dan is het dat artsen vaker zullen denken aan coeliakie als onderliggende oorzaak.'

**Genoomonderzoek kan leiden tot nieuwe – dure – medicijnen voor kleine groepen mensen met een bepaalde genetische aanleg. Gaat dat de zorgkosten nog verder opjagen?**  
'Ik redeneer anders. Er zijn nu al dure therapieën voor bijvoorbeeld reuma en de ziekte van Crohn en die werken vaak maar bij een klein deel van de patiënten. Óf ze werken, ontdek je bovendien pas na enige tijd. Met genoomonderzoek kun je vooraf beter voorspellen bij wie een middel wel of niet aanslaat. Bovendien hoop ik dat we medicijnen kunnen ontwikkelen die bij bepaalde groepen mensen aangrijpen op het gezamenlijke mechanisme van auto-immuunziekten. Dan kun je dus met hetzelfde genotype-specifieke middel zowel diabetes type 1 als reuma als MS behandelen.'

## CISCA WIJMENGA (1964)

- 1988 Studeert af als molecuulair bioloog in Groningen
- 1993 Promoveert cum laude aan de Universiteit Leiden
- 1996 Begint als universitair (hoofd) docent aan UMC Utrecht een eigen onderzoeksgroep humane genetica
- 2004 Benoemd tot hoogleraar humane genetica in Utrecht
- 2007 Benoemd tot hoofd van de afdeling Genetica en hoogleraar humane genetica aan UMC Groningen
- 2015 Wint de Spinozapremie

### **Wat vindt u als coeliakie-expert van de antiglutenhype?**

'Persoonlijk denk ik dat glutenvrij eten in het algemeen leidt tot een gezondere levensstijl en dat is uiteraard prima. Een ander voordeel is dat er meer glutenvrije producten komen voor coeliakiepatiënten en dat glutenvrij eten bekender wordt. Aan de andere kant lopen patiënten het risico dat er steeds meer glutenarme producten op de markt komen als glutenvrij. Voor een glutenvrijder maakt dat weinig uit, maar voor een coeliakiepatiënt kan dat wel een probleem zijn.'

### **Waarvoor wilt u de Spinozapremie gebruiken?**

'Liefst voor het onderzoek naar het samenspel tussen genen en omgevingsfactoren. Het lastige is alleen dat 2,5 miljoen daarvoor eigenlijk niet genoeg is. Gelukkig heb ik de hele zomer om daar iets op te verzinnen. Bij de uitreiking op 14 september moet ik een globaal plan presenteren.' ■

**web**  
Eerdere artikelen over dit onderwerp vindt u op [medischcontact.nl](http://medischcontact.nl).