

# Prof.dr. Cisca Wijmenga over haar baanbrekend onderzoek naar coeliakie: **‘Maar er is nog een lange weg te gaan’**

Vijf jaar geleden won prof.dr. Cisca Wijmenga de prestigieuze Spinozaprijs voor de genetische ontrafeling van coeliakie. Zij ontdekte dat mensen met coeliakie een verhoogd risico hebben op andere auto-immuunziekten zoals reuma, MS en de ziekte van Crohn. Vorig jaar werd Wijmenga rector magnificus aan de Rijksuniversiteit Groningen. Alle reden voor een interview met deze topwetenschapper op bestuurlijk topniveau.

TEKST ANGELA SEVERS (SCRIPTUM) FOTO MICHEL CAMPFENS

**C**oeliakie is een complexe erfelijke ziekte. Niet iedereen die een erfelijke aanleg voor coeliakie heeft, krijgt het uiteindelijk. Er moeten dus omgevingsfactoren zijn die beschermen tegen het ontstaan van deze auto-immuunziekte. Wijmenga doet al 25 jaar wetenschappelijk onderzoek naar coeliakie. In 2015 werd haar werk bekroond met de Spinozaprijs, ook wel de Nederlandse Nobelprijs genoemd. Wijmenga ontdekte onder andere dat mensen met coeliakie een verhoogd risico hebben op andere auto-immuunziekten, zoals diabetes type 1, reuma, MS en de ziekte van Crohn.

## **Auto-immuunziekten**

Wijmenga: ‘Al deze auto-immuunziekten hebben een gemeenschappelijke genetische basis, die zich telkens anders uit. Bij coeliakie laat het lichaam een afweerreactie zien tegen gluten, bij diabetes type 1 tegen de eilandjes van Langerhans en bij MS tegen zenuwcellen.’ Wijmenga hoopt dat haar en ander onderzoek uiteindelijk leiden tot een medicijn tegen auto-immuunziekten, maar ze tempert meteen hooggespannen verwachtingen: ‘Wat zou het mooi zijn als we zouden weten hoe we die gezamenlijke genetische basis kunnen aanpakken. Maar er is nog een lange

weg te gaan. Ik doe nu 25 jaar onderzoek naar coeliakie. In al die tijd zijn we slechts mini-stapjes verder gekomen. Hoe meer we leren, hoe complexer het wordt.’

## **Rol darmbarrière bij coeliakie**

Wijmenga vergelijkt coeliakie met een enorme puzzel, waarvan het totaalplaatje nog niet te zien is. Alleen de puzzelstukjes aan de randen zijn gelegd. Wijmenga: ‘Zo weten we bijvoorbeeld nog steeds niet waar het precies misgaat bij coeliakie. Wel weten we dat gluteneiwitten de darmbarrière kunnen passeren. Maar hoe ze dat doen is nog niet bekend. Glippen ze tussen de darmepitheelcellen door en is er dus sprake van een “leaky gut”? Of zit er een receptor op de darmcel die gluteneiwitten naar binnen transporteert? En de grote vraag is ook wáár gluten problemen veroorzaken. Is dat al vóór het passeren van de darmbarrière of pas ná opname door de darm?’

## **Mini-darmpjes op chip**

Deze vragen probeert Wijmenga te beantwoorden met een nieuw, geavanceerd darmmodel, bestaande uit mini-darmpjes op zogenaamde chips. Wijmenga: ‘Voor coeliakie is er geen echt goed diermodel en bij mensen is het niet ethisch om dit invasieve onderzoek uit te voeren. Daarom zijn we



## Prof.dr. Cisca Wijmenga

**1988** Afgestudeerd als bioloog aan Rijksuniversiteit Groningen

**1993** Cum laude gepromoveerd aan Leiden University (“Faciocapulo humeral muscular dystrophy: form genetic mapping towards gene cloning”)

**1993-1995** Postdoc bij het National Human Genome Research Institute in de Verenigde Staten

**1995-2003** Universitair hoofddocent Biomedical Genetics aan UMC Utrecht

**2003-2007** Hoogleraar humane genetica aan UMC Utrecht

**2007-heden** Hoogleraar medische genetica aan Rijksuniversiteit Groningen

**2012** Treedt toe tot de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW)

**2015** Wint Spinozaprijs voor genetische ontrafeling van coeliakie

**2007-2017** Hoofd van de afdeling Genetica van het UMCG

**2019-heden** Rector Magnificus van Rijksuniversiteit Groningen





heel blij dat het ons onlangs - als tweede onderzoeksgroep in de wereld - is gelukt om een darmmodel op een chip te maken.' Op dit moment zijn er 6 mini-darmpjes: 3 met darmcellen van coeliakiepatiënten en 3 met darmcellen van mensen die geen coeliakie hebben. Wijmenga: 'Hiermee kunnen we gaan onderzoeken wat er precies gebeurt als de darm in aanraking komt met gluten of als de darmbarrière is veranderd bij coeliakie.'

### **Geen alternatief voor glutenvrij dieet**

Zo'n darmmodel kan ook gebruikt worden om het effect van medicijnen te onderzoeken. Verwacht Wijmenga dat er voor mensen met coeliakie in de toekomst medicijnen zullen komen die een glutenvrij dieet overbodig maken? Ze antwoordt direct en duidelijk: 'Hier moet ik echt iets aan verwachtingsmanagement doen. Het is heel frustrerend voor patiënten, maar ik denk niet dat we ooit helemaal afkomen van een glutenvrij dieet. Als je in ons huidige medische systeem een nieuwe behandelmethode wilt ontwikkelen, dan moet dat namelijk altijd beter zijn dan de huidige methode. En een glutenvrij dieet is heel ingrijpend, maar ook veilig en het werkt heel goed. Het is heel moeilijk om deze gouden standaard met een medicijn te verbeteren.' Wijmenga ziet voor medicijnen eerder een preventieve rol weggelegd. En dan vooral voor preventie van auto-immuunziekten in het algemeen: 'We zouden onderzoek kunnen richten op de ontwikkeling van medicijnen die

ingrijpen op de gemeenschappelijke genetische basis van auto-immuunziekten waaronder coeliakie. Dan kunnen we misschien de kans op het tot ontwikkeling komen van deze ziekten verkleinen. Maar nogmaals: daar is nog een heel lange weg te gaan.'

### **Wisselwerking genen en omgeving**

Over de genetische achtergrond van coeliakie is wel al veel bekend: er zijn inmiddels 40 genen geïdentificeerd, die van invloed zijn op het ontstaan van coeliakie. Een heel belangrijk gen is het zogenoemde human-leukocytenantigeen HLA-DQ2 of HLA\_DQ8. Wijmenga: 'Alle mensen met coeliakie zijn drager van dit gen. Maar het gen komt ook voor bij mensen die geen coeliakie hebben. Van de Nederlandse bevolking is 30 procent drager van het gen, maar slechts 5 procent van de dragers heeft coeliakie. Dus niet iedereen met het HLA-DQ2/8 risicogenen voor coeliakie krijgt deze ziekte. De andere genetische factoren zijn ook van belang maar er moet ook iets in de omgeving zijn, dat tegenwicht biedt tegen de genetische aanleg.'

### **Oorzaak of gevolg**

Volgens Wijmenga kan zo'n preventieve werking zitten in bijvoorbeeld doorgemaakte infecties, de leefstijl of het darmmicrobioom. Omgevingsfactoren die een rol spelen, probeert ze nu in kaart te brengen met hulp van Lifelines, de grootste biobank in Nederland (zie kader). Van ongeveer 10.000 deelnemers aan Lifelines zijn ook ontlastingsmonsters verzameld en zijn er extra vragenlijsten afgenomen over de darmgezondheid. Wijmenga: 'Zo kunnen we het

## Lifelines

De biobank Lifelines is door het UMCG en de Rijksuniversiteit Groningen in 2006 gestart met als doel data te verzamelen voor onderzoek naar gezonder oud worden. Er doen 167.000 deelnemers uit Noord-Nederland (Drenthe, Friesland, Groningen) aan mee en die worden 30 jaar gevolgd. Om de 5 jaar worden monsters van de deelnemers verzameld, zoals bloed, urine en DNA en worden metingen verricht zoals BMI, bloeddruk en hartfilmpjes, longfunctie en cognitieve testen. Ook worden om de anderhalf jaar vragenlijsten afgenomen. Zo bevat Lifelines informatie over genen, gezondheid, leefomstandigheden, voeding en leefstijl. Deze big data worden onder meer gebruikt om te onderzoeken welke factoren beschermen tegen het ontstaan van ziekten als coeliakie.

darmmicrobioom van al deze mensen in kaart brengen. We weten al dat het darmmicrobioom van zieke mensen sterk afwijkt van dat van gezonde mensen. Daarbij is altijd een belangrijke vraag of er sprake is van oorzaak of gevolg. Verandert je darmmicrobioom en word je daardoor ziek? Of word je eerst ziek en verandert daardoor je darmmicrobioom?’

### **Darmbacteriën en diabetes type 2**

Vorig jaar heeft de onderzoeksgroep van Wijmenga voor het eerst een causaal verband aangetoond tussen een verandering van het darmmicrobioom en het ontstaan van diabetes type 2. Vooral bacteriesoorten die het korteketen-vetzuur butyraat produceren, bleken daarbij een rol te spelen. Hoe minder van deze butyraatproducerende bacteriën in de darmen, hoe groter de kans op diabetes type 2.<sup>1</sup> In dit onderzoek is gebruik gemaakt van speciale statistische analyses, ook wel Mendeliaanse randomisatie genoemd. Wijmenga: ‘Dat doe je niet even op een gewone computer, want het gaat om ontzettend veel gegevens. Voor het analyseren van deze big data zijn speciale computers nodig. Wij

## **Hoe minder butyraat- producerende bacteriën in de darmen, hoe groter de kans op diabetes type 2**

maken daarbij gebruik van de supercomputers van de sterrenkundigen van de Rijksuniversiteit Groningen.’ Dezelfde methode gebruikt de onderzoeksgroep van Wijmenga nu voor het vinden van relaties tussen het darmmicrobioom en ziekten als coeliakie, chronische inflammatoire darmziekten en het prikkelbare darmsyndroom. Over 2 à 3 jaar verwacht Wijmenga de eerste publicaties hierover.

### **Het darmmicrobioom optimaliseren**

Het wordt in ieder geval steeds duidelijker dat het darmmicrobioom één van de factoren is die een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van ziekten. Volgens Wijmenga een hele belangrijk bevinding: ‘Aan een erfelijke aanleg kun je niet zoveel doen, maar je darmmicrobioom kun je wel beïnvloeden.’ Zo heeft de onderzoeksgroep van Wijmenga eerder al relaties gevonden tussen voeding en de samenstelling van het darmmicrobioom.<sup>2</sup> Wijmenga: ‘Sommige voedingsmiddelen gaan gepaard met een grotere diversiteit van de bacteriën in het microbioom, wat als gezond wordt beschouwd. Dat geldt niet alleen voor groente en fruit,



## ‘Aan een erfelijke aanleg kun je niet zoveel doen, maar je darmmicrobioom kun je wel beïnvloeden’

maar ook voor koffie, thee, rode wijn, karnemelk en yoghurt. Bier, frisdrank en volle melk blijken juist samen te hangen met een minder divers darmmicrobioom. In het algemeen gaat een mediterrane voeding gepaard met een gezond microbioom, terwijl een Westerse voeding met veel bewerkte voedingsmiddelen gepaard gaat met een ongezonde samenstelling.’ Dat laatste geldt ook voor bepaalde medicijnen. Wijmenga: ‘Van antibiotica wisten we al dat ze een nadelig effect hebben op het darmmicrobioom, maar dat blijkt ook te gelden voor bijvoorbeeld maagzuurremmers en antidepressiva.’ Door te letten op voeding en medicijngebruik is het darmmicrobioom dus te optimaliseren. Het is echter nog niet duidelijk wat dit betekent voor de preventie of behandeling van ziekten als coeliakie.

### Nieuwe uitdaging

Wijmenga is nationaal en internationaal een van de meest vooraanstaande onderzoekers op het gebied van genetica.

### Glutengevoeligheid: een hype?

Sommige mensen hebben geen coeliakie, maar zeggen toch klachten te krijgen van gluten. Wijmenga weet niet of er sprake is van een hype of dat het fenomeen echt bestaat: ‘Als mensen gluten weglaten, verandert hun voeding ook. Ze gaan vaak gezonder eten en krijgen minder geraffineerde koolhydraten binnen. Misschien voelen ze zich daardoor beter? Kortom: is het gluten of is het de hele voeding?’ Alle aandacht voor gluten heeft volgens Wijmenga wel een nadeel: ‘Er komen steeds meer glutenvrije producten op de markt, ook van producenten die daar minder ervaring mee hebben. Het is de vraag of al deze producten echt glutenvrij zijn. Voor iemand met glutengevoeligheid is dat niet zo’n probleem, maar sommige mensen met coeliakie kunnen echt heel heftig reageren op maar een klein spoortje gluten.’



Ze doet al 30 jaar onderzoek en staat sinds 2014 op de lijst van de 1 procent meest geciteerde onderzoekers wereldwijd. Toch kreeg haar indrukwekkende onderzoekscarrière onlangs een andere wending. In september 2019 werd Wijmenga rector magnificus aan Rijksuniversiteit Groningen. Wijmenga: ‘Na 30 jaar onderzoek heb ik nu een nieuwe uitdaging. Ik ben nog wel 1 dag per week als hoogleraar betrokken bij het onderzoek, maar sta niet meer aan het roer.’ Ze heeft er alle vertrouwen in dat haar opvolgers het onderzoek voortvarend voortzetten en de puzzel van coeliakie stukje bij beetje zullen leggen. ‘Ik blijf het op de voet volgen.’

### Referenties

- 1 Sanna S. et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature genetics*. Nat Genet. 2019;51(4):600-605
  - 2 Zernakova A. et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016;352(6285):565-569
- Extra Overzichtsartikel over mini-darmpjes en coeliakie: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640619836057>